# ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ІМ. В. І. ВЕРНАДСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

## ПІЛЕЦЬКА КСЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 541.49:546.719

### **ДИСЕРТАЦІЯ**

# КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ Re(I) З 9-МЕТИЛАДЕНІНОМ, АМІНОКИСЛОТАМИ ТА ПОХІДНИМИ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ 02.00.01 – неорганічна хімія 10-Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Tuny Пілецька К.О.

Науковий керівник Штеменко Олександр Васильович, доктор хімічних наук, професор

Дніпро – 2017

#### АНОТАЦІЯ

Пілецька К.О. Координаційні сполуки Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, дослідженню будови i властивостей координаційних сполук Re(I) з 9-метиладеніном, протеїногенними амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу. Вперше синтезовано та виділено в індивідуальному виді 17 нових комплексних сполук ренію(І). Склад і будова одержаних комплексних сполук встановлені методами елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Для шести комплексів будову рентгеноструктурного встановлено за допомогою прямого аналізу на монокристалі.

Взаємодією триакватрикарбонілреній(I) броміду з 9-метиладеніном у воднометанольному розчині в інертній атмосфері вперше синтезовано акватрикарбоніл-9-метиладенінреній(I) бромід. Склад та будову комплексної сполуки вивчали за допомогою мас-спектрометрії, IЧ- та ПМР спектроскопії, елементного аналізу та термічних досліджень. Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що координація 9-метиладеніну до атому Re(I) відбувається через аміногрупу та N7-атом піримідинового кільця. Крім того у комплексі присутні три карбонільні групи у *fac* конфігурації та одна молекула води. Одержані данні вказують на можливість взаємодії ядра fac-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> з молекулою ДНК.

Вперше синтезовано трикарбонільні комплекси ренію з такими бідентатними протеїногенними амінокислотами (АК1), як аланін, валін, лейцин, серин, треонін, фенілаланін, та тридентатними протеїногенними амінокислотами (АК2), як метіонін, аспарагін та цистеїн. Під час синтетичної роботи як розчинник використовувалась вода, щоб наблизити умови синтезу до умов у біологічних систем. Синтез нових ренієвих комплексів проводили шляхом взаємодії триакватрикарбонілреній(І) броміду з відповідною амінокислотою у воднометанольному розчині в інертній атмосфері. Через погану розчинність фенілаланіну та цистеїну у воді, комплекси з цими амінокислотами одержували за описаною вище методикою, але з додаванням K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для підвищення розчинності амінокислоти.

Склад та будову одержаних комплексних сполук з амінокислотами вивчали за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР спектроскопії, та мас-спектрометрії. Комплекси [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] та Re(CO)<sub>3</sub>Met], де Val = валін, Met = метіонін, дослідили за допомогою рентгеноструктурного аналізу на монокристалі.

В результаті проведених досліджень встановлено, що координація аланіну, валіну, лейцину, серину, треоніну та фенілаланіну з ядром fac-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> відбувається через аміно та карбоксильну групи. Крім того у комплексі присутня координована молекула води. Метіонін, аспарагін та цистеїн виступають як тридентатні ліганди і у координації окрім аміно та карбоксильної групи приймає участь третя функціональна група, що містить N або S атом. Також у комплексах з амінокислотами присутні три карбонільні групи у *fac* конфігурації.

Результати досліджень взаємодії комплексів Re(I) з протеїногенними амінокислотами дозволяють припустити, що карбоніли Re(I) спроможні до координації з пептидами та білками.

Взаємодією пентакарбонілреній(І) броміду з похідними 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазолу в інертній атмосфері у бензолі вперше одержано комплекси складу [Re(CO)<sub>3</sub>LBr], де L = органічний ліганд, що є похідною1,2,4-тріазолу.

В ІЧ-спектрах нових комплексних сполук спостерігали дві інтенсивні смуги на ділянці 2035-1910 см<sup>-1</sup>, які відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням СО груп, що знаходяться у *fac*-конфігурації.

За даними рентгеноструктурного аналізу комплекси мають молекулярну будову, де атом ренію має трохи викривлене октаедричне оточення лігандами, а саме три карбонільні групи, що знаходяться у *fac*-конфігурації відносно Re(I), два

нітрогени бідентатного органічного ліганду та бромідний ліганд. Похідні 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазолу мають два конкуруючі донори триазолу  $N^2$  та  $N^4$ . В усіх трьох випадках координація відбулася через  $N^2$ -атом триазолу.

Результати досліджень фотофізичних властивостей комплексів ренію(І) з похідними 1,2,4-триазолу вказують на те, що синтезовані комплексні сполуки, є потенційно хорошими люмінофорами через те, що мають:

1 досить велику квантову ефективність люмінесценції, що дозволяє використовувати досить низькі концентрації речовин, та отримувати інтенсивні сигнали.

2 зсув Стокса > 140 нм, завдяки чому можна виділити сигнал на фоні випромінювань біомолекул у живому організмі.

3. відносно тривалий час життя (95-1053 нс для твердих і 85-415 нс в розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), що сприяє проведенню більш тривалого вимірювання, та виділити сигнал на фоні автофлуорисценції.

Зa результатами досліджень фотофізичних властивостей найбільш перспективною сполукою для виготовлення біомаркерів € комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br]. Дослідження стійкості цієї сполуки проводили в умовах близьких до умов у живому організмі (pH=7,4), шляхом фіксації електронних спектрів поглинання цієї сполуки у розчині етанол/фосфатний буфер (1:2). За добу інтенсивність максимуму поглинання зменшилась усього на 4,5 %, що свідчить про доволі високу стійкість даної комплексної сполуки за наведених умов та дозволяє говорити про можливість використання цієї речовини для досліджень у біологічних системах.

Розроблена методика одержання потенційних біомаркерів на базі трикарбонільного комплексу ренію(І) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою (MebpyCOOH) шляхом приєднання до нього біомолекул за допомогою пептидного синтезу.

Комплекс складу [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br], з некоординованою карбоксильною групою, яка необхідна для приєднання до неї пептиду, одержали взаємодією пентакарбонілреній(I) броміду з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-

карбоновою кислотою у бензолі в інертній атмосфері. У мас-спектрі комплексу ренію(І) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою спостерігали патерн, який за масою та ізотопним складом відповідає іону [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOH]<sup>+</sup>, що свідчить про приєднання MebpyCOOH до ренію.

Результати ІЧ-спектроскопії комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br], вказують на присутність трьох карбонільних груп у *fac*-конфігурації відносно атому ренію, та некоординованої карбоксильної групи.

Методом твердофазного пептидного синтезу з використанням fmocзахищених амінокислот одержано транспортний, рецепторний нейропептид [Leu<sup>5</sup>]-енкефалін (enk). Приєднання пептиду до трикарбонільного комплексу ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоксильною кислотою провели у розчині з використанням активаторів НАТU (гексафторфосфат2-(7-аза-1H-бензотриазол-1іл)-1,1,3,3-тетраметилуронія) та DIPEA (диізопропілетиламін) у DMF (N,Nдиметилформаміді).

Аналіз продуктів реакції [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] з енкефаліном за допомогою HPLC (високоефективної рідинної хроматографії) показав утворення нового продукту. У мас-спектрі продукту взаємодії [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] з енкефаліном спостерігали патерн, який за масою та ізотопним складом відповідає іону [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCO-enk]<sup>+</sup>, що підтверджує приєднання енкефаліну до ренієвого комплексу.

За допомогою пептидного синтезу у розчині з використанням активатора НАТU можливо приєднання інших пептидів до комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br]. Змінюючи пептиди у біокон'югаті можна впливати на розподіл люмінофору у клітинах та тканинах живих організмів.

Розроблені методи синтезу можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого синтезу як комплексів ренію(І) з іншими лігандними системами, так і технецієвих аналогів цих сполук. Синтезовані трикарбонільні комплекси Re(І) з похідними 1,2,4-триазолу можуть знайти застосування у якості люмінофорів у матеріалах для техніки та у якості біологічних маркерів у біомедицині. Розроблена методологія приєднання пептидів до люмінесцентного комплексу ренію(І) дозволить одержати нові біомаркери, які можуть бути цілеспрямовано доставлені до клітин або тканин, що досліджуються.

Результати досліджень використані при підготовці лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей ВНЗ.

*Ключові слова:* координаційні сполуки, трикарбонільні комплекси ренію(I), амінокислоти, пептиди, 1,2,4-триазол, синтез, кристалічна структура, люмінесценція.

#### **SUMMARY**

# Piletska K. O. Coordination compounds of Re(I) with a 9-methyladenine, aminoacids and 1,2,4-triazole derivatives. – Manuscript.

Thesis for the degree of candidate of chemical sciences the specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – State Higher Education Institution "Ukrainian State University of Chemical Technology", Dnipro, Institute of General and Inorganic Chemistry. V.I. Vernadsky, Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to the synthesis and study of the structure and properties of coordination compounds Re(I) with 9-methyladenin, amino acids and derivatives of 1,2,4-triazole. For the first time, 17 new complexes of rhenium(I) in the individual form were synthesized. The composition and structure of the obtained complex were estimated by the methods of elemental analysis, IR-, NMR spectroscopy and mass-spectrometry. For six complexes the structure was established by direct X-ray diffraction analysis.

For the first time by the interaction of  $[Re(CO)_3(H_2O)_3]Br$  with 9-methyladenin (MeA) in water/methanol solution and in an inert atmosphere  $[Re(CO)_3(H_2O)_3MeA]Br$  was synthesized. The composition and structure of complex compounds were studied by mass-spectrometry, IR and NMR spectroscopy, elemental analysis and thermal studies. As a result it was found that 9-methyladenine coordinate to Re(I) atom occurs through

amino-group and N7 atom of the pyrimidine ring. Also in the complex three carbonyl groups in the *fac*-configuration and one molecule of water are present. This results show the possibility of the interaction of the *fac*-Re(CO)<sub>3</sub>+-core with molecule of DNA through adenine.

For the first time tricarbonyl rhenium complexes with bidentate proteinogenous amino acids (AK1) as alanine, valine, leucine, serine, threonine, phenylalanine, and tridentate proteinogenous amino acids (AK2) as methionine, cysteine and asparagine was synthesized. For approach of conditions to biological systems the water was used as a solvent. By interaction of the triaquatrikarbonilrhenium(I) bromide with appropriate amino acid in water/methanol solution in the inert atmosphere the new complexes were obtained. Because the cysteine and phenylalanine have a poor solubility in the water systems  $K_2CO_3$  was added to the reaction mixture.

The composition and structure of complex compounds with amino acids were estimated using elemental analysis, IR, NMR spectroscopy and mass spectrometry. Complexes [ $Re(CO)_3(H_2O)Val$ ] and [ $Re(CO)_3Met$ ], where Val = valine, Met = methionine were examined by X-ray analysis.

As a result it was shown that coordination of alanine, valine, leucine, serine, threenine and phenylalanine with fac-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> core occurs through amino- and carboxyl groups. Also the coordinated molecule of water is present in the complex. Methionine, cysteine and asparagine are tridentate ligands and coordination of this amino acids occurs through amino-, carboxyl groups and third functional group that contains N or S atom. Also in these complexes three carbonyl groups in the *fac*-configuration are present.

This results show the possibility of the interaction of the fac-Re(CO)<sub>3</sub>+-core with peptides and proteins.

For the first time by the interaction of  $[Re(CO)_5Br]$  with 3-(pyridine-2-yl) -1,2,4triazole derivatives in the inert atmosphere in the benzene complexes  $[Re(CO)_3LBr]$  (L = 1,2,4-triazole derivative) were obtained. In the IR spectra of new complex compounds two intense bands of asymmetric and symmetric stretching vibrations of CO groups in the *fac*-configuration in the 2035-1910 cm<sup>-1</sup> were observed.

According to X-ray diffraction analysis complexes have a molecular structure where Rhenium atom has a slightly distorted octahedral environment of ligands (three carbonyl groups that are in fac-configuration relative to Re(I), two nitrogen atoms of organic ligand and bromide ligand. The 3-(pyridine-2-yl)-1,2,4-triazole derivatives have two competitive triazole-N2 and N4 donors. The coordination occurs through N2 -atom of triazole.

Research of luminescent properties of rhenium(I) complexes with 1,2,4-triazole derivatives shows the potential of these compounds as biomarkers because they have:

1. Quite large quantum efficiency of luminescence, which allows to using relatively low concentrations of substances, and receiving intensive signals.

2. Stokes shift > 140 nm, that gives the possibility to receive the signal and cellular autofluorescence can be cut out easily.

3. Relatively long lifetime (95-1053 ns for solid complexes and 85-415 ns for solution of complexes in  $CH_2Cl_2$ ), that's why time-gated measurement are applicable, and consequently *e.g.* cellular autofluorescence can be removed more easily.

As a result it was shown that the most promising compound for the making of biomarkers is the rhenium(I) complex with 5-(2-hydroxyphenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazole. The stability of this compound was studied under conditions similar to the conditions of the human body (pH = 7,4), by fixing the electronic absorption spectra of this compound in a solution of ethanol/phosphate buffer (1: 2). As a result, it was shown that the complex is decomposed only on 4.5% per day, which makes it suitable for use in biological systems.

The method of obtaining potential biomarkers based on tricarbonyl rhenium(I) complex with a 4-methyl-2,2'-bipyridine-4'-carboxylate by the addition of biomolecules by peptide synthesis was developed.

The complex [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH) Br], with uncoordinated carboxyl group, that are necessary for attachment of peptide was obtained by the interaction of

[Re(CO)<sub>5</sub>Br] with 4-methyl-2,2'-bipirydyn-4'-carboxylic acid in benzene in the inert atmosphere. In the mass spectrum of the rhenium(I) complex with 4-methyl-2,2'-bipirydyn-4'-carboxylic acid the pattern with mass and isotopic composition that corresponds to the [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOH]<sup>+</sup> ion was observed, that indicates the attachment of MebpyCOOH to rhenium.

The results of IR spectroscopy of the complex  $[Re(CO)_3(MebpyCOOH)Br]$  show the presence of three carbonyl groups in *fac*-configuration and uncoordinated carboxyl group.

By the method of solid-phase peptide synthesis using fmoc-protected amino acids transport, receptor neuropeptide [Leu5]- enkephalin (enk) was obtained. The attaching of the peptide to  $[Re(CO)_3(MebpyCOOH)Br]$  was held in solution with activators HATU and DIPEA in DMF.

The results of HPLC (high performance liquid chromatography) analysis of the reaction mixture of interaction  $[Re(CO)_3(MebpyCOOH)Br]$  with enkephalin showed formation of new product. In the mass spectrum of this product pattern with the mass and isotopic composition that corresponds to the  $[Re(CO)_3MebpyCO-enk]^+$  ion was observed, which confirms accession of the enkephalin to the rhenium complex.

By using of the peptide synthesis in solution, activator HATU are possible to obtain [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] complex with other peptides. Different peptides in bioconjugate change the distribution of marker in the cells and tissues of living organisms.

The methods of synthesis that was developed can be used to further desired synthesis of the rhenium(I) complexes with other ligand systems and technetium analogues of these compounds. The carbonyl Re(I) complexes with 1,2,4-triazole derivatives that was synthesized can be used as luminophore in materials for engineering and as biological markers in biomedicine. The methodology of attachment of the peptide to the fluorescent rhenium (I) complex will allow to obtain new biomarkers that can be targeted delivered to investigated cells or tissues.

The results of research were used in the preparation of lectures for students of chemical specialties in universities.

*Keywords:* coordination compounds, tricarbonyl rhenium(I) complexes, amino acids, peptides, 1,2,4-triazole, synthesis, crystal structure, luminescence.

#### Список публікацій здобувачки:

- 1. Пилецкая К. А., Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I) с 9метиладенином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко // Украинский химический журнал. – 2012. – Т. 78. – № 11–12. – С. 31–34.
- 2. Пилецкая К. А., Получение трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. 2012. №4. С. 118–120.
- Piletska, K. Crystal structure of bromido-*fac*-tricarbonyl-[5-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-k<sup>2</sup> N,N']rhenium(I) / K. Piletska, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Cryst. 2014. Vol. E70.– P. 587–589.
- Piletska, K. O. *fac*-Tricarbonyl rhenium(I) complexes of triazole-based ligands: Synthesis, X-ray structure and luminescent properties / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. N. Gusev, V. F. Shul'gin, A. V. Shtemenko // Polyhedron – 2015 – Vol. 102 – P. 699 – 704.
- Piletska, K. O. Crystal structure of *fac*-aquatricarbonyl[(S)-valinatoj2N,O]rhenium(I)) / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Cryst. 2016. – Vol. E72. – P. 590–592.
- Пілецька К. О., Синтез та будова трикарбонільного комплексу ренію(І) З 4метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою / К.О. Пілецька, О.В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т1(110). – С. 23–26.
- Пилецкая, К. А. Синтез трикарбонильного комплекса рения с 9метиладенином. / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // V Міжнар. Наук.-техн. конфер. : тези допов. V Міжнародної науково-технічної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія і сучасні технології» – Дніпропетровськ. – 2011. – С. 48.
- 8. Пилецкая, К. А. Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеїном / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // Х Всеукр. конфер. : тези допов.

X Всеукр. конфер. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – X., 2012. – С. 87.

- Пілецька, К.О. Синтез та дослідження координаційних сполук ренію(І) з сульфурвмісними амінокислотами / К. О. Пілецька, Д. В. Бобухов, О. В. Штеменко // XIV наук. Конфер. : тези допов. XIV наук. Конфер. «Львівські хімічні читання». – Львів. – 2013. – С Н68.
- 10.Пілецька, К.О. Взаємодія трикарбонільного комплексу ренію(І) [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] з енкефаліном. / К. О. Пілецька, О. В. Штеменко XIX Українська конфер. : тези доповідей XIX Української конфер. з неорг. хімії за участю закордонних учених. – Одеса. – 2014. – С. 60.

## **3MICT**

АНОТАЦІЯ	.2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	.15
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	20
1.1 Структурні і фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(І)	20
1.1.1 Будова трикарбонільних комплексів ренію(І)	20
1.1.2 Фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(І)	. 23
1.2 Похідні 1,2,4-триазолу як ліганди	.30
1.3 Синтез трикарбонільних комплексів ренію(І) з біомолекулами та їх похідними.	·31
1.4 Пептиди, як вектори або молекули-носії	35
1.5 Дослідження біологічної активності трикарбонільних комплексів ренію(І)	27
	• 37
1.6 Висновки до розділу	.38
<b>РОЗДІЛ 2</b> ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1 Реактиви	40
2.2 Синтез вихідних ренієвих сполук	.41
2.3 Методи дослідження синтезованих сполук	. 42
2.4 Висновки до розділу	.46
РОЗДІЛ З ВЗАЄМОДІЯ ТРИКАРБОНІЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ РЕНІЮ(І) З МОЛЕКУЛАМИ, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ ДНК, ПЕПТИДІВ ТА БІЛКІВ	47
3.1 Взаємодія [Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ]Br з 9-метиладеніном	. 48

3.2 Взаємодія трикарбонільних комплексів ренію(І) з амінокислотами.	55
3.2.1 Синтез [Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)AK], де AK = аланін, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, серин,	
треонин	56
3.2.2 Синтез[Re(CO) <sub>3</sub> AK], де AK = цистеїн, метіонін, аспарагін	67
3.3 Висновки до розділу	75
<b>РОЗДІЛ 4</b> СИНТЕЗ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК – ПОТЕНЦІЙНИХ БІОМАРКЕРІВ	77
4.1 Синтез трикарбонільних сполук ренію(І) з лігандами, що є похідними 1,2,4 - триазолу	78
4.2 Розробка біомаркерів на основі трикарбонільних комплексів ренію(І) з біпіридином та його похідними	95
4.2.1 Синтез [Re(CO) <sub>3</sub> MebpyCOOHBr]	97
4.2.2 Синтез енкефаліну	103
4.2.3 Взаємодія [Re(CO) <sub>3</sub> MebpyCOOHBr] з енкефаліном	110
4.4 Висновки до розділу	114
ЗАКЛЮЧЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТОК А	131
ДОДАТОК Б мас-спектри синтезованих сполук	132
<b>ДОДАТОК В</b> HPLC дослідження сполук	136
ДОДАТОК Г Список поблікацій здобувачки	138

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АК	амінокислота
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЧ	інфрачервоний
ЯМР	ядерно магнітний резонанс
Ala	аланін
bpy	біпіридин
DCM	дихлорметан
DIPEA	диізопропілетиламін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
fac	фаціальна конфігурація
Fmoc	9-флуоренілметилоксикарбоніл
HATU	гексафторфосфат2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-
	тетраметилуронія
HOBt	гідроксибензотриазол
НОМО	вища зайнята молекулярна орбіталь
IL	перенесення заряду в середині ліганду
L	ліганд
Leu	лейцин
LMCT	перенесення заряду ліганд-метал
LUMO	нижча не зайнята молекулярна орбіталь
MLCT	перенесення заряду метал-ліганд
R	органічний радикал
Ser	серин
SPPS	твердофазний синтез пептидів
TFA	трифлуороцтова кислота
Thr	треонін
Val	валін

#### ВСТУП

#### Актуальність теми

Хімія координаційних сполук ренію та технецію набула широкого розвитку в останні роки. Це пов'язано з цілою низкою властивостей цих речовин, що можуть бути використані не тільки у техніці, а й у медицині.

Карбонільні комплекси ренію(І) 3 N-гетероциклічними лігандами проявляють фотофізичні властивості, що є цінними для візуалізації патологічних клітин та процесів. Висока інтенсивність та квантовий вихід люмінесценції цих комплексних сполук дозволяють за не високої концентрації речовини зафіксувати сигнал, а великий зсув Стокса та тривалість життя люмінесценції допомагають виділити сигнал на фоні автофлюоресценції клітин. Крім того ядро fac-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> є дуже стійким та нетоксичним для організму, що дозволяє використовувати комплекси на його основі у біологічних системах. Саме тому розробка методів комплексів ренію(І) з N-гетероциклічними лігандами синтезу нових та дослідження їх фотофізичних властивостей є досить актуальними у сучасній координаційній хімії.

Оскільки люмінесцентні мітки використовуються у біологічних системах, важливим є вивчення взаємодії сполук ренію(I) з біомолекулами. У літературі багато свідчень про біологічну активність комплексів на основі ядра fac-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup>, проте дані про хімічну взаємодію ренію(I) з біомолекулами майже відсутні. Саме тому дослідження процесів координації карбонілвмісних комплексів ренію(I) з протеїногенними амінокислотами та основами, що входять до складу ДНК, є доцільними, а результати досліджень будови цих сполук вкаже на потенційні сайти зв'язування атому Ренію з пептидами, білками та ДНК. Такий масив даних дозволить синтезувати біомаркери, що можуть бути специфічно доставлені до клітин або тканин.

#### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний

i частиною наукових досліджень університет» € кафедри V рамках держбюджетних НДР: «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (№ 0108U001161, 2008-2010 pp.), «Кластерні держреєстрації сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів (№ держреєстрації 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (№ держреєстрації 0114U002488, 2014-2016 pp.).

#### Мета та задачі дослідження

роботи £ будови Метою синтез, встановлення та властивостей координаційних сполук Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу як потенційних люмінофорів, біологічних маркерів та терапевтичних засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

– розробити методики синтезу та встановити склад, будову і властивості трикарбонільних комплексів ренію(І) з 9-метиладеніном та амінокислотами, що входять до складу білків;

– синтезувати карбонільні комплекси ренію(І) з похідними 3-(піридин-2-іл) 1,2,4-триазолу та вивчити їх фотофізичні властивості;

– розробити методологію введення біомолекул до трикарбонільного комплексу ренію(І) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою, який проявляє люмінесцентні властивості.

Об'єкт дослідження – процес взаємодії карбонільних сполук ренію(І) з різними лігандними системами.

Предмет дослідження – синтез, особливості будови молекул, хімічні та спектральні властивості трикарбонільних комплексних сполук ренію(І) з різними лігандними системами.

#### Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач використовували наступні методи дослідження: ІЧ-, ЯМР- спектроскопія, мас-спектрометрія (для встановлення складу та будови синтезованих сполук); люмінесцентна спектроскопія (для фотофізичних властивостей); елементний аналіз. визначення термогравіметричний аналіз (для встановлення складу синтезованих сполук); рентгеноструктурний аналіз (для встановлення кристалічної будови); високоефективна рідинна хроматографія (для підтвердження утворення нової сполуки).

#### Наукова новизна одержаних результатів

Вперше синтезовані та виділені в індивідуальному стані 17 координаційних сполук на основі карбонілів Re(I). Були досліджені спектральні характеристики синтезованих сполук, методом прямого рентгеноструктурного аналізу на монокристалі встановлено молекулярну будову шістьох комплексних сполук.

Розроблено методику синтезу, за допомогою якої вперше було одержано трикарбонільний комплекс Re(I) з 9-метиладеніном, що свідчить про можливість координації ядра fac- $\text{Re}(\text{CO})_3^+$  до молекули ДНК через аденін. За допомогою удосконаленої методики вперше синтезовані комплекси Re(I) з важкорозчинними у воді амінокислотами. Результати дослідження взаємодії сполук ренію(I) з протеїногенними амінокислотами дозволяють припустити, що трикарбонільні комплекси Re(I) спроможні до координації з пептидами та білками. Вперше отримані трикарбонільні комплекси Re(I) з похідними 1,2,4-триазолу. Результати досліджень спектрально-люмінесцентних характеристик вказали на потенційну придатність використання цих сполук у якості біомаркерів. Розроблено методологію, за допомогою якої проведено селективне приєднання пептиду до комплексу [ $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}$ ], і ця нова сполука може бути використана як біомаркер.

#### Практичне значення одержаних результатів

Розроблені методи синтезу можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого синтезу як комплексів ренію(І) з іншими лігандними

системами, так і технецієвих аналогів цих сполук. Синтезовані трикарбонільні комплекси Re(I) з похідними 1,2,4-триазолу можуть знайти застосування у якості люмінофорів у матеріалах для техніки та у якості біологічних маркерів у біомедицині. Розроблена методологія приєднання пептидів до люмінесцентного комплексу ренію(I) дозволить одержати нові біомаркери, які можуть бути цілеспрямовано доставлені до клітин або тканин, що досліджуються.

Результати досліджень використані при підготовці лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей ВНЗ.

#### Особистий внесок здобувача

Особистий внесок здобувача полягає у зборі та аналізі літературних даних за темою дисертації, обранні способів вирішення поставлених наукових задач, синтезі координаційних сполук, проведенні експериментальних досліджень, та обробці одержаних даних, публікації результатів роботи.

Постановка цілей та задач дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання наукових положень та висновків, написання статей та тез проведені спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Штеменком О. В.

Рентгеноструктурні дослідження виконані д.х.н., с.н.с. Домасевичем К. В. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка).

Люмінесцентні дослідження виконані за участю д.х.н., проф. Шульгіна В. Ф. та к.х.н. Гусева О. М. (Таврійський національний університет імені В. І. Вернадського). Синтетична робота з енкефаліном та його приєднання до ренієвого комплексу проведені здобувачкою у Рурському університеті (м. Бохум, Німеччина) у дослідницькій групі проф. Метцлера-Нольте Н. Автор висловлює щиру подяку згаданим вище ученим.

#### Апробація результатів дисертації

Основні результати дослідження були представлені на наукових конференціях: V Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія і сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2011 р.); X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2012 р.); XIV наукова конференція «Львівські хімічні читання»

(Львів, 2013 р.); XIX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених (Одеса, 2014 р.).

#### Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у фахових наукових виданнях та 4 тези доповідей.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (119 найменувань) на 14 сторінках, чотирьох додатків. Загальний обсяг дисертації складає 142 сторінки друкованого тексту (з них 8 сторінок – додатки). Дисертація містить 25 таблиць та 66 рисунків (з них 11 рисунків у додатках).

# РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Структурні особливості і фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(I)

Число трикарбонільних комплексів ренію(І) широко виросло за останнє десятиліття, що робить *fac*-Re(CO)<sub>3</sub> ядро найпопулярнішим фрагментом реній карбонільних комплексів. Величезне число сполук з формулою *fac*-[Re<sup>I</sup>(CO)<sub>3</sub>L<sub>3</sub>]<sup>z</sup> є результатом великого інтересу до їхніх фотофізичних властивостей, з метою застосування в області біології [1-6]. Рисунок 1.1 показує огляд основних трикарбонільних комплексів ренію.



 X
 X = монодентатний, мононегативний ліганд

 X
 CO

 X
 Re

 CO
 L, L', L" = монодентатний нейтральний ліганд

 X
 L, L', L" = монодентатний нейтральний ліганд

 X
 L = бідентатний, мононегативний ліганд

 III
 X

 L
 L = бідентатний, нейтральний ліганд

 L
 L

 Re
 CO

 L
 L'

 X
 T

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L
 L

 L

Рисунок 1.1 – Основні структурні типи трикарбонільних комплексів ренію(I)

Ці типи металоорганічних сполук залежать від комбінації допоміжних лігандів, що відрізняються дентатністю і впливають на загальний заряд отриманого комплексу.

#### 1.1.1 Будова трикарбонільних комплексів ренію(І)

У діамагнітних моноядерних трикарбонільних комплексах peнiю(I) повністю заповнений 18-електронний рівень і скоординовані у фаціальному (fac) положенні карбонільні ліганди з d<sup>6</sup> Re(I) металічним центром, що має октаедричне оточення. У цій системі ліганд займає три інші координаційні сайти і його стеричні вимоги можуть призвести до деякого викривлення загальної октаедричної геометрії комплексу. Молекула СО, як відомо, є σ-донорним та πакцепторним лігандом. Помітні π-акцепторні властивості карбонільних лігандів мають важливе значення для стабілізації комплексів ренію в низькому ступені окиснення +1. Незайняті **π**\*-орбіталі СО лігандів перекриваються з заповненими d-орбіталями металу і утворюють нижчі за енергією зв'язуючи орбіталі та вищі за енергією вакантні розпушуючи орбіталі. Заповнені молекулярні орбіталі мають певний карбонільний π\* характер, що веде до делокалізації електронної густини від металічного центру до ліганду, так званого дативного феномену (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 – Орбіталі, що беруть участь у зв'язуванні СО з перехідними металами. Орбітальні взаємодії двох типів: σ-донорно-акцепторний та π-дативний зв'язки

Утворення π-дативного зв'язку має два ефекти: (1) стійкість комплексу зростає, через те що молекулярні орбіталі нижчі за енергією ніж вихідні заповнені d-орбіталі металу, (2) делокалізація електронної густини з іону метала до  $\pi^*$ орбіталей СО зменшує порядок С–О зв'язку, що призводить до збільшення довжини зв'язку С–О. (1.12 - 1.18 Å) в порівнянні з вільною молекулою СО (1,128 Å) [7].

У трикарбонільних комплексах ренію(I) СО зв'язується лінійно (рис. 1.3), а кут Re-C-O складає 180°. Як правило, всі трикарбонільні комплекси ренію(I) мають характеристичні полоси у інфрачервоному спектрі. Лінійна координація карбонільних лігандів призводить до зниження частоти валентних коливань C-O у порівнянні з вільною молекулою карбон(II) оксиду.



Рисунок 1.3 – Валентні коливання карбонільних комплексів з октаедричною конфігурацією

Валентні коливання  $v_{CO}$  вільної молекули СО знаходяться у області 2143 см<sup>-1</sup>, у той час як  $v_{CO}$  коливання карбонільних лігандів, що зв'язані з металом, знаходяться у межах 2125 та 1850 см<sup>-1</sup>, що обумовлено порядком розташування С–О зв'язків. Фациальна координація карбонільних молекул з *fac*-Re(CO)<sub>3</sub> ядром, призводить до тригонально-пірамідального розташування цих лігандів з С<sub>3</sub>, симетрією. В результаті спостерігаються два окремі СО валентні коливання vCO з A<sub>1</sub> та E симетрією, що відповідає результатам теоретичного аналізу. Таким чином A<sub>1</sub> вказує на те, що коливання є симетричними відносно центральної осі обертання, а Е представляє собою дворазово вироджений вид [8, 9].

#### 1.1.2 Фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(І)

В одноядерних металів спостерігаються комплексах три ВИДИ внутрішньомолекулярних переходів. До них відносяться перенесення заряду у полі ліганду (LF) та в середині ліганду (IL), які головним чином беруть початок на молекулярних орбіталях металу (LF, d $\rightarrow$ d) або ліганду (IL,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ). Процес перенесення заряду між металевим центром та лігандом ділиться на MLCT  $(d \rightarrow \pi^*)$  і LMCT ( $\pi \rightarrow d$ ) [10] (рис. 1.4). Імовірність кожного з цих переходів сильно залежить від металевого центру, його ступеня окиснення та будови ліганду, яка обумовлює енергетичні рівні, а отже, і енергетичні щілини кожного переходу. Крім того, на фотофізичну поведінку комплексів також впливають такі фактори навколишнього середовища, як температура або полярність розчинника.



Рисунок 1.4 – Спрощена схема молекулярних орбіталей октаедричного комплексу металу, що зображує електронні переходи

Загалом, найнижчим збудженим станом ліганду є  $\pi \rightarrow \pi^*$  стан, що походить від переходу електрона зі зв'язуючої  $\pi$ -орбіталі до антизв'язуючої  $\pi^*$ -орбіталі, наприклад, за рахунок переходу в середині ліганду. Це є синглетний S<sub>n</sub> та триплетний T<sub>n</sub> стани, де T<sub>n</sub> завжди нижче відповідного S<sub>n</sub> стану. Ці рівні здебільшого локалізовані на органічних лігандах і спектроскопічно дуже схожі на рівні у вільному ліганді. У комплексах металів велике значення енергії поглинання в діапазоні від 250 нм до 300-350 нм описується спін-дозволеними  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами в середині ліганду.

Щодо октаедричних комплексів металів з низьким спіном  $d^6$ , як у випадку трикарбонільного комплексу ренію(І), то стають можливі переходи у полі ліганду. Октаедричне кристалічне поле розщеплює п'ять вироджених d-орбіталей під впливом поля ліганду з параметром розщеплення  $\Delta_0$  у трикратно вироджений, нижній енергетичний  $t_{2g}$  рівень ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$ ) і двічі вироджений, вищий енергійний  $e_g$  рівень ( $d_x^2 - y^2$ ,  $d_z^2$ ). Точна величина  $\Delta_0$  визначається силою кристалічного поля лігандів та іону центрального металу. Синглетний та триплетний d-d стани заселяються за рахунок переходу електрона зі зв'язуючої t<sub>2g</sub> орбіталі на eg piвень, результатом чого є t25e1 стан. Оскільки цей перехід формально заборонений, то випромінювання, що відбувається характеризується тривалим часом життя, але дуже чутливе до гасіння під впливом навколишнього середовище, слідством чого є незначний вихід люмінесценції, особливо за кімнатної температури. Збудження  $d \rightarrow d$  станів також є проблематичним через стійкість комплексів, бо  $t_{2g}$  орбіталь є зв'язуючою орбіталлю, а е<sub>д</sub> орбіталь як правило, антизв'язуюча. Таким чином, заповнення антизв'язуючої е<sub>g</sub> орбіталі та формування t<sub>2</sub><sup>5</sup>e<sup>1</sup> стану може стати причиною зниження стабільності комплексу і привести до розкладання або обміну лігандами [10, 11].

В результаті перенесення заряду (СТ) заповнюються або  $t_2^5 \pi^{*1}$  (MLCT), або  $\pi^1 e^1$  (LMCT) стани, що супроводжується окисненням або металу (MLCT), або ліганду (LMCT). Якщо порівнювати з d—d переходами, то спін-дозволені СТ стани показують великі смуги електронного поглинання і більш високі коефіцієнти екстинції є, що робить їх більш вигідними для заповнення. Важливим

основним принципом щодо люмінесцентних комплексів перехідних металів є те, що випромінювання завжди виникає з нижчого збудженого стану. Це пов'язано з тим, що безвипромінювальні переходи з вищих збуджених рівнів відбуваються дуже швидко і релаксація до найнижчого збудженого рівня відбувається майже кількісно. Як наслідок, ефективність люмінесценції не залежить від збудження, яке може бути, як СТ, так MLCT або IL переходом [10].

Детальний огляд опублікованих даних стосовно люмінесцентних трикарбонільних комплексів ренію(І) показує, що більшість з цих сполук мають у своєму складі біпіридин (bpy) або подібні до нього диімінові ліганди [12] (рис. 1.5.).



Рисунок 1.5 – Трикарбонільні комплекси ренію(I) типу *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(N^N)(L)]<sup>+</sup>

При розгляді їх фотофізичних властивостей можна припустити загальні механізми люмінесценції. Показано, що смуга поглинання MLCT часто знаходиться поруч з ліганд-центрованим (LC)  $\pi \to \pi^*$  переходом у вигляді плеча в діапазоні від 350 – 500 нм. Ця MLCT смуга залежить як від конкретної будови ліганду, так і від чинників навколишнього середовища і зсуви від основних до більш високих енергій в більш полярних розчинниках або тих, які поляризуються, що носить назву сольватохромізм [13-17]. Крім того, MLCT смуга демонструє

гіпсохромну поведінку при переході від рідких розчинів за кімнатної температури до твердого стану за низьких температур, в той час як IL смуги практично не впливають [18-20]. Така поведінка називається рігідохромний ефект, що спричинений відмінностями в переорієнтації диполів розчинника навколо збудженої молекули в твердому стані або рідкому розчині [18, 20]. Це означає, що в жорсткій матриці ускладнюється стабілізація дипольного моменту збуджених молекул шляхом перерозподілу оточуючих молекул розчинника, що призводить до більш інтенсивного випромінювання та зміщення його у блакитну область.

Внаслідок часткового перекриття електронних смуг поглинання, збуджені <sup>1</sup>MLCT та <sup>1</sup>IL стани можуть бути заповнені одночасно під час збудження. З цих збуджених триплетних станів можуть бути отримані <sup>3</sup>MLCT та / або <sup>3</sup>IL. Як правило, триплетні випромінювання у комплексах ренію приймаються як люмінесценція, що в значній мірі зміщена у червону область та має тривалий час життя у порівнянні з відповідними вільними лігандами. Що стосується емісійних триплетних станів, то безструктурна та широка фосфоресценція має <sup>3</sup>MLCT походження, в той час як випромінювання, що характеризуються різко вираженим електронно-коливальним характером, мають великий <sup>3</sup>IL внесок [12, 21]. Часто, <sup>3</sup>MLCT емісія розглядається як випромінювальне гасіння (руйнування) зі збуджених триплетних станів у комплексах ренію(І), хоча конкретні фотофізичні шляхи повинні розглядатися окремо для кожної комбінації лігандів. Електронні структури N-гетероциклічних лігандів можуть сильно впливати на енергетичні рівні IL MLCT та станів i. отже, маніпулювання стає можливим випромінювальними властивостями.

Було знайдено ряд комплексів Re(I), що містять у своєму складі Nгетероциклічні ліганди і проявляють у розчині фосфоресценцію, що бере початок з нижчого <sup>3</sup>IL стану [22-25]. Що стосується керування походження випромінювання, то цікаве дослідження було проведено Демасом та його колегами [25] (рис 1.6), які провели дослідження фотофізичних властивостей серії комплексів ренію типу *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(t-бутилізоцианід)(L)]<sup>+</sup>, де L = bpy або phen-Me<sub>n</sub> (n = 0, 1, 2, 4). За кімнатної температури спектри випромінювання цих комплексів у дихлорметані демонструють чітку прогресію від широкої і безструктурної <sup>3</sup>MLCT до структурованої <sup>3</sup>IL фосфоресценції при заміні ліганду у наступній послідовності bpy, phen, Me-phen, Me<sub>2</sub>-phen та Me<sub>4</sub>-phen. В результаті, bpy/phen комплекси мають високі <sup>3</sup>IL енергетичні стани, що призводить до випромінювання з <sup>3</sup>MLCT рівнів.



Рисунок 1.6 – Спектри випромінювання *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(t- бутилізоцианід)(L)]<sup>+</sup> у дихлорметані за кімнатної температури, що демонструють зміну походження люмінесценції та будова проаналізованих комплексів ренію [20]

За рахунок введення метильних груп до phen ліганду, відбувається зменшення енергії <sup>3</sup>IL стану, що призводить до виникнення структурованої <sup>3</sup>IL люмінесценції [25]. Подальші дослідження щодо походження фосфоресценції в комплексах ренію(I) були зроблені Ріллемою та його співробітниками. Розрахунки за допомогою теорії функціоналу густини (DFT) та теорії залежності функціоналу густини від часу (TDDFT) в поєднанні з фотофізичними дослідженнями *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(bpy/phen)(L)]<sup>+</sup>, де L = Cl, ру, RNC дали нове розуміння механізмів фотофізичних процесів. В результаті встановлено, що НОМОѕ має 45% або більше Re<sub>d</sub> характер і по ~ 20% внеску від CO та L. В той же

час LUMO містить ~ 80% диіміновий  $\pi^*$  характер. Отже, найнижчий оптичний переходом є перенесення заряду з метал-ліганду на ліганд (MLLCT), а відповідне випромінювання було визначено як <sup>3</sup>MLLCT [26-28]. Ці приклади показують, що фотофізіка трикарбонільних комплексів ренію(І), не є універсальною для всіх сполук і що підходяще визначення фотофізичних шляхів вимагає поглибленого аналізу.

Трикарбонільні комплекси ренію, що містять хромофорні ліганди показують чудові люмінесцентні властивості для потенційного біологічного застосування у якості біомаркерів (таблиця 1.1). Дослідження фотофізичних механізмів призведе до подальшого розуміння складних процесів поглинання та випромінювання.

Більшість люмінесцентних трикарбонільних комплексів ренію характеризуються великим зсувом Стокса: при УФ збудженні близько 320– 400 нм, фосфоресцентні випромінювання знаходяться у видимому діапазоні спектру від зеленого до помаранчевого (500–600 нм).

Що стосується квантових виходів люмінесценції Ф, то для трикарбонільних комплексів ренію є типовими значення  $\Phi \approx 0,1-10\%$  [1, 12], а також дуже високий коефіцієнт корисної дії (до 80%) [26, 28]. Час життя фосфоресценції (т) є змінним і також сильно залежить від складу комплексу. Проте навколишнє середовище (розчинник або температура) також мають великий вплив на ці параметри. Наприклад, MLCT  $Re(CO)_3$ комплексів смуги демонструють негативні сольватохромні ефекти, що знайшло відображення у зсуві випромінювання до блакитної області та скорочені часу життя зі збільшенням полярності розчинника [29]. Проте, більшість комплексів ренію(І) демонструють тривалий час життя випромінювання за кімнатній температурі, як правило, у діапазоні від 100 нс до 1 мкс [12].

Таблиця 1.1 – Загальні характеристики люмінесцентних трикарбонільних комплексів ренію

Параметр	Загальні властивості	Вплив параметру на можливість
	fac-Re(CO)3 комплексів	застосування, як біомаркери
Кінетична	Висока, бо d <sup>6</sup> комплекси з	Важлива, бо іони важких металів,
стабільність	низьким спіном демонструють	можуть бути токсичними для
	дуже низьку швидкість обміну	біологічних систем.
	лігандами.	
Цитотоксичність	Від низької до високої, що	Концентрація, що необхідна для
	залежить від будови ліганду.	формування зображення повинна
		бути скорегована відповідним
		ЧИНОМ,
Поглинання/	В основному в УФ області (320-	Виришальний фактор, через те що
Збудження	400 нм) з високими	це робить комплекси такими, що
	коефіцієнтами поглинання, $\varepsilon \sim 1.2 \cdot 10^4  \mathrm{M}^{-1} \mathrm{cm}^{-1}$	легко зоуджуються.
Поредіцка		
рипромінюрання	$do conscuencii 2 \lambda > 500 \mu M$	PHYTPIUHLOFO CAMOFACIUM PRETERI
випромпнования	великий зсув Стокса що	ло мінімуму а аутофлуоресцения
	залежить від структури піганду	клітин може бути легко видалена
	та оточення	за лопомогою використання
		відповідних фільтрів
Квантовий вихіл	Від низького до помірного, зі	Значне, і хоча Ф. як правило.
	значеннями Ф ~ 0,1 - 10%	значно нижче ніж в органічних
		барвниках, цей невеликий недолік
		компенсується тим, що процеси
		самогасіння зведені до мінімуму.
Час життя	Дуже тривалий, зазвичай т ~	Вигідно, бо можна провести вимір
випромінювання	100 нс – 1 мкс.	з часовими воротами і в результаті
		може бути видалений сигнал
		аутофлуоресценції клітин.
Гасіння	Чутливе до гасіння	Великий вплив на придатність, бо
	молекулярним киснем ( $^{3}O_{2}$ ).	деякі комплекси ренію
		демонструють чудові фотофізичні
		властивості тільки в деаерованих
		розчинниках і можуть втратити їх
		у фізіологічних умовах.
Фотознебарвлення	На відміну від органічних	Дуже важливо, бо
	барвників, як правило, не	фотознебарвлення призводить до
	схильні до фотознебарвлення.	суттєвого зменшення
		інтенсивності сигналу., комплекси
		рению не страждають від
		фотознеоарвлення.

#### 1.2 Похідні 1,2,4-триазолу як ліганди

Фотофізичні властивості комплексів металів суттєво залежать від лігандів, що входять до їх складу. Це пов'язано з тим, що будова лігандів обумовлює енергетичні рівні на яких відбуваються переходи електрона. Похідні 1,2,4триазолу являють собою цікаву категорію лігандів, оскільки вони є сильними  $\sigma$ донорами та слабкими  $\pi$ -акцепторами. З моменту першої доповіді у 1983 [30] про рутенієвий комплекс з 1,2,4-триазолом, комплекси, що містять 1,2,4-триазоли та їх похідні, привернули до себе значний інтерес [31, 32]. Ці асиметричні бідентатні ліганди поєднують в собі  $\sigma$ -донор триазольного фрагменту з  $\pi$ -акцепторним піридиновим фрагментом (рис. 1.7).



Рисунок 1.7 – Загальна будова заміщеного 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазолу

Попередні роботи по вивченню ряду комплексів рутенію, що містять 1,2,4триазольний ліганд показали, що координація можлива через N2 або N4 (рис. 1.7). Крім того, було встановлено, що координаційний сайт N2 є кращим σ-донором, ніж N4 сайт [33]. Ще однією цікавою властивістю триазольних лігандів є наявність протона у 1,2,4-триазолі. Цей протон може бути видалений в лужних умовах, що призводить до негативного заряду триазолу, наявність якого призводить до незвичайних фотофізичних властивостей комплексів рутенію(II) [34,35]. 1.3 Синтез трикарбонільних комплексів ренію(І) з біомолекулами та їх похідними.

Основними вихідними сполуками для синтезу трикарбонільних комплексів ренію(І) з різними лігандними системами є пентакарбонілреній(І) галогеніди та триакватрикарбонілреній(І) галогеніди (рис. 1.8)



Рисунок 1.8 – Будова вихідних карбонільних комплексів ренію(І)

Альберто зі співробітниками були синтезовані трикарбонільні комплекси ренію(I) з гуаніном та його похідними шляхом взаємодії  $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$  з лігандом у співвідношенні 1:2 у метанольному або водно метанольному розчинах [36].

Ними було показано, що  $[M(CO)_3]^+$  фрагмент (M = Re, <sup>99</sup>Tc) може зв'язати дві гуанінові основи в цис-кофігурації (рис. 1.9) [36], а рентгеноструктурний аналіз підтвердив, що дві основи приймають такі конформації навколо ядра Re, як голова до голови (HH) та голова до хвоста (HT) (Рис. 1.10) [37]. Обидві основи можуть вільно обертатися навколо Re–N(7) зв'язку, але ні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, ні стеричні перепони, що створює карбонільний атом кисню координованого гуаніну, не створюють переваги для тієї чи іншої конформації в октаедричному комплексі [37].



Рисунок 1.9. – Приєднання гуанінових основ до фрагменту fac-Re(CO)<sub>3</sub>



Рисунок 1.10 – Конформаційне розташування гуанінових основ навколо ядра Re(I)

Крім того, цими ж дослідниками була вивчена взаємодія трикарбонільних комплексів ренію(I), що містять у якості ліганду NH<sub>3</sub> та амінокислоти з 9метилгуаніном та FX174 плазмідною ДНК [38]. Дослідження показали, що  $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ -фрагмент проявляє, головним чином, аналогічну картину реакційної здатності по відношенню до плазмідної ДНК, як цисплатин. Він селективно зв'язується з двома вільними гуанінами в ДНК. Для того, щоб захистити ренієвий центр в плазмі від небажаної координації з білками сироватки, використовувались такі коліганди як амінокислоти, а саме пролін та N,N-диметилгліцин для того, щоб отримати комплекси Re(I) у вигляді проліків. Цікавим є те,що N,N-диметилгліцин може бути замінений координацією з N7 атомом гуаніну [38].

На відміну від нього комплекс з проліном занадто стабільний в цьому відношенні. Але обидва комплекси не реагують з сироваткою людини. Якщо коліганди досить лабільні, то відповідні комплекси впливають на третинну структуру FX174плазмідної ДНК шляхом зміни електрофоретичної рухливості відкритої кільцевої та надспіральної форми. Було припущено, що викликані зміни, швидше за все, включають ковалентне зв'язування з двома основами, як це має місце для цисплатину [38].

Як можна побачити комплекси ренію(І) з похідними гуаніну є досить вивченими, проте немає жодних літературних відомостей про комплексні сполуки з похідними інших основ, що входять до складу ДНК (аденін, тимін та цитозин).

Іншим цікавими об'єктами досліджень є комплекси Re(I) з амінокислотами, оскільки останні є складовими білків та пептидів.

Низку карбонільних комплексів ренію(І) з амінокислотами (гліцином, валіном та фенілаланіном) одержав Йогансон та колеги (рис. 1.11) [39].



Рисунок 1.11 – Загальна будова комплексних сполук ренію(I) з амінокислотами[39]

В якості вихідної сполуки було використано пентакарбонілреній(І) бромід в розчині діоксану. В результаті реакції дві карбонільні групи заміщувалися двома амінокислотами, координація відбулася через аміногрупу [39]. Умови, в яких проводилась взаємодія комплексу ренію(І) з амінокислотами, далекі від умов у живих організмах, тому ці данні мало цінні для встановлення механізму біологічної дії ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Цікаві дослідження проведені Гамбеллою та колегами. Автори провели зв'язування похідної гістидину з ядром [Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> у водному розчині (рис. 1.12). В результаті одержано сполуку, до якої можна приєднати біомолекулу для цільової доставки кон'югату [40].



Рисунок 1.12 – Комплекс ренію(І) з похідною гістидину

Групою Морзіллі опубліковані результати дослідження взаємодії трикарбонільного комплексу ренію з D,L-метіоніном у водному розчині при додаванні NaOH. Цікавим є те, що їм вдалося одержати комплекс лише з Dізомером (рис 1.13) [41].



Рисунок 1.13 – Будова трикарбонільного комплексу ренію(І) з D-метіоніном

Альбеото зі співробітниками були синтезовані у метанольному розчині трикарбонільні комплекси ренію(І) з N,N-диметилгліцином та проліном [38] (рис. 1.14). В результаті було одержано триядерні комплекси, де атом Ренію зв'язаний з N та O<sup>-</sup>атомами однієї амінокислоти та карбонільним O атомом другої амінокислоти. В одержаних сполуках амінокислота виступає місточковим лігандом.



Рисунок 1.14 – Будова трикарбонільних комплексів ренію(І) з проліном (1) та N,N-диметилгліцином (2) [38].

З аналізу літературних даних видно, що комплекси ренію(І) з амінокислотами доволі мало вивчені, тому ця тематика потребує нових досліджень.

#### 1.4 Пептиди як вектори або молекули носії

Пептиди та білки відіграють важливу роль в складній біохімічній структурі всіх організмів, так як вони беруть участь в обміні речовин, внутрішньо- та міжклітинній передачі сигналу, а також можуть виступати в якості антибіотиків або токсинів, гормонів або рецепторів. Підвищення інтересу хіміків до вивчення пептидів виникло з ідеї хімічної модифікації пептидних структур для подальшої експлуатації в медичній хімії. Природні пептиди демонструють тільки обмежену фізіологічну стабільність, що може бути поліпшена шляхом включення (ненатуральних) хімічних мотивів. Але крім підвищення біологічної стабільності, ще одним з основних напрямків є використання пептидів в якості векторів або молекул-носіїв для доставки лікарських засобів. Біологічно активні комплекси можуть бути поєднані з пептидами, які допомагають їм проникнути до клітини. За допомогою застосування, наприклад, рецепторних пептидів можна досягти більш специфічного зв'язування лікарських засобів зі своїми біологічними мішенями, що, в свою чергу, може привести до менш непередбачуваних побічних ефектів. Наприклад, ракові клітини часто супроводжуються збільшенням кількості рецепторів на поверхні клітини [42].

Використання відповідних пептидних кон'югатів для біомедичного застосування, може привести до більш специфічної терапії або сприяти більш легкій та точній діагностиці [43]. Більш глибоке розуміння механізмів дії засобів бути лікарських може досягнуто за допомогою підходів, ШО використовують звичайні пептидні послідовності з метою отримання біологічно активних сполук, що специфічно доставляються до органел. За допомогою цих способів можуть бути вивчені вплив на функції органел та подальша дія на клітинні процеси, і в результаті може бути отримана нове розуміння біологічної функції терапевтичних агентів. Зростаючий інтерес до біологічно активних пептидних кон'югатів знаходить своє відображення в збільшенні кількості опублікованих оглядів, статей, книг та глав книг, що стосуються сполук для потенційного терапевтичного або діагностичного застосування.

Комплекси металів або металоорганічні частини, були кон'юговані з пептидами для того, щоб оснастити біомолекулу властивостями, що надає металевий центр. Наприклад, окислювально-відновна активність може бути досягнута шляхом приєднання залишків ферроцену [44, 45]. Діагностична і терапевтична концепція реалізуються за рахунок сполучення радіоактивних металевих центрів, таких як <sup>99m</sup>Tc, <sup>186/188</sup>Re, <sup>111</sup>In, <sup>177</sup>Lu, з відповідними біологічними пептидами, які забезпечують селективну доставку до ураженої тканини. Для цієї мети були застосовані численні рецепторні пептиди, включаючи нейропептиди Y (NPY), соматостатин та його аналоги, або нейротенсін (NTS) [46-48].

З літературних джерел відомо про металокомплексні пептидні кон'югати з антипроліферативною або антибактеріальною активністю [49], яка забезпечується або, принаймні, модулюється за рахунок доданого комплексу металу. Підвищена цитотоксичність проти ракових клітин HeLa і HepG2 кон'югату Co<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub> алкінової похідної з енкефаліном було продемонстровано групою Мелцлера-Нольте [50]. Цікавим є те, що антипроліферативна дія цього кон'югату вище у
порівнянні з вихідним комплексом карбонілу кобальту. Крім того в літературі описанні дослідження сполучення комплексів Pt(IV) з псевдонейротензіном (pNT) та октреотидом, що призвело до значного збільшення антипроліферативної активності проти низки ракових клітин, тоді як Pt(IV)-прекурсор не виявляв ніякої активності взагалі [51]. Серія пептидних кон'югатів золота(I) показала перспективну антипроліферативну активність, що певною мірою пов'язано з ліпофільністю кон'югату [52].

У зв'язку с тим, що біомедичне застосування біокон'югатів не може бути широко висвітлено в даній роботі, наводяться посилання на відповідний огляд статей, присвячених цій темі [49, 53].

# 1.5 Дослідження біологічної активності трикарбонільних комплексів ренію(I)

Комплексні сполуки ренію(І) поки що досить екзотичні в контексті лікування раку. Проте, перші дослідження активності цих сполук *in vitro* та в природних умовах показали обнадійливі результати.

Дослідження гідроксо/алкоксо/феноксо карбонільних комплексів ренію(І) у пробірці, що проведені Яном та його співробітниками, продемонстрували високу активність у пригніченні росту пухлини. Що стосується способу дії, то дослідження на L1210 клітинах лімфоїдної лейкімії показали, що ці сполуки перешкоджають метаболізму нуклеїнових кислот ферментів, що призводить до розщеплення нитки ДНК [54]. Аналогічні результати щодо гальмування росту пухлини і зменшення лейкемії у мишей та людей, лімфоми і клітини карциноми матки були описані у подальших дослідженнях 2-(диметиламіно)етоксидного і дифенілфосфінового карбонільних комплексів ренію(І) [55, 56].

В останні десятиліття, була оцінена біологічна активність трикарбонільних комплексів ренію(І), що мають у своєму складі бідентатні диімінові ліганди. В основному, такі типи комплексів були розроблені для застосування в якості молекулярних зондів, але деякі з них також показали перспективну

антипроліферативну активність. Ло та його колеги досліджували біологічну активність люмінесцентних поліпіридинових комплексів *in vitro* на лініях клітин HeLa. Залежно від конкретної структури комплексів, спостерігалася відносна висока цитотоксичність (IC<sub>50</sub> = 8 - 17  $\mu$ M) [57, 58].

Трикарбонільні комплекси ренію(І) з тридентатними хелатуючими лігандами утворюють ще один перспективний клас біологічно активних сполук. Зубієта та ін. синтезували та біологічно оцінили відповідні біокон'югати на основі серію трикарбонільних комплексів ренію(І) з тимідином [59-61], фолієвою кислотою [62] та вітаміном В12 [63, 64].

Дуже перспективні результати продемонстрував N3 функціональний біс(хіноліновий) комплекс ренію(І). У дослідження *in vitro* на лінії клітин А549 цей комплекс показав більш високу активність, ніж цисплатин та доксорубіцин [61]. Були проведені дослідження впливу кон'югату ренію(І) з фолієвою кислотою на стійкі до адриамицину та цисплатину клітини раку яєчників людини лінії (A2780/AD). Кон'югат продемонстрував вибіркову інтерналізацію, а також гарний цитотоксичний ефект тільки в FR-позитивній лінії, зі значно більшою токсичністю ніж у цисплатину. Біологічна активність комплексу ренію(І) з фолієвою кислотою була приписана взаємодії з ДНК [62].

Для встановлення механізму біологічної дії трикарбонільних комплексів ренію(І) важливим є вивчення взаємодії цих комплексів зі складовими ДНК та білків.

# 1.6 Висновки до розділу

Проведений аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок, що трикарбонільні ренію(І) проявляють біологічну активність комплекси та люмінесцентні візуалізації, властивості придатні для що робить ïχ перспективними терапевтичними агентами та біомаркерами. Не дивлячись на це комплекси Re<sup>I</sup> з біомолекулами досліджені досить мало, а ці данні могли б пролити світло на механізм дії цих сполук, як терапевтичних агентів. Крім того

відкритою залишається проблема транспорту цих комплексів до уражених тканин. Одним із способів доставки маркерів та терапевтичних агентів, що набуває розвитку є синтез біокон'югатів на основі комплексів d-металів з пептидами.

Виходячи з перерахованого вище, в даній роботі були поставлені наступні задачі:

- розробити методики синтезу та встановити склад, будову і властивості трикарбонільних комплексів ренію(І) з 9-метиладеніном та амінокислотами, що входять до складу білків;

- синтезувати карбонільні комплекси ренію(І) з похідними 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазолу та вивчити їх фотофізичні властивості;

- розробити методологію введення біомолекул до трикарбонільного комплексу ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою, який проявляє люмінесцентні властивості.

#### **РОЗДІЛ 2**

### ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Реактиви

Для проведення синтезу та аналізу лігандів і комплексних сполук ренію(І) використовували металічний реній, кислоти, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, літій гідроксид, натрій гіпофосфіт, станум(ІІ) хлорид, тіосечовину, арґентум нітрат, калій карбонат, селен(IV) оксид, натрій гідроксид, розчин аміаку, натрій сульфат, червоний фосфор, йод, аденін та амінокислоти (Аланін, Валін, Лейцин, Фенілаланін, Серин, Треонін, Цистеїн, Метіонін) марки «хч».

Розчинники для проведення синтетичної роботи та вивчення одержаних сполук (ацетон, ацетонітрил, метанол, хлороформ, дихлорметан, диметилформамід, гексан, діетиловий ефір) кваліфікації «ч.д.а.» застосовували без додаткового очищення.

Похідні 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазолу: 5-феніл-3-(піридин-2-іл)-1,2,4триазол; 5-(2-амінофеніл)-3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол; 5-(2-гідроксифеніл)- 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол; 5-феніл-2-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін, які були синтезовані і люб'язно нам надані для досліджень д.х.н. В.Ф. Шульгіним (кафедра загальної та фізичної хімії Тавричного національного університету ім. В. І. Вернадського) використовували без додаткового очищення.

Реагенти для твердофазного пептидного синтезу (SPPS) були придбані у наступних компаній: Fmoc-амінокислоти (Iris Biotech, Novabiochem), смола для синтезу пептидів (Iris Biotech). Такі допоміжні реагенти для SPPS, як ТВТU (О- (бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилсечовини тетрафлуорборат), HOBt (гідроксібензотриазол), DIPEA (диізопропілетиламін), HATU (гексафторфосфат 2- (7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония) придбали у Sigma-Aldrich. Твердофазний синтез пептиду проводили у DMF (Roth) пептидного класу.

HPLC проводили з використанням Millipore<sup>®</sup>-Q води, ацетонітрилу та трифлуороцтової кислоти класу для HPLC.

# 2.2. Синтез вихідних ренієвих сполук

#### Синтез LiReO<sub>4</sub>

Одержання LiReO<sub>4</sub> проводили за однією з методик, що була розроблена на кафедрі неорганічної хімії ДВНЗ «Українського державного хімікотехнологічного університету» [65]. Для цього металічний Re розчиняли у 30% розчині H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> та додавали наважку LiOH·2H<sub>2</sub>O у еквівалентній кількості до Ренію. Розчин, що одержали, випаровували на піщаній бані до початку утворення осаду LiReO<sub>4</sub>. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад, що утворився та висушували його у вакуум-ексикаторі над сірчаною кислотою.  $\omega$ (Re)<sub>теор.</sub> = 72,37%,  $\omega$ (Re)<sub>практ.</sub> =71,92%. IЧ у KBr v, см<sup>-1</sup>: 910.

#### Синтез Re(CO)<sub>5</sub>Br

Синтез Re(CO)<sub>5</sub>Br проводили за модифікованою методикою [66]. До 150 мл НВг додавали у наступній послідовності 1 г LiReO<sub>4</sub>, 5 г NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> та 130 мл НСООН та кип'ятили цей розчин під зворотнім холодильником протягом 20 хвилин. Після цього, не припиняючи нагрівання, до реакційної суміші невеликими порціями додавали 30 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц. Через дві години нагрівання на стінках холодильника починає кристалізуватися Re(CO)<sub>5</sub>Br. Після завершення реакції, продукт змивали дистильованою водою та відфільтровуємо через фільтр Шота, промиваючи великою кількістю H<sub>2</sub>O. Білий порошкоподібний осад Re(CO)<sub>5</sub>Br висушували під вакуумом. Вихід продукту склав 1,31 г (82%).  $\omega$ (Re)<sub>теор.</sub> = 45,81%,  $\omega$ (Re)<sub>практ.</sub> =45,12% IЧ у KBr v, см<sup>-1</sup>: 2154, 2035, 1963.

# Синтез [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br

Для одержання [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Вг використовували удосконалену методику [67]. До 0,3 г Re(CO)<sub>5</sub>Br, що помістили до круглодонної колби об'ємом 250 мл, додавали 100 мл дистильованої води. Суспензію, що одержали, кіп'ятили зі зворотнім холодильником протягом 8 годин. Пентакарбонілреній(І) бромід, що сублімувався на стінках холодильника, періодично змивали дистильованою водою до реакційної суміші. Після кип'ятіння реакційний розчин охолоджували, відфільтровували та фільтрат випаровували на роторному випарювачи. Вихід продукту склав 0,28 г (93,2 %).  $\omega(\text{Re})_{\text{теор.}} = 46\% \ \omega(\text{Re})_{\text{практ.}} = 45,72\%$ . ІЧ у КВг  $\upsilon$ , см<sup>-1</sup>: 1890, 2020.

#### 2.3 Методи дослідження

Елементний аналіз. Встановлення складу синтезованих сполук проводили за допомогою елементного аналізу. Вміст ренію визначали за стандартною методикою [68]. Наважку ренієвого комплексу розкладали за допомогою H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, після чого одержаний розчин нагрівали для розкладання надлишку H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Після охолодження до реакційного розчину додавали концентровану HCl, розчин (NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CS у H<sub>2</sub>O та розчин SnCl<sub>2</sub> у концентрованій HCl. Реакцію проводили 50 Концентрацію ренію протягом хвилин. визначали за допомогою спектрофотометрії, спираючись на оптичну густину, що виміряна у максимумі поглинання 390 нм (≈25640 см<sup>-1</sup>) ренієвого комплексу з тіосечовиною.

Вміст брому визначали за допомогою стандартної гравіметричної методики [69]. Вг<sup>-</sup>-іони висаджували шляхом додавання до розчину комплексу HNO<sub>3</sub> та AgNO<sub>3</sub>.

Елементний аналіз на С, Н виконували мікрометодом у аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України (м. Київ).

*Термогравіметричний аналіз.* Для встановлення сладу синтезованого комплексу з 9-метиладеніном був проведений термогравіметричний аналіз на дериватографі Termoskan-2 (НПП Аналитприбор, Санкт-Петербург) у інтервалі температур від 30 до 500°С зі швидкістю нагрівання 10 °С/хв.

Для проведення ізотермічних витримок трикарбонільного комплексу ренію(І) з 9-метиладеніном використовували прилад, що зображений на рис. 2.1.

Для досліджень брали 3 зразки масою по 100 мг. Кожен зі зразків по черзі розміщали на пористу перегородку реактору та проводили нагрівання в інертній атмосфері за температур 130 °C (для першого зразка), 250 °C (для другого) та 375 °C (для третього) з точністю ±1°C.



Рисунок 2.1 – Прилад для дослідження ізотермічного розкладу речовин

1 – корпус з термостійкого скла; 2 – капсула; 3 – скляна пориста перегородка; 4 – досліджувана речовина; 5 – рівень занурення реактору у теплоносій.

**ІЧ-спектроскопія.** Для встановлення будови синтезованих записували ІЧспектри в області 4000–400 см<sup>-1</sup> за допомогою Фур'є-спектрометра ФСМ 1201 із застосуванням стандартної методики пресування речовини з калій бромідом.

<sup>1</sup>*Н ЯМР спектроскопія.* Спектри <sup>1</sup>Н ЯМР реєстрували на спектрометрі Bruker DRX 400 у ДМСО-d<sub>6</sub>. *Мас-спектрометрія.* Для встановлення складу синтезованих сполук вфіксували мас-спектри за допомогою мас-спектрометра Bruker Esquire 6000 у метанолі.

*Електронні спектри збудження люмінесценції*, отримані за кімнатної температури у твердому стані на приладі Fluorolog-3 з ксеноновою лампою (450 Вт).

*Електронна спектроскопія.* Стійкість комплексу  $\text{ReC}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}_4$  досліджували шляхом реєстрації електронних спектрів поглинання у діапазоні 250 – 350 нм за допомогою спектрофотометру Specord M-40. Для цього готували розчини з концентрацією речовини 2·10<sup>-5</sup> моль/л у суміші метанол/фосфатний буфер = 1 : 2.

Спектри флюоресценції, як в твердому стані, так і у розчинах, реєстрували на спектрофотометрі Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-FL3-22, що оснащений ксеноновою лампою 450 Вт. Квантовий вихід люмінесценції комплексів у розчині порівняння скорегованого шляхом інтегрованого визначали спектру випромінювання стандартного хініну, що був збуджений випромінюванням з довжиною хвилі 366 нм у 0,1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Q = 0,55) 1с. Для твердих зразків квантові виходи були визначені шляхом збудження лігандів з використанням абсолютного методу, за допомогою модифікованої сфери Ульбрихта. Вимірювання згасання люмінесценції у часі було проведено за допомогою Horiba Fluorocube методом підрахунку одиночних фотонів 3 кореляцією V часі 3 використанням світлодіодного джерела збудження.

**Рентгеноструктурний аналіз** для встановлення будови синтезованих комплексних сполук ренію(І). Параметри елементарних комірок і інтенсивності рефлексів для **ReC<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub>S** виміряні за температури 213 К на дифрактометрі Bruker CCD APEX з використанням монохроматичного МоК<sub> $\alpha$ </sub>-випромінювання ( $\lambda = 0.71073$  Å). Дифракційний експеримент зібрано шляхом  $\varphi$ -сканування з кроком 0.5° і тривалістю експозиції кадру 2 секунди. Кадри були інтегровані з пакетом Bruker AXS SAINT Software, дані були скориговані для абсорбції з використанням

програми SADABS в тому ж пакеті програмного забезпечення. Структури були вирішені і уточнені за допомогою X-SEED.

Параметри елементарних комірок і інтенсивності рефлексів для сполук **ReC<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub>** та **ReC<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>** виміряні за температури 213 К на дифрактометрі Imaging Plate Diffraction System (IPDS) (Stoe GmbH, Darmstadt) з використанням монохроматичного МоК<sub> $\alpha$ </sub>-випромінювання ( $\lambda = 0.71073$  Å). Дифракційний експеримент зібрано шляхом  $\varphi$ -сканування з кроком 1.0° і тривалістю експозиції кадра 6 хвилин.

Параметри елементарних комірок і інтенсивності рефлексів для сполук ReC<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> i ReC<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> виміряні, відповідно, на дифрактометрі Imaging Plate Diffraction System (IPDS) (Stoe GmbH, Darmstadt) при температурі 213 К та на дифрактометрі IPDS-2T (Stoe GmbH, Darmstadt) при температурі 173 К з використанням монохроматичного МоК<sub> $\alpha$ </sub>-випромінювання ( $\lambda = 0.71073$  Å). Дифракційний експеримент зібрано шляхом φ- (ω-) сканування з кроком 1.0° і тривалістю експозиції кадру 13 (**ReC**<sub>16</sub>**H**<sub>10</sub>**BrN**<sub>4</sub>**O**<sub>4</sub>) та 5 (**ReC**<sub>23</sub>**H**<sub>15</sub>**BrN**<sub>5</sub>**O**<sub>3</sub>) хвилин. Поправки на поглинання вводилися з урахуванням форми кристалу після індексування граней за допомогою програм X-RED і X-SHAPE. Кристалічні структури розшифровані прямим методом і уточнені повноматричним МНК (метод найменших квадратів) за допомогою програм SHELXS86 i SHELXL97 [70], інкорпорованих в оболонці WinGX 1.70.01 [71]. Всі неводневі атоми уточнені в анізотропному наближенні. Всі атоми водню виявлені з карт електронної густини і включені в розрахунок з фіксованими довжинами зв'язків СН (NH, OH) та ізотропними тепловими параметрами на рівні 1.2 (CH) або 1.5 (NH, OH) еквівалентного ізотропного теплового параметру відповідного атому вуглецю (азоту або кисню). Графічна візуалізація кристалічних структур проведена за допомогою програми Diamond 2.1e [72].

Високоефективну рідинну хроматографію для встановлення утворення нового продукту проводили на приладі Varian Prostar з використанням аналітичної колонки RP Varian Dynamax (C18 сорбент 60 Å, діаметр 4.5 мм, довжина 250 мм) води та ацетонітрилу, що містять 0,1 % TFA. Як елюент, використовували лінійний градієнт ацетонітрилу 20-100% протягом 30 хв, швидкість потоку 1мл/хв.

#### 2.4 Висновки до розділу

У цьому розділі були описані комерційні реактиви, що використані під час роботи, а також методики синтезу вихідних речовин та сполук, з якими проводилися дослідження. Синтези вихідних комплексних сполук були проведені, спираючись на видозмінені літературні методики. Очищення розчинників, які потребували цього, проводили за стандартними методиками.

Для вивчення складу, будови і властивостей синтезованих комплексних сполук використовували наступні фізико-хімічні методи дослідження: елементний аналіз, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопію, мас-спектрометрію, термічний аналіз, електронну та флуоресцентну спектроскопію і високоефективну рідинну хроматографію. Наведено умови проведення вказаних досліджень.

#### РОЗДІЛ З

# ВЗАЄМОДІЯ ТРИКАРБОНІЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ РЕНІЮ(І) З МОЛЕКУЛАМИ, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ ДНК, ПЕПТИДІВ ТА БІЛКІВ

Протипухлинні препарати на основі d-металів мають важливу роль, як терапевтичні агенти в хіміотерапії, що запобігає росту ракових клітин. У зв'язку з високою токсичністю цисплатину та інших комплексів на основі Pt(II) не припиняється пошук нових протипухлинних препаратів на основі інших металів. В цьому контексті увагу до себе привернули комплекси, що містять ядро fac-Re(CO)<sub>3</sub> [73-76]. Дослідження на клітинах лінії L1210 лимфолейкозу та інших лініях клітин показали, що алкоксо/гідроксо карбонільні комплекси ренію(І) є ефективними В придушенні синтезу ДНК шляхом пригнічення дигідрофолатредуктази та інших ферментів у шляхах метаболізму пуринових та піримідинових основ. Також, не виключено взаємодію з ДНК, і було висловлено припущення, що сполуки можуть зв'язуватися з пуриновими основами після відщеплення алкоксидних або гідроксидних лігандів. [77] Аналогічним чином, цитотоксичність 2-(диметиламіно)етоксі карбонільного комплексу ренію(І) може включати в себе зв'язування з основами ДНК або бічними ланцюгами амінокислотних залишків в пептидах [78], в той час як фосфін-похідні амінові комплекси, здаються малоймовірними, щоб діяти, як алкилюючі агенти[79].

Як було показано в літературному огляді (Розділ 1), трикарбонільні комплекси ренію(І) з амінокислотами мають великий потенціал у якості терапевтичних агентів. Але механізм дії комплексів на базі ядра *fac*-Re(CO)<sub>3</sub>, до кінця не вивчений. Дослідження проводились тільки з похідними гуаніну, а взаємодія з іншими складовими ДНК в літературі не описана. Тому дослідження комплексів ренію(І) з амінокислотами, та основами, що входять до складу ДНК, є досить актуальною.

#### 3.1 Взаємодія [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br з 9-метиладеніном

Як зазначалося вище багато досліджень присвячено взаємодії 9метилгуаніну з ядром *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Проте велику увагу до себе привертає аденін (Рис. 3.1) – ще одна пуринова основа, що є складовою частиною ДНК, тим більше, що комплементарна пара А-Т більш характерна для вищих організмів на відміну від пари G-C, що характеризує, в основному, світ бактерій.



Рисунок 3.1 – Структурна формула молекули аденіну

З хімічної точки зору аденін має декілька потенційних сайтів зв'язування, тому збільшується вірогідність, що він буде взаємодіяти з комплексом ренію(I). Дослідження взаємодії карбонільних комплексів ренію(I) з 9-метиладеніном можуть служити моделлю взаємодії ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> з молекулою ДНК. Такі данні допоможуть у встановленні механізму біологічної карбонільних комплексів ренію(I).

Через те, що у молекулі ДНК аденін зв'язаний з цукром через 9 положення, є необхідність захистити цей сайт для запобігання координації з атомом Re(I). Для цього проведено метилювання аденіну у 9 положення за методикою [80]. Йодистий метил для метилювання аденіну одержували за відомою методикою [81]. У якості вихідної сполуки для синтезу комплексної сполуки з 9метиладеніном обрано триакватрикарбонілреній(I) бромід, тому що цей комплекс має у внутрішній координаційній сфері три молекули води, які є дуже лабільними та легко заміщуються іншими лігандами. Крім того [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Вг розчинний у воді, що дозволяє використовувати для проведення синтетичної роботи водні розчини та створити моделі близькі до біологічних систем. Згідно з літературними даними, реакції аквакомплексу ренію(І) проводять у метанолі або ацетонітрилі [82-86]. Через те, що 9-метиладенін погано розчиняється у цих розчинниках, але досить добре розчиняється у воді, реакцію проводили у суміші метанол/вода (схема 3.1) за методикою, що описана нижче.



Схема 3.1 – Синтез [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Br (K1)

Попередні дослідження найкращим співвідношенням показали, що реагентів [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br та 9-MeA  $\epsilon$  1:1, саме тому реакцію проводили наступним чином. До круглодонної колби вносили 0,041 г (0,27 ммоль) 9-МеА і розчиняли у 10 мл H<sub>2</sub>O та додавали розчин 0,1 г (0,26 ммоль) [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br у 10 мл СН<sub>3</sub>ОН. Реакційну суміш, що одержали, кип'ятили зі зворотнім холодильником у атмосфері аргону протягом 4 годин. Після цього, розчин охолоджували та випаровували метанол на роторному випарнику. В результаті утворювався дрібний осад комплексу бежевого кольору, який відфільтровували та очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (Л 100/400µ) сумішшю СН<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> зі співвідношенням 1:2. Розчинники для хромотографії підбирали за допомогою тонкошарофої хроматографії на пластинах «Silufol». Фракцію, що містить цільовий комплекс, збирали та випарювали розчинник. В результаті одержали порошкоподібний осад бежевого кольору з масою 0,1 г. Вихід сполуки **К1** склав 78,19 %. Комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Br добре

розчиняється у метанолі, обмежено розчинний у інших полярних розчинниках і не розчинна у воді та неполярних розчинниках.

Для встановлення складу та будови комплексну сполуку **К1** аналізували за допомогою мас-спектрометрії, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії, елементного аналізу та термічних досліджень.

У мас-спектрі (рис. 3.2) комплексу ренію(І) з 9-метиладеніном спостерігали два осколкові іони, що за ізотопним складом та масою відповідають осколковим іонам  $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})\text{9}\text{MeA})]^+$  та  $[\text{Re}(\text{CO})_2\text{9}\text{MeA})]^+$ . Ці данні вказують на те, що 9-метиладенін приєднався до ядра *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  і у комплексі залишається молекула води.



Рисунок 3.2 – Ізотопний склад осколкових іонів [Re(H<sub>2</sub>O)9MeA)]<sup>+</sup> (1) та [Re(CO)<sub>2</sub>9MeA)]<sup>+</sup> (2) (а – теоретичний, б – практичний)

Спираючись на данні мас-спектрометрії та елементного аналізу (таблиця 3.1), можна зробити висновок, що комплекс **К1** має наступний склад [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Br.

	Розраховано	Знайдено
ω(Re), %	35,98	35,71
ω(Br), %	15,47	17,02

Таблиця 3.1 - Результати елементного аналізу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(9MeA)]Br

В ІЧ-спектрі (рис. 3.3) нової комплексної сполуки **К1** спостерігаємо коливання на ділянці 3400 см<sup>-1</sup>, що свідчить про наявність води у зовнішній сфері, а коливання на ділянці 3200 см<sup>-1</sup> вказують на присутність води у координаційній сфері [87]. Дві інтенсивні смуги в області 1893 см<sup>-1</sup> и 2027 см<sup>-1</sup>, що відносяться до валентних коливань  $v_s(CO)$  и  $v_{as}(CO)$ , вказують на наявність ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> [88].



Рисунок 3.3 – IЧ-спектр [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Br у KBr

δ(NH<sub>2</sub>) коливань при 1600 см<sup>-1</sup> до короткохвильової області Зсув підтверджує зв'язування NH<sub>2</sub> групи з атомом ренію[89]. Коливання 9-1254 см<sup>-1</sup>, відповідає v(C8-N7) метиладеніну при що v ІЧ-спектрах некоординованої молекули аденіну, зміщується у більш довгохвильову область (1230 см<sup>-1</sup>), що свідчить про утворення Re-N7 зв'язку [89, 90]. В свою чергу зсув до короткохвильової області (1049 см<sup>-1</sup>) є додатковим р(NH<sub>2</sub>) коливань аргументом на користь координації NH<sub>2</sub> групи до атома ренію [88]. Спираючись аналіз ІЧ-спектрів можна зробити висновок, що у комплексній сполуці К1 9метиладенін виступає у якості бідентатного ліганду та його координація до атому Re(I) відбувається через аміно групу та N7 атом пурину.

У <sup>1</sup>Н ЯМР спектрі комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Вг (рис. 3.4) спостерігали наступні хімічні зсуви: два однопротонні синглети в області 8,10 м.д.



Рисунок 3.4 – <sup>1</sup>Н ЯМР спектр **К1** у ДМСО-d6

(H2) та 7,99 м.д. (H8), один двопротонний синглет в області 6,96 м.д. (NH<sub>2</sub>), зміщення якого до слабкого поля, у порівнянні з сигналом некоординованого 9метиладеніну, також свідчить про координацію через NH<sub>2</sub> групу [90], один трьохпротонний синглет 3,80 м.д. (CH<sub>3</sub>) та один двупротонний синглет при 7,86 м.д. (H<sub>2</sub>O).

Ці данні підтверджують склад комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(9MeA)]Вг та координацію 9-метиладенину з атомом ренію через NH<sub>2</sub> групу.

Додатковим підтвердженням складу та будови комплексу **К1** є його термічні дослідження. На термограмі (рис. 3.5) були помічені три ендотермічних піка за температури 130, 250 та 375°С.



Рисунок 3.5 – Крива ДТА [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(9MeA)]Br

Для уточнення втрати маси цільової сполуки та процесів, що відбуваються за температури мінімумів екстремумів піків використовували метод ізотермічних витримок за певних температур, що відповідають мінімумам на термограмі. Таким чином було встановлено, що на першому етапі за температури 130°C у комплексній сполуці відбувається видалення адсорбційної води. Після проведення ізотермічної витримки за температури 250°С був знятий ІЧспектр залишку. В ІЧ-спектрі (рис. 3.6) залишаються смуги 1890 см<sup>-1</sup> та 2020 см<sup>-1</sup>, що відповідають коливанням v(CO), що вказує на збереження *fac*- [Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ядра.

Також залишилися смуги, що характерні для коливань 9-метиладеніну, проте відсутні коливання молекули води. Виходячи з цього можна зробити припущення, що за температури  $250^{\circ}$ С відбувається розклад комплексу з виділенням Br<sub>2</sub> та координаційної води. Розрахована втрата маси, що відповідає відщепленню 1 молекули H<sub>2</sub>O та одному атому брому, по відношенню до маси вихідної сполуки складає 18,69 %, а втрата маси, що експериментально знайдена при нагріванні продукту до 250°С склала 18,21 %.



Рисунок 3.6 – ІЧ-спектр залишку після ізотермічної витримки комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)9MeA)]Вг за температури 250°С.

За температури 375°С відбувається руйнування 9-метиладеніну та відщеплення карбонільних груп, а за температури 440°С відбувається згорання сполуки з утворенням ReO<sub>2</sub>, про що свідчить наявність в ІЧ-спектрі залишку після зняття термограми смуга в області 910 см<sup>-1</sup>, що відповідає коливанню зв'язку Re=O [87].

Спираючись на експериментальні данні, можна зробити висновок, що синтезований комплекс має склад [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(9MeA)]Br, а його будову можна представити наступним чином (рис. 3.7). Координація 9-метиладеніну до ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> відбувається через аміногрупу та N7 атом пуринового ядра.



Рисунок 3.7 – Будова [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(9MeA)]Br

Таким чином взаємодія ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> з ДНК можлива не тільки за рахунок зв'язування з гуаніном. Аденін також може виступати як сайт зв'язування. До того ж координація похідних гуаніну до трикарбонільного комплексу ренію(I) відбувається тільки за рахунок N7 атому пуринової основи [36, 37], на відміну від цього у координації похідних аденіну окрім N7 атому пуринової основи приймає участь аміногрупа. Це підвищує вірогідність зв'язування комплексів Re(I) з ДНК через аденін.

# 3.2 Взаємодія трикарбонільних комплексів ренію(І) з амінокислотами

Як зазначалося в літературному огляді (Розділ 1), дослідження трикарбонільних комплексів ренію(І) з амінокислотами є дуже актуальними через те, що ці сполуки є потенційними терапевтичними препаратами. Крім того, нові

данні про ці сполуки можуть пролити світло на механізм взаємодії ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> з пептидами та білками. Не дивлячись на це, досліджень комплексів Re(I) з амінокислотами не так вже й багато.

# 3.2.1 Синтез комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK], де AK = аланін, валін, лейцин, фенілаланін, серин, треонін

Для підтвердження можливості взаємодії ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> з такими біомолекулами як пептиди та білки досліджували продукти реакції взаємодії карбонільних комплексів ренію(І) з амінокислотами, що є складовими частинами білків. Для того щоб наблизити систему до біологічних умов усі реакції проводили у водних розчинах. У якості вихідної сполуки для синтезів було обрано триакватрикарбонілреній(І) бромід  $[Re(CO)_{3}(H_{2}O)_{3}]Br,$ який € водорозчинним та має у своєму складі три лабільні молекули води, що можуть бути легко заміщені іншими лігандами. Як ліганди були обрані протеїногенні амінокислоти, що мають два потенційних сайти зв'язування аміногрупу та карбоксильну групу. Синтез нових комплексів з амінокислотами, що розчинні у воді (D,L-α-Ala (аланін), D,L-Val (валін), D,L-Leu (лейцин), D,L-Ser (серин), D,L-Thr (треонін)) проводили шляхом взаємодії триакватрикарбонілреній(І) броміду з амінокислотою у змішаному розчині метанол/вода (2:1) (схема 3.2). З літературних джерел відомо, що для проходження реакції до реакційної суміші додають луг, що сприяє іонізації амінокислоти, та поглинанню протонів, які виділяються під час реакції [41]. Проте додавання лугу може спричинити гідроліз ренієвого комплексу. Тому реакцію проводили з використанням надлишку амінокислоти, завдяки чому протони, що утворилися під час реакції, взаємодіяли аміногрупою AK. Експериментально найкращім 3 встановлено, ЩО співвідношенням [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br до амінокислоти є 1:4.



Схема 3.2 – Синтез [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK)]

До круглодонної колби на 50 мл вносили 1 ммоль амінокислоти та розчиняли у 10 мл води, після цього додавали 0,25 ммоль  $[Re(CO)_3(H_2O)_3]Br$ , розчиненого у 20 мл CH<sub>3</sub>OH. Реакційну суміш, що одержали, нагрівали протягом 4 год. в інертній атмосфері за температури 70°C зі зворотнім холодильником. Після цього розчин охолоджували, випаровували метанол на роторному випарнику та залишали на ніч для утворення осаду. Осад що утворився відфільтровували, промивали водою і гексаном та висушували під вакуумом. Данні про вихід нових комплексних сполук наведено у таблиці 3.2. Одержані комплексні сполуки добре розчинні у метанолі і нерозчинні у воді та полярних і неполярних органічних розчинниках.

Таблиця 3.2 – Вихід та візуальні характеристики трикарбонільних комплексних сполук ренію(І) з амінокислотами.

Сполука	Вихід ω, %	Візуальні характеристики
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ala] <b>K2</b>	62,4	білий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Val] <b>K3</b>	67,9	прозорі кристали
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Leu] K4	72,5	білий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ser] <b>K5</b>	64,3	білий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Thr] <b>K6</b>	69,5	білий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Phe] <b>K7</b>	65,3	бежевий порошок

Через те що D,L-фенілаланін майже нерозчинний у воді, загальну методику для синтезу **К7** було модифіковано шляхом додавання до реакційної суміші  $K_2CO_3$  для підвищення розчинності амінокислоти. До круглодонної колби поміщали 0,061 г (0,37 ммоль) D,L-Phe додавали 10 мл H<sub>2</sub>O і 0,068 г (0,5 ммоль)  $K_2CO_3$ . Після того як частина амінокислоти розчинилася, додавали 0,1 г (0,26 ммоль) [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br, який заздалегідь розчиняли у 10 мл CH<sub>3</sub>OH та нагрівали цю суміш протягом 4 годин зі зворотнім холодильником за температури 70°С. Після завершення реакції розчин охолоджували, випаровували метанол на роторному випарнику та залишали на 12 годин для утворення осаду. Осад, що утворився, відфільтровували, для видалення  $K_2CO_3$  промивали 0,1н розчином HCl, великою кількістю води і гексаном та висушували під вакуумом. Вихід нової комплексної сполуки наведено в таблиці 3.2. **К7** добре розчиняється у метанолі і не розчинний у воді та полярних і неполярних органічних розчинниках.

Встановлення складу та будови нових комплексних сполук проводили за допомогою елементного аналізу, мас-спектрометрії, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії.

Результати елементного аналізу на Реній для трикальбонільних комплексів з амінокислотами наведені у таблиці 3.3.

Сполука	Вміст Re (теор.), %	Вміст Re (практ.), %
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ala] <b>K2</b>	49,47	49,32
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Val] <b>K3</b>	45,92	45,75
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Leu] K4	42,95	42,81
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ser] <b>K5</b>	47,44	47,16
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Thr] <b>K6</b>	45,81	45,63
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Phe] <b>K7</b>	39,74	39,64

Таблиця 3.3 – Результати елементного аналізу на Re для К2–К7

Для підтвердження координації амінокислоти до ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, синтезовані сполуки проаналізували за допомогою мас-спектрометрії. У масспектрах комплексів **К2- К7** спостерігалися патерни, що за масою та ізотопним складом відповідають іону [Re(CO)<sub>3</sub>AK]<sup>+</sup>. На рисунку 3.8 наведено фрагмент спектру для комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Leu], а у додатку В –результати масспектрального аналізу для синтезованих комплексів Re(I) з іншими амінокислотами.



Рисунок 3.8 – +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Leu] у метанолі (а – патерн для [Re(CO)<sub>3</sub>Leu]<sup>+</sup>, що розраховували теоретично; б – патерн для [Re(CO)<sub>3</sub>Leu]<sup>+</sup>, що одержували практично)

Данні мас-спектрометрії свідчать про те, що в результаті взаємодії триакватрикарбонілреній(І) броміду з амінокислотами відбувається координація АК до атому Ренію і синтезовані комплексні сполуки мають склад [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK]. Ці данні також узгоджуються з результатами елементного аналізу (табл 3.3).

Всі синтезовані координаційні сполуки охарактеризовані за допомогою ІЧспектроскопії у КВг. Результати досліджень наведені у таблиці. 3.4.

Сполука	v <sub>as</sub> (C–O)	υ <sub>s</sub> (C−O)	v <sub>as</sub> (COO <sup>-</sup> )	υ <sub>s</sub> (COO <sup>-</sup> )	v(Re–N)
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ala]	2020	1880	1618	1394	476
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Val]	2024	1886	1575	1416	468
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Leu]	2010	1862	1610	1383	472
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Ser]	2040	1872	1616	1408	474
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Thr]	2024	1904	1616	1396	470
[Re(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)Phe]	2029	1877	1639	1392	474

Таблиця 3.4 – Найбільш інформативні смуги в ІЧ-спектрах комплексів  $[Re(CO)_3(H_2O)AK]$ , де AK = Ala, Val, Leu, Ser, Thr, Phe (см<sup>-1</sup>)

На рисунку 3.9 наведено IЧ-спектр комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Ala]. В IЧспектрах **K2-K7** спостерігалися смуга 3400 см<sup>-1</sup>, яка вказує на наявність зовнішньосферної води та смуга 3200 см<sup>-1</sup>, яка є підтвердженням присутності води у внутрішній координаційній сфері [87]. Дві інтенсивні смуги на ділянці 2020-1870 см<sup>-1</sup> дають підставу говорити про наявність у комплексі трьох карбонільних груп у *fac*- конфігурації [87]. Поява смуг коливання на ділянці 1650–1575 та 1420–1383 см<sup>-1</sup>, що відносяться до асиметричних та симетричних валентних коливань СОО<sup>-</sup>-групи відповідно та зникнення смуги коливання СООН 1700 см<sup>-1</sup> свідчить про координацію карбоксильної групи до атому Ренію. Значення різниці  $\Delta v$  між асиметричними та симетричними валентними коливаннями карбоксильної групи складає > 200 см<sup>-1</sup>, що вказує на монодентатну координацію карбоксильної групи з атомом Ренію [87]. А смуги при 460-480 см<sup>-1</sup>, що відповідають валентним коливанням Re–N, свідчать про координацію амінокислоти з атомом Ренію через аміногрупу.



Рисунок 3.9 – IЧ-спектр [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Ala] у KBr

У <sup>1</sup>Н ЯМР спектрах нових комплексних сполук спостерігали хімічні зсуви, що характерні для протонів вуглецевого скелету амінокислоти та координованої молекули води, який знаходиться в межах 7,3-7,8 м.д (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Хімічні зсуви <sup>1</sup>Н у ЯМР спектрах для комплексів  $[Re(CO)_3(H_2O)AK]$ , де AK = Ala, Val, Leu, Ser, Thr, Phe (м.д.)

Сполука	<sup>1</sup> Н ЯМР у ДМСО-d6
1	2
	1,25 (д., 3Н, –С <u>Н</u> <sub>3</sub> )
OC Re	3,61 (кв., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН <sub>3</sub> )
$OC \qquad OH_2 O \qquad O \qquad K2$	7,65 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)

1	2
	0,98 (д., 6Н, –(С <u>Н</u> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	2,45 (м., 1Н, –С <u>Н</u> –(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	3,31 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН)
	7,42 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)
$H_2$	0,96 (д., 6Н, –(С <u>Н</u> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	1,5 (м., 1Н, –С <u>Н</u> –(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	1,78 (дд., 2Н, СН–С <u>Н</u> 2–СН)
	3,44 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН <sub>2</sub> )
	7,5 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)
$\begin{array}{c} \begin{array}{c} H_2 \\ N \end{array}$	3,62 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН <sub>2</sub> )
OC OH	4,21 (м., 2Н, СН–С <u>Н</u> 2–ОН)
ос <sup>.</sup> <sub>ОН2</sub> о о К5	7,38 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)
H <sub>2</sub>	1,21 (д., 3Н, –С <u>Н</u> <sub>3</sub> )
	3,48 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН)
	4, 35 (м., 1Н, СН–С <u>Н</u> (ОН)–СН)
	7,46 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)
$CO \frac{H_2}{N_1}$	3.42 (м., 1Н, CH–C <u>H</u> <sub>2</sub> –Ph)
	3.96 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН <sub>2</sub> )
	7,12-7,20 (м., 5H,CH– <u>Ph</u> )
	7,54 (c., 2H, H <sub>2</sub> O)

Було помічено, що з реакційної суміші комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] випадає у вигляді дрібного кристалічного осаду. Тому для одержання монокристалу нами була обрана система метанол/вода у співвідношенні 2:1. Шляхом повільного випаровування метанолу з насиченого водно-метанольного розчину **K3** були одержані прозорі монокристали придатні для рентгеноструктурного аналізу. Основні рентгенографічні параметри комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] наведені у таблиці 3.6.

Таблиця 🕻	3.6 –	Кристалографічні	данні	та	деталі	розшифровки	структури
комплексу [Re(	CO) <sub>3</sub> (I	H <sub>2</sub> O)Val]					

Параметр	Показник
CCDC No	1469075
Брутто-формула	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>6</sub> Re
M <sub>r</sub>	404,39
T (K)	213
Розміри кристалу, мм	$0,16 \times 0,12 \times 0,12$
Сингонія	Ортогональна
Просторова група	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Ζ	4
<i>a</i> (Å)	7,1229 (5)
<i>b</i> (Å)	7,2913 (7)
<i>c</i> (Å)	22,6098 (18)
α(°)	90,00
β (°)	90,00
γ (°)	90,00
$V(Å^3)$	1174,24 (17)
$\mu$ Mo-K $\alpha$ (mm <sup>-1</sup> )	10,36
$D_{posp}(\Gamma/cM^3)$	2,287
$\theta_{\max}$ (°)	28,0
Рефл	екси:
Виміряні	10442
Незалежні	2809
R <sub>int</sub>	0,040
Число параметрів	147
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0,022; 0,047; 0,99
$\Delta \rho_{\text{max}}, \Delta \rho_{\text{min}} (e \text{ Å}^{-3})$	1,68; -0,91

Сполука [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] кристалізувалася у хіральній просторовій групі P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> з S-енантіомером валінат-аніону, присутнього в обраному кристалі.

Основні довжини зв'язків та кути, що були встановлені для молекули [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] за допомогою рентгеноструктурного аналізу, наведені у таблиці 3.7.

Зв'язок	(Å)	Кут	(°)
Re1—C3	1,881 (5)	C3—Re1—C2	88,0 (3)
Re1—C2	1,908 (5)	C3—Re1—C1	87,1 (3)
Re1—C1	1,909 (5)	C2—Re1—C1	89,8 (2)
Re1—O4	2,122 (3)	C3—Re1—O4	96,6 (2)
Re1—O6	2,175 (3)	C2—Re1—O4	172,98 (17)
Re1—N1	2,195 (4)	C1—Re1—O4	95,76 (19)
		C3—Re1—O6	173,2 (2)
		C2—Re1—O6	96,36 (19)
		C1—Re1—O6	98,2 (2)
		O4—Re1—O6	78,61 (13)
		C3—Re1—N1	94,4 (2)
		C2—Re1—N1	99,8 (2)
		C1—Re1—N1	170,4 (2)
		O4—Re1—N1	74,62 (14)
		O6—Re1—N1	79,73 (15)

Таблиця 3.7 – Деякі довжини зв'язків (Å) та величини кутів (°) для [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val]

Атом Ренію у комплексі [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] має трохи викривлене октаедричне оточення лігандами (Рис. 3.10). Три карбонільні групи знаходяться у *fac*-конфігурації відносно Re(I) та розташовані майже на однаковій відстані від нього (довжини зв'язків Re–C знаходяться у межах діапазону 1,881(7) – 1,909(7) Å). Амінокислота, як і передбачалося, виступила як бідентатний ліганд: валін координован до Re(I) через координація пройшла через аміно N1-атом та O4-атом карбоксильної групи, довжина зв'язків Re1-N1 та Re1–O4 відповідно складає 2,195(5) та 2,122(4) Å. П'ятичленне хелатне кільце [кут N1–Re1–O4 = 74,62 (18)°] має очікувану огинаючу конформацію, а фрагмент за участю Re1–O4–C4–C5 атомів компланарний в межах 0,035(3)Å, а атом N1 відхиляється від заданої середньої площини на 0,547(6)Å. Крім того, до координаційної сфери комплексу

входить одна молекула води. Зв'язок Re1–O6 за участю аква ліганду трохи довший(2,175(5) Å), ніж з О атомом карбоксильної групи. Ліганди СО координовані до Re(I) майже лінійно, з валентними кутами O–C–Re, що знаходяться у діапазоні від 175,5(7) до 179,9 (8)°, а відповідні кути C–Re1–C знаходяться в межах 87,1(3) – 89,8(2)°.



 $[Re(CO)_3(H_2O)Val]$ 

Комплексна сполука [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] має молекулярну будову. Упаковка молекул обумовлена системою внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, а саме класичними O–H…O та N–H…O зв'язками та слабкою C–H…O взаємодією (Рис. 3.11, Табл. 3.8).

Два досить сильні і майже лінійні О–Н····О зв'язки спостерігаються між аква лігандами та некоординованими О5 атомами карбоксильної групи двох симетрично розташованих сусідніх молекул.

$D-H\cdots A$	D-H	Н…А	$D \cdots A$	D–H···A
$O6-1W\cdots O5^{i}$	0,85	1,85	2,693 (5)	175
$O6-H2W\cdots O5^{ii}$	0,85	1,88	2,723 (5)	175
N1–H1 $N$ ····O3 <sup>iii</sup>	0,90	2,15	2,979 (7)	153
N1–H2 $N$ ···O1 <sup>iv</sup>	0,90	2,41	3,103 (6)	133
C5–H5…O2 <sup>v</sup>	0,99	2,59	3,527 (7)	158

Таблиця 3.8 – Параметри водневих зв'язків (Å, °) для [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val]

Коди симетрії: (i) *x*-1, *y*, *z*; (ii) *x*-1/2, -*y*+1/2, -*z*+1; (iii) -*x*+1, *y*+1/2, -*z*+1/2; (iv) *x*, *y*+1, *z*; (v) *x*+1, *y*, *z*.



Рисунок 3.11 – Первинні супрамолекулярні взаємодії з досить сильними O– H…O зв'язками, які утворюють ланцюги, паралельні *a*-осі. [Коди симетрії: (i) x – 1, y, z; (ii) x –0.5, −y + 0.5, −z + 1]

Аміногрупа утворює два слабших N–H···O зв'язки з O атомами карбоксильних груп двох сусідніх молекул. Кожен некоординований карбоксилатний O атом приймає два таких зв'язки, які утворюють ланцюги з водневих зв'язків паралельно напрямку *a*-осі (рис. 3.11), в той час як N–H···O зв'язки розширюють систему водневих зв'язків до тривимірної системи. Додаткова взаємодія C–H···O закріплює цей механізм (рис. 3.12).



Рисунок 3.12 – Кристалічна структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val], що показує ланку водневих зв'язків, які є паралельним площині ab. Пунктирні лінії позначають H-зв'язування OH···O, NH···O та CH···O типу. Ізопропільні атоми CH-водню опущені для ясності. [Коди симетрії: (i) x-1, y, z; (iv) x, y+1, z; (v) x+1, y, z.]

Комбінація з О–Н…О та С–Н…О (за участю хірального атому С5) зв'язків може мати важливе значення для енантіоселективної упаковки хіральних фрагментів [92].

Спираючись на результати елементного аналізу та мас-спектрометрії (Додаток В) для нових комплексів, можна зробити висновок, що вони мають

склад [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK], а їх будову можна представити наступним чином (Рис. 3.13).



Рисунок 3.13 – Будова комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK]

Додатковим підтвердженням такої будови є ІЧ- та ПМР спектрі цих комплексних сполук (Таблиця 3.3). Крім того для комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Val] будова була встановлена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Одержані результати свідчать про те, що амінокислоти здатні координувати до ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> через аміно та карбоксильну групу. Звідси можна припустити здатність карбонільних комплексів ренію(І) до взаємодії з пептидами і білками. Крім того, у комплексах типу [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)AK] у внутрішній координаційній сфері залишається одна молекула води, яка може бути заміщена молекулою іншого ліганду, яка буде виконувати транспортну роль або проявляти додаткову біологічну активність.

# 3.2.2 Синтез[Re(CO)<sub>3</sub>AK], де АК = цистеїн, метіонін, аспарагін

Наступними об'єктами для наших досліджень було обрано протеїногенні амінокислоти, що мають три потенційні сайти зв'язування: аміногрупу, карбоксильну групу та функціональну групу, що містить у своєму складі N- або Sатом. Щоб наблизити систему до біологічних умов, реакції проводили у водних розчинах. Як вихідну сполуку використовували триакватрикарбонілреній(I) бромід, що є водорозчинним та має у своєму складі три молекули води, що легко заміщуються іншими лігандами. Синтез нових комплексних сполук з метіоніном (D,L-Met) та аспарагіном (D,L-Asn) проводили відповідно до схеми 3.3.

Аг, 70°С  

$$[Re(CO)_3(H_2O)_3]Br + AK \rightarrow [Re(CO)_3AK]$$

$$H_2O/CH_3 OH$$
Схема 3.3 – Синтез [Re(CO)\_3AK], де AK = Met, Asn

Амінокислоти брали у надлишку (4 рази більше ніж вихідного ренієвого комплексу), щоб протони, що виділяються під час реакції зв'язувалися з аміногрупою АК. Реакцію проводили відповідно наступній методиці. До круглодонної колби на 50 мл вносили 1 ммоль амінокислоти та розчиняли у 10 мл води, після цього додавали 0,25 ммоль [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Вг розчиненого у 10 мл CH<sub>3</sub>OH. Реакційну суміш, що одержали, нагрівали протягом 4 годин в інертній атмосфері за температури 70°C зі зворотнім холодильником. Після чого розчин охолоджували, випаровували метанол на роторному випарнику та залишали на 12 годин для утворення осаду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і гексаном та висушували під вакуумом. Вихід синтезованих комплексів **К8-К10** наведено у таблиці 3.9.

**К8** добре, а **К9** помірно розчинні у метанолі. Обидві комплексні сполуки погано розчиняються у воді та полярних і неполярних органічних розчинниках.

Таблиця 3.9 – Вихід та візуальні характеристики комплексних сполук складу [Re(CO)<sub>3</sub>AK], де AK= Cys, Met, Asn

Сполука	Вихід ω, %	Візуальні характеристики
[Re(CO) <sub>3</sub> Met] <b>K8</b>	72,2	прозорі кристали
[Re(CO) <sub>3</sub> Asn] <b>K9</b>	67,5	білий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> Cys] <b>K10</b>	55,1	бежевий порошок

Оскільки D,L-Cys (цистеїн) погано розчиняється, то для підвищення розчинності цієї амінокислоти у розчині загальну методику було модифіковано шляхом додавання до реакційної суміші K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Схема 3.4).



Схема 3.4 – Синтез [Re(CO)<sub>3</sub>Cys]

До круглодонної колби поміщали 0,045 г (0,37 ммоль) D,L-Cys додавали 10 мл H<sub>2</sub>O і 0,068 г (0,5 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Після того як частина амінокислоти розчинилася, додавали 0,1 г [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br, що заздалегідь розчиняли у 10 мл CH<sub>3</sub>OH, та нагрівали цю суміш протягом 5 годин зі зворотнім холодильником за температури 70°C. Після завершення реакції розчин охолоджували, випаровували метанол на роторному випарнику та залишали на 12 годин для утворення осаду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали 0,1н розчином HCl для видалення K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, великою кількістю води і гексаном та висушували під вакуумом. Вихід нової комплексної сполуки наведено в таблиці 3.8. Комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>Cys] добре розчиняється у метанолі та нерозчинний у воді та полярних і неполярних органічних розчинниках.

Дослідження складу та будови комплексів **К8-К10** проводили аналогічно комплексам **К2-К7**. Для комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>Met] були одержані монокристали, для яких був проведений рентгеноструктурний аналіз на монокристалі.

Результати мас-спектрального аналізу комплексів у метанолі вказали на приєднання амінокислоти до ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. У спектрах спостерігаються патерни, що за масою та ізотопним складом відповідають молекулярним іонам [Re(CO)<sub>3</sub>AK]<sup>+</sup>. На рисунку 3.14 наведено фрагмент мас-спектру для [Re(CO)<sub>3</sub>Asn].

Мас-спектри для інших досліджуваних комплексів з амінокислотами наведені в додатку В.



Рисунок 3.14 – +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>Asn] у метанолі (а – патерн для [Re(CO)<sub>3</sub>Asn]<sup>+</sup>, що розраховували теоретично; б – патерн для [Re(CO)<sub>3</sub>Asn]<sup>+</sup>, що одержували практично)

На підставі результатів мас-спектрального аналізу можна зробити висновок, що комплексні сполуки **К8–К10** мають склад [Re(CO)<sub>3</sub>AK]. Додатковим підтвердженням цього виступають данні елементного аналізу на Re для цих комплексних сполук (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10 – Результати елементного аналізу на Re для K8-K10

Сполука	Вміст Re (теор.), %	Вміст Re (практ.), %
[Re(CO) <sub>3</sub> Cys] <b>K8</b>	47,69	47,48
[Re(CO) <sub>3</sub> Met] <b>K9</b>	44,5	44,32
[Re(CO) <sub>3</sub> Asn] <b>K10</b>	46,38	46,14

Основні характеристичні полоси у ІЧ-спектрах для комплексних сполук **К8-К10** наведені у таблиці 3.11. Спектр для [Re(CO)<sub>3</sub>Cys] наведений на рисунку 3.15.

Таблиця 3.11 – Положення максимумів найбільш інформативних полос в ІЧспектрах комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>AK], де AK = Cys, Met, Asn

Сполука	v <sub>as</sub> (C−O)	υ <sub>s</sub> (C−O)	υ <sub>as</sub> (COO <sup>−</sup> )	υ <sub>s</sub> (COO <sup>-</sup> )	v(Re–N)
[Re(CO) <sub>3</sub> Cys]	2020	1870	1598	1396	478
[Re(CO) <sub>3</sub> Met]	2011	1880	1650	1420	466
[Re(CO) <sub>3</sub> Asn]	2024	1868	1640	1408	474



Рисунок 3.15 – IЧ-спектр [Re(CO)<sub>3</sub>Cys] у KBr

Дві інтенсивні смуги на ділянках 2020-1870 см<sup>-1</sup> свідчать про наявність у комплексі ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> [88]. Дві смуги на ділянках 1598–1650 та 1396–1420 см<sup>-1</sup>, що відносяться до асиметричних та симетричних коливань СОО<sup>-</sup>-групи
відповідно та відсутність смуги поглинання СООН при  $\approx 1700 \text{ см}^{-1}$  дозволяють говорити про координацію карбоксильної групи до атому ренію. Значення різниці  $\Delta v$  між асиметричними та симетричними валентними коливаннями карбоксильної групи складає >200 см<sup>-1</sup>, що є підтвердженням монодентатного зв'язку карбоксильної групи з ренієм(I) [87]. Крім того в IЧ спектрі присутні валентні коливання Re–N (460-480 см<sup>-1</sup>), що свідчить про координацію аміногрупи до атому ренію [87].

У <sup>1</sup>Н ЯМР спектрах синтезованих комплексів спостерігали хімічні зсуви характерні для протонів вуглецевого скелету амінокислоти (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 — Хімічні зсуви <sup>1</sup>Н у ЯМР спектрах для комплексів  $[Re(CO)_3AK]$ , де AK = Cys, Met, Asn (м.д.)

лиг у Дисо-do
3 (м., 1H, SH–С <u>H</u> 2–СН)
б (м., 1 <b>H</b> , NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –СН <sub>2</sub> )
2 (c., 3H, S–C <u>H</u> <sub>3</sub> )
$5 (M_1H_1CH_2-CH_2-CH_3)$
4 (м., 1H, S–С <u>Н</u> <sub>2</sub> –СН <sub>2</sub> )
2 (м., 1Н, NH <sub>2</sub> –С <u>Н</u> –С)
2 (м., 2H, C–С <u>Н</u> <sub>2</sub> –СН)
б (м., 1H, NH <sub>2</sub> –CH–C)

Кристали [Re(CO)<sub>3</sub>Met] придатні для рентгеноструктурного аналізу ми одержували шляхом повільного випаровування метанолу з насиченого розчину комплексу у суміші метанол/вода зі співвідношенням 2:1. Цікавим є те, що

Морзіллі з колегами при використанні рацемату D,L-Met і проводячи реакцію у водному розчині при додаванні NaOH, одержали комплекси лише з D-Met [41]. За допомогою нашого метода синтезу вдалося одержати комплекс з L-Met, про що свідчать результати рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.16). Це є превагою при вивченні біологічної активності трикарбонільних комплексів ренію(I), оскільки живі організми побудовані лише з L-амінокислот.



Рисунок 3.16 – Молекулярна будова комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>Met]

Основні кристалографічні параметри наведені у таблиці 3.13, а довжини зв'язків та кути у таблиці 3.14.

Комплексна сполука [Re(CO)<sub>3</sub>Met] має молекулярну будову. Атом Ренію має знаходиться в трохи викривленому октаедричному оточенні лігандами (Рис. 3.15). Три карбонільні групи розташувалися у *fac*-конфігурації відносно Re(I). Довжини зв'язків Re–C знаходяться у межах діапазону 1.902 (3) – 1.921 (4) Å). Ліганди CO координовані до Re майже лінійно, з валентними кутами O–C–Re,

що знаходяться у діапазоні від 176.3 (3) до 178.3 (3)°, а відповідні кути С–Re1–C знаходяться в межах 87.89 (14)– 90.17 (13)°.

Таблиця 3.13 – Кристалографічні параметри структури комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>Met]

Параметр	Показник
CCDC No	958854
Брутто-формула	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> ReS
M <sub>r</sub>	418,43
T (K)	110
Розміри кристалу, мм	$0,20 \times 0,14 \times 0,10$
Сингонія	Моноклінна
Просторова група	P2 <sub>1/c</sub>
Ζ	4
<i>a</i> (Å)	14,1589 (17)
b (Å)	7,8855 (9)
<i>c</i> (Å)	10,9004 (13)
α (°)	90,00
β (°)	106,880 (1)
γ (°)	90,00
$V(Å^3)$	1164,6 (2)
$\mu$ Mo-K $\alpha$ (mm <sup>-1</sup> )	10,62
$D_{po3p}(\Gamma/cM^3)$	2,386
θ <sub>max</sub> (°)	27,9
Рефл	екси:
Виміряні	13709
Незалежні	2796
R <sub>int</sub>	0,036
Число параметрів	185
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0,018; 0,041; 1,06
$\Delta \rho_{\rm max}, \Delta \rho_{\rm min} \ (e \ {\rm \AA}^{-3})$	1,01; -0,90

Як і передбачалося, метіонін в синтезованому комплексі **К8** виступив як тридентатний ліганд і координує до центрального атому через S-атом, N-атом аміногрупи та O-атом карбоксильної групи. Довжина зв'язку Re1–S1 = 2.4981(8) Å, є довшою ніж Re1–N1 = 2.206(3) Å, та Re1–O4 = 2.166(2) Å.

Таблиця 3.14 – Вибрані довжини зв'язків (Å) та величини кутів (°) для [Re(CO)<sub>3</sub>Met]

Зв'язок	(Å)	Кут	(°)
Re1—C2	1,902 (3)	C2—Re1—C3	90,17 (13)
Re1—C3	1,916 (3)	C2—Re1—C1	89,05 (14)
Re1—C1	1,921 (4)	C3—Re1—C1	87,89 (14)
Re1—O4	2,166 (2)	C2—Re1—O4	171,66 (11)
Re1—N1	2,206 (3)	C3—Re1—O4	89,61 (11)
Re1—S1	2,4981 (8)	C1—Re1—O4	99,28 (11)
		C2—Re1—N1	95,98 (12)
		C3—Re1—N1	97,74 (12)
		C1—Re1—N1	172,41 (12)
		O4—Re1—N1	75,79 (9)
		C2—Re1—S1	91,91 (10)
		C3—Re1—S1	177,73 (10)
		C1—Re1—S1	93,05 (10)
		O4—Re1—S1	88,19 (6)
		N1—Re1—S1	81,14 (8)

Спираючись на одержані результати елементного аналізу, ІЧ спектроскопії та масс-спектрометрії можна зробити висновок, що під час взаємодії досліджених амінокислот з триакватрикарбонілреній(І) бромідом задіяні усі функціональні групи, тобто координація амінокислот до ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> відбувається через аміно-, карбоксильну групи та функціональну групу, що містить у своєму складі

N- або S-атом. Додатковим підтвердженням цього є результати рентгеноструктурного аналізу для [Re(CO)<sub>3</sub>Met]. Будову синтезованих комплексних сполук можна представити наступним чином (рис. 3.17)



Рисунок 3.17 – Будова комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>Cys], [Re(CO)<sub>3</sub>Met] та [Re(CO)<sub>3</sub>Asn].

Взаємодія трикарбонільних комплексів ренію(І) з цистеїном, метіоніном та аспарагіном свідчить про можливість взаємодії ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>] з такими біомолекулами як пептиди і білки та вказує на його потенційну біологічну активність.

### 3.3 Висновки до розділу

Розроблені методики синтезу за якими синтезовано трикарбонільні 9-метиладеніном, протеїногенними комплекси ренію(І) 3 та деякими амінокислотами (аланіном, валіном, лейцином, фенілаланіном, серином, треоніном, цистеїном, метіоніном, аспарагіном). Склад і будова отриманих в твердому вигляді комплексних сполук Re(I) був доведений за допомогою аналізу, ІЧ-, <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії елементного та термогравіметрії. В результаті чого встановлено, що координація 9-метиладеніну з fac-[Re(CO)<sub>3</sub>] ядром відбувається через аміногрупу та N7 атом пуринового кільця. Бідентатні амінокислоті (аланін, валін, лейцин, фенілаланін, серин, треонін) координуються з атомом Ренію через аміно- та карбоксильну групу. Що

стосується тридентатних амінокислот (цистеїн, метіонін, аспарагін), то окрім аміно- та карбоксильної груп у координації задіяна третя функціональна група, що має у своєму складі S або N атом. Методом прямого рентгеноструктурного аналізу визначена структура двох комплексів Re(I) з амінокислотами (валіном та цистеїном).

Наведений підтверджує взаємодію трикарбонільних масив даних комплексів ренію(І) 3 похідними пуринових основ, а також деякими амінокислотами і дають підставу прогнозувати можливість взаємодії ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> з пептидами, білками та ДНК.

Основні наукові результати, описані у розділі, опубліковані у [93-98].

#### РОЗДІЛ 4

### СИНТЕЗ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК – ПОТЕНЦІЙНИХ БІОМАРКЕРІВ

Що стосується лікарських методів візуалізації, то діагностичні агенти можна по суті розділити на контрастні агенти та радіофармпрепарати. Магнітнорезонансна томографія (МРТ) є потужним засобом для виявлення захворювань. Шляхом введення зовнішніх парамагнітних агентів, так званих контрастних агентів, можна виявити відмінності між нормальними і ненормальними м'якими тканинами. Радіофармацевтичні діагностичні методи включають в себе в основному позитронно-емісійну томографії (ПЕТ) і емісійну комп'ютерну томографію (ЕКТ). ПЕТ заснована на процесі β-випромінювання радіонуклідів, які, в свою чергу, повинні бути створені або за допомогою циклотрона або за допомогою відповідних генераторів. На відміну від ПЕТ, ЕКТ використовує гамма-випромінюючі нукліди, які як правило, мають довший період напіврозпаду, що робить їх придатними для досліджень, які будуть проводитись протягом більш тривалого періоду часу.

Але ці методи мають свої недоліки. МРТ не можна робити людям, що мають феромагнітні імпланти та кардіостимулятори, а ЕКТ та ПЕТ за рахунок радіаційного випромінювання негативно впливають на організм людини. Саме тому велику увагу до себе привернули люмінесцентні комплекси металів, що потенційно є ефективними агентами для візуалізації.

Вимоги до люмінесцентних біомаркерів наступні:

- кінетична стабільність,
- низька цитотоксичність,
- мати великий зсув Стокса,
- висока тривалість життя випромінювання,
- стійкість до фото знебарвлення,
- розчинність у водних або спиртових розчинах.

Всім цим вимогам відповідає переважна частина люмінесцентних комплексів ренію(I) [22-28]. Крім того, ядро fac-[Re(CO)<sub>3</sub>] є кінетично стабільним, що робить трикарбонільні комплекси ренію(I) нетоксичними для біологічних систем [7]. Синтез комплексів ренію(I) з NN-гетерциклічними лігандами та дослідження фотофізичних властивостей цих сполук допоможуть у розробці нових біомаркерів для діагностики, що будуть більш безпечними для людини, ніж вже існуючі. Крім того важливою проблемою є доставка маркерів до клітин, що робить актуальними розробку способів доставки люмінофорів до об'єкту дослідження.

## 4.1 Синтез трикарбонільних сполук ренію(І) з лігандами, що є похідними 1,2,4 - триазолу

В останні роки трикарбонільні комплекси ренію(I) з N-гетероциклічними лігандами викликали широкий інтерес у зв'язку з їх фотофізичними властивостями [22-28], що можуть біти використані для візуалізації та медичної діагностиці. Ці властивості суттєво залежать від природи лігандів, зокрема від їх  $\sigma$ -донорних та  $\pi$ -акцепторних властивостей. Змінюючи характер ліганду, можна впливати на енергію смуг поглинання та випромінювання комплексних сполук.

Цікавою низкою лігандів є похідні 1,2,4-триазолу, оскільки вони є сильними σ-донорами та слабкими π-акцепторами. Дослідження фотофізичних властивостей комплексів рутенію з цими лігандами показали досить цікаві результати [34, 35].

Для наших досліджень було обрано ряд похідних 3-(піридин-2-іл)-1,2,4тріазолу (5-феніл-3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол L1; 5-(2-амінофеніл)-3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол L2; 5-(2-гідроксифеніл)- 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол L3; 5феніл-2-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін L4) (Рис 4.1)

Нові комплексні сполуки одержували відповідно до схеми 4.1 за наступною методикою. До круглодонної колби поміщали [Re(CO)<sub>5</sub>Br] (100 мг, 0,246 ммоль, 1,0 екв.), 1,5 еквівалента ліганду **L1-L4** та бензол (30 мл). Суспензію, що одержали, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин в атмосфері

N<sub>2</sub>. Розчини охолоджували і жовтий осад, що випав, відфільтровували, промивали гексаном та висушували під вакуумом.



Рисунок 4.1 – Структурні формули похідних 1,2,4-триазолу, що були використані для досліджень



Схема. 4.1 – Взаємодія між [Re(CO)<sub>5</sub>Br] та L1-L4

В результаті були одержані комплекси, вихід яких наведено у таблиці 4.1. Сполуки **К11- К14** добре розчинні у метанолі, обмежено розчинні у полярних та нерозчинні у неполярних розчинниках і воді. Для встановлення складу та будови синтезованих комплексних сполук ренію(І) з похідними 1,2,4-триазолу біли проведені наступні дослідження: елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз.

Сполука	Вихід ω, %	Візуальні характеристики
[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br] ( <b>K11</b> )	76,4	жовтий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> L2Br] ( <b>K12</b> )	75,2	жовтий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br] ( <b>K13</b> )	73,0	жовтий порошок
[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br] (K14)	68,7	жовтий кристалічний осад

Таблиця 4.1 – Вихід та візуальні характеристики комплексних сполук складу [Re(CO)<sub>3</sub>LBr]

Результати елементного аналізу на Карбон та Гідроген (Таблиця 12) для нових речовин **К11– К14** свідчать про приєднання ліганду до ядра *fac*-Re(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup>, а склад комплексних сполук відповідає загальній формулі [Re(CO)<sub>3</sub>LBr].

Сполука	$\omega(C)_{\text{reop}}, \%$	ω(С) <sub>практ</sub> , %	ω(H) <sub>reop</sub> , %	ω(Н) <sub>практ</sub> , %
[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br]	33,58	33,09	1,76	1,75
[Re(CO) <sub>3</sub> L2Br]	32,72	32,57	1,88	1,86
[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br]	32,66	32,52	1,71	1,70
[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br]	40,90	40,44	2,23	2,21

Таблиця 4.2 – Результати елементного аналізу [Re(CO)<sub>3</sub>LBr]

На рисунку 4.2 наведено ІЧ-спектр для [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br]. В ІЧ-спектрах комплексних сполук **K11– K14** спостерігали дві інтенсивні смуги в області 2035-1910 см<sup>-1</sup>, що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням СО груп, що знаходяться у *fac*-конфігурації [88]. Також у спектрі присутні валентні коливання Re–N на ділянці 470 см<sup>-1</sup>, що вказує на координацію лігандів до центрального атому через атоми Нітрогену [88].



Рисунок 4.2 – IЧ-спектр [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br] у КВг

У 1Н ЯМР спектрі комплексів **К11– К14** спостерігалися хімічні зсуви, які характерні для протонів ліганду (табл. 4.3)

Таблиця 4.3 – Хімічні зсуви <sup>1</sup>Н у ЯМР спектрах для комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>L] (м.д.)

Сполука	<sup>1</sup> Н ЯМР у ДМСО-d6
1	2
[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br]	9,02 (д., 1H, CH=N, Ру);
	8,38 (д., 1H, CH=C, Py); 8,14 (дд., 2H, AA', ArH);
	7,68 (д., 1Н, СН, РуН);
Br—Re—CO OC CO	7,61–7.59 (м., 4Н, ВВ'С, АгН, СН, РуН)

1	2
[Re(CO) <sub>3</sub> L2Br]	9,0 (д., 1H, CH=N, Ру); 8,5 (д., 1H, CH=N, Ру);
	8,31 (дд., 1Н, СН, РуН); 7,92 (д., 1Н, СН, АгН);
	7,73 (дд., 1Н, СН, РуН); 7,33 (с., 2Н, NH <sub>2</sub> );
	7,24 (дд., 1Н, СН, АгН); 6,97 (д., 1Н, СН, АгН);
NH <sub>2</sub> Br—Re—CO	6,77 (дд., 1H, CH, ArH)
oć co	
[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br]	9,0 (д., 1H, CH=N, Py); 8,55 (д., 1H, CH=C, Py);
	8,3 (дд., 1H, CH, PyH); 8,07 (дд., 1H, CH, ArH);
	7,75 (дд., 1Н, СН, РуН); 7,39 (дд., 1Н, СН, АгН);
	7,11 (д., 1Н, СН, АгН); 7,01 (дд., 1Н, СН, АгН)
OH V/ Br—Re—CO	
oc co	
[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br]	9,02 (д., 1Н, СН=N, Ру); 8,34 (д., 1Н, СН=С, Ру);
	8,10 (дд., 1H, CH, РуН); 7,98 (д., 1H, CH=C, Qn);
N	7,84 (дд., 1Н, СН, РуН); 7,76 (с., 1Н, СН, QnH);
	7,55–7,52 (м., 5Н, 5СН, АгН);
	7,35 (д., 1Н, СН, QnH); 7,15 (с., 1Н, СН, QnH);
OC-Re-Br	6,97 (д., 1Н, N–СН, QnH)
oc co	

Для комплексів **К11, К13** та **К14** були одержані монокристали придатні для прямого рентгеноструктурного аналізу за наступними методиками:

- [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br] кристали одержували шляхом повільної дифузії гексану до насиченого за кімнатної температури розчину комплексу К11 у метанолі;
- [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] кристали одержували шляхом повільної дифузії гексану до насиченого за кімнатної температури розчину комплексу К13 розчиненого у суміші хлороформ/метанол;
- [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br] кристали одержували шляхом повільного охолодження насиченого при кип'ятінні розчину комплексу **К14** у бензолі.

Основні параметри РСА дослідження будови для комплексів **К11, К13** та **К14** наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Кристалографічні параметри структури комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br], [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] та [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br]

Параметр	[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br]	[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br]	[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br]
CCDC No	1031232	1058918	1058919
Брутто-формула	$C_{16}H_{10}BrN_4O_3Re$	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Re	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Re
M <sub>r</sub>	572,39	606,41	675,51
T (K)	213	213	173
Розміри кристалу, мм	0,14×0,12×0,11	0,17×0,13×0,09	0,14 × 0,10 × 0,09
Сингонія	Моноклінна	Триклінна	Моноклінна
Просторова група	C2/c	<u>P</u> 1	P21/n
Ζ	8	2	4
<i>a</i> (Å)	20,8082 (15)	7,8273 (7)	14,9177 (10)
<i>b</i> (Å)	7,2521 (4)	8,2453 (7)	9,5443 (5)
<i>c</i> (Å)	24,386 (2)	14,2342 (13)	15,9827 (12)
α (°)	90,00	90,254 (8)	90,00
β (°)	111,599 (7)	99,843 (9)	91,465 (6)
γ (°)	90,00	92,778 (8)	90,00
$V(\text{\AA}^3)$	3421,5 (4)	903,99 (14)	2274,9 (3)
$\mu$ Mo-K $\alpha$ (mm <sup>-1</sup> )	9,46	8,97	7,13
$D_{po3p}(\Gamma/cM^3)$	2,222	2,228	1,972
$\theta_{\max}$ (°)	28,0	27,9	28,3
	Реф	лекси:	
Виміряні	14578	8666	15310
Незалежні	4092	4279	5583
$R_{\rm int}$	0,057	0,050	0,049
Число параметрів	226	244	298
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)],$ $wR(F^2), S$	0,023; 0,050; 0,84	0,027; 0,068; 0,97	0,030; 0,067; 1,04
$\Delta  ho_{max}, \Delta  ho_{min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	1,03; -1,14	1,17; -1,39	0,89; -1,45

Основні довжини зв'язків та кути для комплексних сполук **К11**, **К13** та **К14** наведені у таблиці 4.5.

За даними рентгеноструктурного аналізу усі три комплекси **К11** (Рис. 4.3), **К13** (Рис. 4.4) та **К14** (Рис. 4.5) мають молекулярну будову, де атом ренію має трохи викривлене октаедричне оточення лігандами. Координація здійснюється трьома карбонільними групами, що знаходяться у *fac*-конфігурації відносно Re(I), двома атомами Нітрогену бідентатного органічного ліганду (Re–N 2,154 (3) – 2.215 (4) Å) та атомом брому (Re–Br 2.6357 (5), 2.6251 (6), 2.6255 (5) Å відповідно) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Вибрані довжини зв'язків (Å) та величини кутів (°) для [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br], [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] та [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br]

Зв'язок, кут	[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br]	[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br]	[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br]
Re1–C1	1,922 (6)	1,996(7)	1,966(5)
Re1–C2	1,915 (4)	1,911(5)	1,927(4)
Re1–C3	1,905 (4)	1,921(4)	1,919(4)
Re1–N1	2,164 (3)	2,154(4)	2,163(3)
Re1–N4	2,201 (3)	2,215(3)	2,207(3)
Re1–Br1	2,6357 (5)	2,6251(6)	2,6255(5)
N1-Re1-N4	74,33 (11)	73,09(13)	73,50(11)
C1–Re1–Br1	176,38 (12)	174,54(17)	176,10(13)
C2–Re1–Br1	93,80 (15)	95,04(15)	95,33(12)
C3–Re1–Br1	91,81 (14)	90,20(15)	93,18(16)
C1–Re1–C2	89,18 (19)	90,4(2)	87,5(2)
C1–Re1–C3	90,4 (2)	90,3(2)	89,6(2)
C2–Re1–C3	87,78 (16)	87,0(2)	87,12(17)
C1–Re1–N1	93,71 (18)	90,8(2)	94,1(2)
C2–Re1–N1	102,56 (14)	170,54(16)	170,19(15)
C3–Re1–N1	168,91 (15)	102,38(17)	102,08(13)
C1–Re1–N4	91,22 (15)	91,7(2)	91,91(16)
C2–Re1–N4	176,88 (13)	97,5(2)	97,4(2)
C3–Re1–N4	95,31 (14)	175,05(17)	175,50(13)
N1–Re1–Br1	83,63 (9)	83,74(10)	82,68(9)
N4–Re1–Br1	85,69 (9)	87,34(10)	85,06(9)



Рисунок 4.3 – Структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br], що показує асоціацію молекул у центросиметричний димер шляхом утворення водневих зв'язків типу N–H··· Br та C–H··· Br. [Код симетрії: (i) –x +  $\frac{1}{2}$ , –y +  $\frac{1}{2}$ , –z]

Ліганди СО координовані до атому Ренію майже лінійно, валентні кути О– С–Re знаходяться в межах 175,6 (3) – 179.4 (5)°. Кути між СО зв'язками С–Re–C знаходяться в межах 87,0(2) – 90,4(2)°, тобто близькі до ідеальних значень, тоді як цис-екваторіальні гострі кути [N1–Re1–N2] для комплексів **K11**, **K13** та **K14** складають 74,33 (11), 73,09(13) та 73,50(11) відповідно. Довжини зв'язків Re–C трохи відмінні, а саме зв'язки Re–C, що розташовані у транс-положенні до іону брому трохи довші (1.922 (6), 1,995 (5) та 1,966 (5) Å) у порівнянні зі зв'язками, що лежать на одній площини з атомами нітрогену лігандів (1,905 (4) –1,927 (4) Å).

Похідні 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазолу мають два конкуруючі донори триазолу  $N^2$  (N1) та  $N^4$  (N3). В усіх трьох випадках координація відбувається через  $N^2$  -атом триазолу. Це може бути обумовлено стеричним впливом громіздкої 5-фенільної групи, що має важливе значення для координації хелатів за допомогою

піридину та N<sup>2</sup>- атому триазолу. Однак не слід виключати й електронні фактори, що також можуть бути значними, тому що ізомер з такою координацією був зареєстрований також для [Re(CO)<sub>3</sub>(Hpytr)Cl] (Hpytr = 3(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол) [99].



Рисунок 4.4 – Молекулярна структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br]

У комплексах **К11** та **К13** органічний ліганд приймає 1Н таутомерну форму, що підтверджується диференціюванням кутів біля атомів нітрогену кільця (C5– N1–N2 = 104,7 (4) та N1–N2–C4 = 108,1 (3)°) та цілого патерну водневого зв'язку. У разі **К14**, ця форма стабілізується у межах конденсованої дигідро-1,2,4триазоло[1,5-с]хіназолінової системи, з хіральністю при атомі C17, що контролюється слабким зв'язуванням між фенільною групою та CO-лігандом (C19…O2 = 3,28 Å).



Рисунок 4.5 – Молекулярна структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br]

У молекулі комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br] присутні тільки один відносно сильний донор (N-H) та один акцептор (Br) для утворення водневого зв'язку, які упорядковують молекули в димери (табл. 4.6, рис. 4.3). Слабкі водневі зв'язку типу С–H···O з карбонільними O атомами у якості акцепторів відіграють допоміжну роль в кристалічній упаковці (рис. 4.6). Проте, ці взаємодії демонструють чітку дискримінацію С–H сайтів зв'язування, що відповідають загальній схемі. Наявні С–H···O водневі зв'язки утворені за рахунок 2- та 4-C–H протонів піридинового кільця, що є найбільш поляризованими та кислими. Крім того С–H···Br взаємодії, слабкі  $\pi$ - $\pi$  взаємодії між піридиновими та фенільними кільцями (код симетрії: 1–х, –у, –z) також приймають участь в стабілізації кристалічної структури (рис. 4.6).

Первинний супрамолекулярний мотив для [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] утворюється за рахунок сильних водневих зв'язків за участю NH-донорів триазолу, Br акцепторів та сольватної молекули води (рис. 4.7, табл. 4.6). Ці водневі зв'язки збирають компоненти в пласку гексагональну сітку, до якої входять молекули комплексу та води і являє собою топологічно еквівалентні тризв'язкові вузли.

D	H-atom	А	D–H	Н…А	D ····A	<dh th="" ····a<=""></dh>
[Re(CO) <sub>3</sub> (I	L1)Br] (код	симетрії: (і	) -x +½; -y	+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ; -z; (ii)	) x $+\frac{1}{2}$ ; y $+\frac{1}{2}$	∕2; z; (iii) −
x+1; y; -z -	+1/2.					
N2	H2	Br1 <sup>i</sup>	0,87	2,51	3,360 (3)	168
C16	H16	Br1 <sup>i</sup>	0,94	2,87	3,784 (4)	165
C8	H8	O2 <sup>ii</sup>	0,94	2,38	3,194 (5)	145
C10	H10	O1 <sup>iii</sup>	0,94	2,56	3,285 (5)	134
[Re(CO) <sub>3</sub> (I	L3)Br] (код	симетрії: (і)	-1+x, y, z;	(ii) x, −1+y,	z)	
O4	H1O	N3	0,85	2,00	2,663(5)	134
N2	H2	O1w	0,87	1,81	2,658(5)	164
O1w	H1w	O4 <sup>ii</sup>	0,85	2,04	2,890(6)	177
O1w	H2w	Br1 <sup>i</sup>	0,85	2,50	3,255(4)	148
[Re(CO) <sub>3</sub> (L4)Br] (код симетрії: (і) 1–х, –у, 1–z)						
N5	H1N	Br1 <sup>i</sup>	0,89	2,58	3,460(3)	169

Таблиця 4.6 – Параметри водневих зв'язків К11, К13 та К14



Рисунок 4.6 – Кристалічна структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br], де показані слабкі водневі зв'язки (пунктирні лінії) С–Н···О типу між карбонільним О атомом та С–Н атомами піридильної групи органічного ліганду. [Коди симетрії: (i) –х +  $\frac{1}{2}$ , –у +  $\frac{1}{2}$ , –z; (iii) –х + 1, у, –z +  $\frac{1}{2}$ ]

Не менш важливими є слабкі взаємодії. Дві інверсійно зв'язані С1–О1 групи утворюють компактну упаковку (О1…С1 (–х, 1–у, 1–z) = 3,22 Å), що дуже характерно для структур карбонілів металів [100]. Більш цікавим є те, що взаємна орієнтація двох інверсійно зв'язаних комплексних часток обумовлена конфігурационно-комплементарним пакуванням з утворенням супрамолекулярного кубу (рис. 4.8).



Рисунок 4.7 – Фрагмент кристалічної структури [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br], що показує шар водневих зв'язків у вигляді плоскої гексагональної сітки; (б) упаковка молекул комплексу в структурі (пунктирними лініями показані найкоротші карбонільні О…О та О…С відстані). Молекули упаковані у формі «супрамолекулярних кубів»

Кристалічна структура [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br] має цілий набір водневих зв'язків різних типів та різної сили. Проте є тільки один відносно сильний донорний (N– H) та один акцепторний (Br) сайти, що підходять для утворення водневих зв'язків, що перетворюють молекули на центросиметричні димери (рис. 4.8). У той же час N<sup>4</sup>-атом триазолу є стерично недоступний і тому він утворює тільки дуже слабкий СН…N зв'язок з периферичною C21–H21 групою [C21…N3 (1,5–х , –0,5 + y, 1,5–z) = 3,49 Å].

Більш слабкі взаємодії включають також СН…Вг зв'язки [C14…Br1 (-0,5 + x, 0,5 – y, 0,5 + z) = 3,79 Å] та СН… $\pi$  зв'язки СН-донорів піридину з фенільним акцептором (1 + x, y, z), з відстанню С… $\pi$  = 3,56 Å та кутом при Н-атомі С9–Н9… $\pi$  148°.



Рисунок 4.8 – Центросиметричні димери в структурі комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br], що утримуються парою слабких водневих зв'язків NH…Br

Для визначення довжини хвилі, за якої необхідно опромінювати комплексні сполуки для вивчення люмінесцентних властивостей, для комплексів **К11-К14** були зняті спектри збудження у твердому вигляді (Рис. 4.9). Для усіх чотирьох комплексних сполук максимум складає 365 нм.

Люмінесцентні властивості твердих зразків та розчинів у деоксигеннованому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> досліджували за кімнатної температури (298 K). Показано, що сполуки [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br], [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br], [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br] мають яскраве жовто-зелене, а [Re(CO)<sub>3</sub>L2Br] помаранчеве випромінювання як в твердому стані, так і у розчині. Основні дані для комплексів наведені в таблиці 4.7.



Рисунок 4.9 – Електронні спектри збудження люмінесценції комплексних сполук **К11** (1), **К12** (2), **К13** (3) та **К14** (4) у твердому вигляді.

Як показано на рис. 4.10 в спектрі спостерігаються широкі і безструктурні смуги випромінювання з  $\lambda_{max} = 506$  нм і  $\lambda_{max} = 520$  нм для твердих комплексів [Re(CO)<sub>3</sub>L1Br] та [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] при збудженні випромінюванням з довжиною хвилі 365 нм. Спираючись на літературні данні для подібних Re(I) комплексів і наші експериментальні спостереження (табл. 4.7): тривалість життя протягом мікросекунд [12], чутливість квантового виходу люмінесценції в розчині до O<sub>2</sub> [16, 24], зсув смуги випромінювання для розчинів у дихлорметані при охолодженні від 298 до 77 К у синю область [24], можна припустити, що ці смуги випромінювання заряду з металу на ліганд (3MLCT).

Для твердих зразків [Re(CO)<sub>3</sub>L2Br] та [Re(CO)<sub>3</sub>L4Br] смуги випромінювання розкладається на дві складові. Це свідчить про декілька шляхів емісії в цих комплексах у результаті наявності двох випромінювальних збуджених станів, що мають співставні енергії. Скоріше за все, додаткові смуги в спектрах люмінесценції виникають в результаті внутрішньолігандних  $3\pi$ - $\pi$ \* переходів.

Таблиця 4.7 – Фотофізичні властивості комплексів **К11, К12, К13** та **К14** у розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та твердому вигляді

Комплекс	λ <i>em</i> <sub>max</sub> , нм	Зсув	Квантовий	τ, нс
		Стокса, нм	вихід, %	
[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br] тв.	506	141	2,7 <sup>b</sup>	858
[Re(CO) <sub>3</sub> L1Br] розч. <sup>а</sup>	537 (491 за 77 К)	172	1,84 <sup>c</sup>	264
[Re(CO) <sub>3</sub> L2Br] тв.	578; 620	213; 255	0,88	95; 261
[Re(CO) <sub>3</sub> L2Br] розч.	606	241	0,21	85
[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br] тв.	520	155	4,2	1053
[Re(CO) <sub>3</sub> L3Br] розч.	545 (502 за 77 К)	180	2,1	415
[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br] тв.	532; 563(плече)	167; 198	2,4	477
[Re(CO) <sub>3</sub> L4Br] розч	554	189	0,96	216

а Дихлорметан без кисню.

b Визначали абсолютним методом, за допомогою модифікованої сфери Ульбрихта.

с Визначення проводили з використанням у якості стандарту хінін сульфату в 0,1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Введення електроноакцепторних замісників до фенольного кільця призводить до батохромного зсуви максимуму випромінювання комплексыв внаслідок зменшення енергії LUMO, що призводить до зменшення енергетичної щілини між основним та 3MLCT станами.

Тривалість життя збудженого стану знаходиться у діапазоні мікросекунд, що є типовим для випромінювання з ЗМLСТ та внутрішньолігандних  $3\pi$ - $\pi$ \* станів. Випромінювання розчину у деоксигенованому розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> за кімнатної температури зміщуються у червону область на 21-52 нм, у порівнянні з випромінюванням для твердого зразка. Це явище є характерним для фосфоресценції із збудженого стану ЗМLСТ, що показує ригідохромний ефект.

Квантовий вихід випромінювання для синтезованих комплексів знаходиться у межах 0,88- 4,2%, для твердих зразків та 0.21-2.1% у розчині. Цікаво відзначити, що комплекс **К12** має слабкі люмінесцентні властивості з квантовими виходами 0,88% в твердому та 0,21% у розчині, що вказують на значну роль безвипромінювальних втрат енергії. Це узгоджується з коротким часом життя збудженого стану.



Рисунок 4.10 – Спектри випромінювання комплексів **К11-К14** у твердому стані за кімнатної температури (298 К)

Результати електронно-люмінесцентних досліджень вказують на те що синтезовані комплексні сполуки, є потенційно хорошими люмінофорами через те, що мають:

- 1. Досить великі квантові виходи люмінесценції, що дозволяє використовувати досить низькі концентрації люмінесцентних комплексів ренію(І), та отримувати інтенсивні сигнали випромінювання.
- Зсув Стокса > 140 нм, завдяки чому можна виділити сигнал на фоні випромінювань біомолекул у живому організмі.
- відносно тривалий час життя (95-1053 нс для твердих і 85-415 нс в розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), що сприяє проведенню більш тривалого вимірювання, та виділити сигнал на фоні автофлуорисценції.

Винятком є комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>L2Br], оскільки ця сполука проявляє люмінесцентні властивості з низькою тривалістю життя та малим квантовим виходом (табл. 4.6)

Зa досліджень фотофізичних найбільш результатами властивостей перспективною сполукою для виготовлення біомаркерів € комплекс [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br], бо він має великий зсув Стокса (155 нм), і найбільші квантовий вихід (4.2 %) та тривалість життя (1053 нс) люмінесценції. Саме тому є цікавим дослідити стійкість комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br] в умовах близьких до умов в живому організмі. Для цього спостерігалися зміни електронних спектрів поглинання цієї сполуки у розчині етанол/фосфатний буфер (1:2). Вибір фосфатного буфера з pH=7,4 обумовлений тим, що саме таке значення має pH наведені електронні спектри поглинання крові. На рисунку 4.11 ЛЛЯ [Re(CO)<sub>3</sub>L3Br], що знімали на протязі доби. В ЕСП состерігали максимум поглиннання на ділянці 300 нм, що відповідають d-d переходам Re(I).

За добу інтенсивність максимуму поглинання зменшилась усього на 4,5 %, що свідчить про доволі високу стійкість даної комплексної сполуки за наведених умов та дозволяє говорити про можливість використання цієї речовини для досліджень у біологічних системах.



етанол/фосфатний буфер (1:2)

# 4.2 Розробка біомаркерів на основі трикарбонільних комплексів ренію(I) з біпіридином та його похідними

Одним із способів створення біомаркерів або терапевтичних агентів є одержання кон'югату за рахунок приєднання біомолекул, наприклад пептидів, до комплексів металів. Кожна із складових таких кон'югатів має своє функціональне навантаження. Комплекс металу виступає в якості функціональної мітки і несе складні специфічні властивості, такі як окислювально-відновна поведінка, спектроскопічні ознаки або біологічна активність. Пептидна послідовність, як правило, забезпечує біологічну придатність. Останнє, не обов'язково має бути досягнуто за допомогою специфічних рецепторних пептидів, але може також бути

результатом сполучення окремих амінокислот або пептидів, що здатні підвищити розчинність в воді ліпофільних сполук.

Як металоорганічну складову для досліджень було обрано трикарбонільний комплекс ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою (рис. 4.12) Це пов'язано з тим, що комплекси з похідними біпіридину проявляють фотофізичні властивості, що є цінними для візуалізації, а саме високу інтенсивність і тривалість життя люмінесценції та великий зсув Стокса. Крім того вільна карбоксильна група дозволяє шляхом пептидного синтезу приєднувати до неї біомолекули.



Рисунок 4.12 – Будова 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбонової кислоти

Для такого приєднання ми обрали пентамірний опіоїдний рецепторний пептид енкефалін (Enk). [Met<sup>5</sup>]- та [Leu<sup>5</sup>]-енкефалін (рис. 4.13) є лігандами для µ, б та к опіоїдних рецепторів у центральній нервовій системі [101, 102], де вони відіграють роль у передачі нервових імпульсів та модуляції болю [103].



Рисунок 4.13 – Будова [Leu<sup>5</sup>]-енкефаліну

Імовірно, існують сайти зв'язування для енкефалінів і в не ЦНС структурах, про це свідчить те що  $\mu$  опіоїдні рецептори були виявлені в серцево-судинних тканинах, в шлунково-кишковому тракті та в ракових клітинах [104]. Ендогенні опіоїдні пептиди, особливо [Met<sup>5</sup>] - енкефалін, що був призначений в якості опіоїдного фактору росту (OGF), діють як модулятори зростання в нормальних та аномальних тканинах [103]. Ефект пригнічення росту OGF спостерігався в найрізноманітніших клітинах та тканинах, в тому числі раку товстої кишки та підшлункової залози. [103, 105-107] Модуляція зростання OGF не пов'язане зі зв'язуванням з класичними опіоїдними рецепторами ( $\mu$  та  $\delta$ ), замість цього був ідентифікований та охарактеризований власний опіоїдний рецептор фактора росту (OGFr). [106,107] OGFr є інтегральним мембранним білком, з'єднаний з ядром, що структурно відрізняється а, отже, не пов'язаний з класичними опіоїдними рецепторами. У даній роботі, лейциновий аналог OGFr, [Leu<sup>5</sup>]–енкефалін (рис. 4.13) був обраний для синтезу біокон'югату.

### 4.2.1 Синтез [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr]

Для досліджень у якості ліганду було обрано 4-метил-2,2'-біпіридин-4'карбонову кислоту, синтез якої проводили за відомою методикою [108]. У якості вихідного ренієвого комплексу був обраний триакватрикарбонілреній(I) бромід [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br, через те що він має три лабільні молекули води які легко можуть бути заміщені іншими лігандами. Таким чином можна одержати трикарбонільний комплекс ренію(I) 2+1 типу, де 4-метил-2,2'-біпіридин-4'карбонова кислота виступає як бідентатний ліганд та витіснить дві молекули води, а третя молекула води може бути заміщена монодентатною біомолекулою, яка може нести додаткове функціональне навантаження.

Синтез нової сполуки **К15** проводили за наступною методикою відповідно до схеми 4.2.



Схема 4.2 – Взаємодія [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Вг з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'- карбоновою кислотою

До круглодонної колби поміщали 0,07 г [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Вг та розчиняли у 10 мл CH<sub>3</sub>OH. Після цього до розчину додавали 0,055 г 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоксилату, що був розчинений у 10 мл H<sub>2</sub>O. Реакційну суміш, що одержали нагрівали протягом 4 годин у інертній атмосфері за температури 80°C зі зворотнім холодильником. Після цього реакційну суміш охолоджували та залишали на добу для утворення осаду. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою і гексаном та висушували під вакуумом. Нову сполуку K15 одержали у вигляді помаранчевого порошку з виходом 74%. Одержана комплексна сполука розчинна у дихлорметані та нерозчинна у воді та неполярних розчинниках.

Комплекс **К15** проаналізували за допомогою ІЧ спектроскопії. В ІЧ спектри присутні смуги при 2020 та 1895 см<sup>-1</sup>, що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням СО, вказують на присутність ядра *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  у новій сполуці [88]. Проте у спектрі відсутня смуга в області 1700 см<sup>-1</sup>, що відповідає валентним коливанням некоординованої карбоксильної групи. Це свідчить про те, що у новій сполуці відсутня вільна карбоксильна група.

Для комплексу **К15**, шляхом висалювання гексаном з розчину дихлорметан/метанол, ми одержали монокристал, що був досліджений за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Основні параметри дослідження будови комплексу наведені у таблиці 4.8. Таблиця 4.8 – Кристалографічні данні та деталі розшифровки структури комплексу **К15** [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOO]<sub>3</sub>,

Параметр	Показник
Брутто-формула	$C_{48}H_{40}ClN_6O_{18.5}Re_3$
M <sub>r</sub>	1590,91
T (K)	106
Розміри кристалу, мм	0,13 × 0,10 × 0,09
Ζ	2
<i>a</i> (Å)	11,3089 (2)
<i>b</i> (Å)	12,6458 (3)
<i>c</i> (Å)	20,8601 (4)
α (°)	103,652 (2)
β (°)	96,721 (2)
γ (°)	107,571 (2)
$V(Å^3)$	2705,98 (10)
μ Mo-Kα (mm <sup>-1</sup> )	13,96
$D_{po3p}(\Gamma/cM^3)$	1,953
$\theta_{max}$ (°)	74,2
Рефлекси:	
Виміряні	36191
Незалежні	10752
R <sub>int</sub>	0,043
Число параметрів	672
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0,034; 0,090; 1,04
$\Delta \rho_{\text{max}}, \Delta \rho_{\text{min}} (e \text{ Å}^{-3})$	2,47; -1,41

За даними рентгеноструктурного аналізу комплексна сполука [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOO]<sub>3</sub> (Puc. 4.14) має молекулярну будову та є триядерним комплексом. До складу молекули входять три атоми ренію, що мають трохи викривлене октаедричне оточення лігандами. Три карбонільні групи знаходяться

у fac-конфігурації. 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбонова кислота виступає як тридентатний місочковий ліганд: два атоми Нітрогену координвані до одногоо аттому Re(I), а карбоксильна група утворює зв'язок з іншим атомом Ренію та карбоксильна група із сусіднього фрагменту [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOO].



Рисунок 4.14 – Молекулярна структура комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOO]<sub>3</sub>

Звідси можна зробити висновок, що триакватрикарбонілреній(І) бромід не може використовуватись у якості прекурсору у реакції з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоксилат, через те що карбоксильна група ліганду з легкістю заміщує акваліганд з утворенням триядерної структури. Крім того, проведення реакції бажано проводити у неполярному розчиннику, щоб запобігти іонізації карбоксильної групи ліганду.

Саме тому, як вихідну сполуку було обрано пентакарбонілреній(І) бромід. Це пов'язано з тим, що два карбонільні ліганди можуть легко заміщуватись іншими лігандами, а бромідний атом знаходиться у внутрішній координаційній сфері, що ускладнює його заміщення іншими лігандами. Крім того у якості розчинника слід використовувати неполярні речовини для запобігання іонізації ренієвого комплексу та ліганду. Саме тому взаємодію 4-метил-2,2'-біпіридин-4'карбонової кислоти з пентокарбонілренієм(І) проводили за наступною методикою відповідно до схеми 4.3.



Схема 4.3 – Реакція між [Re(CO)5Br] та МевруСООН у толуолі

До круглодонної колби поміщали 100 мг [Re(CO)<sub>5</sub>Br] та 60 мг МевруСООН і додавали 40 мл толуолу. Суміш, що одержали, нагрівали протягом 16 годин у інертній атмосфері за температури 80°С. Після розчин охолоджували. Яскравий помаранчів осад, що утворився відфільтровували та промивали гексаном та діетиловим ефіром. Вихід продукту склав 74,3 %. Синтезована комплексна сполука **К16** добре розчинна у метанолі, обмежено розчинна у полярних органічних розчинниках і нерозчинна у воді та неполярних розчинниках.

Аналіз комплексу **К16** проводили за допомогою мас-спектрометрії, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії.

У мас-спектрі спостерігали патерн (Рис. 4.15) що за масою та ізотопним складом відповідає іону [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOH]<sup>+</sup> (Mr = 484), що свідчить про приєднання MebpyCOOH до ренію.



Рисунок 4.15 – Фрагмент мас-спектру [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] **К16** у метанолі

Дві інтенсивні смуги 2026 та 1896 см<sup>-1</sup> в ІЧ-спектрі (Рис. 4.16), що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням СО, вказують на присутність трьох карбонільних груп у *fac*-конфігурації відносно атому ренію. А смуга у області 1708 см<sup>-1</sup> свідчить про наявність некоординованої карбоксильної групи.



Рисунок 4.16 – IЧ-спектр [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] у KBr

У <sup>1</sup>Н ЯМР спектрі спостерігаємо хімічни зсуви, що відповідають атомам водню МеbpyCOOH. На підставі одержаних результатів можна говорити про приєднання 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбонової кислоти до ядра ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Крім того карбоксильна група органічного ліганду залишається некоординованою і тому є можливим за допомогою пептидного синтезу приєднання до неї біомолекул.

### 4.2.2 Синтез енкефаліну

Взагалі, доступні два різних підходи синтезу пептидів, а саме у розчині та твердофазний синтез пептидів (SPPS). Оскільки синтез пептидів в розчині не був

задіяний в ході цієї роботи, точна методологія не буде описано тут, але вона з нею можна ознайомитись в літературі [109].

У 1963 році Роберт Брюс Мерріфілд зробив революцію в методології синтезу пептидів за допомогою абсолютно нового підходу [110]. Він полягає у використанні твердого носія, на якому росте пептид, що ковалентно зв'язаний з ним впродовж всього синтезу, а олігомер послідовно нарощується шляхом приєднання однієї амінокислоти до інших. У проміжках між кожною стадією в цій циклічній процедури твердий носій промивають і, всі не потрібні реагенти легко видаляються.

Зазвичай, твердий носій (смола) являє собою кополімер стиролу з 1 - 2% дивінілбензолом, який забезпечує зшивку між полімерними ланцюгами. Важливою властивістю твердого носія, крім високої механічної міцності та хімічної інертності, є здатність до набухання в типових SPPS розчинниках, таких як DMF або DCM. [111] Ця властивість полегшує дифузію реагентів до місць реакції і, отже, скорочує час реакції і підвищує ефективність синтезу.

До полімерної матриці ковалентно приєднаний фрагмент лінкеру, який зв'язує першу амінокислоту через її С-кінець зі смолою. Лінкер забезпечує не тільки зв'язок між пептидним ланцюгом та полімерною матрицею, але також захищає кінцеву  $\alpha$ -карбоксильну групу. Крім того, лінкер значно впливає на властивості пептиду, так як він визначає функціональні можливості С-кінцевого залишку фінального продукту. Два типа лінкерів найчастіше використовуються в лабораторних умовах, через те що вони надають або кінцеву карбоксильну групу або аміди у відносно простих умовах розщеплення. Носій Ванга, що складається з 4-гідроксіметілфеноксі лінкеру наприкінці дає кислоти, в той час як амідний носій Рінка, що складається з триалкоксібензідріламінів, дає відповідні аміди після обробки концентрованою TFA (рис. 4.17).



Рисунок 4.17 – Смоли, що найчастіше використовуються у SPPS

Важливою складовою у твердофазному пептидному синтезі, як і у синтезі у розчині, є використання захисних груп. Всі реакційноздібні побічні групи амінокислот, мають бути захищені протягом усього процесу синтезу. Захисні групи, які використовуються в синтезі пептидів, повинні відповідати таким вимогам:

- повністю блокувати відповідну угруповання від участі в проведених хімічних реакціях;

- бути стійкими в ході видалення інших захисних груп;

- не викликати побічних реакцій і рацемизации при введенні, видаленні і при утворенні пептидних зв'язків;

- захищені похідні повинні бути стійкими ідентифікованими сполуками;

- не викликати ускладнень з розчинністю і виділенням пептидів з реакційних сумішей.

У даній роботі була застосована Fmoc-стратегія, тобто N-кінцева аміногрупа блокується лабільним у лужному середовищі Fmoc фрагментом (рис. 4.18). Це, в
свою чергу, означає, що всі побічні функціональні групи повинні бути стабільними у м'якому лужному середовищі.



Рисунок 4.18 – 9-флуоренилметилоксикарбонил хлорид, що використовується для Fmoc захисту аміногрупи у пептидному синтезі

Застосування Fmoc-методу захисту є причиною того, що реакційно здатні побічні групи амінокислот, як правило, захищені кислотно-лабільними фрагментами, які одночасно видаляються під час кінцевого кислотного розщеплення. [112] Отже, протилежна направленість захисних груп в SPPS дозволяє провести точно спрямований синтез.

Подовження пептидного ланцюга передбачає ефективну реакцію між карбоксильною групою нової амінокислоти та N-кінцевою групою зв'язаного із смолою лінкеру. Утворення пептидного зв'язку досягається за рахунок нуклеофільної атаки  $NH_2$  групи на карбонову кислоту. Для покращення цього процесу розроблені конденсуючі реагенти. Вони активують карбоксильну групу шляхом утворення активних складних ефірів, що робить її сприйнятливою до нуклеофільної атаки. Як правило, реакційна здатність СООН групи збільшується за рахунок введення електроноакцепторних груп, що може бути реалізовано шляхом застосування таких карбодіїмідів, як DCC або DIC. У нових підходах використовують похідні уронію або фосфонію, такі як TBTU або HATU, які в присутності третинної основи перетворюють карбонової кислоти у відповідні активні естери (рис. 4.19). [113]



Рисунок 4.19 – Формування активних естерів Fmoc-амінокислот, під дією активуючих агентів DCC та TBTU, що зазвичай використовуються у SPPS

Пептидний синтез на твердій фазі є циклічною процедурою, що починається з приєднання першої амінокислоти через її С-кінець до лінкеру. Потім N-кінцеву Fmoc-групу видаляють, як правило, за допомогою слабкої основи, такої, як 20% піперидин, і нову амінокислоту приєднують у наступній стадії поєднання. Ці кроки повторюються n раз до завершення послідовності пептиду. Важливим є те, що смолу обов'язково промивають після кожної синтетичної стадії, щоб видалити всі заважаючи реагенти. Після останнього видалення захисної Fmoc-групи, пептид відщеплюють від твердої фази за допомогою концентрованої TFA. У цих умовах всі захисні групи видаляються одночасно і в результаті виходить повністю незахищений продукт (схема 4.4). Для досягнення позитивних результатів синтезу, всі реагенти протягом SPPS повинні бути використані в надлишку, що, в свою чергу, гарантує швидку і повну реакцію [114, 115].



Схема 4.4 – Зображення SPPS з використанням Fmoc-методу захисту.

За допомогою твердофазного пептидного синтезу було синтезовано [Leu<sup>5</sup>]. Спочатку смолу поміщали у пластиковий шприц об'ємом 2 мл з поліпропіленовим диском у якості фільтра («реактор періодичної дії»). Всі синтетичні кроки, в тому числі набухання, зняття Fmoc-захисту, промивання, приєднання амінокислоти та відщеплення проводили шляхом перемішування реакційної суміші на лабораторному шейкері (400 - 480 обертів на хвилину) за кімнатної температури. Розчини (табл. 4.9), необхідні для твердофазного синтезу енкефаліну і використані реагенти (табл. 4.10) перераховані нижче.

Таблиця 4.9 – Розчини для твердофазного синтезу пептидів

Реагент	Склад
для зняття Fmoc-захисту	20% піперидин у DMF
лужний розчин	0,2 DIPEA y DMF

Таблиця 4.10 – Реагенти для твердофазного синтезу пептидів

Реагент	υ, ммоль	т, г
Fmoc-Leu-OH	0,8	0,283
Fmoc-Phe-OH	0,8	0,310
Fmoc-Gly-OH	0,8	0,238
Fmoc-Gly-OH	0,8	0,238
Fmoc-Tir(tBu)-OH	0,8	0,368
TBTU	0,8	0,257
HOBt	0,8	0,108
DIPEA	1,6	0,207

Смолу (0,2 ммоль) поміщали в «реактор періодичної дії» об'ємом 2 мл, додавали ~ 1,5 мл DMF, і суміш збовтували за температури 285 К протягом 1 години. Після цього знімалася захисна група. Для цього реакційна суміш промивалася 20% розчином піперидину у DMF (~ 1 мл, 2 × 9 хв). Далі знову твердо основа промивалася DMF (~ 1 мл, 3 × 1 хв). Смола промивається після

кожної стадії синтезу, Fmoc-зняття захисту, зв'язування для того, щоб видалити надлишок реагентів і не бажані реагенти. Після промивання проводилось приєднання амінокислоти. Для цього додавався заздалегідь підготовлений розчин з амінокислоти, TBTU, HOBt та DIPEA і суспензія збовтувалась протягом 45 хвилин. Далі тверду фазу промивали DMF (~ 2 мл,  $3 \times 1$  хв). Приєднання наступних амінокислот проводилось за тією ж методикою відповідно до схеми 4.4. Після приєднання останньої амінокислоти та промивання DMF, пептид на твердій фазі промивали DCM (~ 2 мл,  $3 \times 1$  хв). Таким чином був одержаний енкефалін придатний для наступних досліджень.

## 4.2.3 Взаємодія [Re(CO)3MebpyCOOHBr] з енкефаліном

Приєднання ренієвого комплексу до енкефаліну проводили відповідно до методики SPPS за схемою 4.5



Схема 4.5 – Взаємодія [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] з енкефаліном на твердій фазі

Брали 0,2 ммоль пептиду на твердій фазі та промивали трьома порціями по 2 мл DMF протягом 1 хвилини кожну порцію. Далі знімали захист з кінцевої амінокислоти пептиду. Для цього промивали двома порціями 20 % розчину піпіридину у DMF протягом 9 хвилин кожну порцію. Після чого знову промивали трьома порціями DMF протягом 2 хвилини кожну порцію. До промитого пептиду

на твердій фазі додавали 0,2 ммоль [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr], 0,2 ммоль TBTU, 0,2 ммоль HOBt та 0,2 ммоль DIPEA у 2 мл DMF та залишали збовтуватися протягом 16 годин. Потім промивали трьома порціями DMF та трьома порціями дихлорметану по 2 мл протягом 1 хвилини кожну порцію. Для того щоб зняти пептид з комплексом з твердої фази додавали 95 % розчин TFA у воді та збовтували протягом 3 годин. Далі збирали розчин у пластиковий контейнер з конічним дном, тверду фазу промивали 2 мл TFA і цей розчин також поміщали до контейнеру. Після до розчину додавали 45 мл охолодженого диетилового ефіру та центрифугували протягом 5 хвилин (швидкість 5000 оборотів/хвилину). Зливали дієтиловий ефір, додавали до осаду нову порцію (45 мл) ефіру, ретельно розмішували, центрифугували, зливали ефір та сушили осад у потоці N<sub>2</sub>. Після чого висушували за допомогою ліофільної сушки.

Мас-спектрометричний аналіз продукту реакції взаємодії [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] з енкефаліном показав наявність тільки пептиду, тобто приєднання біомолекули до комплексу не відбулося. Вірогідно приєднанню заважає тверда фаза. Крім того можливо треба використовувати більш сильний активатор, такий як HATU (рис. 4.20).



Рисунок 4.20 – Гексафторфосфат2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3тетраметилуронія (НАТU)

Тому приєднання пептиду до трикарбонільного комплексу ренію(І) з 4метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоксилатом проводили у розчині за наступною схемою 4.6).



Схема 4.6 – Взаємодія [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br] з енкефаліном у розчині.

До мікропробірки Епендорфа помістили 2 мг (1 еквівалент) енкефаліну 2 мг (1 еквівалент) [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] 1,4 мг (1,2 еквіваленти) НАТU, 2,1 мкл (4 еквіваленти) DIPEA та 250 мкл DMF. Одержаний розчин збовтували протягом двох діб. Аналіз реакційного розчину за допомогою HPLC (високоефективної рідинної хроматографії) показав утворення нового продукту **K17** (рис. 4.21 (смуга 7), рис. 4.22 (смуга 8)).



Рисунок 4.21 – Дослідження продукту реакції приєднання енкефаліну до [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] за допомогою HPLC. Довжина випромінювання 214 нм



Рисунок 4.22 – Дослідження продукту реакції приєднання енкефаліну до [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] за допомогою HPLC. Довжина випромінювання 254 нм

У додатку Г наведені результати високоефективної рідинної хроматографії для вихідних сполук.

Нову сполуку було досліджено за допомогою мас-спектрометричного методу аналізу. У мас-спектрі (Рис. 4.23) спостерігали патерн, що за масою та ізотопним складом відповідає іону [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCO-enk]<sup>+</sup>, що підтверджує приєднання енкефаліну до ренієвого комплексу.



Рисунок 4.23 – Мас-спектр продукту взаємодії [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] з енкефаліном

Подібним чином можливе приєднання інших пептидів до [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr]. Зміною пептидів можна впливати на розподіл комплексної сполуки у певних частинах організму та проводити діагностику. Недоліком цього методу є неможливість приєднання пептидів, що є не стійкими без твердої фази.

### 4.4 Висновки до розділу

У розділі наведені методики синтезу потенційних біомаркерів на основі ядра fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Склад і будова отриманих в твердому вигляді комплексних сполук були доведені за допомогою елементного аналізу, IЧ-, <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу. Крім того проведені дослідження люмінесцентних властивостей нових карбонільних комплексів ренію(I) з похідними 1,2,4-триазолу.

Розроблена методика одержання потенційних біомаркерів шляхом приєднання пептидів до комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br], та проведено зв'язування енкефаліну з цим комплексом.

Основні наукові результати, описані у розділі, опубліковані у [116-119].

#### ВИСНОВКИ

В роботі вирішено наукову та практичну задачу щодо цілеспрямованого синтезу комплексів з біомолекулами та похідними 1,2,4-триазолу, що надає можливість одержання на їх основі біомаркерів з люмінесцентними властивостями.

1. Розроблено методики синтезу трикарбонільних комплексів ренію з 9метиладеніном, протеїногенними амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолами і біпіридину, що дозволило вперше синтезувати і виділити в індивідуальному вигляді 17 нових комплексних сполук ренію(І). Методами елементного аналізу, ІЧ-, <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу встановлені склад і будова отриманих комплексних сполук.

2. Показано, що координація 9-метиладеніну з атомом Ренію(І) відбувається через аміногрупу та N7-атом пуринового кільця і вони є потенційними сайтами зв'язування ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>] з молекулою ДНК.

3. Результати досліджень будови трикарбонільних комплексів ренію(І) з протеїногенними амінокислотами показали, що координація амінокислоти відбувається через аміно- та карбоксильну групу, а якщо в амінокислоті присутня третя функціональна група, що містить N- або S-атом, то вона також приймає участь у координації. Ці данні вказують на можливість взаємодії ядра *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>] з пептидами та білками через ці сайти зв'язування.

4. У результаті досліджень фотофізичних властивостей трикарбонільних комплексів ренію з 1,2,4-триазолами було встановлено, що досліджувані сполуки проявляють люмінесцентні властивості з високими інтенсивністю випромінювання та тривалістю життя і великим зсувом Стокса, що дозволяє використовувати їх як біомаркери. Дослідження стійкості цих сполук в умовах близьких до умов в живому організмі показали можливість використання цих комплексів у живих системах.

5. Розроблена методика одержання потенційних біомаркерів шляхом утворення біокон'югату за рахунок приєднання пептидів до комплексу ренію, що

проявляє люмінесцентні властивості. Методика перевірена на прикладі зв'язування рецепторного пептиду (енкефаліну), що буде виконувати транспортну роль з люмінесцентним комплексом [Re(CO)<sub>3</sub>(MebpyCOOH)Br].

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Crabtree, R. H. Comprehensive Organometallic Chemistry III From Fundamentals to Applications / R. H. Crabtree, D. M. Mingos – Amsterdam : Elsevier, 2007. – 9000p.

2. Kasten, B. B. Clickable, Hydrophilic Ligand for *fac*-[MI(CO)<sub>3</sub>]+ (M = Re/<sup>99m</sup>Tc) Applied in an S-Functionalized  $\alpha$ -MSH Peptide / B. B. Kasten, X. Ma, H. Liu, [at al] // Bioconjugate Chem. – 2014. Vol. 25, No 3. P. 579–592.

3. Ma, D.-L. ioactive Luminescent Transition-Metal Complexes for Biomedical Applications / D.-L. Ma, H.-Z. He, K.-H. Leung, [at al] // Angew. Chem. Int . Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 2 – 19.

4. Fernández-Moreira, V. Luminescent Re(I) and Re(I)/Au(I) complexes as cooperative partners in cell imaging and cancer therapy / V. Fernández-Moreira, I. Marzo, M. C. Gimeno // Chem. Sci. – 2014. – Vol. 5, № 11. – P.4434-4446.

5. Fernández-Moreira, V. Bioconjugated Rhenium(I) Complexes with Amino Acid Derivatives: Synthesis, Photophysical Properties, and Cell Imaging Studies / V. Fernandez-Moreira, M. L. Ortego, C. F. Williams, [at al] // Organometallics. – 2012. – Vol. 31, № 16. – P. 5950–5957.

6. Lo, K. K.-W. Applications of luminescent inorganic and organometallic transition metal complexes as biomolecular and cellular probes / K. K.-W. Lo, A. W.-T. Choi, W. H.-T. Law // Dalton Trans. – 2012. – Vol, 41, № 20. – P. 6021-6047.

7. Hartwig, J. F. Organotransition Metal Chemistry - From Bonding to Catalysis / J.
F. Hartwig – California, USA : University Science Books, Mill Valley, 2010. – 1160p.

8. Nakamoto, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination
Compounds, Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry, 6 ed. /
K. Nakamoto – NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2009. – 432 p.

9. Nakamoto, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B, Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry, 6 ed. / K. Nakamoto – NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2009. – 408 p. 10. Demas, J. N. Design and applications of highly luminescent transition metal complexes / J. N. Demas, B. A. DeGraff // Anal. Chem. – 1991. – Vol. 63, № 17 – P. 829A–837A.

Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3 ed. /
 J. R. Lakowicz – US : Springer, 2006. – 954p.

 Kirgan, R. A. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Rhenium / R. A. Kirgan, B. P. Sullivan, D. P. Rillema // Top. Curr. Chem. - 2007. - Vol. 281. - P. 45-100.

Sullivan, B. P. Large solvatochromism of metal-to-ligand charge-transfer transitions in organometallic complexes of rhenium(I) / B. P. Sullivan // J. Phys. Chem. – 1989. – Vol. 93, № 1. –P. 24–26.

14. Dominey, R. N. Structural, spectral, and charge-transfer properties of CIRe(CO)3(2-PP)[2-PP=N-(2-pyridinylmethylene)phenylamine] and CIRe(CO)3(2-PC)[2-PC = N-(2-pyridinylmethylene)cyclohexylamine] / R. N. Dominey, B. Hauser, J. Hubbard, J. Dunham // Inorg. Chem. – 1991. – Vol. 30, No 25. – P. 4754–4758.

15. Ruminski, R. R. Synthesis and characterization of tricarbonylchlororhenium(I) complexes bound to the novel bridging ligand dipyrido(2,3-a;2',3'-h)phenazine (dpop) / R. R. Ruminski, D. Lehmpuhl // Inorg. Chim. Acta. – 1993. – Vol. 204,  $N_{\rm P}$  1. – P. 45–51.

16. Leirer, M. Synthesis and Spectroscopic Properties of 1,2-Diiminetricarbonylrhenium(I)chloride Complexes with Aliphatic Diimines (or 1,4-Diaza-1,3-butadienes) as Ligands / M. Leirer, G. Knoer, A. Vogler // Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. – 1999. – Vol. 54. – P. 341–344.

17. Knoer, G. Synthesis, characterization and spectroscopic properties of 1,2diiminetricarbonylrhenium(I)chloride complexes with o-benzoquinone diimines as ligands / G. Knoer, M. Leirer, A. Vogler // J. Organomet. Chem. – 2000. – Vol. 610,  $N_{2}$ 1–2. – P. 16–19.

18. Stufkens, D. J. The Remarkable Properties of  $\alpha$ -Diimine Rhenium Tricarbonyl Complexes in Their Metal-to-Ligand Charge-Transfer (MLCT) Excited States / D. J. Stufkens // Comments Inorg. Chem. – 1992. – Vol. 13, No 6. – P. 359–385.

19. Lees, A. J. The Luminescence Rigidochromic Effect Exhibited by Organometallic Complexes: Rationale and Applications / A. J. Lees // Comments Inorg. Chem. – 1995. – Vol. 17, № 6. – P. 319–346.

20. Itokazu, M. K. Luminescent rigidochromism of fac-[Re(CO)3(phen)(cisbpe)]+ and its binuclear complex as photosensors / M. K. Itokazu, A. S. Polo, N. Y. M. Iha // J. Photochem. Photobiol., A. – 2003. – Vol. 160, № 1–2. – P. 27–32.

Baba, A. I. The photophysical behavior of d6 complexes having nearly isoenergetic MLCT and ligand localized excited states / A. I. Baba, J. R. Shaw, J. A. Simon [at al] // Coord. Chem. Rev. – 1998. – Vol. – 171. – P. 43–59.

22. Shaw, J. R. Photophysical properties of rhenium(I) diimine complexes: observation of room-temperature intraligand phosphorescence / J. R. Shaw, R. H. Schmehl // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – Vol. 113, № 2. – P. 389–394.

23. Wallace, L. Photophysical properties of rhenium(I) tricarbonyl complexes containing alkyl- and aryl-substituted phenanthrolines as ligands / L. Wallace, D. P. Rillema // Inorg. Chem. – 1993. – Vol. 32, № 18. – P. 3836–3843.

24. Wallace, L. Temperature Dependent Emission Properties of Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes Containing Alkyl- and Aryl-Substituted Phenanthrolines as Ligands / L. Wallace, D. C. Jackman, D. P. Rillema [at al] // Inorg. Chem. – 1995. – Vol. 34, № 21. – P. 5210–5214.

Sacksteder, L. Long-lived, highly luminescent rhenium(I) complexes as molecular probes: intra- and intermolecular excited-state interactions / L. Sacksteder, M. Lee, J. N. Demas [at al] // J. Am. Chem. Soc. – 1993. – Vol. 115, № 18. – P. 8230–8238.

26. Stoyanov, S. R. Computational and Spectroscopic Studies of Re(I) Bipyridyl Complexes Containing 2,6-Dimethylphenylisocyanide (CNx) Ligand / S. R. Stoyanov, J. M. Villegas, A. J. Cruz [at al] // J. Chem. Theory Comput. – 2005. – Vol. 1,  $N_{2}$  1. – P. 95–106.

27. Villegas, J. M. A spectroscopic and computational study on the effects of methyl and phenyl substituted phenanthroline ligands on the electronic structure of Re(I) tricarbonyl complexes containing 2,6-dimethylphenylisocyanide / J. M. Villegas,

S. R. Stoyanov, W. Huang [at al] // Dalton Trans. – 2005. – Vol. 2005, № 6. – P. 1042– 1051.

Villegas, J. M. Photophysical, Spectroscopic, and Computational Studies of a Series of Re(I) Tricarbonyl Complexes Containing 2,6-Dimethylphenylisocyanide and
and 6-Derivatized Phenanthroline Ligands / J. M. Villegas, S. R. Stoyanov,
W. Huang, [at al] // Inorg. Chem. – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 2297–2309.

29. Lo, K. K.-W. Recent Exploitation of Luminescent Rhenium(I) Tricarbonyl Polypyridine Complexes as Biomolecular and Cellular Probes / K. K.-W. Lo, K. Y. Zhang, S. P.-Y. Li // Eur. J. Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 2011, № 24. – P. 3551–3568.

30. Vos, J. G. Ruthenium(II)bis(2,2-bipyridyl) complexes of some 1,2,4triazoles / J. G. Vos, J. G. Haasnoot // Inorg. Chim. Acta. – 1983. – Vol. 71. – P. 155-162.

31. Klingele, M. H. The coordination chemistry of 4-substituted 3,5-di(2-pyridyl)-4H-1,2,4-triazoles and related ligands / M. H. Klingele, S. Brooker // Coord. Chem. Rev. – 2003. – Vol 241. – P. 119-132.

32. Haasnoot, J. G. Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands / J. G. Haasnoot // Coord. Chem. Rev. – 2000. – Vol. 200. – P. 131-185.

33. Hage, R. Ruthenium and osmium complexes containing triazole ligands : syntheses, structures, electrochemical, and photophysical properties : PhD. Thesis / Hage Ronald. – Leiden University, The Netherlands., 1991. – 197 p.

34. Fanni, S. Excited-state properties of ruthenium(II) polypyridyl complexes containing asymmetric triazole ligands / S. Fanni, T. E. Keyes, C. M. O'Connor [at al] // Coord. Chem. Rev. – 2000. – Vol. 208, №1. – P 77-86.

35. Barigelletti, F. Photophysical, photochemical, and electrochemical properties of mononuclear and dinuclear ruthenium(II) complexes containing 2,2'-bipyridine and the 3,5-bis(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazolate ion / F. Barigelletti, L DeCola, V. Balzani [at al] // Inorg. Chem. – 1989. – Vol 28, №1. – P. 4344-4350.

36. Zobi, F. Toward Novel DNA Binding Metal Complexes: Structure and Basic Kinetic Data of [M(9MeG)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)(CO)<sub>3</sub>]+ (M) <sup>99</sup>Tc, Re) / F. Zobi,
B. Spingler, T. Fox [at al] // Inorg. Chem. – 2003. – Vol. 42, № 9. – P. 2818–2820.

37. Zobi, F. Head-to-Head (HH) and Head-to-Tail (HT) Conformers of cis -Bis Guanine Ligands Bound to the  $[Re(CO)_3] + Core / F. Zobi, O. Blacque, H. W. Schmalle [at al] // Inorg. Chem. - 2004. - Vol. 43, No 6. - P. 2087-2096.$ 

38. Zobi, F. Guanine and Plasmid DNA binding of Monoand Trinuclear fac-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> Complexes with Amino Acid Ligands / F. Zobi, B. Spingler, R. Alberto // ChemBioChem. – 2005. – Vol. 6, № 8. – P. 1397 – 1405.

39. loganson, A. A. Synthesis of N-amino acid derivatives of rhenium carbonyl bromide and their reactions with nucleophilic reagents / A. A. loganson, V. V. Derunov, A. M. Sladkov [at al] // Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science. – 1979. – Vol. 28, № 11. – P. 2396–2401.

40. Herrick, R. S. Reactions of  $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  with Histidylhistidine and Modified Histidines / R. S. Herrick, C. J. Ziegler, A. Gambella // Eur. J. Inorg. Chem. – 2010. Vol. 2010, No 25. – P. 3905–3908.

41. He, H. Re(CO)<sub>3</sub> Complexes Synthesized via an Improved Preparation of Aqueous fac-[Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> as an Aid in Assessing 99mTc Imaging Agents. Structural Characterization and Solution Behavior of Complexes with Thioether-Bearing Amino Acids as Tridentate Ligands / H. He, M. Lipowska, X. Xu, [at al] // Inorganic Chemistry. – 2005. – Vol. 44, No 15. – P. 5437–5446.

42. Reubi, J. C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy / J. C. Reubi // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 24. – P. 389–427.

43. Reubi, J. C Peptide-based probes for cancer imaging / J. C. Reubi,
H. R. Maecke // J. Nucl. Med. - 2008. - Vol. 49, № 11. - P. 1735-1738.

44. Martic, S. Ferrocene-peptido conjugates: from synthesis to sensory applications / S. Martic, M. Labib, P. O. Shipman [at al] // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40, № 28. – P. 7264–7290.

45. Patra, M. Sequential insertion of three different organometallics into a versatile building block containing a PNA backbone / M. Patra, G. Gasser, D. Bobukhov [at al] // Dalton Trans. – 2010. Vol. 39, № 24 – P. 5617–5619.

46. Heppeler, A. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides / A. Heppeler, S. Froidevaux, A. N. Eberle [at al] // Curr. Med. Chem. – 2000. – Vol. 7,  $N_{2}$  9. – P. 971–994.

47. Zwanziger, D. Radiometal targeted tumor diagnosis and therapy with peptide hormones / D. Zwanziger, A. G. Beck-Sickinger // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14, № 24. – P. 2385–2400.

48. Correia, J. D. G. Radiometallated peptides for molecular imaging and targeted therapy / J. D. G. Correia, A. Paulo, P. D. Raposinho [at al] // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40, № 23. – P. 6144–6167.

49. Metzler-Nolte, N. Medicinal Organometallic Chemistry / N. Metzler-Nolte
// Top. Organomet. Chem. 2010. – Vol. 32. – P. 195–217.

50. Neukamm, M. A. Synthesis and cytotoxicity of a cobaltcarbonyl-alkyne enkephalin bioconjugate / M. A. Neukamm, A. Pinto, N. Metzler-Nolte // Chem. Commun. – 2008. – Vol. 2008, № 2. – P. 232–234.

51. Gaviglio, L. Synthesis and in vitro cytotoxicity of cis,cis,trans-diamminedichloridodisuccinatoplatinum(IV)-peptide bioconjugates / L. Gaviglio,
A. Gross, N. Metzler-Nolte, M. Ravera // Metallomics. – 2012. – Vol. 4, №3. – P. 260–266.

52. Koester, S. D. A spontaneous gold(I)-azide alkyne cycloaddition reaction yields gold-peptide bioconjugates which overcome cisplatin resistance in a p53-mutant cancer cell line / S. D. Koester, H. Alborzinia, S. Can [at al] // Chem. Sci. – 2012. – Vol. 3. – P. 2062–2072.

53. Metzler-Nolte, N. Medicinal Applications of Metal–Peptide Bioconjugates / N. Metzler-Nolte // Chimia. – 2007. – Vol 61, № 11. – P. 736–741.

54. Yan, Y. K. Cytotoxicity of rhenium(I) alkoxo and hydroxo carbonyl complexes in murine and human tumor cells / Y. K. Yan, S. E. Cho, K. A. Shaffer [at al] // Pharmazie. -2000. - Vol. 55, No 4 - P. 307-313.

55. Wang, W. Synthesis, X-ray structures, and cytotoxicity of rhenium(I) carbonyl 2-(dimethylamino)ethoxide complexes / W. Wang, Y. K. Yan, T. S. A. Hor [at al] // Polyhedron. – 2002. – Vol. 21, № 20 – P. 1991-1999.

56. Zhang, J. Tricarbonylrhenium(I) complexes of phosphine-derivatized amines, amino acids and a model peptide: structures, solution behavior and cytotoxicity / J. Zhang, J. J. Vittal, W. Henderson [at al] // J. Organomet. Chem. – 2002. – Vol. 650,  $N_{\rm P}$  1–2. – P. 123–132.

57. Louie, M.-W Luminescent Polypyridinerhenium(I) Bis-Biotin Complexes as Crosslinkers for Avidin / M.-W. Louie, M. H.-C. Lam, K. K.-W. Lo // Eur. J. Inorg. Chem. – 2009. – Vol. 2009, № 28. – P. 4265–4273.

58. Louie, M.-W. Luminescent Rhenium(I) Polypyridine Fluorous Complexes as Novel Trifunctional Biological Probes / M.-W. Louie, T. T.-H. Fong, K. K.-W. Lo // Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 50, № 19. – P. 9465–9471.

59. Wei, L. Rhenium tricarbonyl core complexes of thymidine and uridine derivatives / L. Wei, J. Babich, W. C. Eckelman [at al] // Inorg. Chem. – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 2198–2209.

60. Bartholomae, M. D. Synthesis, Cytotoxicity, and Insight into the Mode of Action of Re(CO)3 Thymidine Complexes / M. D. Bartholomae, A. R. Vortherms, S. Hillier [at al] // ChemMedChem. – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. 1513–1529.

Bartholomae, M. D. Synthesis, cytotoxicity and cellular uptake studies of N3 functionalized Re(CO)3 thymidine complexes / D. Bartholomae Mark, R. Vortherms Anthony, S. Hillier [at al] // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40. – P. 6216–6225.

62. Viola-Villegas, N. Targeting the folate receptor (FR): imaging and cytotoxicity of ReI conjugates in FR-overexpressing cancer cells / N. Viola-Villegas, A. E. Rabideau, J. Cesnavicious [at al] // ChemMedChem. – 2008. – Vol. 3,  $N_{2}$  9 – P. 1387–1394.

63. Viola-Villegas, N. Targeting the cubilin receptor through the vitamin B(12) uptake pathway: cytotoxicity and mechanistic insight through fluorescent Re(I)

delivery / N. Viola-Villegas, A. E. Rabideau, M. Bartholoma [at al] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, № 16. – P. 5253–5261.

64. Vortherms, A. R. A water soluble vitamin B12-ReI fluorescent conjugate for cell uptake screens: use in the confirmation of cubilin in the lung cancer line A549 / A. R. Vortherms, A. R. Kahkoska, A. E. Rabideau [at al] // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47, № 35. – P. 9792–9794.

65. Shtemenko, A. V. New octachlorodirhenate(III) salts: solid state manifestation for a certain conformation flexibility of the  $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]_2^-$  ion / A. V. Shtemenko, O. V. Kozhura, A. A. Pasenko [at al.] // Polyhedron. – 2003. – Vol. 22, No 12 – P. 1547–1552.

66. Штеменко, А. В. Восстановление перрената калия гипофосфитом натрия в смеси муравьиной и бромистоводородной кислот / А. В. Штеменко, А. Н. Шаповал // Укр. хим. журнал. – 2006. – Т. 72. – № 11. – С. 17–20.

67. Lazarova, N. A convenient synthesis, chemical characterization and reactivity of  $[Re(CO)_3(H_2O)_3]Br$ : the crystal and molecular structure of  $[Re(CO)_3(CH_3CN)_2Br] / N$ . Lazarova, S. James, J. Babich [at al] // Inorganic Chemistry Communications. — 2004. — Vol. 7. — P. 1023–1026.

68. Борисова, Л. В. Аналитическая химия рения / Л. В. Борисова,
А. Н. Ермаков. – М. : Наука, 1974. – 319 с.

69. Гиллебранд В.Ф., Лендель Г.Э., Брайт Г.А., Гофман Д.И. Практическое руководство по неорганическому анализу // Ред. и перевод Лурье Ю.Ю.– М.: Химия, 1966.

70. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst.
- 2008. - Vol. A64. P. 112–122.

71. Farrugia, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography / Farrugia, L. J. // WinGX. J. Appl. Cryst. – 1999. – Vol. 32. – P. 837–838.

72. Brandenburg, K. (1999). DIAMOND. Release 2.1e. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.

73. Leonidova, A. Underestimated Potential of Organometallic Rhenium
Complexes as Anticancer Agents / A. Leonidova, G. Gasser // ACS Chem. Biol. –
2014. – Vol. 9, № 10. – P. 2180–2193.

74. Kitanovic, I. A Deadly Organometallic Luminescent Probe : Anticancer Activity of a Re<sup>I</sup> Bisquinoline Complex / I. Kitanovic, S. Can, H. Alborzinia [at al] // Chem. Eur. J. – 2014. – Vol. 20. – P. 2496–2507.

75. Kaplanis, M. Re(I) tricarbonyl complex of 1,10-phenanthroline-5,6-dione: DNA binding, cytotoxicity, anti-infl ammatory and anti-coagulant effects towards platelet activating factor / M. Kaplanis, G. Stamatakis, V. D. Papakonstantinou [at al] // J. Inorg. Biochem. – 2014. – Vol. 135. – P. 1–9.

76. Ho, J. Rhenium(I) tricarbonyl complexes of salicylaldehyde semicarbazones: Synthesis, crystal structures and cytotoxicity / J. Ho, W. Y. Lee, K. J. T. Koh [at al] // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 119. – P. 10–20.

77. Yan, Y. K. Cytotoxicity of rhenium(I) alkoxo and hydroxo carbonyl complexes in murine and human tumor cells / Y. K. Yan, S. E. Cho, K. A. Shaffer [at al] // Pharmazie. – 2000. –Vol. 55. – P. 307–313.

78. Wang, W. W. Synthesis and X-ray structures of rhenium(I) carbonyl aminoalkoxide and aminocarboxylate complexes / W. W. Wang, Y. K. Yan, T. S. A. Hor [at al] // Polyhedron. – 2002. – Vol. 21. – P. 1991–1999.

79. Zhang, J. Y. Tricarbonylrhenium(I) complexes of phosphine-derivatized amines, amino acids and a model peptide: structures, solution behavior and cytotoxicity / J. Y. Zhang, J. J. Vittal, W. Henderson [at al] // J. Organomet. Chem. – 2002. – Vol. 650, No 1–2. – P. 123–132.

80. Talman, E. G. Crystal and Molecular Structures of Asymmetric cis- and trans-Platinum(II/IV) Compounds and Their Reactions with DNA Fragments / E. G. Talman, W. Brüning, J. Reedijk [at al] // Inorg. Chem. – 1997. – Vol. 36, № 5. – P. 854–861.

81. King, C. S. Methyl Iodide / King, C. S.; Hartman, W. W. // Org. Synth. – 1933. –Vol 13, P. 60–63.

82. Soares, S. M. On the nuclearity of tricarbonylrhenium(I) complexes with N,O,O-dona ting Schiff bases de rived from amino acids / S. M. Soares, S. S. Lemos, M. J. A. Sales [at al] // J. Organomet. Chem. – 2014. – Vol. 750. – P. 80–85.

83. Lyczko, K. A series of tricarbonylrhenium(I) complexes with the Nmethyl-2-pyridinecarboxyamide ligand: synthesis, structure, spectroscopic characterization and computational studies / K. Lyczko, M. Lyczko, J. Mieczkowski // Polyhedron. – 2015. – Vol. 87. – P. 122–134.

84. Díaz, R. Synthesis and characterization of rhenium(I) complexes with the polypyridinic quinone functionalized electron acceptor ligand [3,2-a:2 0,3 0-c]-benzo[3,4]-phenazine-11,16-quinone, Nqphen / R. Díaz, A. Francois, B. Loeb // Polyhedron. – 2011. – Vol. 30. – P. 697–701.

85. Illa'n-Cabeza, N. A. Synthesis, characterization and antiproliferative behavior of tricarbonyl complexes of rhenium(I) with some 6-amin o-5-nitrosouracil derivatives: Crystal structure of fac-[ReCl(CO)3(DANU-N5,O4)] (DANU = 6-amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil) / N. A. Illa'n-Cabeza, A. R. Garcı'a-Garcı'a, M. N. Moreno-Carretero [at al] // J. Inorg. Biochem. – 2005. – Vol. 99. – P. 1637–1645.

86. Papagiannopoulou, D. Rhenium(I) and technetium(I) fac-M(NSO)(CO)3 ( $M = Re, {}^{99m}Tc$ ) tricarbonyl complexes, with a tridentate NSO bifunctional agent: Synthesis, structural characterization, and radiochemistry / D. Papagiannopoulou, G. Makris, C. Tsoukalas [at al] // Polyhedron – 2010. – Vol. 29. – P. 876–880.

87. Накамото, К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений: Пер. с англ.– М.: Мир, 1991. – 536 с.

88. Stuart B. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications.–John Wiley & Sons, Ltd., 2004.

89. Masoud, M. S. Complexing properties of nucleic-acid constituents adenine and guanine complexes / M. S. Masoud, A. A. Soayed, A. E. Ali // Spectrochim. Acta, Part A. –2004. – Vol. 60, № 8–9. –P. 1907–1915.

90. Masoud, M. S. Synthesis and characterization of some pyrimidine, purine, amino acid and mixed ligand complexes / M. S. Masoud, M. F. Amira, A. M. Ramadan [at al] // Spectrochim. Acta, Part A. – 2008. – Vol. 69, № 1. – P. 230–238.

91. Arpalahti, J. Platinum–Nitrogen Bond Rearrangements in Isomeric cisPtII(NH3)2-bis(9-methyladenine) Complexes under Alkaline Conditions / J. Arpalahti,
K. D. Klika // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – № 23. – P. 4195–4201.

92. Petkova, E. G. Nickel(II) and tridentate 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde-N-methylnitrone (HL): enantioselective association of octahedral [M(HL)(L)](+) moieties driven by strong hydrogen bonding / E. G. Petkova, R. D. Lampeka, M. V. Gorichko [at al] // Polyhedron. – 2001. –Vol. 20. – P. 747–753.

93. Пилецкая К. А. Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I)
с 9-метиладенином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко //
Украинский химический журнал. – 2012. – Т. 78. – № 11-12. – С. 31-34.

94. Пилецкая К. А. Получение трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2012. – №4. – С. 118-120.

95. Piletska, K. O. Crystal structure of *fac*-aquatricarbonyl[(S)-valinatoj2N,O]rhenium(I) ) / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica 2016. – Vol. E72. – P. 590-592.

96. Пилецкая, К. А. Синтез трикарбонильного комплекса рения с 9метиладенином. / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // V Міжнар. наук.-техн. конф. : тези допов. V Міжнародної науково-технічної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія і сучасні технології» –Дніпропетровськ. – 2011. – С. 48.

97. . Пилецкая, К. А. Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеїном / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // Х Всеукр. конфер. : тези допов. Х Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Х., 2012. – С. 87.

98. Пілецька, К. О. Синтез та дослідження координаційних сполук ренію(І) з сульфурвмісними амінокислотами / К. О. Пілецька, Д. В. Бобухов, О. В. Штеменко // XIV наук. Конфер. : тези допов. XIV наук. конф. «Львівські хімічні читання». – Львів. – 2013. – С Н68.

99. Brennan, C. Synthesis and characterisation of mononuclear and dinuclear rhenium carbonyl complexes : PhD dissertation / Brennan Claire . – University of Dublin, Ireland, 2007. – 281 p.

100. Sparkes, H. A. Carbonyl…carbonyl interactions in first-row transition metal complexes / H. A. Sparkes, P. R. Raithby, E. Clot [at al] // CrystEngComm. – 2006. – Vol. 8, № 7 – P 563-570.

101. Jakubke, H.-D. Peptides from A-Z, A Concise Encyclopedia /
H.-D. Jakubke, N. Sewald – Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
KGaA, 2008. – 413p.

102. Dietis, N. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? / N. Dietis,
D. J. Rowbotham, D. G. Lambert // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 107, № 1. – P 8-18.

103. McLaughlin, P. J. Handbook of Biologically Active Peptides CHAPTER
182 – Proenkephalin-Derived Opioid Peptides / P. J. McLaughlin – 2006. – P. 13131318.

104. Snyder, S. H. Opiate receptors and beyond: 30 years of neural signaling research / S. H. Snyder // Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 47. – P. 274-285.

105. Zagon, I. S. Identification and characterization of opioid growth factor receptor in human pancreatic adenocarcinoma / I. S. Zagon, J. P. Smith, R. Conter [at al] // Int J Mol Med. – 2000. – Vol. 5,  $N_{\rm P}$  1. – P. 77-84.

106. Zagon, I. S. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr) / I. S. Zagon, M. F. Verderame, P. J. McLaughlin // Brain Res. Rev. -2002. - Vol. 38, N $_{2}$  3 - P. 351-376.

107. Zagon, I. S. Overexpression of the opioid growth factor receptor potentiates growth inhibition in human pancreatic cancer cells / I. S. Zagon, M. F. Verderame, J. Hankins [at al] // Int. J. Oncol. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 775-783.

108. McCafferty, D. G. Synthesis of redox derivatives of lysine and their use in solid-phase synthesis of a light-harvesting peptide / D. G. McCafferty, B. M. Bishop, C. G. Wall [at al] // Tetrahedron – 1995. – Vol. 51, № 4. – P 1093-1106.

109. Tsuda, Y. Solution-Phase Peptide Synthesis, in Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry,

Volume 3 / Y. Tsuda, Y. Okada. – Weinheim, Germany. : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. – 604 p.

110. Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide / R. B. Merrifield // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85, № 14. – P. 2149-2154.

111. Santini, R. A measure of solvent effects on swelling of resins for solid phase organic synthesis / R. Santini, M. C. Griffith, M. Qi // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39, № 49. – P. 8951-8954.

112. Isidro-Llobet, A. Amino Acid-Protecting Groups / A. Isidro-Llobet, M.
 Alvarez, F. Albericio // Chem. Rev. – 2009. – Vol 109, № 6. – P. 2455.

113. Chan, W. C. Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach /W. C. Chan, P. D. White. – New York : Oxford University Press, 2000. – 346 p.

Merrifield, R. B. Automated Peptide Synthesis / R. B. Merrifield, J. M.
Stewart // Nature. – 1965. – Vol. 207, № 4996. – P. 522.

115. Merrifield, R. B. Instrument for automated synthesis of peptides /
R. B. Merrifield, J. M. Stewart, N. Jernberg // Anal. Chem. – 1966. – Vol. 38, № 13. –
P. 1905-1914.

116. Piletska, K. Crystal structure of bromido-*fac*-tricarbonyl-[5-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-k<sup>2</sup> N,N']rhenium(I) / K. Piletska, K. V. Domasevitch,
A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica – 2014. – Vol. E70.– P. 587-589.

117. Piletska, K. O. *fac*-Tricarbonyl rhenium(I) complexes of triazole-based ligands: Synthesis, X-ray structure and luminescent properties / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. N. Gusev, V. F. Shul'gin, A. V. Shtemenko // Polyhedron – 2015 – Vol. 102 – P. 699-704.

118. Пілецька, К. О. Синтез та будова трикарбонільного комплексу ренію(І) З 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою / К.О. Пілецька, О.В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т1(110). – С. 23–26.

119. Пілецька, К. О. Взаємодія трикарбонільного комплексу ренію(І) [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] з енкефаліном. / К. О. Пілецька, О. В. Штеменко XIX

Українська конфер. : тези доповідей XIX Української конф. з неорг. хімії за участю закордонних учених. – Одеса. – 2014. – С. 60.

Додаток А

#### ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" проф., д.т.н. О.А. Півоваров 2016 p. me AKT

використання результатів дисертаційної роботи Пілецької Ксенії Олександрівни «Координаційні сполуки Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Наукові результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи Пілецької Ксенії Олександрівни «Координаційні сполуки Re(I) з 9метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу», що стосуються координаційної хімії Ренію з органічними лігандами, використовуються у лекційному курсі «Загальна та неорганічна хімія» для студентів-бакалаврів та при підготовці дипломних робіт студентів-магістрів технологічних напрямів підготовки ДВНЗ «Українського державного хіміко-технологічного університету» на кафедрі неорганічної хімії.

Перший проректор,

д.т.н., проф.

Завідувач кафедри неорганічної хімії, д.х.н., проф.

В.І. Голеус Б.1. Голеус *Штеменко* 

## Додаток Б

### Список публікацій здобувачки:

- Пилецкая К. А., Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I) с 9-метиладенином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко // Украинский химический журнал. – 2012. – Т. 78. – № 11–12. – С. 31–34.
- 2. Пилецкая К. А., Получение трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеином / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. 2012. №4. С. 118–120.
- Piletska, K. Crystal structure of bromido-*fac*-tricarbonyl-[5-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-k<sup>2</sup> N,N']rhenium(I) / K. Piletska, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Cryst. 2014. Vol. E70.– P. 587–589.
- Piletska, K. O. *fac*-Tricarbonyl rhenium(I) complexes of triazole-based ligands: Synthesis, X-ray structure and luminescent properties / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. N. Gusev, V. F. Shul'gin, A. V. Shtemenko // Polyhedron - 2015 - Vol. 102 - P. 699 - 704.
- Piletska, K. O. Crystal structure of *fac*-aquatricarbonyl[(S)-valinatoj2N,O]rhenium(I) ) / K. O. Piletska, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Cryst. 2016. – Vol. E72. – P. 590–592.
- Пілецька К. О., Синтез та будова трикарбонільного комплексу ренію(І) З 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоновою кислотою / К.О. Пілецька, О.В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – T1(110). – С. 23–26.
- Пилецкая, К. А. Синтез трикарбонильного комплекса рения с 9метиладенином. / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // V Міжнар. Наук.-техн. конфер. : тези допов. V Міжнародної науково-технічної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія і сучасні технології» – Дніпропетровськ. – 2011. – С. 48.
- Пилецкая, К. А. Взаимодействие трикарбонильного комплекса рения(I) с цистеїном / К. А. Пилецкая, Д. В. Бобухов // Х Всеукр. конфер. : тези допов. Х Всеукр. конфер. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Х., 2012. – С. 87.

- Пілецька, К.О. Синтез та дослідження координаційних сполук ренію(І) з сульфурвмісними амінокислотами / К. О. Пілецька, Д. В. Бобухов, О. В. Штеменко // XIV наук. Конфер. : тези допов. XIV наук. Конфер. «Львівські хімічні читання». – Львів. – 2013. – С Н68.
- 10.Пілецька, К.О. Взаємодія трикарбонільного комплексу ренію(І) [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr] з енкефаліном. / К. О. Пілецька, О. В. Штеменко XIX Українська конфер. : тези доповідей XIX Української конфер. з неорг. хімії за участю закордонних учених. – Одеса. – 2014. – С. 60.

# Додаток В





Рисунок В. 1 – +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Ala] у метанолі



Рисунок В. 2 – +ESI-MS [ $Re(CO)_3(H_2O)Val$ ] у метанолі



Рисунок В. 3 – +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Ser] у метанолі



Рисунок В. 4 - +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)Thr] у метанолі

## 138



Рисунок В. 5 – +ESI-MS [ $Re(CO)_3(H_2O)Phe$ ] у метанолі



Рисунок В. 6. – – ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>Cys] у метанолі

### 139



Рисунок В. 7. - +ESI-MS [Re(CO)<sub>3</sub>Met] у метанолі

# Додаток Г

# **HPLC** дослідження

<u>214 nm</u>







Рисунок Г. 2 – HPLC дослідження комплексу [Re(CO)<sub>3</sub>MebpyCOOHBr]



Рисунок Г. 3 – HPLC дослідження енкефаліну



Рисунок Г. 4 – HPLC дослідження енкефаліну