


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

ПЛЕЦЬКА КСЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК 541.49:546.719

**КООРДИНАЦІЙНІ СПОЛУКИ Re(I) З 9-МЕТИЛАДЕНІНОМ,
АМІНОКИСЛОТАМИ ТА ПОХІДНИМИ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ**

02.00.01 – неорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Штеменко Олександр Васильович,
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»,
завідувач кафедри неорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Лампека Ростислав Дмитрович,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
професор кафедри неорганічної хімії

кандидат хімічних наук, доцент
Шматкова Наталя Володимирівна,
Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
доцент кафедри загальної хімії та полімерів

Захист відбудеться « 06 » липня 2017 р. о 10:00 годині на засіданні сесії спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03680, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03680, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34.

Автореферат розісланий « 29 » травня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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(I) з 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 $fac-Re(CO)_3^+$ є дуже стійким та нетоксичним для організму, що дозволяє використовувати комплекси на його основі у біологічних системах. Саме тому розробка методів синтезу нових комплексів ренію(I) з N-гетероциклічними лігандами 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 $fac-Re(CO)_3^+$, проте дані про хімічну взаємодію ренію(I) з біомолекулами майже відсутні. Саме тому дослідження процесів координації карбонільовмісних комплексів ренію(I) з протейногенними 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 університет» і є частиною наукових досліджень кафедри у рамках держбюджетних НДР: «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (№ держреєстрації 0108U001161, 2008-2010 рр.), «Кластерні 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 рр.).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є синтез, встановлення будови 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 трикарбонільних комплексів ренію(I) з біомолекулами та їх похідними (9-метиладеніном та амінокислотами);

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

– розробити методологію введення біомолекул до трикарбонільного комплексу ренію(I), що проявляє люмінесцентні властивості;

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

Предмет дослідження – синтез, особливості будови молекул, хімічні та спектральні властивості трикарбонільних комплексних сполук ренію(I) 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 визначення фотофізичних властивостей), елементний аналіз (для встановлення складу синтезованих сполук), термогравіметричний аналіз (для встановлення складу та будови 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 $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MeBrucOOH})\text{Br}]$, 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(I) 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 періодичних 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 9 сторінок – додатки). Дисертація містить 25 таблиць та 66 рисунків (з них 11 рисунків у додатках).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, визначені мета та завдання дослідження, викладені наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У *першому розділі* розглянуто специфіку будови та фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(I). Аналіз літературних даних щодо люмінесцентних властивостей цих сполук показав, що карбонільні комплекси ренію(I) з N^N-гетероциклічними лігандами є доволі перспективними як біомаркери.

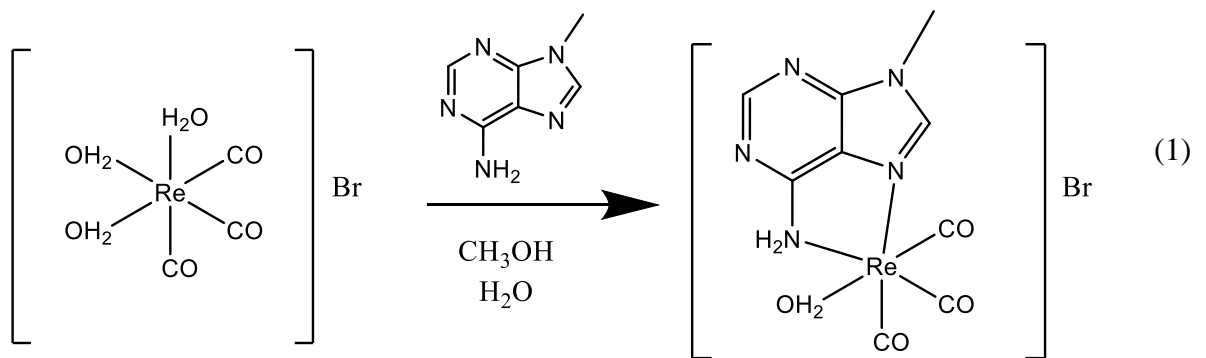
Крім того, проаналізовано літературні данні стосовно біологічної активності комплексів Re(I) і їх взаємодії з такими біомолекулами, як пуринові основи та амінокислоти. На підставі цих даних можна стверджувати про потенціал карбонілів ренію(I) для використання у якості терапевтичних агентів.

З огляду літературних даних, щодо доставки комплексних сполук до клітин, зроблено висновок про можливість використання пептидів, як транспортних агентів.

У **другому розділі** наведені використані вихідні сполуки і матеріали, методики одержання вихідних сполук Ренію (LiReO_4 , $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$). Описано методи фізико-хімічних досліджень синтезованих комплексів ренію(I): ІЧ-, ПМР- та електронна спектроскопії, високоефективна рідинна хроматографія, рентгеноструктурний, термічний та хімічний аналізи.

Третій розділ присвячено синтезу та дослідженню трикарбонільних комплексних сполук ренію(I) з такими біомолекулами, як 9-метиладенін та протеїногенні амінокислоти.

Синтез, будова та властивості трикарбонільного комплексу ренію(I) з 9-метиладеніном. Взаємодією триакваторикарбонілреній(I) броміду з 9-метиладеніном в інертній атмосфері у водно-метанольному розчині одержано акватрикарбоніл-9-метиладенінреній(I) бромід (схема 1).



Комплекс $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})\text{MeA}]\text{Br}$ одержано у вигляді бежевого порошку. Він добре розчиняється у метанолі, обмежено розчинний у полярних і не розчиняються у неполярних органічних розчинниках та воді.

Склад та будову комплексної сполуки встановлювали за допомогою мас-спектрометрії, ІЧ- та ПМР спектроскопії, елементного аналізу та термічних досліджень.

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

В ІЧ-спектрі (рис. 1) нової комплексної сполуки спостерігаємо коливання на ділянці 3400 см^{-1} , що свідчить про наявність води у зовнішній сфері, а коливання на ділянці 3200 см^{-1} вказують на присутність води у координаційній сфері. Дві інтенсивні смуги на ділянці 1893 см^{-1} та 2027 см^{-1} , що відносяться до валентних коливань $\nu_s(\text{CO})$ та $\nu_{as}(\text{CO})$, вказують на наявність ядра $fac\text{-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$.

У порівнянні з 9-метиладеніном, зсув $\delta(\text{NH}_2)$ коливань 1600 cm^{-1} до короткохвильової ділянки підтверджує зв'язування NH_2 групи з атомом Ренію.

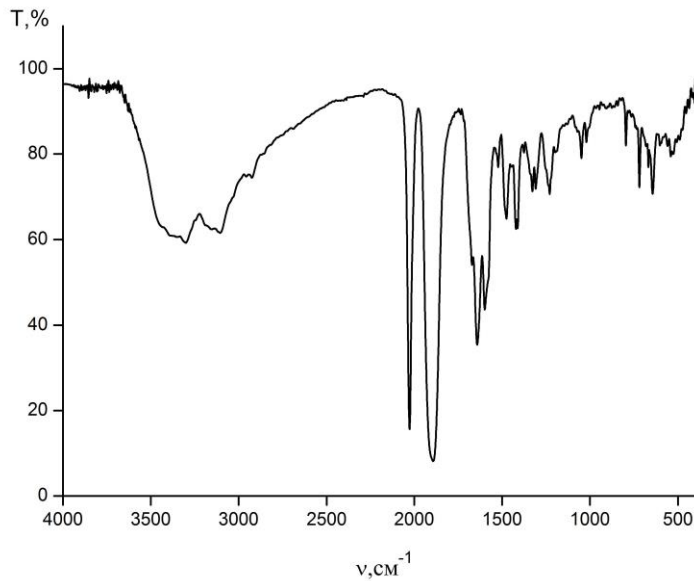


Рисунок 1 – ІЧ-спектр $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_9\text{MeA}]\text{Br}$ у KBr

Коливання 9-метиладеніну при 1254 cm^{-1} , що відповідає $\nu(\text{C8-N7})$ у ІЧ-спектрах некоординованої молекули аденіну, зміщується у більш довгохвильову область (1230 cm^{-1}), що свідчить про утворення Re-N7 зв'язку. В свою чергу, зсув $\rho(\text{NH}_2)$ коливань до короткохвильової ділянки (1049 cm^{-1}) є додатковим аргументом на користь координації NH_2 групи до атома Ренію.

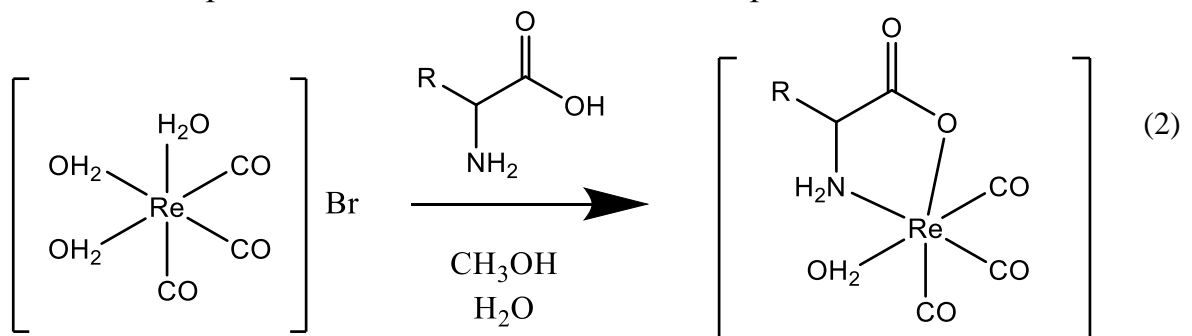
У ПМР спектрі цільового продукту зміщення двопротонного синглету (NH_2) до слабкого поля (6,96 м.д.) свідчить про координацію через NH_2 групу, а двопротонний синглет на ділянці 7,86 м.д. вказує на наявність координованої води.

У ПМР спектрі цільового продукту зміщення двопротонного синглету (NH_2) до слабкого поля (6,96 м.д.) свідчить про координацію через NH_2 групу, а двопротонний синглет на ділянці 7,86 м.д. вказує на наявність координованої води.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок, що одержаний комплекс має склад $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_9\text{MeA}]\text{Br}$, а координація 9-метиладеніну відбувається через аміногрупу та N7-атом пуринового кільця. Таким чином, у молекулі ДНК аденін є потенційним сайтом зв'язування з ядром $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$.

Взаємодія трикарбонільних комплексів ренію(I) з амінокислотами. Комплекси складу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})\text{AK}]$ (AK = аланін, валін, лейцин, серін, треонін) одержували шляхом взаємодії триакватрикарбонілреній(I) броміду з відповідною амінокислотою у водно-метанольному розчині в інертній атмосфері (схема 2). В результаті реакції одержані комплекси, що мають біле забарвлення.

Через погану розчинність фенілаланіну у воді, комплекс з цією амінокислотою одержували за описаною вище методикою, але з додаванням K_2CO_3 для підвищення розчинності АК. Одержаний комплекс має бежеве забарвлення.



Синтезовані комплексні сполуки не розчиняються в органічних розчинниках, окрім метанолу та не розчиняються у воді. Їх склад та будову доведено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР спектроскопії, та мас-спектрометрії.

[Re(CO)₃(H₂O)Val], де Val = валін, досліджено за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

У мас-спектрах [Re(CO)₃(H₂O)AK] спостерігалися патерни, що за масою та ізотопним складом відповідають іону [Re(CO)₃AK]⁺, що свідчить про приєднання амінокислоти до ядра *fac*-[Re(CO)₃].

У ¹H ЯМР спектрах нових комплексних сполук спостерігали хімічні зсуви, що характерні для протонів вуглецевого скелету амінокислоти та координованої молекули води, який знаходиться в межах 7,3-7,9 м.д.

В ІЧ-спектрах синтезованих комплексів ренію(I) спостерігалися смуга 3400 см⁻¹, яка вказує на наявність зовнішньосферної води та смуга 3200 см⁻¹, яка є підтвердженням присутності води у внутрішній координаційній сфері. Дві інтенсивні смуги на ділянці 2020-1870 см⁻¹ дають підставу говорити про наявність у комплексі трьох карбонільних груп у *fac*- конфігурації. Поява смуг коливання на ділянці 1650–1575 та 1420–1383 см⁻¹, що відносяться до асиметричних та симетричних валентних коливань COO⁻-групи відповідно та зникнення смуги коливання COOH 1700 см⁻¹ свідчить про координацію карбоксильної групи до атому Ренію. Значення різниці Δν між асиметричними та симетричними валентними коливаннями карбоксильної групи складає > 200 см⁻¹, що вказує на монодентатну координацію карбоксильної групи з атомом Ренію. А смуги при 460-480 см⁻¹, що відповідають валентним коливанням Re–N, свідчать про координацію амінокислоти з атомом Ренію через аміногрупу.

Таблиця 1 – Положення максимумів найбільш інформативних смуг в ІЧ-спектрах комплексів [Re(CO)₃(H₂O)AK], де AK = Ala, Val, Leu, Ser, Thr, Phe

Сполука	$\nu_{as}(C-O)$	$\nu_s(C-O)$	$\nu_{as}(COO^-)$	$\nu_s(COO^-)$	$\nu(Re-N)$
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Ala]	2020	1880	1618	1394	476
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Val]	2024	1886	1575	1416	468
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Leu]	2010	1862	1610	1383	472
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Ser]	2040	1872	1616	1408	474
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Thr]	2024	1904	1616	1396	470
[Re(CO) ₃ (H ₂ O)Phe]	2029	1877	1639	1392	474

За даними прямого рентгеноструктурного аналізу у комплексі [Re(CO)₃(H₂O)Val] атом Ренію знаходиться у дещо викривленому октаедричному оточенні лігандами (Рис. 2). 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, виступає як бідентантний ліганд і координація відбувається через

аміно N-атом та O-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 огиноючу 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 входить одна молекула води. Зв'язок Re1–O6 за участю аква ліганду трохи довший (2,175(5) Å), ніж з O атомом карбоксильної групи.

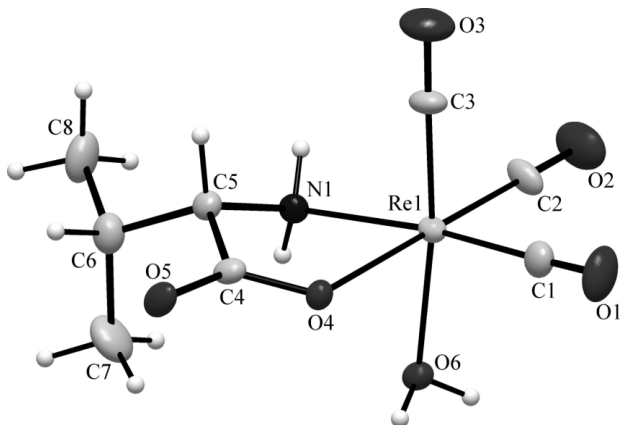


Рисунок 2 – Молекулярна структура комплексу [Re(CO)₃(H₂O)Val]

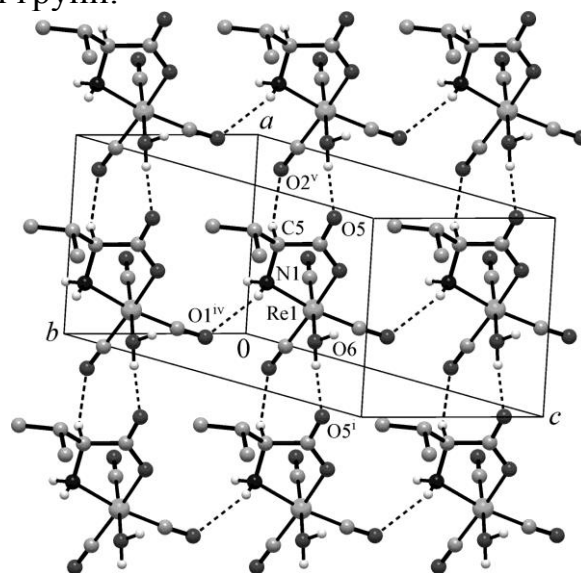


Рисунок 3 – Первинні супрамолекулярні взаємодії, що утворені досить сильними O–H...O зв'язками

Упаковка молекул обумовлена системою водневих зв'язків, а саме класичними O–H...O та N–H...O зв'язками та слабкою C–H...O взаємодією (рис. 3). Два досить сильні і майже лінійні O–H...O зв'язки спостерігаються між аква лігандами та некоординованими O атомами карбоксильної групи двох симетрично розташованих сусідніх молекул. 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).

Спираючись на результати елементного аналізу, мас-спектрометрії ІЧ- та ПМР спектроскопії для синтезованих комплексів ренію(I) з аланіном, валіном, лейцином, серином, треоніном та фенілаланіном, можна зробити висновок, що вони мають склад [Re(CO)₃(H₂O)AK], а їх будову можна представити наступним чином (Рис. 4).

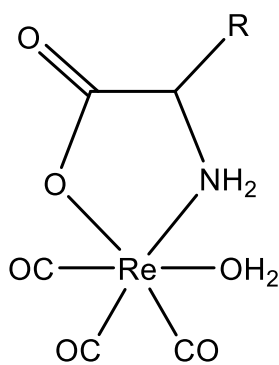
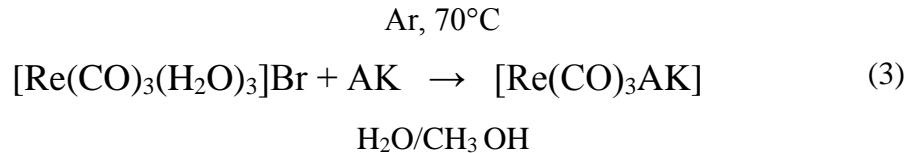


Рисунок 4 – Будова комплексів [Re(CO)₃(H₂O)AK]

Одержані данні свідчать про те, що ці амінокислоти здатні координувати до ядра *fac*-[Re(CO)₃]⁺ через аміно та карбоксильну групу. Звідси можна припустити здатність карбонільних комплексів ренію(I) до взаємодії з пептидами і білками. Крім того, у комплексах типу [Re(CO)₃(H₂O)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.

Комплекси складу $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{AK}]$ (AK = метіонін, аспарагін) одержували шляхом взаємодії триакватрикарбонілреній(І) броміду з відповідною амінокислотою у водно-метанольному розчині в інертній атмосфері (схема 3). В результаті реакції одержані комплекси, що мають біле забарвлення.

Через погану розчинність цистеїну у воді, комплекс з цією амінокислотою одержували за описаною вище методикою, але з додаванням K_2CO_3 для підвищення розчинності АК. Одержаний комплекс має бежеве забарвлення.



Синтезовані комплексні сполуки не розчиняються в органічних розчинниках, окрім метанолу та не розчиняються у воді. Їх склад та будова доведені за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР спектроскопії, та мас-спектрометрії. $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Met}]$, де Met = метіонін, дослідили за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

В ІЧ-спектрах (табл. 2) дві інтенсивні смуги в області $2020\text{--}1870\text{ см}^{-1}$ свідчать про наявність у комплексі ядра $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$. Дві нові смуги у областях $1598\text{--}1650$ та $1396\text{--}1420\text{ см}^{-1}$, що відносяться до асиметричних та симетричних коливань COO^- -групи відповідно та відсутність смуги поглинання $\text{COOH } 1700\text{ см}^{-1}$ дозволяють говорити про координацію карбоксильної групи до атому ренію. Значення різниці Δ між асиметричними та симетричними валентними коливаннями карбоксильної групи складає $>200\text{ см}^{-1}$, що є підтвердженням монодентантного зв'язку карбоксильної групи з ренієм(І). Крім того в ІЧ спектрі присутні валентні коливання $\text{Re-N } (460\text{--}480\text{ см}^{-1})$, що свідчить про координацію аміногрупи до атому ренію.

Таблиця 2 – Положення максимумів найбільш інформативних смуг в ІЧ-спектрах комплексів $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{AK}]$, де АК = Cys, Met, Asn

Сполука	$\nu_{as}(\text{C-O})$	$\nu_s(\text{C-O})$	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{Re-N})$
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cys}]$	2020	1870	1598	1396	478
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Met}]$	2011	1880	1650	1420	466
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Asn}]$	2024	1868	1640	1408	474

Про приєднання амінокислоти до ядра $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ свідчать результати мас-спектрального аналізу. У спектрах ми спостерігали патерни, що за масою та ізотопним складом відповідають молекулярним іонам $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{AK}]^+$.

За даними рентгеноструктурного аналізу комплексна сполука $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Met}]$ має молекулярну будову. Атом Ренію знаходиться у дещо викривленому октаедричному оточенні лігандами (Рис. 5). 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.

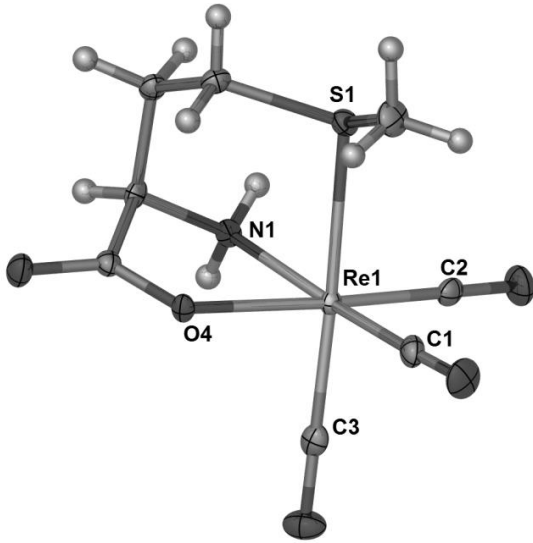


Рисунок 5 – Будова комплексу [Re(CO)₃Met]

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 C–Re1–C знаходяться в межах 87,89 (14)– 90,17 (13)°. Метіонін виступає як тридентантний ліганд і координація відбувається 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.

На підставі результатів елементного аналізу, ІЧ спектроскопії та мас-спектрометрії можна зробити висновок, що під час взаємодії досліджених амінокислот з триакватрикарбонілреній(I) бромідом задіяні усі функціональні групи, тобто координація амінокислот до ядра *fac*-[Re(CO)₃]⁺ 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)₃Met]. Будову синтезованих комплексних сполук можна представити наступним чином (рис. 6)

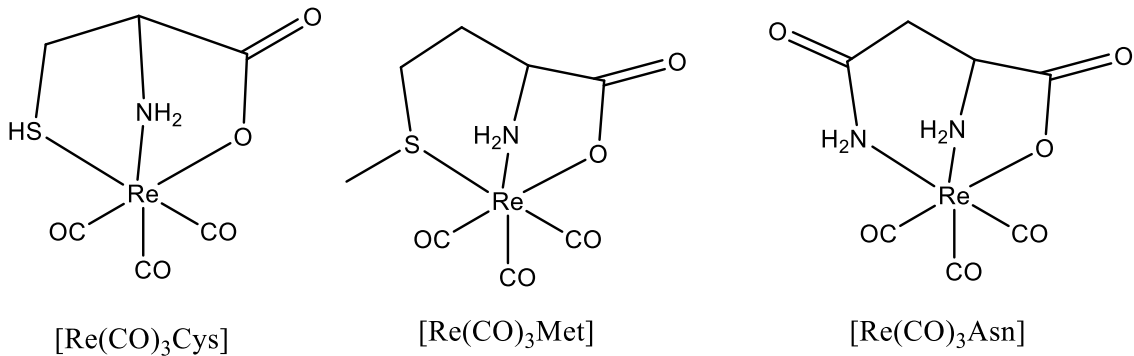


Рисунок 6 – Будова комплексів [Re(CO)₃Cys], [Re(CO)₃Met] та [Re(CO)₃Asn].

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

У **четвертому розділі** наведені розроблені методики синтезу та дослідження властивостей трикарбонільних комплексів ренію(I), що є потенційними біомаркерами.

Синтез, будова та властивості трикарбонільних сполук ренію(I) з лігандами, що є похідними 1,2,4 – триазолу.

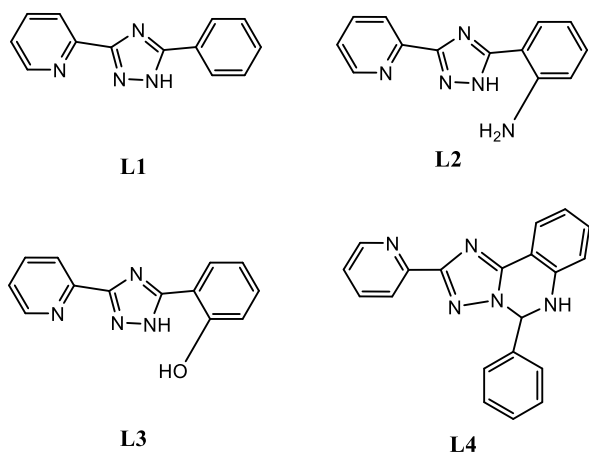
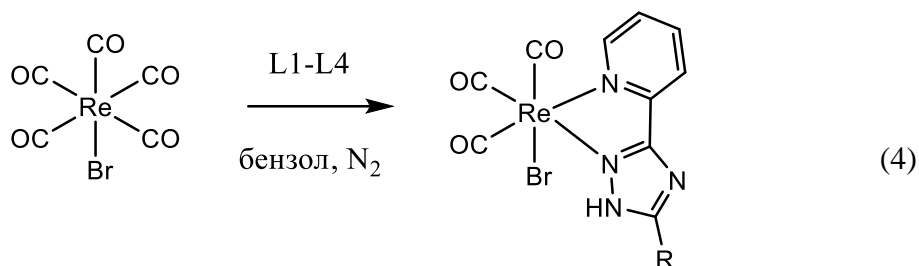


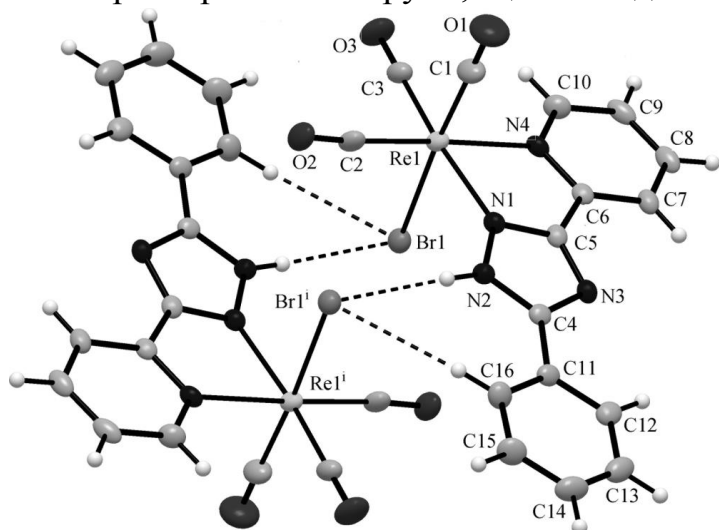
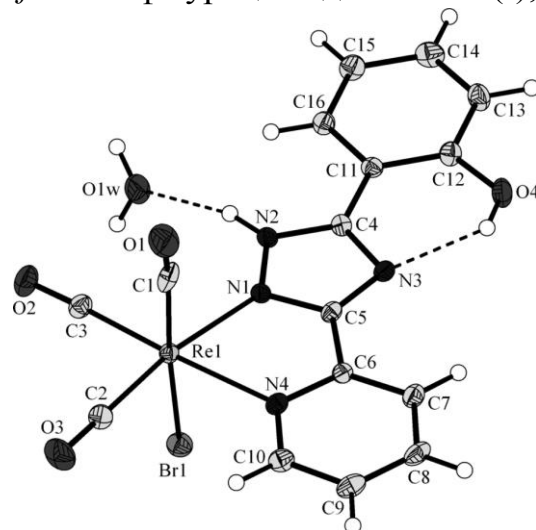
Рисунок 7 – Структурні формули лігандів

Взаємодією пентакарбонілрений(I) броміду з похідними 3-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазолу в інертній атмосфері у бензолі одержано комплекси складу $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{LBr}]$ (схема 4), де L (рис. 7) = органічний ліганд, що є похідним 1,2,4-тріазолу. В результаті реакції одержані комплекси, що мають жовте забарвлення. Вони розчинні у полярних органічних розчинниках, та нерозчинні у неполярних органічних розчинниках і воді.



В ІЧ-спектрах нових комплексних сполук спостерігали дві інтенсивні смуги в області $2035\text{-}1910\text{ см}^{-1}$, що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням CO груп, що знаходяться у *fac*-конфігурації.

За даними рентгеноструктурного аналізу усі три комплекси $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$ (рис. 8), $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ (рис. 9) та $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ (рис. 10) 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

Рисунок 8 – ORTEP представлення молекулярної будови $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$ Рисунок 9 – ORTEP представлення молекулярної будови $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$

нітрогени бідентантного органічного ліганду (Re–N 2,154 (3) – 2,215 (4) Å) та бромідний ліганд (Re–Br 2,6357 (5); 2,6251 (6); 2,6255 (5) Å відповідно) CO ліганди координовані майже лінійно, валентні кути O–C–Re знаходяться в межах 175,6 (3) –

179,4 (5)°. Кути між СО зв'язками С–Re–С знаходяться в межах 87,0(2) – 90,4(2)°, тобто близькі до ідеальних значень, тоді як цис-екваторіальні гострі кути [N1–Re1–N2]

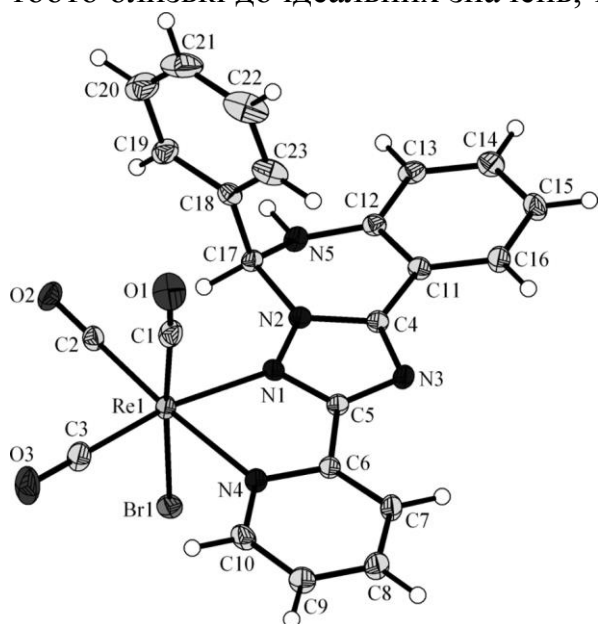


Рисунок 10 – ORTEP представлення молекулярної будови $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$

для комплексів $\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ та $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ складають 74,33 (11), 73,09(13) та 73,50(11) відповідно. Довжини зв'язків Re–С трохи відмінні, а саме зв'язки Re–С, що розташовані у транс положенні до іону бромі 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 донорні атоми N^2 та N^4 у триазольному фрагменті. В усіх трьох випадках координація відбулася через N^2 -атом триазолу.

Основні дані досліджень люмінесцентних властивостей для комплексів наведені в таблиці 4. Сполуки $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ мають яскраве жовто-зелене, а $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$ помаранчове випромінювання як в твердому стані, так і у розчині за температури 298 К.

Таблиця 4 – Фотофізичні властивості комплексів $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ та $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$

Комплекс	$\lambda_{\text{em,max}}$, нм	Зсув Стокса, нм	Квантовий вихід, %	τ , нс
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$ тв. ^a	506	141	2,7 ^b	858
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$ CH_2Cl_2	537 (491 за 77 К)	172	1,84 ^c	264
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$ тв.	578, 620	213, 255	0,88	95, 261
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$ CH_2Cl_2	606	241	0.21	85
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ тв.	520	155	4,2	1053
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ CH_2Cl_2	545 (502 за 77 К)	180	2,1	415
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ тв.	532, 563(плече)	167, 198	2,4	477
$[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ CH_2Cl_2	554	189	0,96	216

В спектрі випромінювання (рис. 11) спостерігаються широкі і безструктурні смуги випромінювання з $\lambda_{\text{max}} = 506$ нм і $\lambda_{\text{max}} = 520$ нм для твердих комплексів $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L1Br}]$ та $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L3Br}]$ при збудженні випромінюванням з довжиною хвилі

365 нм, які обумовлені переносом заряду з металу на ліганд (3MLCT). Для твердих зразків $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$ та $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L4Br}]$ смуги випромінювання розкладається на дві складові. Це свідчить про декілька шляхів емісії для цих комплексів 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. Введення електронно-акцепторних замісників до фенольного кільця призводить до батохромного зсуву максимуму випромінювання внаслідок зменшення енергії LUMO, що призводить до зменшення енергетичної щілини між основним та 3MLCT станами.

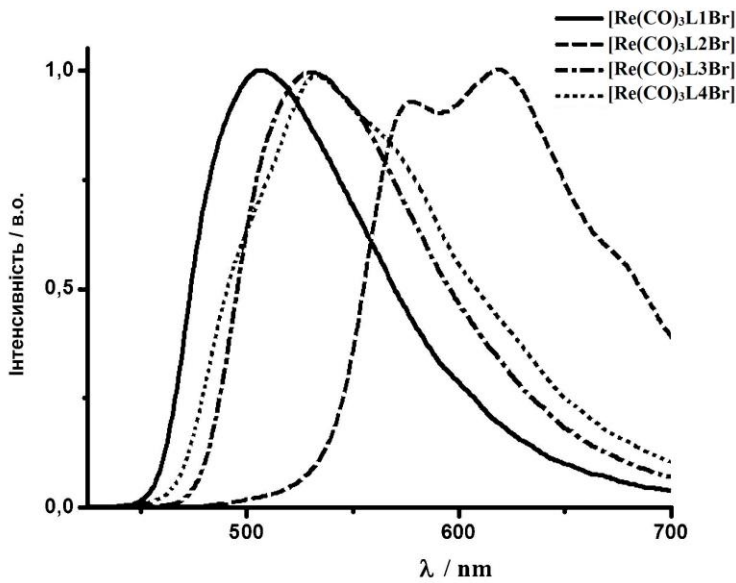


Рисунок 11 – Спектри випромінювання комплексів $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{LBr}]$ у твердому стані за кімнатної температури.

енергетичної щілини між основним та 3MLCT станами.

Тривалість життя збудженого стану знаходиться у діапазоні мікросекунд, що є типовим для випромінювання з 3MLCT та внутрішньолігандних $3\pi-\pi^*$ станів. Випромінювання комплексів, що розчинені у деоксигенованому CH_2Cl_2 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 3MLCT, що показує ригідохромний ефект.

Квантовий вихід для синтезованих комплексів знаходиться у межах 0,88-4,2%, для твердих зразків та 0.21-2.1% у розчині. Цікаво відзначити, що комплекс $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$ 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.

Результати фотофізичних досліджень вказують на те що синтезовані комплексні сполуки, окрім $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L2Br}]$, є потенційно хорошими люмінофорами через те, що мають:

- 1 досить великі квантові виходи 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_2Cl_2), що сприяє проведенню більш тривалого вимірювання, та виділити сигнал на фоні автофлуорисценції.

За результатами досліджень фотофізичних властивостей найбільш

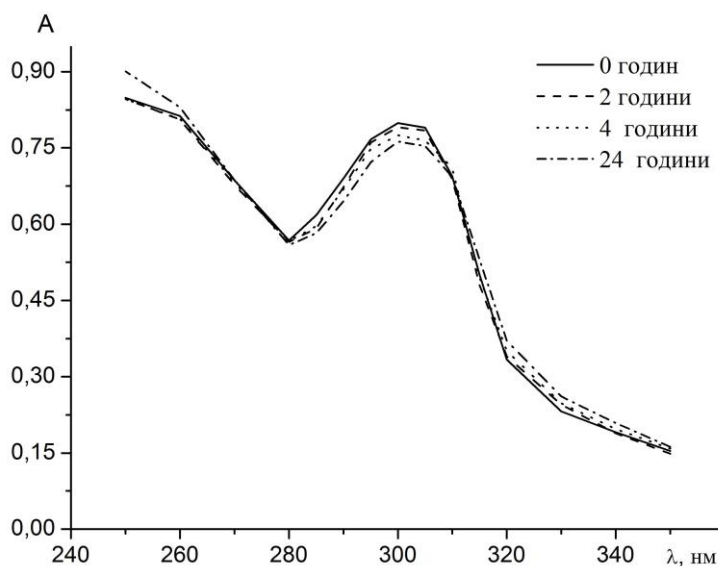


Рисунок 12 – Спектри поглинання для $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}_3\text{Br}]$ у суміші етанол/фосфатний буфер (1:2)

можливість використання цієї речовини для досліджень у біологічних системах.

Розробка біомаркери на основі трикарбонільного комплексу ренію(I) з похідною біпіридину. Шляхом взаємодії $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$ з 4-метил-2,2'-біпіридин-

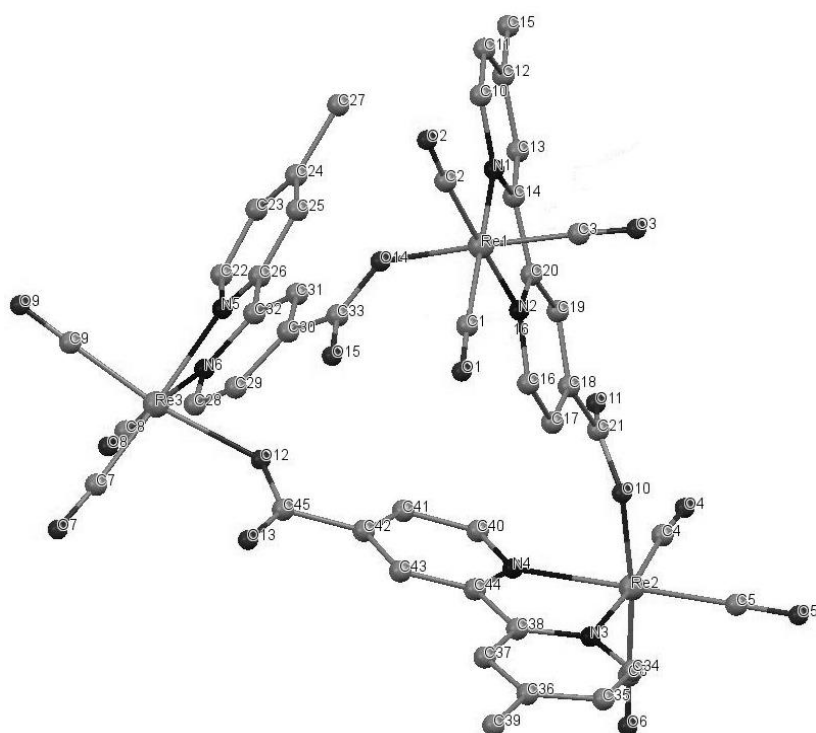


Рисунок 13 – Структура $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCOO}]_3$

з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоною кислотою у бензолі у інертній атмосфері (схема 5).

У мас-спектрі спостерігали патерн що за масою та ізотопним складом відповідає іону $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCOOH}]^+$, що свідчить про приєднання MebpyCOOH до атому Ренію.

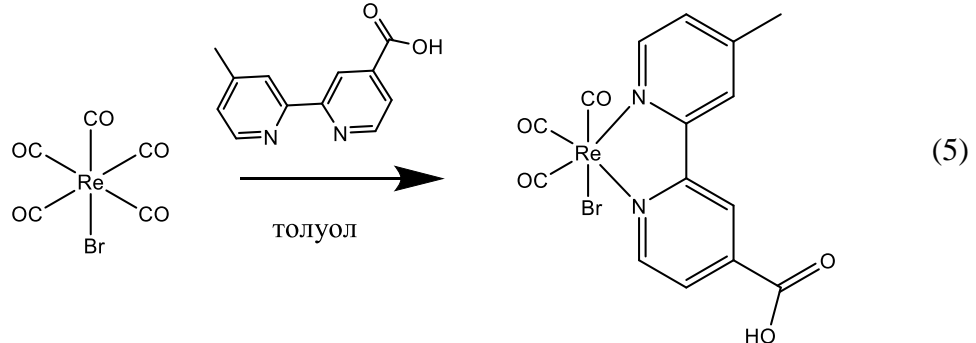
перспективною сполукою для виготовлення біомаркерів є комплекс $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}_3\text{Br}]$. Дослідження стійкості цієї сполуки проводили в умовах близьких до умов в живому організмі (pH=7,4), шляхом фіксації електронних спектрів поглинання цієї сполуки у розчині етанол/фосфатний буфер (1:2) (Рис. 12).

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. Розробка біомаркери на основі трикарбонільного комплексу ренію(I) з похідною біпіридину. Шляхом взаємодії $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$ з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоною кислотою у метанолі нам не вдалося синтезувати сполуку де карбоксильна група ліганду була б не координованою, при цьому одержано триядерну сполуку складу $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCOO}]_3$, де сусідні фрагменти пов'язані за рахунок координації карбоксильної групи одного фрагменту з атомом Ренію сусіднього фрагменту (рис. 13).

Комплекс складу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$, з некоординованою карбоксильною групою одержано взаємодією пентакарбонілреній(I) броміду

Дві інтенсивні смуги на ділянці 2026 та 1896 cm^{-1} в ІЧ-спектрі, що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням CO, вказують на присутність трьох карбонільних груп у *fac*-конфігурації відносно атому ренію, а смуга на ділянці 1708 cm^{-1} свідчить про наявність некоординованої карбоксильної групи.



Методом твердофазного пептидного синтезу з використанням *fmoc*-захисених амінокислот одержано рецепторний нейропептид [Leu⁵]-енкефалін (рис.14). Нарощування ланцюга проводилось із використанням активаторів TBTU, HOBT та DIPEA у розчині ДМФА.

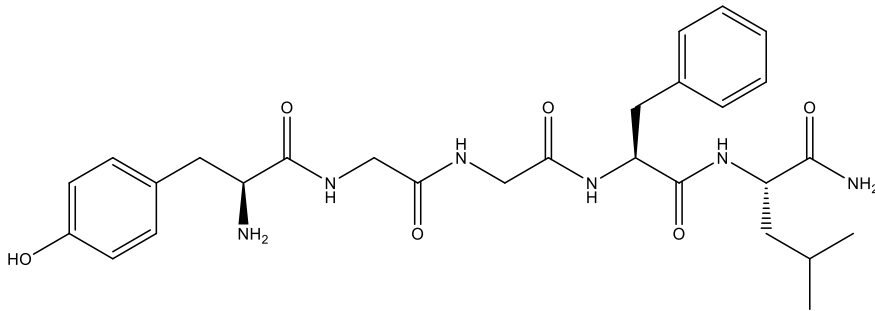
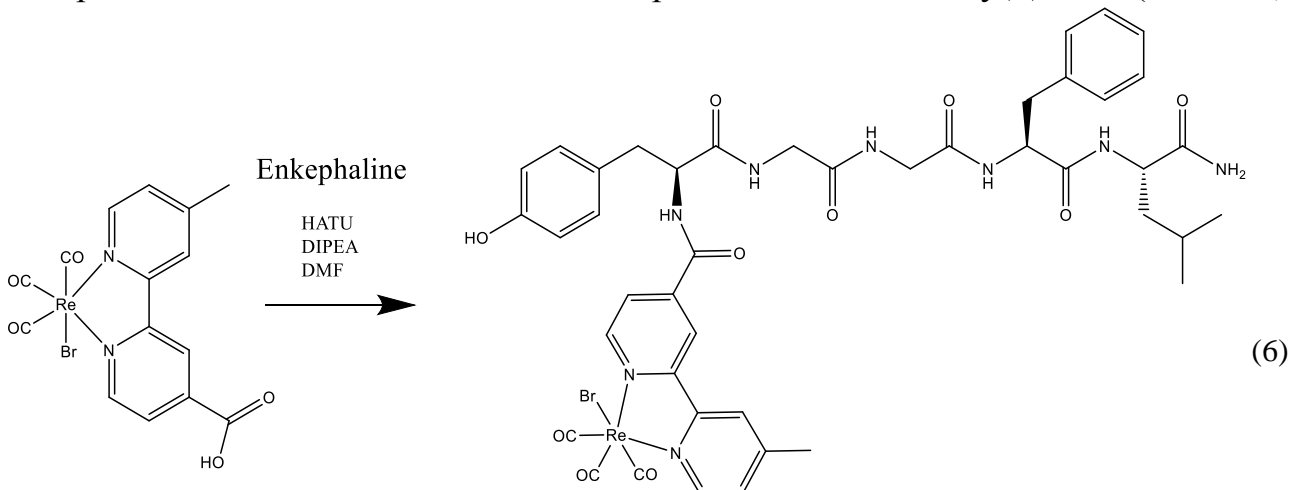


Рисунок 14 – Будова [Leu⁵]-енкефаліну

Взаємодією $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MeBrpyCOOH})\text{Br}]$ з енкефаліном на твердій фазі та використанням активаторів TBTU, HOBT та DIPEA у ДМФА не вдалося приєднати пептид до комплексу ренію(I).

Приєднання пептиду без твердої фази до трикарбонільного комплексу ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоною кислотою провели у розчині з використанням більш сильного активатора HATU та DIPEA у ДМФА (Схема 6).



Аналіз продуктів реакції $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$ з енкефаліном за допомогою HPLC (високоєфективної рідинної хроматографії) показав утворення нового продукту (Рис. 15 (7)).

У мас-спектрі продукту взаємодії $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$ з енкефаліном (рис. 16) спостерігали патерн, що за масою та ізотопним складом відповідає іону $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCO-enk}]^+$, що підтверджує приєднання енкефаліну до ренієвого комплексу.

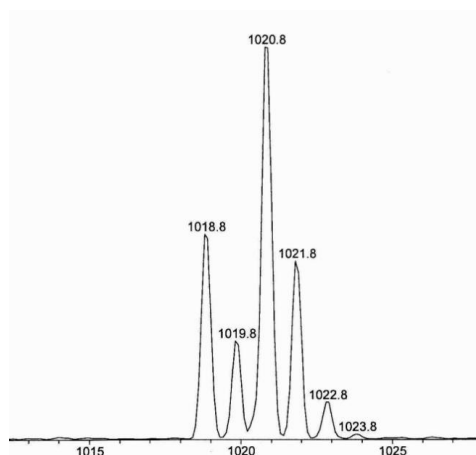
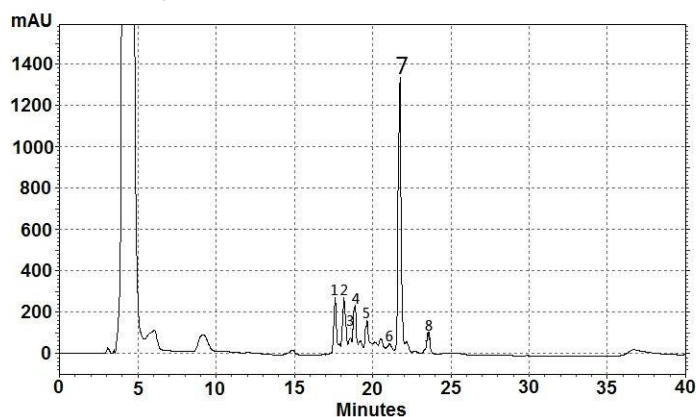


Рисунок 15 – Дослідження продукту реакції приєднання енкефаліну до $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCOOHBr}]$ за допомогою HPLC. Довжина випромінення 214 нм

Рисунок 16 – Мас-спектр продукту взаємодії $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebpyCOOHBr}]$ з енкефаліном

За допомогою пептидного синтезу у розчині з використанням активатора НАТУ можливо приєднання інших пептидів до комплексу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$. Змінюючи пептиди у біокон'югаті можна впливати на розподіл люмінофору у клітинах та тканинах живих організмів.

У *додатках* наведені акт використання результатів дисертаційної роботи (додаток А), список публікацій здобувачки (додаток Б) мас-спектри синтезованих трикарбонільних комплексних сполук ренію(I) (додаток В) та результати HPLC досліджень вихідних сполук $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$ та енкефаліну (додаток Г).

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 9-метиладеніном, протеїногенними амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолами і біпіридину, що дозволило вперше синтезувати і виділити в індивідуальному вигляді 17 нових комплексних сполук ренію(I). Методами елементного аналізу, ІЧ-, ^1H ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу встановлені склад та будова отриманих комплексних сполук.

2. Показано, що координація 9-метиладеніну з атомом Ренію(I) відбувається через аміногрупу та N7-атом пуринового кільця, які є потенційними сайтами зв'язування ядра $fac-[Re(CO)_3]$ з молекулою ДНК.

3. У разі взаємодії трикарбонільних комплексів ренію(I) з протеїногенними амінокислотами координація амінокислоти відбувається через аміно- та карбоксильну групи, а за наявності в амінокислоті третьої функціональної групи, що містить N- або S-атом, вона також приймає участь у координації. Ці данні вказують на можливість взаємодії ядра $fac-[Re(CO)_3]$ з пептидами та білками через ці сайти зв'язування.

4. Встановлено, що трикарбонільні комплекси ренію з 1,2,4-триазолами проявляють люмінесцентні властивості з високими інтенсивністю випромінювання та тривалістю життя і великим зсувом Стокса, що дозволяє використовувати їх як біомаркери. Дослідження стійкості цих сполук у фізіологічних умовах показали можливість використання їх у живих організмах.

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 $[Re(CO)_3(MebyrCOOH)Br]$.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

3. **Piletska, K.** Crystal structure of bromido-*fac*-tricarbonyl-[5-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazole- k^2 N,N']rhenium(I) / **K. Piletska**, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica – 2014. – Vol. E70. – P. 587-589. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

4. **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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

5. **Piletska, K. O.** Crystal structure of *fac*-aquatricarbonyl[(S)-valinato- λ^2 N,O]rhenium(I) / **K. O. Piletska**, K. V. Domasevitch, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica 2016. – Vol. E72. – P. 590-592. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

6. **Пілецька К. О.**, Синтез та будова трикарбонільного комплексу ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоною кислотою / **К.О. Пілецька**, О.В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т1(110). – С. 23–26. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

7. **Пилецкая, К. А.** Синтез трикарбонільного комплексу ренія с 9-метиладенином. / **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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, дослідження синтезованого комплексу, участь в обговоренні результатів*).

8. **Пилецкая, К. А.** Взаимодействие трикарбонільного комплексу ренія(I) с цистеїном / **К. А. Пилецкая**, Д. В. Бобухов // X Всеукр. конфер. : тези допов. X Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – X., 2012. – С. 87. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, дослідження синтезованого комплексу, участь в обговоренні результатів*).

9. **Пілецька, К. О.** Синтез та дослідження координаційних сполук ренію(I) 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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів*).

10. **Пілецька, К. О.** Взаємодія трикарбонільного комплексу ренію(I) $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{MebruCOONBr}]$ 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. (*Особистий внесок здобувача: синтез вихідної сполуки, цільової комплексної сполуки, дослідження синтезованого комплексу, участь в обговоренні результатів*).

АНОТАЦІЯ

Пілецька К. О. Координаційні сполуки **Re(I)** з 9-метиладенином, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, дослідженню будови і властивостей координаційних сполук **Re(I)** з 9-метиладенином, протейногенними амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу. Вперше синтезовано та виділено в індивідуальному

виді 17 нових комплексних сполук ренію(I). Склад і будова одержаних комплексних сполук встановлені методами елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Для шести комплексів будову встановлено за допомогою прямого рентгеноструктурного аналізу на монокристалі.

Вперше синтезовано трикарбонільний комплекс Re(I) з 9-метиладенином, що свідчить про можливість координації ядра $\text{fac-Re}(\text{CO})_3^+$ до молекули ДНК через аденін. Одержано комплекси Re(I) з протеїногенними амінокислотами і це дозволяє 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. На підставі досліджень спектрально-люмінесцентних характеристик зроблено висновок про потенційну придатність використання цих сполук у якості біомаркерів. На прикладі одного з комплексів, що має найбільш перспективні для візуалізації люмінесцентні властивості проведені дослідження стійкості в умовах близьких до умов організму людини. В результаті було показано що за добу комплекс руйнується лише на 4,5 %, що робить його придатним для використання у біологічних системах. Розроблена методика одержання потенційних біомаркерів на базі трикарбонільного комплексу ренію(I) з 4-метил-2,2'-біпіридин-4'-карбоною кислотою шляхом приєднання до нього біомолекул за допомогою пептидного синтезу. Проведено селективне приєднання рецепторного пептиду енкефаліну до комплексу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MeбpyCOOH})\text{Br}]$. Утворення нової сполуки та її склад доведено за допомогою HPLC та мас-спектрального дослідження.

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

АННОТАЦІЯ

Пилецкая К. А. Координационные соединения Re(I) с 9-метиладенином, амінокислотами и производными 1,2,4-триазола. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия. – Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена синтезу, исследованию строения и свойств координационных соединений Re(I) с 9-метиладенином, протеиногенных аминокислотами и производными 1,2,4-триазола. Впервые синтезированы и выделены в индивидуальном виде 17 новых комплексных соединений рения(I). Состав и строение полученных комплексных соединений установлены методами элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Для шести комплексов строение установлено с помощью прямого рентгеноструктурного анализа на монокристалле.

Впервые синтезирован трикарбонильный комплекс Re (I) с 9-метиладенином. Показано, что координация лиганда прошла через аминогруппу и N7-атом

пуринового кольца. Полученные данные свидетельствуют о возможности координации ядра $fac-Re(CO)_3^+$ к молекуле ДНК через аденин. Получены комплексы Re(I) с протеиногенными аминокислотами и установлено, что координация аминокислоты проходит через amino- и карбоксильную группы. Если в аминокислоте присутствует третья функциональная группа, которая содержит в своем составе S- или N- атом, то она также принимает участие в координации. Полученные данные позволяют предположить, что трикарбонильные комплексы Re(I) способны к координации с пептидами и белками через эти сайты связывания. Впервые получены трикарбонильные комплексы Re(I) с производными 1,2,4-триазола. На основании исследований спектрально-люминесцентных характеристик сделан вывод о потенциальной пригодности использования этих соединений в качестве биомаркеров. На примере одного из комплексов, который имеет наиболее перспективные для визуализации люминесцентные свойства, проведены исследования устойчивости в условиях близких к условиям организма человека. В результате было показано, что за сутки комплекс разрушается лишь на 4,5%, что делает его пригодным для использования в биологических системах. Разработана методика получения потенциальных биомаркеров на базе трикарбонильного комплекса рения(I) с 4-метил-2,2'-бипиридин-4'-карбоновой кислотой путем присоединения к нему биомолекул с помощью пептидного синтеза. Проведено селективное присоединение рецепторного пептида энкефалина к комплексу $[Re(CO)_3(MeбpyCOOH)Br]$. Образование нового соединения и его состав подтверждено с помощью HPLC и масс-спектрального исследования. При помощи этой методики возможно присоединение различных пептидов, которые будут выполнять транспортную роль, к люминесцентным комплексам рения.

Ключевые слова: координационные соединения, трикарбонильные комплексы рения(I), аминокислоты, пептиды, 1,2,4-триазол, синтез, кристаллическая структура, люминесценция.

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. – V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences, Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to the synthesis and study of the structure and properties of coordination compounds Re(I) with 9-methyladenin, aminoacids 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, tricarbonyl Re(I) complex with 9-methyladenin was synthesized, that shows the possibility of the coordination of $fac-Re(CO)_3^+$ core to the DNA molecule

by adenine. Re(I) complexes with aminoacids were also obtained that indicates the possibility of the coordination of tricarbonyl Re(I) complexes with peptides and proteins. For the first time, tricarbonyl complexes of Re(I) with 1,2,4-triazole derivatives were obtained. Research of luminescent properties of this complexes shows the potential of these compounds as biomarkers. The stability of one of the complexes, which has the most promising for imaging fluorescent properties, was studied under conditions similar to the conditions of the human body. 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. A selective attachment of receptor peptide enkephalin to complex $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebpyCOOH})\text{Br}]$ was performed. The formation of a new compound and its structure has been confirmed by HPLC and mass spectral analysis.

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