УДК 546.719:54-386

А.О. Овчаренко, О.В. Величко, О.А. Голіченко, О.В. Штеменко

ГІДРОЛІЗ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ РЕНІЮ(III) З β-АЛАНІНОМ

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна

За допомогою електронної адсорбційної, ІЧ- та ЯМР-спектроскопій, а також pH-метрії здійснено дослідження гідролізу комплексної сполуки диренію(III) з β-аланіном та запропоновано маршрут його проходження. Аналіз електронних спектрів поглинання (ЕСП) розчину цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ у фізіологічному розчині показав, що з часом відбувається поступове зниження оптичної густини характеристичного максимуму поглинання при 15630 $см^{-1}$ до повного його зникнення за 3 доби. Порівняння даних ЕСП та залежності pH від часу показало, що на початкових стадіях взаємодії з водою не відбувається руйнування кластерного фрагменту Re_2^{6+}, а лише зміна його лігандного оточення. Спочатку, через стадію приєднання води з подальшим її депротонуванням, на ОН-групи заміщуються лабільні хлоридні ліганди. Карбоксилатні ж ліганди, через їх більший транс-вплив, відщеплюються після галогенідних груп, що було доведено за даними ПМР-спектроскопії. На завершальній стадії гідролізу відбувається перетворення сполук Re(III) у похідні Re(IV), що супроводжується утворенням осаду $ReO_2{\cdot}nH_2O$. Склад осаду доведений за допомогою ІЧ-спектроскопії. В ІЧ-спектрі зафіксовано інтенсивний пік при ≈950 $см^{-1}$, який відноситься до коливання Re=O, та смугу при 3450 $см^{-1}$, яка відноситься до валентних коливань груп ОН у молекулах води.

Ключові слова: комплексні сполуки диренію(III), почверний зв'язок метал–метал, реній, гідроліз, біоактивні речовини, β-аланін.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-131-4-115-120

Вступ

Раніше було показано [1], що галогенокарбоксилати диренію(III) можуть проявляти протипухлинну [2], цитостабілізуючу, антирадикальну [3,4] активність, а протеїногенні амінокислоти, що використовуються як ліганди, сприяють посиленню існуючих та появі нових типів біологічної активності [1]. Визначення стабільності таких сполук у водних розчинах є важливим параметром для біологічно активних речовин і дозволяє розширити уявлення про стійкість комплексних сполук ренію(III) для біологічних досліджень у фізіологічних умовах.

У роботі [5] було здійснено дослідження гідролізу цис-тетрахлороди-μ-карбоксилатів диренію(III) з аліфатичними екваторіальними лігандами методами електронної адсорбційної, ІЧ-спектроскопії та pH-метрії. Було показано, що гідроліз є багатостадійним процесом і запропоновано маршрут його проходження, згідно з яким на першому етапі відбувається поступова заміна хлоридних лігандів комплексної сполуки на молекули води з подальшим їх депротонуванням, а після цього – перетворення сполук Re(III) у похідні Re(IV) з розривом зв'язку Re–Re.

Для амінокислотних комплексів ренію(III) такі дослідження ще не були проведені, хоча їх біоактивність за попередніми даними [6] може перевищувати активність вказаних раніше алкілкарбоксилатів диренію(III). Тому завданням даного дослідження було вивчення процесу гідролізу одного з цис-тетрагалогеноди-μ-амінокарбоксилатів диренію(III), а саме біс-діаква-цис-тетрахлороди-μ-аланінатодиреній(III) хлориду (рис. 1), синтезованого у нашій лабораторії [7], тому що сполуки цієї конфігурації проявляють широке коло біологічної активності, а також добре розчиняються у воді.

Раніше було показано [6], що за умов аналізу монокристалу (біля 220 K у струмі рідкого азоту) після перекристалізації у безводному аце-

© А.О. Овчаренко, О.В. Величко, О.А. Голіченко, О.В. Штеменко, 2020

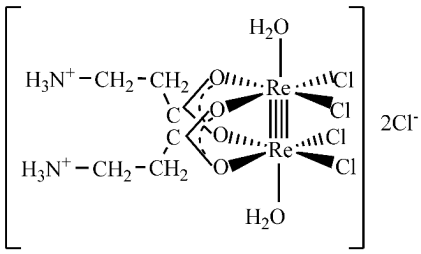

Рис. 1. Формула цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$

тоні для амінокислотних комплексів диренію(III) відбувається часткове або повне заміщення лабільних молекул води на хлоридні ліганди, у результаті чого за даними рентгеноструктурного аналізу утворюється незаряджений комплекс складу цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2Cl_6]\cdot 1{,}5H_2O$. Експериментальні дані, одержані у попередніх роботах [8], вказують на існування у реакційних розчинах заряджених амінокислотних комплексних сполук, наприклад, для цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ (електроліт типу 1:2), що містять у своїх аксіальних положеннях дві молекули води та два зовнішньосферні хлорид-іони.

Визначення стійкості обраної комплексної сполуки диренію(III) проводили у фізіологічному розчині, який за сольовим складом близький до плазми крові людини.

Методи досліджень

Електронні спектри поглинання у діапазоні 25000–8500 $см^{-1}$ реєстрували на спектрофотометрі Specord M-40 у фізіологічному розчині. ІЧ-спектри записували у діапазоні 4000–400 $см^{-1}$ у таблетках KBr на Фур'є-спектрометрі ФСМ 1201. Зміну pH реакційного розчину вивчали на pH-метрі-мілівольтметрі pH-150 МА при фіксованій температурі 20^0C у фізіологічному розчині. Спектри протонного магнітного резонансу реєстрували на приладі Varian VXR-400 у D_2O (стандарт – натрій (триметилсиліл)пропіонат-d4 (ТСП-d4).

Результати та їх обговорення

Наважку досліджуваної комплексної речовини (маса 0,006 г) розчиняли у фізіологічному розчині (об'єм 10 мл, pH 5,35) та за постійної температури (20^0C) фіксували за допомогою ЕСП зміну максимуму поглинання, який відповідає $\delta\rightarrow\delta^*$-електронному переходу почверного зв'язку Re–Re цього структурного типу [9].

Аналіз ЕСП розчину сполуки у фізіологічному розчині (рис. 2) показав, що відбувається поступове зниження оптичної густини характеристичного максимуму поглинання при 15630 $см^{-1}$ з 0,30 до 0,06 за 3 доби. Значення періоду напівперетворення, яке визначалося як проміжок часу, протягом якого концентрація дослідженої речовини складала половину від вихідної, дорівнює 1,5 доби.

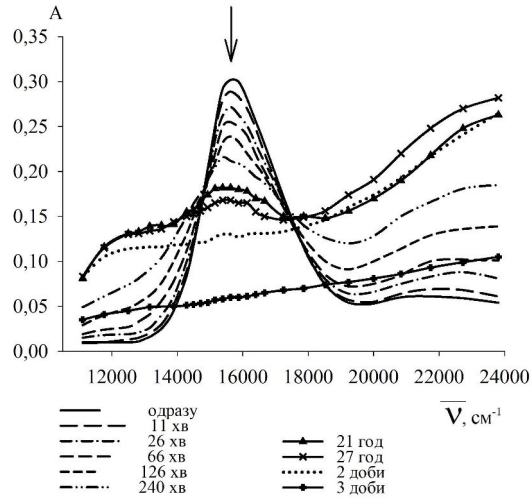

Рис. 2. ЕСП цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ у фізіологічному розчині з часом

При розчиненні кластерної сполуки у фізіологічному розчині спочатку розчин був яскраво-блакитного кольору, але інтенсивність забарвлення зменшувалась з часом, що підтверджує зменшення значення максимуму поглинання. Після 3 діб у спектральній картині відсутній максимум поглинання при 15630 $см^{-1}$, що свідчить про руйнування кластерного фрагменту Re_2^{6+}.

Для дослідження зміни pH у процесі гідролізу готували розчин, що містив 4 мг цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ у 40 мл фізіологічного розчину. Аналіз одержаної залежності (рис. 3) показав, що з часом відбувається збільшення кислотності розчину (зменшення pH).

Порівняння ЕСП та залежності pH від часу показало, що на перших етапах перебігу гідролізу максимум поглинання зменшується незначним чином (за 100 хв з 0,3 до 0,25), а pH, навпаки, за цей час суттєво знижується (з 5,35 до ≈3). Одержані дані свідчать про те, що на початкових стадіях взаємодії з водою не відбувається руйнування кластерного фрагменту Re_2^{6+}, а лише зміна його лігандного оточення. Така зміна pH свідчить про збільшення концентрації іонів H^+ у розчині, що, як було описано вище, відбувається у результаті заміни лабільних хлоридних

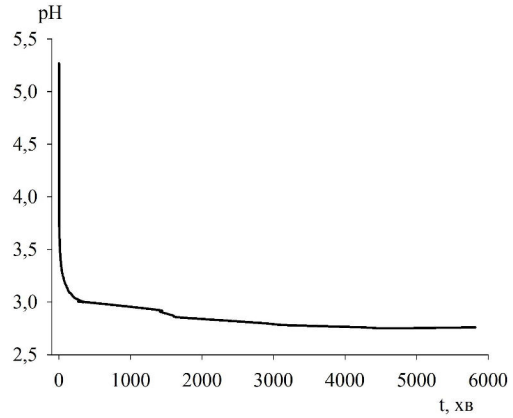

Рис. 3. Зміна pH розчину цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ у фізіологічному розчині з часом

лігандів комплексної сполуки на ОН-групи водного середовища через стадію приєднання води із подальшим її депротонуванням. Такий маршрут проходження гідролізу доведений у літературних даних, наприклад, для хлоридних комплексних сполук платини [10,11].

Оскільки транс-вплив карбоксилатних лігандів більший, ніж галогенідних [12], то при гідролізі у першу чергу заміщуються хлоридні групи, а у подальшому – карбоксилатні екваторіальні ліганди. Руйнування кластерного фрагменту Re_2^{6+} супроводжується відщепленням карбоксилатних лігандів, що легко фіксується за допомогою ПМР-спектроскопії.

Так, ПМР-спектр у D_2O вільної β-аланінової кислоти (рис. 4), яка виступає як екваторіальні ліганди навколо кластерного фрагменту Re_2^{6+}, містить 2 групи протонів. Мультиплет при 2,37 м.ч. відповідає резонансу протонів метиленової групи, пов'язаної з карбоксильним угрупуванням. Мультиплет при ≈3,0 м.ч. показує резонанс протонів CH_2–групи, яка розташована біля аміногрупи відповідно [13]. У цьому випадку не спостерігається сигналів протонів безпосередньо аміногрупи та однопротонного синглету при ≈10 м.ч. гідроксильної групи, що пов'язано з реакцією швидкого обміну між ядрами дейтерію у D_2O та ОН-групою і аміногрупою кислоти.

Такий висновок підтверджується наявністю у спектрі кислоти на ділянці ≈4,65 м.ч. сигналу протонів недейтерованої води [13], яка утворюється у результаті реакції обміну.

Отримані нами дані співпадають з ПМР-спектром β-аланіну у D_2O, наведеному у літературі [14].

Дослідження гідролізу цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2Cl_4(H_2O)_2]Cl_2$ проводили протягом 224 год. У спектрі, зареєстрованому при розчиненні комплексної сполуки (рис. 5, крива 0 год), спостерігаються слабкоінтенсивні сигнали протонів при ≈2,65 та ≈3,13 м.ч., що можуть відповідати протонам метиленових груп карбонового ланцюжка координованої кислоти-ліганду.

У подальшому при гідролізі комплексної сполуки диренію(III) спостерігаються зміни спектральної картини (рис. 5). Так, поступово збільшується інтенсивність протонів метиленових груп (при ≈2,65 та ≈3,13 м.ч.), які відносяться до молекул вільної кислоти-ліганда, яка утворюється в процесі гідролізу. При цьому не відбувається зміщення розташування мультиплетів.

Одночасно з цим, у ПМР-спектрах в D_2O досліджуваного комплексу спостерігається зменшення інтенсивності мультиплетів, протони яких відносяться до координованих амінокислотних залишків (≈3,45 і ≈4,05 м.ч.), що підтверджує відщеплення карбоксилатних лігандів у процесі гідролізу. Розширення резонансних ліній протонів координованої амінокислоти (сигнали при

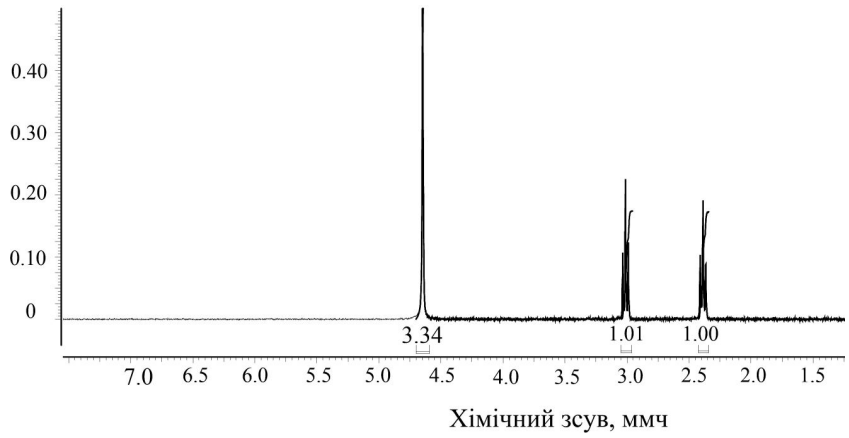

Рис. 4. ПМР-спектр β-аланінової кислоти у D_2O

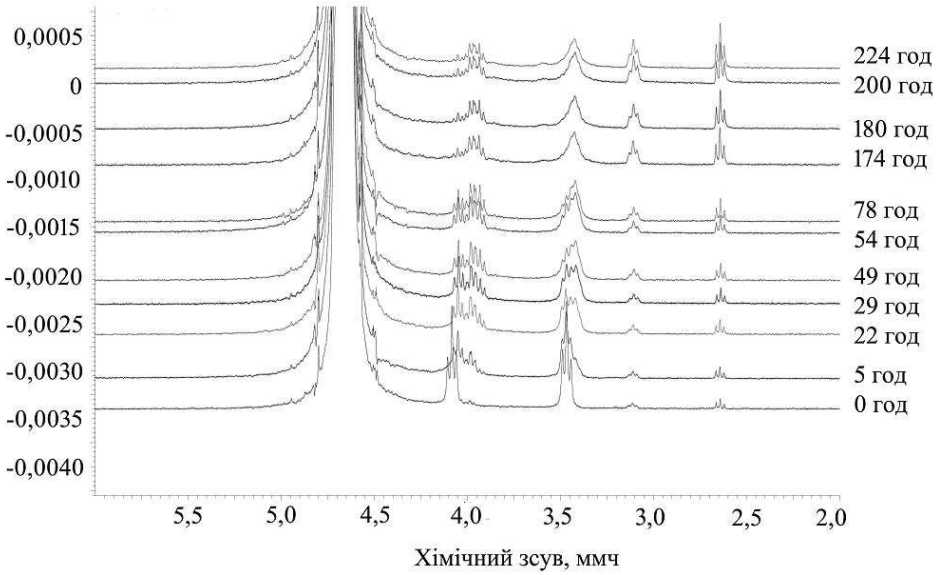

Рис. 5. ПМР-спектр цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2Cl_4(H_2O)_2]Cl_2$ у D_2O

≈3,45 і ≈4,05 м.ч.) свідчить про зміну спін-спінової взаємодії, що в свою чергу, доводить перерозподіл електронної густини внаслідок зміни лігандного оточення у процесі гідролізу.

Для підтвердження складу кінцевого продукту гідролізу одержаний осад проаналізовано за допомогою ІЧ-спектроскопії у таблетках KBr. В ІЧ-спектрі зафіксовано інтенсивний пік при ≈950 $см^{-1}$, який відноситься до коливання Re=O, та смугу при 3450 $см^{-1}$, яка відноситься до антисиметричних та симетричних валентних коливань груп OH у молекулах води, що підтверджує утворення молекули $ReO_2 \cdot nH_2O$, у якій реній пов'язаний з атомами кисню подвійними зв'язками. Окрім того, ІЧ-спектр містить смугу при ≈1500−1600 $см^{-1}$, яка відноситься до деформаційних коливань кристалізаційних молекул води [15].

Висновки

Комплексне дослідження стабільності координаційної сполуки диренію(III) цис-$[Re_2(\beta\text{-Ala})_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ у фізіологічних умовах показало, що гідроліз відбувається у декілька етапів з поступовим руйнуванням кластерного фрагменту Re_2^{6+} протягом 3 діб. Порівняльний аналіз результатів, одержаних за допомогою різних фізико-хімічних методів дослідження, дозволив підтвердити, що на перших етапах гідролізу під впливом молекул води відбувається заміщення лабільних хлоридних груп, після чого поступово відщеплюються амінокислотні ліганди. Одержані результати дозволяють стверджувати про наявність достатньої стійкості комплексних сполук ренію(III) у фізіологічних умовах, що у майбутньому дозволить використовувати їх як препарати із значною біологічною активністю.

Подяка

Ця робота була виконана за часткової підтримки COST Action CM 1105. Ми висловлюємо подяку Prof. Dr. Andriy Mokhir (Fridrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Germany) за допомогу у виконанні фізико-хімічних аналізів та корисні дискусії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Shtemenko A.V., Shtemenko N.I.* Rhenium−platinum antitumor systems // Ukr. Biochem. J. − 2017. − Vol.89. − No. 2. − P.5-30.

2 *Synthesis*, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III) / Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V., Golichenko A.A., Babiy S.A., Li Z., Paramonova K.V., Shtemenko A.V., Dunbar K.R. // J. Inorg. Biochem. − 2013. − Vol.129. − P.127-134.

3. *Взаимодействие* цис-тетрахлороди-μ-адамантил-карбоксилата дирения(III) с 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом в ацетонитриле / Величко Е.В., Плясовская Е.А., Третяк С.Ю., Голиченко А.А., Штеменко А.В. // Вопр. химии и хим. технологии. − 2016. − № 4. − С.4-7.

4. *Голиченко А.А., Третяк С.Ю., Штеменко А.В.* Антирадикальная активность цис-тетрахлороди-μ-карбоксилатов дирения(III) // Вопр. химии и хим. технологии. − 2016. − № 2. − С.21-25.

5. *Голіченко О.А., Штеменко О.В.* Гідроліз комплексних сполук ренію(III) // Укр. хім. журн. − 2019. − Т.85. −

№ 3. – С.27-34.

6. *Synthesis*, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin / Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I., Domasevitch K.V., Zabitskaya E.D., Golichenko A.A. // Dalton Trans. – 2009. – Vol.26. – P.5132-5136.

7. *Crystal* structure of cis-bis(μ-β-alanine-k2O:O)bis[trichloridorhenium(III)](Re–Re) sesquihydrate / Golichenko A.A., Domasevitch K.V., Kytova D.E., Shtemenko A.V. // Acta Cryst. E. – 2015. – Vol.71. – P.45-47.

8. *Штеменко О.В., Бовикін Б.О., Кожура О.В.* Синтез біядерних кластерів ренію(III) з амінокислотами // Укр. хім. журн. – 1997. – Т.63. – № 11. – С.35-38.

9. *Овчаренко А.О., Голіченко А.А, Штеменко О.В.* Синтез кластерних сполуки диренію(III) з треоніном // Вопр. химии и хим. технологии. – 2019. – № 1. – С.42-48.

10. *Ahmad S.* Kinetic aspects of platinum anticanceragents // Polyhedron. – 2017. – Vol.138. – P.109-124.

11. *Exploring* the hydrolytic behavior of the platinum(IV) complexes with axial acetato ligands / Zhao J., Xu Z., Lin J., Gou S. // Inorg. Chem. – 2017. – Vol.56. – P.9851-9859.

12. *Штеменко А.В., Голиченко А.А.* Синтез и свойства тригалогенотри-μ-карбоксилатов дирения(III) с адамантанкарбоновыми кислотами // Вопр. химии и хим. технологии. – 2003. – № 3. – С.55-58.

13. *Преч Э., Бюльманн Ф.* Определение строения органических соединений. – М.: Мир, 2006. – 440 с.

14. *Wagner A.B.* Chapter 6: physical properties and spectra // Chemical information for chemists: a primer. Cambridge: RSC Publishing. – 2014. – P.146-183.

15. *Nakamoto K.* Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B. Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry, 6 ed. – John Wiley & Sons, 2009.– 408 p.

Надійшла до редакції 21.03.2020

HYDROLYSIS OF THE DIRHENIUM(III) COMPLEX COMPOUND WITH β-ALANINE

A.A. Ovcharenko *, O.V. Velichko, A.A. Golichenko, A.V. Shtemenko

Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

*** e-mail: a11ina.ovcharenko@gmail.com**

Hydrolysis of a dirhenium(III) complex compound with β-alanine ligands was investigated by UV-vis, IR- and NMR-spectroscopy methods. Electronic absorption spectra (EAS) of cis-$[Re_2(\beta\text{-}Ala)_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ in physiological solution over time showed a gradual decrease in the absorbance of a characteristic absorption maximum at 15630 cm^{-1} during 3 days. Changing the pH of the solution and studying the EAS, we have concluded that the Re_2^{6+} cluster fragment do not decompose at initial stages of the interaction with water, but only a change in its ligands environment take place. First, labile chloride ligands are replaced by OH-groups through the stage of water addition followed by its deprotonation. Then, carboxylate ligands are removed due to their stronger trans-influence according to the data of proton magnetic resonance spectroscopy. At the final stage of hydrolysis, cis-$[Re_2(\beta\text{-}Ala)_2(H_2O)_2Cl_4]Cl_2$ is converted to the Re(IV) derivatives, which is accompanied by the formation of $ReO_2{\cdot}nH_2O$ precipitate according to the data of IR-spectroscopy. A maximum at ≈950 cm^{-1} is attributed to the Re=O vibration, and a band at 3450 cm^{-1} is ascribed to the stretching vibrations of OH-groups in water molecules.

Keywords: dirhenium(III) complex compounds; metal-metal quadruple bond; rhenium; hydrolysis; bioactive substances; β-alanine.

REFERENCES

1. Shtemenko A.V., Shtemenko N.I. Rhenium–platinum antitumor systems. *Ukrainian Biochemical Journal*, 2017, vol. 89, pp. 5-30.

2. Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V., Golichenko A.A., Babiy S.A., Li Z., Paramonova K.V., Shtemenko A.V., Dunbar K.R. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2013, vol. 129, pp. 127-134.

3. Velichko E.V., Plyasovskaya E.A., Tretyak S.Y., Golichenko A.A., Shtemenko A.V. Vzaimodeistvie tsis-tetrakhlorodi-μ-adamantilkarboksilatov direniya(III) s 1,3,5-trifenilverdazil'nym radikalom v atsetonitrile [Interaction of cis-tetrachlorodi-μ-adamantylcarboxylate of dirhenium(III) with 1,3,5-triphenylverdazyle radical in acetonitrile]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2016, no. 4, pp. 4-7. (*in Russian*).

4. Golichenko A.A., Treyak S.Y., Shtemenko A.V. Antiradikal'naya aktivnost' tsis-tetrakhlorodi-μ-karboksilatov direniya(III) [The antiradical activity of cis-tetrachlorodi-μ-carboxylate of dirhenium(III)]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2016, no. 2, pp. 21-25. (*in Russian*).

5. Golichenko O., Shtemenko O. Gidroliz kompleksnykh spoluk reniyu(III) [Hydrolysis of rhenium(III) complex compounds]. *Ukrainian Chemistry Journal*, 2019, vol. 85, no. 3, pp. 27-34. (*in Ukrainian*).

6. Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I., Domasevitch K.V., Zabitskaya E.D., Golichenko A.A. Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin. *Dalton Transactions*, 2009, vol. 26, pp. 5132-5136.

7. Golichenko A.A., Domasevitch K.V., Kytova D.E., Shtemenko A.V. Crystal structure of cis-bis-(μ-β-alanine-k(2) O:O') bis[tri-chlorido-rhenium(III)] (Re−Re) sesquihydrate. *Acta Crystallographica, Section E: Crystallographic Communications*, 2015, vol. 71, pp. 45-47.

8. Shtemenko O.V., Bovikin B.O., Kozhura O.V. Sintez biyadernykh klasteriv reniyu(III) z aminokislotami [Synthesis of binuclear rhenium(III) clusters with amino acids]. *Ukrainian Chemistry Journal*, 1997, vol. 63, no. 11, pp. 35-38. (*in Ukrainian*).

9. Ovcharenko A.A., Golichenko A.A., Shtemenko A.V. Syntez klasternykh spoluk direniyu(III) z treoninom [Synthesis of cluster compounds of dirhenium(III) with threonine]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2019, no. 1, pp. 42-48. (*in Ukrainian*).

10. Ahmad S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents. *Polyhedron*, 2017, vol. 138, pp. 109-124.

11. Zhao J., Xu Z., Lin J., Gou S. Exploring the hydrolytic behavior of the platinum(IV) complexes with axial acetato ligands. *Inorganic Chemistry*, 2017, vol. 56, pp. 9851-9859.

12. Shtemenko A.V., Golichenko A.A. Sintez i svoistva trigalogenotri-μ-karboksilatov direniya(III) s adamantankarbonovymi kislotami [Synthesis and properties of trihalogenotri-μ-carboxylates of dirhenium(III) with adamantanecarboxylic acids]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2003, no. 3, pp. 55-58. (*in Russian*).

13. Prech Ye., Byul'mann F., *Opredelenie stroeniya organicheskikh soedinenii* [Determination of the structure of organic compounds]. Mir, Moscow, 2006. 440 p. (*in Russian*).

14. Wagner A.B., *Chapter 6: Physical Properties and Spectra*. In: Chemical information for chemists: a primer. RSC Publishing, Cambridge, 2014, pp. 146-183.

15. Nakamoto K., *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, *Part B, applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry, 6 ed*. John Wiley & Sons, 2009. 408 p.