

К.А.Пилецкая, Д.В.Бобухов, А.В.Штеменко

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИКАРБОНЛЬНОГО КОМПЛЕКСА РЕНИЯ(I) С 9-МЕТИЛАДЕНИНОМ

Разработана методика синтеза трикарбонильного комплекса рения(I) с 9-метиладенином. Состав и строение полученного комплексного соединения установлены с помощью ИК-, масс-, ПМР-спектроскопии, а также термического и элементного анализов.

ВВЕДЕНИЕ. Одной из актуальных проблем бионеорганической химии является разработка фармацевтических препаратов на основе радиоактивных изотопов, которые могут быть использованы в медицинской диагностике.

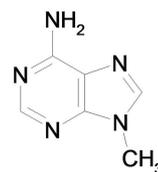
Предпочтение отдается короткоживущим изотопам с малым периодом полураспада, что обеспечивает более низкую радиационную нагрузку на внутренние органы и решает вопрос вывода радиоактивных веществ из организма. При этом раствор препарата должен быть водным или водно-спиртовым и не содержать посторонние примеси в опасных концентрациях. Всем этим требованиям отвечают водорастворимые карбонильные комплексы короткоживущих изотопов ^{99}Tc , ^{186}Re и ^{188}Re общей формулы $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ [1]. Кроме того, водорастворимые карбонильные комплексы стабильных изотопов ^{185}Re и ^{99}Tc с органическими лигандами могут быть потенциально перспективными соединениями, проявляющими противоопухолевую и метастатическую активность, а также выступать в роли иммуноактивных препаратов [2–5].

Исследования, проведенные на L1210 лимфатической лейкемии и других группах клеток, показали, что алкокси- и гидроксокарбонильные комплексы рения(I) являются эффективными соединениями в подавлении синтеза ДНК посредством торможения дигидрофолатредуктазы и других ферментов в путях метаболизма пиримидина и пурина [2]. Однако взаимодействие с ДНК не было исключено, поэтому предположили, что соединения могут связаться с пуриновыми основаниями после замещения алкокси- или гидроксолигандов [3]. В качестве модели взаимодействия ядра $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ с ДНК могут выступать трикарбонильные комплексы рения(I) с пуриновыми основаниями, поэтому изучение взаимо-

действия карбонильных производных рения(I) с составными частями ДНК, одним из которых является аденин, вызывает интерес в среде химиков-бионеоргаников.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. В наших исследованиях в качестве исходного соединения использовали триакватрикарбонилрений(I) бромид $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$, который получали согласно методике [6].

Поскольку аденин является одним из нуклеиновых оснований, входящих в состав РНК и ДНК, где он связан с пентозой через 9 атом, в качестве лиганда был выбран 9-метиладенин (9-MeA):



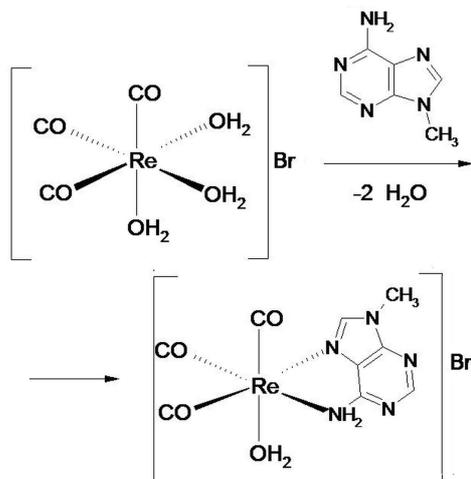
Аденин фирмы Синбиас, Донецк квалификации ч. метилировали в девятое положение иодистым метилом и очищали согласно методике [7].

Элементный анализ по определению содержания рения проводили фотометрическим, а брома — гравиметрическим методами по стандартным методикам [8, 9].

ИК-спектры снимали в диапазоне 4000–400 см^{-1} в таблетках KBr на Фурье-спектрометре ФСМ 1201. Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали на приборе Varian VXR-400 в ДМСО- d_6 . Масс-спектр снимали в метаноле на масс-спектрометре Agilent 1100. Термический анализ был проведен на дериватографе Thermoskan-2 (НПП Аналитприбор, Санкт-Петербург) в интервале температур от 30 до 500 $^{\circ}\text{C}$ со скоростью 10 град/мин.

Синтез моноакватрикарбонил-9-метиладенинрений(I) бромида $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})9\text{-MeA}]\text{Br}$

осуществляли согласно следующей схемы:



Триакватрикарбонилрений(I) бромид массой 0.1 г (0.25 ммоль) растворяли в 20 мл дистиллированной воды и добавляли 0.037 г (0.25 ммоль) растворенного в 2 мл метанола 9-метиладенина. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали досуха под вакуумом водоструйного насоса. Выход продукта составил 75 %. Полученное соединение $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$ представляет собой порошок бежевого цвета, который растворим в метаноле, ограниченно растворим в полярных растворителях и не растворим в неполярных растворителях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. На рис. 1 представлены фрагменты масс-спектра продукта взаимодействия триакватрикарбонилрений(I) бромида с 9-метиладенином. Осколочные ионы в масс-спектре по изотопному составу соответствуют ионам $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_9\text{MeA}]^+$ и $[\text{Re}(\text{CO})_2_9\text{MeA}]^+$, что свидетельствует об образовании нового соединения рения с 9-метиладенином в качестве лиганда. Способ его координации устанавливали на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии.

В ИК-спектре целевого продукта (рис. 2) колебания в области 3400 см^{-1} свидетельствуют о наличии в составе молекулы координированной воды [10]. Две интенсивные полосы в области 1893 и 2027 см^{-1} , которые относятся к валентным колебаниям $\nu_s(\text{CO})$ и $\nu_{as}(\text{CO})$, указывают на присутствие в комплексе трех карбонильных групп [11]. Смещение $\delta(\text{NH}_2)$ колебаний 1600 см^{-1} в коротковолновую область (1640 см^{-1}) свиде-

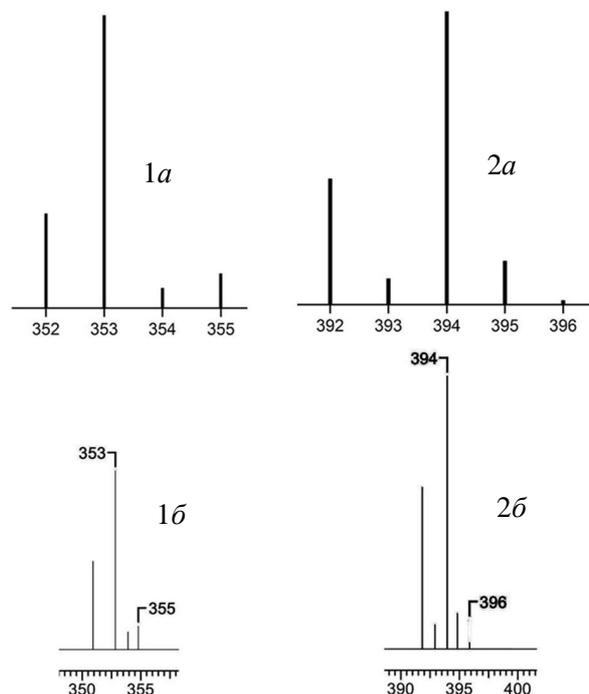


Рис. 1. Рассчитанный (а) и полученный экспериментально (б) изотопный состав осколочных ионов $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_9\text{MeA}]^+$ (1) и $[\text{Re}(\text{CO})_2_9\text{MeA}]^+$ (2).

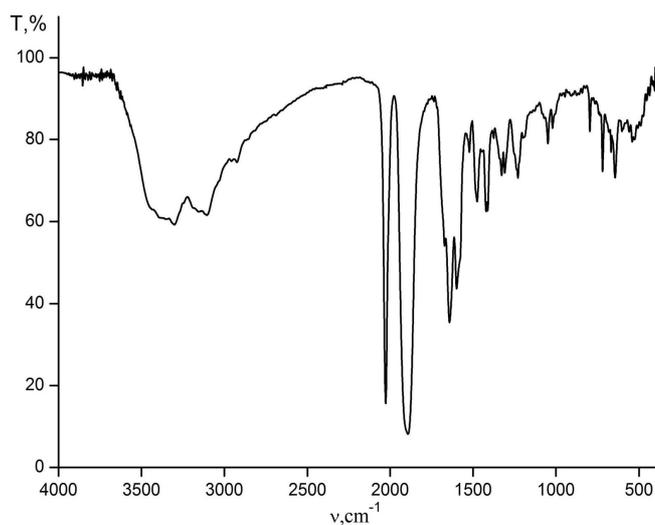


Рис. 2. ИК-спектр $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$ в KBr.

тельствует о связывании NH_2 -группы с атомом рения [12]. Колебание 9-метиладенина 1254 см^{-1} , которое соответствует $\nu(\text{C}8-\text{N}7)$, смещается в более длинноволновую область (1230 см^{-1}), что говорит об образовании $\text{Re}-\text{N}7$ -связи [12, 13]. А смещение $\rho(\text{NH}_2)$ колебаний в коротковолновую

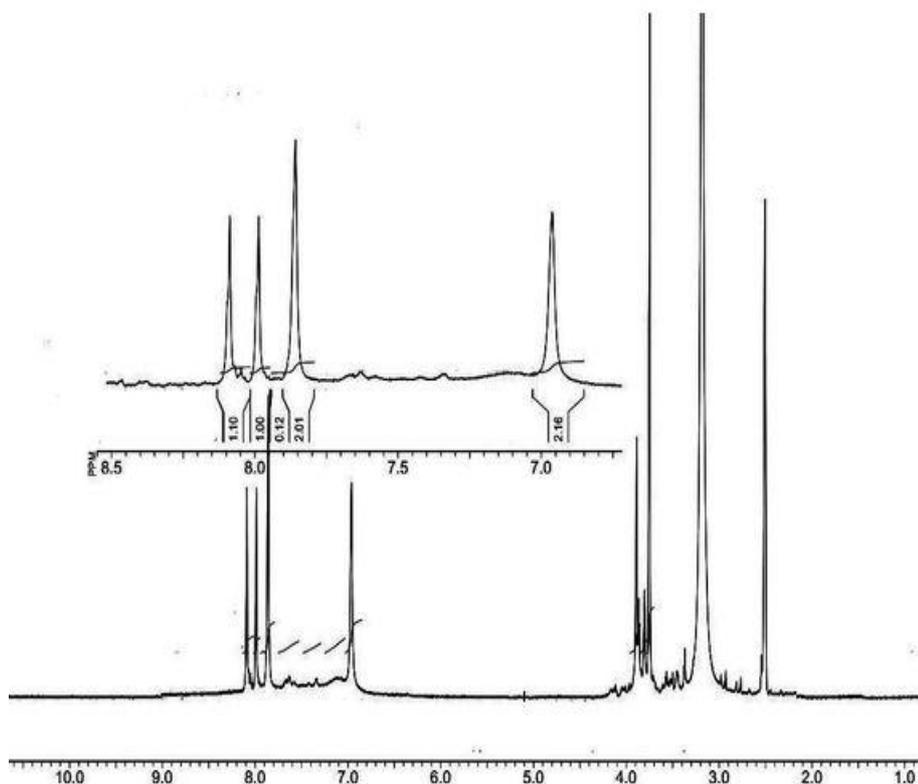


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$ в $\text{DMCO-}d_6$.

область 1049 см^{-1} является дополнительным аргументом в пользу координации NH_2 -группы с атомом рения [12].

В ПМР-спектре (рис. 3) наблюдались следующие химические сдвиги: два однопротонных синглета в области 8.10 (H2) и 7.99 м.д. (H8), один двухпротонный синглет в области 7.86 м.д. (NH_2), смещение которого в слабое поле также свидетельствует о координации через NH_2 -группу [14], один трехпротонный синглет 3.80 м.д. (CH_3) и один двухпротонный синглет 6.96 м.д. (H_2O). Полученные данные подтверждают состав комплекса $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$ и координацию 9-метиладенина с атомом рения через NH_2 -группу.

Дополнительным подтверждением состава и строения полученного продукта являются термические исследования. На термограмме (рис. 4) были обнаружены три эндотермических пика при 130, 250 и 375 °С.

Поскольку используемый нами прибор не позволяет снимать термограмму с убылью массы, то при температурах эндотермических максимумов вещество изучалось методом изотермичес-

ких выдержек. В результате было установлено, что на первом этапе при температуре 130 °С происходит удаление адсорбированной воды.

После проведения изотермической выдержки при 250 °С был снят ИК-спектр (рис. 5) остатка. В ИК-спектре остаются полосы, соответствующие колебаниям $\nu(\text{CO})$ при 1890 и 2020 см^{-1} , что указывает на сохранение в комплексе при этой температуре карбонильных групп. Также остаются полосы, характерные для колебания ядра 9-метиладенина, но отсутствуют полосы колебания, соответствующие молекуле воды.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что при 250 °С происходит разложение комплекса с выделением Br_2 и ко-

ординационной воды. В результате получается порошкообразное вещество черного цвета. Рассчитанная убыль массы, соответствующая отщеплению 1 молекулы воды и одного атома брома,

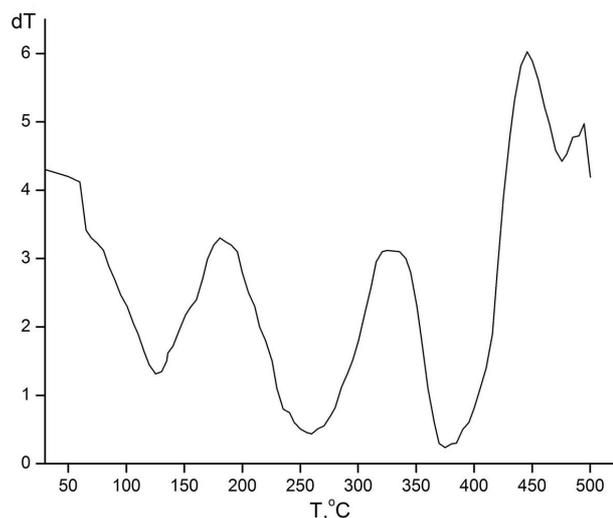


Рис. 4. Термограмма разложения $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$ в интервале температур от 30 до 500 °С.

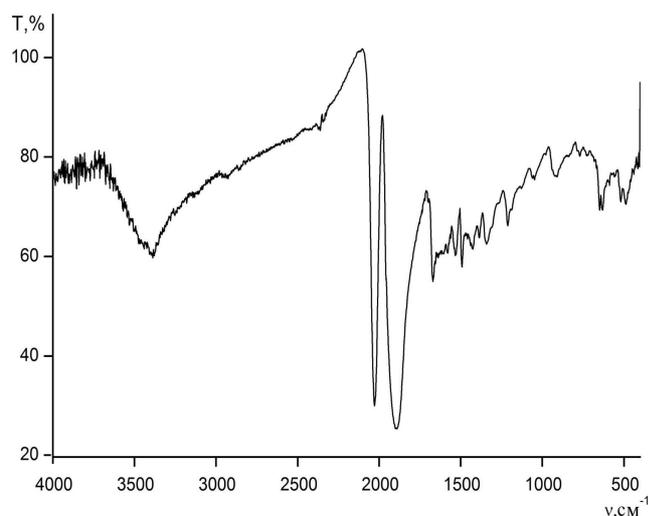


Рис. 5. ИК-спектр остатка после изотермической выдержки при 250 °С.

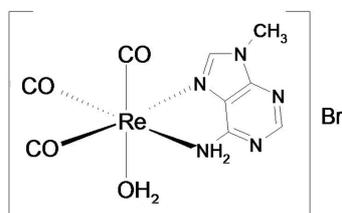
по отношению к массе исходного вещества составляет 18.69 %, а экспериментально найденная потеря массы при нагревании продукта до 250 °С составила 15.91 %.

При 375 °С происходит разрушение 9-метиладенина и отщепление карбонильных групп, а при 440 °С вещество сгорает и образуется ReO_2 , так как в ИК-спектре остатка после снятия термограммы присутствует пик только в области 910 см^{-1} , который соответствует колебанию связи $\text{Re}=\text{O}$ [9].

На основании данных проведенных исследований и с учетом элементного анализа, результаты которого приведены ниже:

$\omega(\text{Re})$: рассчитано 35.98 %, найдено 35.71 %
 $\omega(\text{Br})$: рассчитано 15.47 %, найдено 17.02 %

можно сделать вывод, что полученный комплекс имеет состав $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(9\text{MeA})]\text{Br}$, а его строение можно представить следующим образом:



ВЫВОД. В результате проведенных исследований установлено прохождение координа-

ции 9-метиладенина с ядром $\text{Re}(\text{CO})_3^+$, что указывает на возможность взаимодействия трикарбонильных комплексов рения(I) с молекулами ДНК и РНК. Полученные результаты позволяют сделать предположение о том, что данные соединения обладают биологической активностью и могут быть потенциально использованы в качестве медицинских препаратов.

РЕЗЮМЕ. Розроблено методику синтезу трикарбонільного комплексу ренію(I) з 9-метиладенином. Склад та будову отриманої комплексної сполуки досліджено за допомогою ІЧ-, мас-, та ПМР-спектроскопії, а також термічного та елементного аналізу.

SUMMARY. The method of synthesis of tricarbonylrhenium(I) complex with 9-methyladenine was elaborated. Composition and structure of the received complex compound were established by IR, mass, PMR spectroscopy, thermal and elemental analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberto R., Schibli R., Waibel R. et al. // *Coord. Chem. Rev.* -1999. -**190-192**. -P. 901—919.
2. Yan Y.K., Cho S.E., Shaffer K.A. et al. // *Pharmazie*. -2000. -**55**, № 4. -P. 307—313.
3. Zobi F., Spingler B., Alberto R. // *ChemBioChem*. -2005. -**6**, № 8. -P. 1397—1405.
4. Wang W.W., Yan Y.K., Hor T.S. A. et al. // *Polyhedron*. -2002. -**21**, № 20. -P. 1991—1999.
5. Zhang J.Y., Vittal J.J., Henderson W. et al. // *Organomet. Chem.* -2002. -**650**, № 1-2. -P. 123—132.
6. Lazarova N., James S., Babich J., Zubieta J. // *Inorg. Chem. Commun.* -2004. -**7**, № 9. -P. 1023—1026.
7. Talman E.G., Bruining W., Reedijk J. et al. // *Inorg. Chem.* -1997. -**36**, № 5. -P. 854—861.
8. Борисова Л.В., Ермаков А.Н. Аналитическая химия рения. -М.: Наука, 1974.
9. Гиллебранд В.Ф., Лендель Г.Э., Брайт Г.А., Гофман Д.И. Практическое руководство по неорганическому анализу / Ред. и пер. Ю.Ю.Лурье. -М.: Химия, 1966.
10. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. -М.: Мир, 1991.
11. Stuart B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. -New York: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
12. Masoud M.S., Soayed A.A., Ali A.E. // *Spectrochim. Acta. Pt A*. -2004. -**60**, № 8-9. -P. 1907—1915.
13. Masoud M.S., Amira M.F., Ramadan A.M., El-Ashry G.M. // Там же. -2008. -**69**, № 1. -P. 230—238.
14. Arpalahiti J., Klika K.D. // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2003. -№ 23. -P. 4195—4201.

Поступила 15.05.2012

Украинский государственный химико-технологический университет, Днепропетровск