

УДК 541.122.3:541.49:[546(224+591)+547.496.3]

## О ГЕТЕРОБИЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСАХ $\text{Cu}^{2+}$ и $\text{Zn}^{2+}$ НА ОСНОВЕ ГЛУТАТИОНАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЗОЛОТА(I) В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

© 2022 г. И. В. Миронов<sup>a</sup>, \*, В. Ю. Харламова<sup>a</sup><sup>a</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,  
пр-т Академика Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090 Россия

\*e-mail: imir@niic.nsc.ru

Поступила в редакцию 24.06.2021 г.

После доработки 11.09.2021 г.

Принята к публикации 13.09.2021 г.

Исследовано взаимодействие  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  с высокоустойчивыми глутатионатными комплексами золота(I) в водном растворе ( $t = 25^\circ\text{C}$ ,  $I = 0.2 \text{ M}$  (NaCl)), приводящее к образованию гетеробиядерных комплексов, в которых глутатионат координирован к золоту(I) через депротонированную тиольную группу, а медь(II) или цинк(II) связаны с глицинатными фрагментами (ГФ) глутатиона. Показано, что в растворе медь(II) связывается с двумя ГФ, относящимися к разным глутатионат-ионам, а цинк(II) – с одним ГФ. В области pH 6–9 для полимерного (1 : 1) комплекса  $(\text{AuGS})_m \text{H}_m^{m-}$  наиболее вероятными формами гетеробиядерных комплексов являются  $(\text{AuGS})_m \text{Cu}_n \text{H}_{m-2n}^{m-}$  и  $(\text{AuGS})_m (\text{ZnOH})_n \text{H}_{m-n}^{m-}$  с переменным количеством  $\text{M}^{2+}$ , где  $\text{GS}^{3-}$  – депротонированный остаток глутатиона. Растворы остаются гомогенными пока  $C_M^{2+} : C_{\text{GS}} < 0.5$ . При  $C_M^{2+} : C_{\text{GS}} > 0.5$  наблюдается образование твердых фаз комплексов.

**Ключевые слова:** тиолсодержащие кислоты, комплексообразование, полимерные комплексы

**DOI:** 10.31857/S0044457X2202009X

### ВВЕДЕНИЕ

Многоядерные комплексы, в структуре которых одновременно присутствуют два или несколько центральных атомов-комплексообразователей, играют важную роль в современной химии. Такие соединения перспективны в качестве противоопухолевых препаратов, контрастирующих агентов для МРТ, основы для получения биметаллических наночастиц [1–3]. Так, гетеробиядерные комплексы золота(I) и платины(II), а также золота(I) и рутения(II) с некоторыми лигандами проявляют антипролиферативные свойства [4, 5]. Присутствие различных металлических центров в одной молекуле может приводить к усилению цитотоксических эффектов комплексов.

Комплексы золота(I) с анионами тиолсодержащих кислот имеют практическое применение. Например, их часто используют для функционализации наночастиц [6, 7], и в ряде работ [8–10] показано, что получаемые системы обладают сильной флуоресценцией. Кроме того, эти комплексы применяют в медицине [11–13]. Так, комплекс золота(I) с тиомалатом (миокризин) используют в терапии ревматоидного артрита. Ком-

плексы золота(I) с глутатионом и цистеином образуются в организме при использовании соединений золота(III) и золота(I) в качестве антираковых средств. Анионы тиолсодержащих кислот координированы к золоту(I) через атом S тиольной группы, и такие комплексы обладают очень высокой устойчивостью. В то же время в состав этих лигандов часто входят и другие группы: амино- ( $-\text{NH}_2$ ) и карбоксильные ( $-\text{COO}^-$ ), не занятые в координации к золоту(I), но способные присоединять ионы других металлов. Из-за возможности образования хелатов особенно перспективна в этом отношении группа  $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{COO}^-$ , входящая в состав остатков  $\alpha$ -аминокислот и некоторых пептидов, в частности, цистеина и глутатиона. В настоящей работе рассмотрены гетеробиядерные комплексы на основе глутатионатов золота(I), содержащие дополнительно медь(II) или цинк(II).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали раствор  $\text{HAuCl}_4$  [14], хлористый натрий (ос. ч.), соляную кислоту (фиксанал), безводный сульфит натрия (ч. д. а.),

L-глутатион восстановленный (АО “Вектон”, Россия, >98%), раствор NaOH (“без CO<sub>2</sub>”), прокипяченную бидистиллированную воду. Концентрацию HAuCl<sub>4</sub> устанавливали по УФ-поглощению раствора ( $\epsilon = 5600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  при 314 нм, среда 0.1 М HCl).

Все эксперименты проводили при 25°C (водяной термостат U7) и  $I = 0.2 \text{ M}$  (NaCl). Раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ( $C = 0.2 \text{ моль/л}$ ) готовили непосредственно перед экспериментом из безводного реактива.

Рабочие растворы готовили, восстанавливая AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> до AuCl<sub>2</sub><sup>-</sup> ( $C_{\text{Au}} = (1-10) \times 10^{-3} \text{ моль/л}$ ) сульфитом натрия ( $\text{AuCl}_4^- + \text{SO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O} = \text{AuCl}_2^- + \text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+ + 2\text{Cl}^-$ ) в присутствии NaCl (0.2 моль/л) и добавки NaOH ( $n_{\text{NaOH}}/n_{\text{Au}} = 3.00$ ). Для ускорения процесса возможен небольшой подогрев раствора (<30°C). Получаемый раствор обычно имеет pH 5–6 и является метастабильным к диспропорционированию:  $3\text{AuCl}_2^- = 2\text{Au}^0 + \text{AuCl}_4^- + 2\text{Cl}^-$  [15]. По окончании восстановления (20 мин) к раствору добавляли требуемую навеску глутатиона (GSH<sub>3</sub>). Общий объем составлял 30–50 мл.

Помимо расхода на восстановление AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup>, сульфит-ион SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> окисляется растворенным кислородом, особенно быстро в щелочной области. Использование прокипяченной воды снижает влияние кислорода, но не устраняет его полностью. Поэтому в работе не использовали низкие (<10<sup>-3</sup> моль/л) концентрации компонентов, а Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> для восстановления брали в небольшом (до 10%, подбирается эмпирически) избытке [16]. Использование других мер нежелательно. Так, пропускание в раствор инертного газа часто приводит к снятию метастабильности AuCl<sub>2</sub><sup>-</sup> и выделению золота(0). Систематических ошибок, связанных с окислением кислородом, в ходе экспериментов не выявлено.

Измерения pH проводили при помощи стеклянного комбинированного электрода ЭСК 10301/7, прибор Radelkis OP-208. Время установления потенциала составляло 2–3 мин. Электрод калибровали по растворам сильной кислоты HCl в 0.2 М NaCl, т.е. измеряемые величины pH равны  $-\lg[\text{H}^+]$ . Необходимое для расчетов ионное произведение воды для 25°C и 0.2 М NaCl равно  $\lg K_w = 13.76$  [17].

Спектры поглощения записывали на спектрофотометре Genesys 6 (Thermo Spectronic) в диапазоне длин волн 400–800 нм,  $l = 0.05-5 \text{ см}$ , раствор сравнения – вода. Проверку способности образцов растворов к флуоресценции проводили на спектрофлуориметре Agilent Cary Eclipse.

ИК-спектры регистрировали на фурье-спектрометре Scimitar FTS 2000 (Digilab) при  $\nu = 400-4000 \text{ см}^{-1}$ . Образцы спрессовывали с сухим KBr под вакуумом.

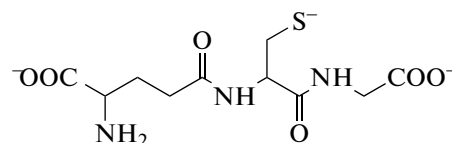
Осадки для анализа отделяли фильтрованием через стеклянный фильтр. Для удаления хлорида их 4 раза промывали водой порциями по 5 мл и после двукратной промывки спиртом сушили на воздухе. Элементный CHNS-анализ проводили в аналитической лаборатории ИНХ СО РАН на CHNS-анализаторе vario MICRO cube (Elementar). Для Au(GSH)Cu · 0.5SO<sub>4</sub> · 1.5H<sub>2</sub>O (% опр./расч.): N (6.6/6.6); C (18.9/18.7); H (2.8/2.8); S (7.1/7.5).

Количественный анализ на медь проводили спектрофотометрически аммиачным методом после окисления пробы азотной кислотой при нагревании. Концентрацию меди определяли по поглощению аммиачных комплексов в среде 2 М NH<sub>3</sub>. Анализ на золото проводили спектрофотометрически в форме AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> после разложения пробы царской водкой и удаления азотной кислоты.

Оценку эффективной константы  $K_{\text{H}}^*$  выполняли при помощи нелинейного МНК [18]. Расчет других величин описан в тексте ниже. В качестве ошибок указаны стандартные отклонения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

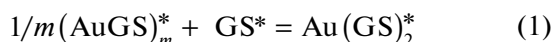
### Глутатионат GS<sup>3-</sup>



может присоединять четыре иона H<sup>+</sup> и имеет следующие константы протонирования  $\lg K_{\text{H}i}$ : 9.58 ( $i = 1$ ), 8.76 ( $i = 2$ ), 3.58 ( $i = 3$ ), 2.58 ( $i = 4$ ) [18]. Первые две относятся к протонированию тиольной (–S<sup>-</sup>) и амино- (–NH<sub>2</sub>) групп, третья и четвертая – к протонированию карбоксильных (–COO<sup>-</sup>) групп. Тиольная и аминогруппы протонированы уже в щелочной области, карбоксильные – только в кислой. Концентрации форм зависят от pH раствора. Далее набор форм разной степени протонирования мы будем обозначать GS<sup>\*</sup>, т.е.  $[\text{GS}^*] = \sum [\text{GSH}_i^{i-3}]$ . К золоту(I) глутатионат координируется через депротонированную S<sup>-</sup>-группу, остальные группы в координации не участвуют, хотя остаются способными к протонированию и координации к другим ионам металлов.

Золото(I) способно образовывать с GS<sup>\*</sup> два вида комплексов: полимерные (AuGS)<sub>m</sub><sup>\*</sup>, в которых

атомы серы являются мостиковыми, и мономерные  $\text{Au}(\text{GS})_2^*$  [18]. Однако степень полимеризации ( $m$ ) и вид (циклические или линейные) не определены. Как и  $\text{GS}^{3-}$ , все комплексы способны к протонированию за счет амино- и карбоксильных групп, т.е.  $\left[ (\text{AuGS})_m^* \right] = \Sigma [(\text{AuGS})_m \text{H}_i^{i-2m}]$ . Других комплексов, кроме указанных здесь с соотношением  $\text{Au} : \text{GS} = 1 : 1$  и  $1 : 2$ , не выявлено [18]. Равновесие



при  $\text{pH} > 6$  сдвинуто вправо. При  $1.7 < \text{pH} < 5.5$  образуется белый осадок с основным составом  $(\text{AuGSH}_2)_m$ .

При прямом восстановлении  $\text{AuCl}_4^-$  глутатионом в растворе образуется неопределенный набор его окисленных форм. Поэтому в своих экспериментах мы вначале получали комплекс золота(I)

$\text{AuCl}_2^-$  восстановлением  $\text{AuCl}_4^-$  сульфитом натрия и затем уже добавляли глутатион и  $\text{NaOH}$  до нужных значений  $C_{\text{GS}} : C_{\text{Au}}$  и  $\text{pH}$ . Также раствор содержал  $0.2 \text{ M NaCl}$  во избежание быстрого диспропорционирования:  $3\text{AuCl}_2^- \leftrightarrow 2\text{Au}^0 + \text{AuCl}_4^- + 2\text{Cl}^-$ .

Как отмечено выше, в состав  $\text{GS}^*$  и комплексов золота(I) с  $\text{GS}^*$  входит глицинатный фрагмент (ГФ) – группа  $\text{NH}_2\text{—CH(R)—COO}^-$ , способная к координации с образованием хелата с ионами переходных металлов. В области  $\text{pH} 6\text{—}9$  аминокислотная группа находится в протонированном состоянии, а карбоксильные – в депротонированном. На рис. 1 приведены кривые титрования щелочью растворов, содержащих  $(\text{AuGS})_m^*$  и

$\text{Au}(\text{GS})_2^*$ , с различным соотношением  $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}}$ . В координатах  $C_{\text{OH}}/C_{\text{GS}}\text{—pH}$ . При  $C_{\text{GS}} : C_{\text{Au}} \leq 1.5$  они практически совпадают. Здесь же показана область существования осадка  $(\text{AuGSH}_2)_m$ . Таким образом, при  $\text{pH} > 5.5$  комплексы золота(I) в растворе содержат глутатион с депротонированными  $\text{COO}^-$ -группами и протонированной аминокислотной группой  $\text{—NH}_3^+$ . Дальнейшее добавление щелочи приводит к ее постепенному депротонированию. Вследствие высокой устойчивости комплексов в этих условиях концентрация свободного  $\text{GS}^*$  очень мала. Оценка эффективной константы протонирования  $\text{NH}_2$ -группы глутатиона в комплексах [18], полученная на основании данных  $\text{pH}$ -метрического титрования ( $\text{pH} > 5.5$ ), приводит к величине  $\lg K_{\text{H}}^* = 9.3$ , которая выше, чем константа  $\lg K_{2\text{H}}$  свободного глутатиона. Вероятно, это вызвано более высоким общим отрица-

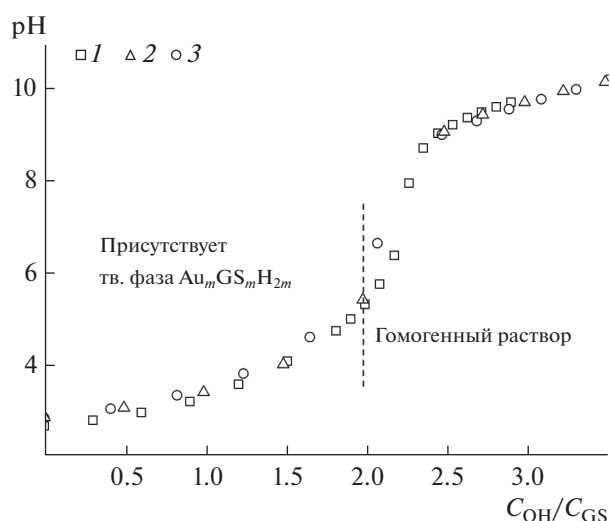


Рис. 1. Кривые титрования щелочью растворов с различным соотношением  $\text{GS} : \text{Au}$ : 1 – 1 : 1; 2 – 1.25 : 1; 3 – 1.5 : 1.

тельным зарядом комплексов по сравнению с  $\text{GSH}^{2-}$ , а также отличием  $K_{2\text{H}}$  от детальной (“микроскопической”) константы [19] протонирования  $\text{NH}_2$ -группы в глутатионе вследствие влияния тиольной группы. Из совпадения кривых титрования (рис. 1) следует, что при известном

значении  $\text{pH}$  величину  $K_{\text{H}}^*$  можно использовать для расчета концентрации ионов  $\text{H}^+$ , связанных с  $\text{NH}_2$ -группами глутатиона в комплексах:

$$C_{\text{H связ}} = n^* C_{\text{GS}}, \quad n^* = K_{\text{H}}^* [\text{H}^+] / (1 + K_{\text{H}}^* [\text{H}^+]). \quad (2)$$

Очевидно, эту же величину  $C_{\text{H связ}}$  можно определять и прямо из экспериментальной кривой титрования (рис. 1).

Для исследования образования гетеробиядерных комплексов на основе глутатионатных комплексов золота(I) были выбраны ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ . Хорошо известно, что медь(II) образует высокоустойчивые пятичленные циклы с ГФ обычных  $\alpha$ -аминокислот. Так, для глицина равновесия  $\text{Cu}^{2+} + i\text{Gly}^- \leftrightarrow \text{Cu}(\text{Gly})_i^{2-i}$  имеют  $\lg \beta_1 = 8.2$  и  $\lg \beta_2 = 15.1$  [20]. Уже при небольшом избытке глицина влияние гидроксидных комплексов незначительно. Устойчивость глицинатных комплексов цинка(II) намного ниже ( $\lg \beta_1 = 4.8$ ), и, в отличие от меди(II), большее значение имеет равновесие  $\text{Zn}^{2+} + \text{Gly}^- + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{Zn}(\text{Gly})\text{OH}^0$  с  $\lg \beta_{\text{OH}} = 10.7$  [20], т.е. при небольшом избытке глицина в слабощелочной области основными формами являются  $\text{Zn}(\text{Gly})^+$  и  $\text{Zn}(\text{Gly})\text{OH}$ .

В состав глутатиона также входят две пептидные  $\text{—NH}$ -группы. Известно, что медь(II) способ-

на образовывать комплексы с координацией к депротонированной группе ( $-N^-$ ) [21–24]. При не очень высоких значениях pH обычно образуется несколько пятичленных (реже шестичленных) циклов, причем в качестве одной из групп часто выступает  $-NH_2$ . Однако при расположении глутаминовой кислоты, как в глутатионе ( $\gamma$ -Glu-Cys-Gly), хелатный цикл ( $NH_2$ ,  $N^-$ ) может быть только семичленным, т.е. крайне неустойчивым. Тем не менее для более надежных выводов требуются данные для аналогичных систем. При этом прямое комплексобразование меди(II) с глутатионом невозможно вследствие восстановления меди(II) до меди(I). Поэтому в качестве модельной была выбрана система с дисульфидом глутатиона (GSSG), в котором группа  $-S-S-$  не окисляется медью(II) и не участвует в комплексобразовании, но при этом в молекуле GSSG полностью сохраняется строение остальной части глутатиона. В работе [25] было показано, что при умеренных значениях pH (7.4) в водном растворе при комплексобразовании  $Cu^{2+}$  с GSSG реализуется только обычный способ координации меди(II) с ГФ остатка глутаминовой кислоты без участия пептидных групп. Аналогичные выводы сделаны в работе [26].

В ходе наших экспериментов с медью(II) к растворам с  $C_{GS} : C_{Au} = 1-2$  с pH 8.0–8.5 добавляли раствор  $CuCl_2$ . Однако оказалось, что при  $C_{GS} : C_{Au} > 1.5$  после добавления  $CuCl_2$  раствор сразу становился коричневым, а затем через 10–20 с полностью обесцвечивался. Очевидно, это связано с окислением части глутатиона медью(II) с переходом ее в медь(I). Для уменьшения влияния этого процесса требовалось снижение  $[GS^*]$ . Лишь при  $C_{GS} : C_{Au} \leq 1.5$  ( $C_{Au} = 1 \times 10^{-3}$  моль/л) признаков редокс-процесса не наблюдалось и получаемые растворы имели чистый голубой цвет.

К растворам с выбранными значениями  $C_{GS} : C_{Au}$  из диапазона 1–1.5 и pH  $\sim 8$ , при котором  $n^* \sim 0.95$ , добавляли  $CuCl_2$  небольшими ( $C_{Cu} < C_{Au}$ ) порциями с одновременным точным измерением pH. После добавления каждой порции наблюдали значительное (до трех единиц) снижение pH раствора. Его “восстанавливали” до приблизительно исходного значения добавлением щелочи, а затем добавляли следующую порцию  $CuCl_2$ . После добавления нескольких порций  $CuCl_2$  величина pH раствора больше не изменялась. Результаты двух серий (из пяти) для  $C_{Au} = 1.0 \times 10^{-3}$  и  $1.0 \times 10^{-2}$  моль/л показаны на рис. 2. Их можно объяснить следующим образом. Снижение pH раствора после добавления порции  $CuCl_2$  однозначно свидетельствует о взаимодействии  $Cu^{2+}$  с протонированными группами  $-NH_3^+$ , приводящем к выделению  $H^+$ . Поскольку каждый глицинатный фрагмент со-

держит не более одного иона  $H^+$ , по количеству выделившихся ионов  $H^+$  можно определить, сколько ГФ оказались связанными с одним ионом  $Cu^{2+}$ . Уже из количества щелочи ( $\Delta n_{OH}$ ), затрачиваемой на “восстановление” pH после добавления порций  $CuCl_2$  ( $\Delta n_{Cu}$ ), следовало, что количество ионов  $H^+$ , выделяемых на каждый ион  $Cu^{2+}$  ( $k$ ), составляет  $\sim 2$  ( $k_{Cu} = \Delta n_{OH} / \Delta n_{Cu} \sim 2$ ). Об этом же свидетельствует тот факт, что pH раствора перестает значительно изменяться при добавлении  $CuCl_2$ , когда общее количество добавленной меди(II) достигает  $\sim 1/2 C_{GS}$ . Более точный расчет проводили по уравнению материального баланса для  $H^+$  с пренебрежением слагаемыми  $[H^+]$  и  $[OH^-]$ :

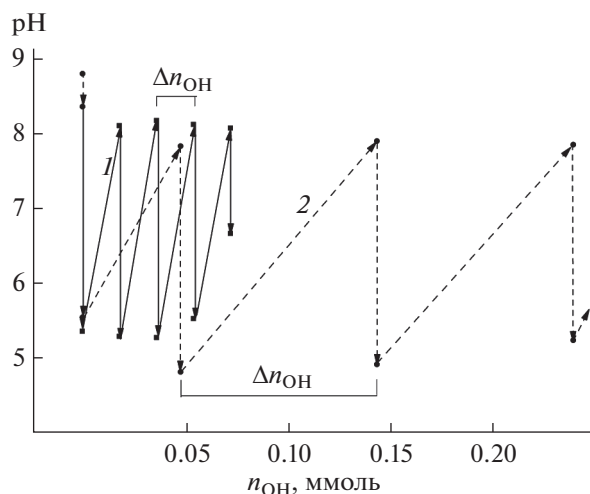
$$C_H^* = n^* (C_{GS} - k_{Cu} C_{Cu}), \quad (3)$$

из которого рассчитывали  $k_{Cu}$ . В уравнении (3)

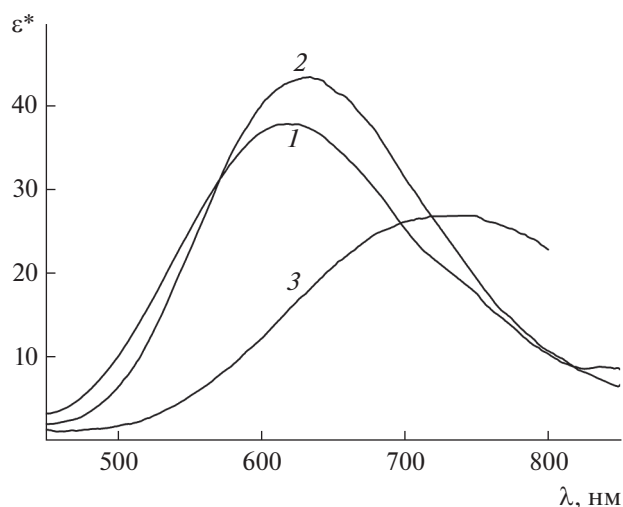
$C_H^* = n_0^* C_{GS} - C_{OH}$ ;  $n^*$  – эффективная функция образования (2);  $n_0^*$  – эта же функция в исходном растворе до добавления  $CuCl_2$ ;  $C_{OH}$  и  $C_{Cu}$  – общие концентрации добавленных щелочи и меди(II). Расчеты по результатам всех серий показали, что  $k_{Cu} = 2.0 \pm 0.2$ . Практически такая же величина ( $k_{Cu} = 1.9 \pm 0.2$ ) была получена из данных обычного титрования соляной кислотой раствора, содер-

жащего полимерный комплекс  $(AuGS)_m^*$  и медь(II) ( $C_{GS} : C_{Au} : C_{Cu} = 1 : 1 : 0.40$ ) в интервале pH 6.7–3.9. Для расчета использовали выражение (3) с включением в  $n^*$  констант протонирования карбоксильных групп и с учетом того, что  $C_H^* = n_0^* C_{GS} + C_{HCl}$ . В ходе этого титрования мелкие хлопья осадка  $(AuGSH_2)_m$  появлялись только при pH 4.0, что на 1.5 единиц меньше, чем его граница растворимости при такой же  $C_{Au}$  в отсутствие  $Cu^{2+}$ , и что также свидетельствует об образовании гетеробиядерного комплекса в растворе. Дополнительным подтверждением того, что один ион  $Cu^{2+}$  в гетеробиядерном комплексе связан с двумя ГФ лигандов, служит сравнение спектров поглощения (рис. 3) в области  $d-d$ -переходов глицинатных комплексов меди(II) и  $(AuGS)_m Cu_{xm}^*$ , где среднее значение  $x$  по всем формам равно  $C_{GS} : C_{Au} = 0.4$ . В расчете на один ион  $Cu^{2+}$  спектр  $(AuGS)_m Cu_{xm}^*$  по положению и интенсивности очень близок к спектру  $Cu(Gly)_2^0$  и резко отличается от спектра  $Cu(Gly)^+$ .

На наш взгляд, факт связывания одного иона  $Cu^{2+}$  с двумя ГФ является наиболее интересной особенностью гетеробиядерных комплексов с медью(II) в растворе. Причем это наблюдается как

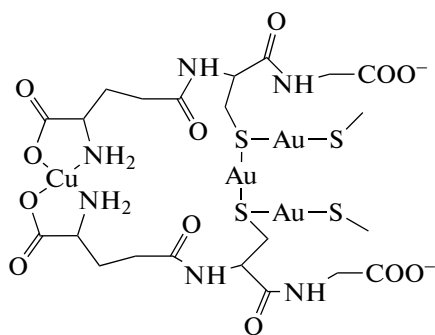


**Рис. 2.** Изменение pH растворов при добавлении  $\text{CuCl}_2$  порциями. Вертикальные стрелки – добавление  $\text{CuCl}_2$ , наклонные стрелки – добавление  $\text{NaOH}$  для “восстановления” pH. 1 –  $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$  моль/л,  $\text{GS} : \text{Au} = 1.5 : 1$ ,  $\Delta n_{\text{Cu}} = 0.0098$  ммоль; 2 –  $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-2}$  моль/л,  $\text{GS} : \text{Au} = 1 : 1$ ,  $\Delta n_{\text{Cu}} = 0.049$  ммоль.  $V = 40$  мл.



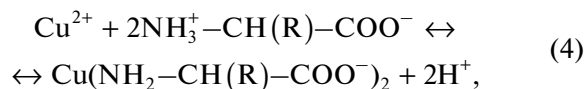
**Рис. 3.** Сравнение спектров. 1 –  $(\text{AuGS})_m\text{Cu}_{xm}^*$  (раствор  $\text{GS} : \text{Au} : \text{Cu} = 1 : 1 : 0.4$ ,  $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-2}$  моль/л,  $l = 5$  см,  $(\text{AuGS})_m^*$  в видимой области не поглощает,  $x_{\text{cp}} = 0.4$ ); 2 –  $\text{Cu}(\text{Gly})_2$  (раствор  $\text{Gly} : \text{Cu} = 2.1 : 1$ ,  $C_{\text{Cu}} = 1.0 \times 10^{-2}$  моль/л,  $l = 1$  см); 3 – раствор  $\text{Gly} : \text{Cu} = 1 : 1$ ,  $C_{\text{Cu}} = 1.0 \times 10^{-2}$  моль/л,  $l = 1$  см.  $\epsilon^* = A/lC_{\text{Cu}}$ ,  $l = 0.2$  М ( $\text{NaCl}$ ), pH 8.0.

для растворов, в которых присутствует только  $(\text{AuGS})_m^*$  ( $C_{\text{GS}} : C_{\text{Au}} = 1$ ), так и для растворов, содержащих одновременно  $(\text{AuGS})_m^*$  и  $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ . Поскольку в состав глутатиона входит только один ГФ, ион  $\text{Cu}^{2+}$  координирует ГФ двух глутатионатов. Остается неясным, принадлежат ли эти глутатионат-ионы двум разным молекулам комплексов или входят в состав одной молекулы комплекса, полимерного  $(\text{AuGS})_m^*$  или мономерного  $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ . По аналогии с дисульфидными комплексами  $\text{Cu}(\text{GSSG})^*$  [25, 26] в последнем случае возможный способ координации  $\text{Cu}^{2+}$  в  $(\text{AuGS})_m\text{Cu}_{xm}^*$  ( $x < 0.5$ ) можно представить в виде



Фрагмент  $-\text{S}(\text{Au})-\text{Au}-\text{S}(\text{Au})-$  в случае  $\text{Cu}(\text{GSSG})^*$  представляет собой просто  $-\text{S}-\text{S}-$ , а для  $\text{Au}(\text{GS})_2^*$  – это  $-\text{S}-\text{Au}-\text{S}-$ . Хотя схематично

процесс образования комплекса можно представить уравнением:



где R включает в себя остальную часть молекулы глутатиона и атом золота(I). Однако корректное определение константы образования невозможно. Во-первых, из-за высокой устойчивости не удастся с достаточной точностью рассчитать концентрацию  $[\text{Cu}^{2+}]$ , во-вторых, неизвестна степень полимеризации  $(\text{AuGS})_m^*$ .

При дальнейшем увеличении  $C_{\text{Cu}} : C_{\text{GS}} > 0.5$  наблюдается выделение голубого осадка. Величина  $k_{\text{Cu}}$  при этом снижается. Осадок, полученный при исходном соотношении  $\text{Au} : \text{GS} : \text{Cu} = 1 : 1 : 1$  и pH 6.0, имеет чистый голубой цвет. После фильтрования (фильтруется плохо) и промывки водой и этанолом его сушили на воздухе. Результаты элементного анализа на Au, Cu, C, H, N, S показали, что их содержание отвечает формуле  $\text{AuCu}(\text{GSH}) \cdot 0.5\text{SO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ . Сульфат-ион, компенсирующий часть заряда  $\text{Cu}^{2+}$ , изначально присутствует в растворе вследствие окисления сульфита при получении  $\text{AuCl}_2^-$  из  $\text{AuCl}_4^-$ . В ИК-спектре осадка, в отличие от спектра  $\text{GSH}_3$  (рис. S1), отсутствует полоса при  $2525 \text{ см}^{-1}$ , отвечающая  $-\text{SH}$ , что характерно для полимерных

комплексов с координацией иона металла к тиольной группе [27], но присутствуют полосы при 881 и 431  $\text{см}^{-1}$ , которые можно отнести к колебаниям  $\text{Cu}-\text{SO}_4^{2-}$  и  $\text{Cu}-\text{N}$  [28, 29].

Аналогичные эксперименты были выполнены с цинком(II). По сравнению с медью(II) (рис. 2) при добавлении  $\text{ZnCl}_2$  порциями к растворам с  $C_{\text{GS}} : C_{\text{Au}} = 1-2$  изменения pH были намного меньше:  $\sim 1$  и ниже (см. Приложение, рис. S2). Расчеты, аналогичные описанным выше, показывают, что каждый ион  $\text{Zn}^{2+}$  связывается не более чем с одним ГФ глутатиона, координированного к золоту(I). По достижении соотношения  $C_{\text{Zn}} : C_{\text{GS}} \sim 0.5$  наблюдается появление белого осадка. Очевидная причина состоит в том, что комплексы цинка(II) с лигандами, содержащими ГФ, намного менее устойчивы, чем комплексы меди(II).

Нас также интересовала возможность флуоресценции гетеробиядерного комплекса с цинком(II). Раствор исходного комплекса  $(\text{AuGS})_m^*$  сам проявляет слабую флуоресценцию ( $\lambda_{\text{max}} = 430$  и 650 нм), однако введение  $\text{Zn}^{2+}$  до  $C_{\text{Zn}} : C_{\text{GS}} = 0.4$  не добавило новых особенностей (см. Приложение, рис. S3).

Аналогично глутатиону ГФ присутствует в цистеине  $(\text{NH}_3^+)-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{SH})-\text{COO}^-$ . Однако полимер  $[\text{Au}(\text{HCys})]_m$  чрезвычайно плохо растворим. Его растворение происходит лишь при  $\text{pH} > 7-8$  и при значительном ( $> 2.2/1$ ) избытке цистеина. В этих условиях использование меди(II) невозможно, поскольку она легко окисляет цистеин и переходит в медь(I). Эксперименты с цинком(II) также оказались неудачными из-за образования белых осадков во всей интересующей нас области ( $\text{pH} 7-9.5$ ,  $C_{\text{Cys}} : C_{\text{Au}} = 2.2-2.5$ ,  $C_{\text{Zn}} : C_{\text{Au}} = 0.2-1$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глутатионатные комплексы золота(I) (как полимерные  $(\text{AuGS})_m^*$ , так и мономерные  $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ ) образуют в водном растворе гетеробиядерные комплексы с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ , которые связываются с ГФ глутатионата, координированного к золоту(I) через атом S. В случае меди(II) один ион  $\text{Cu}^{2+}$  связан с двумя глутатионатами. Для цинка(II) один ион  $\text{Zn}^{2+}$  связан не более чем с одним глутатионатом. При  $\text{pH} 6-9$ , когда карбоксильные группы глутатиона депротонированы, для полимерного комплекса наиболее вероятный состав гетеробиядерных комплексов в растворе отвечает формулам  $(\text{AuGS})_m\text{Cu}_{mx}\text{H}_{m-2mx}^{m-}$  и  $(\text{AuGS})_m(\text{ZnOH})_{mx}\text{H}_{m-mx}^{m-}$  с переменным количе-

ством  $\text{M}^{2+}$  ( $x < 0.5$ ). Во всех случаях при  $C_{\text{M}^{2+}} : C_{\text{GS}} > 0.5$  гетеробиядерные комплексы выделяются в виде твердой фазы. В отличие от раствора, для меди(II) соотношение основных компонентов  $\text{Au} : \text{GS} : \text{Cu}$  в ней соответствует 1 : 1 : 1.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 121031700315-2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**Рис. S1.** ИК-спектры. 1 – глутатион; 2 – комплекс  $\text{AuCu}(\text{GS}) \cdot 0.5\text{SO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ .

**Рис. S2.** Изменение pH растворов при добавлении  $\text{ZnCl}_2$  порциями. Вертикальные стрелки – добавление  $\text{ZnCl}_2$ , наклонные стрелки – добавление  $\text{NaOH}$  для “восстановления” pH.  $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$  М,  $\text{GS}/\text{Au} = 2/1$ ,  $\Delta n_{\text{Zn}} = 0.0084$  ммоль;  $V = 30$  мл.

**Рис. S3.** Спектры флуоресценции растворов: 1 –  $(\text{AuGS})_m^*$ ; 2 –  $(\text{AuGS})_m\text{Zn}_{xm}^*$ .  $C_{\text{Au}} = 2.0 \times 10^{-3}$  М,  $x_{\text{cp}} = 0.4$ ,  $I = 0.2$  М ( $\text{NaCl}$ ),  $\lambda_{\text{возб}} = 360$  нм.

Дополнительная информация для этой статьи доступна по <https://doi.org/10.31857/S0044457X2202009X>.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Макотченко Е.В., Байдина И.А., Корольков И.В.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 11. С. 23. [*Ma-kotchenko E.V., Baidina I.A., Korol'kov I.V.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 11. P. 41. <https://doi.org/10.1134/S0036023619010157>]
2. *Черкашина Н.В., Чураков А.В., Якушев И.А. и др.* // Коорд. химия. 2019. Т. 45. № 4. С. 197. [*Cherkashina N.V., Churakov A.V., Yakushev I.A. et al.* // J. Coord. Chem. 2019. V. 45. № 4. P. 253. <https://doi.org/10.1134/S107032841904002X>]
3. *Жигулин Г.Ю., Забродина Г.С., Каткова М.А., Кетков С.Ю.* // Коорд. химия. 2019. Т. 45. № 5. С. 306. [*Zhigulin G.Y., Zabrodina G.S., Katkova M.A., Ketkov S.Y.* // J. Coord. Chem. 2019. V. 45. № 5. P. 356. <https://doi.org/10.1134/S107032841905004X>]
4. *Wenzel M., Bigaeva E., Richard P. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2014. V. 141. P. 10. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.07.011>
5. *Wenzel M., de Almeida A., Bigaeva E. et al.* // Inorg. Chem. 2016. V. 55. P. 2544. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02910>
6. *Majzik A., Fülöp L., Csapó E. et al.* // Colloids Surf. B. 2010. V. 81. P. 235. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.011>

7. *Bieri M., Bürgi T.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2006. V. 8. P. 513.  
<https://doi.org/10.1039/b511146c>
8. *Ao H., Feng H., Li K. et al.* // Sens. Actuators, B: Chem. 2018. V. 272. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.05.151>
9. *Söptei B., Mihály J., Szgyártó I.Cs. et al.* // Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Asp. 2015. V. 470. P. 8.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.01.048>
10. *Luo Z., Yuan X., Yu Y. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. P. 16662.  
<https://doi.org/10.1021/ja306199p>
11. *Brown D.H., Smith W.E.* // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1980. V. 9. P. 217.
12. *Shaw III C.F.* // Chem. Rev. 1999. V. 99. P. 2589.  
<https://doi.org/10.1021/cr980431o>
13. *Mohr F.* Gold Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2009.
14. *Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // J. Solution Chem. 2018. V. 47. P. 511.  
<https://doi.org/10.1007/s10953-018-0735-y>
15. *Gammons C.H., Yunmei Y., Williams-Jones A.E.* // Geochim. Cosmochim. Acta. 1997. V. 61. P. 1971.  
[https://doi.org/10.1016/S0016-7037\(97\)00060-4](https://doi.org/10.1016/S0016-7037(97)00060-4)
16. *Миронов И.В., Харламова В.Ю.* // Журн. неорганической химии. 2016. Т. 61. № 1. С. 129. [*Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2016. V. 61. № 1. P. 123. <https://doi.org/10.1134/S0036023616010174>]
17. *Harned H.S., Owen B.B.* The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions. N.Y.: Reinhold, 1950.
18. *Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // J. Solution Chem. 2020. V. 49. P. 583.  
<https://doi.org/10.1007/s10953-020-00994-0>
19. *Nagy P., Winterbourn C.C.* // Adv. Mol. Toxicol. 2010. V. 4. P. 189.  
[https://doi.org/10.1016/S1872-0854\(10\)04006-3](https://doi.org/10.1016/S1872-0854(10)04006-3)
20. *Kiss T., Sovago I., Gergely A.* // Pure & Appl. Chem. 1991. V. 63. № 4. P. 597.  
<https://doi.org/10.1351/pac199163040597>
21. *Usacheva T.R., Pham Thi L., Kuzmina K.I., Sharnin V.A.* // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. V. 130. P. 471.  
<https://doi.org/10.1007/s10973-017-6207-6>
22. *Kozłowski H., Bal W., Dyba M., Kowalik-Jankowska T.* // Coord. Chem. Rev. 1999. V. 184. P. 319.  
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00261-6)
23. *Miyoshi K., Sugiura Y., Ishizu K. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 19. P. 6131.  
<https://doi.org/10.1021/ja00539a027>
24. *Sóvágó I., Kállay C., Várnagy K.* // Coord. Chem. Rev. 2012. V. 256. P. 2225.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.026>
25. *Pedersen J.Z., Steinkühler C., Weser U., Rotilio G.* // Biometals. 1996. V. 9. № 1. P. 3.  
<https://doi.org/10.1007/BF00188083>
26. *Sóvágó I., Katalin O.* // Dalton Trans. 2006. P. 3841.  
<https://doi.org/10.1039/b607515k>
27. *Farrag M., Mohamed R.A.* // J. Photochem. Photobiol., A: Chem. 2016. V. 330. P. 117.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.07.027>
28. *Berger J.* // J. Raman Spectrosc. 1976. V. 5. P. 103.  
<https://doi.org/10.1002/jrs.1250050202>
29. *Herlinger A.W., Wenhold S.L., Veach Long II T.* // J. Am. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 6474.  
<https://doi.org/10.1021/ja00725a015>