

ЗАМЕЩЕНИЕ Cl^- НА OH^- В ФЕНАНТРОЛИНОВОМ КОМПЛЕКСЕ ЗОЛОТА(III) И ЕГО РЕДОКС-ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ГЛУТАТИОНОМ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

© 2022 г. И. В. Миронов^а, *, В. Ю. Харламова^а

^аИнститут 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 12.01.2022 г.

После доработки 31.01.2022 г.

Принята к публикации 04.02.2022 г.

Фенантролиновые комплексы золота(III) широко исследуются в качестве противоопухолевых средств. На примере $\text{Au}(\text{phen})\text{X}_2^+$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OH}$) изучены два важнейших процесса, сопровождающих применение таких комплексов: равновесие замещения Cl^- на OH^- и редокс-взаимодействие с глутатионом (GSH) в водном растворе при $t = 25^\circ\text{C}$ и $I = 0.2 \text{ M}$ (NaCl). Равновесие $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+ + i\text{OH}^- = \text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2 - i\text{OH}_i^+ + i\text{Cl}^-$ характеризуется $\lg \beta_i = 8.39$ ($i = 1$) и 15.41 ($i = 2$). Восстановление $\text{Au}(\text{phen})\text{X}_2^+$ под действием GSH протекает быстро. Основными продуктами восстановления являются высокоустойчивые комплексы золота(I): полимерный $(\text{AuGSH}_i)_m$ и $\text{Au}(\text{GSH}_i)_2$. При недостатке GSH основным конечным продуктом его окисления является сульфоновая кислота GSO_3H , при избытке – дисульфид GSSG. Показано, что избыток phen на редокс-процесс не влияет, а взаимодействие AuCl_2^+ с phen в водном растворе приводит к быстрому диспропорционированию с выделением золота(0).

Ключевые слова: азотсодержащие лиганды, комплексообразование, тиолсодержащие кислоты

DOI: 10.31857/S0044457X22070169

ВВЕДЕНИЕ

Комплексы золота(III) с азотсодержащими лигандами в последнее время вызывают значительный интерес [1–4]. Это связано с результатами многочисленных исследований, показавших, что они проявляют противоопухолевые свойства и часто превосходят в этом отношении соединения платины(II) [5–8]. Характерным примером являются комплексы золота(III) с 1,10-фенантролином (phen) и его производными. Однако в физиологических условиях использование комплексов золота сопряжено со многими процессами, связанными как с обменом лигандов, так и с редокс-превращениями.

Цель настоящей работы – исследование наиболее важной части таких процессов, а именно: замещение Cl^- на OH^- в $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$, а также редокс-взаимодействие $\text{Au}(\text{phen})\text{X}_2^+$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OH}$) с глутатионом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали раствор HAuCl_4 [9], хлористый натрий (ос. ч.), соляную кислоту (фиксанал), фосфатный буфер pH 6.86 (фиксанал), безводный сульфит натрия (ч. д. а.), L-глутатион восстановленный (АО “Вектон”, Россия, >98%), фенантролин ($\text{phen} \cdot \text{H}_2\text{O}$), раствор NaOH (“без CO_2 ”), прокипяченную бидистиллированную воду. Концентрацию HAuCl_4 устанавливали по УФ-поглощению раствора ($\epsilon = 5600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ при 314 нм, среда 0.1 M HCl).

Все эксперименты проводили при 25°C (водяной термостат U7) и $I = 0.20 \text{ M}$ (NaCl), такая концентрация хлорид-ионов близка к составу физиологического раствора.

Измерения pH выполняли при помощи стеклянного комбинированного электрода ЭСК 10301/7, прибор Radelkis OP-208. Время установления потенциала составляло 5 мин. Электрод калибровали по растворам сильной кислоты (HCl в 0.2 M NaCl), т.е. измеряемые величины pH равны

$-\lg[H^+]$. Необходимое для расчетов ионное произведение воды для 25°C и 0.2 М NaCl равно $\lg K_w = 13.76$ [10]. Пересчет константы протонирования $HPO_4^{2-} + H^+ = H_2PO_4^-$ по уравнению Дебая–Хьюккеля с $I = 0.05$ (стандарт) к $I = 0.2$ М приводит к величине рН буферного раствора 6.70 вместо 6.86.

Спектры поглощения записывали на спектрофотометре “СФ-2000” (ОКБ “Спектр”) в диапазоне длин волн 250–350 нм, $l = 0.05$ – 0.5 см, раствор сравнения – вода.

Комплекс $Au(phen)Cl_2^+$ в растворе получали добавлением к раствору $HAuCl_4$ ($C_{Au} = 8.41 \times 10^{-3}$ моль/л) щелочи NaOH (0.75 : 1) и фенантролина (1.05 : 1). Добавка щелочи нужна, чтобы избежать перехода основной части phen в $Hphen^+$, что сильно замедлило бы дальнейшее замещение. Небольшой избыток phen (5%) применяли для того, чтобы в дальнейшем при замещении Cl⁻ на OH⁻ гарантированно сохранить phen во внутренней сфере. В ходе процесса замещения Cl⁻ в $AuCl_4^-$ на phen образуется промежуточный продукт – желтый осадок двойной соли $Au(phen)Cl_2 \cdot AuCl_4$. Поэтому раствор нагревали почти до кипения в течение ~1 ч до полного растворения осадка. Полученные таким образом растворы использовали в качестве исходных для дальнейших исследований. Комплекс $Au(phen)(OH)_2^+$ в растворе получали из $Au(phen)Cl_2^+$ добавлением щелочи несколькими небольшими порциями с интервалом 10–15 мин между ними. Конечное соотношение C_{OH^-}/C_{Au} было равно 2. Добавление сразу большого количества щелочи (вследствие невысокой скорости замещения Cl⁻ на OH⁻) приводило к уходу в сильнощелочную область и восстановлению золота(III).

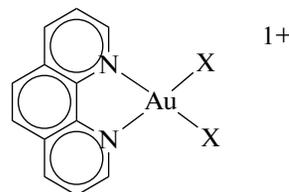
Раствор, содержащий $AuCl_2^-$, готовили восстановлением $AuCl_4^-$ сульфитом натрия: $AuCl_4^- + SO_3^{2-} + H_2O = AuCl_2^- + SO_4^{2-} + 2H^+ + 2Cl^-$, взятым с избытком 5–8%, в присутствии NaCl (0.2 М) и добавки NaOH ($n_{NaOH}/n_{Au} = 3.00$), чтобы избежать появления Au^0 вследствие диспропорционирования $AuCl_2^-$. Раствор Na_2SO_3 ($C = 0.2$ М) гото-

вили непосредственно перед экспериментом из безводного реактива.

Определение констант замещения из экспериментальной функции образования и разложение спектров проводили при помощи нелинейного и линейного метода наименьших квадратов (МНК).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

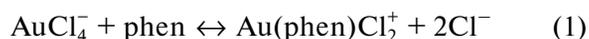
В работе рассмотрены комплексы золота(III) с 1,10-фенантролином $Au(phen)X_2^+$



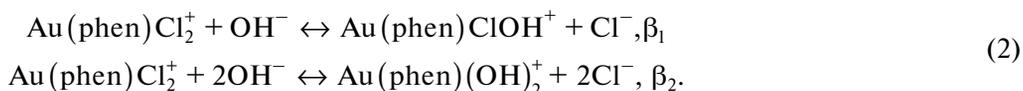
где $X = Cl^-, OH^-$. Комплекс $Au(phen)Cl_2^+$ был получен и впервые исследован в растворе в работе [11]. Для $X = OH^-$ известен также биядерный комплекс $(Phen)Au \begin{matrix} O \\ \diagdown \\ O \end{matrix} Au(Phen)^{2+}$ и его аналог на основе 2,9-диметилфенантролина, который часто обозначают как “ Au_2phen ” и тоже широко используют в испытаниях противоопухолевой активности [6, 7, 12, 13]. Превращение “ Au_2phen^{2+} ” + $2H_2O \leftrightarrow 2Au(phen)(OH)_2^+$ при обычных условиях в водном растворе протекает медленно. Известно, например, что для аналогичного биядерного комплекса $Au_2(bipy)_2-(\mu-O)_2^{2+}$ при 70°C и рН 7.4 требуется ~2 ч для количественного превращения в $Au(bipy)(OH)_2^+$ [14]. Тем не менее сам факт таких переходов свидетельствует о том, что устойчивыми формами в водном растворе являются моноядерные комплексы. Комплексы с двумя молекулами phen не образуются.

Замещение Cl⁻ в $Au(phen)Cl_2^+$ на OH⁻

По данным [15], равновесие



характеризуется $\lg\beta_{1Cl} = 9.5$ ($I = 1$ М). При увеличении рН происходит ступенчатое замещение:



По данным [16], полученным при помощи Cl⁻-селективного электрода и ¹H ЯМР-спектроскопии, количественный спонтанный переход $Au(phen)Cl_2^+$ в $Au(phen)(OH)_2^+$ при рН 7.4 занимает

менее 1.5 ч, причем основная часть превращения проходит за 15 мин.

Наше исследование равновесий (2) проводилось рН-метрически, поскольку спектры ком-

плексов различаются очень мало (см. ниже). Процедура была аналогична использованной при изучении замещения Cl^- на OH^- в AuCl_4^- [17].

Раствор, содержащий $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$, с исходным рН 3.00 и $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ моль/л титровали щелочью (NaOH). Интервалы времени между добавками порций щелочи составляли 10–15 мин, хотя потенциалы принимали стабильные значения уже через 5 мин. Из известных общих концентраций (C_{Au} , C_{H}^0 , C_{OH}^0) и измеренных величин рН рассчитывали значения функции образования:

$$n^* = (C_{\text{OH}} - C_{\text{H}}^0 + \alpha_{\text{Hphen}} \cdot C' + [\text{H}^+]) / C_{\text{Au}}, \quad (3)$$

где $\alpha_{\text{Hphen}} C'$ – добавка, обусловленная присутствием в растворе избытка ($C' = 0.05 C_{\text{Au}}$) фенантролина: $\alpha_{\text{Hphen}} = K_{\text{H}} [\text{H}^+] / (1 + K_{\text{H}} [\text{H}^+])$; $K_{\text{H}} = 1.6 \times 10^5$ [15] – константа протонирования фенантролина, $\text{phen} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{Hphen}^+$. С другой стороны,

$$n^* = (\beta_1 X + 2\beta_2 X^2) / (1 + \beta_1 X + \beta_2 X^2), \quad (4)$$

где $X = [\text{OH}^-] / [\text{Cl}^-]$. В условиях экспериментов $C_{\text{Cl}} \gg C_{\text{Au}}$, поэтому принимали $[\text{Cl}^-] = C_{\text{NaCl}}$. Величины $[\text{OH}^-]$ рассчитывали из измеренных значений рН: $[\text{OH}^-] = K_{\text{w}} / [\text{H}^+]$. Из полученных значений

н^{*}_{эксп} (3) и модели (4) рассчитывали величины β_1 и β_2 при помощи нелинейного МНК, минимизируя сумму $\Sigma(n_{\text{эксп}i}^* - n_{\text{расч}i}^*)^2$ в пространстве β_1 и β_2 . Полученные величины составляют: $\lg \beta_1 = 8.39$, $\lg \beta_2 = 15.41$. Отметим, что они только на 0.5–0.6 единиц выше, чем аналогичные величины для замещения Cl^- на OH^- в AuCl_4^- (7.87 и 14.79 соответственно [18]). Рассчитанные и экспериментальные величины n^* показаны на рис. 1 для двух концентраций C_{Au} .

Функция образования $n^*(X)$ имеет обычный вид для случая двух неразделенных ступеней. “Расщепление” кривых для разных C_{Au} не наблюдается, что свидетельствует в пользу отсутствия заметного вклада биядерных форм. Поскольку стандартный потенциал AuCl_4^- равен $E_{3/0}^0 = 1.00$ В, из величины $\lg \beta_2$ следует, что для $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ стандартный потенциал равен $E_{3/0}^0 = 0.51$ В. Полученные константы замещения также позволяют оценить гидролитическую устойчивость – одну из основных характеристик комплексов, определяемых перед его использованием в биологических экспериментах. Как следует из наших данных, при рН 7.4 и $C_{\text{NaCl}} = 0.16$ М основной формой фенантролиновых комплексов золота(III) является $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$, а доля смешанного комплекса $\text{Au}(\text{phen})\text{ClOH}^+$ составляет ~6%. Возможными

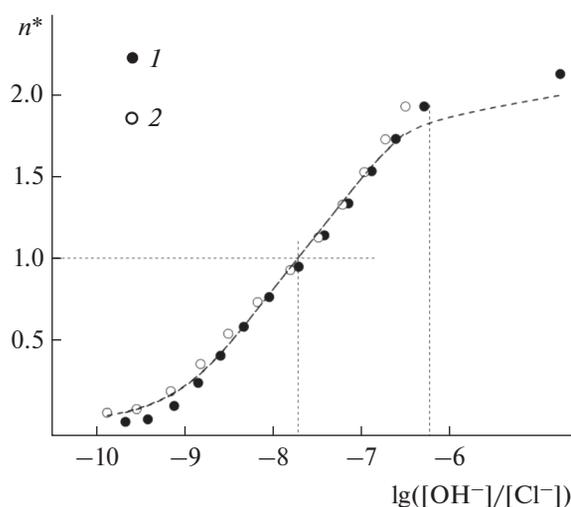


Рис. 1. Функция образования – зависимость n^* от $\lg([\text{OH}^-]/[\text{Cl}^-])$. $C_{\text{Au}} (\times 10^{-3} \text{ М})$: 1 – 1.0; 2 – 2.0. Символы – эксперимент, пунктир – расчет.

продуктами разложения $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ без изменения степени окисления могут быть только хлоридно-гидроксидные формы $\text{Au}(\text{OH})_i\text{Cl}_{4-i}^-$. Как следует из констант замещения Cl^- на OH^- в AuCl_4^- [18], в данных условиях основной формой является $\text{AuCl}(\text{OH})_3^-$ (60%), доли $\text{AuCl}_2(\text{OH})_2^-$ и $\text{Au}(\text{OH})_4^-$ составляют около 30 и 10% соответственно. Равновесная концентрация $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ и общая концентрация хлоридно-гидроксидных форм $C'_{\text{Au}} = \Sigma [\text{Au}(\text{OH})_i\text{Cl}_{4-i}^-]$ связаны соотношением:

$$\frac{C'_{\text{Au}}[\text{phen}]}{[\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+]} = \frac{F[\text{Cl}^-]^4}{\beta_{\text{Cl}}\beta_2[\text{OH}^-]^2}, \quad (5)$$

где β_{Cl} и β_2 – константы (1, 2), $F = 1 + \Sigma \beta_{\text{ClOH}i} [\text{OH}^-]^i / [\text{Cl}^-]^i$, $\beta_{\text{ClOH}i}$ – полные константы замещения Cl^- на OH^- в AuCl_4^- . Для указанных условий значение выражения справа в (5) равно $10^{-12.8}$. Если свободный phen может появиться в растворе только в результате разложения $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$, то $C'_{\text{Au}} = [\text{phen}]$ и при $C_{\text{Au}}^0 = 1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-6}$ М величина $C'_{\text{Au}} \approx 1 \times 10^{-9}$ М, т.е. в рассматриваемых статических условиях гидролитическое разложение комплекса $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ практически не происходит.

На рис. 2 приведены ЭСП комплексов и форм фенантролина. Спектры форм phen и комплексов заметно перекрываются. Кроме того, спектры всех трех комплексов $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$, $\text{Au}(\text{phen})\text{ClOH}^+$ (не

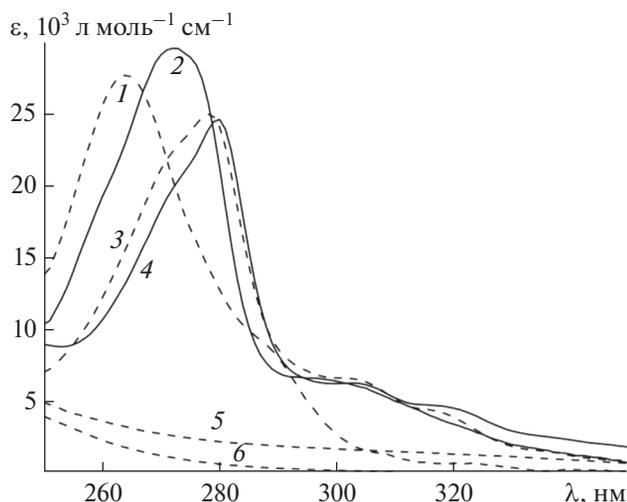
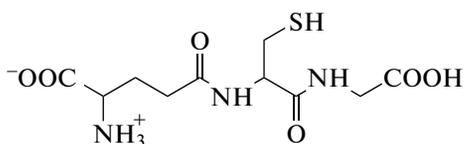


Рис. 2. Электронные спектры поглощения форм: 1 – phen, 2 – Hphen⁺, 3 – Au(phen)(OH)₂⁺, 4 – Au(phen)Cl₂⁺, 5 – AuGS*, 6 – Au(GS*)₂.

показан) и Au(phen)(OH)₂⁺ различаются очень мало. Это же относится и к спектру “Au₂phen” [6]. Таким образом, использование УФ-спектроскопии для изучения равновесий (2) было бы невозможно.

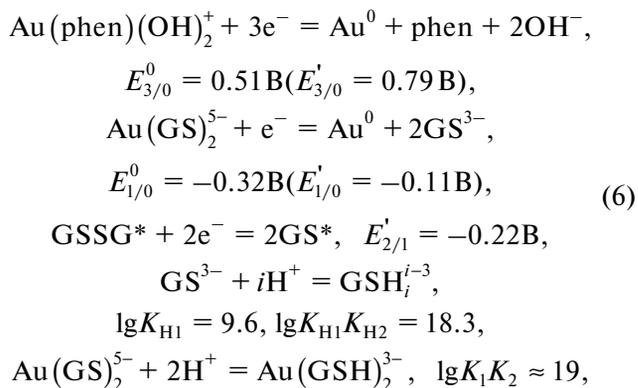
Редокс-взаимодействие Au(phen)X₂⁺ с GSH

Второе исследование относится к редокс-процессу взаимодействия Au(phen)Cl₂⁺ и Au(phen)(OH)₂⁺ с глутатионом (GSH) –

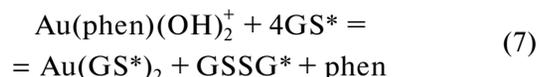


трипептидом, содержащим в своем составе тиольную группу, которая способна к координации и легко окисляется многими окислителями. В физиологических условиях концентрация GSH равна ~1 × 10⁻⁵ М в плазме и 1 × 10⁻³ М в клеточной жидкости, а допустимая концентрация золота составляет (1–10) × 10⁻⁶ М. Глутатион может образовывать несколько окисленных форм, основные из которых – это дисульфид GSSG, а также сульфеновая, сульфиновая и сульфоновая кислоты (GSO_iH, где i = 1–3).

Условную (для pH 7.0) константу равновесия редокс-взаимодействия Au(phen)(OH)₂⁺ с GSH можно получить, принимая во внимание известные стандартные потенциалы и константы протонирования [9, 19]:



где E' – условные (эффективные) потенциалы для pH 7.0; символ * означает сумму форм разной степени протонирования: [GS*] = Σ[GSH_i], [Au(GS*)₂] = Σ[Au(GS)₂H_i], [(AuRS)_m*] = Σ[(AuRS)_mH_i]. Протонирование комплексов происходит из-за наличия у лигандов других (не тиольных) групп, не занятых в координации к золоту: –COO⁻ и –NH₂. Из этих данных следует, что условная константа равновесия



равна lgK' = 50, и для любых реальных концентраций компонентов восстановление золота(III) глутатионом должно проходить количественно.

По данным [20], исследование кинетики редокс-взаимодействия AuCl₄⁻ с тиомалатом, цистеином и глутатионом не показало качественных отличий для всех трех тиолов. Общий процесс включает несколько стадий, из них первые две (замещение Cl⁻ на RS* в AuCl₄⁻ и внутрисферное восстановление AuCl₃RS* до золота(I)) протекают быстро (τ_{1/2} < 2 с) и обе имеют первый порядок по тиолу. При недостатке тиола (C_{RSH} < 2C_{Au}) на этом этапе он весь расходуется практически поровну на двухэлектронное восстановление золота(III) и образование высокоустойчивого полимерного тиолатного комплекса золота(I)

(AuRS)_m*. В результате концентрация свободного RS* становится очень низкой, и дальнейшее намного более медленное восстановление остатка золота(III) происходит в основном за счет частично окисленных форм тиола (сульфеновой и сульфинозой кислот). Концентрация комплекса (AuRS)_m* при этом изменяется очень медленно, а в случае цистеина этот комплекс к тому же чрезвычайно малорастворим. Конечным продуктом окисления тиола является преимущественно сульфоновая кислота (RSO₃H). При значительном избытке тиола процесс восстановления золота(III) протекает очень быстро и количественно.

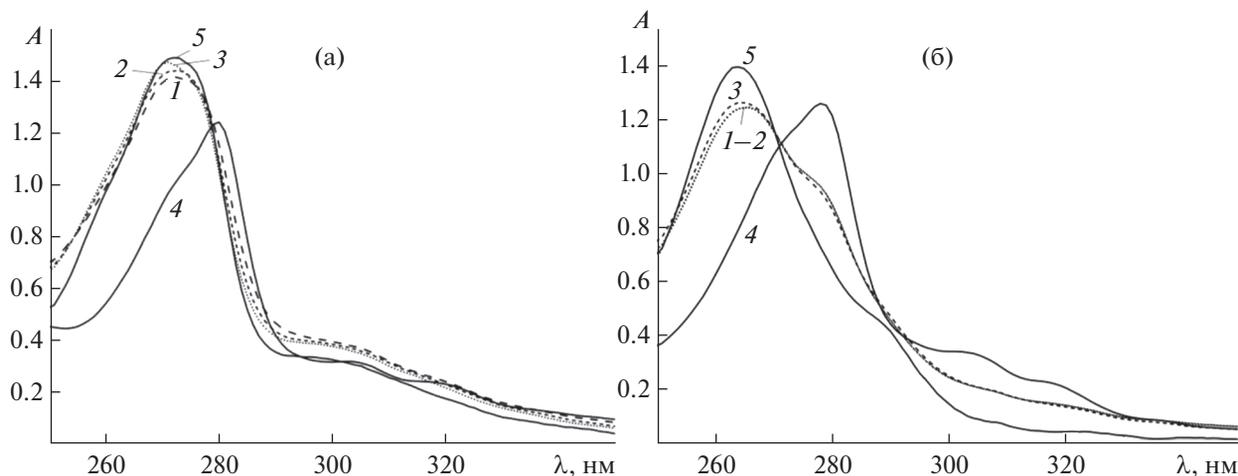


Рис. 3. Изменение УФ-спектра раствора при редокс-взаимодействии $\text{Au}(\text{phen})\text{X}_2^+$ с глутатионом во времени для $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 2$: 1 – через 15 с, 2 – 1 мин, 3 – 10 мин, 4 – исходный комплекс, 5 – phen (Hphen^+). $C_{\text{Au}} = 9.97 \times 10^{-4}$ М, $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М, $l = 0.05$ см. а – X = Cl, pH 2.00; б – X = OH, pH 6.70.

Образовавшаяся на первых стадиях сульфеновая кислота RSOH^* быстро взаимодействует со свободным тиолом, давая дисульфид RS-SR^* , который в этом случае и является основным продуктом окисления, а все золото(III) переходит в тиолатные формы комплексов золота(I).

Поскольку золото(III) является окислителем, а комплексы золота(I) с тиолами имеют очень высокую устойчивость, у нас не было оснований предполагать, что для других комплексов золота(III) характер взаимодействия будет принципиально другим.

Эксперименты с $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$ проводили при pH 2.00, $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М и $\sim C_{\text{Au}} = (1-10) \times 10^{-4}$ М. К раствору, содержащему комплекс, добавляли требуемый объем раствора GSH и регистрировали спектры в диапазоне $\lambda = 250-350$ нм или кинетические кривые при $\lambda = \text{const}$. Экспериментальные спектры разлагали на вклады от спектров отдельных форм $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$, $(\text{AuGS})^*$, Hphen^+ , которые известны (рис. 2):

$$A(\lambda)/l = \varepsilon_{\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+} \cdot [\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+] + \varepsilon_{(\text{AuGS})^*} \cdot [\text{AuGS}^*] + \varepsilon_{\text{Hphen}^+} \cdot [\text{Hphen}^+]. \quad (8)$$

Разложение проводили при помощи линейного МНК: $\sum (A(\lambda_i)_{\text{расч}} - A(\lambda_i)_{\text{эксп}})^2 \rightarrow \text{min}$. Результатом разложения были концентрации форм. Рассчитанные спектры хорошо соответствовали экспериментальным, и стандартное отклонение аппроксимации нигде не превышало 0.01. Поскольку степень полимеризации m неизвестна, полимерный комплекс $(\text{AuGS})_m^*$ обозначен про-

сто как $(\text{AuGS})^*$, причем $[\text{AuGS}^*] = m [(\text{AuGS})_m^*]$. Следует отметить, что условная константа равновесия

$$(1/m)(\text{AuGS}^*)_m + \text{GS}^* = \text{Au}(\text{GS}^*)_2, K^* \quad (9)$$

зависит от pH, так как включает в себя протонирование лиганда. Поэтому в кислой среде комплекс $\text{Au}(\text{GS}^*)_2$ практически не образуется даже при большом избытке тиола [9]. В то же время в нейтральной и щелочной среде его вклад становится значительным.

Полученные результаты качественно не отличаются от описанных выше для AuCl_4^- . При избытке GSH процесс протекает быстро, и сразу после смешения спектр комплекса переходит в спектр Hphen^+ , который высвобождается при восстановлении золота(III) в золото(I). В частности, при $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 2$ уже через < 1 мин после смешения спектр показывает практически полное восстановление $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$ в $(\text{AuGS})_m^*$ (рис. 3а).

При снижении соотношения $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}}$ процесс остается быстрым. При $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} = 0.6$ через 20 с состав раствора становится близким к ожидаемому, т.е. $[\text{AuGS}^*] \approx [\text{phen}] \approx 1/2 C_{\text{GSH}}$. Однако через ~ 1 мин появляется желтый осадок. При этом содержание phen и золота(III) в растворе снижается более чем вдвое. Отметим, что это относится только к кислой области и, возможно, связано с диспропорционированием AuCl_2^- (см. ниже), присутствующим в растворе при низких соотношениях $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$, когда тиола не хватает на связывание всего золота(I) в $(\text{AuGS})_m^*$.

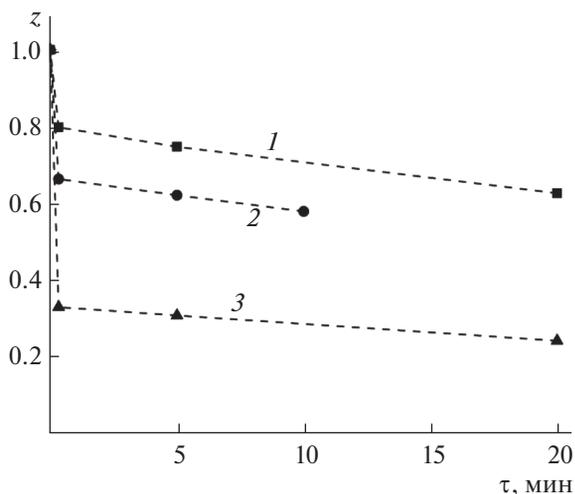


Рис. 4. Изменение соотношения $z = \frac{[\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+]}{C_{\text{Au}}^0}$ во времени в ходе реакции с глутатионом. $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}^0$: 1 — 0.60, 2 — 1.0, 3 — 2.0. $C_{\text{Au}} = (9.09\text{--}9.90) \times 10^{-4}$ М, pH 6.70, $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М.

Эксперименты с $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ проводили аналогично. Раствор имел pH 6.70 (фосфатный буфер, $C_{\text{буф}} = 0.02$ М) и $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М. Несмотря на заметное замедление процесса принципиальных отличий не отмечено (рис. 3б). Для $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} < 2$ УФ-спектр раствора, записанный в ходе протекания процесса, являлся суммой спектров $(\text{AuGS})^*$, $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ и phen, причем наблюдавшееся значение $[(\text{AuGS})^*]$ было близким к ожидаемому ($C_{\text{GS}}/2$) и далее изменялось медленно (рис. 4). Так, при $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$ М и $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} = 0.6$ через 20 с, 5 мин и 20 мин концентрация $[\text{AuGS}^*]$ составляла 3.1×10^{-4} , 3.3×10^{-4} и 3.7×10^{-4} М соответственно. Выделения осадков не наблюдалось. При всех соотношениях $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}}$ скорость на начальном этапе была высокой.

В то же время быстрое полное восстановление $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ до золота(I) происходило только при $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} > 4$. До этих соотношений, несмотря на быстрый начальный процесс и, казалось бы, избыток тиола, в спектрах наблюдалось присутствие заметного, медленно изменяющегося количества $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$. Например, при $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} = 2$ его доля от C_{Au} составляла 30% через 20 с и 20% через 20 мин. На наш взгляд, есть две причины такого замедления. Во-первых, это быстрый процесс взаимодействия образовавшейся в результате окисления сульфеновой кислоты со свободным тиолом: $\text{GSON} + \text{GSH} = \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O}$. Во-вторых, это образование бис-комплекса $\text{Au}(\text{GS}^*)_2$, влияние которого в нейтральной и щелочной области воз-

растает (см. выше). Оба этих фактора приводят к снижению концентрации свободного тиола и, следовательно, к замедлению процесса восстановления золота(III).

Дополнительно было установлено, что введение избыточного phen, по крайней мере до $C_{\text{phen}}/C_{\text{Au}} = 2$, не влияет на скорости процессов.

Взаимодействие AuCl_2^- с phen

Исходный раствор, содержащий AuCl_2^- , готовили восстановлением AuCl_4^- сульфитом натрия. К полученным растворам ($C_{\text{Au}} = 1 \times 10^{-3}$ М, pH 3.0 и 7.0, $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М) добавляли раствор phen до концентрации $C_{\text{phen}} = (0.6\text{--}1) \times 10^{-3}$ М. В растворе сразу появлялись розово-желтые хлопья, которые темнели и переходили в коричневые мелкие частицы. Для pH 7.0 спектр отфильтрованного раствора показал наличие в нем комплекса золота(III) $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ с концентрацией, приблизительно вдвое меньшей исходной C_{Au} . На наш взгляд, основная причина наблюдаемого явления — диспропорционирование золота(I). Обычно процесс $3\text{AuCl}_2^- \leftrightarrow 2\text{Au}^0 + \text{AuCl}_4^- + 2\text{Cl}^-$ с $\lg K = 7.5$ эффективно тормозится введением NaCl при условии, что $C_{\text{Au}} < 10^{-2}$ М и pH ≥ 3 . Однако введение phen приводит к образованию из AuCl_4^- намного более устойчивых $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$ или $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$, что сильно ускоряет диспропорционирование и ведет к выделению золота(0). Само же золото(I) не способно образовывать хелаты с phen, а устойчивость его комплексов с аминами типа Py-Au-Cl мала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ступенчатое замещение Cl^- на OH^- в $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$ с образованием $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ протекает достаточно быстро — при pH 6.7 и $[\text{Cl}^-] = 0.2$ М требуется менее 1 ч. При таких же условиях замещение phen на OH^- или Cl^- в $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ не происходит.

Комплексы $\text{Au}(\text{phen})\text{Cl}_2^+$ и $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ быстро восстанавливаются глутатионом. Как показывают полученные данные, значительных отличий от аналогичного процесса с участием AuCl_4^- нет. Основными продуктами восстановления являются тиолатные комплексы золота(I) $(\text{AuGS})_m^*$ и $\text{Au}(\text{GS}^*)_2$ (в нейтральной и щелочной среде). Если GSH взят в недостатке, то наряду с $(\text{AuGS})_m^*$ образуются и менее устойчивые ком-

плексы золота(I), такие как AuCl_2^- и комплексы с окисленными формами глутатиона — остатками сульфидной и сульфоновой кислот в качестве лигандов. В хлоридной среде эти комплексы устойчивы продолжительное время (обычно несколько часов), однако впоследствии могут диспропорционировать с выделением металлического золота. Если GSH взят в избытке, то золото(III) количественно переходит в тиолатные комплексы, а продуктом окисления GSH является его дисульфид. В биологических экспериментах глутатион присутствует в большом избытке, причем его концентрация в клетках близка к использованной в настоящей работе. Поэтому можно ожидать, что рассматриваемые комплексы золота(III) в течение непродолжительного времени перейдут в устойчивые тиолатные комплексы золота(I).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radisavljevic' S., Petrovic' B. // *Front. Chem.* 2020. V. 8. P. 379. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00379>
2. Alhoshani A., Sulaiman A.A.A., Sobeai H.M.A. et al. // *Molecules.* 2021. V. 26. P. 3973. <https://doi.org/10.3390/molecules26133973>
3. Ott I. // *Coord. Chem. Rev.* 2009. V. 253. P. 1670. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.02.019>
4. Gabbiani C., Casini A., Messori L. // *Gold Bull.* 2007. V. 40. P. 73. <https://doi.org/10.1007/BF03215296>
5. Casini A., Kelter G., Gabbiani C. et al. // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2009. V. 14. P. 1139. <https://doi.org/10.1007/s00775-009-0558-9>
6. Cinellu M.A., Maiore L., Manassero M. et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2010. V. 1. P. 336. <https://doi.org/10.1021/ml100097f>
7. Guidi F., Puglia M., Gabbiani C. et al. // *Mol. Biosyst.* 2012. V. 8. P. 985. <https://doi.org/10.1039/c1mb05386h>
8. Landini I., Lapucci A., Pratesi A. et al. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 96062. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21708>
9. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // *J. Solution Chem.* 2020. V. 49. P. 583. <https://doi.org/10.1007/s10953-020-00994-0>
10. Harned H.S., Owen B.B. *The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions.* N.Y.: Reinhold, 1950.
11. Block B.P., Bailar J.C. // *J. Am. Chem. Soc.* 1951. V. 73. P. 4722. <https://doi.org/10.1021/ja01154a071>
12. Gorini G., Magherini F., Fiaschi T. et al. // *Biomedicines.* 2021. V. 9. P. 871. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080871>
13. Massai L., Zoppi C., Cirri D. et al. // *Front. Chem.* 2020. V. 8. P. 581648. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.581648>
14. Casini A., Cinellu M.A., Minghetti G. et al. // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 5524. <https://doi.org/10.1021/jm060436a>
15. Миронов И.В., Цвелодуб Л.Д. // *Журн. неорганической химии.* 2001. Т. 46. № 1. С. 154. [Mironov I.V., Tsvelodub L.D. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2001. V. 46. № 1. P. 143.]
16. Abbate F., Orioli P., Bruni B. et al. // *Inorg. Chim. Acta.* 2000. V. 311. P. 1. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)00299-1](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)00299-1)
17. Миронов И.В., Харламова В.Ю. // *Журн. неорганической химии.* 2020. Т. 65. № 3. С. 391. [Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 3. P. 420. <https://doi.org/10.1134/S0036023620030092>]
18. Миронов И.В., Цвелодуб Л.Д. // *Журн. неорганической химии.* 2000. Т. 45. № 4. С. 706. [Mironov I.V., Tsvelodub L.D. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2000. V. 45. № 4. P. 633.]
19. Jocelyn P.C. // *Eur. J. Biochem.* 1967. V. 2. P. 327. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1967.tb00142.x>
20. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // *Inorg. Chim. Acta.* 2021. V. 525. P. 120500. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120500>