

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИПИРИДИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЗОЛОТА(III)
С АНИОНАМИ ТИОЛСОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ© 2023 г. И. В. Миронов^{a, *}, В. Ю. Харламова^a, Ц. Ху^b^aИнститут неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
пр-т Академика Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090 Россия^bНовосибирский национальный исследовательский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090 Россия

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

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 28.09.2022 г.

Принята к публикации 03.10.2022 г.

Исследованы равновесия ступенчатого замещения $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+ + \text{OH}^- = \text{Au}(\text{bipy})\text{ClOH}^+ + \text{Cl}^-$ и $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+ + 2 \text{OH}^- = \text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+ + 2 \text{Cl}^-$ в водном растворе при $t = 25^\circ\text{C}$ и $I = 0.2 \text{ M}$ (NaCl), $\lg\beta_1 = 9.22$, $\lg\beta_2 = 16.61$. Для бипиридных комплексов $\text{Au}(\text{bipy})\text{X}_2^+$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OH}$) при pH 2.0 и 7.4 исследованы редокс-взаимодействия с анионами тиолсодержащих кислот (глутатион, цистеин, тиомалат). Во всех случаях на начальном этапе наблюдалось быстрое восстановление золота(III) до золота(I) с одновременным высвобождением бипиридила. Детальный анализ УФ-спектров показал, что основным продуктом восстановления золота(III) являются высокоустойчивые тиолатные комплексы золота(I). Наличие дальнейших более медленных стадий зависит от исходного соотношения тиола к золоту.

Ключевые слова: азотсодержащие лиганды, комплексообразование, глутатион, цистеин, тиомалат

DOI: 10.31857/S0044457X22601651, **EDN:** JDZGEF

ВВЕДЕНИЕ

Комплексы золота представляют собой интересный и важный класс соединений, имеющих широкое практическое применение, в частности, они используются при синтезе и функционализации наночастиц [1, 2] и особенно в медицине [3–6]. Комплексы золота(III) оказывают сильное ингибирующее действие на рост клеток и являются перспективными противоопухолевыми препаратами. Однако практическое использование комплексов золота(III) и золота(I), особенно в физиологических условиях, неминуемо сопряжено с их взаимодействием с компонентами окружающей среды, например с тиолсодержащими кислотами (RS): цистеином, дипептидами на его основе, глутатионом и т.д. В то же время процессы с участием комплексов золота(III) и тиолов изучены недостаточно. Два важнейших вида таких процессов – замещение лигандов без изменения степени окисления и редокс-превращения – часто не являются медленными. В работах [7, 8] подробно рассмотрено взаимодействие AuCl_4^- с тиомалатом (TM) и фенантролиновых комплексов золота(III) с глутатионом (GSH). В настоящей рабо-

те изучены бипиридные комплексы $\text{Au}(\text{bipy})\text{X}_2^+$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OH}$), которые также много были испытаны в качестве противоопухолевых средств и имеют характеристики, близкие к характеристикам фенантролиновых комплексов [4, 9]. Помимо исследований с GSH изучены взаимодействия $\text{Au}(\text{bipy})\text{X}_2^+$ с тиомалатом и цистеином при pH 2 и 7.4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали раствор HAuCl_4 [10], хлористый натрий (ос. ч.), соляную кислоту (фиксанал), фосфатный буфер с pH 6.86 (фиксанал), L-глутатион восстановленный (АО “Вектон”, Россия, >98%), L-цистеин (“Реахим”, Россия, >98%), меркаптоянтарную (тиояблочную, H_3TM) кислоту (TCI, Япония, >98%, рацемат), 2,2'-бипиридил (Reanal, Венгрия, ч. д. а.), 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).

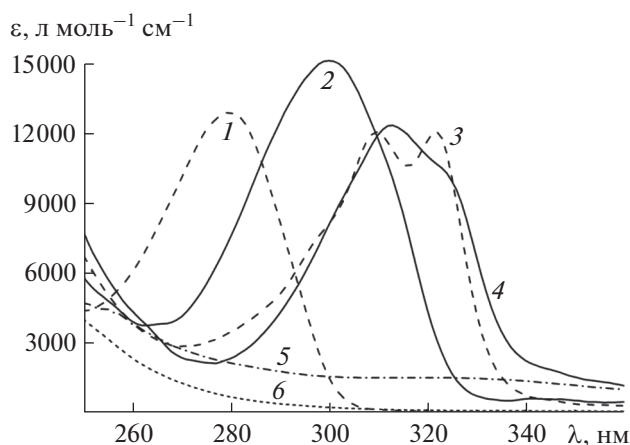


Рис. 1. УФ-спектры поглощения форм: 1 – bipy , 2 – Nbipy^+ , 3 – $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$, 4 – $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$, 5 – $(\text{AuGSH})_m$, 6 – $\text{Au}(\text{GSH})_2$.

Все эксперименты проводили при 25°C (водяной термостат U2) и $I = 0.20 \text{ M}$ (NaCl), что близко к составу физиологического раствора.

Комплекс $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ получали в растворе. Раствор, содержащий щелочь NaOH ($0.75 \cdot C_{\text{Au}}$) и бипиридил ($1.1 \cdot C_{\text{Au}}$), нагревали почти до кипения, затем к нему добавляли раствор HAuCl_4 . Использование щелочи необходимо во избежание перехода основной части bipy в Nbipy^+ , что сильно замедлило бы дальнейшее замещение. Избыток bipy (10%) применяли для того, чтобы при дальнейшем замещении Cl^- на OH^- гарантированно сохранить bipy во внутренней сфере. В ходе процесса замещения Cl^- в AuCl_4^- на bipy образуется промежуточный продукт – желтый осадок двойной соли $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2 \cdot \text{AuCl}_4$ [11, 12]. Поэтому раствор нагревали почти до кипения в течение 1 ч до полного растворения осадка. После охлаждения на основании разницы масс растворов до и после нагревания компенсировали потерю воды. Полученные таким образом растворы ($C_{\text{Au}} = 8.75 \times 10^{-3} \text{ M}$) использовали в качестве исходных для дальнейших исследований. Каких-либо изменений их внешнего вида и УФ-спектров не наблюдалось, по крайней мере в течение нескольких месяцев.

Комплекс $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ в растворе получали из $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ замещением 2Cl^- на 2OH^- после выдерживания в среде фосфатного буфера с pH 7.4 не менее 1 ч.

Растворы тиолов готовили непосредственно перед экспериментами из сухих реактивов.

Измерения pH проводили при помощи стеклянного комбинированного электрода ЭСК 10301/7 (прибор Radelkis OP-208). Время установления

потенциала составляло не более 5 мин. Электрод калибровали по растворам сильной кислоты HCl в 0.2 M NaCl , т.е. измеряемые величины pH были равны $-\lg[\text{H}^+]$. Необходимое для расчетов ионное произведение воды при 25°C и 0.2 M NaCl составляло $\lg K_w = 13.76$ [13]. Исходный фосфатный буфер (pH 6.86) доводили до pH 7.4 добавлением щелочи; для pH 2.0 использовали HCl .

Спектры поглощения записывали на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр) в диапазоне длин волн 220–400 нм, $l = 0.1\text{--}1 \text{ см}$, раствор сравнения – вода. В кинетических экспериментах к раствору, содержащему комплекс золота(III), 0.2 M NaCl , а также буфер (0.02 M) или HCl (0.01 M), добавляли рассчитанный объем тиола, быстро перемешивали и начинали сканирование спектров через определенные промежутки времени. Мертвое время составляло 10–15 с. В большинстве случаев $C_{\text{Au}} = (0.50\text{--}1.0) \times 10^{-3} \text{ M}$, соотношение $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}} = 0.6\text{--}5.0$. Несколько экспериментов выполнено при $C_{\text{Au}} = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ и $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 50$.

Определение констант замещения из экспериментальной функции образования проводили согласно [8]. Идентификацию продуктов превращения комплексов золота(III) в редокс-процессе осуществляли по УФ-спектрам. Для этого экспериментальный спектр полученного раствора $A(\lambda_i)$ разлагали на вклады от бипиридила и возможных комплексов золота(III) и золота(I), все спектры которых $\varepsilon_{ij}(\lambda_i)$ были получены независимо: $\{A(\lambda_i)/l = \sum \varepsilon_{ij}(\lambda_i)C_j\}$, см. рис. 1, а также [7, 10, 14].

Разложение проводили при помощи множественной регрессии, определяемые коэффициенты – концентрации форм. Разложение считали приемлемым, если стандартное отклонение аппроксимации было соизмеримо с приборной погрешностью измерения оптической плотности и не превышало 0.01. Формы неокисленных тиолов также учитывались, если имели заметный вклад в поглощение. Окисленные формы тиолов незначительно поглощают в более коротковолновой области [7]. Пример разложения для одного из растворов показан на рис. 2. Данный спектр хорошо описывается суммой спектров $(\text{AuGSH})_m$, $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ и bipy .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Замещение Cl^- на OH^- в $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$

При увеличении pH раствора комплекс золота(III) с 2,2'-бипиридилем $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$

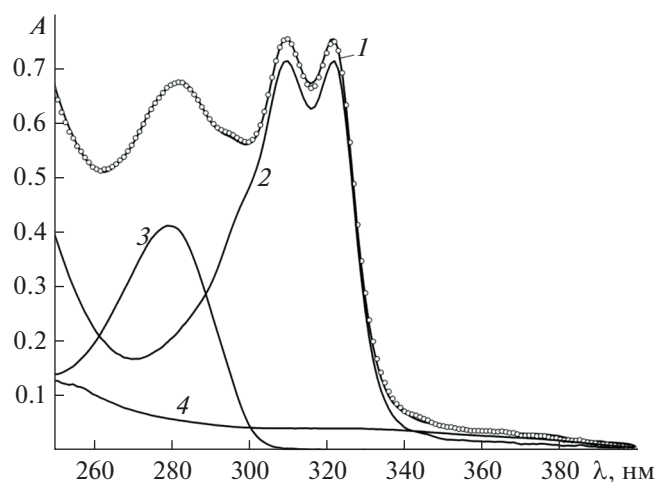
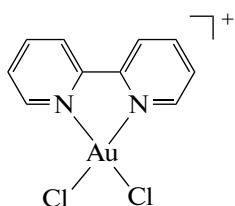
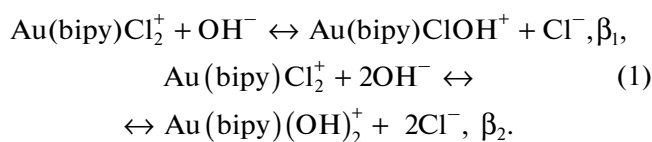


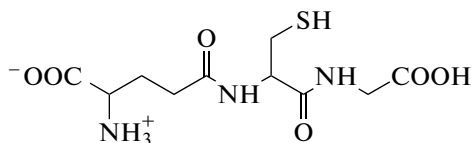
Рис. 2. Разложение экспериментального спектра на вклады форм. $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$ М, $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 1/1$, pH 7.4, $l = 0.1$ см, $\tau = 13$ с (время после смешения). Спектры: 1 – экспериментальный, 2 – $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$, 3 – bipy , 4 – $(\text{AuGSH})_m$, кружки – сумма спектров 2–4. Стандартное отклонение аппроксимации $s = 0.005$.



подвергается ступенчатому замещению:



Равновесия замещения Cl^- на OH^- в $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ изучали рН-метрически согласно [8]. Предвари-



способны легко восстанавливать комплексы золота(III). Реакции обычно нестехиометричны, и получается набор окисленных форм тиола от дисульфида RSSR до сульфоновой кислоты RSO_3H [7]. В условиях большого избытка тиола преобладает дисульфид. Именно эта ситуация реализуется в медицинских экспериментах. В физиологических условиях концентрация GSH составляет в цитоплазме 1×10^{-3} М и выше. В плазме крови кон-

тельно была определена константа протонирования бипиридила: $K_{1\text{H}} = (3.02 \pm 0.07) \times 10^4$. Вторая константа $K_{2\text{H}} = 35$ [15] может оказывать влияние только при более низких значениях рН по сравнению с использованными в данной работе. Затем раствор, содержащий $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$, с исходным рН 3.0 и $C_{\text{NaCl}} = 0.2$ М титровали NaOH . Интервалы времени между добавками порций щелочи составляли 10 мин, хотя изменения потенциала занимали меньшее время. Экспериментальные и рассчитанные для полученных значений $\lg \beta_1 = 9.22$, $\lg \beta_2 = 16.61$ величины функции образования:

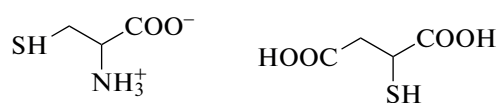
$$\begin{aligned} n_{\text{экс}}^* &= (C_{\text{OH}} - C_{\text{H}}^0 + \alpha_{\text{Hbipy}} C' + [\text{H}^+]) / C_{\text{Au}}, \\ n_{\text{расч}}^* &= (\beta_1 X + 2\beta_2 X^2) / (1 + \beta_1 X + \beta_2 X^2) \end{aligned} \quad (2)$$

показаны на рис. 3. В выражениях (2) $\alpha_{\text{Hbipy}} \cdot C'$ – добавка, обусловленная присутствием в растворе избытка ($C' = 0.1 C_{\text{Au}}$) бипиридила, $\alpha_{\text{Hbipy}} = (K_{1\text{H}}[\text{H}^+] + 2K_{2\text{H}}K_{1\text{H}}[\text{H}^+]^2) / (1 + K_{1\text{H}}[\text{H}^+] + K_{2\text{H}}K_{1\text{H}}[\text{H}^+]^2)$, $X = [\text{OH}^-]/[\text{Cl}^-]$, $[\text{OH}^-] = K_w/[\text{H}^+]$, $[\text{Cl}^-] = C_{\text{NaCl}}$, поскольку $C_{\text{Cl}} \gg C_{\text{Au}}$.

Как следует из этих данных, в физиологических условиях (рН 7.4, $C_{\text{NaCl}} = 0.16$ М) основной формой бипиридинного комплекса золота(III) и лиганда являются $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ и bipy . При рН 2.0, наоборот, основные формы – $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ и Hbipy^+ . УФ-спектры комплексов и лигандов имеют высокую интенсивность в максимумах (приблизительно вдвое ниже, чем для phen) и значительное различие по положению (рис. 1).

Редокс-взаимодействие $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ и $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ с тиолами

Глутатион (GSH), L -цистеин (Cys) и тиома-лат (TM)



центрация свободных тиолов (Cys , GSH , дипептиды цистеина) резко ниже – около 1.5×10^{-5} М, однако высокой ($(6-8) \times 10^{-4}$ М) является концентрация неокисленного цистеина (Cys-34) в составе альбумина. При этом допустимая концентрация золота составляет $\sim 1 \times 10^{-5}$ М. Таким образом, тиол присутствует в большом избытке.

Золото(III) может восстанавливаться до золота(I) и золота(0). Однако в присутствии тиолатов

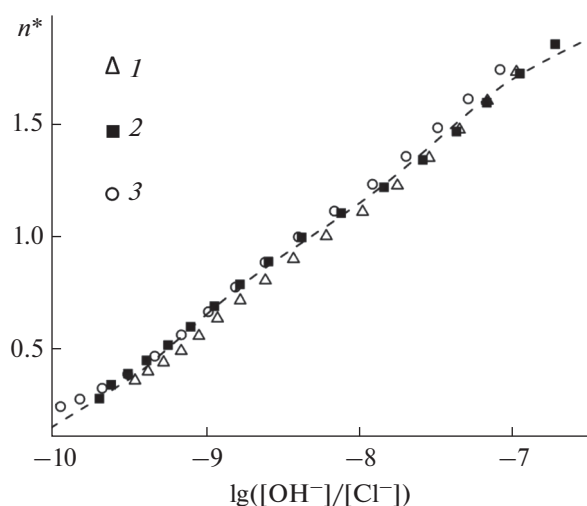


Рис. 3. Функция образования – зависимость n^* от $\lg([\text{OH}^-]/[\text{Cl}^-])$. $C_{\text{Au}} = 5 \times 10^{-4}$ (1); 1×10^{-3} (2); 2×10^{-3} М (3). Символы – эксперимент, штриховая линия – расчетные данные.

и хлорид-ионов восстановление надолго стабилизируется на этапе золота(I). В своих экспериментах по восстановлению тиолами в присутствии 0.2 М NaCl мы никогда не видели появления золота(0). Золото(I) способно образовывать два вида тиолатов: полимерные $\text{Au}_m(\text{RS})_n$ с фрагментом $\text{Au}-\text{S}(\text{R})-\text{Au}$ и $m \sim n$ при недостатке тиола, а также обычные бис-комплексы $\text{Au}(\text{RS})_2$ при его избытке. Из-за возрастания протонирования тиольной группы лиганда при движении в кислую область доля бис-комплексов сильно снижается, однако при pH 7–7.4 и большом избытке тиола бис-комплексы полностью доминируют над полимерами. В полимерном комплексе с GSH степень полимеризации (m) неизвестна. Для ТМ основной полимерный комплекс – циклический тетрамер, $m = 4$ [16]. Хотя тиомалат сам не присутствует в организме, он входит в состав препарата миокризина, широко применяемого в терапии ревматоидного артрита. В случае цистеина полимерный комплекс AuHCys^0 представляет собой очень мелкий и чрезвычайно плохо растворимый белый осадок. Тиолаты золота(I) имеют очень высокие константы устойчивости. В зависимости от pH все комплексы и лиганды могут образовывать множество протонированных форм благодаря наличию $-\text{COO}^-$ и $-\text{NH}_2$ -групп, которые не заняты в координации, но способны присоединять ионы H^+ . Чтобы не отвлекаться на детали, связанные с разным протонированием форм, в дальнейшем мы будем использовать общепринятые обозначения, опуская заряд и имея в виду, что они относятся к сумме форм разной степени

протонирования, например, $\text{GSH} = \sum \text{GSH}_i^{i-3}$ или $\text{Au}(\text{TM})_2 = \sum \text{Au}(\text{TM})_2 \text{H}_i^{i-5}$.

Редокс-процесс взаимодействия золота(III) с тиолами может включать несколько стадий, две из которых являются основными: 1) замещение лиганда в комплексе золота(III) на тиолат; 2) внутрисферный редокс-процесс, приводящий к восстановлению золота(III) до золота(I) и двухэлектронному окислению тиолатата. В большинстве известных примеров [7, 8, 17], а также в данной работе эти стадии являются достаточно быстрыми. Например, для замещения лигандов (скорость имеет обычный общий второй порядок), по данным [17], при $C_{\text{RS}} \sim 1 \times 10^{-3}$ М величина $\tau_{1/2} \sim 0.01-0.1$ с, а для редокс-процесса она приблизительно на порядок больше. Подробности внутрисферного редокс-процесса неизвестны. Для схожих процессов взаимодействия золота(III) с сульфидами и платины(IV) с физиологическими тиолами [18] экспериментально показано, что скорость этой стадии имеет не обычный первый, а второй порядок (дополнительный по тиолу). Несмотря на многочисленные попытки, общепринятого объяснения этому факту нет. Другая особенность состоит в том, что редокс-процесс практически не идет в безводных растворителях [19]. Это согласуется с тем, что внутрисферный тиолат, потеряв два электрона, переходит в анион сульфеновой кислоты ($\text{RS}^- - 2e^- + \text{H}_2\text{O} = \text{RSO}^- + 2\text{H}^+$). Отметим также, что даже при избытке золота(III) тиол обычно не расходуется полностью на окисление, а значительная часть его идет на комплексообразование с образующимся золотом(I), что обусловлено очень высокой устойчивостью этих комплексов. Таким образом, на стадии редокс-процесса даже при недостатке тиола образуется не только его окисленная форма, но и соизмеримое количество полимерного $\text{Au}_m(\text{RS})_n$. Помимо основных стадий 1 и 2 возможны и другие. При большом избытке тиола процесс фактически завершается: основная окисленная форма тиола – дисульфид ($\text{RSON} + \text{RSH} = \text{RSSR} + \text{H}_2\text{O}$), основная форма золота – тиолатный бис-комплекс золота(I) $\text{Au}(\text{RS})_2$ в нейтральной и щелочной области, полимерный $\text{Au}_m(\text{RS})_n$ – в кислой. При недостатке тиола оставшееся после стадий 1 и 2 золото(III) продолжает более медленно восстанавливаться продуктами неполного окисления тиола (RSON и RSO_2H), которые постепенно переходят в сульфоновую кислоту RSO_3H , и тиолом из состава образовавшегося полимера $\text{Au}_m(\text{RS})_n$.

На рис. 4 показаны спектры двух растворов, содержащих изначально $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ при pH 2.0 и $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}} = 1$, через 1 мин после добавления ТМ и GSH.

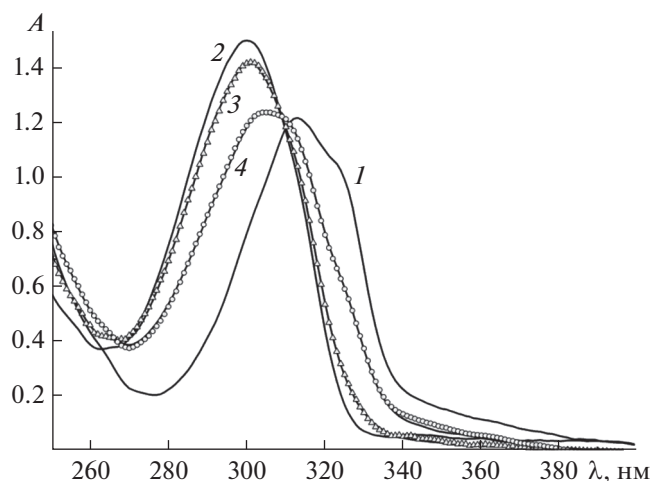


Рис. 4. Изменение УФ-спектра раствора при редокс-взаимодействии $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ с ТМ (3) и GSH (4) для $\tau = 1$ мин, $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$ М, $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}} = 1/1$, pH 2.0, $l = 0.1$ см. 1 – исходный комплекс, 2 – Hbipy^+ .

Сразу после смешения происходит резкое смещение максимума спектра комплекса в сторону свободного лиганда, что свидетельствует о его высвобождении и, следовательно, восстановления золота(III) до золота(I). Отметим, что образование комплексов золота(I) с bipy нехарактерно. Здесь же показано соответствие между экспериментальным спектром (сплошная линия) и линейной комбинацией спектров возможных компонентов $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$, Hbipy^+ и Au_mTM_m или Au_mGSH_m (значки). В обоих случаях стандартное отклонение аппроксимации равно 0.005 (150 точек), следовательно, именно эти компоненты являются основными продуктами в данных условиях. На рис. 5 показаны изменения концентрации комплекса $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ во времени (кинетический профиль) при pH 2.0 для разных соотношений $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$.

Следует отметить значительное резкое изменение концентрации комплекса золота(III) на самом начальном этапе. Наблюдаемая картина полностью аналогична взаимодействиям $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ [8]. Напомним, однако, что основная часть превращений (стадии 1 и 2, см. выше) протекает за время $\tau < 10$ с и распознается в нашем исследовании только по продуктам. Поэтому эти диаграммы (рис. 4) отражают в основном процессы восстановления $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ по дополнительным маршрутам, например, под действием недоокисленных форм тиола. Можно отметить, что, как и в работе [7], с ростом pH эти процессы заметно замедляются, хотя исходные изменения остаются быстрыми. Так, в отличие от pH 2.0 (рис. 5), при pH 7.4 после быст-

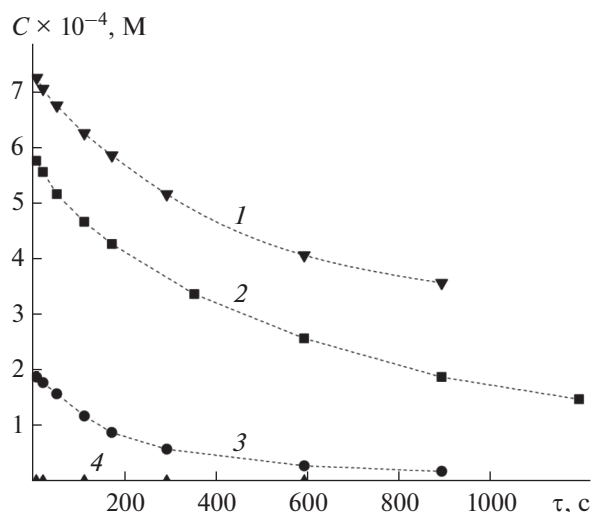


Рис. 5. Кинетический профиль $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$. pH 2.0, $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$: 1 – 0.6/1, 2 – 1/1, 3 – 2/1, 4 – 5/1.

рого протекания реакции в первые секунды далее концентрация комплекса $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2$ не изменяется, по крайней мере в течение 15 мин. Однако более подробный анализ влияния pH пока невозможен, поскольку он влияет на всех участников процесса (комплекс, тиол и его формы).

Для этих же условий замена GSH на ТМ приводит лишь к небольшому ускорению процесса. Однако значительных различий в рассматриваемых редокс-процессах не наблюдается. При этом, в отличие от цистеина и GSH, в молекуле ТМ нет аминогруппы, поэтому ее влияние на рассматриваемые редокс-процессы отсутствует.

В условиях, близких к используемым в медицинских экспериментах ($C_{\text{Au}} = 2.0 \times 10^{-5}$ М, $C_{\text{GSH}} = 1.0 \times 10^{-3}$ М, pH 7.4, 0.2 М NaCl), никаких качественных отличий не наблюдается. Из-за очень большого избытка GSH уже менее чем через 13 с редокс-процесс полностью заканчивается. В спектре раствора фиксируются только bipy и $\text{Au}(\text{GSH})_2$, а исходный комплекс $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ отсутствует (рис. 6).

Использование цистеина в большинстве случаев ведет к образованию мутных растворов вследствие выделения полимерного AuHCys^0 . Таким образом, появление белой мути свидетельствует о протекании процесса восстановления золота(III) до золота(I). При небольшом количестве мути в тонкой кювете съемка спектров возможна несмотря на искажения. Эти эксперименты также не показали качественных отличий. Для небольших соотношений $C_{\text{Cys}}/C_{\text{Au}}$ быстрый начальный процесс сменялся более медленным до-

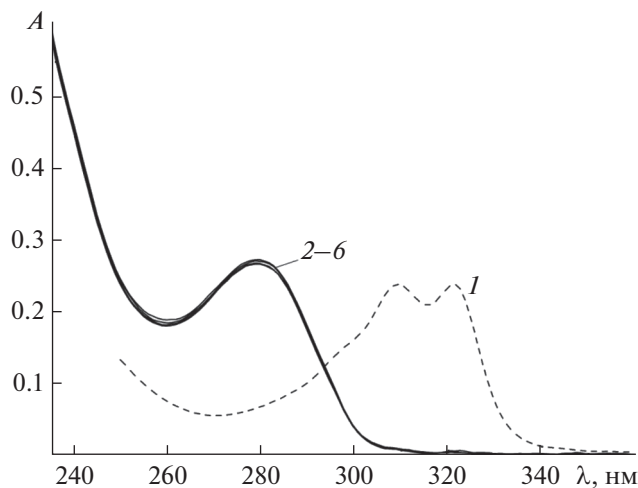


Рис. 6. Изменение УФ-спектров поглощения при взаимодействии $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ с глутатионом. $C_{\text{Au}} = 2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 50/1$, pH 7.4, $l = 1 \text{ cm}$. $\tau = 0$ (1), 13 (2), 30 с (3), 1 (4), 3 (5), 10 мин (6).

восстановлением золота(III) под действием недоокисленных форм цистеина (рис. 7).

При более высоких соотношениях ($C_{\text{Cys}}/C_{\text{Au}} \geq 5$) и pH 7.4 основной формой золота(I) является растворимый бис-комплекс $\text{Au}(\text{Cys})_2$ и муть не возникает. Как и в случае GSH и ТМ, в этих условиях происходит быстрое и количественное восстановление золота(III) до золота(I) (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редокс-процессы взаимодействия бипиридинных комплексов золота(III), $\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2^+$ и $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ с тиолами не имеют каких-либо качественных отличий от процессов с участием аналогичных фенантролиновых комплексов и AuCl_4^- ни по набору стадий, ни по продуктам. Кроме того, при взаимодействии бипиридинных комплексов золота(III) с разными тиолами также никаких качественных отличий не наблюдается.

Во всех случаях за короткое время происходят стадии замещения и внутрисферного редокс-процесса, а дальнейшее протекание процесса закономерно зависит от соотношения $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}}$. Близким является и общее время процессов. В то же время редокс-взаимодействие комплексов золота(III) с анионами тиолсодержащих кислот является важнейшим процессом в медицинском применении комплексов золота(III), приводящим к полному изменению исходного комплекса и превращению его в тиолатный комплекс золота(I). Лигандами в этом комплексе являются тиолаты из окружающей среды. При этом комплексы зо-

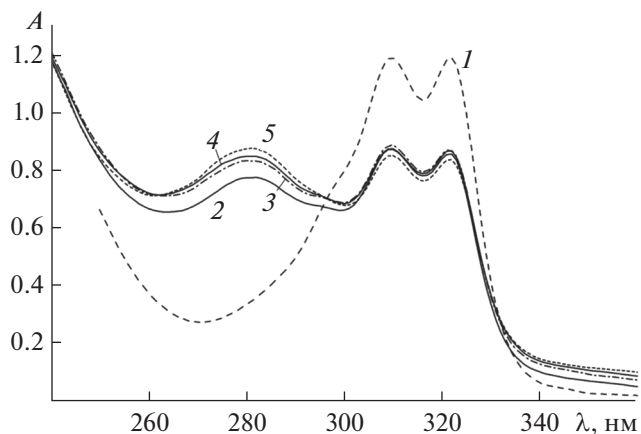


Рис. 7. Изменение УФ-спектров поглощения при взаимодействии $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ с цистеином. $C_{\text{Au}} = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$, $C_{\text{Cys}}/C_{\text{Au}} = 1/1$, pH 7.4, $l = 0.1 \text{ cm}$. $\tau = 0$ (1), 12 (2), 30 с (3), 3 (4), 15 мин (5).

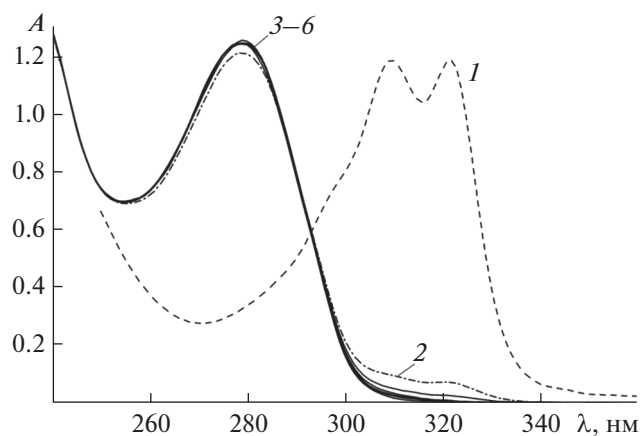


Рис. 8. Изменение УФ-спектров поглощения при взаимодействии $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ с цистеином. $C_{\text{Au}} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{Cys}}/C_{\text{Au}} = 5/1$, pH 7.4, $l = 1 \text{ cm}$. $\tau = 0$ (1), 15 (2), 30 с (3), 2 (4), 3 (5), 5 мин (6).

лота(I) способны к очень быстрому обмену лигандами. Таким образом, все особенности исходного комплекса утрачиваются. Это показывают и результаты выполненной работы: когда тиол присутствует в большом избытке (рис. 6), $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2^+$ и $\text{Au}(\text{phen})(\text{OH})_2^+$ менее чем за 10 с превращаются в обычные тиолатные, возможно, смешанные бис-комплексы золота(I). В связи с этим напрашивается вывод, что именно тиолатные комплексы золота(I) типа $\text{Au}(\text{RS})_2$ обеспечивают высокую противоопухолевую активность, а не комплексы золота(III). При этом высокая активность золота многократно проверена и сомнений не вызывает.

Таким образом, вместо синтеза множества новых комплексов золота(III) и проверки их на активность, возможно, целесообразнее обратить большее внимание на обычные тиолатные комплексы золота(I), к тому же методики их синтеза хорошо известны. Если же идти по пути получения все новых комплексов золота(III), то встает вопрос, на который нет ясного ответа: какое свойство комплекса золота(III) следует считать положительным для усиления противоопухолевых свойств, т.е. требуется ориентир, позволяющий понять, в каком направлении развивать синтез. Так, существует мнение, что позитивным является медленное взаимодействие полученного комплекса с восстановителями. Однако комплексы $\text{Au}(\text{phen})\text{X}_2^+$ и $\text{Au}(\text{bipy})\text{X}_2^+$ взаимодействуют с тиолами быстро, но при этом проявляют хорошие цитотоксические свойства (низкие IC_{50}) [4, 9, 20–22].

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. *Brinas R.P., Hu M., Qian L. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130. P. 975.
<https://doi.org/10.1021/ja076333e>
2. *Corthey G., Giovanetti L.J., Ramallo-Lopez J.M. et al.* // ACS Nano. 2010. V. 4. P. 3413.
<https://doi.org/10.1021/nn100272q>
3. *Brown D.H., Smith W.E.* // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1980. P. 217.
4. *Gabbiani C., Casini A., Messori L.* // Gold Bull. 2007. V. 40. P. 73.
<https://doi.org/10.1007/BF03215296>
5. *Radisavljević S., Petrović B.* // Front. Chem. 2020. V. 8. P. 379.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00379>
6. *Alhoshani A., Sulaiman A.A.A., Sobeah H.M.A. et al.* // Molecules. 2021. V. 26. P. 3973.
<https://doi.org/10.3390/molecules26133973>
7. *Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // Inorg. Chim. Acta. 2021. V. 525. P. 120500.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120500>
8. *Миронов И.В., Харламова В.Ю.* // Журн. неорганической химии. 2022. Т. 67. № 7. С. 972.
9. *Nobili S., Mini E., Landini I. et al.* // Med. Res. Rev. 2010. V. 30. № 3. P. 550.
<https://doi.org/10.1002/med.20168>
10. *Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // J. Solution Chem. 2020. V. 49. P. 583.
<https://doi.org/10.1007/s10953-020-00994-0>
11. *Ахмадулина Н.С., Чураков А.В., Ретивов В.М и др.* // Коорд. химия. 2012. Т. 38. № 9. С. 611.
12. *Avdeeva V.V., Vologzhanina A.V., Kubasov A.S. et al.* // Inorganics. 2022. V. 10. P. 99.
<https://doi.org/10.3390/inorganics10070099>
13. *Harned H.S., Owen B.B.* The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions. N.Y.: Reinhold, 1950.
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. *Jakusch T., Buglyó P., Tomaz A.I. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2002. V. 339. P. 119.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)00919-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)00919-2)
16. *LeBlanc D.J., Smith R.W., Wang Z. et al.* // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1997. V. 18. P. 3263.
<https://doi.org/10.1039/A700827I>
17. *Đurović M.D., Bugarić Ž.D., Heinemann F.W., Eldik R.* // Dalton Trans. 2014. V. 43. P. 3911.
<https://doi.org/10.1039/C3DT53140F>
18. *Liu Y., Tian H., Xu L. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. P. 5660.
<https://doi.org/10.3390/ijms20225660>
19. *Brown D.H., Paton M., Smith W.E.* // Inorg. Chim. Acta. 1982. V. 66. P. L51.
20. *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>
21. *Messori L., Marcon G., Orioli P.* // Bioinorg. Chem. Appl. 2003. V. 1. № 2. P. 177.
<https://doi.org/10.1155/S1565363303000141>
22. *Marcon G., Carotti S., Coronello M. et al.* // J. Med. Chem. 2002. V. 45. P. 1672.
<https://doi.org/10.1021/jm010997w>