

УДК 544.341.2.001.24+546.591

О ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСАХ ЗОЛОТА(I) С ГЛУТАТИОНОМ
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ© 2024 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 11.04.2024 г.

После доработки 28.05.2024 г.

Принята к публикации 31.05.2024 г.

Исследованы процессы с участием глутатионатных комплексов золота(I) в водном растворе при $t = 25^\circ\text{C}$ и $I = 0.2\text{ M}$ (NaCl) в интервале pH 7.20–6.06 ($C_{\text{Au}} = (5-10) \times 10^{-4}\text{ M}$). С помощью масс-спектрометрии показано, что при $C_{\text{GS}} > C_{\text{Au}}$ помимо мономерной $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ могут существовать полимерные формы $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$, а также $\text{Au}_n(\text{GS})_{n+1}^*$, где $n \leq 4$, символ * означает сумму форм разной степени протонирования. Согласно УФ-спектроскопии, в интервале $0.5 < C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} < 3$ для описания всех спектров в пределах ошибки эксперимента в виде линейной комбинации достаточно спектров четырех форм, включая $\text{Au}(\text{GS})_2^*$. При снижении pH доля $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ снижается. Константа равновесия $0.25 \text{ Au}_4(\text{GSH})_4^{4+} + \text{GSH}_2^- = \text{Au}(\text{GSH})_2^{3-} + \text{H}^+$ равна $\lg K = -4.4 \pm 0.1$ ($I = 0.2\text{ M}$, NaCl).

Ключевые слова: соединения золота(I), тиолы, полиядерные комплексы

DOI: 10.31857/S0044457X24100117, **EDN:** JIBKNW

ВВЕДЕНИЕ

Высокоустойчивые комплексы золота(I) с тиолсодержащими лигандами находят широкое применение. Так, они давно используются в медицине в терапии ревматоидного артрита [1–3]. Из них в наибольшей степени изучен тиомалатный комплекс (миокризин), который в водном растворе имеет циклическую тетрамерную структуру. Кроме того, полимерные тиолатные комплексы золота(I) широко применяются для функционализации наночастиц золота, получения слоистых структур и люминесцентных материалов [4–11]. Хотя в большинстве случаев их получают в растворе, данных об их строении и тем более устойчивости мало. В данной работе рассмотрены полимерные (полиядерные) комплексы золота(I) с глутатионом (GSH_2) в водном растворе и некоторые процессы с их участием. Выбор лиганда обусловлен как его биологическим значением, так и тем, что по сравнению с другими тиолами он гораздо чаще используется для получения люминесцентных материалов. Некоторые аспекты комплексообразования золота(I) с глутатионом изучены в работе [12]: протонирование, ступенчатое замещение лиганда в комплексе $\text{Au}(\text{GS})_2^{5-}$ на $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ и определение

его стандартного потенциала. Без детализации отмечено образование полимерных форм в растворе и получение твердой фазы комплекса $(-\text{Au}(\text{GSH}_2)-)_n$. Цель настоящей работы – более детальное исследование системы полимерных комплексов в растворе, а именно: определение вида форм, степени полимеризации, других свойств этих малоизученных соединений, а также изучение возможности определения констант равновесий их образования с учетом того, что общие надежные подходы к изучению полимерных комплексов в растворе отсутствуют.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходный раствор HAuCl_4 готовили согласно [13]. Кроме того, в работе использовали хлористый натрий (ос. ч.), соляную кислоту, безводный сульфит натрия (ч. д. а.), *L*-глутатион восстановленный (АО “Вектон”, Россия, >98%); раствор NaOH (без CO_2), стандарт-титр для pH-метрии (pH 6.86), бидистиллированную воду. Комплекс золота(III) с этилендиамином $\text{Au}(\text{en})_2\text{Cl}_3$ получали по методике [14].

Все эксперименты проводили при 25°C (водный термостат U2) и $I = 0.2\text{ M}$ (NaCl). Растворы Na_2SO_3 (0.2 M) и глутатиона (0.02 M) готовили не-

посредственно перед экспериментом из безводных реактивов. Для снижения влияния процесса окисления SO_3^{2-} и GSH_3 растворенным кислородом ($C_{\text{O}_2 \text{ max}} \sim 2.5 \times 10^{-4}$ М при 25°C) использовали прокипяченную воду, ограничение времени эксперимента (< 1 ч), отказ от очень низких концентраций компонентов, небольшой (до 10%) избыток сульфита. Пропускание через раствор Ag в этой системе нежелательно, поскольку это часто приводит к неконтролируемому диспропорционированию: $3\text{AuCl}_2^- = 2\text{Au}^0 + \text{AuCl}_4^- + 2\text{Cl}^-$ с выделением $\text{Au}(0)$.

Рабочие растворы для УФ-спектрофотометрических экспериментов готовили восстановлением AuCl_4^- до AuCl_2^- ($C_{\text{Au}} = (1-5) \times 10^{-3}$ М) рассчитанным количеством сульфита 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 М) и добавки NaOH ($n_{\text{NaOH}}/n_{\text{Au}} = 3.00$) в течение 20–30 мин. Для ускорения процесса возможен небольшой подогрев раствора ($< 30^\circ\text{C}$). Полноту восстановления контролировали по УФ-спектру: пробу раствора подкисляли HCl и проверяли поглощение при 314 нм. Полученный раствор имеет pH 5–6 и является метастабильным к диспропорционированию, однако в присутствии NaCl появление $\text{Au}(0)$ обычно не наблюдается в течение нескольких часов. После окончания восстановления к точному объему полученного раствора добавляли фосфатный буфер, раствор GSH_3 и затем записывали УФ-спектр. Равновесие в системе комплексов золота(I) устанавливается быстро: спектры растворов, снятые сразу после приготовления и затем через 10 и 20 мин, совпадают.

Основные исследования проводили при pH 7.20, 6.66, 6.36 и 6.06, создаваемых при помощи фосфатных буферов ($C_{\text{буф}} = 0.1$ М), которые готовили из стандарт-титра для pH-метрии (pH 6.86) добавлением щелочи или кислоты (HCl). Несколько измерений было выполнено при pH 2.00 и 10.5, создаваемых HCl или щелочью.

Измерения pH проводили при помощи стеклянного комбинированного электрода ЭСК 10301/7 на приборе Radelkis OP-208. Электрод калибровали по растворам сильной кислоты HCl в 0.2 М NaCl, и, следовательно, измеряемые величины имели смысл $\text{pH} = -\lg [\text{H}^+]$.

УФ-спектры поглощения записывали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин

волн 250–400 нм, $l = 0.05-1$ см, раствор сравнения – вода.

Растворы для масс-спектрометрии готовили без буфера и NaCl. К раствору комплекса золота(III) ($\text{Au}(\text{en})_2\text{Cl}_3$ или AuCl_4^- , $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$ М) добавляли глутатион GSH_3 (до $C_{\text{GS}} = 2.0 \times 10^{-3}$ или 5.0×10^{-3} М), частично нейтрализованный щелочью ($C_{\text{NaOH}}/C_{\text{GSH}_3} = 2$). Масс-спектры снимали через ~ 1 ч после приготовления растворов на приборе Agilent 6130 в ЦКП ИНХ СО РАН.

Для определения числа поглощающих форм находили число линейно независимых УФ-спектров, необходимых для описания всего массива (обычно 20 спектров при каждом значении pH для всего интервала соотношений $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} \sim 0.5-3$); $\lambda = 270-400$ нм, $\Delta\lambda = 1$ нм. По сравнению с обычным методом Уоллеса и Каца [15], мы предпочли способ, использующий линейную регрессию: поиск минимального набора спектров $\{A_i(\lambda)\}$ из всего массива спектров, пригодного для описания остальных спектров в виде $A_j(\lambda) = \sum a_i A_i(\lambda)$ со стандартным отклонением аппроксимации (s_A), близким к погрешности определения A . Приемлемым описанием считалось, если $s_A < 0.01$.

Расчет констант проводили при помощи нелинейного метода наименьших квадратов. Детали описаны в работе [13]. Разложение УФ-спектров на отдельные гауссианы проводили согласно [16]: вначале при помощи синтезатора спектров, добавляя гауссианы и изменяя их характеристики, визуальное представление формы выбранного спектра, а затем проводится уточнение параметров полос (A_{0i} , ν_{0i} , $\delta_{1/2i}$) с помощью нелинейного МНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для золота(I) (а также серебра(I) и меди(I)) в растворе и в твердом виде наиболее характерны два вида комплексов с тиолсодержащими лигандами (RS^-): полимерные $(-\text{AuS}(\text{R})-)_n$, в которых мостиковыми атомами выступают атомы серы, и обычные мономерные бис-тиолаты $\text{RS}-\text{Au}-\text{SR}$. Координационный узел $\text{S}-\text{Au}-\text{S}$ является почти линейным, кроме нечастых случаев, когда к атому золота(I) координированы три лиганда, например два тиолата и фосфин [17].

В растворах полимерные комплексы обычно доминируют при невысоких соотношениях $C_{\text{RSH}}/C_{\text{Au}}$, а также в области низких pH. Следует отметить, что значение полимерного строения

тиолатных комплексов для медицинского применения сильно преувеличено. При попадании в физиологические условия, где в большом избытке по отношению к золоту присутствуют другие тиолаты (цистеинсодержащие пептиды и белки), из-за быстрого обмена лигандов полимерные комплексы золота(I) быстро переходят в мономерные *бис*-тиолатные формы с лигандами, взятыми из окружающего раствора [18]. В работах по функционализации наночастиц тиолатами золота(I) и получению люминесцирующих материалов, наоборот, важны именно полимерные комплексы, поскольку с ними связана способность к люминесценции [7, 8, 10, 11, 19]. В части этих работ сделаны попытки охарактеризовать образующиеся комплексы в растворе, в первую очередь их размер. Однако используемые процессы получения конечного материала трудно описать точным набором реакций и продуктов, поскольку процедура включает не только восстановление HAuCl_4 до золота(I) тиолом (что уже приводит ко многим продуктам [20]), но и дальнейшую обработку полученной смеси большим избытком NaBH_4 для получения нанокластеров.

Строение полимерных тиолатов золота(I) в твердом виде разнообразно. Так, в [17] представлены данные DFT-расчетов в сравнении с литературными данными для циклических структур $\text{цикло-}(-\text{M}-\text{S}(\text{R})-)_n$. При этом в структурах с $n = 4$ [21, 22], например $[(t\text{-BuO})_3\text{SiAu}]_4$, наличие объемных лигандов не мешает образованию почти правильного квадрата: углы AuSAu близки к 90° , SAuS — к 180° ; расстояния $\text{Au}-\text{S}$ равны $2.28\text{--}2.29 \text{ \AA}$. Есть примеры с $n = 5$ и 6 ($\text{SR} = \text{ButPhS}^-$ и $2,4,6(i\text{-Prop})\text{PhS}^-$) и смешанных $5 + 6$ (SR — тетраацетилтиоглюкоза) [23–25]. Помимо циклических возможны другие варианты. В работах [11, 26] показано, что комплекс $[\text{Au}(\text{SPh})]_n$ в твердом виде образует бесконечные полимерные двойные спирали с тетрагональным сечением. В работе [19] сообщают о структуре $[\text{Au}(p\text{-SPhCO}_2\text{H})]_n$ в виде полимерных зигзагообразных цепей с необычными углами SAuS и расстояниями $\text{Au}-\text{S}$ ($2.27\text{--}2.37 \text{ \AA}$).

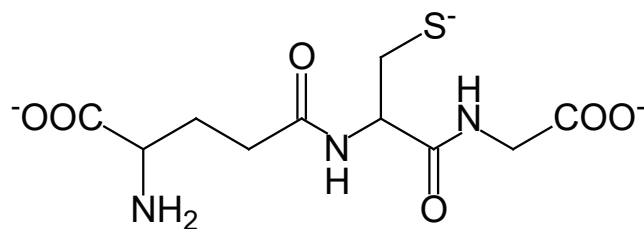
Для биологически активных тиолатов известны данные только для комплекса с тиомалатом $(\text{Na}_2\text{C}_5\text{H}_{0.5n})[\text{AuTM}]_n$, где $\text{TM} = -\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{S}^-)-\text{CO}_2^-$ [27]. Как и в случае $[\text{Au}(\text{SPh})]_n$, структура состоит из полимерных $-\text{S}(\text{R})-\text{Au}-\text{S}(\text{R})-\text{Au}-$ спиралей, имеющих

близкое к тетрагональному сечение. Для тиомалата есть данные о структуре и мономерного комплекса $[(\text{NH}_4)_5\text{Au}(\text{TM})_2]$ [28]. Несмотря на совершенно разный характер связи $\text{Au}-\text{S}$ в полимере и мономере (мостиковый атом S или обычная монодентатная координация), различие длин связей очень невелико и не превышает $0.02\text{--}0.03 \text{ \AA}$, а возможно и меньше.

При растворении структура комплекса может меняться. Так, отмеченное выше соединение тетраацетилтиоглюкозы с $n = 5 + 6$, по данным ЯМР и МС, переходит в $(\text{AuRS})_4$ (растворители C_6H_6 , CH_2Cl_2 и CH_3CN). В целом о строении полимерных комплексов в растворе известно мало, и имеющиеся данные противоречивы. Показательным примером являются многочисленные исследования структуры тиомалатного комплекса. Комплекс $\text{Na}_{2n}(\text{AuTM})_n$ хорошо растворяется в воде и не проявляет себя в реакциях замещения лигандов. Уже из этого факта следует, что, скорее всего, в растворе он образует полимерный циклический анион $(-\text{AuTM}-)_n^{-2n}$. Долгое время существовало устойчивое представление, что комплекс в растворе является гексагональным, $(-\text{AuTM}-)_6^{12-}$, причем данные различных спектроскопий не противоречили этой гипотезе. Другие авторы [27, 29, 30], указывая на близость кривых радиального распределения для полимерного тиомалатного комплекса в твердом виде и в растворе, предполагали одинаковое (спиральное) строение комплексов в этих состояниях. И лишь в работах [31, 32], большей частью с помощью масс-спектрометрии, было показано, что основной формой этого комплекса в растворе является тетрамерная. Учитывая также примеры в работах [21, 24], можно предположить, что для многих тиолатных комплексов в растворе, имеющих состав $\text{RS}/\text{Au} = 1/1$, в том числе с объемными лигандами, тетрамерное строение является наиболее устойчивым. С другой стороны, при изменении соотношения $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}}$ присутствие в растворе лишь одной (даже устойчивой) формы маловероятно. Так, переход от $(-\text{AuRS}-)_n$ к мономеру $\text{Au}(\text{RS})_2$ с ростом $C_{\text{RS}}/C_{\text{Au}}$ должен проходить через раскрытие цикла и появление в растворе промежуточных форм $(\text{Au}_i(\text{RS})_{i+1})$, $n \geq i > 1$, которые могут быть только линейными полимерами (олигомерами). При добавлении недостатка тиола к раствору AuCl_2^- [12] возможно образование линейных форм $\text{Au}_i(\text{RS})_{i-1}\text{Cl}_2$ с концевым расположением хлоридных лигандов Cl^- .

Изученность циклического комплекса с тиомалатом $(-\text{AuTM}-)_4^{-8}$ [3, 13, 31–34] вызвана его реальным длительным медицинским применением. Однако более перспективными для медицинских исследований являются комплексы с глутатионом — одним из основных компонентов цитоплазмы.

В данной работе для нейтральной молекулы глутатиона мы используем обозначение GSH_3 вместо общепринятого GSH . Депротонированный остаток глутатиона (GS^{3-})



содержит 4 группы, способные присоединять ионы H^+ : две $-\text{CO}_2^-$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{S}^-$:



В водном растворе при 25°C и $I = 0.2 \text{ M}$ (NaCl) $\lg K_{\text{H}i} = 9.58$ ($i = 1$), 8.76 ($i = 2$), 3.58 ($i = 3$), 2.58 ($i = 4$) [12]. Величины $K_{\text{H}1}$ и $K_{\text{H}2}$ относятся к протонированию $-\text{S}^-$ и $-\text{NH}_2$ -групп, $K_{\text{H}3}$ и $K_{\text{H}4}$ — карбоксильных групп. В координации к золоту(I) участвует только $-\text{S}^-$ -группа, остальные ($-\text{NH}_2$ и две $-\text{CO}_2^-$) остаются свободными и могут присоединять ионы H^+ . Из величин констант следует, что карбоксильные группы $-\text{CO}_2^-$ протонируются только в кислой области. В нейтральной области у свободного глутатиона протонированы амино- и тиольная ($-\text{NH}_3^+$, $-\text{SH}$) группы, у комплексов — только аминогруппа, поскольку тиольная занята в координации. Константа протонирования группы $-\text{NH}_2$ в комплексах на 0.7 лог. ед. выше, чем у свободного глутатиона, что связано с высокими отрицательными зарядами комплексов. В дальнейшем для глутатиона и комплексов обозначения GS^* и $\text{Au}_n(\text{GS})_n^*$ (без указания заряда) будут относиться к сумме форм разной степени протонирования, например $[\text{GS}^*] = [\text{GS}^{3-}] + [\text{GSH}^{2-}] + [\text{GSH}_2^-] + \dots$

В кислой среде ($\text{pH } 2\text{--}5$) при $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} > 0.9$ взаимодействие AuCl_2^- с GSH_3 приводит к образованию белого осадка $(-\text{Au}(\text{GSH}_2)-)_n$ [12], который растворяется при добавлении щелочи. При $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} = 1$ и $\text{pH} > 5.5$ в растворе присут-

ствует основная форма $\text{Au}_n(\text{GS})_n^{-n}$ с протонированными $-\text{NH}_2$ - и депротонированными $-\text{CO}_2^-$ -группами.

Масс-спектрометрические измерения. Как отмечено выше, основную роль в установлении строения $(-\text{AuTM}-)_n^{-2n}$ (миокризина) в растворе сыграли масс-спектрометрические исследования. Однако если тиомалатный комплекс с $\text{TM}/\text{Au} = 1/1$ хорошо растворим в воде и может быть исследован практически в чистом виде без каких-либо добавок, для аналогичного комплекса с GS^* есть ограничения. Во-первых, он мало-растворим в кислой области. Во-вторых, при его получении из AuCl_2^- раствор должен содержать NaCl во избежание быстрого диспропорционирования AuCl_2^- до $\text{Au}(0)$ и Au(III) . Однако присутствие NaCl в относительно высокой концентрации резко усложняет применение масс-спектрометрии из-за влияния заряженных кластеров $(\text{NaCl})_n \cdot \text{Cl}^-$ и $(\text{NaCl})_n \cdot \text{Na}^+$. Поэтому комплексы золота(I) с GS^* получали в растворе восстановлением AuCl_4^- или Au(en)_2^{3+} самим глутатионом при $X = C_{\text{GS}^*}/C_{\text{Au}} = 2$ и 5 с добавкой щелочи, чтобы сохранить $\text{pH} \sim 7$. Такие растворы содержат целый набор форм [20, 35]: комплексные полимеры $\text{Au}_n(\text{GS})_n^*$, мономер $\text{Au}(\text{GS})_2^*$, комплекс золота(III) $\text{Au}(\text{GS})_4^*$, окисленные формы тиола GSSG^* , GSO_2^* , GSO_3^* . Это усложняло масс-спектры, тем более что каждой форме соответствовало несколько пиков, обусловленных распределением различных количеств ионов H^+ и Na^+ по карбоксильным и аминогруппам GS^* . Серьезным осложнением была также значительная и не всегда понятная фрагментация глутатиона [36]. Например, во всех спектрах, как с GS^* , так и с TM^* , присутствовала линия с $m/z = 301$, которую мы приписали аддукту $\text{Au}(\text{HS})_2^- \cdot \text{Au}(\text{SCH}_3)^- \cdot 2(\text{Na}^+, \text{H}^+)$. Масс-спектры содержали большое число пиков, особенно в частях отрицательных ионов, относящихся к растворам с исходным соотношением $X = 2$, вследствие чего для них в расчет принимались только пики с интенсивностью выше 30%. Наиболее интенсивные наборы линий относятся к дисульфиду GSSG , другие продукты окисления глутатиона (GSO_3^- и GSO_2^-) тоже присутствуют. Для стартового комплекса Au(en)_2^{3+} при $X = 5$ как для положительных, так и для отрицательных ионов присутствуют наборы линий небольшой интенсивности, относящиеся к полимерным формам $\text{Na}_i\text{H}_j\text{Au}_n(\text{GS})_{n+1}^{(i+j-2n-3)}$ ($n = 2\text{--}4$), $\text{Na}_i\text{H}_j\text{Au}_4(\text{GS})_4^{(i+j-8)}$ и комплексу золота(III) $\text{Na}_i\text{H}_j\text{Au}(\text{GS})_4^{(i+j-9)}$. При $X = 2$ (AuCl_4^- , Au(en)_2^{3+}) в области отрицатель-

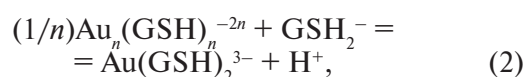
ных ионов присутствуют пики этих же комплексов несколько большей интенсивности. В то же время среди положительных присутствуют только пики окисленных форм тиола. Идентифицированные пики масс-спектров приведены в табл. S1 (см. Приложение).

Таким образом, несмотря на отмеченные выше трудности, в области $C_{GS} > C_{Au}$ масс-спектры подтверждают возможность наличия в растворе практически всех предполагаемых полимерных форм: $Au_4(GS)_4^*$ и $Au_n(GS)_{n+1}^*$, где $n = 2-4$.

УФ-спектры. На рис. 1а показаны спектры растворов с переменным соотношением $X = C_{GS}/C_{Au}$ для pH 7.20. Уже из их общего вида следует, что форма спектров заметно различается для $X > 1$ и $X < 1$. Это же подтверждает зависимость $\epsilon^* = A/IC_{Au}$ от X (рис. 1б), которая резко (практически с изломом) меняет направление изменения при $X \sim 1.0-1.1$. Похожие изломы наблюдаются и для других длин волн. При других значениях pH (6.66, 6.36, 6.06) зависимости имеют аналогичный вид: излом находится в том же месте, максимальные значения $\epsilon^* = 1750 \pm 20 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ практически совпадают. Также совпадают зависимости ϵ^* от X при $X < 1$ для всех pH. В области $2 > X > 1$ зависимости практически линейны, но с ростом кислотности становятся более пологими.

Все эти особенности имеют объяснение. Наличие излома A при спектрофотометрическом титровании обычно означает количественное образование формы с определенным соотношением компонентов (например, 1/1). При значительном вкладе других форм или небольших константах образования излом отсутствует и наблюдается плавный переход. Различие формы спектров при $X < 1$ и $X > 1$ вызвано очень разным составом комплексов: при недостатке GS^{3-} преобладают формы $Cl-Au-GS-\dots-Au-Cl^*$, при избытке — $GS-Au-GS-\dots-Au-GS^*$ и некоторое количество $Au(GS)_2^*$. В переходной области существует форма состава 1/1 $Au_n(GS)_n^*$, для которой, по данным МС, $n = 4$. Одинаковая зависимость ϵ^* от X при $X < 1$ для растворов с разным pH (7.20–6.06) свидетельствует об очень высокой устойчивости соответствующих полимерных форм. При $\lambda = 330 \text{ нм}$ (рис. 1) поглощают только полимерные формы, а $Au(GS)_2^*$ и GS^* не поглощают. Снижение величины ϵ^* с ростом X при $X > 1$ обусловлено постепенным переходом

полимерных комплексов в форму $Au(GS)_2^*$. Однако касательные к зависимостям A/C_{Au} от X даже при pH 7.20 пересекают ось X при значениях $X > 2.0$, что указывает на присутствие в системе свободного GS^* . В рассматриваемой области pH карбоксильные группы лиганда депротонированы, и основными формами комплексов являются $Au_n(GSH)_m^{n-2m}$ ($m = n + 1$ или n) и $Au(GSH)_2^{3-}$ с протонированными аминогруппами, а свободного лиганда — GSH_2^- с протонированными амино- и тиольной группами. Уменьшение наклона зависимости A/C_{Au} от X при снижении pH свидетельствует о снижении доли $Au(GSH)_2^{3-}$ при $C_{GS} = \text{const}$ вследствие сдвига равновесий, например



влево. В более кислой области эти сдвиги еще больше, и *бис*-тиолатная форма $Au(RS)_2^*$ там практически не проявляется. В то же время устойчивость полимерных форм настолько высока, что на их образование снижение pH практически не влияет.

В области недостатка GS^* ($X < 1$) касательная к зависимости ϵ^* от X пересекает ось X вблизи $X = 0$, т.е. из-за очень высокой устойчивости форм в этой области, свободного GS^* здесь практически нет.

Как следует из данных на рис. 1, при $X > 1$ форма спектров изменяется мало. Не изменяется она и при снижении pH: на рис. 2 показаны УФ-спектры растворов с разными значениями pH, но одинаковым поглощением при $\lambda = 330 \text{ нм}$. Наблюдается их полное совпадение, кроме области низких длин волн, где заметно поглощает $Au(GS)_2^*$. Это совпадение могло бы указывать на то, что при изменении pH относительное содержание различных полимерных форм не изменяется. Однако в общем случае это невозможно, поскольку их концентрации связаны равновесиями, например $0.25 Au_4(GS)_4^* + Au(GS)_2^* = Au_2(GS)_3^*$. Как показано выше, концентрация $Au(GS)_2^*$ с уменьшением pH значительно снижается, что должно приводить к изменению концентраций и полимерных форм. Таким образом, либо в рассматриваемой области доминирует одна полимерная форма, а остальные присутствуют в малых количествах, либо все полимерные формы имеют близкие спектры (на один атом Au(I)) и мало

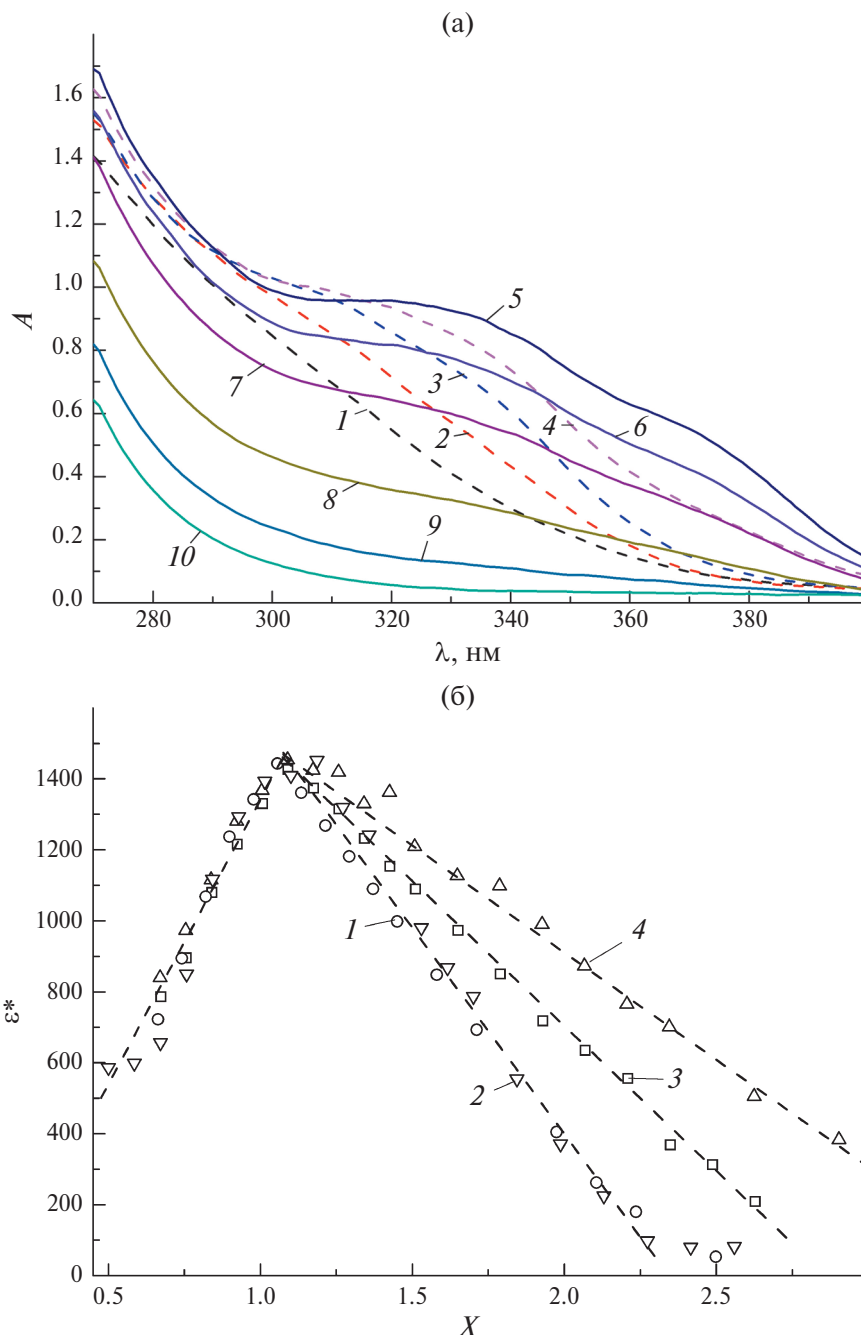


Рис. 1. а) УФ-спектры растворов для pH 7.20. $C_{Au} = (7.0-5.4) \times 10^{-4}$, $C_{GS} = (3.5-13.9) \times 10^{-4}$ М. $X = 0.5$ (1), 0.75 (2), 0.84 (3), 0.93 (4), 1.19 (5), 1.36 (6), 1.53 (7), 1.84 (8), 2.13 (9), 2.56 (10). б) зависимости ε^* ($= A/IC_{Au}$) от X ($= C_{GS}/C_{Au}$) для pH: 7.20 (1), 6.66 (2), 6.36 (3), 6.06 (4)

различимы в спектрофотометрическом исследовании.

Такой же результат следует из разложения спектров на гауссовы полосы [16]. Хотя при наличии многих форм такое разложение имеет чисто формальный характер, в данном случае оказалось, что спектры всех рас-

творов с $X > 0.85$ состоят из практически одинаковых полос ($\nu_{10} = (30.2 \pm 0.2) \times 10^3$, $\nu_{20} = (26.8 \pm 0.2) \times 10^3$, $\nu_{30} = (40.5 \pm 0.5) \times 10^3$ см $^{-1}$), интенсивности которых изменяются пропорционально. Только в области $X < 0.85$ характеристики полос резко изменяются ($\nu_{10} = (29.5 \pm 0.5) \times 10^3$, $\nu_{20} = (32.3 \pm 0.5) \times 10^3$ см $^{-1}$), что связано с резким изменением состава комплексов (см. выше).

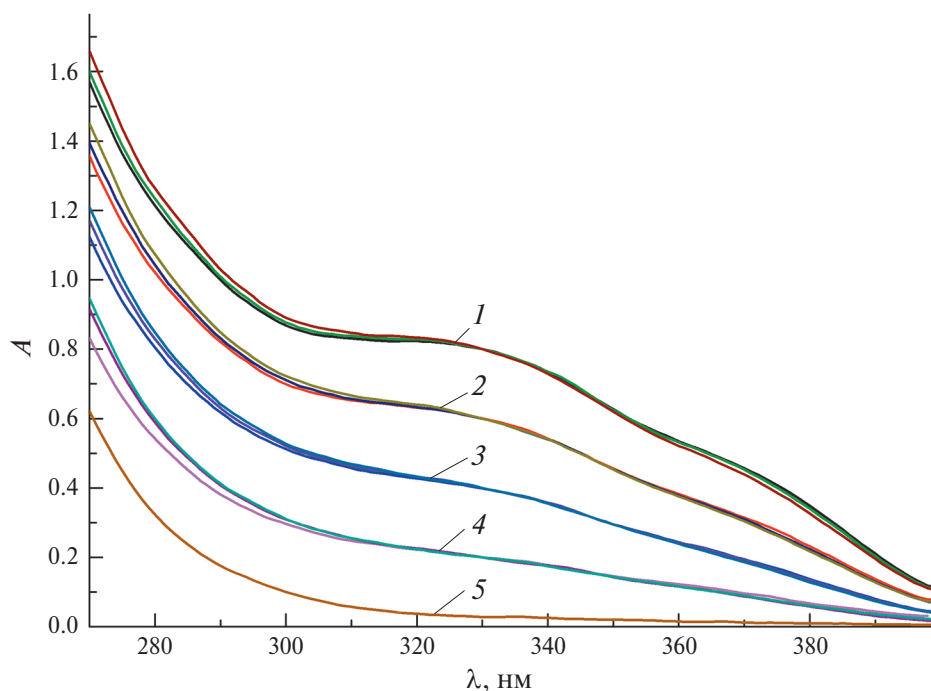


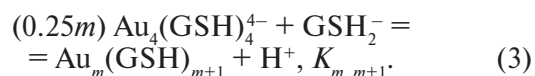
Рис. 2. Спектры растворов, имеющих разный pH (6.66, 6.36, 6.06), но одинаковое поглощение A_{330} при $\lambda = 330$ нм. $A_{330} = 0.800$ (1), 0.600 (2), 0.400 (3), 0.200 (4). 5 – спектр $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ ($C_{\text{Au}} = 5.0 \times 10^{-4}$ М); $l = 1$ см. При $\lambda < 310$ нм различие нарастает из-за разного количества $\text{Au}(\text{GS})_2^*$

Тем не менее, несмотря на сходство спектров, более точное рассмотрение показало, что при используемых в эксперименте соотношениях $X = C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} > 0.5$ и pH 7.20–6.06 для представления в пределах ошибок ($s_A < 0.01$) всех спектров в диапазоне $\lambda = 270$ –400 нм требуется линейная комбинация не 3-х, а 4-х независимых (базисных) спектров, включая спектр $A(\lambda)_1$ раствора с минимальным X (~ 0.5) и спектр $A(\lambda)_2$ мономерного $\text{Au}(\text{GS})_2^*$. При этом спектр $A(\lambda)_1$ требуется только в области $X < 0.9$. Примеры описаний спектров показаны на рис. 3.

Обычный вывод из подобной обработки заключается в том, что найденное число линейно независимых спектров равно числу поглощающих свет форм. При этом подразумевается уникальность их спектров. Однако в данном случае, принимая во внимание результаты МС (см. выше) о наличии многих форм, мы вынуждены заключить, что УФ-спектры различных форм (по нашему мнению, линейных полимеров $\text{Au}_n(\text{GS})_{n+1}^*$) близки в расчете на один атом Au, и их вклад в поглощение A при разложениях эффективно передается одним из четырех спектров.

Для полного количественного описания системы требуется набор констант устойчивости для каждого комплекса. Формально для их определения требуется присутствие в материальном ба-

лансе системы как самих комплексных форм, так и GS^* , что выполняется при $X > 1$. Однако вследствие большого количества форм и малой различимости спектров для некоторых из них определение такого полного набора констант невозможно. Тем не менее некоторые расчеты были выполнены. Рассматриваемые равновесия имели вид:



Равновесие с $m = 1$ было основным и присутствовало во всех вариантах. К нему добавляли равновесия образования других форм с $m_{\text{доб}} = 2, 3, 4$. Обработку проводили для известных $C_{\text{Au}}, C_{\text{GS}}, A_{330}$ при помощи нелинейного МНК [13] ($S^2 = \sum (A_{\text{экс}} - A_{\text{расч}})^2 \rightarrow \min$), приняв на основании данных рис. 1, что для полимеров $\epsilon_{330} = 1450 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ на один атом Au. Спектр $\text{Au}(\text{GSH})_2^{3-}$ был получен отдельно при большом избытке GS^* . Результаты приведены в табл. 1.

В последней колонке приведены величины остаточных сумм квадратов $S_{\min}^2$. Статистически значимым (по критерию Фишера для $P_{\text{доб}} = 0.95$) в данном случае является различие $S_{\min}^2$ приблизительно в два раза. Следовательно, первая модель, содержащая только формы $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$ и $\text{Au}(\text{GS})_2^*$, дает значительно

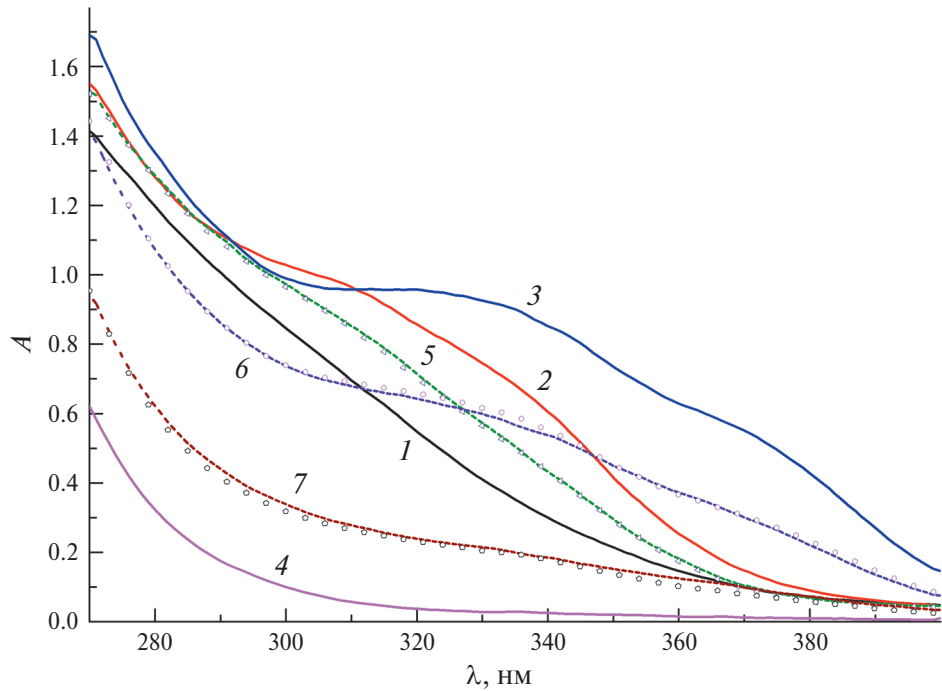


Рис. 3. Примеры разложений спектров, рН 7.20. Базисные спектры (C_{Au} (10^{-4} М), X): 7.0, 0.50 (1); 6.7, 0.84 (2); 6.4, 1.19 (3); 4 – спектр $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ (5.0×10^{-4} М). Разлагаемые спектры (значки – расчет): 6.75, 0.75 (5); 6.11, 1.53 (6); 5.79, 2.0 (7). $X = C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}}$. $l = 1$ см

худшее описание эксперимента по сравнению с моделями, включающими дополнительные формы, и должна быть отброшена. Однако вид добавляемого равновесия (3) (введение формы $\text{Au}_2(\text{GS})_3^*$, $\text{Au}_3(\text{GS})_4^*$ или $\text{Au}_4(\text{GS})_5^*$) практически не имел значения – добавление любого из них резко улучшало описание, но не давало значимого различия S^2_{min} между ними. Этот результат согласуется с выводом, сделанным выше о неразличимости форм. Тем не менее, величины $\lg K_{12}$ устойчивы во всех вариантах (кроме первого), среднее равно $\lg K_{12} = -4.4 \pm 0.1$. Пере-

ходя к равновесию депротонированных форм, $0.25 (\text{Au}_4\text{GS}_4)^{8-} + \text{GS}^{3-} = \text{Au}(\text{GS})_2^{5-}$, K_{GS} , и учитывая, что для комплексов и свободного глутатиона $\lg K_{\text{H}} = 9.5$ и $\lg K_{\text{IH}}K_{2\text{H}} = 18.34$ [12], получим $\lg K_{\text{GS}} = 4.4$, что вполне сравнимо с аналогичной величиной $\lg K_{\text{TM}} = 4.9$ для тиомалатных комплексов, определенной потенциометрически [13].

Практически важным является вопрос о том, какая часть золота(I) находится в форме полимеров ($\alpha_{\text{p}} = C_{\text{Au p}}/C_{\text{Au}}$), а какая в мономерной форме ($[\text{Au}(\text{GS})_2^*]/C_{\text{Au}}$) при данных C_{Au} , C_{GS} и рН. Результат получается близким для расчетов с любым набором констант из табл. 1, включая первый. Так, для одного из экспериментов ($C_{\text{Au}} = 6.1 \times 10^{-4}$, $C_{\text{GS}} = 9.8 \times 10^{-4}$ М и рН 7.4) получается $\alpha_{\text{p}} = 0.60 \pm 0.04$. В то же время расчет $C_{\text{Au p}}$ из спектра (например, $A_{330}/\epsilon_{\text{p}}$, где $\epsilon_{\text{p}} = 1450 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$) дает близкую величину $\alpha_{\text{p}} = 0.57$.

Из величины $\lg K_{12} = -4.4$ следует, что при рН 7.4 в условиях биологических экспериментов, когда в цитоплазме $C_{\text{GS}} \sim 10^{-3}$ М и $C_{\text{Au}} \sim 2 \times 10^{-5}$ М, основная форма золота(I) – это $\text{Au}(\text{GS})_2^*$, а концентрация $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$ лежит на уровне 10^{-18} М.

В области $C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} < 1$ из-за высокой устойчивости комплексов концентрация свободного

Таблица 1. Результаты расчетов констант равновесий (3)

рН	$m_{\text{доб}}$	$-\lg(K_{12})$	$-\lg(K_{m,m+1})$	S^2_{min}
7.20	—	5.7	—	7×10^{-2}
	2	4.3	3.3	1.6×10^{-2}
	3	4.5	1.8	8×10^{-3}
	2 + 3	4.5	$4.2 + 1.9$	7.5×10^{-3}
	4	4.3	-1.3	5.9×10^{-3}
6.66	2	4.3	3.3	9×10^{-3}
	3	4.5	2.2	1.6×10^{-2}
6.36	2	4.3	3.1	1.1×10^{-2}
	3	4.5	1.9	1.1×10^{-2}
6.06	2	4.3	2.8	1.7×10^{-2}
	3	4.5	1.6	1.1×10^{-2}

GS* крайне низкая. Судя по тому, что в большей части этой области все спектры являются линейной комбинацией всего двух линейно независимых спектров, там в основном присутствуют две поглощающие формы. Вероятно, что это $\text{Au}_2\text{GSCl}_2^*$ и $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В водном растворе вид полимерных комплексов золота(I) с GS* определяется концентрациями C_{Au} и C_{GS} . Кислотность в основном влияет на количество мономерного бис-тиолата $\text{Au}(\text{GS})_2^*$. При $C_{\text{GS}} < C_{\text{Au}}$ возможно образование линейных полимеров типа $\text{Au}_n(\text{GS})_{n-1}\text{Cl}_2^*$ с концевым расположением хлорид-ионов, а при $C_{\text{GS}} > C_{\text{Au}}$ — линейных полимеров с избыточным числом тиолатных лигандов $\text{Au}_n(\text{GS})_{n+1}^*$. По данным масс-спектрометрии, максимальная величина $n = 4$. В переходной области существует основной полимер состава $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$. На основании результатов использованных методов мы не можем точно утверждать, является ли этот комплекс линейным или циклическим. В случае линейного строения он должен иметь концевой ион Cl^- , т.е. иметь вид $\text{Au}_4(\text{GS})_4\text{Cl}^*$, хотя в условиях значительного постоянного избытка NaCl присутствие хлоридного лиганда в составе комплекса не выявляется. Тем не менее циклическое тетрамерное строение более вероятно, на что указывают те же аргументы, что использовались для доказательства циклического строения тиомалатного комплекса. Близки и константы образования $\text{Au}_4\text{TM}_4^{8-}$ и $\text{Au}_4(\text{GS})_4^{8-}$. Однако есть и отличия. Так, УФ-спектр Au_4TM_4^* заметно изменяется при снижении pH [13], в то время как для $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$ изменения не отмечены. Вероятно, это связано с более близким к атому S и координационному узлу расположением протонируемых групп $-\text{CO}_2^-$ в TM^* . Другое очевидное отличие связано с отсутствием $-\text{NH}_2$ -группы в TM^* по сравнению с GS^* , что приводит к различию в протонировании комплексов и в общих зарядах. В области $C_{\text{RS}} < C_{\text{Au}}$ для $\text{RS} = \text{TM}$ форма и положение УФ-спектра не изменяются, а его интенсивность снижается пропорционально C_{TM} , что указывает на присутствие в системе только Au_4TM_4^* и AuCl_2^- . Для $\text{RS} = \text{GS}^*$ анализ формы спектров (рис. 1) и отсутствие осадка в кислой области при $X < 0.9$ свидетельствуют об образовании дополнительной к $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$ формы, которая в самом простом случае может иметь состав $\text{Cl}-\text{Au}-\text{GS}-\text{Au}-\text{Cl}^*$.

При $X > 1$ близость УФ-спектров полимерных форм на один атом золота(I) позволяет в первом приближении определять его общую концентрацию

в составе полимерных форм, используя обобщенный коэффициент экстинкции ε_p , $C_{\text{Au p}} = A/\varepsilon_p$. Это может быть полезно при количественном анализе результатов исследований, особенно когда полимерные тиолаты получают восстановлением комплексов золота(III). Кроме того, результаты данной работы могут быть полезны для оптимизации и объяснения процессов получения функциональных люминесцентных материалов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по адресу <https://doi.org/10.31857/S0044457X24100117>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shaw III C.F. // Chem. Rev. 1999. V. 99. P. 2589. <https://doi.org/10.1021/cr980431o>
2. Singh N., Sharma R., Bharti R. // Mater. Today: Proc. 2023. V. 81. P. 876. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.270>
3. Darabi F., Marzo T., Massai L. et al. // J. Inorg. Biochem. 2015. V. 149. P. 102. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.03.013>
4. Vaidya S., Hawila S., Zeyu F. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2024. V. 16. P. 22512. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c01958>
5. Голованова С.А., Садков А.П., Шестаков А.Ф. // Кинетика и катализ. 2020. Т. 61. № 5. С. 664. <https://doi.org/10.31857/S0453881120040097>
6. Zhang Q., Wang J., Meng Z. et al. // Nanomaterials. 2021. V. 11. P. 2258. <https://doi.org/10.3390/nano11092258>
7. Brinas R.P., Hu M., Qian L. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130. P. 975. <https://doi.org/10.1021/ja076333e>
8. Luo Z., Yuan X., Yu Y. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. P. 16662. <https://doi.org/10.1021/ja306199p>
9. Veselska O., Vaidya S., Das C. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2022. V. 61. P. e202117261. <https://doi.org/10.1002/anie.202117261>
10. 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>

11. Vaidya S., Veselska O., Zhadan A. et al. // Chem. Sci. 2020. V. 11. P. 6815.
<https://doi.org/10.1039/D0SC02258F>
12. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // J. Solution Chem. 2020. V. 49. P. 583.
<https://doi.org/10.1007/s10953-020-00994-0>
13. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // J. Solution Chem. 2018. V. 47. P. 511.
<https://doi.org/10.1007/s10953-018-0735-y>
14. Block B.P., Bailar J.C. // J. Am. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 4722.
<https://doi.org/10.1021/ja01154a071>
15. Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л.: Химия, 1986. 198 с.
16. Mironov I.V., Tselodub L.D. // J. Appl. Spectrosc. 1997. V. 64. P. 470.
<https://doi.org/10.1007/BF02683888>
17. Howell J.A.S. // Polyhedron. 2006. V. 25. P. 2993.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.05.014>
18. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu., Makotchenko E.V. // Biometals. 2024. V. 37. P. 233.
<https://doi.org/10.1007/s10534-023-00545-2>
19. Veselska O., Okhrimenko L., Guillou N. et al. // J. Mater. Chem. C. 2017. V. 5. P. 9843.
<https://doi.org/10.1039/c7tc03605a>
20. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // Inorg. Chim. Acta. 2021. V. 525. P. 120500.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120500>
21. Wojnowski W., Becker B., Saßmannshausen J. et al. // Z. Anorg. Allg. Chem. 1994. V. 620. P. 1417.
<https://doi.org/10.1002/zaac.19946200816>
22. Bonasia P.J., Gindelberger D.E., Arnold J. // Inorg. Chem. 1993. V. 32. P. 5126.
<https://doi.org/10.1021/ic00075a031>
23. Wiseman M.R., Marsh P.A., Bishop P.T. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. P. 12598.
<https://doi.org/10.1021/ja0011156>
24. Chui S.S.-Y., Chen R., Che C.-M. // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. V. 45. P. 1621.
<https://doi.org/10.1002/anie.200503431>
25. Schröter I., Strähle J. // Chem. Ber. 1991. V. 124. P. 2161.
<https://doi.org/10.1002/cber.19911241003>
26. Lavenn C., Okhrimenko L., Guillou N. et al. // J. Mater. Chem. C. 2015. V. 3. P. 4115.
<https://doi.org/10.1039/c5tc00119f>
27. Bau R. // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. P. 9380.
<https://doi.org/10.1021/ja9819763>
28. LeBlanc D.J., Smith R.W., Wang Z. et al. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997. P. 3263.
<https://doi.org/10.1039/A700827I>
29. Elder R.C., Jones W.B., Zhao Z. et al. // Met. Based Drugs. 1994. V. 1. P. 363.
<https://doi.org/10.1155/MBD.1994.363>
30. Mazid M.A., Razi M.T., Sadler P.J. et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980. P. 1261.
<https://doi.org/10.1039/C39800001261>
31. Howard-Lock H.E., LeBlanc D.J., Lock C.J.L. et al. // Chem. Commun. 1996. P. 1391.
<https://doi.org/10.1039/CC960001391>
32. Howard-Lock H.E. // Met. Based Drugs. 1999. V. 6. P. 201.
<https://doi.org/10.1155/MBD.1999.201>
33. Isab A.A., Sadler P.J. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1981. P. 1657.
<https://doi.org/10.1039/DT9810001657>
34. Isab A.A., Ahmad S. // Spectroscopy. 2006. V. 20. P. 109.
<https://doi.org/10.1155/2006/314052>
35. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // ChemistrySelect. 2023. V. 8. P. e202301337.
<https://doi.org/10.1002/slct.202301337>
36. Feng S., Zheng X., Wang D. et al. // J. Phys. Chem. A. 2014. V. 118. P. 8222.
<https://doi.org/10.1021/jp501015k>

ON POLYMER COMPLEXES OF GOLD(I) WITH GLUTATHIONE IN AQUEOUS SOLUTION

I. V. Mironov^{a,*}, V. Yu. Kharlamova^a

^aNikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

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

Processes involving gold(I) glutathionate complexes in aqueous solution at $t = 25^\circ\text{C}$ and $I = 0.2\text{ M}$ (NaCl) in the pH range 7.20–6.06 ($C_{\text{Au}} = (5-10 \times 10^{-4}\text{ M})$) were studied. Using mass spectrometry, it was shown that at $C_{\text{GS}} > C_{\text{Au}}$, in addition to monomeric $\text{Au}(\text{GS})_2^*$, there can exist polymeric forms $\text{Au}_4(\text{GS})_4^*$, as well as $\text{Au}_n(\text{GS})_n^*$, where $n \leq 4$, the symbol * means the sum of forms of different degrees of protonation. From UV spectroscopy it follows that in the entire region of $0.5 < C_{\text{GS}}/C_{\text{Au}} < 3$, spectra of four forms, including $\text{Au}(\text{GS})_2^*$, are sufficient to describe all spectra within experimental errors in the form of a linear combination. As pH decreases, the proportion of $\text{Au}(\text{GS})_2^*$ decreases. The equilibrium constant $0.25 \text{ Au}_4(\text{GSH})_4^{4-} + \text{GSH}_2^- = \text{Au}(\text{GSH})_2^{3-} + \text{H}^+$ is equal to $\lg K = -4.4 \pm 0.1$ ($I = 0.2\text{ M}$, NaCl).

Keywords: gold(I) compounds, thiols, polynuclear complexes