

УДК 541.122:541.49+546.593

## О ФОСФИНСОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСАХ ЗОЛОТА(I) В РАСТВОРЕ В СВЯЗИ С ИХ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРИМЕНЕНИЕМ

© 2024 г. И. В. Миронов<sup>a</sup>, \*, В. Ю. Харламова<sup>a</sup>, Д. Б. Кальный<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,  
пр-т Академика Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090 Россия

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

Поступила в редакцию 22.12.2023 г.

После доработки 12.03.2024 г.

Принята к публикации 13.03.2024 г.

Рассмотрены некоторые превращения с участием  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -растворе и выполнено сравнение с известными данными для ауранофина. Взаимодействие с GSH ведет к образованию биядерного  $(\text{GSH})[\text{Au}(\text{PPh}_3)]_2$  (при  $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} < 0.5$ ) или мооядерного  $\text{Au}(\text{GSH})(\text{PPh}_3)$  ( $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} > 0.5$ ) комплекса, замещение  $\text{PPh}_3$  не наблюдается. Взаимодействие с BSA ведет к замещению  $\text{Cl}^-$ . Исследование с помощью циклической вольтамперометрии показало наличие нескольких пиков необратимого окисления  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  и комплексов с GSH.

**Ключевые слова:** соединения золота(I), фосфины, комплексообразование, тиолы

**DOI:** 10.31857/S0044457X24060129, **EDN:** XTBDHC

### ВВЕДЕНИЕ

Комплексы золота находят широкое применение в практике. В частности, в последние 20–30 лет их испытывают в качестве противоопухолевых препаратов, и они нередко показывают результаты лучше комплексов платины(II) [1–8]. Среди них заметную группу образуют фосфиновые комплексы золота(I) [9–15]. Следует отметить, что комплексы этого типа давно используют в медицине в терапии ревматоидного артрита. Параллельно с клиническим применением проводили исследование их химических свойств. Наиболее изученным является применяемый уже более 40 лет в терапии ревматоидного артрита ауранофин – смешанный комплекс, содержащий в качестве лигандов триэтилфосфин  $\text{PEt}_3$  и тиолат – тетраацетильное производное тиоглюкозы ( $\text{ATGS}^-$ ). В работе [16] показано, что он также обладает выраженным противоопухолевым действием, не уступая комплексам золота(III). Поведение в растворе других фосфиновых комплексов изучено гораздо меньше.

Цель работы – изучение некоторых процессов взаимодействия трифенилфосфинхлоридного комплекса золота(I) с биологически активными тиолами в растворе, а также сопоставление полученных данных с результатами для схожих объектов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходный раствор  $\text{HAuCl}_4$  готовили растворянием металлического золота (99.9%) в царской водке

с последующим многократным упариванием с соляной кислотой, а затем с водой. Кроме того, в работе использовали перхлорат лития (ч.), соляную кислоту (фиксанал), фосфатный буфер pH 6.86 (фиксанал), L-цистеин ( $\text{H}_2\text{Cys}$ , “Реахим”, Россия, >98%), L-глутатион восстановленный (GSH, АО “Вектон”, Россия, >98%), бычий сывороточный альбумин (BSA, Serva, США), трифенилфосфин ( $\text{PPh}_3$ , “Sigma-Aldrich”, >95%), раствор NaOH (“без  $\text{CO}_2$ ”), этиловый спирт, диэтиловый эфир, ацетонитрил (AN, “Вектон”, х. ч., перегнанный), бидистиллированную воду. Концентрацию  $\text{HAuCl}_4$  устанавливали по УФ-поглощению раствора ( $\epsilon = 5600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  при 314 нм, среда 0.1 М HCl).

Комплекс  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  получали по реакции:  $\text{AuCl}_4^- + 2\text{PPh}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{AuCl}(\text{PPh}_3) + \text{P}(\text{O})\text{PPh}_3 + 2\text{H}^+ + 3\text{Cl}^-$ . К 2 мл водного раствора  $\text{HAuCl}_4$  (0.88 ммоль) добавляли 8 мл этанола и затем при перемешивании 25 мл раствора  $\text{PPh}_3$  (2.30 ммоль) в смеси (4/1) этанола с диэтиловым эфиром. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали на пористом стеклянном фильтре, промывали несколькими порциями этилового спирта и затем диэтиловым эфиром. Сушили сутки в вакуумном шкафу. Выход комплекса в виде белого порошка составил по золоту 71%.

Данные C, H-анализа для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{AuClP}$  (вычислено/найдено): C 43.7/44.3, H 3.0/3.0;  $t_{\text{пл}} = 241^\circ\text{C}$ . Комплекс плохо растворяется в воде, не растворя-

ется в этаноле и ДМСО, но растворяется в ацетонитриле при  $w_{\text{AN}} > 35\%$ . Добавки тиомочевин или тиосульфата натрия растворимость в воде заметно не увеличивают.

Растворы глутатиона, цистеина и бычьего сывороточного альбумина готовили непосредственно перед экспериментами из сухих реактивов. Исходный фосфатный буфер (pH 6.86) доводили до pH 7.4 добавлением щелочи; pH 3.0 создавали при помощи HCl. Для лигандов (как свободных, так и в комплексах) в тексте мы используем обычные обозначения (Cys, GSH, BSA) без указания степени их протонирования и заряда.

Спектры поглощения записывали на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр) в диапазоне длин волн 240–340 нм,  $l = 0.2\text{--}1$  см.

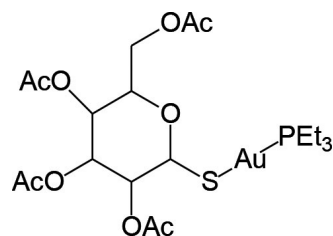
Показания циклической вольтамперометрии (ЦВА) снимали в трехэлектродной ячейке с неразделенными катодным и анодным пространствами, как в работе [17]. Рабочим электродом служил стеклоуглеродный диск (диаметр 5.0 мм), вспомогательным — стеклоуглеродный стержень, электродом сравнения был серебряный ( $\text{Ag}/0.1 \text{ M AgNO}_3$  в AN, для контакта с раствором использовали капилляр Лuggина, заполненный рабочим раствором). Все потенциалы указаны относительно используемого электрода сравнения. Перед каждым измерением поверхность рабочего электрода полировали алмазной пастой АСМ 0.3/0, несколько раз промывали ацетоном и бидистиллированной водой, сушили на воздухе. Фоновый электролит содержал 0.10 M  $\text{LiClO}_4$ , AN (80%), бидистиллированную воду (20%). Его использовали для приготовления всех растворов в этих экспериментах. Скорость развертки составляла 100 и 50 мВ/с.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

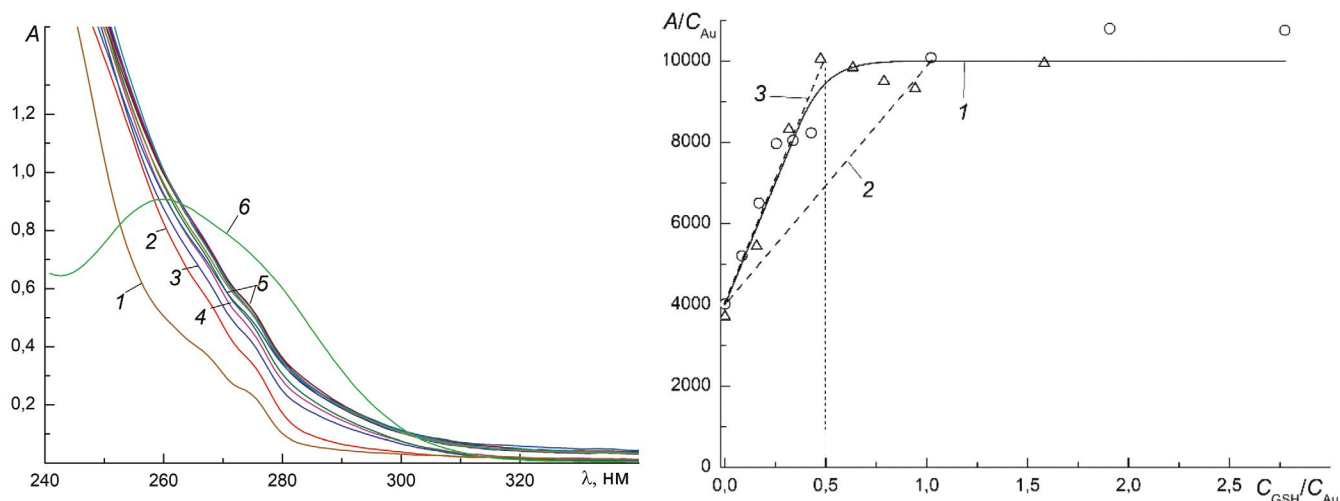
Из фосфинсодержащих комплексов вида  $\text{AuX}(\text{PR}_3)$  одним из наиболее распространенных является  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ . Он легко получается по реакции восстановления  $\text{AuCl}_4^-$  под действием  $\text{PPh}_3$ . В работах [18, 19] сообщается о высокой эффективности  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ , наряду с другими фосфиновыми комплексами золота(I), в качестве гомогенного катализатора в органическом синтезе, особенно при циклизации непредельных соединений. Низкая растворимость в воде служит препятствием для исследований его на противоопухолевую активность, однако есть несколько работ, в которых такие исследования проводились с результатом не хуже, чем для ауранофина [16, 20, 21]. Тем не менее, данных о

химических свойствах комплекса в растворах практически нет.

При попадании в организм комплексы золота(III) и золота(I) неминуемо реагируют с компонентами физиологических сред, вступая в реакции замещения лигандов и редокс-процессы и превращаясь в итоге в совсем другие формы. В известных случаях для этих форм только центральный атом золота(I) остается общим с исходным комплексом. Важной особенностью золота(I) является очень высокая устойчивость его комплексов с тиолатами, которая уступает только устойчивости комплексов с цианидом и фосфинами. Кроме того, для комплексов золота(I), в том числе высокоустойчивых, характерны высокие скорости обмена лигандами. По аналогии с медью(I), серебром(I) и ртутью(II) предполагают, что скорость лигандного обмена у них лимитируется диффузией. И хотя есть примеры, когда скорости значительно ниже [10, 22], но и в этих случаях они остаются высокими. Однако полная или частичная сохранность исходного комплекса в растворе зависит не только от скорости лигандного обмена. Если в растворе отсутствуют дополнительные лиганды, соизмеримые по силе с лигандами в составе комплекса, то при больших константах устойчивости даже очень низкая равновесная концентрация лигандов, достигнутая в результате диссоциации комплекса, будет препятствовать дальнейшему снижению его концентрации. Так, в молекуле ауранофина  $\text{Au}(\text{ATGS})(\text{PEt}_3)$



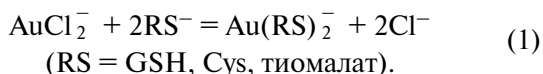
анион ацетилтиоглюкозы может легко и быстро замещаться на другие тиолаты, присутствующие в окружающем растворе, в первую очередь на остатки неокисленного цистеина в составе белков. В то же время связь золота(I) с фосфином является более прочной, и прямого замещения лиганда  $\text{PR}_3$  на тиолаты не наблюдается, хотя он легко замещается на  $\text{CN}^-$  [23], т.е. устойчивость фосфиновых комплексов занимает промежуточное положение между тиолатными и цианидными. В работах [24–26] представлены данные, полученные методом  $^{31}\text{P}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, о константах равновесий  $K_d = K_2/K_1$  диспропорционирования  $2\text{Au}(\text{CN})(\text{PR}_3) = \text{Au}(\text{PR}_3)_2^+ + \text{Au}(\text{CN})_2^-$  для нескольких фосфинов в метаноле. Значения  $K_d$  лежат в интервале 0.11–0.49, что сопо-



**Рис. 1.** Изменение УФ-спектра раствора  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  в 50%-ном АН при добавлении GSH (pH 7.4,  $l = 1$  см).  $C_{\text{Au}} = 1.34 \times 10^{-4}$  М,  $C_{\text{GSH}} (10^{-5} \text{ М})$ : 0 (1); 3.2 (2); 6.4 (3); 9.6 (4); 12.8–230 (5). Спектр 6 –  $\text{PPh}_3$  ( $9.11 \times 10^{-5}$  М) (а). Изменение  $A/C_{\text{Au}}$  при  $\lambda = 260$  нм.  $C_{\text{Au}} (10^{-4} \text{ М})$ : 1.34 ( $\Delta$ ), 0.52 (O). 1 – расчетная кривая, 2 – предполагаемое изменение для мономерных форм, 3 – предполагаемое изменение для биядерной формы,  $l = 1$  см (б).

ставимо со статистической оценкой 0.25, несмотря на резкое различие  $\text{PR}_3$  и  $\text{CN}^-$  как лигандов [27]. Величины  $K_1$  и  $K_2$  являются константами первой и второй ступеней замещения  $\text{PR}_3$  в  $\text{Au(PR}_3)_2^+$  на  $\text{CN}^-$ . В небольшой степени (~2%) диспропорционирование отмечено и для ауранофина [28]. Однако прямых данных об устойчивости фосфиновых комплексов золота(I), в том числе о самих величинах  $K_1$  и  $K_2$ , нет.

Замещение на тиолат  $\text{RS}^-$  второго (нефосфинового) лиганда в комплексах общего вида  $\text{AuX(PR}_3\text{)}$  может протекать намного легче. Так, равновесие замещения  $\text{AuCl(PEt}_3\text{)} + \text{ATGS}^- = \text{Au(ATGS)(PEt}_3\text{)} + \text{Cl}^-$  устанавливается быстро и имеет  $\lg \beta_1 = 10.5$  [10], что согласуется с  $\lg \beta_2 = 20\text{--}23$  [29–31] для двухступенчатых равновесий:

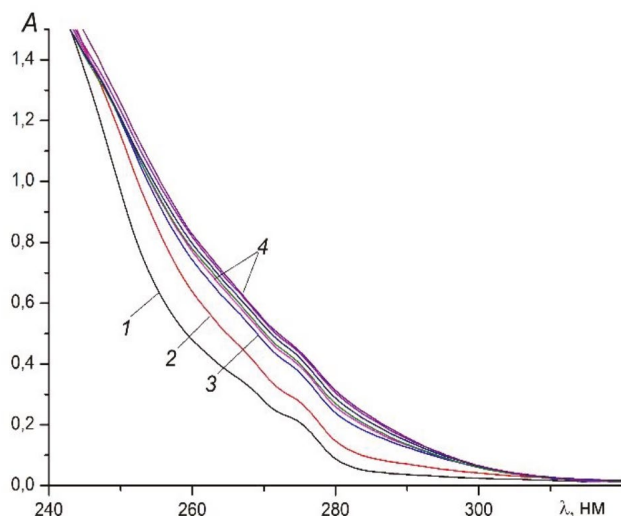


Как и для обычных тиолатов золота(I), при недостатке  $\text{ATGS}^-$  образуется биядерный комплекс:  $2\text{AuCl(PEt}_3\text{)} + \text{ATGS}^- = (\text{ATGS})[\text{Au(PEt}_3\text{)}]_2 + 2\text{Cl}^-$ ,  $\lg K_1 = 3.3$ . Взаимодействие ауранофина  $\text{Au(ATGS)(PEt}_3\text{)}$  с сывороточным альбумином изучали в работах [11, 32]. При этом  $\text{ATGS}^-$  замещается на неокисленный остаток цистеина  $\text{AlbCys}_{34}\text{S}^-$  быстрее, чем за 5 мин, и образуется комплекс вида  $(\text{AlbCys}_{34}\text{S})\text{Au(PEt}_3\text{)}$ .

На рис. 1 показано изменение спектра  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  в 50%-ном АН при добавлении глутатиона GSH (pH 7.4, фосфатный буфер). Поскольку константа замещения  $\text{Cl}^-$  на тиолат велика, то про-

цессы протекают количественно и при обычном образовании  $\text{Au(GSH)(PPh}_3\text{)}$  должен был бы реализоваться стандартный вид кривой спектрофотометрического титрования, когда  $A$  изменяется почти линейно с “изломом” при  $\text{GSH/Au} = 1$ . Однако вид изменения спектров более сложный. В частности, наклон зависимости  $A$  от  $C_{\text{GSH}}$  намного больше и на начальном этапе соответствует образованию биядерного комплекса  $(\text{GSH})[\text{Au(PPh}_3\text{)}]_2$ , который присутствует в растворе наряду с исходным  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$ , так же как при взаимодействии  $\text{AuCl(PEt}_3\text{)}$  с  $\text{ATGS}^-$  (см. выше). Зависимость  $A/IC_{\text{Au}}$  от  $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$  имеет вид  $\varepsilon_0 + 2(\varepsilon_{21} - \varepsilon_0) C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$ , где  $\varepsilon_0$  и  $2\varepsilon_{21}$  – коэффициенты экстинкции  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  и  $(\text{GSH})[\text{Au(PPh}_3\text{)}]_2$  соответственно.

Образование полиядерных (полимерных) тиолатных комплексов с мостиковыми атомами S характерно для золота(I). Однако при биологическом использовании эти комплексы не имеют значения, поскольку в физиологических условиях какой-либо тиолат всегда присутствует в большом избытке по сравнению с золотом(I), что приводит к образованию мономерных бис-комплексов  $\text{AuR}^{(1)}\text{R}^{(2)}$ . При соотношениях  $1 > C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} > 0.5$  поглощение  $A$  изменяется мало. На этом этапе, очевидно, присутствуют оба комплекса,  $(\text{GSH})[\text{Au(PPh}_3\text{)}]_2$  и  $\text{Au(GSH)(PPh}_3\text{)}$ , и  $A/IC_{\text{Au}} = (2\varepsilon_{21} - \varepsilon_1) + (2\varepsilon_1 - \varepsilon_{21}) C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$ , где  $\varepsilon_1$  – коэффициент экстинкции  $\text{Au(GSH)(PPh}_3\text{)}$ . При  $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} > 1$  спектр (рис. 1а, 1б) прекращает изменяться,  $A/IC_{\text{Au}} = \varepsilon_1$ , и даже при большом избытке GSH замещение  $\text{PPh}_3$  не происходит. Для  $\lambda = 260$  нм



**Рис. 2.** Изменение УФ-спектра раствора при взаимодействии  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  с цистеином.  $C_{\text{Au}} = 1.34 \times 10^{-4}$  М,  $C_{\text{Cys}}$  ( $10^{-4}$  М): 0 (1); 0.35 (2); 0.67 (3); 1.0–12 (4). pH 7.4, 50%-ный АН,  $l = 1$  см.

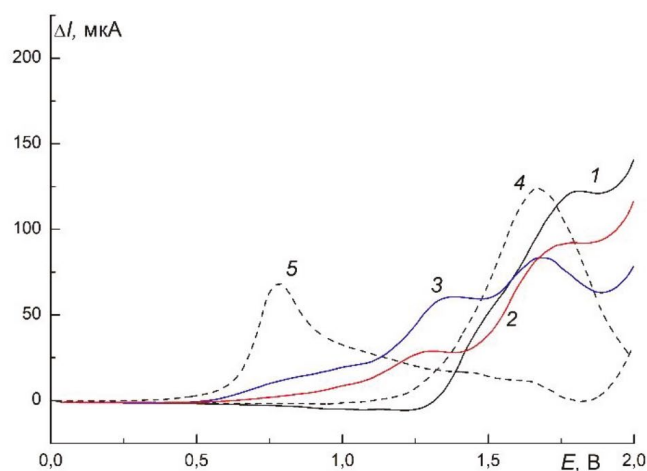
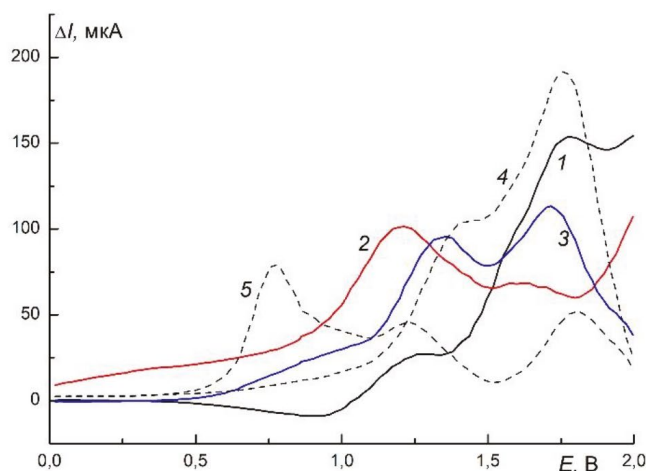
(рис. 1) величины  $\varepsilon_0 = 4.0 \times 10^3$ ,  $\varepsilon_{21} = 1.1 \times 10^4$ ,  $\varepsilon_1 = 1.0 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ . Высокие поглощения, в отличие от  $\text{AuX(PEt}_3\text{)}$ , обусловлены наличием трех фенильных колец в составе лиганда.

Аналогичные изменения УФ-спектров наблюдались при использовании цистеина (Cys) (рис. 2). На начальном этапе  $\text{Cl}^-$  замещается на Cys с образованием биядерного  $\text{Cys[Au(PPh}_3\text{)]}_2$ , а затем мооядерного  $\text{Au(Cys)(PPh}_3\text{)}$  комплексов. Следов белого осадка  $\text{AuHCys}_{\text{тв}}$  не наблюдалось, т.е. замещения

фосфина на Cys не происходит, в том числе при  $C_{\text{Cys}}/C_{\text{Au}} = 20$ .

Практически важным является вопрос о редокс-превращениях фосфиновых комплексов. Исследования электрохимического окисления  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  на платиновом электроде в среде АН выполнены в работах [33–35] при помощи метода ЦВА. По сравнению с бис-цистеинатным  $\text{Au(HCys)}_2^-$  комплекс  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  окисляется при более высоком (на 0.35 В) потенциале, в то время как  $\text{Au(PPh}_3\text{)}_2^+$  — при более низком (на 0.41 В) потенциале. В ацетонитриле пик необратимого окисления  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  находится при 1.54 В (относительно НКЭ). Несмотря на очень подробные исследования, мнения авторов относительно природы процесса полностью расходятся. Одни считают, что происходит двухэлектронное окисление золота(I)  $\rightarrow$  золото(III) с последующей быстрой реакцией и образованием форм  $\text{AuCl}_4^-$ , соответствующих данному pH. Другие уверены, что окисление одноэлектронное и не затрагивает золото(I). Указаний на образование фосфиноксида  $\text{P(O)Ph}_3$  нет.

На рис. 3 приведены анодные ветви первых циклов ЦВА-грамм растворов комплекса  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  в АН в присутствии  $1 \times 10^{-3}$  М  $\text{HCl}$  и  $\text{HClO}_4$ . Также показаны зависимости для комплекса с добавками GSH ( $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}} = 0.4/1$  и  $0.9/1$ ), соответствующими образованию биядерной  $\text{GSH[Au(PPh}_3\text{)]}_2$  или мооядерной  $\text{Au(GSH)(PPh}_3\text{)}$  формы. Дополнительно приведены зависимости для  $\text{PPh}_3$  и GSH. Для наглядности зависимости представлены в разностном виде:  $\Delta I = I - I_{\text{фон}}$ . Отметим, что, как следует из



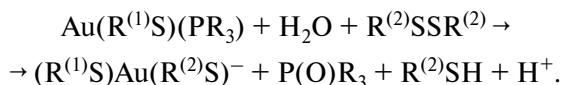
**Рис. 3.** ЦВА-граммы растворов, содержащих  $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$  ( $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-3}$  М) и GSH.  $C_{\text{GSH}}/C_{\text{Au}}$ : 0 (1); 0.4/1 (2); 0.9/1 (3). Зависимости (4) и (5) относятся к растворам GSH и  $\text{PPh}_3$  ( $C = 1.0 \times 10^{-3}$  М). Все растворы содержат 0.1 М  $\text{LiClO}_4$ , АН (80%),  $\text{H}_2\text{O}$  (20%). а —  $1 \times 10^{-3}$  М  $\text{HCl}$ , б —  $1 \times 10^{-3}$  М  $\text{HClO}_4$ . E отн.  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$  электрода, скорость развертки 100 мВ/с.

полных циклов, обратимых процессов в этих условиях ни для одной из систем не наблюдается.

В присутствии  $\text{HCl}$  ( $1 \times 10^{-3}$  М) обращает на себя внимание наличие пика вблизи  $E = 1.25$  В практически для всех систем, который отсутствует в  $\text{HClO}_4$  и ЦВА-грамме фона ( $1 \times 10^{-3}$  М  $\text{HCl}$ , 80%-ный  $\text{AN}$ , 0.1 М  $\text{LiClO}_4$ ). Этот факт свидетельствует, что один из процессов окисления любого из компонентов протекает с участием хлорид-иона. Положения остальных пиков в этих средах различаются мало. Зависимость для исходного комплекса  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  имеет один пик при  $E = 1.80$  В, в то время как ЦВА-граммы  $\text{GSH}$ -содержащих комплексов имеют по два пика, имеющих попарно близкое расположение.

В экспериментах по окислению под действием кислорода воздуха раствор  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  в 50%-ном  $\text{AN}$  ( $C_{\text{Au}} = 5 \times 10^{-5}$  М,  $V = 5$  мл) помещали в закрытый сосуд со свободным объемом  $\sim 50$  мл. Количество кислорода в этом объеме более чем в 200 раз превышало количество комплекса в растворе. В то же время свободного объема было совершенно недостаточно, чтобы значимо изменить объем раствора вследствие его испарения. Раствор умеренно перемешивали на магнитной мешалке на протяжении 6 ч. Концентрацию комплекса в растворе периодически проверяли спектрофотометрически. За время эксперимента никаких изменений спектра не наблюдалось. Следовательно, окисление кислородом воздуха происходит чрезвычайно медленно. Устойчивость фосфиновых комплексов к кислороду воздуха отмечена также в работе [36]. В то же время в [16] наблюдалось значительное увеличение УФ-поглощения (более чем вдвое при 260 нм) во времени как для раствора самого комплекса  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ , так и для его смеси с большим избытком  $\text{GSH}$ . Причины этих изменений для лабильных комплексов золота(I) непонятны.

Для биологического применения фосфиновых комплексов важнейшее значение имеет реакция окисления фосфинового лиганда под действием дисульфидов [23, 36–38]:



Примечательно, что окисление идет в комплексе без диссоциации связи  $\text{Au}-\text{P}$ . Скорость реакции зависит от вида тиола, дисульфида, растворителя [36]. Образующийся фосфиноксид  $\text{P}(\text{O})\text{R}_3$  является намного более слабым лигандом, чем  $\text{PR}_3$ , и легко замещается на тиолат. В результате образуется бис-тиолатный комплекс золота(I). Аналогичные реакции проходят с участием комплекса  $(\text{AlbCys}_{34}\text{S})$

$\text{Au}(\text{PEt}_3)$ , образующегося при взаимодействии ауранофина с альбумином (см. выше), в составе молекулы которого есть 17 дисульфидных групп. Помимо  $\text{P}(\text{O})\text{R}_3$  образуется некоторое количество  $\text{P}(\text{S})\text{R}_3$ .

Изменение УФ-поглощения растворов при взаимодействии  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  с  $\text{BSA}$  показано на рис. 4. Поскольку одному атому золота(I) требуются два лиганда, то растворы дополнительно содержали цистеин ( $2.0 \times 10^{-4}$  М). Отметим, что в реальных системах помимо альбумина всегда присутствуют другие тиолаты ( $\text{Cys}$ ,  $\text{GSH}$ , дипептиды цистеина). На рис. 4 приведены разностные спектры поглощения раствора, содержащего  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  в 1%-ном  $\text{BSA}$  ( $C_{\text{Au}} = 1.0 \times 10^{-4}$  М,  $C_{\text{BSA}} = 1.45 \times 10^{-4}$  М), и 1%-ного  $\text{BSA}$  без добавления комплекса для различных интервалов времени  $\tau$  после смешения. Как следует из приведенных данных, уже для  $\tau = 0$  это различие значительно отличается от спектра раствора  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ , что означает образование комплекса с альбумином  $(\text{AlbCys}_{34}\text{S})\text{Au}(\text{PPh}_3)$ . Далее наблюдается более медленный рост интенсивности с появлением максимума в области 270 нм, т.е. приблизительно там же, где находится один из максимумов  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$  ( $\epsilon \sim 1300\text{--}1500$  М $^{-1}$  см $^{-1}$ ). Это согласуется с известными данными об окислении фосфина дисульфидами альбумина ( $\text{RSSR}$ ) с образованием бис-тиолатного комплекса  $(\text{AlbCys}_{34}\text{S})\text{Au}(\text{Cys})$ :

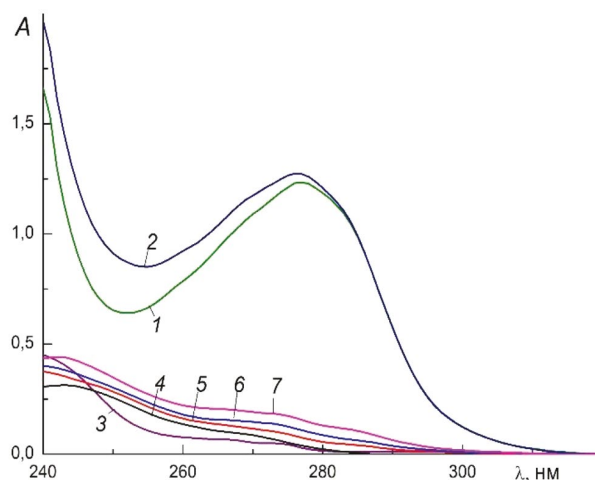
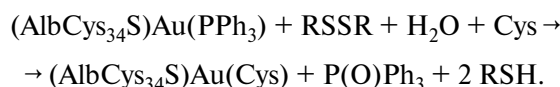


Рис. 4. Изменения УФ-спектров при взаимодействии  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  с  $\text{BSA}$  (1%) в  $\text{AN}$  (37%) в присутствии  $\text{Cys}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  М). 1 – 1%  $\text{BSA}$ ; 2 – 1%  $\text{BSA}$  +  $1.0 \times 10^{-4}$  М  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$   $\tau = 0$ ; 3 –  $1.0 \times 10^{-4}$  М  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  без  $\text{BSA}$ ; 4–7 – разностные спектры  $A_2 - A_1$  для  $\tau$  (мин) после смешения: 0 (4), 10 (5), 30 (6), 60 (7),  $l = 0.2$  см.

В то же время при отсутствии дополнительного лиганда (Cys) сразу после смешения наблюдалось образование только  $(\text{AlbCys}_{34}\text{S})\text{Au}(\text{PPh}_3)$ , и далее спектр не изменялся. Так, в данном случае окисления фосфинового лиганда не происходит.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для фосфиновых комплексов золота(I), используемых в биологических экспериментах, в условиях, близких к физиологическим, наиболее важны два вида взаимодействий. Во-первых, это замещение нефосфинового лиганда на тиолаты, присутствующие в этом же растворе, в частности, на остаток неокисленного цистеина в составе молекулы альбумина  $\text{AlbCys}_{34}\text{S}^-$ . Во-вторых, это редокс-взаимодействие с дисульфидами, приводящее к окислению фосфина до фосфиноксида и его замещению на тиолат. В результате этих взаимодействий исходный комплекс за непродолжительное время полностью трансформируется в *бис*-тиолатный комплекс золота(I), в котором лигандами являются тиолаты из окружающего раствора, присутствующие в организме.

В целом, почти все исследуемые в качестве противоопухолевых препаратов и показывающие хорошие результаты комплексы золота можно разделить на три неравные группы. Самую большую группу составляют комплексы золота(III) с N-содержащими полидентатными лигандами. В работах [39, 40] на примере нескольких комплексов, имеющих низкие  $\text{IC}_{50}$ , было показано, что в физиологических условиях они быстро восстанавливаются до золота(I) тиолами, присутствующими в организме, в том числе глутатионом, цистеином и неокисленными цистеиновыми остатками в составе белков. Это ведет к образованию *бис*-тиолатных высокоустойчивых комплексов золота(I), способных к быстрому замещению на другие тиолаты из окружающей среды. В результате различные исходные комплексы золота(III) за короткое время переходят в одни и те же комплексы золота(I), лигандный состав которых определяется тиолами из окружающего раствора. Эти комплексы и обеспечивают основную часть цитотоксического действия. Следовательно, нет смысла синтезировать множество новых комплексов золота(III) и испытывать их на противоопухолевую активность. Рациональнее, используя ограниченный набор уже хорошо известных комплексов, подробнее изучить физиологическое действие тиолатных комплексов золота(I), так как несмотря на почти столетний период их практического применения в медицине механизм действия остается неясным. Един-

ственное, что не вызывает сомнения, так это очевидное положение о том, что золото(I) способно образовывать прочные связи с цистеиновыми остатками многих ферментов, изменяя характер их дальнейшего взаимодействия с белками.

Вторая группа комплексов, исследуемых в качестве противоопухолевых препаратов, включает рассматриваемые фосфиновые комплексы золота(I), из которых наиболее изучен ауранофин. Ярким примером, подтверждающим вывод о нестойкости таких комплексов, являются результаты экспериментов *in vivo* и *in vitro* с ауранофином, содержащим меченые атомы S, P, Au [41]. Оказалось, что золото намного дольше задерживается в организме по сравнению с мечеными S и P. Кроме того, после добавления препарата к крови уже через 20 мин меченые атомы оказались в разных местах: одни в плазме, другие в эритроцитах, что также свидетельствует о быстром разложении исходного комплекса и превращении его в другие формы. Таким образом, для этих комплексов золота(I) справедливы те же выводы в отношении природы их противоопухолевой активности, что и для комплексов золота(III). Следует отметить, что выводы в отношении трансформации фосфиновых комплексов были сделаны давно [41], но не были широко восприняты.

Третью, малочисленную, группу образуют комплексы золота(III) с макроциклическими лигандами. В данном случае обычный механизм восстановления золота(III) через замещение лигандов на тиолат (первая стадия процесса) практически невозможен. С другой стороны, если комплекс не способен к окислительно-восстановительным превращениям, то маловероятно, что он будет реагировать с биологическими молекулами. В литературе известны два крайних примера результатов применения таких комплексов. Первый — комплекс с цикламином (предельный циклический тетрамин), который практически не проявляет противоопухолевых свойств [42, 43]. Второй — комплексы с порфиринами, которые, наоборот, проявляют очень хорошие свойства [43, 44], хотя есть данные, что механизм физиологического действия этих комплексов совсем другой [43], отличающийся от остальных комплексов золота(III). Порфириновые комплексы фактически являются самостоятельными объектами, имеющими мало общего с другими комплексами золота(III). Вероятно, их действие связано с редокс-подвижностью порфиринового лиганда, содержащего множество сопряженных связей и способного легко восстанавливаться [45].

Дополнительным фактором противоопухолевой активности является появление при разложении исходных комплексов свободных лигандов, многие из которых сами обладают цитотоксическими свойствами. Например, в [46] показано, что активность биядерных комплексов золота(I) с бидентатными фосфиновыми лигандами вида  $H_2P(CH_2)_nPH_2$  близка к активности самих лигандов.

#### 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. Dey D., Al-Hunaiti A., Gopal V. et al. // J. Mol. Struct. 2020. V. 1222. P. 128919.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128919>
2. Корман Д.Б., Островская Л.А., Кузьмин В.А. // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 6. С. 697.  
<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-6-697-707>
3. Yeo C.I., Ooi K.K., Tiekink E.R.T. // Molecules. 2018. V. 23. P. 1410.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23061410>
4. Van der Westhuizen D., Bezuidenhout D.I., Munro O.Q. // Dalton Trans. 2021. V. 50. P. 17413.  
<https://doi.org/10.1039/d1dt02783b>
5. Radisavljević S., Petrović B. // Front. Chem. 2020. V. 8. P. 379.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00379>
6. Yang Z., Jiang G., Xu Z. et al. // Coord. Chem. Rev. 2020. V. 423. P. 213492.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213492>
7. Lu Y., Ma X., Chang X. et al. // Chem. Soc. Rev. 2022. V. 51. P. 5518.  
<https://doi.org/10.1039/d1cs00933h>
8. Zhang J., Li Y., Fang R. et al. // Front. Pharmacol. 2022. V. 13. P. 979951.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.979951>
9. Shaw III C.F. // Chem. Rev. 1999. V. 99. P. 2589.  
<https://doi.org/10.1021/cr980431o>
10. Bryan D.L.B., Mikuriya Y., Hempel J.C. et al. // Inorg. Chem. 1987. V. 26. P. 4180.  
<https://doi.org/10.1021/ic00272a009>
11. Roberts J.R., Xiao J., Schliesman B. et al. // Inorg. Chem. 1996. V. 35. P. 424.  
<https://doi.org/10.1021/ic9414280>
12. Keter F.K., Guzei I.A., Nell M. et al. // Inorg. Chem. 2014. V. 53. P. 2058.  
<https://doi.org/10.1021/ic4025926>
13. Kim J.H., Reeder E., Parkin S., Awuah S.G. // Sci. Rep. 2019. V. 9. P. 12335.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48584-5>
14. Landini I., Lapucci A., Pratesi A. et al. // Oncotarget 2017. V. 8. P. 96062.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21708>
15. Walz D.T., DiMartino M.J., Griswold D.E. et al. // Am. J. Med. 1983. V. 75. P. 90.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90481-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90481-3)
16. Chrysouli M.P., Banti C.N., Kourkoumelis N. et al. // J. Inorg. Biochem. 2018. V. 179. P. 107.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.004>
17. Кращенко Т.Г., Введенский А.В., Бобринская Е.В., Кулешова Н.Е. // Конденсированные среды и межфазные границы. Т. 16. № 1. С. 42.
18. Obradors C., Echavarren A.M. // Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 16.  
<https://doi.org/10.1039/c3cc45518a>
19. Mézailles N., Ricard L., Gagosz F. // Org. Lett. 2005. V. 7. P. 4133.  
<https://doi.org/10.1021/ol0515917>
20. Křikavová R., Hošek J., Vančo J. et al. // PLoS One. 2014. 9(9): e107373.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107373>
21. Caruso F., Rossi M., Tanski J. et al. // J. Med. Chem. 2003. V. 46. P. 1737.  
<https://doi.org/10.1021/jm0204690>
22. Dickson P.N., Wehrli A., Geier G. // Inorg. Chem. 1988. V. 27. P. 2921.  
<https://doi.org/10.1021/ic00290a006>
23. Shaw III C.F., Isab A.A., Hoeschele J.D. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. P. 2254.  
<https://doi.org/10.1021/ja00085a003>
24. Hormann-Arendt A.L., Shaw III C.F. // Inorg. Chem. 1990. V. 29. P. 4683.  
<https://doi.org/10.1021/ic00348a019>
25. Hormann-Arendt A.L., Shaw III C.F., Bennett D.W., Reiff W.M. // Inorg. Chem. 1986. V. 25. P. 3953.  
<https://doi.org/10.1021/ic00242a025>
26. Ahmad S. // Coord. Chem. Rev. 2004. V. 248. P. 231.  
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2003.10.015>
27. Белеванцев В.И., Пещевецкий Б.И. Исследование сложных равновесий в растворе. Новосибирск: Наука, 1978. 254 с.
28. Albert A., Brauckmann C., Blaske F. et al. // Anal. At. Spectrom. 2012. V. 27. P. 975.  
<https://doi.org/10.1039/C2JA30109A>
29. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // J. Solution Chem. 2020. V. 49. P. 583.  
<https://doi.org/10.1007/s10953-020-00994-0>
30. Миронов И.В., Харламова В.Ю. // Журн. неорганической химии. 2017. Т. 62. № 7. С. 1008.  
<https://doi.org/10.7868/S0044457X17070157>
31. Mironov I.V., Kharlamova V.Yu. // J. Solution Chem. 2018. V. 47. P. 511.  
<https://doi.org/10.1007/s10953-018-0735-y>

32. *Coffer M.T., Shaw III C.F., Eidsness M.K. et al.* // Inorg. Chem. 1986. V. 25. P. 333.  
<https://doi.org/10.1021/ic00223a020>
33. *Rakhimov R.D., Butin K.P., Grandberg K.I.* // J. Organomet. Chem. 1994. V. 464. P. 253.  
[https://doi.org/10.1016/0022-328X\(94\)87282-1](https://doi.org/10.1016/0022-328X(94)87282-1)
34. *Anderson J.E., Sawtelle S.M., McAndrews C.E.* // Inorg. Chem. 1990. V. 29. P. 2627.  
<https://doi.org/10.1021/ic00339a020>
35. *Mohamed A.A., Bruce A.E., Bruce M.R.* // The chemistry of organic derivatives of gold and silver / Eds. Patai S., Rappoport Z. John Wiley & Sons, 1999. P. 313.
36. *Garusinghe G.S.P., Bessey S.M., Aghamoosa M. et al.* // Inorganics. 2015. V. 3. P. 40.  
<https://doi.org/10.3390/inorganics3010040>
37. *Garusinghe G.S.P., Bessey S.M., Bruce A.E., Bruce M.R.M.* // Dalton Trans. 2016. V. 45. P. 11261.  
<https://doi.org/10.1039/c6dt01400c>
38. *Coffer M.T., Shaw III C.F., Hormann A.L. et al.* // J. Inorg. Biochem. 1987. V. 30. P. 177.  
[https://doi.org/10.1016/0162-0134\(87\)80062-4](https://doi.org/10.1016/0162-0134(87)80062-4)
39. *Mironov I.V., Kharlamova V.Yu.* // ChemistrySelect. 2023. V. 8. P. e202301337.  
<https://doi.org/10.1002/slct.202301337>
40. *Миронов И.В., Харламова В.Ю.* // Журн. неорганической химии. 2023. Т. 68. № 10. С. 1495.  
<https://doi.org/10.31857/S0044457X23600639>
41. *Pacheco E.A., Tiekink E.R.T., Whitehouse M.W.* Gold Chemistry: Applications and Future Directions in the Life Sciences. Ch. 6: Gold Compounds and Their Applications in Medicine. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, 2009. P. 304.  
<https://doi.org/10.1002/9783527626724.ch6>
42. *Kimura E., Kurogi Y., Koike T. et al.* // J. Coord. Chem. 1993. V. 28. P. 33.  
<https://doi.org/10.1080/00958979308035142>
43. *Gabbiani C., Casini A., Messori L.* // Gold Bull. 2007. V. 40. P. 73.  
<https://doi.org/10.1007/BF03215296>
44. *Che C.-M., Sun R.W.-Y., Yu W.-Y. et al.* // Chem. Commun. 2003. P. 1718.  
<https://doi.org/10.1039/b303294a>
45. *Jamin M.E., Ivamoto R.T.* // Inorganica Chim. Acta. 1978. V. 27. P. 135.  
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)87273-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)87273-4)
46. *Berners-Price S.J., Sadler P.J.* // Phosphines and metal phosphine complexes: relationship of chemistry to anticancer and other biological activity in structure and bonding. 1988. V. 70. P. 27.  
[https://doi.org/10.1007/3-540-50130-4\\_2](https://doi.org/10.1007/3-540-50130-4_2)

## ON PHOSPHINE-CONTAINING GOLD(I) COMPLEXES IN SOLUTIONS IN CONNECTION WITH THEIR BIOLOGICAL APPLICATIONS

I. V. Mironov<sup>a,\*</sup>, V. Yu. Kharlamova<sup>a</sup>, D. B. Kal'nyi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,  
Novosibirsk, 630090 Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: imir@niic.nsc.ru*

Some transformations involving AuCl(PPh<sub>3</sub>) in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O solution are considered and a comparison is made with known data for auranofin. Interaction with GSH leads to the formation of a binuclear (GSH)[Au(PPh<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> (at C<sub>GSH</sub>/C<sub>Au</sub> < 0.5) or mononuclear Au(GSH)(PPh<sub>3</sub>) (C<sub>GSH</sub>/C<sub>Au</sub> > 0.5) complex; PPh<sub>3</sub> substitution is not observed. Interaction with BSA leads to Cl<sup>−</sup> substitution. A cyclic voltammetry study showed the presence of several peaks of irreversible oxidation of AuCl(PPh<sub>3</sub>) and complexes with GSH.

**Keywords:** gold(I) compounds, phosphines, complexation, thiols