

Г. Н. Бондаренко¹, С. М. Зенович²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕАКЦИЮ МЕЖДУ АЦЕТАЛЬДЕГИДОМ И ДОФАМИНОМ УНИТИОЛА И ЕГО ДИСУЛЬФИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

¹ ФГБУН "Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН (ИНХС РАН)", 119071 Москва, Ленинский проспект, д. 29.

² ФГБУ "Национальный научный центр наркологии" Минздрава России, 119002 Москва, Малый Могильцевский пер, д. 3; e-mail: s.zenovich@mail.ru

Методом ИК-спектроскопии установлено, что дисульфидные производные унитиола ускоряют протекание реакции взаимодействия между ацетальдегидом и дофамином, продуктом которой является один из тетрагидроизохинолинов. Напротив, неизменённый унитиол (DMPS) эту реакцию ингибирует. Это позволяет сделать вывод о нецелесообразности инъекционного введения унитиола в целях противоалкогольной профилактики и терапии, поскольку при инъекционном введении унитиол быстро превращается в свои дисульфидные производные.

Ключевые слова: ацетальдегид; дофамин; вицинальные дитиолы; унитиол (DMPS); дисульфидные производные унитиола; тетрагидроизохинолины.

Алкогольная интоксикация закономерно сопровождается образованием ацетальдегида (АА). Ведущая биохимическая концепция формирования болезни алкогольной зависимости основана на психотропной активности продуктов реакции АА с некоторыми биогенными аминами, производными аминокислот Phe (прежде всего дофамином (ДФ), затем норадреналином и др.) и Trp (серотонин и др.). Образующиеся вещества (тетрагидроизохинолины (ТГИХ), бета-карболины) обладают так называемым "центральным действием", что проявляется их способностью активировать опиатные рецепторы мозга [1]. На химические превращения АА в организме можно воздействовать введением в организм такого вицинального дитиола (ВД), как известное лекарственное средство унитиол (УТ) (натриевая соль 2,3-димеркаптопропансульфоновой кислоты). Нами ранее изучены методами ИК-спектроскопии кинетика взаимодействия в двойной системе АА – ДФ, а также влияние на это взаимодействие УТ, т.е. тройная система АА — ДФ — УТ. В ходе эксперимента *in vitro* исследовали процесс образования ТГИХ и влияние на него введения УТ [2, 3]. Известно, что УТ в организм могут вводить инъекционно или перорально. При инъекционном введении через первые 15 мин в крови остаётся 12 % неизменённого препарата, остальная часть

превращается в дисульфидные производные унитиола (ДСП). Выявлена активность почек в отношении быстрого превращения УТ в его ДСП [4]. Остаётся невыясненной роль дисульфидных производных УТ в процессе биотрансформации АА и ДФ и фармакологическая активность ДСП, что является важным, т.к. влияет на выбор пути введения препарата УТ при противодействии последствиям алкогольной интоксикации. Ранее в исследованиях *in vivo* при сравнении эффективности инъекционного и перорального способов введения УТ больным алкоголизмом была обнаружена значительно большая эффективность перорального пути [5]. Многолетняя клиническая практика не выявила профилактических свойств УТ при инъекционном введении в отношении развития алкогольной зависимости [6]. Изучение фармакокинетики УТ при различных путях введения является актуальным вопросом [7].

В настоящей работе воспроизводится и изучается методом ИК-спектроскопии в опыте *in vitro* взаимодействие АА и ДФ в условиях поступления ДСП, как продуктов биотрансформации УТ при его инъекционном введении. Сведений о влиянии ДСП на реакцию взаимодействия АА и ДФ нами в литературе не найдено.

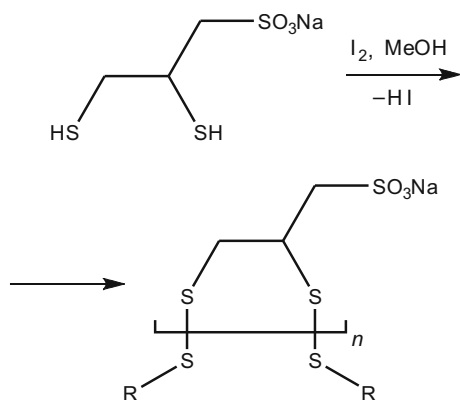


Рис. 1. Получение ДСП, дисульфидного производного унитиола — полисульфида

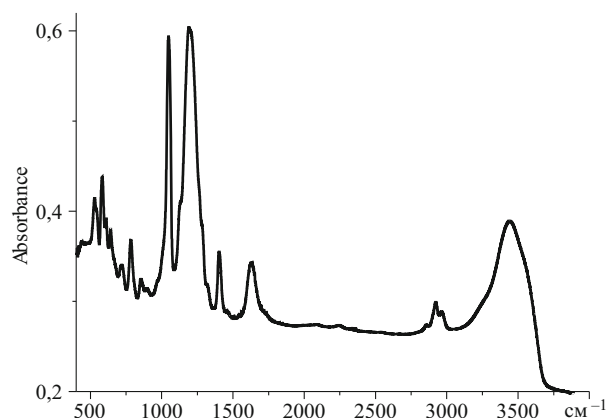


Рис. 2. ИК-спектр порошка ДСП, зарегистрированного в виде таблетки прессованной с порошком КВг.

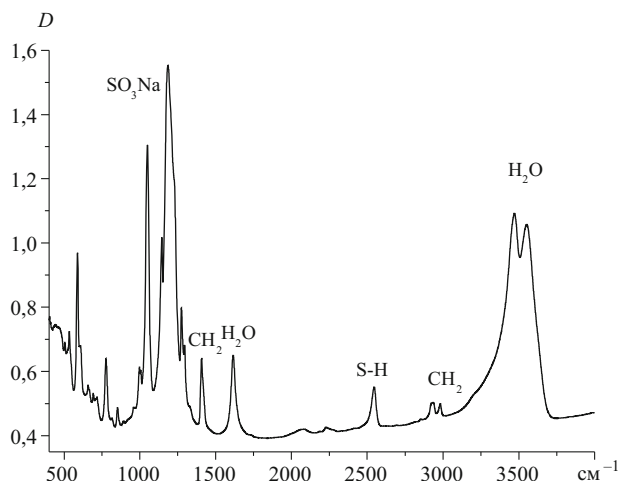


Рис. 3. ИК-спектр унитиола (таблетки в бромистом калии).

Дисульфидные производные унитиола получали титрованием 30 % раствора унитиола в метаноле раствором йода в метаноле. Титрование вели до полного исчезновения окраски йода. Раствор фильтровали и упаривали с помощью водоструйного насоса, промывали изопропиловым спиртом и высушивали до получения светло-коричневого порошка. Схема получения ДСП представлена на рис. 1.

ИК-спектр полученного дисульфидного производного (ДСП) представлен на рис. 2.

Отсутствие полосы в области 2546 см^{-1} от связей S-H в спектре ДСП является прямым указанием на полное превращение меркаптогрупп в УТ. На рис. 3 представлен спектр, записанный в подобных условиях для порошка УТ. В спектре ДСП сохраняются полосы, характеризующие сульфокислотные и углеводородные группы, т.е. в результате окисления в УТ исчезают только меркаптогруппы. Связи $-S-S-$, которые должны появиться в ДСП, имеют в ИК-спектре слабые полосы в области $400 - 550\text{ см}^{-1}$. В этой области в спектрах УТ и ДСП видны различия. В ПМР-спектре ДСП также отсутствуют сигналы, характерные для протонов при атоме серы (1,8 м. д.). Таким образом, можно быть уверенным, что производное, полученное титрованием унитиола йодом, не содержит в своем составе групп SH.

Для изучения кинетики взаимодействия ДСП с ацетальдегидом (АА) и дофамином (ДФ) готовили водно-спиртовую смесь: этанол — бидистиллят воды в соот-

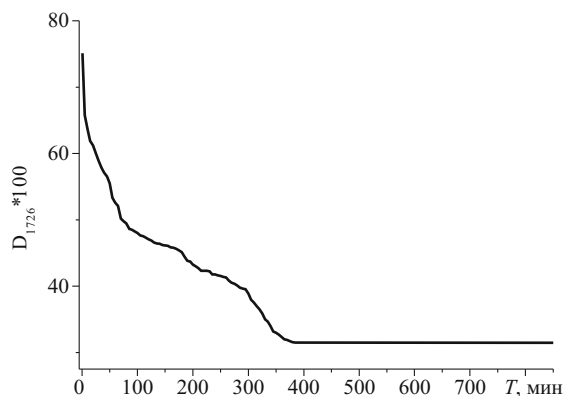


Рис. 5. Изменение интенсивности полосы 1726 см^{-1} во времени.

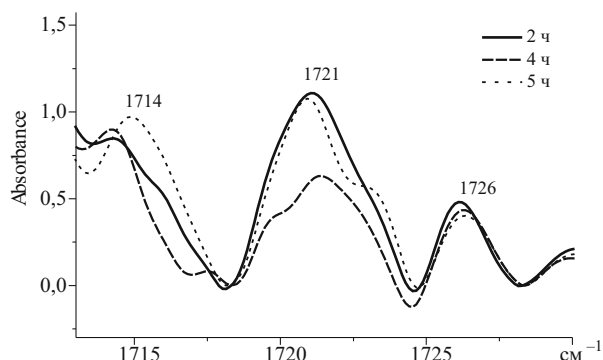


Рис. 4. ИК-спектр смеси АА — ДФ — ДСП в водно-спиртовом растворе.

ношении 1:10 (М). В полученной смеси растворяли АА ($C = 1,5\text{ м/л}$), ДФ ($C = 0,15\text{ м/л}$) и ДСП ($C = 1,5\text{ м/л}$ из расчета на унитиол) и сливали эти компоненты. Раствор смеси помещали в спектральную кювету (стекла CaF_2 , толщина $0,063\text{ см}$) и регистрировали спектры через каждые 5 мин, не вынимая из кюветного отделения прибора. Спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре IFS-66 v/s Bruker, 30 сканов, разрешение 1 см^{-1} .

В ИК-спектре АА имеется очень интенсивная полоса колебаний карбонильной группы $C=O$ в области $1725 - 1730\text{ см}^{-1}$. По уменьшению интенсивности этой полосы в ходе взаимодействия с УТ или ДФ, карбонильные группы в которых отсутствуют, можно судить об уменьшении в растворе количества АА, т.е. изучать кинетику превращения АА. На рис. 4 представлены ИК-спектры смеси АА — ДФ — ДСП (10:1:10), зарегистрированные через 2, 4 и 5 ч взаимодействия. В области поглощения связей $C=O$ в спектре свежеприготовленного раствора проявляются 3 полосы: $1726, 1721$ и 1714 см^{-1} (рис. 4). Первая полоса имеет устойчивое положение, и в ходе выдерживания смеси постоянно уменьшается интенсивность. Изменение интенсивности во времени представлена на рис. 5. Две другие полосы постоянно меняют свое положение и интенсивность. Можно полагать, что первая полоса связана со свободным АА в растворе, 2 другие относятся к связи $C=O$ АА, ассоциированной с дисульфидным производным УТ. На рис. 5 представлена кинетика превращения АА по полосе 1726 см^{-1} , из которой можно заключить, что после 7 ч взаимодействия интенсивность этой полосы перестает меняться. Конверсия свободного АА (полоса 1726 см^{-1}) при этом составляет 58 %. Другие полосы АА после 7 ч тоже практически не меняются. Оценить содержание АА, связанного в комплекс, не представляется возможным, т.к. интенсивность этих полос неустойчива, что легко объясняется ассоциацией и, следовательно, поляризацией связи $C=O$ в комплексах ДСП.

Ранее показано, что взаимодействие АА с ДФ и УТ в таких же концентрациях и соотношениях компонентов, как в данном эксперименте, приводило к конверсии АА 52,5 % за 23,5 ч [3], а в тройной системе АА — ДФ — ДСП, т.е. в описываемом здесь эксперименте, мы наблюдаем 58 % конверсии АА за 7 ч. Такое ускорение реакции по времени и увеличение эффективности превращения АА при отсутствии SH-групп в ДСП трудно объяснить, т.к. в системе отсутствует один из потенциальных объектов взаимодействия АА, а именно S-H. Остается пола-

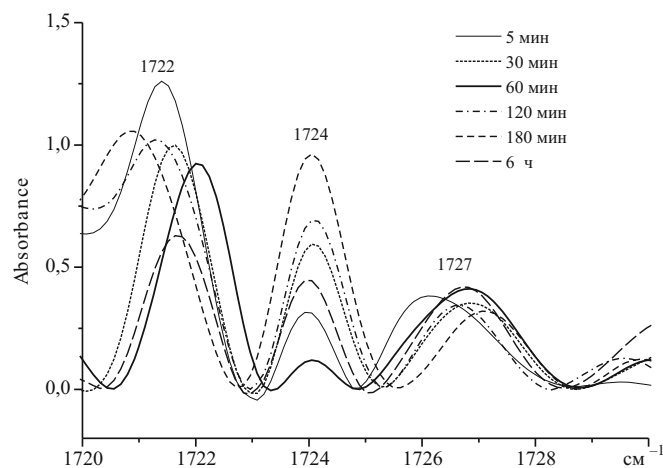


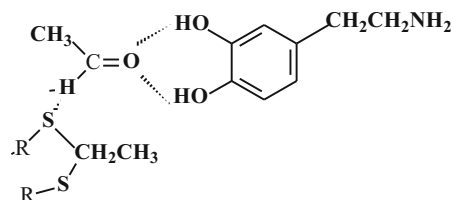
Рис. 6. ИК-спектры смеси АА — ДСП (1:1).

гать, что АА в присутствии ДСП образует ряд комплексов (на что указывают данные рис. 4), которые способствуют более эффективному взаимодействию АА с ДФ. Для проверки этого предположения была изучена кинетика превращения АА в двойной системе АА — ДСП (1:1) с концентрацией АА 1,5 м/л.

На рис. 6 представлены спектры смеси АА — ДСП (1:1), спектры регистрировались в течение 20 ч взаимодействия. Как и в тройной системе, в спектре двойной системы фиксируются 3 полосы связей $C=O$ 1727 см^{-1} от свободного АА и 2 полосы 1724 и 1722 см^{-1} от ассоциированных связей $C=O$. Полоса от свободного АА на протяжении всего эксперимента постоянно меняет свою интенсивность, то возрастая, то убывая, однако даже через 20 ч взаимодействия ее интенсивность практически не изменяется, т.е. концентрация свободного АА в этих условиях остается постоянной. Этот эксперимент подтверждает, что АА может легко ассоциироваться с ДСП, давая слабые комплексы, характеризующиеся полосами 1724 и 1722 см^{-1} , которые легко разрушаются. Т.е. свободный АА в этих условиях находится в состоянии равновесия с ассоциатами АА — ДСП, при этом химического превращения АА не происходит.

Легко понять, что в тройной системе существует такое же равновесие между АА и ДСП, только, по всей видимости, здесь уже участвуют в равновесии как двойные комплексы АА — ДСП, так и тройные ДСП — АА — ДФ, на что указывает более длинноволновая полоса 1714 см^{-1} в

спектре тройной системы. По всей вероятности, такое комплексообразование активирует как молекулу АА, так и молекулу ДФ, поэтому и превращение ДФ и АА в ТГИХ происходит быстрее и более эффективно. Такой комплекс, активирующий ДФ и АА, можно представить следующим образом:



Сопоставление представленных здесь данных с данными [3] показывает, что, в отличие от УТ, который ингибирует реакцию взаимодействия между ДФ и АА, ДСП ускоряет эту реакцию. Это указывает на предпочтительность перорального введения УТ в отношении антиалкогольного действия УТ при алкогольной интоксикации.

Таким образом, изучение кинетики взаимодействия ацетальдегида и дофамина в присутствии дисульфидных производных унитиола позволяет обнаружить ускорение протекания реакции между АА и ДФ при добавлении ДСП. Обнаружено, что при взаимодействии ацетальдегида и дисульфидных производных унитиола химического превращения АА не происходит. В системе АА — ДСП ацетальдегид легко образует слабые комплексы с ДСП, что обуславливает повышенную реакционную способность АА при добавлении ДФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. Д. Шабанов, *Основы наркологии*, “Лань”, Санкт-Петербург (2002), сс. 45 – 78.
2. Г. Н. Бондаренко, С. М. Зенович, *Биомедицинская химия*, **53**(6), 7297 – 7335, (2007).
3. Г. Н. Бондаренко, С. М. Зенович, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(12), 40 – 43 (2008); *Pharm. Chem. J.*, **42**(12), 712 – 715 (2008).
4. К. М. Hurlburt, R. M. Maiorino, M. Mayersohn, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**(2), 662 – 668 (1994).
5. С. М. Зенович, А. Г. Калинина, Е. А. Брюн и др., *Трудный пациент*, **4**(8), 79 – 82 (2006).
6. Г. В. Морозов (ред.), *Алкоголизм*, Медицина, Москва (1983), сс. 176 – 184, 360 – 364.
7. J. P. Cohen, A.-M. Ruha, S. C. Curry, et al., *J. Med. Toxicol.*, **9**, 9 – 15 (2013).

Поступила 21.05.14

COMPARATIVE IR SPECTROSCOPIC STUDY OF THE EFFECT OF UNITHIOL AND ITS DERIVATIVES ON THE REACTION BETWEEN ACETALDEHYDE AND DOPAMINE

G. N. Bondarenko¹ and S. M. Zenovich^{2*}

¹ A. V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

² National Scientific Narcology Center, Moscow, 119002 Russia

* e-mail: s.zenovich@mail.ru

IR spectroscopy has shown that disulfide derivatives of unithiol (DMPS) accelerate the reaction of interaction between acetaldehyde and dopamine. The product of this reaction is one of tetrahydroisoquinolines. On the contrary, the unchanged unithiol inhibits this reaction. This leads to a conclusion that the injection administration of unithiol is not appropriate for the anti-alcoholic prophylaxis and therapy because, being injected, unithiol rapidly converts into its disulfide derivatives.

Keywords: acetaldehyde; dopamine; vicinal dithiols; unithiol; DPMS; disulfide derivatives; tetrahydroisoquinolines