

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.281.2

©Бондаренко, Зенович

### ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЦЕТАЛЬДЕГИДА С ТИОСПИРТАМИ МЕТОДОМ ИК СПЕКТРОСКОПИИ

*Г.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, С.М. Зенович<sup>2\*</sup>*

<sup>1</sup>ГП “Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН (ИНХС РАН)”

<sup>2</sup>ГУЗ “Московский научно-практический центр наркологии” ДЗ г. Москвы, 109390 Москва, ул. Люблинская, д. 37/1; тел. (495) 179-29-18; эл. почта: s.zenovich@mail.ru

Методами ИК спектроскопии исследовали реакции ацетальдегида с тиоспиртовыми соединениями - известными медицинскими препаратами Месна (монотиол) и Унитиол (вицинальный дитиол). Результаты исследования свидетельствуют о значительно более активном протекании реакции связывания ацетальдегида Унитиолом. Данное свойство Унитиола позволяет использовать его *per os* для эффективного снятия посталкогольной интоксикации (“похмельного состояния”).

**Ключевые слова:** ацетальдегид, тиоспирты, посталкогольная интоксикация (похмельное состояние).

**ВВЕДЕНИЕ.** Посталкогольная интоксикация (“похмельное состояние”) является болезненным состоянием, наступающим, как правило, в течение первых 8-24 часов после приёма алкогольного напитка [1]. Одним из основных патологических процессов, вызванных интоксикацией этанолом, является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Для снижения уровня ПОЛ в период посталкогольной интоксикации и снижения на этой основе тяжести похмельного состояния в США было предложено введение известного препарата, имеющего торговое наименование “Месна”, применяющегося для снижения нефро- и уротоксичности ряда цитостатиков, обладающих алкилирующими свойствами, представляющего собой монотиол [2]. В России было предложено снижать посталкогольную интоксикацию введением средств, сочетающих антиоксидантную активность с активностью в отношении связывания ацетальдегида. Обнаружено, что интоксикация организма ацетальдегидом, образующимся в организме в результате употребления этилового спирта [1], может быть снижена за счет введения в организм вицинальных дитиолов, в частности, натриевой соли 2-,3-димеркаптопропансульфоновой кислоты (“Унитиол”) [3]. Однако механизм детоксикационного эффекта не вполне ясен. Логично предположить, что Унитиол мог бы непосредственно взаимодействовать с ацетальдегидом, поскольку вицинальное расположение SH-групп (т.е. их связь с соседними атомами углерода) в молекуле дитиола, как известно, увеличивает реакционную способность тиоспиртов по отношению к карбонильным соединениям [4]. Поэтому целью настоящей работы было сравнительное изучение прямого взаимодействия Унитиола и Месны с ацетальдегидом. Поскольку оба эти тиоспирта являются натриевыми солями сульфокислоты, то дополнительная задача исследования заключалась в том, чтобы показать, что именно связь SH тиоспиртов принимает участие в реакциях с ацетальдегидом, а группа –SO<sub>3</sub>H (Na) остается неизменной в ходе этих реакций.

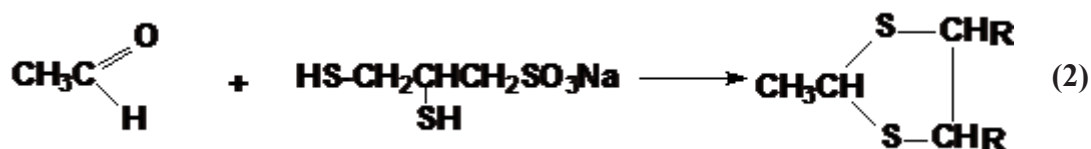
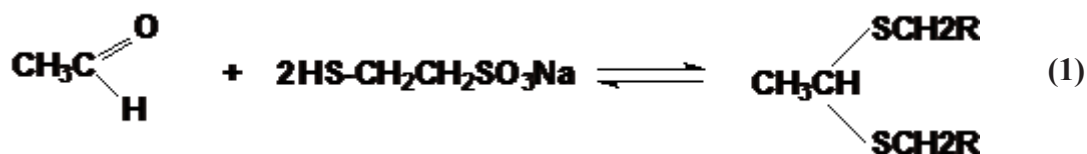
\* - адресат для переписки

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЦЕТАЛЬДЕГИДА С ТИОСПИРТАМИ

**МЕТОДИКА.** В качестве объектов исследования были использованы: Ацетальдегид (АцА) - 40% водный раствор ("Sigma", США), а также торговые аптечные препараты Месна ("ЛЭНС-Фарма", РФ) 10% водный раствор и Унитиол ("Фармстандарт-Октябрь", РФ) – 5% водный раствор в ампулах. "Месна" (М) - (натриевая соль 2-меркаптоэтансульфокислоты; Mesna, sodium 2-mercaptoethane-sulfonic acid); "Унитиол" (Ут) – (натриевая соль 2,3-димеркаптопропансульфоновой кислоты; Unithiol, sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonic acid, DMPS). Условия инкубации приведены в таблицах и в тексте. Все измерения проведены при нормальных условиях (20°C, 760 мм рт. ст.) в водных растворах в спектральных кюветах из фторида кальция. Спектры регистрировались на Фурье спектрометре IFS-66 v/s и спектрофотометре Specord –М-80.

В ИК спектре Ут отчётливо видны интенсивные полосы в области 1000–1260 см<sup>-1</sup>, связанные с колебаниями сульфогруппы. При проведении спектрального эксперимента в разбавленных водных растворах в кюветах CaF<sub>2</sub>, эта область спектра становится недоступной для исследования. Поэтому прямое наблюдение за изменениями полосы сульфогрупп возможно только при других условиях эксперимента. Однако не менее информативным является наблюдение за полосой  $\nu_{C=O}$  АцА в ИК спектре продуктов взаимодействия АцА с тиоспиртами, а также с сульфокислотой или ее натриевой солью, не имеющей в своём составе меркаптогрупп. В качестве такого соединения была выбрана *n*-толуолсульфокислота (ПТСК) и ее натриевая соль ПТСК (Na). Для приготовления растворов с молярным соотношением АцА: ПТСК (Na) = 1:1 в две емкости наливали по 0,5 мл АцА (0,454 ммоль) и добавляли в одну емкость с раствором 0,088 г натриевой соли ПТСК (0,454 ммоль), а в другую 0,078 г ПТСК (0,454 ммоль). Следует отметить, что в этих условиях при комнатной температуре соль растворялась полностью, а кислота нет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Известно, что реакция АцА с М проходит по схеме (1) с образованием тиацетала [5]. Мы предположили, что реакция АцА с Ут проходит с образованием циклического тиацетала по схеме (2). Если наше предположение верно, то продукты этих реакций разные, что, скорее всего, является следствием обратимости реакции (1) и необратимости реакции (2). Соотношение исходных компонентов (первым в соотношении указывается АцА) также различно: 1:2 в реакции (1) и 1:1 в реакции (2). Можно полагать, что именно различия в путях реакции (1) и (2) обуславливают различия в скоростях реакций (1) и (2) и эффективности выведения АцА из организма при использовании Ут и М для снятия посталкогольной интоксикации.



Для проверки такого предположения была изучена кинетика реакций АцА в водных растворах при соотношениях исходных компонентов 1:2 в реакции (1) и 1:1 в реакции (2).

Для проведения реакций раствор АцА был разбавлен дистиллированной водой до получения концентрации 0,908 моль/л. В таблице 1 приводятся значения концентрации, количества мл и рассчитанное количество ммоль для компонентов, участвующих в реакциях (1) и (2).

Таблица 1. Концентрация исходных компонентов реакций (1) и (2).

Соединение	[С] моль/л	Кол-во мл раствора	Количество ммоль.
<b>АцА</b>	<b>0,908</b>	<b>0,5</b>	<b>0,454</b>
<b>Ут</b>	<b>0,2378</b>	<b>1,91</b>	<b>0,454</b>
<b>М</b>	<b>0,610</b>	<b>1,49</b>	<b>0,908</b>

Примечание: количества исходных компонентов отбирались микрошприцами и сливались в колбу при комнатной температуре, раствор перемешивался при комнатной температуре, через определенное время взаимодействия отбирали аликвоты для регистрации ИК спектров.

В ИК спектре АцА имеется очень интенсивная полоса колебаний карбонильной группы  $C=O$  в области  $1730\text{ см}^{-1}$ . На рисунке 1 представлена зависимость интенсивности полосы поглощения  $\nu_{C=O}$  от времени взаимодействия Ут с АцА. На рисунке 2 показана зависимость интенсивности полосы поглощения  $\nu_{C=O}$  от времени взаимодействия М с АцА.

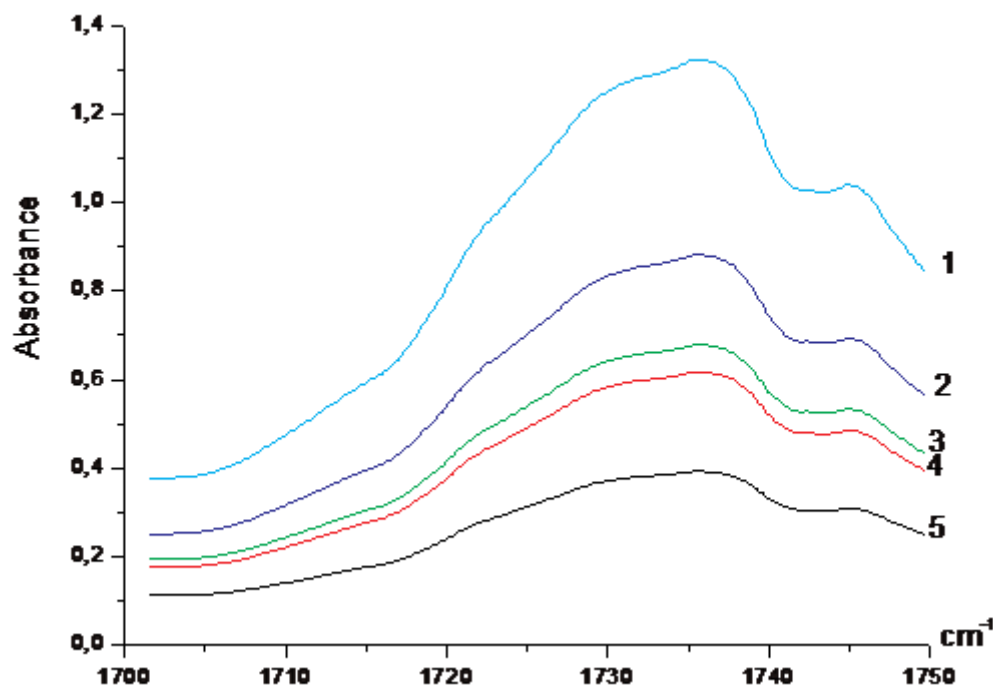
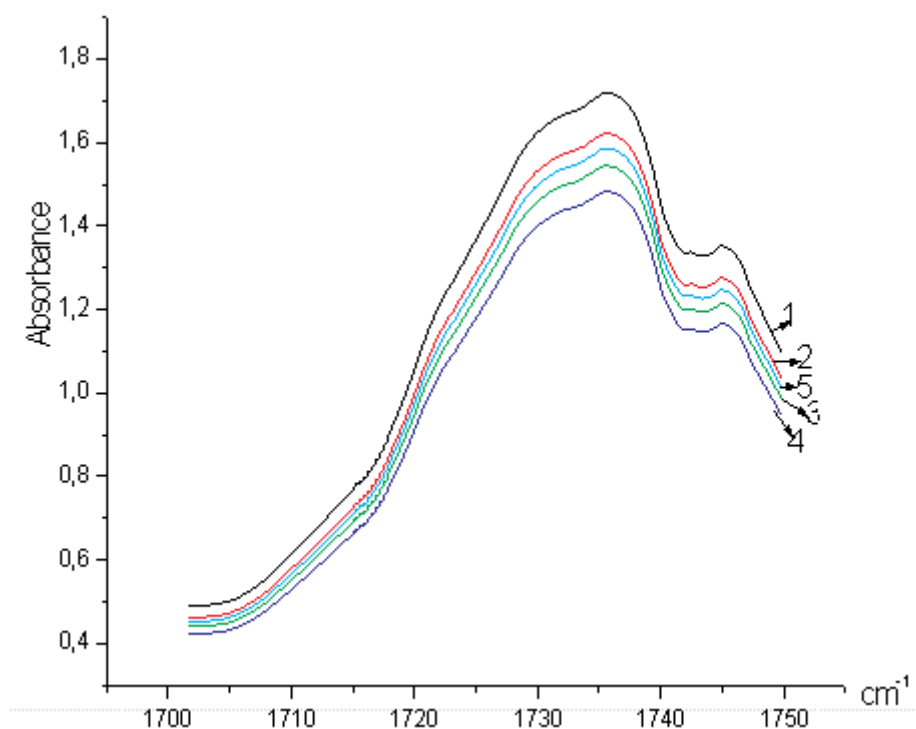


Рисунок 1.

ИК спектры АцА + Ут (2): 1 – исходный АцА (концентрация АцА для этого образца составляла 0,188 моль/л), 2 – продукты реакции через 1 час взаимодействия, 3 – 3 часа взаимодействия, 4 – 4 часа взаимодействия, 5 – 34 часа взаимодействия.



**Рисунок 2.**

ИК спектры АцА +М (1): **1** - исходный АцА (концентрация АцА в этом образце составляла 0,228 моль/л), **2** - продукты реакции через 1 час взаимодействия, **3** - 3 часа взаимодействия, **4** - 4 часа взаимодействия, **5** - 34 часа взаимодействия.

Спектральные кривые, представленные на этих рисунках, иллюстрируют, во-первых, значительно более высокую скорость реакции утилизации АцА в присутствии Ут, чем в присутствии М, поскольку интенсивность полосы  $\nu_{C=O}$  на рисунке 1 падает значительно больше, чем на рисунке 2 при одинаковых временах контакта исходных компонентов реакции. Во-вторых, на рисунке 2 кривая 5 лежит выше, чем кривые 3 и 4, из чего следует, что концентрация АцА в реакционной смеси через 34 часа взаимодействия выше, чем через 3 и 4 часа взаимодействия. Это, очевидно, указывает на обратимость реакции АцА с М.

В таблицах 2 и 3 показаны численные значения спектральных кривых приведённых на рисунках 2 и 3.

*Таблица 2.* Кинетика изменения концентрации АцА в присутствии Ут, оцениваемая по изменению интенсивности полосы  $\nu_{C=O}$ .

№ кривой	Время взаимодействия [час]	Интегральная интенсивность полосы [усл.ед.]	Концентрация АцА моль/л	% уменьшения [С] АцА
1	0	34,539	0,188	0
2	1	18,153	0,099	47
3	3	12,586	0,069	63
4	4	10,688	0,058	69
5	34	4,871	0,027	86

Таблица 3. Кинетика изменения концентрации АцА в присутствии М, оцениваемая по изменению интенсивности полосы  $\nu_{C=O}$ .

№ кривой	Время взаимодействия [час]	Интегральная интенсивность полосы [усл.ед.]	Концентрация АцА моль/л	% уменьшения [С] АцА
1	0	46,942	0,228	0
2	1	44,077	0,214	6
3	3	41,207	0,200	12
4	4	39,300	0,191	16
5	34	42,634	0,207	9

При исследовании вопроса о том, что именно связь SH тиоспиртов принимает участие в реакциях с АцА, а группа  $-SO_3H (Na)$  остается неизменной в ходе этих реакций, наблюдали за полосой  $\nu_{C=O}$  АцА в ИК спектре продуктов взаимодействия АцА с сульфокислотой (или ее натриевой солью), не имеющей в своем составе меркаптогрупп. В качестве такого соединения использовали *n*-толуолсульфокислоту (ПТСК) и её соль ПТСК (Na). Регистрацию ИК спектров смеси соли ПТСК с АцА в водном растворе вели последовательно относительно исходного раствора АцА при времени взаимодействия: через 1, 3, 4, и 32 часа взаимодействия. Наблюдаемые кривые сливаются в одну кривую. Из этого можно заключить, что концентрация АцА в присутствии соли ПТСК (Na) не меняется. Данные измерений представлены в таблице 4.

Таблица 4. Кинетика изменения концентрации АцА, оцениваемая по изменению интенсивности полосы  $\nu_{C=O}$  в реакции при взаимодействии АцА с ПТСК (Na).

№ кривой	Время взаимодействия [час]	Интегральная интенсивность полосы [усл.ед.]	Концентрация АцА моль/л
1	0	96,110	0,454
2	1	96,029	0,454
3	3	95,923	0,453
4	4	96,380	0,455
5	32	96,437	0,456

Таким образом из данных по изучению кинетики взаимодействия АцА с тиоспиртами методом ИК спектроскопии можно сделать вывод о том, что Унитиол более эффективно связывает ацетальдегид в организме, чем препарат Месна. При введении в организм Унитиола перорально он всасывается в ЖКТ и с порталным кровотоком попадает в печень, где метаболизируется основная часть этанола с образованием АцА. При соотношениях концентраций АцА : Ут в

портальной крови порядка  $10^{-2}$ , которые достигаются введением нескольких сот миллиграммов Унитиола *per os*, а также при температуре тела (мы наблюдали *in vitro*, что при 36°C реакция протекает активнее), Унитиол быстро реагирует с ацетальдегидом в печени, снижая его концентрацию на порядок за 0,2-0,5 час., что на физиологическом уровне проявляется снятием посталкогольной интоксикации ("похмельного состояния").

Данное исследование меняет взгляд на характер взаимодействия ацетальдегида и Унитиола, высказанный ранее в работе [6]. Авторами не было обнаружено в эксперименте с изучением УФ и ИК спектров прямого неферментативного взаимодействия ацетальдегида с Унитиолом *in vitro*. Методика этого эксперимента не описана.

Физиологические возможности дитиолов в настоящее время продолжают интенсивно изучаться и расширяться. Получены данные о воздействии дитиолов на систему оксида азота [7], их роли в транспорте электронов в анаэробных условиях в эндоплазматическом ретикулуле [8], воздействии на экспрессию генов, играющих роль в функционировании нейропротективных механизмов в экспериментальных моделях болезни Паркинсона [9]. Продолжают изучать также и "классические" антидотные возможности дитиолов [10].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** На основании изучения реакций ацетальдегида с монотиолом и вицинальным дитиолом (на примере натриевой соли 2-тиоэтансульфокислоты и натриевой соли 2,3-дитиопропансульфокислоты), а также с сульфокислотами и их натриевыми солями (на примере *n*-толуолсульфокислоты и её натриевой соли), произведённого при нормальных условиях, можно сделать следующие выводы:

1. Имеются существенные различия в протекании реакции ацетальдегида с монотиолом и вицинальным дитиолом: реакция с монотиолом протекает медленнее, и при одинаковых условиях реакция с монотиолом обратима, а реакция с вицинальным дитиолом, по-видимому, нет.
2. Отмечается отсутствие взаимодействия ацетальдегида с сульфокислотой и её натриевой солью, если они не содержат тиоспиртовых групп.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нужный В.П. (2002) Руководство по наркологии, ред. Н.Н. Иванец, Медпрактика-М, М., 74-93.
2. Hausheer F.H. (2000) Method of treating hangover. Патент США № 6,077,838, USA.
3. Зенович С.М. (2004) Протекторные свойства Унитиола при экспериментальной наркотической и алкогольной интоксикации. Дисс. канд. наук, ННЦ наркологии, Москва
4. Коломиец А.Ф., Чкашков Н.Д. (1990) Дитиогликоли вицинальные. Химич. энцикл., т. 2, М., "СЭ", с. 91-92.
5. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. (1974) Начала органической химии, Т.1, "Химия", М., с. 131.
6. Тринус Ф.П., Бравер-Чернобульская Б.С., Чубенко А.В., Луйк А.И., Григорьева А.С. (1984) Вестн. АМН СССР, 11, 75-84.
7. Karuri A., Huang Y., Bodreddigari S., Sutter C.H., Roebuck B., Kensler T., Sutter T. (2006) J. Pharmacol. Exp. Ther. 317, 61-67.
8. Gross E., Sevier C.S., Heldman N., Vitu E., Bentzur M., Kaiser C.A., Thorpe C., Fass D. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103(2), 299-304.
9. Andringa G., Jongenelen C.A., Halfhide L., Drukarch B. (2007) Neurosci. Lett., 416(1), 76-81.
10. Rooney J.P. (2007) Toxicology, 234(3), 145-156.

Поступила: 14. 11. 2007.

**STUDY ON INTERACTION OF ACETALDEHYDE WITH THIOALCOHOLS  
BY INFRARED SPECTROSCOPY**

*G.N. Bondarenko<sup>1</sup>, S.M. Zenovich<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,  
Leninsky Prospect, 29, Moscow, 119071 Russia

<sup>2</sup>Moscow Centre for Narcology, Lublinskaya ul., 37/1, Moscow, 109390 Russia;  
tel.: (495) 179-29-18; e-mail: s.zenovich@mail.ru

The reaction of acetaldehyde with thioalcohols, Mesna (monothiol) and Unithiol (vicinal dithiol) was investigated by infrared spectroscopy. Unithiol was more active in the reaction of acetaldehyde fixation than Mesna. This property may explain high efficiency of peroral administration of Unithiol for treatment of postalcoholic intoxication (hangover).

**Key words:** acetaldehyde, thioalcohols, postalcohol intoxication (hangover condition).