

¹А. П. Ранський, ²Н. О. Діденко, ¹О. А. Гордієнко, ³Т. М. Авдієнко
¹ Вінницький національний технічний університет,
² Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,
³ ДВНЗ “Український хіміко-технологічний університет”

СУЛЬФУРВМІСНІ КОМПЛЕКСОНИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИДОТИ ПРИ ОТРУЄННІ СПОЛУКАМИ МЕРКУРІЮ

© Ранський А. П., Діденко Н. О., Гордієнко О. А., Авдієнко Т. М., 2015

Розглянуто специфічну антидотну детоксикацію сполук ртуті сульфурвмісними комплексонами (тіоамідами, дитіокарбаматами), що може спостерігатися при отруєнні живих організмів. Наведено і проаналізовано узагальнені схеми десульфуризації тіоамідів, заміщених тіосечовин та похідних дитіокарбаматів. Показано, що десульфуризація тіосполук при дії сполук ртуті проходить через утворення циклічних чотири- або шестицентрових перехідних структур з подальшою їх десульфуризацією та утворенням відповідних оксигенвмісних аналогів. Будову синтезованих комплексів ртуті (II) на основі тіоамідів та кислотних аналогів останніх досліджували ІЧ- та УФ-спектроскопією.

Ключові слова: сполуки ртуті, сульфурвмісні органічні сполуки, тіоаміди, дитіокарбамати, десульфуризація.

The specific antidote detoxification of mercury compounds by sulfur-containing complexones (thioamides, dithiocarbamates) which may occur in cases of poisoning organisms was considered. Generalized schemes of desulfurization of thioamides, substituted thioureas and dithiocarbamate derivatives were presented and analyzed. It is shown that desulfurization of thio-compounds which exposed to mercury compounds passes through the formation of cyclic tetra- or hexahedral structures with their further desulfurization and formation of the corresponding oxygen-containing analogues. The structure of synthesized mercury (II) complexes based on thioamides and their acidic analogues was investigated by IR and UV-spectroscopy.

Key words: mercury compounds, sulfur-containing organic compounds, thioamides, dithiocarbamates, desulfurization.

Вступ. Сучасний синтез нових біологічно активних речовин (БАР) ґрунтується на двох плідних ідеях, що інтенсивно реалізуються в останні десятиліття:

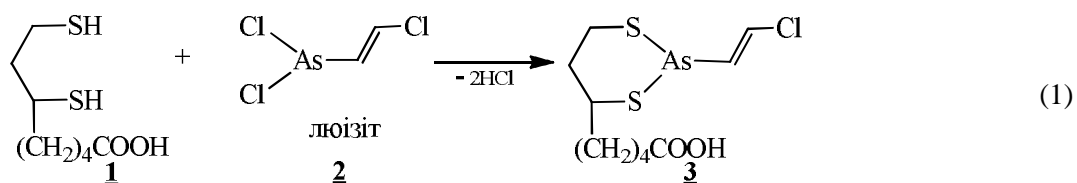
- хімічної біоміметики (імітація об'єктів та механізмів дії БАР, що реально існують у живій природі, Р. Бреслоу);
- високої специфічності первинної реакції взаємодії між отрутою та живою клітиною (взаємодія за принципом “ключ – замок” за П. Ерліхом).

Реалізація цих ідей стала поштовхом до розвитку хіміотерапії та синтезу багатьох ефективних біологічно активних препаратів, зокрема антидотів проти отруєння сполуками ртуті та іншими важкими металами [1 – 3].

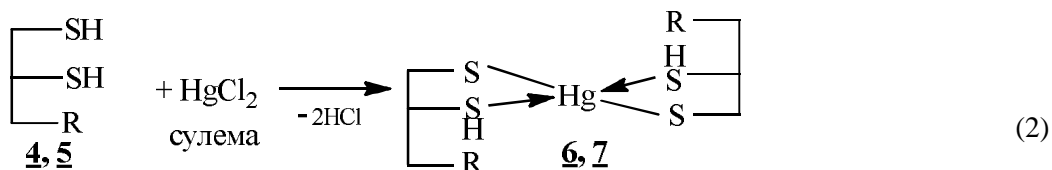
Раніше нами був досліджений прямий синтез трис [2-(N,N-диметилтіокарбамоїл)-бензімідазолято-1] кобальту (III) [4], а також розглянуто можливе використання координаційних сполук кобальту (II, III) як біологічно активних препаратів (Anacobin, Cytacoon, Cytamen) [5, 6]. Не лише кобальт (II, III), а і низка інших перехідних металів можуть реалізовувати декілька стабільних ступенів окиснення – Fe (II, III), Cu (I, II), Mo (IV, VI) та брати участь у каталітичних окисно-

відновних реакціях біохімічних процесів. Проте при цьому необхідно чітко відмежовувати метали життя: Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo [7, 8], що підтримують структуру і функціональну діяльність біополімерів, від токсичних металів, які можуть потрапляти в організм людини при вживанні фармацевтичних препаратів: бісмута нітрату (шлунково-кишкові захворювання); міарсенолу, бійохінолу (протисифілітичні); новуриту, промерану (сечогінні), натрію арсенату (протианемічні) препарати. Велика кількість токсичних металів потрапляє до організму людини під час виконання професійних обов'язків у металургійній та хімічній промисловості (виробниче отруєння), в медичній практиці (медикаментозні захворювання) тощо.

При пероральному отруєнні сполуками ртуті останній у катіонній формі не проникає через клітинну мембрану. Йони ртуті проникають всередину клітини лише після руйнування її ділянок внаслідок утворення зв'язків із сульфгідрильними групами білків (SH-рецепторами). Так, наприклад, арсен або інші важкі метали (Hg, Pb, Cd, Pd) блокують реакцію окиснювального декарбоксилювання піровиноградної кислоти (кофермент – 6,8-димеркаптооктанова кислота, **1**), внаслідок утворення комплексу “отрута – фермент” (циклічного арсеніду, **3**) [9]:



Зрозуміло, що детоксикація живого організму буде пов'язана з руйнуванням сполуки **3** внаслідок утворення стійкішої форми при дії введеного антидоту або при безпосередній взаємодії антидоту із отрутою [9, 10]:



4: R = OH (антидот БАЛ, Р. Петерсон)

5: R = SO₃Na · H₂O (антидот Унітол, А. Черкес, В. Петрунькін)

Отже, сульфурвмісні комплекси (**4**, **5**), які містять дві близько розміщені гідросульфідні групи та утворюють із важкими металами метал-хелатні комплекси (**6**, **7**), є антидотами тиолових отрут (Hg, Pb, As, Cd, Sb та ін.). У цьому контексті потенційними антидотами при отруєнні важкими металами можна розглядати сполуки, що містять тіоамідну та дитіокарбаматну групи. Тому розглянуто специфічну антидотну детоксикацію сполук ртуті сульфурвмісними комплексами (тіоамідами, дитіокарбаматами), що може спостерігатися при отруєнні живих організмів. Наведені в роботі результати не є прямими фармакокінетичними дослідженнями абсорбції, метаболізму, виведення чи накопичення сполук ртуті в живому організмі, а лише акцентують увагу на реакціях можливої десульфурізації при дії сульфурвмісних антидотів на сполуки ртуті та інших важких металів, і суттєвого зменшення їх токсичності за рахунок утворення кінцевих летких або малорозчинних форм.

Експериментальна частина. Вихідні тіоаміди загальної формули RC (=S) NHR' **8 – 11** синтезували модифікованою реакцією Вільгеродта–Кіндлера за методиками, наведеними в [11].

Комплекси S-гідроксимеркуратні похідні тіоамідів з ДМСО II. Загальна методика. 0,01 моль тіоариламіда розчинили в 100 мл ДМСО, додали 0,01 моль оксиду ртуті (II) і при кімнатній температурі та перемішуванні магнітною мішалкою витримали реакційну масу протягом однієї години. Аморфний осад білого або світло-рожевого кольору, що утворився, відфільтрували на фільтрі Шотта, промили метанолом і висушили в ексікаторі над хлоридом кальцію. Отримані фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук **12 – 15** наведено в роботі [12].

Десульфуризація координованої ртутієм тіоамідної групи до карбамідної

№ з/п	Циклічні електронні переходи в реакціях десульфуризації тіосполук	Номер схеми	Література
1	2	3	4
1	<p> $\text{R}'-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{R} + 2(\text{CH}_3)_2\text{SO} \xrightleftharpoons{\text{I}_2} \text{25} + (\text{CH}_3)_2\text{SO} \cdot \text{I}_2$ $\text{25} \rightleftharpoons \text{26} \xrightarrow{\Delta} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{S} + (\text{CH}_3)_2\text{SO} \cdot \text{I}_2$ </p>	(7)	18
2	<p> $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{SR} + 2(\text{CH}_3)_2\text{SO} \xrightleftharpoons{+\text{I}_2} \text{29}$ $\text{29} \rightleftharpoons \text{30} \xrightarrow{\Delta} \text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{SR} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{S} + \text{DMSO} \cdot \text{I}_2$ $\Sigma \text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{SR} + (\text{CH}_3)_2\text{SO} \xrightarrow{\Delta, \text{I}_2} \text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{SR} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{S}$ </p>	(8)	19
3	<p> $2\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{R}' + 2\text{HgO} \xrightarrow{\text{DMSO}, 20^\circ\text{C}} \left[\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{R}' \right]_x \text{DMSO} \rightleftharpoons \text{26}$ $\text{26} \rightarrow \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}' \text{ (31)} + \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}-\text{R}' \text{ (32)} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{HO}-\text{HgSSHg}-\text{OH}$ $\text{HO}-\text{HgSSHg}-\text{OH} \rightarrow \text{HgS} + \text{HgO} + \text{S} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}' \text{ (31)} + \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}-\text{R}' \text{ (32)} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}' \text{ (27)}$ $\Sigma 2\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{R}' + \text{HgO} + (\text{CH}_3)_2\text{SO} \rightarrow 2\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}' \text{ (27)} + \text{HgS} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{S}$ </p>	(3)	12
4	<p> $\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHR}^1 + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \rightleftharpoons \text{33} \rightleftharpoons \text{34} + \text{H}_2\text{O}$ </p>	(4)	13

1	2	3	4
5	<p> $\text{HNR}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHR}^1 + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \rightleftharpoons \text{36} \rightleftharpoons \text{37} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{37} + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \rightleftharpoons \text{38} \rightleftharpoons \text{39} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{39} \longrightarrow \text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^1 + (\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg})_2\text{S}$ $\text{39} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{R}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^1 + (\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg})_2\text{S}$ $\Sigma \text{RNH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHR}^1 + 2\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \longrightarrow \text{RNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^1 + (\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg})_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$ </p>	(5)	13
6	<p> $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{SR} + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \rightleftharpoons \text{43}$ $\text{43} \longrightarrow \text{44} + \text{45} + \text{H}_2\text{O}$ $\Sigma \text{HNC}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{S})-\text{SR} + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{NCS} + \text{C}_6\text{H}_5\text{HgSR} + \text{H}_2\text{O}$ </p>	(6)	13
7	<p> $\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{R}^{1-n} + \text{Na}_2\text{PdCl}_4 + 2\text{DMCO} \rightleftharpoons \text{47}$ $\text{47} \longrightarrow \text{48} + \text{49} + (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{H}_2\text{O} + 3(\text{CH}_3)_2\text{SO} + \text{ClPdSSPdCl}$ $\text{48} + \text{49} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{R}^{1-n}$ $\text{50} \longrightarrow \text{PdCl}_2 + \text{PdS} + \text{S}$ $\Sigma 2\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{R}^{1-n} + \text{Na}_2\text{PdCl}_4 \xrightarrow{+2\text{DMCO}} 2\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{R}^{1-n} + 2(\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{PdCl}_2 + \text{PbS} + \text{S}$ </p>	(9)	15

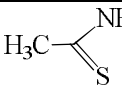
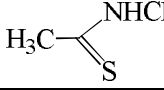
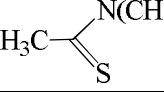
При цьому нами встановлено, що десульфуризація тіоамідів **I** до карбанілідів **III** (схема (3)) проходить через утворення інтермедіатів **25** та **26** (п. 1, схема (7), табл. 1). Останні утворюються взаємодією тіоамідів **8** – **11** з, відповідно, ДМСО та його комплексом з перенесенням заряду (КПЗ) ДМСО · I₂. Утворення КПЗ ДМСО · I₂ досліджено в багатьох роботах [20, 21]. Їх електронні спектри

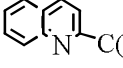
мають дві смуги поглинання 262,2 і 270,0 нм, які віднесені, відповідно, до $\pi \rightarrow \pi^*$ і $n \rightarrow \pi^*$ переходів (табл. 2).

Очевидно, що при цьому проходить перенесення електрона від n-неподільної пари $2sp^3$ гібридної орбіталі (ВЗМО) Оксигену молекули ДМСО на $5p_x$ орбіталь (НВМО) йоду. Своєю чергою, тіоаміди **8** – **11** утворюють із ДМСО пd комплекси складу 1 : 1, де ДМСО є n-донором електронів. В електронних спектрах комплексів **25** та **26** зафіксовано три смуги поглинання: 266,5; 270,0 і 339,7 нм. Перші дві смуги поглинання збігаються зі смугою перенесення заряду (СПЗ) комплексу $(CH_3)_2SO \cdot I_2$, що, мабуть, можна пояснити таким самим характером переходу електрона від n-неподільної пари $2sp^3$ гібридної орбіталі Оксигену молекули ДМСО на $2p_z$ електронну орбіталь атома Карбону тіоамідної групи [12]. В КПЗ $(CH_3)_2SO \cdot HL$ (табл. 2) присутня третя смуга $\rho \rightarrow \rho$ переходів в області 339,7 нм, яка відповідає за донорно-акцепторну взаємодію. За загальною теорією збурення [24, 25], перенесення електрона при донорно-акцепторній взаємодії: $(CH_3)_2SO$ (донор) – йод, або електрофільний атом Карбону тіоамідної групи ($-C(=S)NH-$) – акцептор необхідно розглядати як односторонній лінійний процес ($\pi \rightarrow \pi^*$ і $n \rightarrow \pi^*$), що характеризує процес одностороннього перенесення електрона. Водночас $\rho \rightarrow \rho$ смуга характеризує двостороннє перенесення електрона, що проходить за обмінним циклічним механізмом. Такі переходи (схеми (3) – (9), табл. 1), подібно реакціям Дільса–Альдера, передбачають, як і в нашому випадку, близькість за енергіями взаємодіючих орбіталей та синхронну взаємодію вихідних речовин або інтермедіатів реакції (циклічні чотири- або шестицентрові перехідні структури; (схеми (3) – (9), табл. 1).

Таблиця 2

Комплекси з перенесенням заряду йоду та деяких тіоамідів з ДМСО в розчині чотирьохлористого вуглецю

№ з/п	Комплекс	Електронні переходи						Література
		$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		$\rho \rightarrow \rho$		
		λ , нм	$\lg \epsilon$	λ , нм	$\lg \epsilon$	λ , нм	$\lg \epsilon$	
1	$(CH_3)_2SO \cdot I_2$	266,2	1,08	270,0	1,56			22
2	 · I ₂			296,0	4,80			23
3	 · I ₂			296,0	3,16			21
4	 · I ₂			306,0-308,0				22
5	$(CH_3)_2SO \cdot HL$ ¹⁾	266,5	2,05	270,0	1,83	339,7	1,55	18
6	$(CH_3)_2SO \cdot HL \cdot I_2$ ²⁾	266,5	2,03	270,0	1,79	340,1	0,86	18
7	$(CH_3)_2SO \cdot HL \cdot I_2$ ³⁾	266,5	2,19	270,0	1,96	341,5	0,79	18

Примітки: HL = ; ¹⁾ розчинник циклогексан; ²⁾ комплекс отримано без нагрівання; ³⁾ комплекс отримано нетривалим нагріванням при 70 °С.

Висновки. Отже, в табл. 1 наведено узагальнені схеми десульфуризації ароматичних і гетероциклічних тіоамідів під дією сполук ртутію (схеми (3), (4)) та аліфатичних тіоамідів під дією тетрахлолопаладата натрію (схема (9)); заміщених тіосечовин під дією гідроксифеніл ртутію (схема (5)); похідних дитіокарбаматів під дією гідроксифеніл ртутію (схема (6)), а також заміщених тіоамідів і дитіокарбаматів під дією йоду в розчині ДМСО (схеми (7), (8)). На наш погляд, розглянуті реакції десульфуризації проходять за єдиним механізмом, що підтверджується такими фактами:

- всі вихідні сполуки містять тіокарбонільну ($C=S$), а кінцеві сполуки – карбонільну ($C=O$) групи; при цьому атом Сульфуру тіокарбонільної групи входить до складу кінцевих сульфідів або меркаптідів, що утворюються внаслідок досліджених перетворень;

• проміжними продуктами (інтермедіатами) розглянутих переходів є комплексні сполуки важких металів (Hg, Pd) або молекулярні комплекси йоду, стійкість яких визначається природою органічного ліганду та умовами проведення реакції.

Загальною ознакою наведеного механізму десульфуризації тіосполук є перенесення електронів, яке відбувається при циклічних обмінних реакціях типу: $[2 + 2] [\pi + n]$, $[2 + 2] [\pi + \pi^*]$ або $[2 + 4] [\pi + \sigma\pi]$. Важливою особливістю такого підходу є те, що загальна теорія збурення виключає принципову різницю між взаємодією речовин суто органічного або органічного і неорганічного походження, а виходить лише із загальних положень теорії реакційної здатності реагуючих хімічних речовин.

1. Логинова Н. В. *Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике* / Н. В. Логинова. – Минск: БГУ, 2006. – 203 с. 2. *Биологические аспекты координационной химии* / [под ред. К. Б. Яцимирского]. – К.: Наукова думка, 1979. – 266 с. 3. *Неорганическая биохимия: в 2 т.* / [под ред. Г. Эйхорна]. – М.: 1978. – Т. 1. – 688 с., Т. 2. – 759 с. 4. *Хімія тіоамідів. Повідомлення XIII. Прямий синтез трис-2-(N,N-диметилтіокарбамоїл) бензімідазолто-1-кобальту (III)* / Н. О. Діденко, А. П. Ранський, О. В. Штеменко, Л. О. Соколова // *Вопросы химии и химической технологии*. – 2012. – № 3. – С. 23–26. 5. *Ранський А. П. Синтез, будова та біологічна активність комплексів кобальту (II), (III)* / А. П. Ранський, Н. О. Діденко // *Вісник ВПІ*. – 2012. – № 3. – С. 182–188. 6. *Машковский М. Д. Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. – М.: Из-во “Медицина”, 1967. – Ч. 1. – 653 с. 7. *Яцимирский К. Б. Введение в бионеорганическую химию* / К. Б. Яцимирский. – К.: Наукова думка, 1979. – 144 с. 8. *Дюга Г. Биоорганическая химия* / Г. Дюга, К. Пенни. – М.: Мир, 1983. – 510 с. 9. *Оксенгендлер И. Г. Яды и противоядия* / И. Г. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1982. – 190 с. 10. *Амбрамова Ж. И. Человек и противокислительные вещества* / Ж. И. Амбрамова, И. Г. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1985. – 229 с. 11. *Ранский А. П. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с ароматическими и гетероциклическими тиоамидами: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.01* / Ранский Анатолий Петрович. – Днепропетровск, 2003 – 334 с. 12. *Ранский А. П. Внутрисферное превращение тиокарбонильной группы в карбонильную в комплексах ртути с тиоамидами* / А. П. Ранский, Б. А. Бовыкин // *Координационная химия*. – 1994. – Т. 20., № 12. – С. 928–391. 13. *Кравцов Д. Н. Синтез и строение фенилртутных производных тиоамидов и некоторых их аналогов* / Д. Н. Кравцов, А. Н. Несмеянов // *Изв. АН СССР*. – 1967. – № 8. – С. 1747–1757. 14. *Mikolajczyk M. Dimethyl sulphoxide oxidations: a new method for the conversion of C=S and C=Se groups into a carbonyl group* / M. Mikolajczyk, J. Luczak. // *Chem. and Indust.* – 1972. – № 2. – P. 76–77. 15. *Alper H. Desulphurization of thioamides via palladium complexes* / H. Alper, I. K. Currie // *J. of Organometallic Chemistry*. – 1979. – V. 168, № 4. – P. 369–373. 16. *Ваддингтон Т. Неводные растворители* / Т. Ваддингтон. – М.: Химия, 1971. – 372 с. 17. *Хьюи Дж. Неорганическая химия. Строение, свойства и реакционная способность* / Дж. Хьюи. – М.: Химия, 1987. – С. 212–236. 18. *Ранский А. П. Десульфуризация тиоанилидов в диметилсульфоксиде через образование комплексов с переносом заряда* / А. П. Ранский, М. Ю. Вакуленко, Л. Н. Шебитченко // *Вопросы химии и химической технологии*. – 2002. – № 1. – С. 42–45. 19. *Тиокарбаматы. Промышленность по производству минеральных удобрений. Сер. химические средства защиты растений* / [А. Б. Глазырин, Е. Н. Денисов, В. П. Талзи, В. П. Савин]. – М.: НИИТЭХИМ, 1988 – 32 с. 20. *Klaboe P. Spectroscopic studies of charge transfer complexes. X. Methyl phenyl sulfoxide and diphenyl sulfoxide with Iodine* / P. Klaboe // *Acta chem. scand.* – 1964. – V. 18, № 4. – P. 999–1005. 21. *Grand A. F. Charge-Transfer Interactions of Iodine with some Thiones* / A. F. Grand, M. Tamres // *Inorg. Chem.* – 1969. – V. 8., № 11. – P. 2495–2498. 22. *Bhaskar K. R. Spectroscopic Studies of n-Donor-s-Acceptor Systems* / K. R. Bhaskar, S. N. Bhat // *Trans. Farad. Soc.* – 1966. – V. 62, № 4. – P. 788–794. 23. *Lang R. P. Molecular Complexes and their spectra. XIV. Iodine Complexes with Thiourea and Thioacetamide* / R. P. Lang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – V. 84, № 7. – P. 1185–1192. 24. *Hudson R. F. Polyelectronic perturbation treatment of chemical reactivity* / R. F. Hudson, G. Klopman // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – V. 8, № 2. – P. 165–174. 25. *Salem L. Intermolecular Orbital Theory of the Interaction between Conjugated Systems. I. General Theory* / L. Salem // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90, № 3. – P. 543–552.