

Г. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, С. М. Зенович<sup>2</sup>**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ТРОЙНОЙ СИСТЕМЕ АЦЕТАЛЬДЕГИД – ДОФАМИН – УНИТИОЛ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ**<sup>1</sup> ГП "Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН (ИНХС РАН)", Москва, Россия;<sup>2</sup> ГУЗ "Московский научно-практический центр наркологии" ДЗ Москвы, Россия

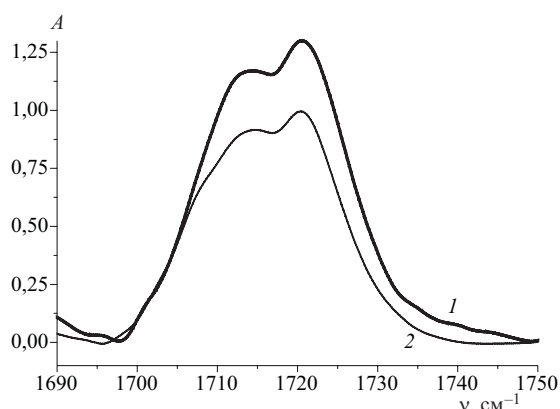
В работе впервые сделана попытка сравнительного изучения методом ИК-спектроскопии кинетики реакции дофамина с ацетальдегидом в отсутствие и в присутствии унитиола (димеркаптопропансульфоната), одного из представителей вицинальных дитиогликолей. На основе изучения этих реакций делается вывод о значительном снижении скорости взаимодействия ацетальдегида с дофамином при добавлении унитиола, что является новым видом фармакологической активности унитиола. Данное свойство унитиола позволяет рекомендовать его дальнейшее изучение с целью использования в качестве препарата для ингибирования процесса формирования болезни алкогольной зависимости.

Ведущая биохимическая концепция формирования болезни алкогольной зависимости (алкоголизма, хронического алкоголизма) основана на психотропной активности продуктов реакции ацетальдегида с некоторыми биогенными аминами, производными Phe (такими как дофамин, норадреналин и др.) и Trp (серотонин и др.). Образующиеся вещества (тетрагидроизохинолины, бета-карболины) обладают способностью активировать опиатные рецепторы мозга [1]. Алкогольная интоксикация закономерно сопровождается образованием ацетальдегида (АА), для связывания которого было предложено применять вицинальные дитиолы (ВД) [2]. В частности, концентрацию АА можно снижать введением в организм такого ВД, как унитиол (натриевая соль 2,3-димеркаптопропансульфоновой кислоты), кинетика взаимодействия АА и унитиола нами была изучена ранее [3]. Остался открытым вопрос, способны ли ВД влиять на протекание реакций ацетальдегида с вышеуказанными аминами и, следовательно, может ли это влияние привести к ингибированию или блокированию процессов формирования алкогольной зависимости. Для целей исследования в качестве биогенного амина выбран дофамин (ДФ), и в качестве ВД — унитиол (Ут). С учетом активного взаимодействия АА с Ут (за первый час исчезает 47%

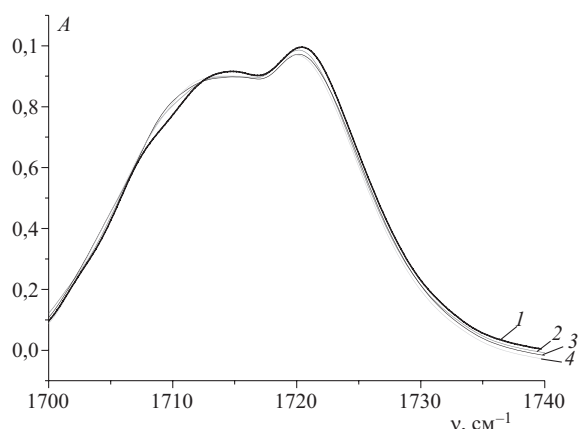
карбонильных групп) [3], можно было предположить, что введение Ут в систему АА – ДФ приведет к связыванию АА унитиолом и, вследствие этого, предотвращению вступления АА в реакцию с ДФ. В литературе сведений о пути протекания реакции в тройной системе катехоламин – альдегид – ВД нами не найдено. В данной работе впервые ставится задача изучения взаимодействия в тройной системе АА – ДФ – Ут. Реакция конденсации альдегидов и ароматических аминов с образованием тетрагидроизохинолинов хорошо известна [4]. В настоящей работе с использованием метода ИК-Фурье спектроскопии сначала изучали кинетику реакции взаимодействия АА с дофамином (ДФ) с образованием метилдигидрокситетрагидроизохинолина (МДГТГИХ), а затем влияние унитиола на протекание этой реакции.

*Экспериментальная часть*

В качестве объектов исследования были использованы АА (acetaldehyde) — > 99 % (Sigma-Aldrich), ДФ (3-hydroxy-tyramin-hydrochlorid) — 98,5 % ("Fluka"), а также Ут (sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonic acid, DMPS) ("Фармстандарт-Октябрь", РФ) — 5 % водный



**Рис. 1.** Сравнение спектров АА (1) и смеси АА – ДФ, 10:1; (2) в водно-спиртовом растворе.



**Рис. 2.** Изменение спектра смеси АА – ДФ, 10:1, в течение первого часа взаимодействия: 1 – 5 мин взаимодействия, 2 – 20 мин, 3 – 35 мин, 4 – 50 мин.

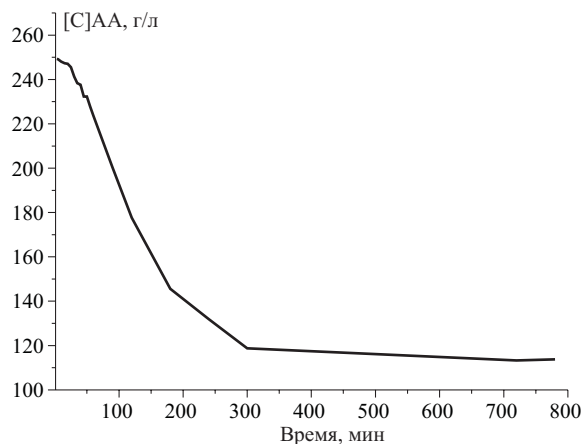


Рис. 3. Кинетика изменения концентрации АА в системе АА – ДФ, 10:1.

раствор в ампулах. Условия инкубации приведены в табл. 1, 2 и в тексте. Все измерения проводились при нормальных условиях в водно-спиртовых растворах в спектральных кюветах из фторида кальция. Твердые образцы ДФ растворяли в смеси вода – спирт (10:1), объем реакционной смеси с учетом необходимых концентраций реагентов составлял 6 мл. Спектры всех растворов регистрировались на ИК-Фурье спектрометре IFS-66 v/s в кювете из CaF<sub>2</sub>, толщиной 0,0067 см в области 4000 – 1400 см<sup>-1</sup>. Вся обработка спектров проводилась с использованием программного комплекса OPUS.

Метод ИК-спектроскопии позволяет с высокой чувствительностью следить за уменьшением интенсивности полосы валентных колебаний  $\nu_{C=O}$  в АА по мере

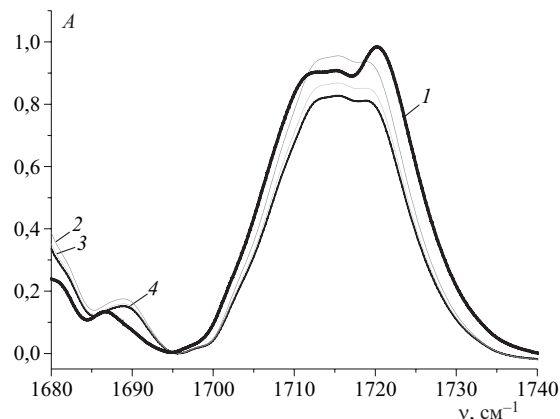


Рис. 4. Изменение спектра смеси АА – ДФ, 10:1, после взаимодействия в течение 1 ч – 1, 2 ч – 2, 5 ч – 3, 15 ч – 4.

протекания реакции. Интенсивность этой полосы, лежащей в области 1720 см<sup>-1</sup>, достаточно велика, поэтому можно работать в условиях разбавленных водных растворов. В ИК-спектрах ДФ и конечного продукта МДГТГИХ полосы в этой области отсутствуют, поэтому эта спектральная область является пригодной для изучения кинетических закономерностей протекания реакции взаимодействия АА с ДФ.

На рис.1. представлены спектры АА и свежеприготовленной смеси АА – ДФ (10:1). В спектре водно-спиртового раствора АА наблюдается расщепление полосы  $\nu_{C=O}$ . Это связано с наличием в растворе как неассоциированных молекул АА (1721 см<sup>-1</sup>), так и ассоциированных, через водородные связи с протонодонорными гидроксильными группами спирта или воды (1715 см<sup>-1</sup>). В спектре АА – ДФ (кривая 2) полоса от

Таблица 1  
Зависимость концентрации АА в смеси АА – ДФ (10:1) от времени взаимодействия

№	Время, мин	D	[C] АА	
			м/л	г/л
1	3	0,997	5,667	249,33
2	5	0,996	5,661	249,10
3	10	0,992	5,638	248,09
4	15	0,989	5,621	247,32
5	20	0,988	5,615	247,07
6	25	0,982	5,581	245,56
7	30	0,971	5,485	241,34
8	35	0,959	5,417	238,36
9	40	0,956	5,400	237,60
10	45	0,949	5,360	235,86
11	50	0,935	5,281	232,36
12	55	0,917	5,179	227,89
13	60	0,900	5,083	223,65
14	90	0,806	4,552	200,29
15	120	0,715	4,038	177,67
16	180	0,586	3,309	145,62
17	240	0,531	2,998	131,93
18	300	0,478	2,699	118,74
19	720	0,456	2,574	113,29
20	780	0,457	2,580	113,52

Таблица 2  
Зависимость концентрации АА в смеси АА – ДФ – Уг (10:1:10) от времени взаимодействия

№	Время, мин	D	[C] АА	
			м/л	г/л
1	5	0,659	2,833	124,65
2	10	0,651	2,798	123,14
3	15	0,646	2,777	122,17
4	20	0,599	2,575	113,30
5	25	0,574	2,468	108,57
6	30	0,572	2,459	108,21
7	35	0,563	2,420	106,49
8	40	0,560	2,407	105,91
9	45	0,558	2,398	105,53
10	60	0,563	2,419	106,46
11	90	0,567	2,436	107,19
12	135	0,577	2,479	109,07
13	150	0,578	2,473	108,81
14	210	0,583	2,494	109,75
15	270	0,574	2,455	108,04
16	330	0,528	2,258	99,36
17	390	0,510	2,181	95,97
18	450	0,495	2,117	93,14
19	840	0,335	1,433	63,04
20	900	0,334	1,429	62,86

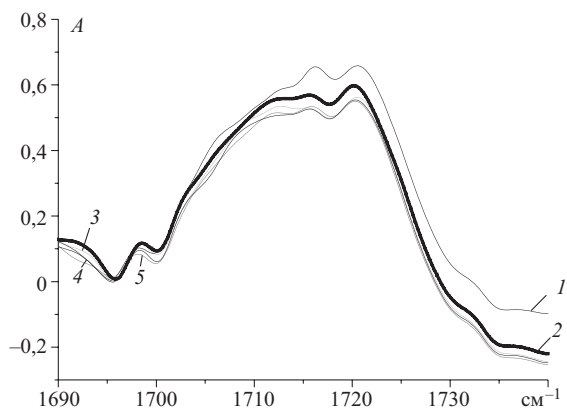


Рис. 5. Изменение спектра смеси АА – ДФ – Ут, 10:1:10, в течение 3 мин взаимодействия (1), 20 мин (2), 30 мин (3), 40 мин (4), 60 мин (5).

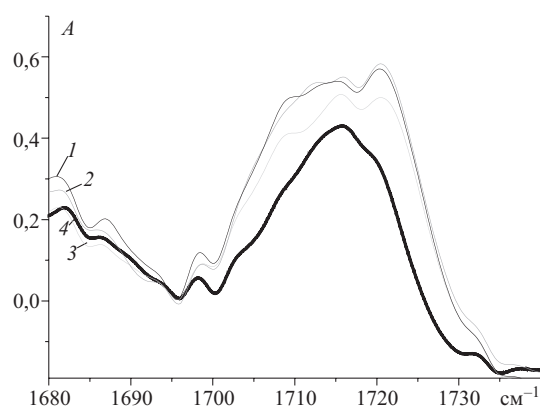


Рис. 6. Изменение спектра смеси АА – ДФ – Ут, 10:1:10, в течение 135 мин взаимодействия (1), 210 мин (2), 450 мин (3), 840 мин (4).

ассоциированных карбонильных групп — более широкая и имеет перегиб в области  $1710\text{ см}^{-1}$ , что указывает на возможность дополнительной их ассоциации с amino- или гидроксильными группами ДФ. В течение первого часа реакция практически не начиналась, на что указывает почти полное совпадение спектров поглощения (рис. 2), значения оптических плотностей ( $D$ ) и концентрации АА в табл. 1, а также короткий начальный участок на кривой рис. 3. В течение последующих 5 ч происходит достаточно резкое уменьшение концентрации АА, что видно из данных табл. 1 и рис. 3 и 4. В последующем, по истечении 5 ч взаимодействия, концентрация АА меняется мало, а по истечении 12 ч вообще не меняется. Из анализа спектров (рис. 3) можно заключить, что полоса  $1721\text{ см}^{-1}$  по мере взаимодействия смещается в сторону длинных волн и после 5 ч взаимодействия существует одна слегка расщепленная широкая полоса, соответствующая карбонильной группе, ассоциированной в комплекс с amino- или гидроксильной группами ДФ. Свободного АА в этих условиях практически нет. После высушивания раствора АА – ДФ, 10:1, в течение

30 сут в сосуде образовалась интенсивно окрашенная в оранжевый цвет вязкая масса, ИК-спектр которой снят и согласно базе данных в программном пакете спектров OMNIC идентифицирован как 1-метил-6,7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Затем наблюдали кинетику взаимодействия в тройной системе АА – ДФ – Ут, полученную смешением растворов реагентов.

На рис. 5 и 6 представлено изменение ИК-спектров тройной смеси АА – ДФ – Ут (10:1:10) во времени. Даже первый спектр смеси, зарегистрированный через 3 мин после смешения растворов реагентов, выглядит иначе, чем спектр двойной смеси в этой области. Кроме полосы свободного АА ( $1721\text{ см}^{-1}$ ), примерно такую же интенсивность имеет полоса  $1716\text{ см}^{-1}$ , далее в длинноволновой области проявляется широкое плечо с несколькими перегибами. Это свидетельствует о том, что в тройной системе быстро идет формирование достаточно устойчивых комплексов через водородные связи между карбонильными, гидроксильными и тиоспиртовыми группами компонентов. Причем образование 2 из этих комплексов, для которых характерны полосы  $\text{C}=\text{O}$  при  $1716$  и  $1698\text{ см}^{-1}$ , по всей вероятности, является наиболее энергетически выгодным, т. к. эти полосы сохраняются в спектре (рис. 6) даже после полного исчезновения полосы свободного АА. Наличие большого числа достаточно слабых и небольшого числа устойчивых комплексов может объяснить достаточно сложный характер кинетики исчезновения свободных карбонильных групп (рис. 7).

На первом участке этой зависимости в течение 40 – 45 мин происходит быстрое расходование свободных карбонильных групп на формирование ассоциатов, затем почти в течение 3 ч наблюдается индукционный период, в течение которого концентрация свободных карбонильных групп даже немного увеличивается. Это может происходить в результате разрушения слабых ассоциатов. После 210 мин взаимодействия наблюдается падение концентрации свободного АА с одновременным исчезновением полос  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  от ассоциатов. После 600 мин взаимодействия в спектре наблюдается одна широкая полоса  $\nu_{\text{max}}$

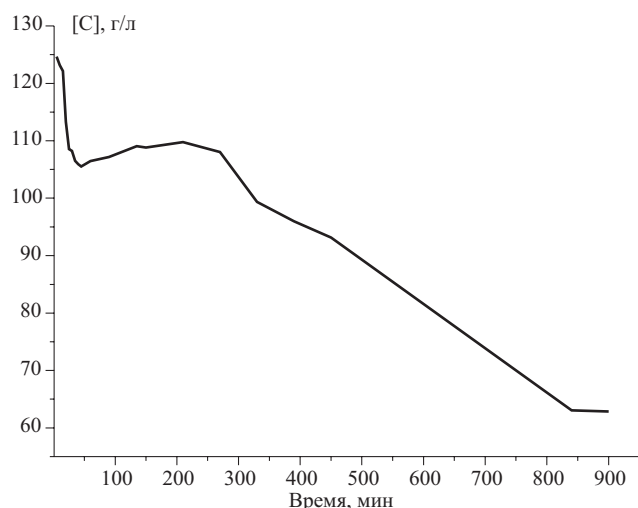


Рис. 7. Изменение концентрации карбонильных групп в системе АА–ДФ–Ут, 10:1:10, во времени

1716  $\text{cm}^{-1}$  и слабая полоса 1698  $\text{cm}^{-1}$ , ответственные за прочные ассоциаты. После 900 мин взаимодействия вид спектра больше не меняется.

Если проанализировать относительные скорости исчезновения карбонильных групп в двойной и тройной системе при одинаковом молярном соотношении АА – ДФ, то становится очевидно, что в двойной системе эта реакция протекает более чем в 1,5 раза быстрее. Обнаруженная в эксперименте способность УТ ингибировать процесс образования тетрагидроизохинолинов из ДФ и АА указывает на необходимость дальнейшего изучения нового вида фармакологической активности этого известного антидота, связанной с его возможностями тормозить процесс формирования алкогольной зависимости.

Таким образом, изучена кинетика взаимодействия ацетальдегида и дофамина. Продуктом реакции является 1-метил-6,7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Обнаружено, что исчезновение карбонильных

групп происходит в основном за первые 5 ч взаимодействия. В тройной системе АА – ДФ – УТ реакция АА и ДФ протекает иначе. Обнаружено значительное торможение образования МДГТГИХ и снижение выхода этого продукта реакции. Ингибирование образования МДГТГИХ происходит частично за счет образования тиоацеталей, а частично за счет образования стойких комплексов, для которых характерны полосы  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1716 и 1698 (C=O).

## ЛИТЕРАТУРА

1. П. Д. Шабанов, *Основы наркологии*, Лань, Санкт-Петербург (2002), сс. 45 – 78.
2. С. М. Зенович, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (2004).
3. Г. Н. Бондаренко, С. М. Зенович, *Биомед. химия*, **53**(6), 729 – 735 (2007).
4. S. D. Barton, *Общая органическая химия*, Химия, Москва (1982), т. 3, сс. 211 – 214.

Поступила 24.11.08

## IR SPECTROSCOPIC STUDY OF INTERACTIONS IN THE ACETALDEHYDE–DOPAMINE–UNITHIOL TERNARY SYSTEM

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

<sup>1</sup> Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Moscow;

<sup>2</sup> Municipal Narcology Research Center, Moscow, Russia

The IR spectroscopy has been used for the first comparative study on the kinetics of dopamine reaction with acetaldehyde in the presence and absence of unithiol (sodium salt of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid, DMPS), which is a representative of vicinal dithioglycols. Based on an analysis of these reactions, it is concluded that the rate of the interaction between acetaldehyde and dopamine significantly decreases in the presence of unithiol, which is a new kind of the pharmacological activity unithiol. This property of unithiol allows it to be recommended for the further investigation aimed at the development of a new remedy capable of inhibiting the development of alcohol addiction.