

54  
A89

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ УССР  
Киевский ордена Ленина политехнический институт

ФЕДОСЕЕВА В. Н.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,  
СОДЕРЖАЩИХ ДВУХВАЛЕНТНУЮ СЕРУ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ  
АНТИДОТОВ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

(Специальность № 072 - Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

КИЕВ - 1967

СК

Работа выполнена в лаборатории синтеза лекарственных препаратов Киевского научно-исследовательского института фармакологии и токсикологии Министерства здравоохранения УССР

Научный руководитель – доктор химических наук ПЕТРУНИН В.Е.

Официальные оппоненты :

Доктор химических наук, профессор ЯСНИКОВ А.А.

Кандидат химических наук, доцент БРЧЕНКО А.Г.

Ведущее высшее учебное заведение – Киевский ордена Ленина Государственный Университет им.Т.Г.Шевченко.

Автореферат разослан " / 9 " X /

1967 г.

Защита диссертации состоится " " 1967 г.  
на заседании Совета по присуждению ученых степеней Химико-технологического Факультета Киевского ордена Ленина политехнического института.

Адрес : г.Киев, Брест-Литовский проспект, 39, ИИИ

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Просьба отзыв на автореферат направлять в двух экземплярах.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
СОВЕТА

( ИВЕНКО Г.М. )

Центральная научная  
БИБЛИОТЕКА  
Академии наук Киргизской ССР

54

A29

Создание лекарственных препаратов и противоядий (антидотов) в борьбе с интоксикациями такими промышленными ядами, как синильная кислота и ее соли, является одной из важных практических задач, поскольку цианистые соединения широко применяются во многих отраслях промышленности. Подобные препараты уже известны. В практике нитриты комбинируют с тиосульфатом натрия, глюкозу с метиленовой синью (хромосмон), то есть применяют по меньшей мере двухкомпонентный антидот. Применение известных антидотов в отдельности не надежно. Поиски новых более эффективных противоядий синильной кислоты, прежде всего, требуют синтеза веществ, способных превращать синильную кислоту в нетоксичные соединения.

Цель настоящей работы – направленный синтез и изучение некоторых химических и физических свойств серусодержащих соединений, а именно, производных моно- и дитиолов как потенциальных антидотов синильной кислоты и ее солей.

Основная часть работы посвящена синтезу соединений, содержащих группировку S-S. Анализируя литературные данные по вопросу взаимодействия серусодержащих соединений с цианид-ионами, мы пришли к заключению, что именно соединения с группой S-S, в которой один из атомов обязательно должен быть двувалентным, представляют особый интерес. В зависимости от строения они способны легко расщепляться под влиянием цианид-ионов с одновременным роданированием последних. Однако в литературе весьма слабо освещены вопросы синтеза ряда веществ подобного рода,

особенно водорастворимых, среди которых следует искать новые эффективные антидоты синильной кислоты.

В поисках веществ, способных обезвреживать синильную кислоту, мы остановились на синтезе серосодержащих соединений, производных моно- и дитиолов, содержащих гидрофильные группы ( $\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $\text{OH}$ ). Такого типа вещества были избраны по следующим причинам. Эти соединения являются донаторами серы, на основании теоретических предпосылок соединения, содержащие группы S-S, легко расщепляются под влиянием цианид-иона, как более S-нуклеофильного; они сравнительно малотоксичны и хорошо растворимы в воде.

Нами осуществлен синтез S-металлопроизводных дитиолов, S-алкантиосульфатов, ди- и трисульфидов, тиосульфидов, несимметричных дисульфидов и трис-дисульфидов, содержащих сульфогруппы, способных реагировать с синильной кислотой и ее солями, и в соответствии с этим, возможно проявлять свойства антидотов этого яда.

Дитиолы с ионами тяжелых металлов группы сероводорода за счет меркаптидных связей способны образовать большое количество соединений.

S-Металлопроизводные моно- и димеркаптоалкансульфо-кислот относятся к соединениям малоизученным.

Был получен ряд S-кобальт и S-железо-димеркаптоалкансульфонатриевых солей; кобальто- и железонариевые соли дитиоло сульфокислот получались при встряхивании 5-8%-ных растворов дитиолов с вычисленным количеством свежеприготовленного гидрата за-

киси кобальта (и соответственно карбоната железа) с последующим высаживанием соли спиртом. Они идентифицировались в виде S-бензилтиуриониевых солей.

Таблица I

Натриевые соли 2,3-кобальтдимеркаптопропансульфо-кислот

NN	Ф о р м у л а	Выход в %
I	$\text{Co} \begin{array}{l} \diagup \text{S} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{S} - \text{CH}_2 \end{array} \text{CHSO}_3\text{Na}$	100
2	$\text{Co} \begin{array}{l} \diagup \text{S} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{S} - \text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	90
3	$\text{Co} \begin{array}{l} \diagup \text{S} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	41,5
4	$\text{Co} \begin{array}{l} \diagup \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	100

Таблица 2

S-Бензилтиуриновые (BT) соли, 2,3-кобальт-  
димеркаптопропансульфокислот

№№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
1	$\text{Co} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CHSO}_3\text{BT} \\ \text{S} - \text{CH}_2 \end{array}$	110
2	$\text{Co} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	118 (разл.)
3	$\text{Co} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	120 (разл.)
4	$\text{Co} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \\ \text{S} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	255 пл.с. разл.

BT = (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CS(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>)

Таблица 3

Натриевые соли 2,3-железодимеркаптопропансульфокислот

№№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
1	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	90
2	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	54

Прод. табл. 3

№№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
3	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	62
4	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CH} - \text{CHSO}_3\text{Na} \end{array}$	100

Таблица 4

S-Бензилтиуриновые (BT) соли 2,3-железодимеркапто-  
пропансульфокислот

№№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
1	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	174
2	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	300 (не плав.)
3	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{BT} \end{array}$	148
	$\text{Fe} \begin{array}{l} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CHSO}_3\text{BT} \end{array}$	156

S-Алкилтиосульфаты (соли Бунте), содержащие сульфонатриевые группы, синтезировались общепринятым методом, а именно, конденсацией моно- и дибромидов с тиосульфатом натрия в водных либо спиртовых растворах. Получены также бензилтиуриновые и бариевые соли.

Таблица 5

В-Алкантиосульфаты, содержащие сульфонатриевую группу

№№	Ф о р м у л а	Выход, %
1	$\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$	40
	$\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	
2	$\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$	48
	$\text{CHSSO}_3\text{Na}$	
	$\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	
	$\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	
3	$\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$	55
	$\text{CHSSO}_3\text{Na}$	
	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	
4	$\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$	60
	$\text{CHSSO}_3\text{Na}$	
	$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	
5	$\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$	41,5
	$\text{CHOH}$	
	$\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	

В поисках веществ, способных роданировать цианид-ионы, нами были получены водорастворимые дисульфиды и трисульфиды, как линейные, так и циклические. Сведения о синтезе водорастворимых трисульфидов в литературе мы не обнаружили. Также отсутствуют данные о реакционной способности циклических трисульфидов по отношению к цианид-иону.

Таблица 6

Бензилтиурониевые соли (БТ) S-алкантиосульфатов

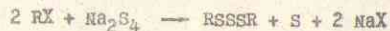
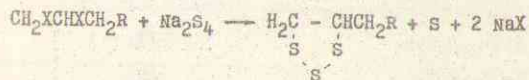
№№	Ф о р м у л а	Т.пл.
1	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_5$	141
2	$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_8$	135
3	$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_8$	136
4	$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_9$	132
5	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_5$	131

Таблица 7

Бариевые соли S-алкантиосульфатов, содержащие сульфонатриевую группу

№№	Ф о р м у л а	Т.разл. °С
1	$\text{CH}_2\text{SSO}_3 \cdot \text{Ba}$ $\text{CH}_2\text{SO}_3$	250
2	$\text{CH}_2\text{SSO}_3 \cdot \text{Ba}$ $\text{CHSSO}_3$ $\text{CH}_2\text{SO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{Ba}$	пл. 145 разл. 240
3	$\text{CH}_2\text{SSO}_3 \cdot \text{Ba}$ $\text{CHSSO}_3$ $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{Ba}$	245

Трисульфиды, содержащие сульфонатриевую группу, получались из соответствующих моно- и дибромидов и тетрасульфида натрия по уравнениям:



После реакции 2-окси-3-хлорпропансульфоната натрия с тетрасульфидом натрия в водной среде был выделен лишь ди(2-окси-3-натрийсульфопропил)-дисульфид, а в спиртоводной среде - ожидаемый ди-(2-окси-3-натрийсульфопропил)-трисульфид.

Таблица 8

Линейные дисульфиды и трисульфиды, содержащие сульфонатриевую группу

№	Ф о р м у л а	Выход, %
1	$(\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CHONCH}_2\text{S})_2$	90
2	$(\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$	10
3	$(\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CHONCH}_2\text{S})_2\text{S}$	66
4	$(\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{S}$	42

Тиосульфиды (эфиры тиосульфидных кислот, S-окси ди-сульфидов) представлены в литературе сравнительно небольшой группой соединений. Особенно скудны сведения о циклических тиосульфидных.

Таблица 9

Бензилиурониевые соли, полученные из линейных дисульфидов и трисульфидов

№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
1	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_6$	218
2	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_6$	97
3	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_7$	78-80
4	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_7$	170

Таблица 10

Циклические трисульфиды, содержащие сульфонатриевую группу

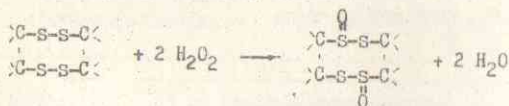
№	Ф о р м у л а	Выход
1	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CHCH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	59
2	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	56
3	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	28
4	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CHONCH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	45,5

Таблица II

Бензилтиурониевые соли циклических трисульфидов

№№	Формула	Т.пл. °С
1	$C_{11}H_{16}N_2O_3S_5$	73-75
2	$C_{13}H_{20}N_2O_4S_5$	80
3	$C_{13}H_{20}N_2O_3S_6$	85
4	$C_{14}H_{22}O_4N_2S_4$	100

Исходными веществами для синтеза линейных и циклических тиосульфидов, содержащих сульфонатриевую группу, служили дисульфиды и бис-дисульфиды (тетрасульфиды), полученные окислением соответствующих тиоло- и дитиолосульфидов иодом. Для окисления дисульфидов и тетрасульфидов применялась 30% перекись водорода, взятая в эквивалентном количестве во избежание более глубокого окисления. В соответствии с наличием в тетрасульфиде двух изолированных дисульфидных групп при действии на него двух молей перекиси водорода следовало ожидать образования циклических бис-тиосульфидов:



Сверх ожидания, при проведении этой реакции при комнатной температуре в водной среде с тетрасульфидами унитиола, изоунитиола и димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия были получены продукты, в которых, согласно данным определения тиосульфидат-

ных групп (по эквиваленту окисления  $nJ$  до  $J_2$ ) окислялось не две, а только одна дисульфидная группа. В исходных тетрасульфидов более легко должен окисляться один из атомов серы, связанный с первичным атомом углерода. Поэтому наиболее вероятно, что полученные циклические монотиосульфиды имеют строение:

$$\begin{array}{c} \text{>C-S-S-C<} \\ | \\ \text{>C-S-S-C<} \end{array}$$

При окислении 1,2-дитиолан-4-сульфоната натрия одним эквивалентом перекиси водорода был получен тиосульфид, для которого найден эквивалент восстановления примерно в два раза больше окисляемого. Это наблюдение показывает, что 1,2-дитиолан-4-сульфонат в условиях опыта ведет себя не как дисульфид, а как его димер, т.е. бис-дисульфид, соответственно этому продукт его окисления представляет собой монотиосульфид с десятичленным циклом. В случае тетрасульфида, полученного из 2,3-димеркаптопропилмеркаптоэтансульфоната натрия в этих же условиях окислялось два атома серы. Ввиду того, что кольцо тетрасульфида унитиола и других дитиолов в условиях опыта (избыток перекиси водорода; комнатная температура) окисляется, как сказано выше, только по одному атому серы, надо полагать, что в последнем случае второй атом кислорода находится не у атома серы дисульфидной группы, а связан с тиоэфирной серой. Это предположение было подтверждено при изучении химических свойств тиосульфидов, а именно реакцией последних с монотиолами, о чем подробно излагается далее.

Тиосульфиды идентифицировались в виде соответствующих бензилтиурониевых солей.

Таблица 12

Линейные и циклические тиосульфаты, содержащие сульфататриевую группу

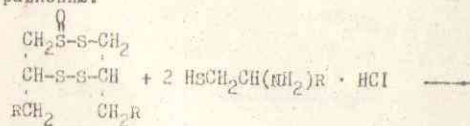
№№	Ф о р м у л а	Выход, %
1	$\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SSOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	80
2	$\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SSOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	60
3	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SSOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	42
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} - \text{SCH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH} - \text{S} - \text{S} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \quad \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	53
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{NaO}_3\text{SCH} \quad \text{CHSO}_3\text{Na} \\   \quad   \\ \text{CH}_2 - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 \end{array}$	50
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH} - \text{S} - \text{S} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \quad \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	77
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH} - \text{S} - \text{S} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \quad \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	80
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH} - \text{S} - \text{S} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \quad \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	62

Таблица 13

Бензилтиурониевые соли линейных и циклических тиосульфатов

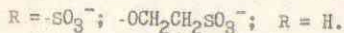
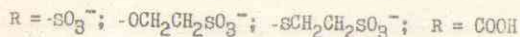
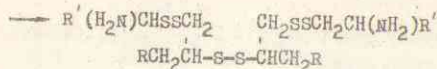
№№	Ф о р м у л а	Т.пл. °С
1	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_4$	106-108
4	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_8$	60
5	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_8$	90
6	$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_8$	85
7	$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_{10}$	73-76
8	$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_{10}$	68-70

Казалось уместным при поисках веществ, обладающих антиоксидантными свойствами при цианистых отравлениях, синтезировать также несимметричные дисульфиды и трис-дисульфиды, содержащие амино- и сульфататриевые группы. Известны отдельные работы о том, что тиосульфаты могут реагировать с аминоктиолами с образованием смешанных дисульфидов. Аналогичным образом мы получили ди- и трис-дисульфиды путем взаимодействия описанных выше тиосульфатов с солянокислым цистеамином (либо цистеином) по уравнению:

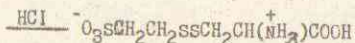
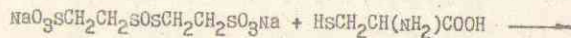


R =  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ;  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ;  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

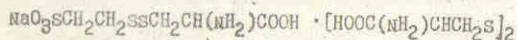




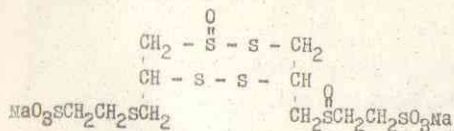
В случае применения солянокислого цистеина в реакции с S-оксидом ди(2-натрийсульфозетил)дисульфида, был получен смешанный дисульфид ожидаемого состава:



При применении цистеина в виде основания, вместо карбоксиаминоэтилсульфозетилдисульфида образовалось двойное соединение его натриевой соли с цистеином, которое можно изобразить в следующем виде:



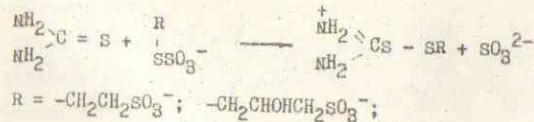
При помощи реакции с цистеином подтверждено строение S,S-I,4,2-диоксида ди(натрийсульфозетилмеркаптометил)-I,2,5,6-тетрациклооктана:



С этой целью сравнивались в реакции с цистеином данный диоксид и соответствующий монооксид. При взаимодействии этих ве-

ществ с солянокислым цистеином, в случае диоксида из раствора выпадал продукт, который согласно данным анализа представлял собой цистеин. Это наблюдение подтверждается данными литературы о том, что сульфоксиды способны окислять тиолы до соответствующих дисульфидов. В случае же S-монооксида цистеин не образовался. Следовательно, диоксид имеет один атом кислорода в боковой цепи и один в цикле, как и в других циклических тиосульфинатах. Как в одном, так и в другом случае был выделен ожидаемый трис-дисульфид. Естественно было ожидать, что в качестве основного продукта вместо смешанного дисульфида (либо трис-дисульфида), при взаимодействии тиосульфидов с цистеином могла образоваться смесь соответствующих ди- или тетра-дисульфидов и цистеина. Чтобы исключить это предположение, были определены спектры поглощения указанных веществ в УФ-области и найдены для них значения  $R_f$  при помощи бумажной хроматографии, подтверждающие образование однородных продуктов, т.е. смешанных дисульфидов либо трис-дисульфидов.

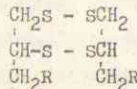
Некоторые несимметричные дисульфиды были получены при взаимодействии S-алкантиосульфатов, содержащих сульфонатриевую группу с тиомочевинной по уравнению:



Тиосоединения, содержащие лабильные атомы двухвалентной серы, обладают способностью присоединять либо роданировать цианид-

ионы, что может служить химической основой для создания антидотов синильной кислоты и ее солей.

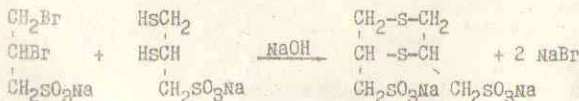
В поисках веществ, способных выступать в роли антидотов синильной кислоты и ее солей, нами изучалось взаимодействие водорастворимых тетрасульфидов типа <sup>тетраэтилтиола</sup> унитиола:



где R =  $\cdot\text{SO}_3\text{Na}$ ;  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ;

$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$  с цианистым натрием. Известно, что при взаимодействии дитиолов с хлорцианом образуются имино-1,3-дитиоланы, которые легко расщепляются (особенно под влиянием щелочей) с образованием роданид-ионов. На этом основании мы сочли возможным предложить схему взаимодействия синильной кислоты с тетрасульфидами, согласно которой роданирование цианид-иона также протекает через имино-1,3-дитиолы, при этом конечным продуктом превращения тетрасульфида является производное 1,4-дитиана.

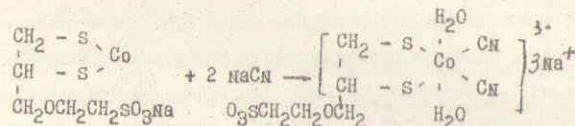
С целью идентификации этих веществ, на примере реакции тетрасульфида унитиола с цианид-ионом, встречным синтезом был синтезирован 1,4-дитиансульфонат путем взаимодействия натриевой соли унитиола с 2,3-дибромпропан-сульфонатом натрия:



Аналогичный продукт выделен после длительного кипячения свинцово-натриевой соли унитиола с водой. Продукты реакции,

образующиеся из тетрасульфидов, идентифицировались в виде бензилтиуроциановых солей.

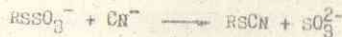
При изучении некоторых меркаптидов кобальта в реакциях с цианистым натрием нами было установлено, что в случае взаимодействия меркаптида кобальта, полученного на основе 2,3-димеркаптопроксиэтансульфоната натрия, с цианистым натрием, отщепление кобальта не происходит, присоединение цианида к кобальту протекает за счет его координационных валентностей. В результате реакции выделен комплекс, который <sup>взаимоимо</sup> имеет строение:



Высказано предположение, что и в условиях организма детоксикация яда этими веществами происходит за счет присоединения цианид-ионов к кобальту соответствующих меркаптидов с образованием комплексных соединений подобного рода.

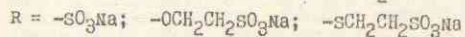
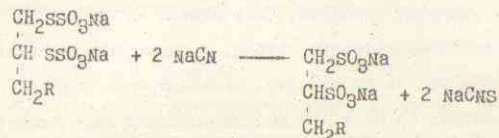
S-Алкантиосульфаты (соли Бунте), в качестве тиосоединений, способных роданировать цианид-ионы, упоминаются лишь в отдельных работах.

Следует отметить, что согласно этим работам, взаимодействие алкантиосульфатов с солями синильной кислоты протекает по уравнению:



Сверх ожидания, синтезированные нами соли Бунте, особен -

ностью которых является наличие в их молекуле сульфонатриевой группы, при взаимодействии с цианистым натрием не приводили к образованию сульфита натрия и соответствующих алкилтиоцианатов. Вместо этого было установлено образование роданид-иона и алкилсульфонатриевых солей:

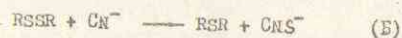
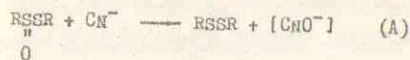


Литературные данные о способности солей Бунте нейтрализовать цианиды в условиях организма мы не обнаружили. Между тем исследования О.Е. Колесова показали, что препараты  $\text{R} = -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}; -\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$  обладают выраженным антидотным лечебным эффектом.

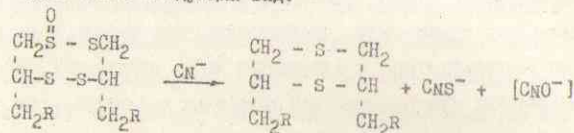
В литературе отсутствуют данные об отношении тиосульфина - тов к цианид-иону. Между тем тиосульфинаты с нашей точки зрения представляют большой интерес в качестве возможных антидотов синильной кислоты. В самом деле, по отношению к цианид-иону тиосульфинаты должны быть более реакционноспособными, чем соответствующие дисульфиды, так как в тиосульфинатах под влиянием атома кислорода, оттягивающего электроны от атома серы, связь S-S поляризована в большей мере, чем в дисульфидах того же строения.

Как нами было установлено, продукты реакции тиосульфинатов с цианистым натрием, по данным анализа, представляют собой мо-

носульфида либо 1,4-дитианы. По-видимому, линейные тиосульфинаты взаимодействуют с цианид-ионом по схеме:



В случае циклических тиосульфинатов суммарно уравнение реакции будет иметь следующий вид:



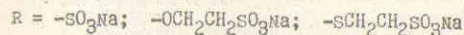
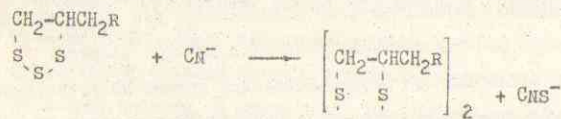
В связи с тем, что тиосульфинаты (как нами было показано) обладают свойствами мягких окислителей, казалось интересным изучить данную реакцию путем полярографического метода. Изменения проводились на автоматическом полярографе ПЗ-312, при этом снимались дифференциальные полярограммы как исходных тиосульфинатов, так и возможных конечных продуктов реакции.

На основании анализа дифференциальных кривых мы установили, что в результате взаимодействия тиосульфинатов с цианистым натрием образуются ди- и тетрасульфиды, согласно уравнению (A), приведенному выше. При реакции тиосульфинатов с цианистым натрием в течение суток реакция идет дальше, цианид-ионы атакуют атомы серы соответствующих ди- и тетрасульфидов с образованием роданид-ионов и моносульфидов (уравнение B). В соответствии с этим на дифференциальной кривой мы уже не обнаруживаем максимумов, соответствующих как тиосульфинатам, так и тетрасульфидам.

Согласно нашим исследованиям весь процесс детоксикации цианидов должен проходить в несколько стадий, в результате чего будут образовываться дисульфиды либо тетрасульфиды, которые в свою очередь, как известно, способны взаимодействовать с синильной кислотой. Наши представления о возможном значении тиосульфидов, как потенциальных антидотов цианидов, подтвердились также биологическими исследованиями.

Своеобразную группу тиосоединений, как веществ, способных роданировать цианид-ионы, представляют трисульфиды. Как и в случае тиосульфидов, в литературе мы не обнаружили указаний о циклических трисульфидах как возможных нейтрализаторах синильной кислоты. По данным химического исследования установлено, что трисульфиды, содержащие сульфонатные группы, быстро вызывают роданирование цианистого натрия.

Полярнографическим методом показано, что при молярных соотношениях цианида и трисульфида образуются тетрасульфиды:



Как показали наши исследования, все синтезированные классы соединений серы способны быстро взаимодействовать с цианидом, а в связи с этим проявлять свойства антидотов этого яда, что находится в соответствии с биологическими исследованиями.

## ВЫВОДЫ

1. В качестве возможных антидотов синильной кислоты и ее солей получены водорастворимые S-железо и S-кобальтодимеркаптоалкансульфонатные соли (меркаптиды) из унитиола, изоунитиола, 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия, 2,3-димеркаптопропилмеркаптоэтансульфоната натрия и 2-меркаптоэтансульфоната натрия. Они охарактеризованы в виде бензилтиурониевых солей. Превращение S-металлодимеркаптоалкансульфонатных солей в S-бензилтиурониевые рассматривается как удобный способ идентификации подобных производных дитиолосульфидов, изучены их спектры поглощения в видимой области.

2. Показано, что S-железо- и S-кобальтодидитиолосульфиды способны связывать цианид-ионы с образованием комплексных соединений. Высказано предположение о возможном механизме детоксикации яда указанными S-металлодимеркаптоалкансульфонатами в организме.

3. Осуществлен синтез моно- и бифункциональных S-алкан-тиосульфатов (солей Бунте), содержащих сульфонатную группу. Исследовалось их взаимодействие с цианистым натрием. Показано, что реакция проходит в две стадии с образованием алкандио- или три-сульфонатных солей. Образование алкандиоцианатов при этом не происходило.

4. При конденсации динатриевых солей 2-сульфотиоэтансуль-

фокислоты и 2-окси-3-сульфотиопропансульфокислоты с тиомочевой получены две изоэтируниймеркаптоалкансульфокислоты.

5. Описан синтез водорастворимых линейных циклических трисульфидов при реакции моно- и дибромалкансульфонатов натрия с тетрасульфидом натрия. Изучено взаимодействие этих трисульфидов с цианистым натрием. Состав продуктов цианидного расщепления устанавливался синтетическим путем и при помощи полярографического метода. Показано, что в случае взаимодействия циклических трисульфидов с эквивалентным количеством цианистого натрия продуктами реакции являются соответствующие тетрасульфиды, а в случае линейных - дисульфиды.

6. Путем окисления перекисью водорода линейных дисульфидов и циклических тетрасульфидов, содержащих сульфонатриевые группы, получены соответствующие S-окислы (тиосульфиды).

Установлено, что в изученных циклических тетрасульфидах (бис-дисульфидах) окисляется относительно легко только одна дисульфидная группа с образованием S-монооксидов тетрасульфида.

7. Показано, что тиосульфиды, подобно S-окислам типа диметилсульфоксида, способны окислять иодистый водород до свободного иода. Эта реакция была использована для количественного определения тиосульфидов.

8. Путем синтеза и полярографическими исследованиями установлено, что циклические тиосульфиды с цианистым натрием образуют соответствующие I,4-дитианы. Аналогичные производ-

ные I,4-дитианы получены при взаимодействии с цианистым натрием циклических тетрасульфидов. Найдены условия определения скорости реакции тиосульфидов с цианид-ионами.

9. Осуществлен синтез водорастворимых трис-дисульфидов, содержащих амино- и сульфонатриевые группы, путем взаимодействия с цистеином, цистеамином тиосульфидов, а именно - окисей тетрасульфидов унитиола, изоунитиола, 2,3-димеркаптопроп-оксизтансульфоната натрия, 2,3-димеркаптопропилмеркаптоэтан-сульфоната натрия. Состав трис-дисульфидов был подтвержден методом бумажной хроматографии, а также спектральными кривыми поглощения в ультрафиолетовой области.

10. Всего в работе синтезировано 85 соединений, не описанных в литературе.

11. Большинство синтезированных в настоящей работе соединений серы быстро взаимодействуют с цианистым натрием с образованием роданид-ионов. Согласно биологическим исследованиям некоторые из них обладают выраженным антиоксидантным действием при отравлении животных смертельными дозами яда.

12. Описанные в работе несимметричные дисульфиды, трисульфиды, тиосульфиды и соли Бунте, а также меркапиды, содержащие сульфонатриевые группы, могут рассматриваться как представители серосодержащих веществ, представляющих интерес в качестве потенциальных антидотов при цианистых интоксикациях.

Материалы диссертации изложены в следующих статьях:

1. В.Е.Петрунькин, В.П.Дверницкий, В.Н.Черепанова, Медицинская промышленность, № 12, 1961.
2. Н.М.Дысенко, В.Н.Черепанова, Укр.хим.журнал, т.ХХХ, вып.10, 1964.
3. О.Е.Колесов, В.Н.Черепанова, Сб. Фармакология и токсикология, № 1, 1964.
4. В.Н.Федосеева, В.Е.Петрунькин, Укр. хим. журнал, № 5, 1967.
5. В.Н.Федосеева, В.Е.Петрунькин, Укр. хим. журнал, № 6, 1967.
6. В.Н.Федосеева, Сб. Фармакология и токсикология, № 3, 1967.
7. В.Н.Федосеева, В.Е.Петрунькин, Укр. хим. журнал, в печати.
8. В.Н.Федосеева, Сб.Фармакология и токсикология, в печати.
9. В.Н.Федосеева, Сб.Фармакология и токсикология, в печати.

БФ 05627. Подписано к печати 15.XI.1967г.  
Печатных листов 1,5. Заказ 53. Тираж 180.  
Учебно-производственный комбинат УСХА.