Редколегія Українського хімічного журналу, продовжуючи публікацію статей провідних вчених і спеціалістів про тенденції, стан та перспективи розвитку різних розділів сучасної хімії, вміщує огляд відомого вченого-органіка академіка НАН України М.О. Лозинського із співробітниками, присвячений хімії тіонітритів (S-нітрозотіолів) природного та синтетичного походження. Слід зазначити, що в останні 20 років у вказаній області спостерігається бурхливий розвиток біологічних та хімічних досліджень у зв'язку з відкриттям фундаментальної ролі NO у регуляції важливих життєвих процесів у живих організмах. Кількість робіт у вказаній галузі в останні роки зростає по експоненціальній кривій. Крім того, чимало зазначених тіонітритів знайшли практичне застосування в медицині та техніці. Публікація вказаного огляду ставить на меті ознайомити хіміків з новим перспективним напрямком у хімії синтетичних фізіологічно активних речовин.

УДК 547.269.1+547.298.4+547.231

М.О. Лозинський, А.М. Борисевич, В.М. Брицун

ТІОНІТРИТИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Розглянуто і проаналізовано методи синтезу, структуру, хімічні властивості та спектральні дані тіонітритів — так званих сигнальних молекул, які є одними з головних носіїв монооксиду азоту в живих організмах.

Тіонітрити (S-нітрозотіоли, RSNO, S-нітрозопохідні тіолів) — нестійкі реакційноздатні сполуки синтетичного та природного походження, причому останні були виявлені в багатьох тканинах та біологічних рідинах живих організмів [1]. Із цими сполуками межують їх аналоги — S-нітрозоімідотіолові кислоти RC(SNO)=NR′, які є інтермедіатами при нітрозуванні тіоамідів і, подібно вказаним S-нітрозотіолам, є хімічно активними реагентами, що швидко зазнають різноманітних перетворень, в тому числі і з утворенням гетероциклічних сполук [2—4].

Слід зазначити, що в останні двадцять років спостерігається помітний прогрес досліджень в області біології та хімії природних і синтетичних тіонітритів [5]. Це пов'язано з відкриттям фундаментальної ролі монооксиду азоту (NO) та його метаболітів — S-нітрозотіолів — у регулятивних процесах, які відбуваються в живих організмах. До них відносяться управління судинним тонусом, циркуляцією крові, релаксацією гладкої мускулатури і антитромбозною дією [5—7]. Природні тіонітрити, які є ендогенними носіями NO, виконують функцію передавачів (медиаторів) біологічних властивостей монооксиду азоту, а також приймають самостійну участь у біохімічних процесах [1, 5].

Важливим наслідком численних досліджень у вказаній області стало застосування їх результатів у клініці. З цією метою на основі RSNO було створено і запатентовано цілий ряд фармацевтичних композицій, наприклад, для лікування астми [8], важких прогресуючих захворювань серця [9], хвороб шлунково-кишкового тракту [10], дисфункцій статевої сфери у жінок та чоловіків [11], порушень мікроциркуляції крові [12] та інших.

Зібрані дані роблять актуальним питання синтезу нових тіонітритів, в тому числі введення групи –SNO у вже відомі лікарські препарати, що стимулює інтерес хіміків до знаходження нових, ефективніших та безпечніших нітрозуючих реагентів та спрощення технології синтезу тіонітритів і вивчення їх біологічних і хімічних властивостей [5].

Нині відомо 4 огляди, присвячені фізико-хімічним властивостям та хімії тіонітритів [5, 13—15]. У роботах [5, 14] висвітлені процеси розкла-

© М.О. Лозинський, А.М. Борисевич, В.М. Брицун , 2009

ду тіонітритів як при дії деяких фізичних і хімічних чинників, так і в живих організмах. Крім того, обговорено деякі питання реактивності S-нітрозотіолів, їх біологічні властивості та перспективи застосування в медицині. Недоліком цих оглядів є відсутність даних із синтезу цих сполук та особливостей їх структури.

Порівнянно зі статтями [5, 14] огляди [13, 15] є більш інформативними, але перший з них охоплює період до 1983 року, а в другому відсутня інформація щодо S-нітрозування тіоамідів.

Метою нашого огляду є привернення уваги хіміків до одного з перспективних напрямків хімії біологічно активних речовин, зокрема, зосередження уваги на особливостях синтезу та хімічних властивостей тіонітритів. Нами розглянуто публікації по 2006 рік включно.

Методи синтезу тіонітритів

У нашому огляді матеріал систематизовано в залежності від типів S-нітрозуючих реагентів та варіантів препаративних методик.

Реакції тіолів із нітрозилхлоридом. Використання нітрозилхлориду для S-нітрозування тіолів розглянуто в роботах [16—23]. У зв'язку з тим, що нітрозилхлорид є низькокиплячим газом (т.кип. –5.5 ^{o}C [24]), який швидко і екзотермічно реагує з тіолами, процес нітрозування проводять при охолодженні (–50 — 80 ^{o}C) в індиферентних розчинниках — толуолі, хлороформі [18], тетрахлоретані, тетрахлоретилені, декаліні [20], сухому етері [16, 21, 22], тетрахлорметані, бензолі [21]. В ряді робіт [18, 20] S-нітрозування виконували без розчинника, а саме — додаючи охолоджений рідкий тіол до охолодженого рідкого NOCl. У роботі [18] повідомлялось про S-нітрозування порошкоподібного тіолу газоподібним нітрозилхлоридом. Слід зазначити, що RSNO в розчинах є стійкіші, ніж при зберіганні в індивідуальному стані [18—22].

У реакцію з NOCl вводили не тількі тіоли, а й їх солі (тіоляти), зокрема натрієві [18, 21], ртутні [16, 18, 19, 21] та свинцеві [16]. У цих випадках розчин NOCl у тетрахлорметані або в етері при охолодженні добавляли до суспензії тіоляту у відповідному розчиннику [16, 18, 19, 21]. Використання вказаних солей запобігає утворенню в реакційній суміші хлороводню, який певною мірою викликає розклад RSNO з виділенням монооксиду азоту [19]. При S-нітрозуванні тіолів та тіолятів спостерігались такі хімічні процеси [18—21]:

$$RSX + NOCl \rightarrow RSNO + XCl;$$

$$2RSNO \rightarrow RSSR + 2NO\uparrow;$$

$$4RSH + NOCl \rightarrow 2RSSR + NH_2OH \cdot HCl$$

(R = Alk, Ar; X = H, Na, Hg, Pb).

Слід зазначити, що розклад RSNO до дисульфідів прискорюється у присутності кисню повітря. В зв'язку з цим S-нітрозування нітрозилхлоридом здійснювали в атмосфері CO_2 [16, 18—22]. Серед алкілзаміщених тіонітритів найстійкішими є такі сполуки, у яких S-нітрозогрупа з'єднана з третинним атомом вуглецю.

Такими ж стійкими, як *трет*-бутил- і *трет*-аміл-S-нітрозотіоли, є трифенілметан-S-нітрозотіоли [21, 22]. При нітрозуванні нітрозилхлоридом первинних та вторинних тіолів найчастіше в кінці реакції утворюються дисульфіди і NO [18].

Авторам роботи [20], які проводили синтез етилтіонітриту при сильному охолодженні в декаліні і атмосфері CO_2, вдалось здійснити конверсію етилмеркаптану в S-нітрозопохідну в межах 65—80 %, з виходом цільового продукту 30 %. Невисокий вихід пов'язаний з труднощами виділення кінцевого S-нітрозоетану [20]. Для порівняння слід сказати, що з натрієвої солі трифенілметантіолу S-нітрозопохідна утворюється з виходом 88 % у вигляді темно-зелених кристалів, які вдалось перекристалізувати [18].

Вказані вище *трет*-алкіл-S-нітрозотіоли були перегнані у вакуумі з метою очистки [18, 21, 22]. Необхідно звернути увагу, що при локальних перегрівах суміші як побічний продукт утворюється гідрохлорид гідроксиламіну.

Що стосується арилтіолів, то за своїми хімічними властивостями у реакціях з нітрозилхлоридом вони займають проміжне положення між *трет*-алкілтіолами та первинними і вторинними алкілтіолами. Подібно до перших, вони утворюють S-нітрозопохідні, яким притаманне дихроїчне (зелено-червоне) забарвлення, і аналогічно до других, в результаті S-нітрозування частіш за все утворюють дисульфіди [18].

Стійкішими є біс-S-нітрозозаміщені дифенілену та деяких його похідних [18].

Доказом утворення тіонітритів при використанні NOCl та інших нітрозуючих реагентів є забарвлення реакційної суміші в темно-червоний та темно-зелений кольори, виділення NO та утворення дисульфідів [16, 18—20]. Забарвлені в зелений колір сполуки поглинають в області 500—550 нм, а

максимуми поглинання забарвлених у червоний колір тіонітритів знаходяться в області 650—750 нм [19, 20].

Недавно було вивчено реакційну здатність реагентів NOX (X = Cl, Br, I, SCN) у процесах S-нітрозування N-ацетилпеніциламіну, пеніциламіну, цистеїну та його метилового естеру, N-ацетилцистеїну, глутатіону, тіогліколевої кислоти [25, 26], а також 3-меркаптопропанової та меркаптобурштинової кислот [26, 27]. На основі одержаних кінетичних даних було встановлено, що реакційна здатність нітрозилгалогенидів збільшується в ряду NOCl > NOBr > NOI > NOSCN.

Взаємодія тіолів з азотистою кислотою та її ангідридом. S-Нітрозування меркаптанів цими реагентами відбувається за схемами:

$$RSH + HNO_2 \rightarrow RSNO + H_2O;$$

$$2RSH + N_2O_3 \rightarrow 2RSNO + H_2O.$$

Дані по взаємодії тіолів з азотистою кислотою наведені в роботах [28—37], а з оксидом азоту (III) — в статтях [28, 38—40]. S-Нітрозування тіолів проводили у воді [37, 38], у водних розчинах етанолу [34], метанолу [35—37] і ДМФА [36] або у двофазній системі вода—органічний розчинник. У ролі останнього використовували бензол [28], дизельне паливо [28], толуол та дихлорметан [31].

Необхідну для реакції азотисту кислоту генерували дією на нітрит натрію [28, 29, 31, 32, 35—37] чи калію [34] розведеної соляної [28, 31, 32, 34, 29, 35—37], сірчаної [34—37] або хлорної [26] кислот. Наведено приклади, коли розведені кислоти поступово додавали до суміші тіолу з $NaNO_2$ [28, 31, 34] або, навпаки, до суміші тіолу та відповідної кислоти повільно додавали розчин нітриту натрію [29, 35, 37]. Додавання етанолу [34, 37] або метанолу [31] до реакційної суміші дає змогу виділити цільовий тіонітрит з кращим виходом.

S-Нітрозування тіолів здійснювали також в присутності оцтової кислоти [36]. В біологічних дослідах водні розчини тіонітритів певної концентрації одержували шляхом послідовного додавання до цитратного буферу водних розчинів тіолу та нітриту натрію [41].

При гетерогенному S-нітрозуванні тіолів сумішшю $NaNO_2$ та гідросульфатів натрію (магнію) в дихлорметані в присутності зволоженого SiO_2 проміжні тіонітрити розкладаються гомолітично по зв'язку S–N, перетворюючись при цьому в дисульфіди [33]. Імовірно, процес відбувається через утворення тіїльних радикалів.

У випадку, якщо в β-положенні до меркаптогрупи знаходиться амідна група, то S-нітрозування тіолів азотистою кислотою є ефективнішим, ніж при використанні з тією ж метою *трет*-BuONO, а виходи тіонітритів становлять 69—85 % [32, 35]. S-Нітрозування гідрохлориду цистеїну проводили в атмосфері азоту [37].

За допомогою HNO_2 вдалось одержати S-нітрозопохідні N-заміщених пеніциламінів [30, 31], *трет*-бутилмеркаптану [29], тритилмеркаптану [28], аніліду та α-нафтиламіду тіогліколевої кислоти [34]. Але S-нітрозозаміщений β-нафтиламід цієї кислоти був синтезований тільки при дії етилнітриту [34].

Для одержання S-нітрозо-N-ацетилпеніциламіну (SNAP) було запропоновано барботування NO крізь розчин N-ацетилпеніциламіну в метанолі [26].

У роботах [24—26] вивчали каталітичну дію нуклеофілів, зокрема йонів Cl^-, Br^-, I^-, SCN^-, на процес S-нітрозування тіолів азотистою кислотою. Було встановлено, що вказаний каталіз збільшується в ряду $Cl^- < Br^- < I^- < SCN^-$. Знайдено, що тіосечовина також промотує S-нітрозування тіолів азотистою кислотою [24].

Слід зазначити, що реакція S-нітрозування деяких тіолів використовується в фотометричному методі визначення ряду амінів [30].

S-Нітрозування тіолів при дії N_2O_3 проводили в бензолі [28] або без розчинника [39, 40]. В першому випадку до розчину трифенілметантіолу в бензолі при охолодженні додавали оксид азоту (III), але вихід $Ph_3C–SNO$ не вказано [28].

За другим методом ряд нижчих алкілтіолів (Alk = Me, Et, Pr, 2-Pr) був перетворений у AlkSNO шляхом додавання цих вихідних сполук до еквімольної суміші NO і NO_2 при охолодженні рідким повітрям [39, 40]. За цим методом виходи цільових продуктів досягають 65—68 %.

Ряд природних тіолів вдалося S-нітрозувати дією суміші NO та O_2 при різних значеннях pH середовища [38]. Аналіз кінетичних даних і продуктів реакцій показав, що нітрозуючим реагентом є N_2O_3, швидкість утворення якого є лімітуючою стадією реакції.

S-Нітрозування тіолів естерами азотистої кислоти. Не тільки азотиста кислота, а й її естери придатні для S-нітрозування тіолів [19, 20, 32, 34, 42—46]. Реакція перебігає за рівнянням:

$$RSH + AlkONO \rightarrow RSNO + AlkOH$$

(Alk = Et, *трет*-Bu, Am, $PhCH_2$).

Етил-, аміл- та бензилнітрити застосовували на ранніх стадіях вивчення S-нітрозування меркаптанів [19, 20, 34]. В подальшому було з'ясовано, що найзручнішим нітрозуючим реагентом є *трет*-бутилнітрит [31, 33, 41—45]. Перевагами цього реагенту є такі властивості, як відносна стійкість та можливість відгонки з реакційної суміші [43].

Реакцію з етилнітритом здійснювали при охолодженні і без розчинника [19, 20]. При нітрозуванні тіолів *трет*-бутилнітритом використовували невеликий надлишок цього реагенту, а як розчинник застосовували хлороформ [42, 43], водний ацетон [43], воду [32], толуол [42], ацетонітрил [45]. Виходи кінцевих продуктів при цьому складали 76—100 % [32, 43, 44]. Вказаним методом вдалось одержати тіонітрит, який містить залишок складної будови — [4-*трет*-бутил-2,6-біс(2,2',6,6'-тетраметил-*м*-терфеніл-2'-іл]метилфеніл — так званий Bmt, що виявився стійким при зберіганні [44].

Реакції тіолів з тетраоксидом діазоту та його комплексами. За останні 30 років завдяки зусиллям японських хіміків [47—52] було ретельно вивчено і введено в практику S-нітрозування тіолів тетраоксидом діазоту (N_2O_4, т.кип. 21 °C). Перевага цього реагенту полягає в тому, що при дії його еквімольних кількостей на алкан- і арентіоли реакція здійснюється в м'яких умовах (–10 — 0 °C), а тіонітрити утворюються з кількісними виходами і в досить чистому вигляді [47—49]. Як розчинники для здійснення взаємодії використовують тетрахлорметан [47, 49—52] або суміш тетрахлорметану з діетиловим етером [47—49, 51, 52].

Щодо механізму дії тетраоксиду діазоту, то відомо [47—49, 52], що в розчині N_2O_4 існує рівновага: $N_2O_4 \rightleftarrows NO^+ + NO_3^-$.

Катіон нітрозонію, який утворюється при дисоціації N_2O_4, електрофільно атакує тіол по S-атому: $RSH + NO^+ \rightarrow RSNO + H^+$;

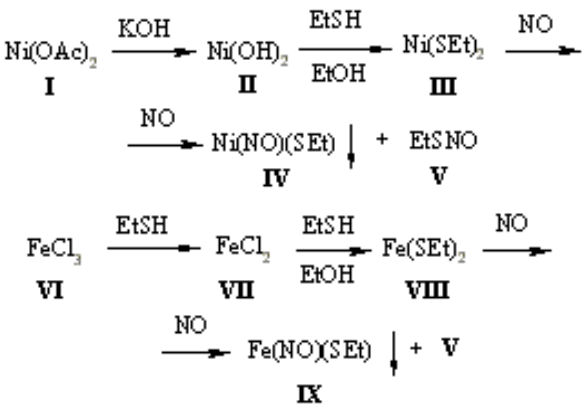
$$H^+ + NO_3^- \rightleftarrows HNO_3.$$

Обов'язковою умовою при використанні N_2O_4 є проведення реакції в темряві та негайна обробка реакційної маси водним розчином гідрокарбонату натрію для нейтралізації азотної кислоти та залишку оксиду азоту (IV) [47—49]. Надлишок N_2O_4 небажаний, тому що він сприяє окисненню S-нітрозотіолів до тіонітратів [49].

У зв'язку з тим, що використання газоподібних реагентів завжди пов'язане з певними препаративними труднощами, були отримані кристалічні комплекси тетраоксиду діазоту з 18-краун-6-етером [53] та з ацетильованим силікагелем [54]. Проте недоліком першого комплексу є висока вартість і значна розчинність 18-краун-6-етеру в органічних розчинниках [53, 54], що змушує проводити процес виділення цільових тіонітритів методом колоночної хроматографії. На противагу цьому, комплекс N_2O_4 з силікагелем легко відщеплює N_2O_4, який S-нітрозує тіоли. Під час перебігу реакції не спостерігалось утворення побічних продуктів (дисульфідів і тіонітратів). Як розчинники застосовувались дихлорметан, етил-ацетат, діетиловий етер, *трет*-бутанол [54].

Для нітрозування тіолів запропоновані комплекси N_2O_4 з нітратами заліза і міді на бентонітовій підкладці, які називаються, відповідно, clayfen і claycop [55, 56]. Але ці сполуки виявилися сильними окисниками, тому в процесі реакції тіонітрити, проміжне утворення яких доведено спектральними методами, швидко перетворювались у дисульфіди [55, 56].

Інші реагенти, які використовувались для синтезу тіонітритів. У двох ранніх роботах [57, 58] було розроблено метод отримання етилтіонітриту (V) на основі використання сполук нікелю, кобальту та заліза:



Меркаптид кобальту був синтезований аналогічно отриманню меркаптиду нікелю (III) [58]. Слід зауважити, що трихлорид заліза (VI), який застосовувався для одержання меркаптиду (VIII), повинен мати високий ступінь чистоти. Потрібно зазначити, що нітрозотіоляти (IV), (IX) — це кристалічні сполуки, які фактично нерозчинні в органічних розчинниках, а тому легко виділяються з реакційної суміші.

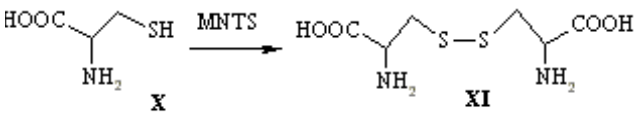
Є певна відмінність у реакціях тіолів з вторинними аліфатичними та ароматичними N-нітро-

зосполуками. Вторинні аліфатичні N-нітрозосполуки з тіолами в бензолі утворюють відносно стабільні нітроксильні радикали [15]:

$$R'SH + 2R_2NNO \rightarrow R'SN(O^-)-\bullet N^+(R_2) + + R_2NH + NO.$$

На відміну від аліфатичних N-нітрозосполук їх ароматичні аналоги — N-метил-N-нітрозоанілін [59] та пептиділвмісні N-нітрозоаніліни [60] — утворюють S-нітрозопохідні цистеїну, глутатіону, N-метилцистеїну [59] та цистеїнових залишків деяких ферментів [60].

У роботі [37] повідомлялось також про використання N-метил-N-нітрозо-4-толілсульфонаміду (MNTS) для S-нітрозування цистеїну (X). Встановлено, що в умовах цієї реакції цистеїн (X) швидко перетворюється в дисульфід (XI):



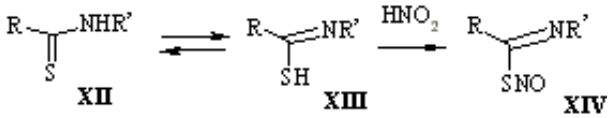
X **XI**

Важливі результати були отримані при використанні як нітрозуючого реагенту нітропрусиду натрію [61]. Виявилось, що у водному середовищі N-ацетилглутатіон, N-ацетил-D,L-пеніциламін та глутатіон, тіонні групи яких були попередньо відновлені до тіольних, спонтанно S-нітрозуються цим реагентом. Цей факт був підтверджений ізотахофорезним методом [61].

Нещодавно було запропоновано новий реагент для S-нітрозування — 2-нітро-5-нітрозо-тіобензоат [62]. Ця сполука нестабільна при зберіганні, але її легко отримувати і, головне, вона швидко реагує з тіолами і тіолвмісними протеїнами, утворюючи при цьому тіонітрити та 2-нітро-5-тіобензоат. Останній надійно визначається спектрофотометрично.

Кінетичним методом було досліджено розпад пероксиацетилнітрату ($CH_3COOONO_2$), що відбувається за радикальним механізмом у присутності деяких алкілтіолів, і показано, що серед проміжних сполук є тіонітрити [62].

Нітрозування тіоамідів. При нітрозуванні тіоамідів (XII) утворюються нестійкі S-нітрозопохідні імідотіолових кислот (XIV) [2]:

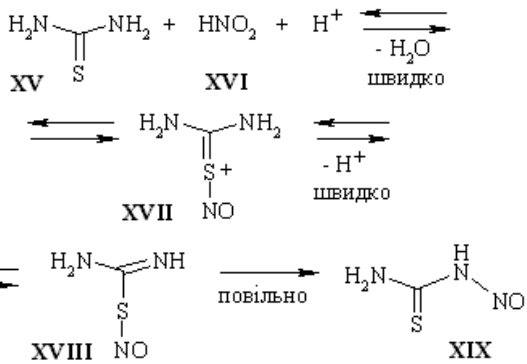


XII **XIII** **XIV**

R = Alk, Ar; R' = H, Alk, Ar.

Про можливість утворення тіонітритів вказаної будови повідомлялось в роботах [59, 63—65] та оглядах [2, 66]. Слід зазначити, що виділити ці сполуки в індивідуальному стані до цього часу не вдалось.

Проте утворення S-нітрозоізотіосечовини (XVIII) вдалось зафіксувати спектрофотометричним методом [66] і кінетичними дослідженнями [67, 68]. Автори [66] встановили, що тіосечовина (XV) у водному розчині швидко реагує з азотистою кислотою, перетворюючись при цьому в S-нітрозоізотіосечовину (XVIII), яка забарвлює розчин у жовтий колір (λ_{max} 420 нм). На основі отриманих даних авторами роботи [66] було запропоновано механізм S-нітрозування тіосечовини до N-нітрозотіосечовини (XIX), який включає утворення S-нітрозотіосечовини (XVIII) та S,N-міграцію нітрозогрупи:



Перетворення нестійких проміжних S-нітрозотіолових кислот (XX) залежать від ступеня заміщення тіоамідного N-атома, просторових факторів і природи замісників в арильних кільцях [69—71] (див. схему 1, с. 8).

У випадку нітрозування азотистою кислотою тіобензаміду та тіо(хлорбенз)амідів утворюються суміші відповідних 3,5-диарил-1,2,4-тіадіазолів (XXII) та нітрилів (XXIII) [71]. 2,6-Дихлор- та 2,6-дибромпохідні тіобензаміду при дії HNO_2 перетворюються в ізотіоціанати (XXI). Однак більшість 2,6-дизаміщених тіобензамідів утворюють нітрили (XXIV) [3].

На вихід 3,5-діарил-1,2,4-тіадіазолів (XXII) впливає і природа нітрозуючого реагента. Так, застосування нітрозилхлориду дає можливість підвищити виходи 3,5-дифеніл-1,2,4-тіадіазолу (XXII) до 75 %, що на 40 % вище, ніж при дії на тіобензамід азотистої кислоти [71]. Механізм утворення 1,2,4-тіадіазолів (XXII) не встановлено [72]. Тим не менш, керуючись даними робіт [56, 60], можна припус-

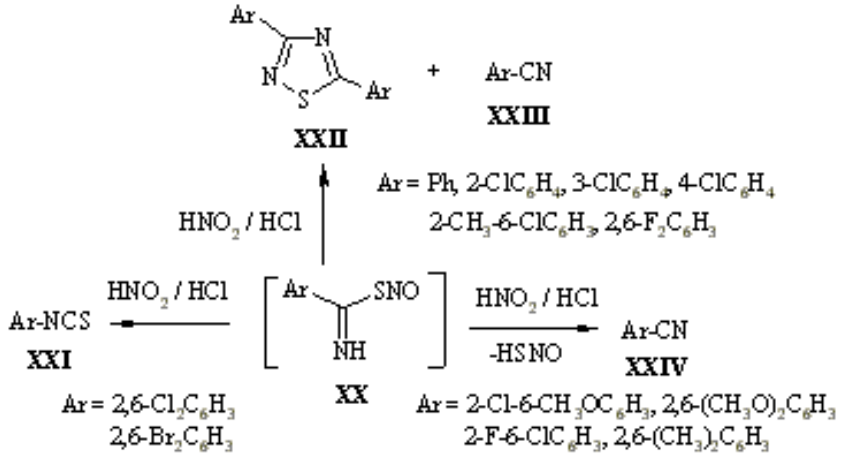
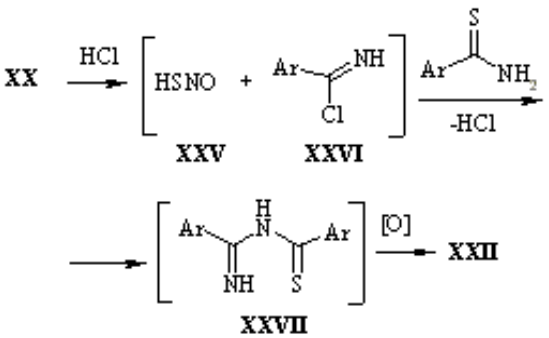


Схема 1.

тити, що ця реакція перебігає через проміжне утворення тіонітритної кислоти (XXV) та імідоїлхлориду (XXVI). Імідоїлхлорид (XXVI), імовірно, конденсується із тіобензамідом з утворенням N-(бензімідоїл)тіобензаміду (XXVII), який при окисненні [73] перетворюється в 1,2,4-тіадіазол (XXII):



Утворення тіоазотистої кислоти (XXV) також спостерігалось при фотолізі *цис*-тіоніліміду [74]. Ця сполука нестійка і швидко розкладається [69]:

$$4HSNO \rightarrow 2NO + N_2 + 2H_2O + 4S .$$

Нітрозування вторинних тіоамідів зазвичай також перебігає неселективно, з утворенням декількох продуктів [64]. Автори цієї роботи встановили, що при дії NOCl на тіобензанілід (XXVIII) з виходом 44 % утворюється N-фенілбензімідоїлхлорид (XXX), N-фенілбензамід (XXXI) і сірка, яка, вірогідно, є результатом розкладу тіонітритної кислоти (XXV). Якщо цю реакцію проводити в присутності піридину, то основним продуктом є ди(N-фенілбензімідоїл)сульфід (XXXII), а побічними — N-фенілбензамід (XXXI) і сірка (схема 2). Проте в жодному випадку не вдалося виділити проміжні тіонітрити [64].

Ці ж самі сполуки були виділені при взаємодії тіобензаніліду (XXVIII) з надлишком аміл- чи етилнітриту при 0 °C, але основним продуктом цієї реакції є N-фенілбензамід (XXXI) [64].

Продукти S-нітрозування тіоацетамідів виявилися нестійкими [64]. Так, при дії NOCl на тіоацетамід та N-бутилтіоацетамід (XXXIII) утворюються відповідні тіонітрити (XXXIV) та імідоїлхлориди (XXXV), існування яких було підтверджене перетворенням їх в амідини (XXXVI) при обробці реакційного розчину аніліном. При дії на тіоацетамід надлишку N_2O_3 проміжна S-нітрозосполука гідролізується до N-R-ацетаміду (XXXVII), який нітрозується надлишком сесквіоксиду азоту до N-R-N-нітрозоацетаміду (XXXVIII) [64] (схема 3).

Ряд вторинних і третинних тіоамідів вдалося

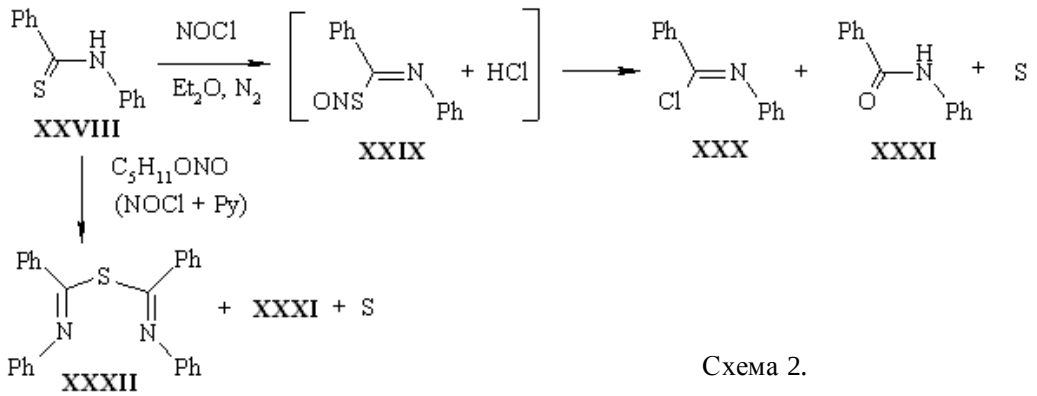


Схема 2.

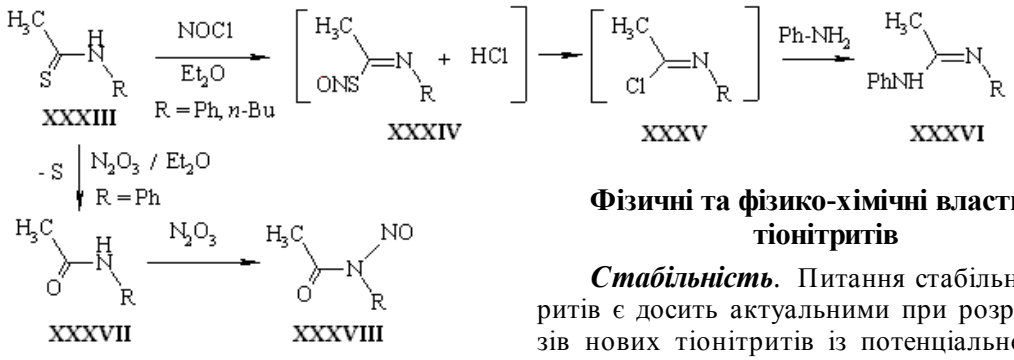
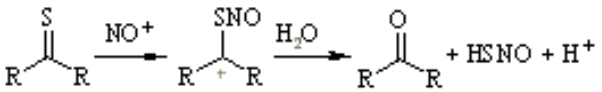


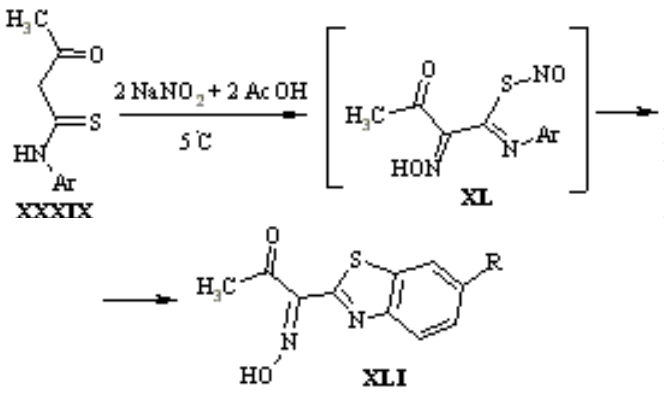
Схема 3.

перевести у відповідні аміди взаємодією з надлишком азотистої кислоти у двофазній системі дихлорметан—вода [65]. Слід зазначити, що швидкість реакції значно уповільнюється при наявності у вихідних тіоамідів просторовооб'ємних груп. Автори роботи [65] запропонували вірогідну схему механізму елімінування тіоксогрупи:



Слід зазначити, що найстійкішим серед тіонітритів виявився 2-S-нітрозопіридин, який був одержаний при дії азотистої кислоти на 2-меркаптопіридин у слабокислому середовищі. Його період напіврозпаду складає 10 хв [68].

Незвичний випадок взаємодії вторинних тіоамідів, зокрема 3-оксо-N-арилбутантіоамідів (XXXIX), з азотистою кислотою описано в роботі [75]. Імовірно, ця трансформація відбувається через інтермедіат (XL). Похідні 2-пропанону (XLI) були використані авторами [75] як вихідні сполуки для синтезу 3-(6-R-бензотіазол-2-іл)-4-метил-1,2,5-оксадіазолів.



Ar = Ph, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3OC_6H_4$; R = H, CH_3, CH_3O.

Фізичні та фізико-хімічні властивості тіонітритів

Стабільність. Питання стабільності тіонітритів є досить актуальними при розробці синтезів нових тіонітритів із потенціальною біологічною активністю, а також при дослідженні їх фізико-хімічних та хімічних властивостей у водних розчинах та в органічних розчинниках. Стійкість тіонітритів залежить від цілого ряду чинників, до яких відносяться фізичні (світло, температура, агрегатний стан) та хімічні (особливості хімічної будови, каталітичний розклад під дією кисню, йонів деяких транзитних металів, pH середовища і т.д.).

За даними [41, 49, 76, 77], S-нітрозотіоли при опромінюванні денним світлом або світлом із певною довжиною хвилі або при підвищенні температури розкладаються гомолітично з утворенням $NO^{\bullet}$ та тіільних радикалів $RS^{\bullet}$, які рекомбінуються у дисульфіди. Тому тіонітрити необхідно зберігати при низькій температурі, у темряві і без доступу повітря [41]. Загалом тіонітрити бувають дещо стійкішими у кристалічному стані, ніж у водних розчинах [76], але є й зворотні приклади, коли ці сполуки у помірно кислому водному середовищі існують довше, ніж у кристалічному стані [28, 78].

Сьогодні вже відомі деякі структурні закономірності, що впливають на стійкість тіонітритів. За літературними даними [32] час напіврозпаду ($t^1/_2$) тіонітритів зростає в послідовності: первинні < вторинні < третинні. Наявність у β-положенні до S-нітрозогрупи замісників HO- або AcNH- суттєво подовжує $t^1/_2$ цих заміщених тіонітритів [32, 79, 80]. У випадку замісника AcNH- це пояснюється стабілізацією тіонітриту за рахунок внутрішньомолекулярного хелатування за участю S-нітрозогрупи [32].

Введення залишків моносахаридів у молекули RSNO, зокрема, SNAP суттєво збільшує його час напіврозкладу. Крім того, вказані моносахаридні групи надають відповідним RSNO здатності проникати крізь клітинні мембрани [81, 82].

Час напіврозкладу ароматичних тіонітритів, одержаних на основі тіофенолів [46], становить у дихлорметані від 7 до 14 хв. Але останнім часом вдалося синтезувати значно стійкіші ароматичні тіо-

нітрити, молекули яких є більш просторово утрудненими. До них відосяться 2,4,6-три-*трет*-бутилфенілтіонітрит та 4-*трет*-бутил-2,6-біс[(2,2', 6,6'-тетраметил-*м*-тетрафеніл-2-іл)метил]фенілтіонітрит (BmtSNO), який було одержано нітрозуванням BmtSH [44]. $T^{1}/_{2}$ першого з них при 20 °С складає у хлороформі 48 год, а другого (при кип'ятінні у бензолі) — 75 год [44]. При вивченні спектральних властивостей тіонітритів у органічних розчинниках слід мати на увазі, що їх $t^{1}/_{2}$ знижується при збільшенні їх концентрації у розчині [47].

Спектральні властивості тіонітритів.

Електронні та ІЧ-спектри. Характеристичними в УФ-спектрах тіонітритів є смуги поглинання в інтервалі 330—350 нм (ε = 500—1000 моль·л$^{-1}$·см$^{-1}$), що були віднесені до $n_0 \rightarrow \pi^*$ переходів, а у видимому діапазоні, відповідно, 550—600 нм ($n_N \rightarrow \pi^*$ переходи, ε = 60 М·см$^{-1}$) [14, 15, 78, 83]. Якщо по сусідству з тіонітритним фрагментом є електроноакцепторна група, то спостерігається батохромний зсув максимуму поглинання на 30 нм [83]. Тому спектральний діапазон 330—350 нм використовується для контролю кінетичних досліджень з хімії тіонітритів [78].

Первинні та вторинні аліфатичні тіонітрити забарвлені у рожевий або в червоний колір, а їх смуги поглинання знаходяться в діапазоні 540—560 нм. У той же час третинні аналоги — зеленого кольору і поглинають у діапазоні 590—600 нм [15]. Ароматичним S-нітрозотіолам притаманний червоний або зелений колір і смуга поглинання 560—570 нм [46]. Проте молярний коефіцієнт екстинкції в максимумі поглинання не перевищує 60, тому вказаний діапазон не можна застосовувати для кількісних визначень тіонітритів [15]. Потрібно також вказати, що S-нітрозотіоли вказаними методами можуть бути визначені в інтервалі концентрацій лише 0.1—10 мМ. Тому при необхідності застосовують чутливіші методи визначення цих сполук — амперометрію та електрохімічні дослідження [15].

В ІЧ-спектрах тіонітритів характеристичними є смуги поглинання в діапазоні 600—730 та 1480—1530 см$^{-1}$ [78]. За даними цієї роботи, ці смуги поглинання віднесені до валентних коливань фрагментів груп C–S і N=O. Проте в статті [31] на основі спектральних досліджень S-нітрозотіолів, помічених ізотопом ^{15}N, показано, що смуги поглинання в діапазоні 650 см$^{-1}$ слід віднести до валентних коливань S–N, тоді як смуга поглинання при 735 см$^{-1}$ відповідає коливанням фрагменту C–S. Ці дані підтверджуються і теоретичними розрахунками.

При наявності ароматичних замісників або електроноакцепторних груп біля тіонітритного фрагменту смуги ν_{NO} зміщуються до 1600—1700 см$^{-1}$, що свідчить про збільшення довжини зв'язку NO [15].

Спектри ЯМР ^{1}H, ^{13}C та ^{15}N. У зв'язку з відсутністю в тіонітритній групі атомів водню і вуглецю нами проаналізовано хімічні зсуви вищевказаних атомів в α-фрагменті цих сполук.

У спектрах ЯМР ^{1}H за параметрами впливу дезекрануюча здатність тіонітритної групи близька до такої у ОН-групи [32]. Так, слабкопольне зміщення протонів при α-вуглецевому атомі становить приблизно 1 м.ч. у порівнянні зі спектрами вихідних тіолів [32].

У спектрах ЯМР ^{13}C також спостерігається слабкопольний зсув сигналів α-вуглецевих атомів на 7—13 м.ч. у порівнянні зі спектрами вихідних тіолів, причому найсильніше ці сигнали зміщені у третинних тіонітритів [32]. Загалом у спектрах ЯМР ^{13}C сигнали вуглецю α-фрагменту тіонітритів займають проміжне становище між сигналами вихідних тіолів та дисульфідів [32].

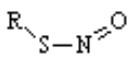
Спектри ЯМР ^{15}N використовувались для вивчення структурних та конформаційних особливостей як природних сполук [5, 15], так і синтетичних S-нітрозотіолів [42, 84, 85]. Підсумком проведених вимірювань стало визначення областей резонансу ядер ^{15}N тіонітритів первинної, вторинної та третинної структури. Зокрема, було виявлено, що сигнали ядер ^{15}N первинних та вторинних аліфатичних тіонітритів знаходяться в області 360—450 м.ч., тоді як сигнали третинних тіонітритів дещо зсунуті в область слабкого поля (400—460 м.ч.) [42]. Найбільше значення слабкопольного зсуву було зафіксовано у третинних тіонітритів, що містять ароматичні замісники [84], а також у деяких тіонітритів природного походження (730—790 м.ч.) [5, 15].

Конформаційні особливості та електронна природа тіонітритної групи. За останні 30 років опубліковано 7 робіт, присвячених кристалографічному аналізу відносно стійких тіонітритів [31, 42, 44, 76, 83, 86, 87]. Найдетальніші та найбільш коректні дослідження структури тіонітритів із використанням методу РСА, спектрів ЯМР ^{15}N, ІЧ, Раман та видимих частин спектра були виконані в роботах [32, 42].

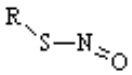
Довжини зв'язків N–O становлять 1.177—

1.239 Å, а зв'язків C–S і S–N, відповідно, 1.770—1.867 і 1.762—1.804 Å. Порівняння довжин зв'язків N–O тіонітритів NO з довжиною аналогічних зв'язків молекули NO (1.150 Å [88]) або NO^+ (1.060 Å [89]) показує, що ці зв'язки є подвійними. Подібним чином, довжини зв'язків C–S тіонітритів дуже близькі до довжин аналогічних зв'язків у 1,4-тіоксані (1.826 Å) та етандітіолі (1.819 Å [90]), тобто є одинарними. Що стосується зв'язків S–N в тіонітритах, то порівняння їх параметрів з довжиною аналогічних зв'язків у 1,3,2-дитіазолі (1.730 Å [91]) та довжиною зв'язків S=N (1.578—1.596 Å [90]) однозначно свідчить про їх одинарний тип.

Серед досліджених тіонітритів виявлена конформаційна ізомерія, наслідками якої є можливість існування цих сполук у вигляді *син*- та *анти*-форм (XLII) і (XLIII):



XLII



XLIII

Аналіз даних РСА просторово утруднених молекул SNAP, Ph_3CSNO показав, що об'ємні аліфатичні замісники мають *анти*-орієнтацію відносно тіонітритної групи [31, 42, 44]. Розрахований виграш енергії для *анти*-конформації складає приблизно 1 ккал/моль, що добре узгоджується з експериментальними даними [42].

За даними ЯМР ^{15}N метилтіонітрит та етилнітрит у розчинах знаходяться у вигляді суміші *син*- та *анти*-форм, співвідношення яких складає, відповідно, 4:1 та 3:1 [42], тоді як *трет*-бутилтіонітрит у цих умовах характеризується співвідношенням 1:5 [42].

За даними РСА, первинний тіонітрит — S-нітрозокаптоприл знаходиться винятково у *син*-конформації [42], а (2,2',6,6'-тетраметил-*м*-терфеніл-5'-іл)метилтіонітрит (TrmSNO) є сумішшю *син*- та *анти*-ізомерів [87].

Значна відмінність була виявлена і в спектральних властивостях *син*- і *анти*-форм тіонітритів. Так, у спектрах ЯМР ^{15}N етилтіонітриту, ізопропілтіонітриту та *трет*-бутилтіонітриту сигнали N-атомів *син*-конформацій спостерігаються при 378.4—403.3 м.ч., тоді *анти*-конформації цих сполук характеризуються хімічними зсувами при 447.2—462.7 м.ч., тобто в слабшому полі [42].

Подібним чином у видимій частині спектру λ_{max} *анти*-ізомерів має батохромний зсув на 30—40 нм відносно максимумів поглинання *син*-ізомерів [42].

ІЧ- та Раман спектроскопія є малоінформативною щодо конформаційної ізомерії тіонітритів [87].

Хімічні властивості тіонітритів

Термічний, фотохімічний та електрохімічний розклад. Тіонітрити здатні розкладатись як гомолітично (рівняння (1)), так і гетеролітично (рівняння (2), (3)). В обох випадках процеси супроводжуються розривом зв'язку S–N [5, 14, 32]. Гомолітичний розрив притаманний біологічним процесам.

$$RSNO \rightarrow RS^{\bullet} + NO^{\bullet}; \quad (1)$$

$$RSNO \rightarrow RS^{+} + NO^{-}; \quad (2)$$

$$RSNO \rightarrow RS^{-} + NO^{+}. \quad (3)$$

При термолізі, а також при опромінюванні спостерігається гомолітичний розклад тіонітритів (рівняння (1)), причому на другій стадії утворюються дисульфіди [5, 14, 32]. Швидкість димеризації тіільних радикалів визначається стеричними факторами [5]. Якщо процес розкладу S-нітрозотіолів відбувається у водному середовищі в присутності кисню, то NO окиснюється до нітрит-йона [32].

При фотохімічному розкладі тіонітритів також мало місце утворення тіільних радикалів. Так, при опроміненні розчину S-нітрозоглутатіону (GSNO) світлом з довжиною хвилі 340 або 540 нм спостерігалось виділення NO, причому процес мав приблизно перший порядок [14]. Для реєстрації тіільних радикалів та NO використовувався метод ЕПР. На основі отриманих даних було запропоновано такий механізм цієї реакції [14]:

$$GSNO \rightarrow GS^{\bullet} + NO; \quad (4)$$

$$GS^{\bullet} + GSNO \rightarrow GSSG + NO; \quad (5)$$

$$GS^{\bullet} + O_2 \rightarrow GSOO^{\bullet}; \quad (6)$$

$$GSOO^{\bullet} + GSNO \rightarrow GSSG + NO + O_2. \quad (7)$$

При електрохімічному відновленні тіонітрити зазнають незворотного розкладу, який супроводжується виділенням NO [31, 92]. При відновленні GSNO, SNAP та його похідних спостерігались піки при потенціалах –0.98, –0.97 та –0.91 В, які відповідають відриву NO від вказаних S-нітрозотіолів [93].

Каталітичний розклад тіонітритів у розчинах при дії йонів перехідних металів. Активними каталізаторами розкладу тіонітритів вия-

вились йони металів Cu^+, Fe^{2+}, Hg^{2+} та Ag^+ [72, 78, 79, 82, 93—100], тоді як йони Zn^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, Cr^{3+}, Fe^{3+} майже не впливають на цю реакцію.

Актуальність досліджень впливу йонів міді на розклад тіонітритів обумовлена наявністю цих йонів у живих організмах (на 75 кг маси людини припадає 0.1 г йонів міді) [78].

У живих організмах йони міді входять до складу протеїнів та пептидів, які активно впливають на метаболізм S-нітрозотіолів. Крім того, йони Cu^{2+} у мізерній концентрації здатні розкладати тіонітрити [78, 94, 98—100]. Тому вивченню розпаду RSNO в присутності йонів міді приділяється багато уваги.

Детальні дослідження каталітичних властивостей йонів міді виявили, що в каталізі розпаду RSNO домінуючу роль відіграють йони Cu^+, тоді як йони Cu^{2+} мають слабку дію [78, 95, 99]. Йони Cu^+ утворюються під дією відновників, до яких у живих організмах відносяться аскорбінова кислота, тіолат-аніони і т.п. [78, 94, 98]. Тіолат-аніони утворюються з тіолів, що присутні як домішка у синтетично генерованих тіонітритах або виникають з останніх при гідролізі чи термолізі [14, 78].

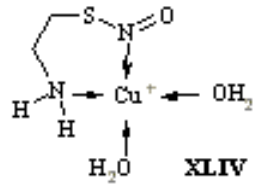
Стадія відновлення йонів Cu^{2+} проходить повільно, з певним індукційним періодом [94, 97]. В міру утворення йонів Cu^+ процес розпаду тіонітритів прискорюється:

$$Cu^{2+} + RS^- \overset{\text{повільно}}{\rightleftharpoons} (X) \longrightarrow Cu^+ + RS^\cdot,$$

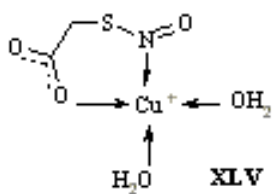
$$Cu^+ + RSNO \overset{\text{швидко}}{\rightleftharpoons} (Y) \longrightarrow Cu^{2+} + RS^- + NO,$$

$$2RS^\cdot \longrightarrow RSSR\ .$$

На думку авторів [97], сполукам X, імовірно, відповідає структура $RSCu^+$, тоді як Y — структури XLIV або XLV [78, 94, 97]:



XLIV



XLV

Каталітична дія йонів Cu^+ та Cu^{2+} підтверджена додаванням до реакційної суміші хелаторів йонів міді — ЕДТА та неокупроїну [94, 97, 98]. За перебігом розпаду спостерігали з допомогою електронної спектроскопії [78, 82, 94, 98].

За літературними даними [14, 78, 82, 94, 97, 98], утворення проміжних хелатів у вигляді п'яти- або шестичленних кілець (відповідно, з S,N–, S,O– і з N,N–, N-донорними молекулами), що містять йони Cu^{2+} (Cu^+), сприяє розпаду тіонітритів за вказаною схемою. У внутрішній сфері вказаних хелатних кілець може відбуватися переніс електронів, який активізує процес розпаду [14]. Блокування донорних атомів шляхом одержання відповідних похідних (HN–Ac, O–Alk і т.д.) суттєво знижує реактивність RSNO до реакцій розпаду, як це спостерігається у випадку SNAP, S-нітрозокаптоприлу (SNOCAP), метил-S-нітрозомеркаптоацетату та інших [14, 82]. У випадку реакційноздатних S-нітрозопохідних пеніциламіну, цистаміну, цистеїну розпад каталізується йонами Cu^{2+} без їх попереднього відновлення до йонів Cu^+ [82].

Серед чинників, які можуть впливати на розпад RSNO в присутності йонів міді, вивчались кисень, тіоли різної будови [94, 98] та надлишкові йони міді [98]. Кисень діє за двома напрямками. По-перше, він уповільнює розпад RSNO, зокрема SNAC та GSNO, що пояснюється конкурентною реакцією [94]:

$$Cu^+ + O_2 \rightarrow Cu^{2+} + O_2^{\bullet -}.$$

По-друге, кисень окиснює утворений із RSNO монооксид азоту до нітрит-аніону [78].

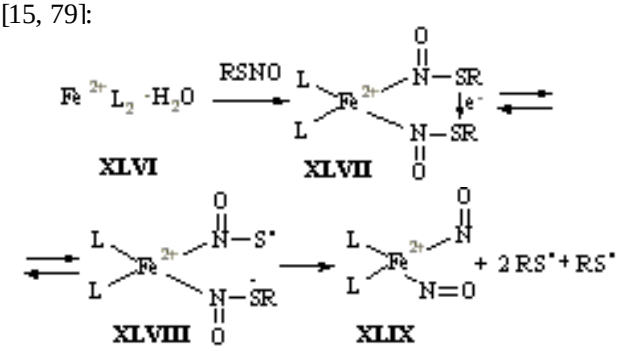
У залежності від будови тіолів спостерігається неоднозначна дія йонів Cu^{2+} на розпад RSNO. Так, одноіменні тіоли, що не хелатуються з йонами міді (N-ацетилцистеїн, глутатіон), значно прискорюють розпад відповідних RSNO. І навпаки, одноіменні тіоли, що утворюють стабільні комплекси з йонами Cu^{2+} — пеніциламін (PEN), цистеїн, цистамін, меркаптобурштинова кислота — спочатку помітно уповільнюють розпад RSNO (квазиіндукційний період), але потім розпад раптово прискорюється [98]. Проте якщо вказані тіоли додавати лише у малих кількостях, то спостерігається прискорення реакції розкладу [94].

Надлишок йонів міді дуже прискорює розпад RSNO [98].

Йони Fe^{2+} широко розповсюджені — їх концентрація в організмах тварин на 2 порядки перевищує відповідний вміст йонів Cu^{2+} [79]. За каталітичною здатністю розкладати RSNO йони Fe^{2+} близькі до йонів Cu^{2+} [79, 94].

Вплив йонів Fe^{2+} на розпад RSNO досліджувався на малостійкому S-нітрозоцистеїні (CySNO) [79]. Було показано, що у водному розчині в присутності надлишку цистеїну утворюються диніт-

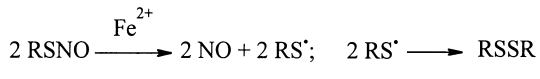
розильні комплекси з йонами заліза (ДНКЗ) [79], що обумовлено прямою реакцією цих реагентів [15, 79]:



L = RSH (цистеїн, гістидин, глутатіон, альбумін або Cl^-, PO_3H^-, H_2O та інші) [79].

Високоспіновий комплекс (XLVII) забезпечує внутрішньокомплексний перенос електрона від одного RSNO до іншого, за рахунок чого відбувається процес окиснення–відновлення і дестабілізації RSNO. Слід зазначити, що коли концентрація цистеїну перевищувала концентрацію Fe^{2+} у 10 або більше разів, то утворювалась мономерна (парамагнітна) форма ДНКЗ (L), а при співвідношенні реагентів 1:1—2:1 — тільки димерна (діамагнітна) форма ДНКЗ (LI) або (LII) [15, 79] (схема 4).

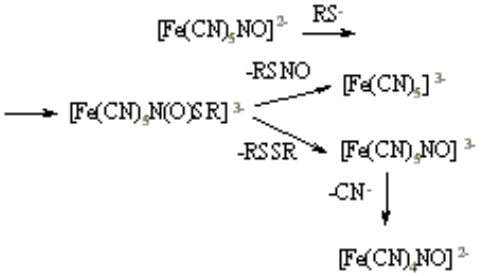
Димерна форма ДНКЗ стабільніша за мономерну [79]. Вказані комплекси ДНКЗ з цистеїном або іншими RSNO врешті-решт розкладаються з вивільненням нейтральних молекул NO та дисульфідів [79]:



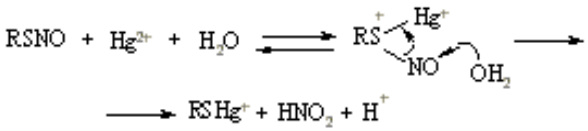
У відповідності зі схемою розпад RSNO при каталізі йонами Fe^{2+} відбувається за гомолітичним механізмом, який є домінуючим для більшості тіонітритів [79]. Детальне вивчення розпаду інших RSNO у присутності йонів Fe^{2+} показало, що перебіг цього процесу залежить від структури вихідного RSNO. Так, GSNO, на відміну від CysNO, при відсутності GSH не руйнувався [79]. Але при додаванні до реакційної суміші глутатіону (GSH) розпад GSNO йде швидко.

В аналогічних дослідах із SNAP та SNAC йони Fe^{2+} практично не впливали на розпад цих тіонітритів [79]. Це пояснюється можливістю утворення хелатних комплексів йонів Fe^{2+} з відповідними однойменними тіолами — N-ацетил-D, L-пеніциламіном (NAP) та з N-ацетил-L-цистеїном (NAC) [79]. Слід зазначити, що йони Cu^{2+} в аналогічних умовах з однаковим ефектом розкладали як GSNO, так і SNAP та SNAC, що підкреслює відмінність каталітичної деструкції RSNO йонами Cu^{2+} та Fe^{2+} [79].

Крім вказаних ДНКЗ з тіонітритами, відомі також комплекси, утворені реакцією RSNO з пентаціанофероатом [99]. Ці комплекси нестійкі і спонтанно розкладаються:



Каталітичний розпад тіонітритів у присутності йонів Hg^{2+} досліджувався в роботах [30, 93, 95]. Було встановлено, що швидкість розпаду RSNO у присутності Hg^{2+} вища, ніж у присутності йонів Cu^{2+} [93]. Крім того, для цього, на відміну від йонів Cu^{2+}, потрібна щонайменше стехіометрична кількість йонів ртуті [93]. Процес розпаду RSNO у присутності Hg^{2+} є реакцією першого порядку за обома реагентами і проходить у дві стадії [93, 95]:



Наведена реакція лежить в основі методу кількісного визначення тіолів, розробленого автором [93]. Нітрат ртуті діє у цьому випадку дещо активніше за її хлорид [95].

Дані по вивченню розкладу RSNO йонами Ag^+

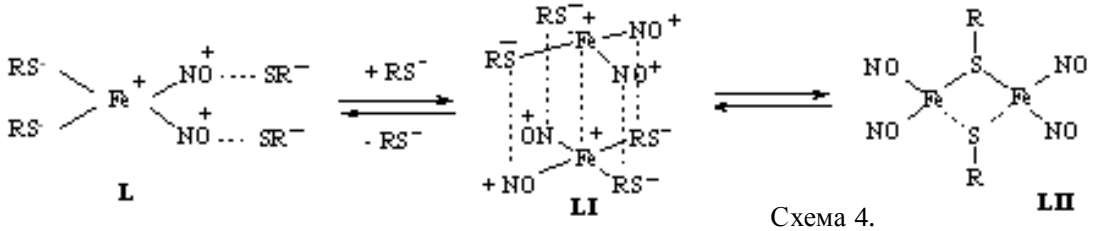


Схема 4.

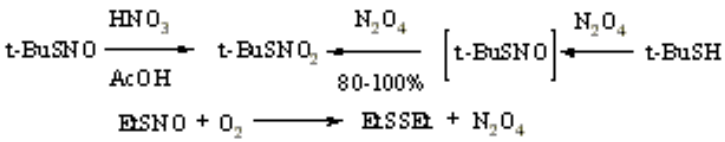
викладені в статтях [93, 95]. Остання з них детальніша з точки зору вивчення кінетики. Встановлено, що при надлишку йонів Ag^+ розклад RSNO перебігає за схемою:

$$RSNO + Ag^+ + H_2O \rightarrow RSAg + HNO_2 + H^+.$$

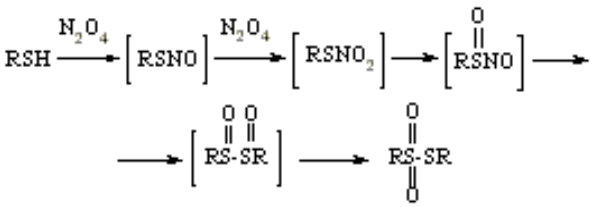
Авторам [95] вдалося дослідити тільки розпад GSNO та S-нітрозокаптоприлу, бо з іншими RSNO дуже швидко випадали осади RSAg.

Слід зазначити, що дані кінетичних досліджень каталітичної дії вказаних вище перехідних металів детально висвітлені в огляді [15].

Окиснення тіонітритів. Окисненню тіонітритів присвячений розділ роботи [13]. З огляду на це нижче зображені перетворення, яких зазнавали вказані нітрозотіоли при дії окиснювачів та допоміжних реагентів [13, 20]:



Якщо при окисненні тіолів двома еквівалентами N_2O_4 реакційну суміш на певному етапі обробити *трет*-бутанолом, то замість тіонітратів утворюються тіосульфінати [13]:



R = *н*-C_6H_{13}, Ph, циклогексил.

Реакції перенітрозування тіонітритів з S-, N-, O- та P-вмісними нуклеофілами. Реакціям перенітрозування (транснітрозування) RSNO з тіолами присвячені роботи [49, 97, 101—104]. Певна інформація щодо цих реакцій висвітлена також в оглядах [5, 13—15].

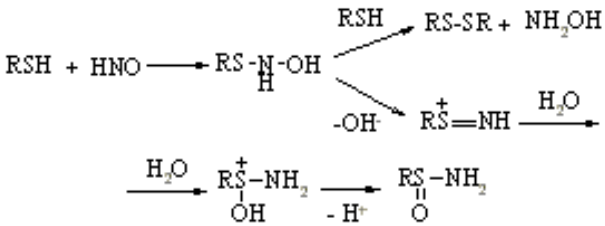
Між авторами вказаних робіт існують певні розбіжності відносно механізму таких процесів.

Oae [49] вважав, що при перенітрозуванні має місце атака тіолу на S-атом тіонітриту з утворенням дисульфіду. У пізніших роботах [101, 102], де вивчалась кінетика, а також в огляді [14] стверджується, що в згаданому транснітрозуванні приймає участь тіолат-аніон, який послідовно атакує N-атом тіонітрозогрупи, а потім атом сірки тіонітриту. Кінцевими продуктами реакції є дисульфід та гідроксиламін:

$$R'SH + RSNO \rightleftharpoons H^+ + R'S^- + RSNO \rightleftharpoons RS^- + H^+ +$$
$$+ R'SNO \longrightarrow RSSR + NH_2OH.$$

На думку авторів [101, 102], спочатку відбувається швидке рівноважне перенітрозування, після чого утворюються дисульфіди та азотовмісні основи. Дослідження [101] проводились як у присутності надлишку тіолат-аніону, так і в кількостях його, менших за стехіометричні. Було встановлено, що зі збільшенням величини pH швидкість транснітрозування суттєво зростає. Крім того, виявлено, що в присутності надлишку тіолу йони Cu^{2+} не впливають на хід вказаних процесів [101, 102].

Більш детальні кінетичні дослідження з використанням газової та рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометричним методом аналізу дозволили встановити, що при pH 7.4 виникає реактивна молекула протонованого нітроксилу — HNO, за участю якої відбувається утворення дисульфідів та інших продуктів перенітрозування [103, 104]:



У живому організмі S-нітрозотіоли виявляють здатність діяти як NO^-, NO^+ та $NO^\bullet$ донори, тобто в залежності від умов біохімічних реакцій, ці тіонітрити можуть розпадатися як за гетеролітичним, так і за гомолітичним механізмом [104]. Завдяки такій біохімічній гнучкості S-нітрозотіоли через реакції транснітрозування відіграють важливу роль у регуляції функцій протеїнів [104].

Реакції транснітрозування S-нітрозотіолів з сульфіновими кислотами проводяться в умовах, аналогічних взаємодії останніх з тіолами [48, 49]:

$$RSNO + R'SO_2H \rightarrow R'SO_2SR.$$

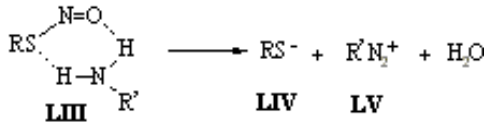
Дані досліджень транснітрозування тіонітритів з амінами наведені в статтях [47, 49, 76, 105—107]. Із даних роботи [105] випливає, що під час вказаного перенітрозування має місце прямий перенос йона нітрозонію на нуклеофільний центр без попереднього його відщеплення.

Реакції перенітрозування первинних аліфати-

чних та ароматичних амінів з S-нітрозотіолами дещо відрізняються. Первинні аліфатичні аміни [105] швидко утворюють з тіонітритами неактивний комплекс за рівнянням:

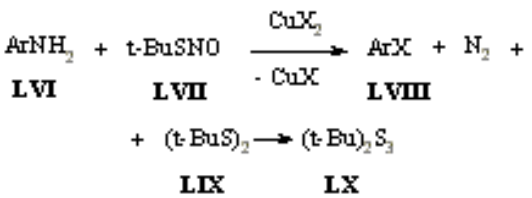
$$RSNO + R'NH_2 \underset{}{\overset{\text{швидко}}{\rightleftharpoons}} [RSNO \bullet R'NH_2]$$

Вірогідна структура вказаного комплексу, зафіксованого методом УФ-спектроскопії, може мати вигляд (LIII) [105]. У подальшому вказаний комплекс розпадається:



LIII **LIV** **LV**

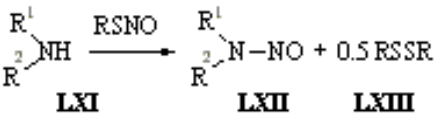
Первинні ароматичні аміни також утворюють солі діазонію [76, 106, 107], що було підтверджено реакцією азосполучення β-нафтолу з фенілдіазонієм, генерованим взаємодією RSNO з аніліном [76]. Японські хіміки [106, 107] незалежно дослідили реакцію RSNO з ароматичними амінами в присутності CuX_2 (X = Cl, Br) і знайшли, що при цьому відбувається дезамінування ароматичних амінів і утворення ди- і трисульфідів (LIX, LX):



LVI **LVII** **LVIII** **LIX** **LX**

З 4-амінофенолу одержати відповідну галоїдпохідну не вдалося [102], тоді як з 2-амінопіридину вихід 2-хлорпіридину становив 35 % [107].

Вторинні аміни (LXI) були пронітрозовані тіонітритами у етерному розчині до N-нітрозоамінів (LXII) і дисульфідів (LXIII) [47, 48, 76]. На виходи N-нітрозосполук (LXII) впливає природа нітрозуючого тіонітриту. Зокрема, при нітрозуванні піперидину *н*-бутилтіонітритом N-нітрозопохідна утворюється з виходом 8.5 %. Якщо замість *н*-BuSNO у реакцію з піперидином ввести PhSNO, то вихід N-нітрозопіперидину зростає до 85 % [49]:

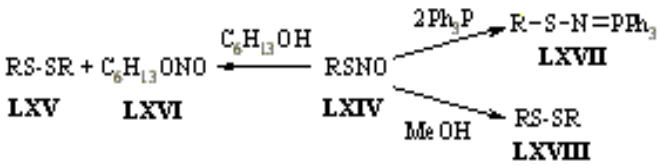


LXI **LXII** **LXIII**

$R^1 = CH_3$; R^2 = Ph; $R^1 + R^1 = (CH_2)_5$.

Слід зазначити, що пролін, піперазин і морфолін реагують зі SPEN повільніше, ніж піперидин та піролідин, що пояснюється можливістю перебігу конкурентної реакції — лужного гідролізу SPEN [105]. На прикладі піперидину було показано, що при збільшенні pH від 10.55 до 12 швидкість перенітрозування зростає в 4 рази [105]. Первинні аміни в реакції перенітрозування і за реакційною здатністю відповідають тим вторинним амінам, які мають з ними однакові pK_a [105]. Інші азотовмісні нуклеофіли (гідразин та азид-йон) реагують швидше за аміни. Гідроксиламін реагує зі SPEN із швидкістю первинних аліфатичних амінів. З третинними амінами — триетиламіном та хінуклідином — реакція йде дуже повільно [105]. S-вмісні аміни — тіоморфолін та S-метилцистеїн — утворюють зі SPEN комплекси, завдяки яким відбувається внутрішньомолекулярний перенос NO на N-атом субстрату, внаслідок чого швидкість S,N-перенітрозування вказаних сполук вища, ніж у морфоліну та первинних амінів.

Заслуговують уваги реакції тіонітритів з O- [49, 76, 105] та P-вмісними [108] нуклеофілами. Як свідчать дані робіт [49, 76], умови реакцій, структура і виходи кінцевих продуктів у реакціях RSNO із спиртами залежать як від будови спиртів, так і відповідних RSNO. Лише у випадку вищого спирту — гексанолу — вдалося одержати O-нітрит (LXVI) з невисоким виходом. Трифенілметантіонітрит, на відміну від SNAP, при кип'ятінні в метанолі протягом 15 хв перетворюється в дисульфід (LXVIII) з виходом 93 % [76]. При обробці Ph_3CSNO в бензолі трифенілфосфіном було виділено з кількісним виходом (S-тритіл)тіоазатрифенілфосфін (LXVII) у вигляді помаранчево-жовтих кристалів [108].



LXV **LXVI** **LXIV** **LXVII** **LXVIII**

R = Ph_3C, $CMe_2CH(NHAc)CO_2H$.

При взаємодії RSNO з йоном аскорбату в присутності EDTA відбувається розклад RSNO з утворенням NO і тіолат-аніону [105]:

$$2RSNO + \text{Аскорбат} \rightarrow RS^- + 2NO +$$
$$+ [\text{дегідроаскорбінова кислота}] + 2H^+.$$

Участь моноаніону аскорбату в наведеній ре-

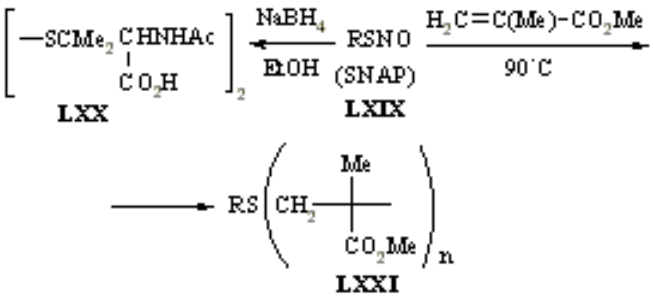
акції є припущенням авторів [105], але воно підтверджується даними кінетики реакції S-нітрозоцистеїну (CysNO) з перекисом водню [109]. При цьому CysNO зазнає нуклеофільної атаки аніону HOO^- (pK_a 11.5) на N-атом нітрозогрупи, в результаті чого генерується пероксинітрит, який розкладається за наведеними рівняннями. Атака гідропероксид-аніону на CysNO є стадією, що лімітує швидкість процесу. Найбільший вихід пероксинітриту при високих значеннях pH досягає 80 %, що пов'язано з появою при цих pH конкурентної реакції, а саме, гідролізу CysNO йоном гідроксиду з утворенням нітриту [109]:

$$RSNO + HOO^- \rightarrow RS^- + ONOO^- + H^+;$$

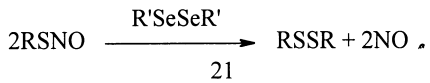
$$ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH \rightarrow NO_3^- + H^+;$$

$$ONOO^- \rightarrow NO_2^- + \tfrac{1}{2} O_2 .$$

Інші перетворення тіонітритів. У роботі [76] наведені дані з відновлення S-нітрозо-N-ацетил-пеніциламіну (SNAP) (LXIX) боргідридом натрію та полімеризації SNAP з метилметакрилатом:



В огляді [5] повідомляється, що при дії диселенідів на RSNO спостерегається їх розклад за схемою:



РЕЗЮМЕ. Обобщены и проанализированы методы синтеза, структура, химические свойства и спектральные данные тионитритов — так называемых сигнальных молекул, являющихся одними из главных носителей монооксида азота в живых организмах.

SUMMARY. The synthesis methods and chemical properties of thionitrites — the so-called alarm molecules which are one of main transmitters of nitrogen monooxide in living organisms, have been generalized and analysed.

1. *Hogg N.* // Free Radical Biol. Med. -2000. -**28**, № 10. - P. 1478—1486.
2. *Петров К.А., Андреев Л.Н.* // Усп. химии. -1971. -**40**, № 6. -С. 1014—1057.
3. *Inanici Y., Parlar H.* // Chem. Ztg. -1980. -**104**, № 12. -S. 365—367.
4. *Olah G.A., Arvanaghi M., Ohannesian L.* // Synthesis. -1984. -№ 9. -P. 785—786.
5. *Wang K., Zhang W., Xian M.* // Curr. Med. Chem. -2000. -**7**, № 8. -P. 821—834.
6. *Murad F.* // Angew. Chem. -1999. -**38**, № 13–14. -P. 1857—1868.
7. *Mann B.E., Motterlini R.* // Chem. Commun. -2007. -№ 24. -P. 4197—4208.
8. *Пат. 9852,580 WO.* -1998; Chem. Abstr. -1999. -**130**. -20568x.
9. *Пат. 9055,317 WO.* -1999; Chem. Abstr. -1999. -**131**. -317779n.
10. *Пат. 0050,037 WO.* -2000; Chem. Abstr. -2000. -**133**. -203023x.
11. *Пат. 5958926 USA.* -1999; Chem.Abstr. -1999. -**131**. -252588c.
12. *Пат. 853944 EP.* -1997; Chem. Abstr. -1998. -**129**. -113508x.
13. *Oae S., Shinhama K.* // Org. Prep. Proc. Int. -1983. -**15**, № 3. -P. 165—198.
14. *Williams D.L.H.* // Acc. Chem. Res. -1999. -**32**, № 10. -P. 167—198.
15. *Szacilowski K., Stasicka Z.* // Progress in reaction kinetics and mechanism. -2006. -**24**, № 1. -P. 1—58.
16. *Tasker H.S., Jones H.O.* // J. Chem. Soc. -1909. -**95**. -Pt. 2. -P. 1910—1918.
17. *Jones H.O., Matthews J.K.* // Zbl. -1910. -Pt. 2. -S. 1862—1863.
18. *Rheinboldt H.* // Ber. -1926. -**59**, № 6. -S. 1311—1313.
19. *Lecher H., Siefken W.* // Ibid. -1926. -**59**, ; 6. -S. 1314—1321.
20. *Lecher H., Siefken W.* // Ibid. -1926. -**59**, № 10. -S. 2594—2602.
21. *Rheinboldt H., Dewald M., Diepenbruck O.* // J. Pract. Chem. -1931. -**130**, № 2. -S. 133—146.
22. *Rheinboldt H., Mott F., Motzskus E.* // Ibid. -1932. -**134**, № 2. -S. 257—281.
23. *Пат. 853052 France*; Chem. Abstr. -1942. -**36**. -2392[7].
24. *Справочник* химика. -М.;Л.: Химия, 1964. -Т. 2. -С. 16.
25. *Al-Kaabi S.S., Williams D.L.H.* // J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2. -1982. -№ 2. -P. 227—230.
26. *Morris P.A., Williams D.L.H.* // Ibid. -1988. -**4**. -P. 513—521.
27. *Dix L.R., Williams D.L.H.* // Ibid. -1984. -**1**. -P. 103—112.
28. *Vorlander D., Mittag E.* // Ber. -1919. -**52**, № 1. -S. 413—423.
29. *Пат.2,325,391 USA*; Chem. Abstr. -1944. -**38**. -469[8].
30. *Saville B.* // Analyst. -1958. -**83**. -P. 670—672.
31. *Arulsamy N., Bohle D.S., Butt J.A.* // J. Amer. Chem. Soc. -1999. -**121**, № 30. -P. 7115—7123.

32. *Roy B., d'Hardemare A.M., Fountecave M.* // J .Org. Chem. -1994. -**58**, № 23. -P. 7019—7026.
33. *Zolfigol M.A.* // Synth. Commun. -2000. -**30**, № 9. -P. 1593—1597.
34. *Tapperman F., Rheinboldt H.* // J. Pract. Chem. -1939. -**153**. -S. 65—76.
35. *Field L., Dilts R.V.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1978. -№ 6. -P. 249—250.
36. *Moynihan H.A., Stanley M.R.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. -1994. -**7**. -P. 797—805.
37. *Schulz U., Mc Calla D.R.* // Canad. J. Chem. -1969. -**47**, № 11. -P. 2021—2027.
38. *Kharitonov V.D., Sundquist A.R., Sharma V.C.* // J. Biol. Chem. -1995. -**270**, № 47. -P. 28158—28164.
39. *Phillipe R.J., Moore H.* // Tobacco Sci. -1961. -**5**. -P. 121—124.
40. *Phillipe R.J.* // J. Mol. Spectroscopy. -1961. -**6**. -P. 492—496.
41. *Tullett J.M., Rees D.D.* // Mol. Biotechnol. -1999. -**11**, № 1. -P. 93—100.
42. *Bartberger M.D., Houk K.N., Powell S.C. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. -2000. -**122**, № 24. -P. 5889—5890.
43. *Doyle M.P., Terpstra J.W., Pickering R.A.* // J. Org. Chem. -1983. -**48**, № 20. -P. 3379—3382.
44. *Itoh M., Takenaka K., Okazaki R. et al.* // Chem. Letters. -2001. -№ 12. -P. 1206—1207.
45. *Petit C., Bernandes-Genisson V., Hoffman P. et. al.* // Chem. Pharm. Bull. -2000. -**48**, № 11. -P. 1634—1638.
46. *Petit C., Hoffman P., Souchard J.P.* // Phosph. Sulf, Silicon. -1997. -**129**, № 9. -P. 59—67.
47. *Oae S., Fukushima D., Kim Y.H.* // J. Chem. Soc., Chem. Comm. -1977. -№ 12. -P. 407—408.
48. *Oae S., Kim Y.H., Fukushima D. et al.* // Chem. Letters. -1977. -№ 8. -P. 893—896.
49. *Oae S., Kim Y.H., Fukushima D.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. -1978. -№ 29. -P. 913—917.
50. *Pat. Kokai Tokkyo Koho 78,108,906 Japan.* -1977; Chem. Abstr. -1979. -**90**. -87011j.
51. *Pat. Kokai Tokkyo Koho 59,172,456 Japan.* -1984; Chem. Abstr. -1985. -**102**. -113012y.
52. *Oae S., Shinhama K., Fujimori K.* // Bull. Chem. Soc. Japan. -1980. -**53**, № 3. - P. 775—784.
53. *Iranpoor N., Firouzabadi H. et al.* // J. Chem. Research. Synopses. -1999. -**11**. -P. 668—669.
54. *Iranpoor N., Firouzabadi H., Heydari R.* // Synth. Commun. -2003. -**33**, № 5. -P. 703—710.
55. *Cornelis A., Laszlo P.* // Synthesis. -1985. -№ 10. -P. 909—918.
56. *Cornelis A., Laszlo P.* // Synlett. -1994. -№ 3. -P. 155—161.
57. *Manchot W., Gall H.* // Ber. -1927. -**60**, № 39. -S. 2318—2322.
58. *Manchot W., Kaeb F.* // Ibid. -1927. -**60**, № 9. -S. 2175—2180.
59. *Hallett G., Williams D.L.H* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1980. -№ 1. -P. 624—627.
60. *Guo Z., Ramirez J., Li J. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. -1998. -**120**, № 15. -P. 3726—3734.
61. *Tsikas D., Boeger R.H., Bode-Boeger S.M.* // J. Chromatogr. -1995. -**699**, № 1–2. -P. 363—369; Chem. Abstr. -1995. -**123**. -131889 c.
62. *Studenbaker M.S., Zhang H., Means G.B.* // Anal. Biochem. -1996. -**237**, № 2. -P. 193—197.
63. *Mineshos G., Glavas S., Schurath U.* // Monatsh. Chem. -1992. -**123**, № 27. -P. 501—508.
64. *Heyns K., Bebenburg W.* // Chem. Ber. -1956. -**89**, № 5. -S. 1303—1306.
65. *Iorgensen K.A., Ghattas A.B., Lawesson S.O.* // Tetrahedron. -1982. -38, № 9. -P. 1163—1168.
66. *Hurd R.N., De La Mater G.* // Chem. Rev. -1961. -**61**, № 3. -P. 45—86.
67. *Al-Mallah K., Collings P., Stedman G.* // J. Chem. Soc., Dalton Trans. -1974. -№ 22. -P. 2469—2472.
68. *Amado S., Dicks A.P., Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc. Perkin Frans. 2. -1998. -№ 9. -P. 1869—1875.
69. *Krall H., Sugar V.* // J. Ind. Chem. Soc. -1940. -**17**, № 7. -P. 475—479; Zbl. -1941, I. -2102.
70. *Cronyn M.W., Nakagawa T.W.* // J. Amer. Chem. Soc. -1952. -**74**, № 14. -P. 3693—3696.
71. *Bahadir M., Nitz S., Parlar H. et al.* // Z. Naturforsch. -1979. -**34B**, № 15. -P. 768—769.
72. *Comprehensive* Heterocyclic Chemistry // Ed. A.R. Katrizkiy., C.W. Rees, K.T .Potts. -Oxford; New. York; Toronto: Pergamon Press, 1984. -**6**. -P. 463—512.
73. *Ishikawa S., Katon J.* // Sci. Reptse Tokyo Bunrica Daigaku. -1934. -**2A**. -P. 17; Chem. Abstr. -1934. № 28. -6128.
74. *Tchir P.O., Spratley R.D.* // Canad. J. Chem. -1975. -**53**, № 5. -P. 2318—2330.
75. *Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О.* // Журн. орган. химии. -2005. -**41**, № 5. -С. 759—761.
76. *Field L., Dilts R.V., Ravichandran R. et al.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1978. -№ 6. -P. 249—250.
77. *De Fallois L.L.H., Decont J.H., Fontecave M.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. -1997. -**17**. -P. 2587—2595.
78. *Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1996. -**10**. -P. 1085—1091.
79. *Ванин А.Ф.* // Биохимия. -1998. -**63**, № 7. -С. 924—938.
80. *Megson L.L., Georg I.R., Gray G.A.* // J. Pharmacol. -1997. -**122**, № 8. -P. 1617—1624.
81. *Ramirez J., Yu L., Li I. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. -1996. -**6**, № 21. -P. 2575—2580.
82. *Askew S.C., Barnett J., Mc Aninly J.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1995. -**4**. -P. 741—745.
83. *Mason J.* // J. Chem. Soc. A. -1969. -**10**. -P. 1587—1592.
84. *Bonnett R., Holleyhead R., Johnson B.L.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. -1975. -Pt. III. -P. 2261—2264.
85. *Carnahan G.E., Lenhert P.G., Ravichandran R.* // Acta Crystallogr. Sect B. -1978. -**34B**, № 8. -P. 2640—2643; Chem. Abstr. -1978. -**89**. -155864w.
86. *Chan N.-L., Rogers P.H., Arnone A.* // Biochemistry. -1998. -**37**, № 47. -P. 16459—16464.
87. *Goto K., Nino Y., Kawashima T. et al.* // Tetrahedron. Lett. -2000. -**41**, № 44. -P. 8479—8483.
88. *Химическая* энциклопедия в 5 т. -М.: Совет. энцик-

лопедия, 1988. -Т. 1. -С. 60.
89. *Химическая* энциклопедия в 5 т. -М.: Совет. энциклопедия, 1988. -Т. 3. -С. 27.
90. *Наумов В.А., Катаева О.Н.* Молекулярное строение органических соединений кислорода и серы в газовой фазе. -М.: Наука, 1990. -С. 108.
91. *Butler A.R., Williams D.L.H.* // Chem. Soc. Rev. -1998. -**22**, № 4. -P. 233—241.
92. *Hou Y., Wang J., Arias S. et al.* // Bioorg. Chem. Lett. -1998. -**8**, № 21. -P. 3065—3070.
93. *Mc Aninly J., Williams D.L.H. , Ascew S.C. et al.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1993. -**23**. -P. 1758—1759.
94. *Dicks A.P., Swift H.R., Williams D.L.H. et al.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1996. -**4**. -P. 481—487.
95. *Swift H.R., Williams D.L.H.* // Ibid. -1997. -**10**. -P. 1933—1935.
96. *Le M., Zhang H., Means G.E.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. -1997. -**7**, № 11. -P. 1393—1399.
97. *Williams D.L.H.* // Trans. Met. Chem. -1996. -**21**, № 2. -P. 189—191.
98. *Dicks A.P., Beloso P.H., Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1997. -**8**. -P. 1428—1434.
99. *Butler A.R., Glidewell C.* // Chem. Soc. Rev. -1987. -**16**, № 4. -P. 361—380.
100. *Rheinboldt H., Mott F.* // Ber. -1932. -**65**, № 6. -S. 113—114.
101. *Barnett D.J., Mc. Aninly, Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1994. -**6**. -P. 1131—1133.
102. *Dicks A.P., Li E., Munro A.P. et al.* // Can. J. Chem. -1998. -**76**, № 6. -P. 789—794.
103. *Wong P.S.-Y., Hyun J., Fukuto J.M. et al.* // Biochemistry. -1998. -**37**, № 16. -P. 5362—5371.
104. *Arnelle D.R., Stamler T.S.* // Arch. Biochem. Biophys. -1995. -**318**, № 2. -P. 279—285.
105. *Munro A.P., Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans 2. -1999. -**10**. -P. 1989—1993.
106. *Kim Y.H., Shinhama K., Oae S.* // Tetrah. Lett. -1978. -**46**. -P. 4519—4522.
107. *Oae S., Shinhama K., Kim Y. H.* // Bull. Chem. Soc. Japan. -1980. -**53**, № 4. -P. 1065—1069.
108. *Haake M.* // Tetrahedron. Lett. -1972. -**33**. -P. 3405—3407.
109. *Coupe P.J., Williams D.L.H.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. -1999. -**6**. -P. 1057—1058.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 11.11.2008