УДК 547.379.1:541.124.127/128:546.215

РОЗКЛАДАННЯ ОТРУЙНИХ РЕЧОВИН НЕЙРО- ТА ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПЕРОКСОБОРАТ-АНІОНАМИ

Вахітова Л.М.[1], Бессарабов В.І.[1,2], Попов А.Ф.[1]

[1] Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ дослідження нуклеофільних реакцій, м Київ, Україна,
e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

[2] Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: drvib500@gmail.com

Проведено моделювання деконтамінації отруйних речовин нейро- та цитотоксичної дії в системі гідроперит (I)/борна кислота. Вивчена кінетика нуклеофільного розщеплення метилпаратіона (О,О–диметил–О–(4–нітрофеніл)тіофосфата) та окислення метилфенілсульфіду (МФС) пероксоборат-аніонами, що генеруються з гідропериту у присутності борної кислоти. Показана принципова можливість використання твердих джерел пероксиду водню в дегазаційних окислювально-нуклеофільних системах. Аналіз кінетичних даних дезактивації параоксону та метилпаратіону на твердих поверхнях в досліджених деконтамінаційних системах дозволив обрати як оптимальну систему на основі гідропериту та борної кислоти. Порівняно періоди напіврозпаду параоксону та метилпаратіону у досліджених міцелярних системах з відомими й застосованими в підрозділах НАТО деконтамінаційними системами. Зроблено висновок, що швидкості деконтамінації в запропонованих системах є вищими, або не поступаються швидкостям в відомих системах. При цьому запропоновані системи на основі твердого джерела пероксиду водню мають переваги з точки зору екологічної безпеки, технологічності, стабільності та умов застосування. Параметри швидкості деконтамінації й ступеню розпаду параоксону та метилпаратіону дозволяють рекомендувати досліджені деконтамінаційні системи як перспективні для індивідуальної дезактивації фосфорорганічних сполук.

Ключові слова: нуклеофільне заміщення, окислення, пероксид водню, пероксисольват карбаміду, метилпаратіон, метилфенілсульфід, пероксоборат.

DECOMPOSITION OF POISONOUS SUBSTANCES OF NEURO AND CYTOTOXIC ACTION PEROXOBORATE ANION

Vakhitova L.N.[1], Bessarabov V.I.[1,2], Popov A.F.[1]

[1] LM Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of nucleophilic reactions studies, Kyiv, Ukraine, e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

[2]Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: drvib500@gmail.com

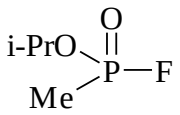
Modeling of decontamination of poisonous substances of neurotoxic and cytotoxic action in the system of hydroperit (I) /boric acid in water and mixture of isopropanol (30 vol%): water. The nucleophilic cleavage of methyl parathion (O,O-dimethyl-O-(4-nitrophenyl)thiophosphate) and oxidation of methylphenyl sulfide (MFS) with anions of peroxoborates, which is generated from hydroperite in the presence of boric acid, is studied. The principle possibility of using solid sources of hydrogen peroxide in degassing oxidation-nucleophilic systems is shown. Analysis of the kinetic data of paraoxon and methyl parathion decontamination on solid surfaces in the investigated decontamination systems allowed to choose as the optimal system based on hydroperite and boric acid. Compared to the half-life of paraoxon and methyl parathion in investigated micellar systems with known and applied in NATO subunit decontamination systems. It is concluded that the decontamination rates in the

proposed systems are higher, or are not inferior to the velocities in known systems. In this case, the proposed systems based on a solid hydrogen peroxide source have advantages in terms of environmental safety, processability, stability and conditions of use. Parameters of the rate of decontamination and the degree of decay of paraoxone and methyl parathion allow the proposed decontamination systems to be recommended as promising for the individual decontamination of organophosphorus compounds.

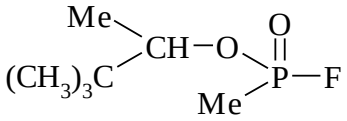
Key words: nucleophilic substitution, oxidation, hydrogen peroxide, peroxysulvate urea, methyl parathion, methylphenyl sulfide, peroxoborate.

Найбільш поширені отруйні речовини, які застосовуються як компоненти хімічної зброї, пестициди, активні фармацевтичні інгредієнти бойові ОВ можна розділити на три основні категорії [1, 2]:

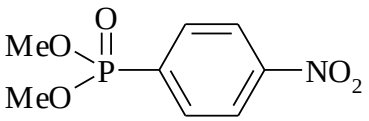
1. Фосфорорганічні складні ефіри (ФОС) –нейротоксичні агенти:



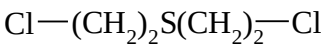
GB



GD

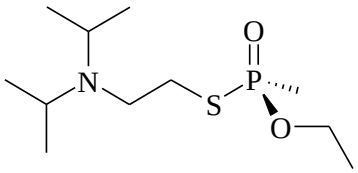


2. Сірковмісні сполуки – отруйні речовини цитотоксичної дії:



HD

3. Сполуки комбінованої дії – речовини нервово-паралітичного та шкірно-наривного типу:



VX

Особливо небезпечні ФОС представляють реальну загрозу для здоров'я людини та навколишнього середовища, вони є відомими або можливими канцерогенами, мають гостру або хронічну нейротоксичну дію, інгібують холінестерази, пригнічують імунітет, викликають порушення ендокринної, центральної та периферичної нервової систем [3]. Відомо також, що ФОС негативно впливають на репродуктивну функцію, призводять до внутрішньоутробних порушень розвитку плода і становлять підвищену небезпеку для дітей [4].

Сірковмісні отруйні речовини HD-типу, представником яких є іприт, відносяться до цитотоксичних сполук [5]: викликають порушення структури і функції генетичного апарату клітин, необоротно пригнічують ферменти тканинного дихання і інші ферменти, вражаючи тим самим ключові ланки метаболічних процесів клітини. Іприт є сильною клітинною отрутою, що обумовлено його здатністю взаємодіяти з нуклеофільними групами білків і нуклеїнових кислот аж до ушкодження ДНК і порушення лізосоми.

Звичайно, іприт та його аналоги, що є компонентами хімічної зброї масового ураження, мають дуже регламентований та контрольований перебіг і не можуть завдати шкоди здоров'ю людини у повсякденному житті, за винятком терактів чи інших протиправних дій. На відміну від сірковмісних цитотоксинів в даний час існує широкий асортимент нейротоксинів, які використовуються у сільському господарстві – параоксон, метилпаратіон, діазинон, хлорофос, гліфосат та ін. [6]. Особливості взаємодії ФОС з холінестеразами як незворотних, так і зворотних інгібіторів, вивчаються і використовуються в токсикології та фармакології. Ці ефекти використовуються для отримання терапевтичного ефекту в тих випадках, коли потрібно скоригувати передачу нервового імпульсу на виконавчий орган [7].

Світовою спільнотою було прийнято ряд директив [8, 9], що регламентують асортимент пестицидів й інших особливо небезпечних речовин, а також порядок застосування, обігу, утилізації, заходів з безпеки. Однак великі запаси заборонених пестицидів та бойових отруйних речовин існують і сьогодні. Така ситуація призводить до того що за різними оцінками отруєння ФОС є причиною щорічної смерті 200 - 300 тисяч чоловік у світі через забруднення ґрунтів і води, а також через навмисне вживання пестицидів [7, 10]. Крім того, зафіксовані випадки використання нервово–паралітичних та шкірно-наривних агентів в ході воєнних дій в Сирії (2017 р), терористичних актів в Мацумото та Токійському метро (1994 р, 1995 р), Солсбері (2018р). Тому актуальність та необхідність створення та удосконалення ефективних деконтамінаційних систем для руйнування отруйних речовин нейро- та цитотоксичної дії не визиває сумнівів. З огляду на надзвичайну токсичність представників ФОС (табл. 1) одним з основних одним з основних показників деконтамінаційної рецептури має бути швидкість хімічного розпаду субстрату.

Таблиця 1. Оціночна токсичність* загальних нейро- та цитотоксичних агентів

Найменування	LD_{50} (через шкіру), мг/кг ваги тіла	LC_{50}, ppm	LC_{t50}, мг хв/м^3	IDLH, ppm
GA (табун)	1	2	100-400	0,03
GB (зарин)	1,7	1,2	50-100	0,03
GD (зоман)	0,35	0,9	25-70	0,008
HD (іприт)	9	0,1	200-1000	0,007
GF	0,03	-	-	-
VX	0,01	0,3	5-50	0,002

*Примітка: * – LD_{50} (через шкіру): середня смертельна (летальна) доза токсичної речовини, необхідна для того, щоб загинула половина членів випробуваної популяції; LC_{50} (інгаляційний шлях): середня смертельна (летальна) концентрація токсичної речовини, необхідна для того, щоб загинула половина членів випробуваної популяції; LCt_{50} (інгаляційний шлях): доза, яка приведе до сильних залишкових пошкоджень швидше, ніж до смерті; IDLH: концентрація токсину в повітрі, яка відразу ж небезпечна для життя і здоров'я.*

В рамках сучасних напрямків пошуку хімічно активних компонентів, що швидко і необоротно розщеплюють екотоксиканти, особлива увага приділяється створенню універсальних систем окислювально-нуклеофильного механізму дії для знищення отруйних речовин різної природи. Так, якщо в відношенні ефірів і галогенангідридів фосфорорганічних кислот (GB) ефективні нуклеофіли, а до діалкілсульфідів типу іприту (HD) - окислювачі, то для розщеплення речовин типу VX або сумішей сполук всіх трьох типів (GB, HD і VX) переважні окислювально-нуклеофільні системи, що містять пару HOX- (X = OH, Hal і ін.) [1, 11]. У зв'язку з цим пероксид водню, в силу своєї подвійної природи (ефективний окислювач по відношенню до аналогів іприту і реакційноздатний а-нуклеофіл в реакціях нуклеофільного заміщення в фосфорорганічних ефірах, може розглядатися як універсальний агент при створенні рецептур "м'яких" і екологічно безпечних деконтамінаційних систем. Однак, використання для прикладних цілей концентрованих водних розчинів H_2O_2 створює додаткові ризики при зберіганні та транспортуванні.

Твердий пероксисольват карбаміду (гідроперит, $CO(NH_2)\cdot H_2O_2$, (I)), як альтернативне джерело H_2O_2, відкриває нові перспективи для створення ефективних деконтамінаційних систем тривалого зберігання. Дослідження кінетики розкладення ФОС та аналогів іприту в таких системах має не тільки науковий, але і практичний інтерес. Прикладне застосування цих досліджень має підвищити ефективність та екологічні параметри деконтамінаційних систем й тим самим забезпечити мінімізацію екологічних ризиків для людини та навколишнього середовища.

Мета дослідження: вивчення впливу борної кислоти ($B(OH)_3$)) як активатора пероксиду водню на кінетику нуклеофільного розкладання метилпаратіону (МП) та

окислення метилфенілсульфіду (МФС) гідропероксидом (I) у водному та водно-спиртовому середовищі.

Як модельні субстрати були вивчені О,О-диметил-О-4-нітрофенілтіофосфат (МП, метилпаратіон) - аналог нейротоксичних фосфорорганічних речовин та метилфенілсульфід - аналог іприту за гідрофобними властивостями й за реакційною здатністю. Борна кислота була обрана як одна з економічних, екологічно чистих та ефективних речовин для генерації пероксоаніонів. Водно-спиртову суміш (ізопропанол (ІПС) : вода використовували з метою підвищення розчинності гідрофобних субстратів.

Матеріали і методи дослідження.

Матеріали та реактиви. У роботі використовували метилпаратіон (фірми «Aldrich»), луг КОН (фірми «Lachema»), борну кислоту ($B(OH)_3$, соляну кислоту (HCl), метилфенілсульфід (фірми «Merck») без попереднього очищення. Пероксисольват карбаміду отримували як описано в [12]. Ізопропанол очищали за загальноприйнятими методиками [13]. Для приготування розчинів використовували бідистильовану воду. Пероксид водню («ч.д.а.») у вигляді 33% водного розчину попередньо переганяли в вакуумі (5 мм. зт. ст.). Концентрацію H_2O_2 в розчинах і вміст пероксиду водню у пероксисольватах контролювали перманганатометричним титруванням [14].

Методика кінетичних вимірювань. Всі розчини готувалися безпосередньо перед кожною серією кінетичних вимірювань. Кислотність розчинів контролювали з використанням pH-метра «Metrohm-827» (Швейцарія) з точністю до 0,02 одиниць pH. Окремими дослідами було встановлено, що протягом 5 годин (часу достатнього для кінетичних вимірювань в межах однієї серії) побічний процес розкладання H_2O_2 в лужних умовах не спостерігається. Не було виявлено також і реакції окислення 4-нітрофенолу, що виділяється протягом перебігу реакції нуклеофільного заміщення в МП.

Контроль за перебігом розкладання МП здійснювали спектрофотометрично на приладі Specord M-40 UV VIS при λ=405 нм та T=25 ^oC за зміною поглинання 4-нітрофенолят-іону у часі в концентраційних умовах $[HOO^-] >> [МП]$. Початкова концентрація субстрату складала $5 \cdot 10^{-5}$ М, а ступінь його перетворення перевищувала 90 %.

Кінетику окислення МФС вивчали спектрофотометрично при λ=260 нм за

зменшенням поглинання МФС в часі в концентраційних умовах [МФС]<<[H_2O_2]. Початкова концентрація субстрату складала 2 10^{-3} М, а ступінь його перетворення перевищувала 80%.

Проведення деконтамінації. Ефективність знезараження була визначена наступним чином. Тестовий зразок пластиру, що імітує поверхню шкіри був забруднений краплями МП та МФС. Речовини наносили у кількості 0,02 мл, що відповідало концентрації забруднення 2,72 г/м^2 для МР та 2,1 г/м^2 для МФС. Зразки зберігали не більше 30 хв в умовах сухого боксу.

Процедури дезактивації виконувалися на зразках, розташованих вертикально (рис. 1).. Готували розчин 20 г деконтамінаційної композиції (табл. 1) в 150 мл води чи суміші ІПС : вода (30 %).

В розчин занурювали забруднений зразок пластиру та одночасно визначали швидкість розпаду субстратів за накопиченням п-нітрофенолят-аніону та зменшенням поглинання МФС у реакційному розчині методом відбору проб.

Таблиця 2. Склад деконтамінаційних композицій

№ / Склад	1	2	3	4
Пероксосольват карбаміду (UHP)	+	+	+	+
Борна кислота	-		+	+
Гідроксид калію	+	+	+	+
Вода	+	+	+	+
Ізо-пропанол		+		+

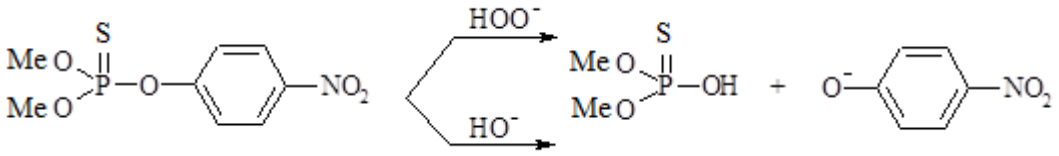
(а) (б)

Рис. 1. Деконтамінація МП та МФС у системах I/KOH (а) та I/ $B(OH)_3$/KOH

Результати досліджень.

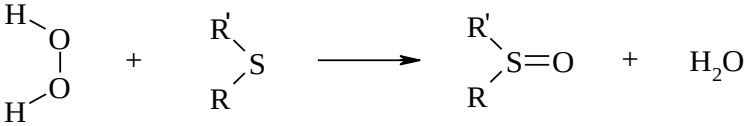
Загальна характеристика нуклеофільних і окислювальних систем.

Перетворення МП в розчині H_2O_2-HO^- в вивчених середовищах перебігають, в основному, за двома напрямками - пергідроліз за участю генерованого HOO^-- аніона ($H_2O_2 + HO^- \rightleftharpoons H_2O + HOO^-$**)** та лужний гідроліз HO^--аніоном:



При цьому внесок лужного гідролізу є мінімальним і не перевищує 1-5% від загальної швидкості витрачання субстрату. Величина pK_a для пероксиду водню у воді дорівнює 11.6, що передбачає утворення аніону HOO^- в значних кількостях в області високих значень pH.

Методом газової хроматографії встановлено, що в умовах вимірювання швидкості окислення МФС пероксидом ($[CO(NH_2)_2.H_2O_2]_0 = 0{,}02$ М; $[B(OH)_3]_0 = 0{,}2$ М; pH=10) єдиним продуктом окислення є метилфенілсульфоксид::



Подальше окислення сульфоксиду в більш токсичний сульфон не виявлено, щонайменше, протягом 24 годин з початку окислення МФС.

При спільній присутності в розчині пероксиду водню і борної кислоти в

інтервалі pH 6 – 13 відбувається утворення пероксоаніонів: монопероксоборату – $B(OH)_3(OOH)^-$ (МПБ) та диперoксоборату – $B(OH)_2(OOH)_2^-$ (ДПБ), відповідно до рівнянь:

$$B(OH)_3 + H_2O \xrightleftharpoons{K_a^{B(OH)_3}} B(OH)_4^- + H^+,$$

$$(1)\ B(OH)_4^- + H_2O_2 \xrightleftharpoons{K_{МПБ}} B(OH)_3(OOH)^- + H_2O,$$

$$(2)\ B(OH)_3(OOH)^- + H_2O_2 \xrightleftharpoons{K_{ДПБ}} B(OH)_2(OOH)_2^- + H_2O \qquad (3)$$

Константи рівноваг (1) – (3) мають наступні значення: у воді $pK_a^{B(OH)_3}$ = 8,96, $K_{МПБ}$ = 20, $K_{ДПБ}$ = 2,0; у суміші ІПС:вода $pK_a^{B(OH)_3}$ = 10,3, $K_{МПБ}$ = 30, $K_{ДПБ}$ = 5,0 [15, 16].

З урахуванням концентраційних умов для рівнянь (1) – (3) та відповідно до математичної моделі, розробленій раніше для борат–каталізованого окислення діетилсульфіду [16], були розраховані концентрації пероксоаніонів: [МПБ], [ДПБ], [HOO^-], а також рівноважна концентрація пероксиду водню $[H_2O_2]_p$. Розрахунки проводили за формулами:

$$[B(OH)_3(OOH)^-] = \frac{K_{МПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H_2O_2]_p}{K_a^{B(OH)_3} + [H^+]} \qquad (4)$$

$$[B(OH)_2(OOH)_2^-] = \frac{K_{МПБ}K_{ДПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H_2O_2]_p^{\,2}}{K_a^{B(OH)_3} + [H^+]} \qquad (5),$$

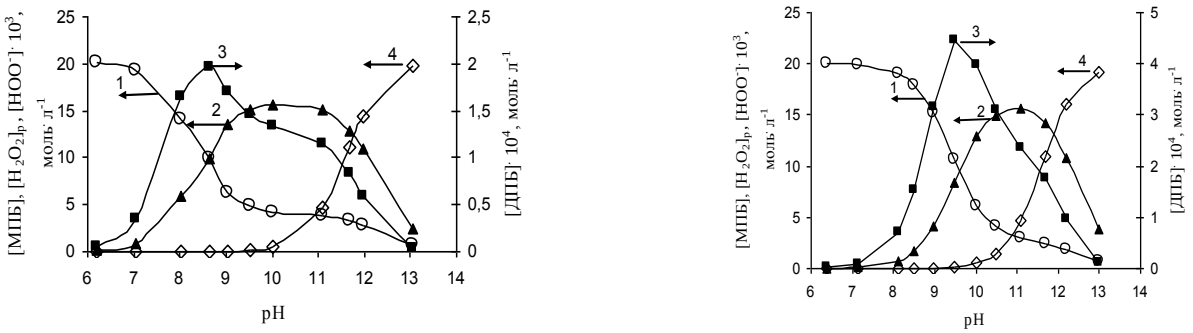
де $[H_2O_2]_p$ – рівноважна концентрація H_2O_2, що визначається за формулою:

$$[H_2O_2]_p \equiv \frac{(K_a^{H_2O_2} + [H^+])(K_a^{B(OH)_3} + [H^+]) + K_{МПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H^+]}{4K_{МПБ}K_{ДПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H^+]} + \qquad (6)$$

$$+\sqrt{\left(\frac{(K_a^{H_2O_2} + [H^+])(K_a^{B(OH)_3} + [H^+]) + K_{МПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H^+]}{4K_{МПБ}K_{ДПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0[H^+]}\right)^2 + \frac{(K_a^{B(OH)_3} + [H^+])[H_2O_2]_0}{2K_{МПБ}K_{ДПБ}K_a^{B(OH)_3}[B(OH)_3]_0}}$$

$$[HOO^-] = \frac{(K_a^{H_2O_2}[H_2O_2]_0)}{(K_a^{H_2O_2} + [H^+])} \qquad (7).$$

Розраховані за формулами (4) – (7) концентрації пероксоаніонов, що відповідають експериментальним умовам $[H_2O_2]_0$ ($[I]_0$) = 0,02 М, $[B(OH)_3]_0$ = 0,2 М в інтервалі pH 6 – 13, наведені на рис. 1.



(а) (б)

Рис. 1. Залежність концентрацій $[H_2O_2]_p$ – (1), [МПБ] – (2), [ДПБ] – (3), $[HOO^-]$ – (4) от pH середовища, 25 °С: $[CO(NH_2)_2{\cdot}H_2O_2]_0$ = 0,02 М; $[B(OH)_3]_0$ = 0,2 М у воді (*а*) і в суміші ІПС : вода (*б*)

Співвідношення пероксоборатів, що утворюються, залежить від співвідношення вихідних концентрацій $B(OH)_3$, H_2O_2 та pH середовища. При відносно низьких концентраціях $B(OH)_3$, H_2O_2 (<1 M^{-1}) в інтервалі pH 6 – 13 основні продукти – аніони монопероксобората $B(OH)_3(OOH)^-$ та дипероксобората $B(OH)_2(OOH)_2^-$ при більш високих концентраціях реагентів – поліпероксоборати структури $B_2(O_2)_2(O_2H)_n(OH)_{4-n}$ (n=0, 2 або 4) [16]. З цієї причини чітке розмежування маршрутів нуклеофільного заміщення чи окислення з визначенням реакційної здатності генерованих в системі пероксоборати часто буває неможливим.

Кінетика нуклеофільного заміщення в метилпаратіоні. Каталітична дія борної кислоти на кінетику нуклеофільного заміщення в МП кількісно описується механізмом, що включає участь в реакції аніонів: HO^-, HOO^-, $B(OH)_3(OOH)^-$ та $B(OH)_2(OOH)^-_2$:

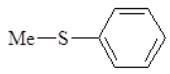
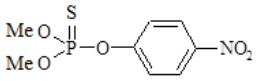
$$k_i = k_{obs} - (k'_{HO^-} + k'_{HOO^-}) = = k_{МПБ}[B(OH)_3(OOH)^-] + k_{ДПБ}[B(OH)_2(OOH)_2^-], \quad (8)$$

де k_{obs}, c^{-1} - спостережувана константа швидкості розкладання МП в системі $CO(NH_2)_2{\cdot}H_2O_2/B(OH)_3$; k_i , c^{-1} – спостережувана константа швидкості, що характеризує внесок розкладання МП аніонами монопероксобората $B(OH)_3(OOH)^-$ та дипероксобората $B(OH)_2(OOH)_2^-$; k'_{HO^-} та k'_{HOO^-}, c^{-1}– спостережувані константи швидкості розкладання

МР аніонами HO^- та HOO^-; $k_{МПБ}$ та $k_{ДПБ}$, $M^{-1}\ c^{-1}$ - константи швидкості другого порядку нуклеофільного заміщення в МР монопероксоборат- та диперокоборат-аніонами.

Обробка експериментальних даних в рамках лінійної анаморфози, що приведена в роботах [16, 17], дозволила визначити константи швидкості другого порядку $k_{МПБ}$ та $k_{ДПБ}$ (табл. 1). Реакційна здатність генерованих пероксоборат-аніонів перевершує таку для HOO^--аніону у воді та водному ізо-пропанолі: МПБ в ~20 – 26 разів, а ДПБ в ~10 разів. Слід відмітити, що в літературі дуже обмежена інформація про нуклеофільну активність пероксоборатів [1, 17]. При цьому є дослідження [18], які демонструють відсутність будь-якого впливу борної кислоти на процеси пергідролізу 4-нітрофенілового ефіру діетилфосфонової кислоти.

Таблиця 1. Значення констант швидкості окислення метилфенілсульфиду та нуклеофільного розкладання метилпаратіону монопероксоборатом ($\boldsymbol{k_{МПБ}}$)- та диперокоборатом ($\boldsymbol{k_{ДПБ}}$) у воді и у водному ізо-пропанолі 30 % об), 25 ˚С

Субстрат	$k_{МПБ}\cdot 10^2$, $M^{-1}\ c^{-1}$	$k_{ДПБ}\cdot 10^2$, $M^{-1}\ c^{-1}$	$\frac{k_{МПБ}}{k_{H_2O_2}}$	$\frac{k_{ДПБ}}{k_{H_2O_2}}$
	Вода			
	0,50 ± 0,08	205 ± 5	3,1	1281
	30 % (объем.) ІПС			
	0,42 ± 0,02	33,0 ± 5,0	10,3	813
	Вода			
	2060	9470	26	117
	30 % (объем.) ІПС			
	1230	3650	20	60

Однак утворення пероксоборатів у дослідженому інтервалі pH 9–10, яке описується згідно рівнянь (1) - (3), є фактом майже незаперечним. Цей підхід широко використовується дослідниками для інтерпретації кінетичних закономірностей та механізму окиснення в системі $H_2O_2/B(OH)_3$ біля електрофільних центрів [16, 19]. Як правило, пероксоборати характеризуються високою реакційною здатністю, що на три-чотирі порядки перевищує окиснювальну здатність вихідного пероксиду водню. Саме

тому система (I)/HO^-/$(B(OH)_3$ може розглядатися як перспективна основа деконтамінаційної рецептури для розкладання субстратів-екотоксікантов різної хімічної природи (GB, VX та HD-сполук).

Одержані результати демонструють, що пероксоборати проявляють нуклеофільну активність в інтервалі pH 10 – 11, на відміну від пероксокарбонат-аніонів, активних в області pH 7 – 9. Цей факт має певне практичне значення для конструювання універсальних деконтамінаційних систем. В таких системах існує можливість проведення окислення HD-сполук при зсуві значень pH в лужну область, з підвищенням швидкості розкладання GB і VX-сполук за нуклеофільним механізмом.

Кінетика окислення метилфенілсульфіду. Каталітична дія борної кислоти на окислення МФС кількісно описується механізмом, що включає участь в реакції аніонів МПБ і ДПБ. В свою чергу при pH 6 - 13 в борат-каталізованому окисленні МФС, можуть брати участь також H_2O_2 і HOO^--аніон:

$$MeSPh + H_2O_2 \xrightarrow{k_{H_2O_2}} MeS(O)Ph + H_2O \qquad (9)$$

$$MeSPh + B(OH)_3(OOH)^- \xrightarrow{k_{МПБ}} MeS(O)Ph + B(OH)_4^- \qquad (10)$$

$$MeSPh + B(OH)_2(OOH)_2^- \xrightarrow{k_{ДПБ}} MeS(O)Ph + B(OH)_3(OOH)^- \qquad (11)$$

$$MeSPh + HOO^- \xrightarrow{k_{HOO^-}} MeS(O)Ph + HO^- \qquad (12)$$

У той же час результати обробки експериментальних даних по окисленню МФС пероксидом водню і пероксісольватом [19] вказують на відсутність вкладу маршруту з HOO^--аніоном. Це дає можливість, з урахуванням рівноваг (9) - (12) спростити вираз для спостережуваної константи швидкості окислення МФС у присутності борної кислоти:

$$k_н = k_{H_2O_2}[H_2O_2] + k_{МПБ}[B(OH)_3(OOH)^-] + k_{ДПБ}[B(OH)_2(OOH)_2^-] \qquad (13)$$

Кінетичні дані для систем (I)/HO^-/$(B(OH)_3$ [21] демонструють, що у водному і водно-спиртовой середовищах при pH ≤ 8 основний внесок в загальну швидкість окислення МФС вносить реакція з H_2O_2. В області pH 8 - 10 чільна роль належить реакціям з пероксоборатами, причому швидкість реакції з ДПБ вище, ніж з МПБ, що кількісно відображено в табл. 1.

Розрахунок концентрацій МПБ і ДПБ дозволяє представити вираз для рівняння (13) в лінійній формі [16]:

$$N \equiv \frac{(k_н - k_{H_2O_2}[H_2O_2]_р)(K_a^{B(OH)_3} + [H^+])}{[H_2O_2]_р[B(OH)_3]_0} = k_{МПБ}K_{МПБ}K_a^{B(OH)_3} + k_{ДПБ}K_{МПБ}K_{ДПБ}K_a^{B(OH)_3}[H_2O_2]_р \quad (14)$$

Обробка експериментальних даних [19] в рамках лінійної анаморфози (14), дозволила визначити параметри борат-каталізованого окислення МФС у водному і водно-спиртовому середовищах, представлені в табл. 1. Реакційна здатність генерованих пероксоборат-аніонів значно перевершує таку для H_2O_2 (МПБ в ~ 10 разів, а ДПБ в ~ 1000 разів) зі збереженням тенденції зниження швидкості процесів при переході від води до водно-спиртової суміші. При цьому константа швидкості другого порядку $k_{ДПБ}$ (2,05 M^{-1} c^{-1}) окислення МФС гідропероксидом у присутності $B(OH)_3$ майже в 10 разів вище аналогічної величини для карбонат-каталізованого окислення (0,24 M^{-1} c^{-1} [19]). Крім того, використання в якості активатора $B(OH)_3$ більш переважно, ніж NH_4HCO_3, оскільки, крім більшої реакційної здатності, пероксоборати зберігають свою максимальну окислювальну активність в області pH 10, на відміну від пероксокарбонат-аніону, активного в області pH 7 - 9. Можливість проведення окислення HD-речовин при зсуві значень pH в лужну область обумовлює підвищення швидкості розкладання VX-речовин за нуклеофільним механізмом, що є одним з основних факторів при конструюванні універсальних систем деконтамінації компонентів хімічної зброї.

Деконтамінація метилпаратіону та метилфенілсульфіду. В табл. 3 наведені значення позірних констант швидкості другого порядку реакцій нуклеофільного заміщення МП (k_{Nu}, $M^{-1}c^{-1}$) та окислення МФС (k_o, $M^{-1}c^{-1}$) в досліджених реакційних середовищах (табл. 1). Зважаючи на складний механізм хімічних перетворень в присутності борної кислоти, вони розраховані виходячи із загальної концентрацій HOO^-аніону (чи H_2O_2) при фіксованому pH деконтамінаційної системи. Початкова концентрація гідропероксиду в деконтамінаційній системі дорівнювала 0,01 М, а співвідношення компонентів складало [I] : $[(BOH)_3]$ = 1 : 1. Кількість лугу КОН була такою, щоб pH розчину дорівнював 10 ± 0,2.

Величини k_{Nu} та k_o є брутто-величинами, які не враховують вкладів маршрутів за

участю утворених пероксоборатів. Кінетичні вимірювання здійснювали, як описано в експериментальній частині, спостережувані константи швидкості є константами псевдопершого порядку, бо в деконтамінаційній системі виконувалась умова [І] << [МП] ([МФС]).

Таблиця 3. Швидкості дезактивації метилпаратіону та метилфенілсульфіду в деконтамінаційних системах № 1- № 4

Деконтамінаційна система	k_{Nu}, $M^{-1}c^{-1}$	$\tau_{1/2}$, с*	$k_o\ 10^2$, $M^{-1}c^{-1}$	$\tau_{1/2}$, с*
1	0,754	200	0,145	700
2	0,426	360	0,054	1800
3	1,62	100	1,70	60
4	0,624	240	1,02	100
Decon Green [22]: 0.75 M $NaHCO_3$, 0.743г $CO(NH_2)_2{\cdot}H_2O_2$, 1.0 мл t-BuOH, 1 мл H_2O [20]				450
M291 [21]				90

** розраховано для $[CO(NH_2)_2{\cdot}H_2O_2]$ = 1 М*

Для оцінки реакційної здатності дослідженої деконтамінаційної системи ($I/(BOH)_3$) в табл. 3 наведені також кінетичні параметри розкладення ФОС типу VX відомими дезактивуючими агентами, які промислово виробляються й використовуються службами з надзвичайних ситуацій [20, 21]. Порівняння періоду напіврозпаду ($\tau_{1/2}$, с) МП та МФС у системах № 1 – 4 (табл. 3) з відомими аналогами свідчить про те, що швидкості деконтамінації в системах № 1, № 3 та № 4 не поступаються швидкостям в відомих системах. Найбільш близькою за складом компонентів є система Decon Green [29], де застосовується гідроперит з активатором $NaHCO_3$ [20]. Швидкість розпаду агентів VX у цій системі навіть нижча, аніж розкладення МП та МФС у системах № 3 та № 4. Нами було показано раніше [17], що бікарбонатний каталіз пероксиду водню не є ефективним в реакціях нуклеофільного заміщення в реакції з МП. Слід також підкреслити, що досліджені деконтамінаційні системи є найпростішим варіантом втілення боратного каталізу у деконтамінаційні системи. Застосування міцелярних, мікроемульсійних, детергентних водно-спиртових середовищ [1] має удосконалити системи $I/HO^-/(B(OH)_3$ як за показниками розчинності гідрофобних субстратів, так і за реакційною здатністю дезактиватора.

З огляду на сучасні вимоги до деконтамінаційних систем [20 - 23].при обранні оптимального метода індивідуальної дезактивації токсичних речовин особливу увагу слід звертати на екологічні характеристики компонентів системи, швидкість хімічних перетворень, зручність застосування, термін збереження властивостей та відсутність особливих умов зберігання та застосування. За екологічними параметрами системи № 1 - № 4 відносяться до IV класу небезпеки. Компоненти системи не є канцерогенними чи мутагенними речовинами, не впливають на функції відтворення, не мають кумулятивний та інший хронічний вплив. Через низьку токсичність деконтамінаційних композицій складу $I/HO^{-}/(B(OH)_3$ їх можливо застосовувати при попаданні фосфор- та сіркоорганічних токсичних речовин на шкіру людини. Досліджена рецептура з часом не злежується, є ефективною, економічною, технологічною, доступною та стабільною.

Висновки.

В дослідженні проведено моделювання деконтамінації отруйних речовин нейро- та цитотоксичної дії в системах окислювально-нуклеофільної дії на основі пероксиду водню. Отримані результати дозволяють констатувати:

- проведений кінетичний та натурний експеримент демонструє, що твердий пероксісольват карбаміду (гідроперит) може застосовуватися як альтернатива рідкого перекису водню в універсальних дезактиваційних системах для знищення VX і HD отруйних речовин;
- висока реакційна здатність пероксоборатів, а також їх дія за окислювальним і нуклеофільним механізмами дозволяють рекомендувати систему $CO(NH_2)_2{\cdot}H_2O_2/B(OH)_3$ як ефективну та екологічно безпечну основу рецептур для швидкого розщеплення субстратів-екотоксікантів різної хімічної природи.

Список літератури.

1. Vakhitova L. N. Nucleophilic oxidizing systems based on hydrogen peroxide for decomposition of ecotoxicants / L. N. Vakhitova, K. V. Matvienko, N. A. Taran, N. V. Lakhtarenko, A. F. Popov // Russ J Org Chem. – 2011. – V 47 – № 7 – P. 965–974.
2. Popov A. F. Design of green microorganized systems for decontamination of ecotoxicants // Pure and Applied Chemistry –2008. – V 80. – № 7. – P. 1381–1397.

3. Liu G. Photo-induced phosphate released from organic phosphorus degradation in deionized and natural water / G. Liu, Q. Tang, Y. Zhou, X. Cao, J. Zhaob, D. Zhu // Photochem. Photobiol. Sci. – 2017. – № 16. – P. 467-475.
4. Martin–Reina J. Insecticide Reproductive Toxicity Profile: Organophosphate, Carbamate and Pyrethroids / J. Martin–Reina, J. A. Duarte, L. Cerrillos, J. D. Bautista, I. Moreno // J. Toxins – 2017. – Vol. 4 – № 1. – P. 01–07.
5. Long L. Dynamic cytotoxic profiles of sulfur mustard in human dermal cells determined by multiparametric high-content analysis / L. Long, W. Li, W. Chen, F.F. Li, H. Li, L.L. Wang // Toxicol Res (Camb). – V 5 – № 2 – P. 583–593.
6. Eddleston M. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning / M. Eddleston, N.A. Buckley, P. Eyer, A.H. Dawson // Lancet. – 2008. – №37. P. 597–607.
7. Bessarabov V. Development of micellar system for the decontamination of organophosphorus compounds to clean technological equipment / V. Bessarabov, L.Vakhitova, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. – 2017. – № 1(6). – C. 42– 49.
8. Международный кодекс поведения в области распределения и использования пестицидов. Руководство по контролю за качеством пестицидов. – 2012. URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Code/Quality_2011_RUS.pdf
9. Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле. URL: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/stats/documents/ece/ces/ge.33/2013/ mtg1/RC_Convention_Russian.pdf
10. Jacquet P. Current and emerging strategies for organophosphate decontamination: special focus on hyperstable enzymesт / P. Jacquet, D. Daudé, J. Bzdrenga, P. Masson, M. Elias // Environ Sci Pollut Res Int. –2016 – V 23 – № 9 – P. 8200–8218.
11. Wagner G. W., Yang Y.-C. Rapid nucleophilic/oxidative decontamination of chemical warfare agents // Ind. Eng. Chem. Res. – 2002. – Vol. 41. – № 8. – P. 1925–1928.
12. Vakhitova L. N. Oxidation of methyl phenyl sulfide by carbamide peroxide in the presence of activators / L.N Vakhitova, N. V. Lakhtarenko, A. V. Skrypka, K. V. Matvienko, N. A. Taran, A. F. Popov // Theoretical and Experimental Chemistry. - 2010. - 46 (5). - P. 317-321.

13. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.-Л.: Мир, 1976. – 439 с
14. Бабко А.К., Пятницкий И.В. Количественный анализ. – М.: Высшая школа, 1968. – 340 с.
15. Лобачев В.Л. Кинетика окисления диэтилсульфида в системе $B(OH)_3$ – H_2O_2/H_2O / В.Л. Лобачев, Г.П. Зимцева, Я.В. Матвиенко, Рудаков Е.С. // Теорет. и эксперим. химия. – 2007. – Т. 43 – № 1. – С. 38 – 42.
16. Лобачев В.Л., Дятленко Л.М., Зимцева Г.П. Кинетика катализируемого борат-анионами окисления диэтилсульфида пероксидом водорода в среде i-PrOH – H2O // Теорет. и эксперим. химия. – 2010. – Т. 46. – № 3. – С. 177 – 183.
17. Vakhitova L. Decontamination of methylparathion in activated nucleophilic systems based on carbamide peroxisolvate / L. Vakhitova, V. Bessarabov, N. Taran, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. 2017. Vol. 6. № 10 (90). P. 31–37.
18. Садовский Ю. С. Реакционная способность системы $H_2O_2/B(OH)_3/HO^-$ в процессах разложения 4-нитрофениловых эфиров диэтилфосфоновой и диэтилфосфорной кислот / Ю. С. Садовский, Т. Н. Соломойченко, Т. М. Прокопьева, Ж. П. Пискунова, Н. Г. Разумова, Б. В. Панченко, А. Ф. Попов // Теорет. и эксперим. хим. - 2012. - 48, № 3. - С. 152-158.
19. Вахитова, Л. Н. Кинетика окисления метилфенилсульфида пероксоборат-анионами / Л. Н. Вахитова, Н. В. Лахтаренко, А. Ф. Попов // Теорет. и эксперим. хим. – 2015. – Т. 51, № 5. – С. 297–302.
20. Wagner G.W. Decon green / G.W. Wagner, Ph. W. Bartram, L.R. Procell, V.D. Henderson, Y.C. Yang // Report U.S. Army ECBC, ATTN: AMSSB-RRT-CA, 5183 Blackhawk Rd., APG, MD 21010-5424. - 2002. 6 p. URL: https:// http://www.dtic.mil/dtic/tr /fulltext/u2/a436061.pdf (дата звернення: 25.09.2018).
21. Jacquet P. Current and emerging strategies for organophosphate decontamination: special focus on hyperstable enzymesт / P. Jacquet, D. Daude, J.Bzdrenga, P. Masson, M. Elias // Environmental Science and Pollution Research. - 2016. - Vol. 23 (9). - P. 8200-8218.
22. Poirier L. Decontamination of organophosphorus compounds: towards new alternatives / L. Poirier, P. Jacquet, E. Chabrière, M. Elias, D. Daudé // Annales Pharmaceutiques Francaises. - 2017. - Vol. 75 (3). - P. 209–226.