

УДК 543.552:543.632.562

ПРО МЕХАНІЗМ ВІДНОВЛЕННЯ НА Р.К.Е. N-ОКСИДІВ ДЕЯКИХ АНЕСТЕЗУЮЧИХ РЕЧОВИН МІСЦЕВОЇ ДІЇ З ТРЕТИННИМ АМІНОМ

С. Плотиця^{1,2}, С. Писаревська³, О. Душна¹, Л. Дубенська^{1*}

¹ Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;

² ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок
вул. Донецька, 11, 79000 Львів, Україна;

³ Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Дорошенка, 41, 79000 Львів, Україна
e-mail: dubenskyu@gmail.com

Уперше показано отримання N-оксидів анестезуючих речовин місцевої дії бупівакаїну та димедролу та їхнє відновлення на р.к.е. Наведено оптимальні умови одержання N-оксидів бупівакаїну і димедролу за допомогою калій перокси-моносульфату (рН 8,5–9,0); $t_{\text{окс.}}=10$ хв) та умови їхнього відновлення (рН 5–6). Електрохімічний процес відновлення N-оксидів усіх досліджених речовин відбувається за однаковим механізмом: приєднання одного електрона з утворенням аніон-радикала і з подальшою реакцією протонізації (приєднання одного протона).

Ключові слова: полярографія, N-оксиди, місцеві анестетики, димедрол, бупівакаїн.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6001.191>

1. Вступ

Бупівакаїн (БВК), лідокаїн (ЛДК), мепівакаїн (МВК) та тримекаїн (ТМК) – місцеві анестетики (МА) групи амідів. Головним їхнім використанням є оборотне блокування функції нерва [1]. Однак за підвищених концентрацій у крові, коли рекомендована доза перевищена, у разі надто швидкого введення препарату чи внутрішньовенного введення зі швидкістю понад 3 мг/хв, а також у пацієнтів з повільним метаболізмом можуть виникати несприятливі побічні ефекти, зокрема алергічні реакції [2, 3]. Димедрол (ДМД) (дифенілгідраміну гідрохлорид) широко використовують як антигістамінний препарат, однак відомо також про його місцеву анестезуючу дію [4–7]. ДМД можна ефективно використовувати замість місцевих анестетиків амідної групи (наприклад, лідокаїну), які викликають алергічні реакції у пацієнтів [4, 5].

Спільним для усіх досліджених речовин є наявність у молекулах третинної аміногрупи. Раніше ми розробили методики полярографічного визначення МА на р.к.е. [8], яке ґрунтується на окисненні анестетиків калій пероксимоносульфатом. Під час хімічної реакції відбувається окиснення Нітрогену третинної аміногрупи до відповідних N-оксидів. Отримані продукти окиснення є аналітичними формами

полярографічного визначення МА на р.к.е. N-оксиди можуть утворюватися і в процесі метаболізму нітрогеновмісних фармацевтичних препаратів та алкалоїдів. Зокрема, N-оксиди хлорпромазину виявлено у сечі людей, які вживали хлорпромазин. До того ж, мікросоми печінки щурів перетворюють хлорпромазин до значних кількостей відповідного N-оксиду за допомогою ферментів. Виявлено, що N-оксиди деяких алкалоїдів можуть виявляти токсичний чи хронічний ефекти. Чимало N-оксидів пурину, введених підшкірно, можуть спричиняти рак. Гетероциклічні N-оксиди є потенційними канцерогенами. Однак у літературі немає достатніх досліджень стосовно механізмів їхнього відновлення і продуктів відновлення. Деякі автори пропонують біохімічне відновлення N-оксидів до “батьківських речовин” за участю специфічних ферментів та відновників у досить широких межах рН з максимумом за рН 6,2 [9]. Механізм електрохімічного відновлення є дещо іншим і передбачає утворення вільних радикалів [10, 11]. Тому мета нашої праці – дослідити процес отримання N-оксидів димедролу і бупівакаїну та механізм відновлення N-оксидів МА амідної групи та ДМД полярографічним методом.

Однією із суттєвих переваг ртутного краплинного електрода (р.к.е.) над іншими електродами, зокрема твердими, є висока повторюваність паралельних вимірювань. Досі не створено такого електрода, щоб перевершив р.к.е. за відтворюваністю результатів. Однак не всі визначувані речовини відновлюються в робочому діапазоні потенціалів ртутного електрода. Тому для визначення речовин, які не відновлюються на р.к.е. або відновлюються у далекій катодній ділянці потенціалів, чи коли межа виявлення аналіту надто велика і не задовольняє вимог до аналізу, використовують метод непрямої полярографії. Він ґрунтується на введенні в молекулу визначуваної речовини електрохімічно активних функціональних груп, за відновленням яких проводять подальше визначення.

2. Матеріали та методика експерименту

У роботі використовували субстанції бупівакаїну, лідокаїну, мепівакаїну та тримекаїну гідрохлоридів та димедролу з кількісним вмістом діючих речовин не менше ніж 99 %. Для приготування робочих розчинів стандартних зразків (РСЗ) точну наважку субстанції кількісно переносили в мірну колбу ємністю 100,0 мл, розчиняли у 70 мл дистильованої води, доводили об'єм до позначки за 20 °С і ретельно перемішували. Відбирали аліквоту 10,00 мл одержаного розчину, переносили у мірну колбу на 100 мл, доводили до позначки водою і ретельно перемішували. У такому разі концентрація робочого РСЗ становила 10^{-3} моль/л.

Як реагент, використовували комерційну потрійну сіль кислоти Каро – Оксон – $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (“extra pure”, ACROS ORGANICS). Активною речовиною є калій гідрогенпероксимоносультат (KHSO_5 , КПМС). Для приготування 10^{-2} М розчину КПМС наважку Оксону (розрахована наважка становить 307 мг) кількісно переносили в мірну колбу на 100,0 мл, розчиняли у 70 мл дистильованої води, перемішуючи, і доводили об'єм дистильованою водою до позначки.

Для приготування фосфатного буферного розчину розчиняли 15,0 г KH_2PO_4 (“ч.д.а.”) у 100–150 мл дистильованої води, за допомогою 2,5 моль/л розчину натрій гідроксиду доводили рН розчину до потрібного значення 9,0 (за рН-метром), об'єм розчину доводили до 250 мл дистильованою водою. Приготування робочих розчинів для полярографування: у мірні колби на 25,0 мл послідовно вводили аліквоти стандартного $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л розчину МА для одержання розчину заданої концентрації,

далі в кожен колбу додавали по 2 мл фосфатного буферного розчину з рН 9,0 і 2,5 мл 10^{-3} М КПМС, перемішуючи. Суміш витримували 5 хв, доводили рН до 3 (контролювали рН-метром), додаючи 1,25 мл 2,5 М розчину H_3PO_4 , та доводили об'єм дистильованою водою до позначки. Переносили розчин до електродолізера та реєстрували полярограми в інтервалі потенціалів від 0 до $-1,0$ В.

Використовували цифрову вольтамперометричну установку з триелектродною електролітичною коміркою (робочий ртутний краплинний електрод (р.к.е.), насичений каломелевий електрод порівняння (н.к.е.), платиновий допоміжний електрод). Характеристики р. к. е.: $m = 5,9 \cdot 10^{-4}$ г/с, $\tau_k = 10$ с у 0,2 М розчині NH_4Cl без накладання напруги поляризації. Потенціал накладали зі швидкістю $V = 0,5$ В/с. Точність вимірювання потенціалу становить 1 мВ. Невизначеність вимірювання струму – 0,1 % [12].

Розчинений кисень з електролітичної комірки усували очищеним аргеном упродовж 10–15 хв.

Значення рН контролювали потенціометрично рН-метром MV 870 DIGITALpH-MESSGERÄT з аргентумхлоридним електродом порівняння.

3. Результати досліджень та їх обговорення

3.1. Умови отримання та електрохімічне відновлення N-оксидів

БВК та ДМД

Раніше ми отримали N-оксиди ЛДК, МВК та ТМК, дослідили оптимальні умови їхнього отримання й електрохімічного відновлення на р.к.е. та розробили полярографічні методики визначення цих МА у лікарських засобах [8]. У цій праці ми демонструємо результати дослідження ще одного представника МА амідної групи БВК, а також ДМД. Опираючись на попередні результати [8], як середовище для підтримування рН розчину ми обрали фосфатний буфер, оскільки у разі його використання отримано дещо вищі струми відновлення N-оксидів. Найбільший кількісний вихід N-оксиду БВК отримуємо за рН 8,5. Оптимальним рН для окиснення ($\text{pH}_{\text{окс}}$) ДМД є в межах 9,0–9,3. Підкисленням реакційної суміші процес окиснення зупиняють й отриманий розчин полярографують. На кількісний вихід N-оксидів впливають також інші чинники, зокрема тривалість окиснення ($t_{\text{окс}}$) і співвідношення концентрацій БВК чи ДМД до КПМС ($C_{\text{БВК}}:C_{\text{КПМС}}$; $C_{\text{ДМД}}:C_{\text{КПМС}}$). Оптимальний час окиснення і концентрацію КПМС обирали так, щоб окиснилася максимальна кількість БВК чи ДМД. Однак надлишок КПМС не може бути надто великим, концентрація КПМС не повинна перевищувати 10^{-4} М, щоб не спотворити фонову лінію на полярограмах унаслідок відновлення КПМС. У табл. 1 наведено оптимальні умови отримання N-оксидів БВК та ДМД.

Для підкислення розчину ($\text{pH}_{\text{пол}}$) можна використовувати ацетатну, форміатну, хлоридну чи фосфатну кислоту. Найліпше – фосфатна кислота, оскільки у разі використання інших кислот з'являються у розчині аніони іншої природи, що може впливати на структуру подвійного електричного шару і, як наслідок, на характеристики відновлення деполаризатора. Залежності струму та потенціалу піків відновлення N-оксиду ДМД від рН на фоні фосфатного буферу та відповідні полярограми показано на рис. 1.

Оптимальний діапазон рН, де отримано найвище значення струму відновлення N-оксиду ДМД, це рН 5,0–6,0.

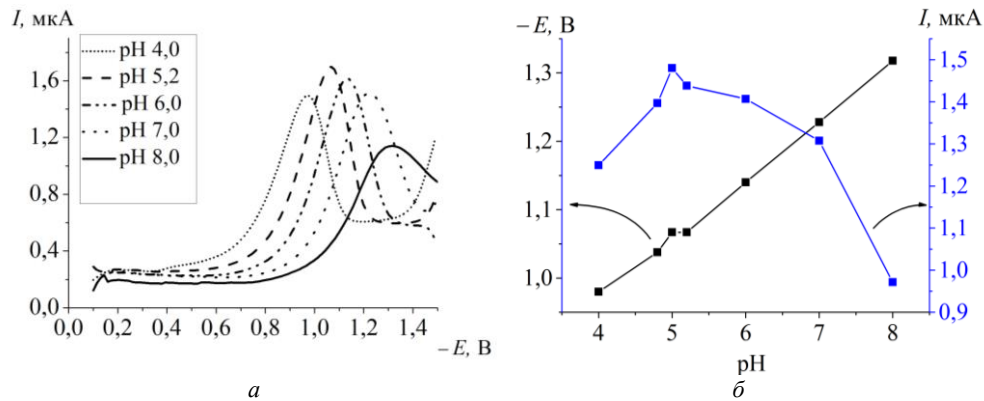


Рис. 1. Вплив $\text{pH}_{\text{пол}}$ на вигляд катодних полярограм (а) і на значення струму та потенціалу (б) відновлення N-оксиду ДМД на фоні фосфатного буферу, $C_{\text{ДМД}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{\text{КПМС}} = 10^{-4} \text{ M}$; $V = 0,5 \text{ V/s}$; $C_{\text{буф}} \sim 0,2 \text{ M}$

Fig. 1. The effect of pH on polarograms view (a) and on reduction current and potential (b) of N-oxide solution in DMD on phosphate buffer background, $C_{\text{DMD}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C_{\text{KPMs}} = 10^{-4} \text{ M}$; $V = 0,5 \text{ V/s}$; $C_{\text{buff.}} \sim 0.2 \text{ M}$

Таблиця 1

Оптимальні умови окиснення БВК та ДМД та отримання полярограм N-оксидів

Table 1

Optimal conditions for oxidation of BVK and DMD and obtaining of N-oxide polarograms

| Реагент | $\text{pH}_{\text{окс.}}$ | $t_{\text{окс.}}$, хв | $C_{\text{реагент}}:C_{\text{КПМС}}$ | $\text{pH}_{\text{пол.}}$ |
|---------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| БВК | 8,5 | 10 | $>2^*$ | 5–6 |
| ДМД | 9,0 | 10 | $>2^*$ | 5–6 |

*Концентрація КПМС не повинна перевищувати 10^{-4} M .

3.2. Механізм відновлення N-оксидів МА та ДМ

Відновлення N-оксидів МА та ДМД на р.к.е. є необоротним: реєструється лише один катодний пік. Потенціали піків відновлення для різних МА відрізняються, тому є можливою їхня якісна ідентифікація. Полегшується відновлення N-оксидів МА в ряді $\text{ЛДК} < \text{ТМК} < \text{МВК} < \text{БВК}$, що повністю узгоджується зі структурою самих МА.

Важливим критерієм для з'ясування особливостей електрохімічного процесу є зміна вольтамперометричних характеристик (струму, потенціалу) зі зміною швидкості розгортки напруги поляризації V (В/с). Потенціал піків відновлення N-оксидів МА та ДМД зсувається в катодну ділянку зі збільшенням швидкості розгортки V . Це свідчить про необоротний процес відновлення. Відповідно до рівняння Рендлса-Шевчика [13], для необоротних реакцій лінійна зміна струму із зміною $V^{1/2}$ (рис. 2) свідчить про дифузійно-контрольований електрохімічний процес. Крім того, невелике значення параметра a (0,2 та 0,55 мкА для БВК та ДМД, відповідно) у рівнянні прямої залежності $I_p = f(V^{1/2})$ свідчить про незначний вклад адсорбції N-оксидів МА та ДМД на р.к.е. (рівняння (1)):

$$\begin{aligned}
 I_p &= (0,20 \pm 0,01) + (0,73 \pm 0,01) \cdot V^{1/2} & R &= 0,9953 \text{ для БВК} \\
 I_p &= (0,55 \pm 0,02) + (0,56 \pm 0,02) \cdot V^{1/2} & R &= 0,9967 \text{ для ДМД}
 \end{aligned}
 \quad (1)$$

Залежність логарифму струму піків відновлення від логарифму швидкості розгортки напрути поляризації (рис. 2) також є лінійною зі значеннями тангенсів кутів нахилу для ДМД, близьких до теоретичного значення 0,5, що додатково підтверджує дифузійно-контрольований процес (рівняння (2)):

$$\begin{aligned} \log I_p &= -(0,025 \pm 0,001) + (0,384 \pm 0,006) \cdot \log V & R &= 0,9987 \text{ для БВК} \\ \log I_p &= -(0,104 \pm 0,004) + (0,528 \pm 0,009) \cdot \log V & R &= 0,9980 \text{ для ДМД} \end{aligned} \quad (2)$$

Значення тангенса кута нахилу логарифмічної залежності для БВК дещо менше від 0,5, що може свідчити про незначні кінетичні обмеження. Аналогічні залежності ми простежували раніше для інших анестетиків [8]. Крім того, значення струму відновлення N-оксидів БВК та ДМД практично не залежать від висоти ртутного стовпа, що також свідчить про кінетичну природу струму. Кінетичні обмеження можуть бути спричинені реакцією протонування функціональної групи, що зазнає перетворення на електроді.

Зі збільшенням $pH_{пол}$ відновлення МА та ДМД утруднюється: за $pH > 4$ потенціали піків відповідних похідних МА зміщуються в негативну ділянку потенціалів (рис. 1). Отже, в електрохімічній реакції беруть участь іони H^+ . Залежності $-E(V)$ від pH є лінійними й описуються рівняннями, наведеними в табл. 2. Значення параметра b цих рівнянь дає змогу оцінити співвідношення кількості протонів до кількості електронів, які беруть участь в електрохімічній реакції m_{H^+}/n [14]:

$$\frac{dE}{dpH} = \frac{2,3RT \cdot m_{H^+}}{\alpha nF},$$

де α – коефіцієнт перенесення заряду, який для повністю необоротних процесів дорівнює 0,5.

Для всіх досліджених речовин співвідношення кількості протонів до електронів, які беруть участь в електрохімічній реакції, є близьким до 1 (табл. 2).

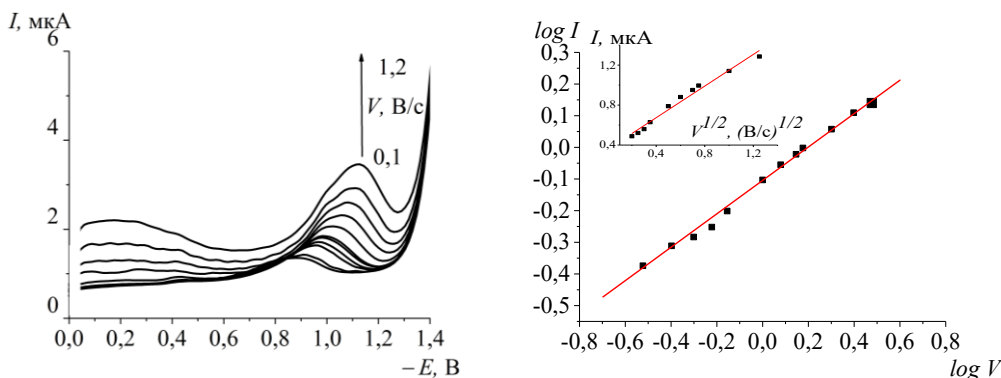


Рис. 2. Вплив швидкості розгортки V на вигляд катодних полярограм (а) та залежності $\log I$ від $\log V$ і I від $V^{1/2}$ (вставка) (б) відновлення N-оксиду ДМД на фоні фосфатного буферу:

$C_{ДМД} = 2 \cdot 10^{-5}$ М; $pH = 2,6$; $C_{КПМС} = 10^{-4}$ М; $C_{буф} \sim 0,2$ М

Fig. 2. The effect of scan rate on polarograms view (a) and dependences of $\log I$ on $\log V$ (б) and I vs. $V^{1/2}$ (inset) of N-oxide reduction in DMD on phosphate buffer background:

$C_{DMD} = 2 \cdot 10^{-5}$ М; $pH = 2,6$; $C_{KPMs} = 10^{-4}$ М; $C_{buff.} \sim 0,2$ М

Таблиця 2

Рівняння прямої для залежності E , В від рН

Table 2

The linear equations for dependence of E , V on pH

| Речовина | Межі рН | R | Рівняння прямої | m_{H^+}/n |
|----------|---------|--------|---|-------------|
| ЛДК | 4–8 | 0,9984 | $E=(0,06\pm 0,03)+(0,146\pm 0,005)\cdot \text{pH}$ | 1,20 |
| ТМК | 5–8 | 0,9980 | $E=-(0,21\pm 0,04)+(0,158\pm 0,006)\cdot \text{pH}$ | 1,34 |
| МВК | 4–7 | 0,9933 | $E=-(0,09\pm 0,06)+(0,12\pm 0,01)\cdot \text{pH}$ | 1,02 |
| БВК | 4–7 | 0,9890 | $E=-(0,12\pm 0,04)+(0,110\pm 0,008)\cdot \text{pH}$ | 0,93 |
| ДМД | 4–8 | 0,9967 | $E=(0,63\pm 0,01)+(0,085\pm 0,002)\cdot \text{pH}$ | 0,72 |

За значеннями потенціалів піка E_p та півпіка $E_{p/2}$ можна обчислити кількість електронів, які беруть участь в електрохімічній реакції відповідно до рівняння (3) [14]:

$$\alpha n = \frac{-47,7}{(E_p - E_{p/2})}, \quad (3)$$

де E_p , $E_{p/2}$ – потенціали піка та півпіка, відповідно, мВ.

У табл. 3 наведено результати обчислень кількості електронів (n) для рН, для яких визначено співвідношення m_{H^+}/n .

Таблиця 3

Результати обчислення кількості електронів (n), які беруть участь в електрохімічній реакції відновлення N-оксидів МА за різних рН, $C_{MA} = 5 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{KPMMS} = 10^{-3}$ М; $V = 0,5$ В/с

Table 3

The results of electron number calculations (n) participating in electrochemical reduction reaction of LA N-oxides at different pH, $C_{LA} = 5 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{KPMMS} = 10^{-3}$ М; $V = 0.5$ V/s

| Речовина | рН | n |
|----------|-----|------|
| ЛДК | 3,5 | 0,95 |
| | 4,0 | 0,99 |
| | 4,5 | 0,96 |
| | 5,0 | 0,96 |
| ТМК | 3,0 | 1,00 |
| | 4,0 | 0,92 |
| | 5,0 | 0,82 |
| | 6,0 | 0,86 |
| МВК | 7,0 | 0,90 |
| | 3,0 | 0,97 |
| | 4,0 | 1,00 |
| | 5,0 | 1,00 |
| БВК | 6,0 | 0,91 |
| | 7,0 | 0,93 |
| | 4,0 | 0,88 |
| | 4,6 | 0,92 |
| ДМД | 5,0 | 1,00 |
| | 5,5 | 0,97 |
| | 6,0 | 1,04 |
| | 4,0 | 0,88 |
| ДМД | 5,2 | 0,81 |
| | 6,0 | 0,65 |
| | 7,0 | 0,65 |
| | 7,0 | 0,65 |

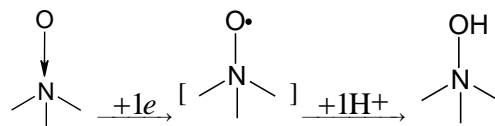
Відповідно до отриманих даних, участь в електрохімічній реакції відновлення N-оксидів усіх МА та ДМД бере один електрон та один протон.

У літературі [15, 16] наведено гіпотетичну схему полярографічного відновлення лідокаїну, в якому беруть участь два електрони, однак ніяких кількісних доказів двоелектронного відновлення не наведено. Інформації про механізм відновлення N-оксидів інших МА чи ДМД у літературі немає. Однак запропоновано можливі механізми відновлення N-оксидів інших речовин, зокрема 37 похідних індолу чи ді-N-оксидів похідних хіноксалін-2-карбоксаміду [10, 11].

Автори [10] проаналізували літературні дані, отримані в апротонних розчинниках для відновлення ді-N-оксидів, і результати, отримані методами циклічної вольтамперометрії та електронного парамагнітного резонансу (ЕПР). Запропонований ними механізм відновлення ді-N-оксидів похідних хіноксалін-2-карбоксаміду передбачає утворення аніон-радикалів за участю одного електрона й одного протона.

ЕПР і спектroeлектрохімічні дослідження також свідчать про перенесення одного електрона під час відновлення N-оксидів похідних індолу: у середовищі ацетонітрилу утворюється стабільний нітроксид радикал-аніон. У разі додавання невеликих кількостей води відновлення N-оксидів похідних індолу полегшується, що пояснено протонізацією нітроксид радикал-аніона [11]. Автори пропонують ЕС механізм відновлення, тобто приєднання одного електрона далі супроводжується реакцією протонізації за участю одного протона. В апротонних розчинниках аніон-радикал може залишатися стабільним. За наявності води аніон-радикал нестабільний і зазнає швидкого перетворення внаслідок приєднання одного протона. У водному середовищі за кислого рН більш імовірно видається, що реакція протонування Оксигену N-оксиду передує перенесенню електрона.

Одержані дані (m_n^+ і n) добре узгоджуються з наведеними у літературі. Отже, відновлення N-оксидів МА та ДМД на р.к.е. є одноелектронним і відбувається за схемою:



4. Висновки

Наявність третинної аміногрупи у молекулі ДМД та МА зумовлює подібність процесів їхнього окиснення калій пероксимоноссульфатом та відновлення на р.к.е. відповідних N-оксидів. Максимальний вихід N-оксидів МА та ДМД простежується у слаболужному середовищі, тоді як відновлювати на р.к.е. N-оксиди доцільно у слабокислому середовищі. На полярограмах відновлення усіх досліджених N-оксидів реєструється один необоротний катодний пік. Відновлення N-оксидів МА та ДМД контролювано дифузією з можливими незначними кінетичними обмеженнями, а вклад адсорбції є низьким. Електрохімічний процес відновлення досліджених N-оксидів є одноелектронним і супроводжується приєднанням одного протона.

1. *Ohshima T., Takayasu T.* Simultaneous determination of local anesthetics including ester-type anesthetics in human plasma and urine by gas chromatography– mass spectrometry with solid-phase extraction // *J. Chrom. B.* 1999. Vol. 726. P. 185–194. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00510-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00510-6)
2. *Suzuki O., Watanabe K.* Drugs and poisons in humans // *A Handbook of Practical Analysis.* Springer-Verlag Berlin; Heidelberg New York, 2005. P. 378–389.
3. *Meyler's Side Effects of Drugs* (sixteenth ed.), The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Elsevier Science, 2016.
4. *Pavlidakey P. G., Brodell E. E., Helms S. E.* Diphenhydramine as an alternative local anesthetic agent. // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2009. Vol. 2, No. 10. P. 37–40.
5. *Pollack Ch. V. Jr., Swindle G. M.* Use of diphenhydramine for local anesthesia in “Cane” sensitive patients. // *J. Emerg. Med.* 1989. Vol. 7. P. 611–614.
6. *Hung Ch.-H., Chu Ch.-Ch., Chen Y.-Ch.* et al. Spinal anesthesia with diphenhydramine and pheniramine in rats // *Europ. J. Pharm.* 2011. Vol. 673, No. 1–3. P. 20–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.019>
7. *Willett J., Reader Al., Drum M.* et al. The anesthetic efficacy of diphenhydramine and the combination diphenhydramine/lidocaine for the inferior alveolar nerve block // *J. Endodontics.* 2008. Vol. 34, No. 12. P. 1446–1450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.005>
8. *Plotycya S., Dubenska L., Blazhejevskij M.* et al. Determination of local anesthetics of amide group in pharmaceutical preparations by cyclic voltammetry // *Electroanalysis.* 2016. Vol. 28, No. 10. P. 2575 – 2581. DOI: <https://doi.org/10.1002/elan.201600134>
9. *Brodie B. B., J. R. Gillette.* Handbook of experimental pharmacology. V. XXVIII. Concepts in biochemical pharmacology. Part 2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1971.
10. *Reybier K., Nguyen T. H. Y., Ibrahim H.* et al. Electrochemical behavior of indolone-N-oxides: Relationship to structure and antiplasmodial activity // *Bioelectrochem.* 2012. Vol. 88. P. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2012.04.001>
11. *Moreno E., Pérez-Silanesa S., Gouravaram Sh.* et al. 1,4-Di-N-oxide quinoxaline-2-carboxamide: Cyclic voltammetry and relation between electrochemical behavior, structure and anti-tuberculosis activity // *Electrochim. Acta.* 2011. Vol. 56. P. 3270–3275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.01.030>
12. <http://chem.lnu.edu.ua/mtech/mtech.htm>
13. *Brett A. M. O., Brett C. M. A.* Electrochemistry Principles, Methods, and Applications, first ed. Oxford, New York; Oxford Science Publications, 1993.
14. *Levytska H. D., Dubenska L. O.* Electrochemical methods of analysis. Lviv: LNU I. Franko, 2011 (in Ukrainian).
15. *Oelschläger H., Hoffmann H.* Polarographische Bestimmung des Lidocains in Injektionslösungen // *Arch. Pharmaz.* 1966. Vol. 299. P. 1025–1030. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.19662991211>
16. *Hoffmann H.* Polarographische Bestimmung tertiärer Amine über ihre Aminoxide // *Arch. Pharmaz.* 1971. Vol. 305, No. 72. P. 254–258.

**ON MECHANISM OF REDUCTION ON DME OF SOME COMPOUNDS WITH
LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY N-OXIDES
CONTAINING TERTIARY AMINE**

S. Plotyca^{1,2}, S. Pysarevska³, O. Dushna¹, L. Dubenska^{1*}

¹ *Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine;*

² *SSRCI Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
Donetska Str., 11, 79000, Lviv, Ukraine;*

³ *Ivan Franko National University of Lviv,
Doroshenko Str., 41, 79000 Lviv, Ukraine
e-mail: dubensky@gmail.com*

It has been shown for the first time the obtaining of N-oxides of dymedrol (DMD) and bupivacaine (BVK). Bupivacaine is a local anesthetic of amide group. Dymedrol (diphenhydramine hydrochloride) is an antihistamine that reduces the effects of natural chemical histamine in the body. The N-oxides of DMD and BVK are formed during chemical oxidation with potassium peroxymonosulfate (KPMS). The first step was investigation of the optimal conditions for oxidation reaction to reach the maximum yield of final products (N-oxides). The investigated conditions were pH, time of oxidation and ratio of reagents. The needed time for oxidation of DMD and BVK is 10 min. At least two-fold excess of KPMS must be in the solution in recount to analyte concentration, but not higher than 10^{-4} M. The maximum concentration of BVK and DMD N-oxides was obtained in weakly basic medium (pH 8.5–9.3). The second step was optimization of conditions for polarographic reduction of BVK and DMD N-oxides on the dropping mercury electrode (DME). The best medium for electrochemical reduction was the medium of phosphate buffer solution with pH in the range 5–6. On polarograms it was observed only one irreversible peak in full pH range studied. The rate of electrochemical reaction is diffusion-controlled with weak adsorption of BVK, other local anesthetics (LA) (lidocaine, mepivacaine and trimecaine) and DMD N-oxides on DME surface confirmed by studying of effect of scan rates on polarograms characteristics. The reduction potentials of peak linearly depend on solution pH. Thus, the electrochemical reduction of LA and DMD N-oxides includes protonation reaction stage. Based on literature survey and our calculations it was suggested that reduction mechanism of BVK and DMD N-oxides consist in monoelectron transfer resulting in anion-radical formation proceeding one proton adjunction.

Keywords: polarography, N-oxides, local anesthetics, dymedrol, bupivacaine.

Стаття надійшла до редколегії 29.10.2018

Прийнята до друку 23.01.2019