

## КІНЕТИКА ТА МЕХАНІЗМ РЕАКЦІЇ N-ОКИСНЕННЯ ХІНІНУ СУЛЬФАТУ ДИПЕРОКСИСЕБАЦИНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Блажеєвський М.Є., Криськів О.С., Мороз В.П., Коретнік О.І.  
*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*  
[blazejowski@ukr.net](mailto:blazejowski@ukr.net)

**Вступ.** Хінін – головний алкалоїд кори хінного дерева, якому притаманна жарознижувальна, протималярійна, аналгетична, протизапальна та протиракова дія. Це *L*-стереоізомер хінідину, що характеризується гірким смаком. Хінін був першим протималярійним лікарським засобом, який продовжують ефективно використовувати у критичних ситуаціях при тропічній малярії, особливо зважаючи на швидке виникнення резистентності малярійних плазмодіїв (*Plasmodium falciparum*) до більшості новітніх препаратів. Хінін також входить до складу деяких безалкогольних напоїв, зокрема, безалкогольного газованого напою – тоніку. Структурна формула хініну сульфату наведена на рис. 1.

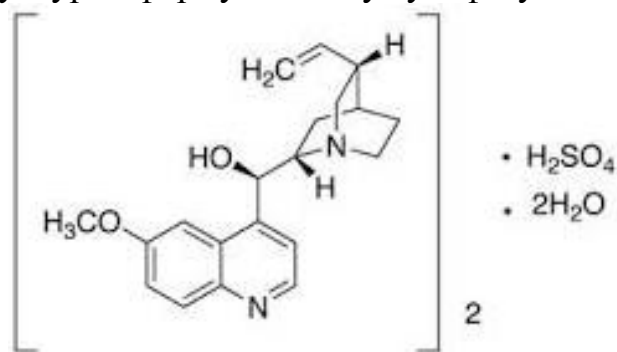


Рис. 1 Структурна формула хініну сульфату

**Мета.** Дослідити стехіометрію та з'ясувати механізм реакції *N*-оксидації хініну сульфату дипероксисебаціновою кислотою у водному середовищі в інтервалі рН 7,5-9,2 та ідентифікувати продукт реакції методами препаративної хімії.

**Матеріали та методи.** Хініну сульфат дигідрат фармакопейної чистоти; Емпірична формула:  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ ; Молекулярна маса: 783,0 г/моль. Дипероксисебацінову кислоту добували за методом Сверна: за реакцією надлишку 50%  $H_2O_2$  з відповідною дикарбоною кислотою в присутності сульфатної кислоти. Кінетичні вимірювання проводили при  $293 \pm 0,2$  К. Реакцію алкалоїду хініну сульфату з ДПСК проводили у фосфатних буферних розчинах, спостерігаючи за зниженням концентрації ДПСК шляхом йодометричного титрування в умовах  $[ДПСК] > [Хінін]$ . Ізольований продукт був ідентифікований методом ТШХ з використанням суміші метанол-ацетон 1:1 як рухомої фази і пластин силікагелю Merck, а також УФ-, ІЧ- спектроскопії.

**Результати та їх обговорення.** Методом йодометричного титрування вивчена кінетика реакції *N*-оксидації хініну сульфату дипероксисебаціновою кислотою,  $(CH_2)_8(CO_3H)_2$  (ДПАСК) залежно від рН середовища. За умов невеликого надлишку окисника кінетика реакції задовільно описується кінетичним рівнянням другого порядку. За лінійними залежностями у напівлогарифмічних координатах  $\lg c_t / [c(Am) - 2(c_0 - c_t)]$  – час знайдені

спостережувані константи швидкості реакції другого порядку та побудований графік залежності  $k_{\text{спост}}$  від рН з максимумом при рН 8,3. Показано, що на один моль хініну витрачається один 0,5 моль ДПСК. Лінійна залежність спостережуваної  $k_{\text{спост}}$  від добутку мольних часток основи хініну та суми мольних часток протонованої форми ДПСК та її моноаніону,  $\alpha\text{Am}$  ( $\alpha \text{H}_2\text{An} + \alpha\text{HAN}^-$ ), свідчить про участь саме цих реакційноздатних частинок в перехідному стані процесу та підпорядкуванні кінетики реакції механізму специфічного кислотно-основного каталізу.

У продукті було виявлено одну пляму, яка має нижче значення  $R_f$  ( $R_f = 0,3$ ), ніж у хініну ( $R_f = 0,5$ ). Це вказує на те, що був синтезований більш полярний продукт. Крім того, температура топлення продукту становила 133–134°C, що відповідає хінін-*N*-оксиду. ІЧ-спектр ідентифікує коливання  $\text{N}^+-\text{O}^-$  при хвильовому числі 1238  $\text{cm}^{-1}$ . УФ-спектр показав два основних піки при довжині хвилі 235 нм і 334 нм. Вони характерні для ароматичного резонансу хіноліну та забороненого переходу неподіленої пари електронів третинного Нітрогену. Усі спектроскопічні дані, а також дані порівняння з літературою свідчать, що продукт є хінін-*N*-оксидом. Отже, процес взаємодії Хініну з ДПСК може бути представлений схемою (Рис. 2):

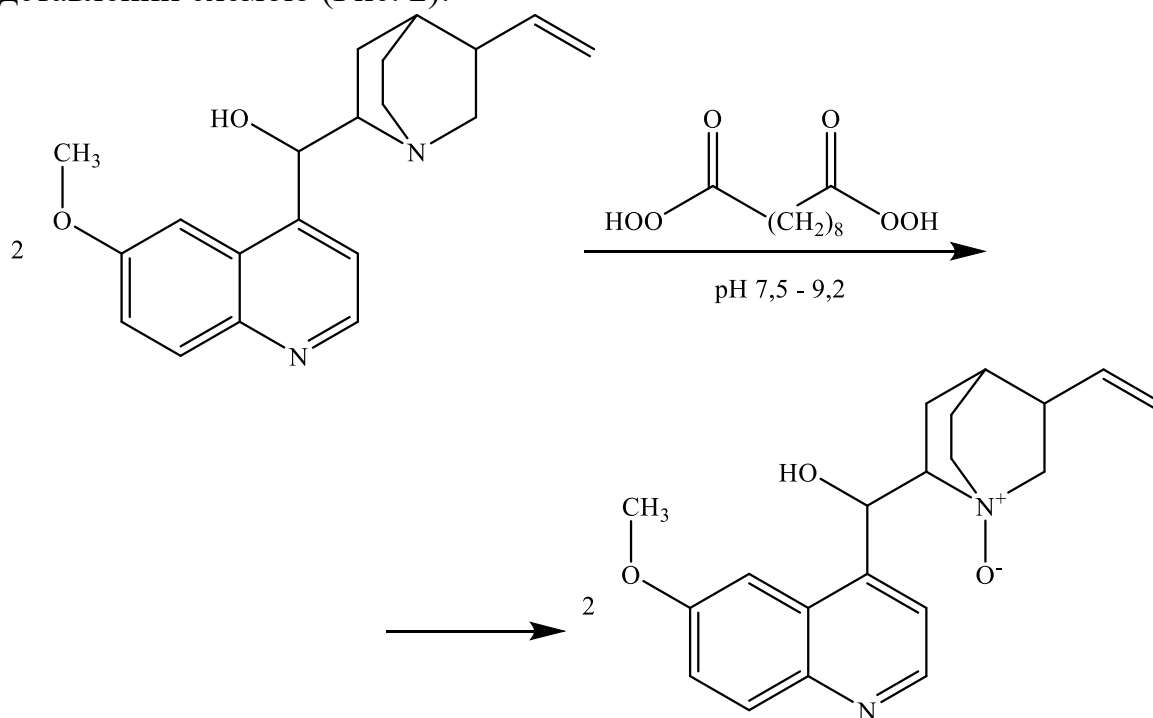


Рис. 2 Схема процесу взаємодії Хініну з ДПСК

**Висновки.** Методом кінетики на прикладі дипероксисебацінової кислоти показано, що взаємодія дипероксикарбонових кислот з алкалоїдом хініном сульфатом у водному середовищі відбувається кількісно за механізмом нуклеофільного заміщення  $\beta$ -пероксидного атому Оксигену пероксикислоти з утворенням відповідного *N*-оксиду, а кінетика реакції підпорядковується загальним закономірностям специфічного кислотно-основного каталізу.