

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ МЕТИМАЗОЛА НА СТЕКЛОУГЛЕРОДНОМ ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ Au–C

© 2021 г. Ж. Лиу<sup>a</sup>, Л.-Т. Ма<sup>a</sup>, А.-С. Лин<sup>a</sup>, М. Лв<sup>a</sup>, Ф.-Д. Кон<sup>a, \*</sup>, Ж. Ван<sup>a, \*\*</sup>

<sup>a</sup> Медицинский Университет Жинин, Жичжао, 276826 КНР

\*e-mail: jykfd@126.com

\*\*e-mail: wangjun@mail.jnmc.edu.cn

Поступила в редакцию 22.04.2020 г.

После доработки 14.07.2020 г.

Принята к публикации 03.09.2020 г.

Наночастицы Au/XC-72 были приготовлены с помощью полиольного процесса при воздействии СВЧ-излучения и использованы в качестве активного материала для определения метимазола. Электрод, модифицированный наночастицами Au/XC-72, демонстрирует прекрасную электрокаталитическую активность в реакции электроокисления метимазола. На циклических вольтамперограммах метимазола имеется две пары хорошо выраженных квазиобратимых окислительно-восстановительных пика тока. Окисление метимазола на электроде, модифицированном наночастицами Au/XC-72, – это одноэлектронный процесс, контролируемый диффузией. Для определения метимазола использована амперометрия при заданном потенциале. Получена линейная зависимость анодного тока от концентрации метимазола в области концентраций 19.9–100.91 мкМ.

**Ключевые слова:** метимазол, нанокатализатор, вольтамперометрическое поведение

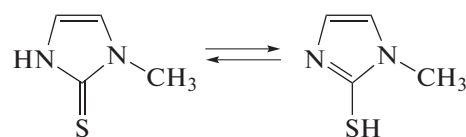
**DOI:** 10.31857/S042485702104006X

### ВВЕДЕНИЕ

Метимазол (1-метил-2-меркаптоимидазол), известный также как табазол, – это одно из анти-тиреоидных средств на основе тиомочевины, применяемое при лечении гипертиреоза (синдрома, обусловленного повышением активности щитовидной железы). Сообщалось [1, 2], что метимазол может вызывать некоторые побочные эффекты, обусловленные его таутомерией (рис. 1), такие как раздражение кожи, повреждение лейкоцитов, ослабление вкуса и обоняния, аллергия и фарингит, сопровождающиеся лихорадкой, а в редких случаях – цирроз печени и нефрит. Поэтому очень важно разработать чувствительный метод определения содержания метимазола. Традиционный метод такого определения, согласно Chinese Pharmacopoeia, – это метод замещения с нейтрализацией [3], осаждение нитрата серебра. Однако, такое определение весьма сложно и времязатратно, подвержено помехам со стороны многочисленных веществ и представляет трудности при определении конечной точки. В настоящее время основными способами обнаружения метимазола являются: жидкостная хроматография высокого разрешения [4], высокоскоростной капиллярный электрофорез [5], спектрофотометрия [6] и хроматографический анализ

[7, 8]. Однако у них много недостатков, таких как трудоемкость и большая продолжительность полного цикла анализа. Так что необходим высокоэффективный метод определения метимазола, отвечающий на запросы фармацевтики.

Недавно для определения метимазола был применен электрохимический метод. Его преимущества – простота, быстрота, дешевизна, легкость операций и высокая чувствительность [9–20]. Насколько нам известно, имеется очень мало публикаций относительно электроаналитического определения метимазола на обычных твердых электродах с чистой поверхностью, таких как платина [9], допированный фтором оксид олова [10] и стеклоуглерод [11]. Причина этого, по-видимому, в том, что непосредственному электроокислению сульфгидрильной группы (–SH) метимазола может препятствовать высокое анодное



**Рис. 1.** Таутомерные структуры метимазола.

перенапряжение и, как следствие, низкий вольт-амперометрический ток. Для того, чтобы получить более чувствительный электрический сигнал, были затрачены большие усилия [12–20] в поисках новых материалов для модифицирования электродов, которые бы облегчили окисление метимазола и повысили чувствительность его определения.

Насколько нам известно, в литературе редко рассматривается электрохимическое поведение метимазола на наночастицах Au или содержащих их композитах. В настоящей работе приготовлены наночастицы Au на саже XC-72, которые были использованы в качестве активного материала для определения метимазола. Использованный нами электрохимический метод позволил получить и исследовать линейное соотношение между концентрацией метимазола и токовым откликом. Показано, что нанокатализатор Au/XC-72 позволяет получить хороший электрохимический отклик метимазола с высокой чувствительностью и разработать метод определения метимазола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### *Реактивы и оборудование*

$\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  была приобретена у компании Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd. (Шанхай, КНР). Порошок чистого метимазола был приобретен у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. (Шанхай, КНР), сажа Vulcan XC-72 – у компании Carbot (Шанхай, КНР), а раствор нафтона (5.0 вес. %) – у компании Dupond (США). Все остальные реактивы в настоящей работе имели квалификацию “ч. д. а.” и использовались без дополнительной очистки. Все растворы готовили на сверхчистой воде (MilliQ Milipore, 18.2 МОм см).

Все вольтамперометрические измерения выполнены на электрохимическом комплексе CN1760E (Шанхай, КНР). Все эксперименты проводили в трехэлектродной электрохимической ячейке. Рабочим был стеклоуглеродный электрод, с чистой поверхностью или модифицированный, с площадью поверхности  $0.07065 \text{ см}^2$ ; вспомогательный электрод – платиновая пластинка; насыщенный каломельный электрод (НКЭ) служил электродом сравнения.

Все эксперименты выполнены при комнатной температуре.

### *Приготовление нанокатализатора Au/XC-72*

Катализатор из наночастиц Au/XC-72 был приготовлен с помощью полиольного процесса при воздействии СВЧ-излучения [18, 21]. Вкратце, 80 мг сажи Vulcan XC-72 диспергировали под действием ультразвука в 20 мл глицерина и 5 мл изопропанола в течение 1 ч. Затем в полученный раствор добавляли 10 мл глицерина и 2.5 мл изо-

пропанола за 40 мин при интенсивном помешивании. После этого к смеси добавляли 2.1 мл  $0.04853 \text{ M}$  раствора  $\text{HAuCl}_4$ /этиленгликоль, 10 мл глицерина и 2.5 мл изопропанола и перемешивали в течение 1 ч. Величину pH доводили до 12, прибавляя по каплям  $0.5 \text{ M}$  раствор  $\text{NaOH}$ /этиленгликоль. После перемешивания в течение 3 ч, при пробурливании азота в течение 15 мин, смеси давали прореагировать в СВЧ-реакторе за 60 с при  $135^\circ\text{C}$ . После остывания раствора до комнатной температуры величину его pH устанавливали между 2 и 3 с помощью  $0.5 \text{ M}$  раствора  $\text{HNO}_3$ , за чем следовало перемешивание в течение 12 ч. Смесь фильтровали, осадок промывали сверхчистой водой, затем сушили в вакуумной печи при  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. В итоге получали продукт, наночастицы Au/XC-72.

### *Приготовление стеклоуглеродного электрода, модифицированного Au/XC-72*

Перед модифицированием стеклоуглеродный электрод с чистой поверхностью полировали пастой оксида алюминия (зерно 50 нм) до зеркального блеска, затем промывали абсолютным спиртом и сверхчистой водой в ультразвуковой ванне в течение 30 с и сушили. 2.0 мг наночастиц Au/XC-72 диспергировали в 100 мкл водно-спиртовой смеси (1 : 1 по объему) в ультразвуковой ванне для получения однородных “чернил”. Каплю (5 мкл) “чернил” наносили на поверхность свежеприготовленного стеклоуглеродного электрода, после чего добавляли к ней 5 мкл раствора нафтона (0.5 вес. %) в этаноле для фиксации на поверхности стеклоуглерода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Характеристики наночастиц Au/XC-72*

На рис. 2 дана рентгеновская дифрактограмма наночастиц Au/XC-72 в интервале  $2\theta$  от  $15^\circ$  до  $90^\circ$ . Широкие дифракционные пики при  $25.01^\circ$  и  $43.17^\circ$  относятся к саже Vulcan XC-72. Узкие дифракционные пики при  $38.21^\circ$ ,  $44.55^\circ$ ,  $65.04^\circ$ ,  $77.93^\circ$  и  $83.22^\circ$  хорошо сочетаются с плоскостями {111}, {200}, {220}, {311} и {222} Au (JCPDS card No. 65-2870), указывая на существование единственной гранецентрированной (fcc) кубической кристаллографической структуры. Расстояние  $d$  равняется приблизительно  $2.354 \text{ \AA}$ , а средний размер кристаллитов, вычисленный по дифракционному пику плоскости {111} с использованием уравнений Брэгга и Шеррера, – около  $6.640 \text{ нм}$ .

### *Вольтамперометрическое поведение метимазола*

На рис. 3а показаны циклические вольтамперограммы метимазола на стеклоуглеродных элект-

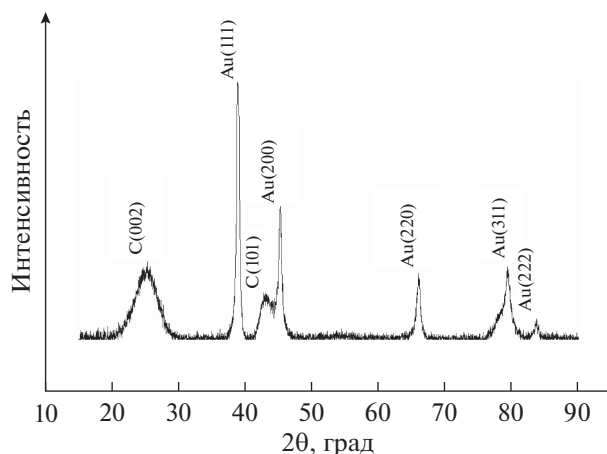


Рис. 2. Рентгеновская дифрактограмма наночастиц Au/XC-72.

тродах, с чистой поверхностью и модифицированном наночастицами Au/XC-72, в фосфатном буферном растворе (pH 6.98) с KCl в качестве индифферентного электролита. Из рис. 3а видно, что в чистом фосфатном буферном растворе (кривая 3) и на электроде с чистой поверхностью (кривая 2) не наблюдается сколько-нибудь выраженных пиков тока. Однако на электроде, модифицированном наночастицами Au/XC-72, видны две пары хорошо выраженных окислительно-восстановительных пика тока метимазола (кривая 1). Анодные пики расположены при потенциалах 0.204 и 0.511 В, катодные – при 0.091 и 0.480 В. Значения  $\Delta E_p$  для этих двух пар пиков равняются, соответственно, 113 и 31 мВ, отношение окислительного и восстановительного пиковых токов ( $I_{pa}/I_{pc}$ ) равно 1.13 (т.е., приблизительно, 1), и это указывает на то, что рассматриваемый процесс – квазиобратимый. Если сравнить стеклоглеродный электрод, модифицированный наночастицами Au/XC-72, с электродом с чистой поверхностью, то видно, что вольтамперометрический отклик метимазола на модифицированном элект-

Таблица 1. Линейное соотношение между пиковыми токами и скоростью развертки потенциала и корнем квадратным из скорости развертки потенциала

$I_{pa}-v$	$R^2$ 0.9799	Линейное уравнение $I_{pa} = 0.1305v + 1.9672$
$I_{pa}-v^{1/2}$	$R^2$ 0.9942	Линейное уравнение $I_{pa} = 2.6297v^{1/2} - 10.0304$
$I_{pc}-v$	$R^2$ 0.9603	Линейное уравнение $I_{pc} = 0.1538v + 1.1604$
$I_{pc}-v^{1/2}$	$R^2$ 0.9790	Линейное уравнение $I_{pc} = 3.1057v^{1/2} - 13.0343$

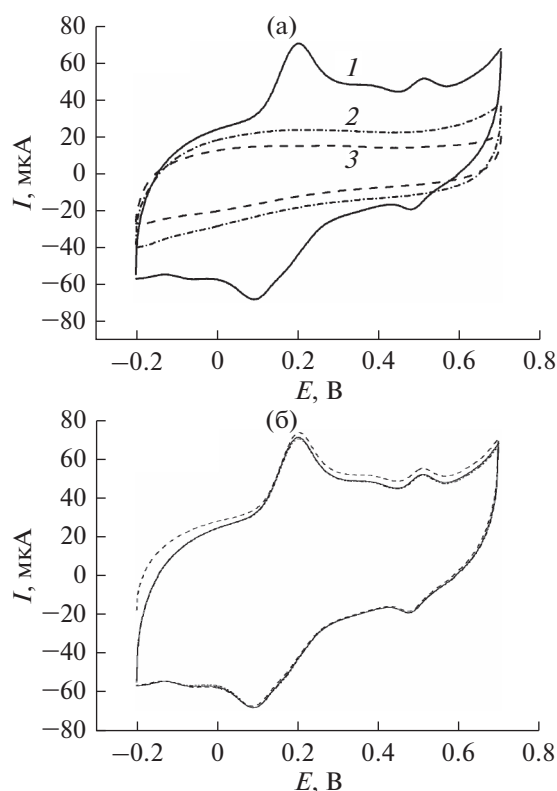
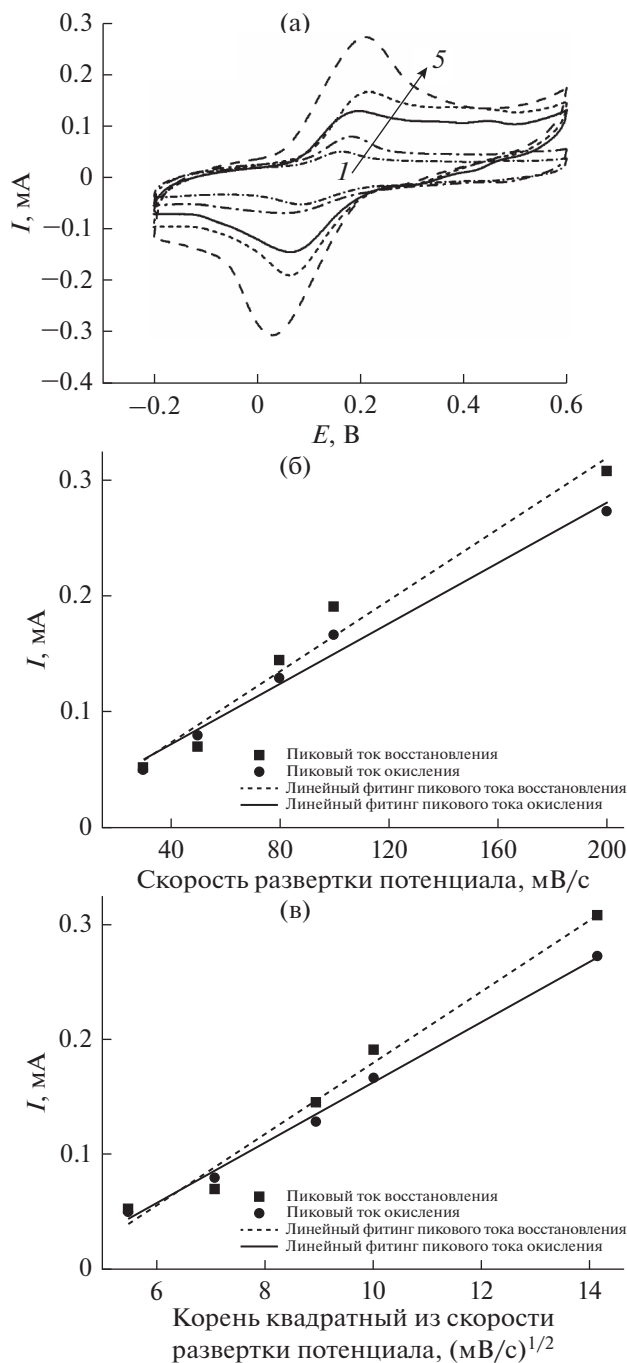


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы 100 мкМ метимазола, снятые при скорости развертки потенциала  $50 \text{ мВ с}^{-1}$  в фосфатном буферном растворе на различных электродах (а); (б) первые три последовательно снятые вольтамперограммы метимазола.

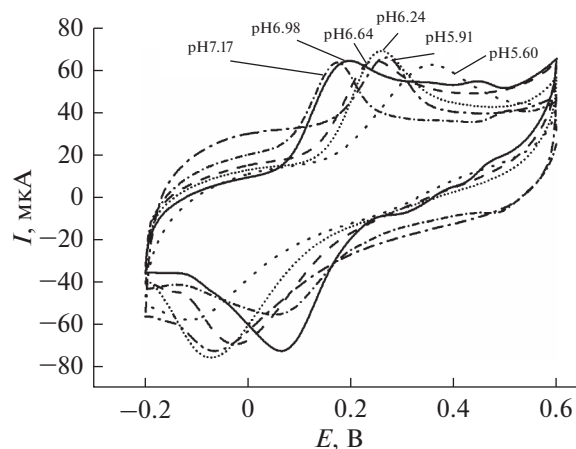
троду гораздо сильнее, а резкий анодный пик при 0.204 указывает на то, что наночастицы Au – эффективный катализатор электроокисления метимазола. Из рис. 3б видно, что пиковый ток окисления слегка уменьшается после первого скана, а затем остается практически неизменным, что может быть связано с некоторым деактивированием электрода после первого цикла.

Для лучшего понимания механизма окисления метимазола на стеклоглеродном электроде, модифицированном наночастицами Au/XC-72, мы снимали циклические вольтамперограммы 100 мкМ раствора метимазола при различной скорости развертки потенциала (рис. 4а). Кривые 1–5 соответствуют скоростям развертки потенциала, соответственно, 30, 50, 80, 100 и 200 мВ/с. Ясно, что токи процессов и окисления, и восстановления увеличиваются с ростом скорости развертки потенциала. При этом получены линейные зависимости между величинами тока ( $I_{pa}$  и  $I_{pc}$ ) и скорости развертки потенциала ( $v$ ), а также корня квадратного из скорости развертки потенциала ( $v^{1/2}$ ) (рис. 4б и 4в); соответствующие данные приведены в табл. 1. Как следует из рисунка и таблицы, графики токов ( $I_{pa}$  и  $I_{pc}$ ) в зависимости от ско-



**Рис. 4.** (а) Циклические вольтамперограммы 100 мкМ метимазола, снятые при различной скорости развертки потенциала в фосфатном буферном растворе (рН 6.98); (б) график зависимости пиковых токов от скорости развертки потенциала; (в) график зависимости пиковых токов от корня квадратного из скорости развертки потенциала.

рости развертки потенциала ( $v$ ), а также в зависимости от корня квадратного из скорости развертки потенциала ( $v^{1/2}$ ) показывают хорошую линейность. Пиковые токи пропорциональны скорости



**Рис. 5.** Циклические вольтамперограммы 100 мкМ метимазола, снятые при значениях рН от 5.60 до 7.17 при скорости развертки потенциала 50 мВ с<sup>-1</sup> в фосфатном буферном растворе.

развертки потенциала или корню квадратному из скорости развертки потенциала. Коэффициент корреляции ( $R^2$ ) для зависимости  $I_{pa}$  от корня квадратного из скорости развертки потенциала ( $v^{1/2}$ ) достиг 0.9942, что указывает на то, что электродная реакция контролируется главным образом диффузией. Для того, чтобы получить информацию о числе перенесенных электронов ( $n$ ) в процессе окисления метимазола, мы определяли величину  $n$ , используя следующее уравнение при комнатной температуре (25°C):

$$W_{1/2} = \frac{2.24}{\alpha n F} = \frac{62.5}{\alpha n}$$

Здесь  $W_{1/2}$ , полуширина пика тока окисления на циклической вольтамперограмме, равняется 95 мВ. Обычно принимают значение коэффициента переноса  $\alpha$  квазиобратимых реакций равным 0.5 [23]. Тогда получаем значение  $n$  ( $1.32 \approx 1$ ). Таким образом, окисление метимазола на электроде, модифицированном Au/XC-72, – это процесс переноса одного электрона. Мы также исследовали влияние величины рН фосфатного буферного раствора (рис. 5). С ростом рН потенциал анодного пика тока сдвигается к отрицательным значениям, а катодного – к положительным, указывая на то, что в электродном процессе участвуют протоны.

В настоящее время появляется ограниченное число публикаций, относящихся к электрохимическому поведению метимазола на наночастицах Au или их композитах. Идентифицирован механизм реакций, соответствующих пикам окислительно-восстановительного тока. На основе вышеприведенных данных и результатов аналогичных предшествующих исследований окисления метимазола на различных электродах [2, 11, 13, 15,

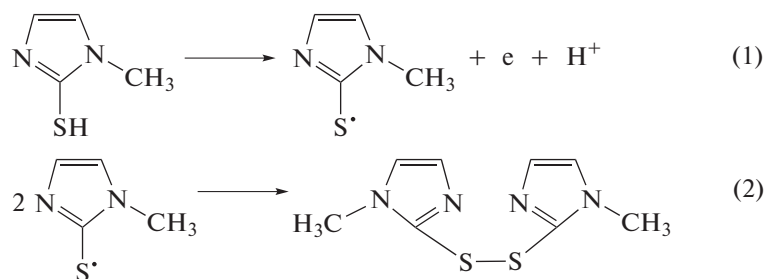


Рис. 6. Предлагаемый механизм окисления метимазола на наночастицах Au.

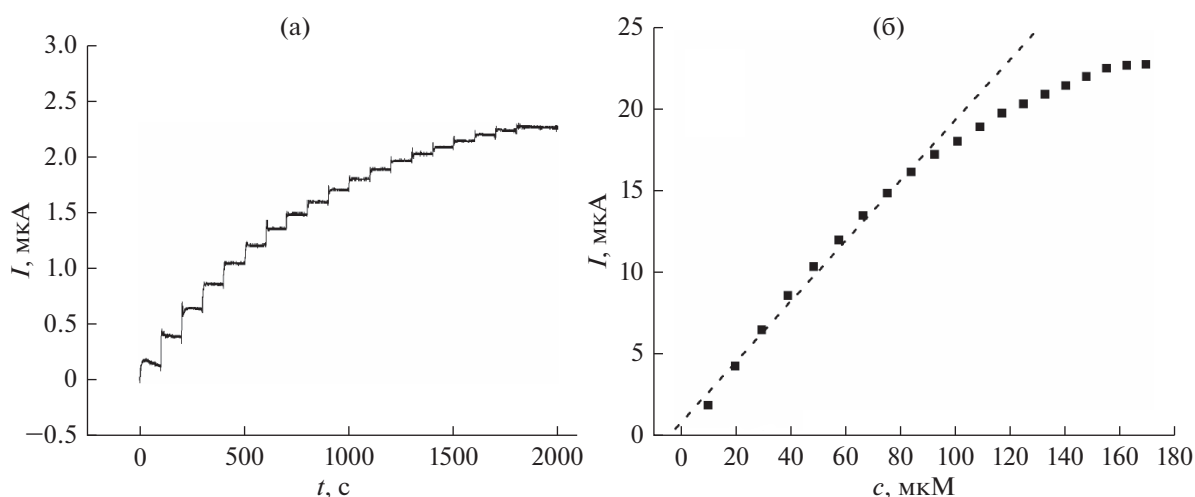


Рис. 7. Амперометрический отклик метимазола на электроде, модифицированном Au/XC-72 (а); калибровочная кривая, построенная на основе амперограмм (б).

20–22, 24, 25] мы заключили, что эта реакция – двухстадийная. Первая стадия, как показано на рис. 6, – это окисление сульфгидрильной группы в таутомерных структурах метимазола, молекула которого теряет один электрон и дает радикал с серой в центре, что соответствует окислительно-восстановительным пикам тока на циклических вольтамперограммах при, приблизительно, 0.2 В. Вторая стадия – это реакция двух таких радикалов между собой с образованием дисульфидного мостика между двумя молекулами метимазола, что соответствует окислительно-восстановительным пикам при, приблизительно, 0.5 В.

*Калибровочное уравнение  
для определения метимазола*

Поскольку метод амперометрии при фиксированном потенциале проще и обычно чувствительнее циклической вольтамперометрии [15, 20], то для определения метимазола мы использовали именно амперометрический метод (снятие кривых  $i-t$ ). Был выбран фиксированный потенциал

0.20 В (НКЭ). Записывали токовый отклик во времени после добавления через каждые 100 с 1 мл 1.0 М раствора метимазола к фосфатному буферному раствору, содержащему 10 мкМ метимазол. Как показано на рис. 7а, после каждого добавления метимазола наблюдается ясный токовый отклик, который указывает на то, что электрод, модифицированный Au/XC-72, быстро и с большой чувствительностью откликается на метимазол. Токовый отклик (рис. 7а) был отложен на графике против концентрации метимазола (рис. 7б). Видно, что между этим током и концентрацией метимазола существует линейная связь в области 19.9–100.91 мкМ, с уравнением линейной регрессии  $y = 0.1849x + 0.7979$  ( $R^2 = 0.9899$ ). Наименьшая определяемая концентрация, основанная на отношении сигнал : шум ( $S/N = 3$ ), равняется 6.12 мкМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наночастицы Au были приготовлены с помощью полиольного процесса при воздействии

СВЧ-излучения и использованы в качестве активного материала для определения метимазола. На циклических вольтамперограммах метимазола имеется две пары хорошо выраженных квази-обратимых окислительно-восстановительных пиков тока. Окисление метимазола на наночастицах Au – это одноэлектронный процесс, контролируемый диффузией. Получена линейная зависимость анодного тока от концентрации метимазола в области концентраций 19.9–100.91 мкМ, с уравнением линейной регрессии  $y = 0.1849x + 0.7979$  ( $R^2 = 0.9899$ ). Электрод, модифицированный наночастицами Au, демонстрирует прекрасную электрокаталитическую активность в окислении метимазола.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Настоящее исследование получило финансовую поддержку от Фонда поддержки исследований преподавателей Медицинского Университета Жинин (№ JY2016KJ038Y), Национальной инновационной учебной программы для студентов колледжей (№ 201710443002), Фонда научно-исследовательских стартапов Медицинского Университета Жинин, Проекта провинции Шандун Научно-технологической программы высшего образования (№ J18KA093) и программы усовершенствования исследователей Фонда естественных наук Медицинского Университета Жинин (№ JYP201730).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karim-Nezhad, G., Khorablou, Z., and Dorraji, P.S., A promising electrochemical sensing platform based on copper nanoparticles-decorated polymer in carbon nanotube electrode for monitoring methimazole, *J. Iranian Chem. Soc.*, 2018, vol. 15, p. 905.
- Seyidahmet, S., Dömez, F., and Yardim, Y., Simple, rapid and sensitive electrochemical determination of antithyroid drug methimazole using a boron-doped diamond electrode, *J. Iranian Chem. Soc.*, 2019, vol. 16, p. 913.
- Chinese Pharmacopoeia Commission, *Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 edition, 2nd part)*, Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 2015, p. 220.
- Pan, M.F., Wang, J.P., and Fang, G.Z., Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymer and its application as SPE enrichment sorbent for determination of trace methimazole in pig samples using HPLC-UV, *J. Chromatogr. B*, 2010, vol. 878, p. 1531.
- Altria, K.D., Determination of drug-related impurities by capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A*, 1996, vol. 735, p. 43.
- Da Silva, J.C., Suarez, W.T., and Franco, M.O.K., Flow injection spectrophotometric determination of methimazole in pharmaceuticals using a charge transfer complex Cu(I) a euro neocuproine, *J. Anal. Chem.*, 2018, vol. 73, p. 243.
- Kuśmieriek, K. and Bald, E., Determination of methimazole in urine by liquid chromatography, *Talanta*, 2007, vol. 71, p. 2121.
- Amjadi, M., Hallaj, T., and Asadollahi, H., Facile synthesis of carbon quantum dot/silver nanocomposite and its application for colorimetric detection of methimazole, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, vol. 244, p. 425.
- Aslanoglu, M. and Peker, N., Potentiometric and voltammetric determination of methimazole, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2003, vol. 33, p. 1143.
- Molero, L., Faundez, M., and Del Valle, M.A., Electrochemistry of methimazole on fluorine-doped tin oxide electrodes and its square-wave voltammetric determination in pharmaceutical formulations, *Electrochim. Acta*, 2013, vol. 88, p. 871.
- Jalali, F. and Hatami, Z., Fast electrocatalytic determination of methimazole at an activated glassy carbon electrode, *Iranian J. Pharm. Reactions*, 2016, vol. 15, p. 735.
- Wang, Y.Z., Electrochemical determination of methimazole based on the acetylene black/chitosan film electrode and its application to rat serum sample, *Bioelectrochemistry*, 2011, vol. 81, p. 86.
- Kutluay, A. and Alslanoglu, M., Multi-walled carbon nanotubes/electro-copolymerized cobalt nanoparticles-poly (pivalic acid) composite film coated glassy carbon electrode for the determination of methimazole, *Sens. Actuat. B: Chem.*, 2012, vols. 171–172, p. 1216.
- Norouzi, P., Gupta, V.K., and Larijani, B., A new methimazole sensor based on nanocomposite of CdS NPs-RGO/IL-carbon paste electrode using differential FFT continuous linear sweep voltammetry, *Talanta*, 2014, vol. 127, p. 94.
- Dorraji, P.S. and Jalali, F., Sensitive amperometric determination of methimazole based on the electrocatalytic effect of rutin/multi-walled carbon nanotube film, *Bioelectrochemistry*, 2015, vol. 101, p. 66.
- Nisanci, F.B. and Yilmaz, B., Electrochemically grown bismuth(III) oxide nanoparticles on gold as sensor for quantification of methimazole, *Rev. Roumaine Chimie*, 2018, vol. 63, p. 941.
- Nezhadali, A., Mehri, L., and Shadmehri, R., Determination of methimazole based on electropolymerized-molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite sensor, *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.*, 2018, vol. 85, p. 225.
- Chen, S., Liu, J., and Shi, M.J., Preparation of Au@Ir/C as sensor for methimazole detection, *Interaction J. Electrochem. Sci.*, 2018, vol. 13, p. 8551.

19. Hu, M., Chen, Z.P., and Chen, Y., Quantification of methimazole in plasma and tablet samples by surface enhanced Raman spectroscopy in combination with multiplicative effects model, *Chin. J. Analyt. Chem.*, 2015, vol. 43, p. 759.
20. Saleh, T.A., Al-Shalalfeh, M.M., and Ai-Saadi, A.A., Silver nanoparticles for detection of methimazole by surface-enhanced Raman spectroscopy, *Mater. Res. Bull.*, 2017, vol. 91, p. 173.
21. Xu, Z.Q., Ling, A.X., and Liu, J., Hierarchically structured Ir@Pt/C composite as an efficient catalyst for glucose electro-oxidation, *Catalysis Commun.*, 2015, vol. 69, p. 114.
22. Alaqad, K.M., Abulkibash, A.M., and Al Hamouz, O.C.S., Silver nanoparticles decorated graphene modified carbon paste electrode for molecular methimazole determination, *Chem. Data Collect.*, 2017, vols. 11–12, p. 168.
23. Laviron, E., Adsorption, autoinhibition and auto catalysis in polarography and in linear potential sweep voltammetry, *J. Electroanal. Chem.*, 1974, vol. 52, p. 355.
24. Xi, X., Ming, L., and Liu, J., Electrochemical determination of thiamazole at a multi-wall carbon nanotube modified glassy carbon electrode, *J. Appl. Electrochem.*, 2010, vol. 40, p. 1449.
25. Shahrokhian, S. and Ghalkhania, M., Voltammetric determination of methimazole using a carbon paste electrode modified with a Schiff base complex of cobalt electroanalysis, *Electroanalysis*, 2008, vol. 20, p. 1061.