

ФИЗИКОХИМИЯ
РАСТВОРОВ

УДК 546.06:546.271:543.554.6

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ НЕРАЗЛАГАЕМЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

© 2023 г. Е. С. Турышев^a, *, А. С. Кубасов^a, А. В. Голубев^a, К. Ю. Жижин^a, Н. Т. Кузнецов^a

^aИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

*e-mail: tyrishev@gmail.com

Поступила в редакцию 31.07.2023 г.

После доработки 18.08.2023 г.

Принята к публикации 19.08.2023 г.

Разработаны ионоселективные электроды (ИСЭ) на основе полимерных пластифицированных мембран для определения бензалкония хлорида (алкилдиметилбензиламмония), в качестве активного компонента выступает *бис*-октодецил-2-сульфонио-*клозо*-декаборат цезия Cs[B₁₀H₉S(C₁₈H₃₇)₂] (сенсор А), для определения норфлоксацина гидрохлорида активным компонентом служит *трис*-октодецил-1-аммоний-*клозо*-декаборат калия K[B₁₀H₉N(C₁₈H₃₇)₃] (сенсор Б). Показано, что электроды обладают обратимым потенциометрическим откликом по отношению к анализируемым катионам в присутствии ряда других неорганических и органических катионов. Исследовано влияние концентрации электродно-активного вещества на электрохимические характеристики изготовленного сенсора. Найден оптимальный состав ион-чувствительной мембраны. Установлено, что разработанные сенсоры обеспечивают широкий диапазон определяемых концентраций (для сенсора А 2×10^{-7} – 1×10^{-2} , для сенсора Б 1×10^{-7} – 1×10^{-2}) и низкий предел обнаружения (для сенсора А 1×10^{-7} М, для сенсора Б 8×10^{-8} М). Новые ИСЭ могут быть рекомендованы для прямого потенциометрического детектирования свободных ионов в водоемах и водных вытяжках почв.

Ключевые слова: бензалкония хлорид, норфлоксацин, ионоселективный электрод, полимерная мембрана, *клозо*-декаборатный анион

DOI: 10.31857/S0044457X23601633, **EDN:** RIYEOA

ВВЕДЕНИЕ

Аналитическое определение биологически неразлагаемых соединений в водоемах и почвах является актуальной, но не простой задачей. Четвертичные аммониевые соли имеют широкое применение, в частности, бензалкония хлорид (алкилдиметилбензиламмония) используется для дезинфекции материалов, стерилизации оборудования, в пищевой промышленности для предотвращения деградации древесины, как бактерицид и фунгицид в ветеринарии и сельском хозяйстве, а также как компонент некоторых медикаментов. Однако бензалконий плохо разлагается и может накапливаться в окружающей среде [1, 2], поэтому важной задачей является контроль неразлагаемых соединений в водоемах и почвах. Основными методами анализа являются жидкостная хроматография [3, 4], хромато-масс-спектрометрия [5], различные спектральные методы [6]. Тем не менее вопрос об экспресс-методе определения бензалкония остается открытым.

Синтетические фторсодержащие антибиотики, например фторхинолоны, также плохо разла-

гаются и имеют тенденцию к накоплению, что вредит окружающей среде [7–9]. Для определения норфлоксацина, простейшего представителя фторхинолонов, применяют люминесцентные [10], хроматографические [11] и даже электрохимические методы [12]. В свою очередь, фторхинолоны применяются в медицине при лечении сепсиса, инфекций малого таза, сибирской язвы, туберкулеза, менингита. Поэтому важно контролировать количество антибиотиков в лабораторных образцах и окружающей среде.

Экспрессным и незатратным методом определения органических веществ может выступать ионометрия, тем не менее детектирование органических соединений усложняется наличием в них нескольких функциональных групп, поэтому необходимо подобрать электродно-активное вещество (ЭАВ), которое будет селективно взаимодействовать с определяемым ионом. Сложные модифицированные системы *клозо*-декаборатных анионов идеально выступают в роли многофункциональных центров, которые обратимо связываются с конкретными органическими ионами [13]. Область применения бороводородов в последние

годы неуклонно расширяется. Разработан ряд ионоселективных сенсоров для определения различных органических веществ [14–16]. Контролируемая модификация, прежде всего серо- и азотсодержащих производных кластерных анионов бора, позволяет получать функциональные соединения [17, 18], которые могут использоваться в ионометрии при детектировании органических веществ.

Цель настоящей работы заключается в получении ионоселективных электродов (ИСЭ) для потенциометрического определения хлорида бензалкония и гидрохлорида норфлоксацина. Для этого в полимерную пластифицированную мембрану вводили активные компоненты $\text{Cs}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{S}(\text{C}_{18}\text{H}_{37})_2]$ или $\text{K}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{N}(\text{C}_{18}\text{H}_{37})_3]$ и изучали их потенциометрические параметры. Мембрана, содержащая аммониевое производное кластерного аниона бора, селективно определяет активность (концентрацию) ионов протонированной формы норфлоксацина, а мембрана, содержащая сульфониевое производное, — ионы бензалкония. Аналитический сигнал ИСЭ, регистрируемый в условиях, близких к нулевому току, и соответствующий измерению величины электродвижущей силы (э. д. с. = $\Delta E = E_{\text{ИСЭ}} - E_{\text{ЭС}}$) электрохимической системы, позволяет обеспечить экспрессное детектирование органических ионов в широком концентрационном диапазоне и относительную простоту интерпретации полученных результатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворы. В работе использовали реактивы марки “ч. д. а.” или “х. ч.”: дибутилфталат (ДБФ), 1-октодецил бромид, карбонат цезия, гидроксид калия (б/в), хлорид бензалкония (Sigma-Aldrich), гидрохлорид норфлоксацина (Sigma-Aldrich), поливинилхлорид (ПВХ, high molecular weight, Selectophore Fluka), N,N-диметилформамид (ДМФА), свежеперегнанный тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил, дистиллированную воду, гексан, дейтерированный диметилсульфоксид (ДМСО-d6). Соли сульфанил-клозо-декабората цезия $\text{Cs}_2[2-\text{B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]$ и 1-амино-клозо-декабората калия $\text{K}[1-\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3]$ были синтезированы и идентифицированы в лаборатории химии легких элементов и кластеров ИОНХ РАН [19, 20]. Исходные растворы бензалкония хлорида и норфлоксацина гидрохлорида (0.1 М) готовили растворением точной навески препарата в деионизированной воде. Остальные рабочие растворы ($0.01\text{--}1 \times 10^{-8}$ М) были приготовлены путем последовательного разбавления исходного раствора.

Получение электродно-активных веществ (ЭАВ)

А. $\text{Cs}[2-\text{B}_{10}\text{H}_9\text{S}(\text{n-C}_{18}\text{H}_{37})_2]$. Навеску $\text{Cs}[2-\text{B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]$ (100 мг, 354 ммоль) и карбонат цезия

(34 мг, 177 ммоль) помещали в колбу объемом 25 мл и растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли 1-октодецил бромид (236 мг, 708 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Раствор отфильтровывали от осадка, ДМФА отгоняли с помощью роторного испарителя. Для очистки вещества добавляли воду (10 мл) и гексан (10 мл) и обрабатывали полученную смесь на УЗ-ванне в течение 30 мин, после чего суспензию центрифугировали в течение 20 мин, растворители сливали, процедуру проводили дважды. Затем осадок высушивали под глубоким вакуумом. Выход 85%.

Для $\text{C}_{36}\text{H}_{83}\text{CsB}_{10}\text{S}$ рассчитано, %: С 54.79; Н 10.60; S 4.06. Найдено, %: С 54.59; Н 10.72; S 3.96.

$^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр (ДМСО-d6, δ , ppm): 3.4 (d, 1B); -3.0 (d, 1B); -15.6 (s, 1B); -25.5 (d, 5B); -28.2 (d, 2B).

^1H ЯМР-спектр (ДМСО-d6, δ , ppm): 2.68 (dt, 4H, $J_1 = 7.87$, $J_2 = 1.94$, $\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 1.66 (m, 12H, SCH_2CH_2); 1.36 (m, 12H, C_3H_2 , $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$); 1.26 (m, 56H, $\text{C}_4\text{H}_2\text{--C}_{17}\text{H}_2$); 0.87 (t, 6H, $J = 7.15$, CH_3); 0.60–2.10 (m, 9H, B_{10}H_9).

^{13}C ЯМР-спектр (DMSO-d6, δ , ppm): 41.4 (C1); 31.6 (C2); 28.9, 28.2, 27.8, 27.1, 25.2, 22.3 (C3–C17); 13.0 (C18).

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2955, 2915, 2870, 2475, 1461, 1419, 1379, 1340, 1223, 1101, 1000, 951, 831, 789, 742, 676.

Б. $\text{K}[1-\text{B}_{10}\text{H}_9\text{N}(\text{n-C}_{18}\text{H}_{37})_3]$. Навеску $\text{KB}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3$ (100 мг, 577 ммоль) помещали в колбу объемом 25 мл и растворяли в ДМФА (10 мл), после чего добавляли мелкоизмельченный гидроксид калия (323 мг, 5770 ммоль) и избыток 1-октодецил бромида (962 мг, 2885 ммоль). Реакционную смесь оставляли на 2 сут при комнатной температуре при постоянном перемешивании в атмосфере азота. Далее растворитель отгоняли на роторном испарителе и сушили вещество под глубоким вакуумом в течение 1.5 ч. Полученную смесь обрабатывали на УЗ-ванне в течение 30 мин с ацетонитрилом (10 мл), органическую фракцию упаривали на роторном испарителе и пропускали через хроматографическую колонку с последовательным добавлением элюентов: петролейного эфира (20 мл), смеси петролейного эфира и дихлорметана в соотношении 1 : 1 (20 мл), ацетонитрила. Ацетонитрильную фракцию упаривали на роторном испарителе и сушили вещество под глубоким вакуумом в течение 1 ч. Выход 65%.

Для $\text{C}_{54}\text{H}_{120}\text{KB}_{10}\text{N}$ рассчитано, %: С 69.68; Н 12.99; N 1.50. Найдено, %: С 69.47; Н 12.84; N 1.47.

$^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр (ДМСО-d6, δ , ppm): -2.1 (d, 1B); -5.6 (m, 2B); -26.0 (d, 4B); -31.4 (d, 3B);

^1H ЯМР-спектр (ДМСО-d6, δ , ppm): 2.91 (m, 6H, NCH_2); 1.46 (m, 6H, NCH_2CH_2); 1.26 (m, 90H,

Таблица 1. Зависимость потенциометрических характеристик ИСЭ от концентрационного содержания ЭАВ в фазе мембраны

Состав мембраны, мас. %			$c_{\text{мин}}$, М	s , мВ/декада	Линейный концентрационный диапазон отклика, М	Дрейф потенциала, мВ/ч
ЭАВ	ПВХ	ДФБ				
ЭАВ Cs[2-B ₁₀ H ₉ S(<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇) ₂] (Сенсор А)						
1.0	29.0	70.0	$\sim 1 \times 10^{-8}$	56.4	$3 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±2–4
1.2	29.0	69.8	1×10^{-7}	55.0	$2 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±0.2
1.5	29.0	69.5	3×10^{-7}	54.3	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±0.1
ЭАВ K[1-B ₁₀ H ₉ N(<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇) ₃] (Сенсор Б)						
1.2	29.0	69.8	$\sim 6 \times 10^{-8}$	57.8	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±2–4
1.4	29.0	69.6	8×10^{-8}	56.3	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±0.2
1.6	29.0	69.4	3×10^{-7}	55.2	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}$	±0.1

Cs[2-B₁₀H₉S(*n*-C₁₈H₃₇)₂] (сенсор А), селективно определяет бензалконий хлорид, а сенсор с K[1-B₁₀H₉N(*n*-C₁₈H₃₇)₃] в качестве ЭАВ (сенсор Б) – протонированную форму норфлоксацина – антибиотика класса фторхинолонов.

Классическая полимерная мембрана ИСЭ представляет собой трехкомпонентную композицию ЭАВ–пластификатор–полимерная матрица, свойства которой в значительной степени зависят от природы и соотношения мембранообразующих компонентов. При этом электроаналитические параметры сенсоров на основе ионных ассоциатов существенно зависят как от содержания ЭАВ, так и от природы пластификатора в фазе мембраны. Ранее было показано, что применение пластификаторов с более низкой диэлектрической проницаемостью повышает чувствительность сенсора, поэтому в данной работе в качестве пластификатора мы использовали дибутилфталат ($\epsilon_f = 6.4$) [22]. Селективность потенциометрического отклика сенсоров, как правило, определяется энергией гидратации (сольватации) определяемого аниона и специфичностью его взаимодействия с центром связывания [23]. Поэтому основное внимание при разработке нового ИСЭ нами было уделено вопросу оптимизации состава ион-чувствительной ПВХ-мембраны.

Выбор концентрации ЭАВ

В результате изучения зависимости потенциометрического отклика изготовленных ИСЭ на основе ПВХ-мембраны, пластифицированной ДБФ и содержащей разные количества ЭАВ, было установлено, что сенсор А, содержащий в фазе мембраны 1.2 мас. % ЭАВ, показывает наилучшие результаты по отношению к иону бензалкония. Сенсор Б, в свою очередь, демонстрирует наилучшие

характеристики по отношению к протонированной форме норфлоксацина при 1.4 мас. % (табл. 1).

При увеличении содержания ЭАВ в полимерной композиции наблюдается ухудшение нижнего предела обнаружения ($c_{\text{мин}}$), это можно объяснить ростом активности потенциалопределяющего аниона в поверхностном мембранном слое относительно водного раствора. При уменьшении содержания ЭАВ в полимерной композиции наблюдается нестабильность регистрируемого потенциала. Последнее, вероятно, связано с уменьшением ионообменных центров в фазе мембраны.

Оптимизированные мембраны сенсоров А и Б имеют нерстовский отклик и сопоставимые угловые коэффициенты (крутизна s), рис. 2. Нижний предел обнаружения составляет 2×10^{-7} М для сенсора А и 1×10^{-7} М для сенсора Б, что вполне соответствует чувствительности прочих методов измерения при анализе загрязнений водоемов и почв. Широкий линейный концентрационный диапазон отклика и низкий дрейф потенциала позволяют проводить экспресс-тестирование в полевых условиях, что снижает трудоемкость при проведении мониторинга окружающей среды.

На рис. 3 представлена диаграмма, характеризующая коэффициенты потенциометрической селективности, рассчитанные для изученных мембранных систем с наилучшими электродными характеристиками методом смешанных растворов [24]. Видно, что исследуемые электроды проявляют избирательность по отношению к анализируемому веществу. При этом $\lg K_{i,j}^{\text{пот}}$ не имеет критических отклонений вне зависимости от применяемого ЭАВ для неорганических ионов, для органических соединений сенсор с K[1-B₁₀H₉N(*n*-C₁₈H₃₇)₃] в составе является более селективным, что может быть

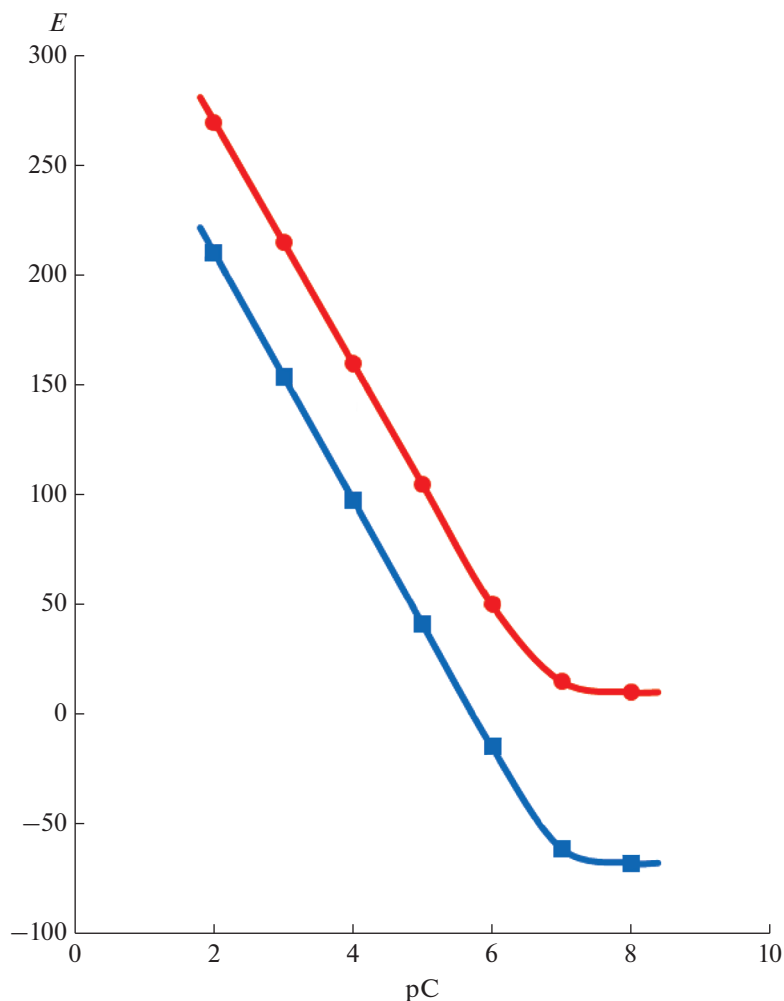


Рис. 2. Электродные функции ИСЭ на основе ПВХ-мембран: красная линия — для сенсора А при определении ионов бензалкония, синяя — для сенсора Б при определении ионов протонированной формы норфлоксацина.

связано с большей липофильностью аммониевого производного за счет трех октодецильных групп.

Зависимость потенциометрического отклика от рН исследуемого водного раствора

Для оценки рабочего рН-диапазона изготовленных сенсоров с оптимальным составом мембраны были получены зависимости электродного потенциала в 1×10^{-3} М растворах измеряемых веществ в интервале рН от 2 до 9. Из рис. 4 видно, что потенциометрический отклик для сенсора А практически не зависит от рН исследуемого раствора в интервале рН 4.2–7.8. Для сенсора Б диапазон измерений немного сокращается — рН 4.8–7.7.

Водные растворы бензалкония хлорида и норфлоксацина гидрохлорида имеют рН от 6 до 8. Полученные значения позволяют проводить измерения без предварительной пробоподготовки. Тем не

менее для повышения точности измерений рекомендуется проводить измерения в фосфатном буфере при рН 6, что соответствует наибольшей активности ионов измеряемых веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании совокупности полученных данных можно заключить, что разработанные ИСЭ, содержащие $\text{Cs}[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{S}(n\text{-C}_{18}\text{H}_{37})_2]$ и $\text{K}[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{N}(n\text{-C}_{18}\text{H}_{37})_3]$ в качестве ЭАВ и селективные по отношению к бензалконию и протонированной форме норфлоксацина соответственно, характеризуются высокой чувствительностью в присутствии ряда как неорганических, так и органических катионов в широком интервале рН водного раствора. Разработанные электроды могут быть рекомендованы для экспресс-анализа водоемов и водных вытяжек почв.

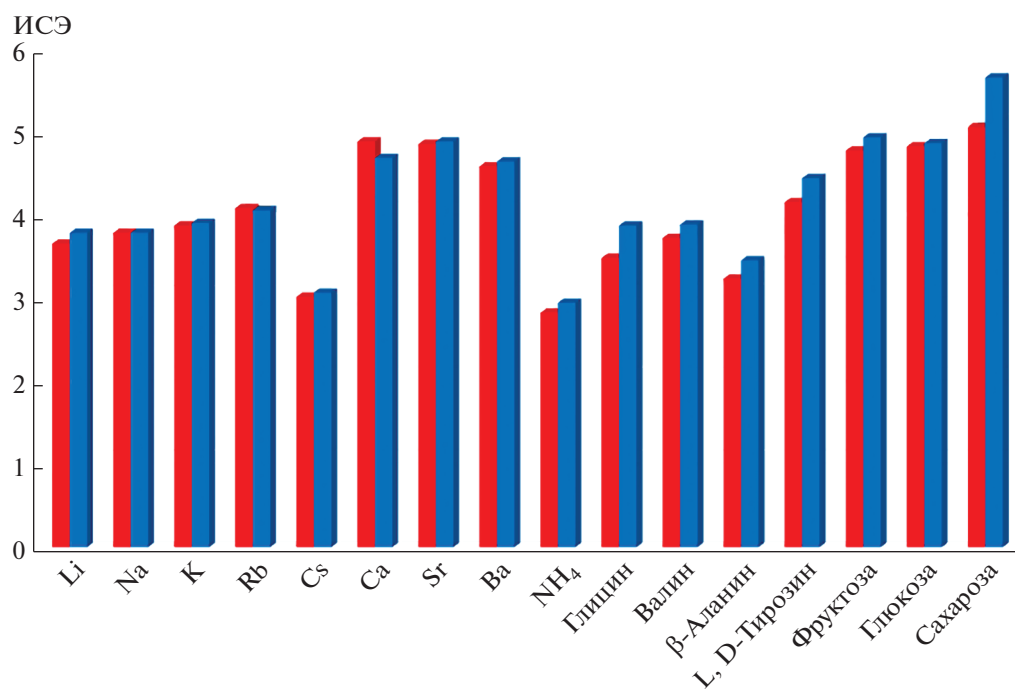


Рис. 3. Коэффициенты потенциометрической селективности ИСЭ на основе ПВХ-мембран: сенсор А (красный), сенсор Б (синий).

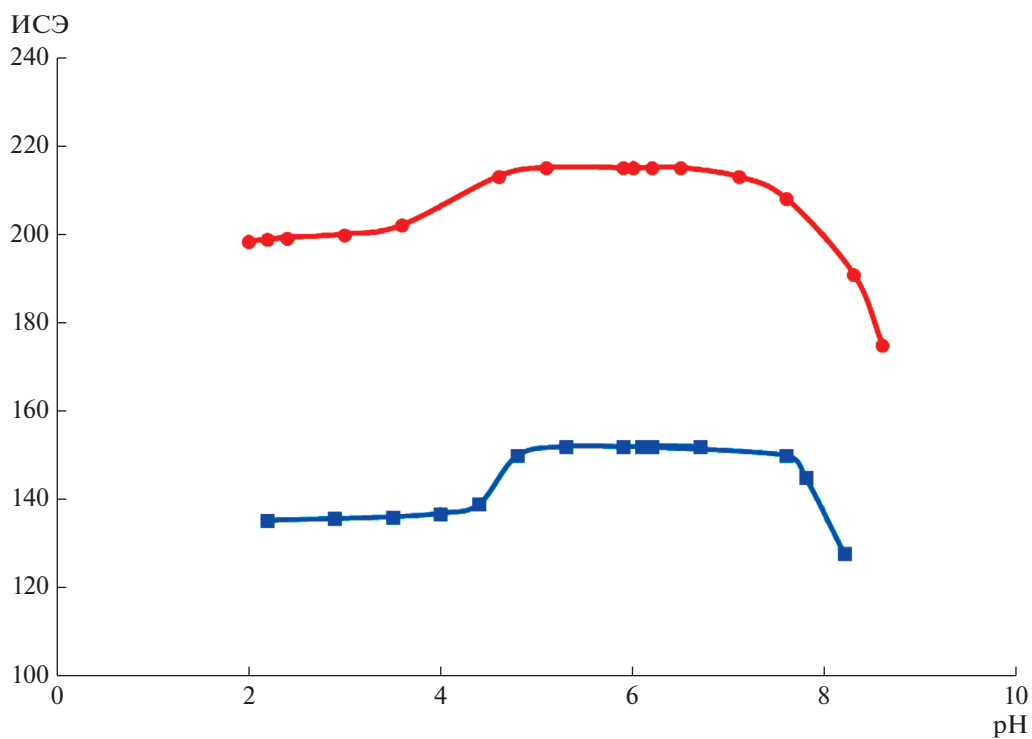


Рис. 4. Зависимость потенциометрического отклика ИСЭ от pH водного раствора, содержащего 1×10^{-3} М определяемого вещества, красный – сенсор А, синий – сенсор Б.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проводили с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ИОНХ РАН и Совета по грантам Президента РФ в рамках проекта МК-207.2022.1.3.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang C., Tezel U., Li K. et al. // Water Res. 2011. V. 45. № 3. P. 1238.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.037>
2. Barber O.W., Hartmann E.M. // Crit. Rev. Environ. Sci. Technol. 2022. V. 52. № 15. P. 2691.
<https://doi.org/10.1080/10643389.2021.1889284>
3. Domnina Yu.M., Suslov V.V., Kedik S.A. et al. // Drug development & registration. 2020. V. 9. № 4. P. 121.
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-121-127>
4. Kümmerer K., Eitel A., Braun U. et al. // J. Chromatogr. A. 1997. V. 774. № 1–2. P. 281.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00242-2)
5. Ul'yanovskii N., Kosyakov D.S., Shavrina I. // Масс-спектрометрия. 2022. Т. 16. № 1.
<https://doi.org/10.25703/MS.2021.59.36.002>
6. Ly N.H., Nguyen P., Son S.J. et al. // Bull. Korean. Chem. Soc. 2022. V. 43. № 2. P. 246.
<https://doi.org/10.1002/bkcs.12441>
7. Schubert S. // Prävention und Gesundheitsförderung. 2014. V. 9. № 3. P. 171.
<https://doi.org/10.1007/s11553-014-0457-y>
8. Von Ah S., Stephan R., Zurfluh K. et al. // Schweiz Arch Tierheilkd. 2019. V. 161. № 6. P. 387.
<https://doi.org/10.17236/sat00211>
9. Bloem E., Albiñ A., Elving J. et al. // Sci. Total Environ. 2017. V. 607–608. P. 225.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.274>
10. Domes C., Domes R., Popp J. et al. // Anal. Chem. 2017. V. 89. № 18. P. 9997.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b02422>
11. Ratsak C., Guhl B., Zühlke S. et al. // Environ. Sci. Eur. 2013. V. 25. № 1. P. 7.
<https://doi.org/10.1186/2190-4715-25-7>
12. Abdullina S.G., Serebriannikova E.A. // Medical Pharmaceutical J. "Pulse". 2022. P. 17.
<https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-17-22>
13. Kubasov A.S., Turyshev E.S., Kopytin A.V. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2021. V. 514. P. 119992.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119992>
14. Zdrachek E., Bakker E. // Anal. Chem. 2019. V. 91. № 1. P. 2.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04681>
15. Turyshev E.S., Shpigun L.K., Kopytin A.V. et al. // Austin. J. Anal. Pharm. Chem. 2023. V. 10. № 1. P. 1154.
<https://doi.org/10.26420/austinjanalphasechem.2023.1154>
16. Zhizhin K.Yu., Turyshev E.S., Kopytin A.V. et al. // Nanosystems: Phys. Chem. Mathem. 2022. V. 13. № 6. P. 688.
<https://doi.org/10.17586/2220-8054-2022-13-6-688-697>
17. Kubasov A.S., Turyshev E.S., Golubev A.V. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2020. V. 507. P. 119589.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119589>
18. Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Novikov A.S. et al. // Inorganics (Basel). 2022. V. 10. № 11. P. 196.
<https://doi.org/10.3390/inorganics10110196>
19. Kubasov A.S., Turyshev E.S., Golubev A.V. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2020. V. 507. P. 119589.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119589>
20. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Yu. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 11. P. 1776.
<https://doi.org/10.1134/S0036023622601106>
21. Turyshev E.S., Kopytin A.V., Zhizhin K.Y. et al. // Talanta. 2022. V. 241. P. 123239.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123239>
22. Kopytin A., Turyshev E., Madraimov M. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2023. V. 68. № 1. P. 10.
23. Schaller U., Bakker E., Pretsch E. // Anal. Chem. 1995. V. 67. № 18. P. 3123.
<https://doi.org/10.1021/ac00114a005>
24. Buck R.P., Lindner E. // Pure Appl. Chem. 1994. V. 66. № 12. P. 2527.
<https://doi.org/10.1351/pac199466122527>