

УДК 543.054

Фершал М.В., к.х.н., доц.; Чубірка Н.П., асп.

РОЗРОБКА ХІМІЧНОГО СЕНСОРА ЧУТЛИВОГО ДО БЕНЗИЛАТУ БОРУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Підгірна, 46; 88000,
м. Ужгород, Україна; e-mail: maksym.ferschal@uzhnu.edu.ua

У даному дослідженні H_3BO_3 використано як реагент для отримання бензилату бору - аналітичної форми бензилової кислоти (БК), а також іонного асоціату борбензилату із катіоном тетраоктиламонію (ТОА) як активної речовини потенціометричного ПВХ пластифікованого сенсора, чутливого до даної аналітичної форми. Утворення борбензилату підтверджено методом ІЧ спектроскопії. Показано, що на ІЧ спектрі БК присутні смуги поглинання в області $3393,69 \text{ cm}^{-1}$ та $1715,77 \text{ cm}^{-1}$, що відповідають коливанням $-\text{OH}$ та $>\text{C}=\text{O}$ груп відповідно. На ІЧ спектрі комплексу смуга поглинання $-\text{OH}$ груп в області $3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ відсутня, що говорить про їх участь в утворенні ефірних зв'язків, а в області $1723,41 \text{ cm}^{-1}$ та $1742,05 \text{ cm}^{-1}$ спостерігається поява інтенсивних смуг ($>\text{C}=\text{O}$).

Досліджено метрологічні та експлуатаційні характеристики сенсора та визначено оптимальні умови отримання аналітичної форми БК у вигляді $[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]^-$. Оптимізовано склад чутливої ПВХ мембрани який відповідно становить 0,1% ІА, 33,0% ПВХ та 66,9% о-нітрофенілоктилового етеру (о-НФОЕ) як пластифікатора. Показано, що для отримання аналітичної форми $[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]^-$ розчин БК слід нагрівати до кипіння протягом 15 хв. у середовищі буферного розчину H_3BO_3 (нас.) - 0,1 М NaOH - 0,1 М H_3PO_4 з рН 5,5. Встановлено, що у оптимальних умовах крутизна електродної функції розробленого сенсора близька до теоретичної для однозарядних іонів і становить 55,2 мВ/рС, межа визначення $pC_{\min} = 4,9$, а межі лінійності $10^{-2} - 10^{-4}$ моль/л. Час відгуку, в залежності від концентрації добавки аналітичної форми, складав 5-30 с.

Досліджено селективність сенсора до катіонів металів, аніонів органічних та неорганічних кислот, а також поліатомних спиртів, вибір яких визначався здатністю останніх до утворення комплексних сполук із БК чи H_3BO_3 . Показано високу селективність сенсору до інтерферентів.

Для оцінки можливостей використання розробленого сенсора на практиці, проведено аналіз препарату «Дифенін» на вміст бензилової кислоти, яка може утворюватися при синтезі даного препарату. Отримані результати аналізу проб фармпрепарату методом Грана із добавками БК показали, що розроблений сенсор адекватно реагує на внесені кількості БК у межах похибки потенціометрії.

Показано, що використання потенціометрії у поєднанні з переведенням аналіту у активну форму з допомогою доступного реагенту – борної кислоти дозволяє розробити прості методики визначення органічних речовин для яких використання потенціометрії не поширене. Отримання комплексного боронатного ефіру бензилової кислоти у пробі, та внесення його у склад чутливої мембрани сенсора забезпечує селективність до цільового аналіту.

Ключові слова: бензилова кислота; борбензилат; потенціометричний сенсор; іонний асоціат.

Сучасні напрями аналітичної хімії передбачають розробку простих та селективних методик визначення аналітів органічної природи. Особливо це стосується біологічно-активних речовин природного і штучного походження, прекурсорів фармпрепаратів чи

їх метаболітів [1]. Бензилова кислота (2,2-дифеніл-2-гідроксиоцтова кислота БК), класичний аналітичний реагент для гравіметричного визначення цирконію [2], є продуктом гідролізу та метаболітом спазмолітичних, заспокійливих препаратів

таких як піпоксолан (Piroxolan), бенактизин (Benactuzine) чи метацин [3] (рис. 1). У промисловості комплексні сполуки БК використовують в якості інгібіторів корозії та для захисту сталей і деяких алюмінієвих сплавів [4]. Похідні бензилової кислоти досліджують як нові та перспективні анальгетики [5], протиракові препарати [6], а також як низькотемпературні евтектичні розчинники котрі відповідають вимогам «зеленої хімії» [7].

Слід відмітити, що БК використовували для отримання психотропної бойової речовини хінуклідил-3-бензилату (BZ), яка при застосуванні викликає сповільнення ментальних реакцій, та з часом гідролізує у водних розчинах з утворенням БК [8-11].

Перелік сучасних методів для визначення БК у різних об'єктах обмежується високоефективною рідинною хроматографією та хромато-маспектрометрією [12-15]. Згадані методи є високоартісними, тому розробка простих методик визначення бензилової кислоти є актуальною.

Здатність борної кислоти до утворення комплексних сполук складу 1:1 та 1:2 з діолами, α -гідроксикислотами, дикарбоксикислотами, та α -дикетонами [16] була використана для розробки потенціометричних сенсорів для визначення мигдальної кислоти та вітаміну С у формі їх етерів із борною кислотою [17, 18]. БК також утворює комплексні сполуки з різними металами та борною кислотою у слабкокислому середовищі [19, 20]. Тому у даному дослідженні використано H_3BO_3 як реагент для отримання борбензилату – аналітичної форми БК, а також іонного асоціату борбензилату із катіоном тетраоктиламонію (ТОА) як активну речовину потенціометричного ПВХ пластифікованого сенсора чутливого до даної аналітичної форми.

Експериментальна частина

Використані реактиви та обладнання

В роботі використовували потенціометричну комірку наступної будови: Ag/AgCl, KCl нас. |внутрішній розчин|пластифікована мембрана|досліджуваний розчин| 2 М розчин $(NH_4)_2SO_4$ | KCl, нас., AgCl_{колл.}, AgCl/Ag. Вимірювання

ЕРС проводили при температурі $25 \pm 0,5^\circ C$. Зміни ЕРС при внесенні добавок аналітичної форми БК у комірку, реєстрували потенціометром Radelkis OP-208/1 (Угорщина), підключеним до ПК через 8-ми каналний (АЦП) ADA-1406 (HOLIT DataSystems, Україна) з дискретністю в 14 біт. Візуалізацію сигналу проводили з використанням демо-версії програми PowerGraph 3.3. Demo. рН контролювали рН метром рН-150 із комбінованим скляним електродом ЄСКЛ08.

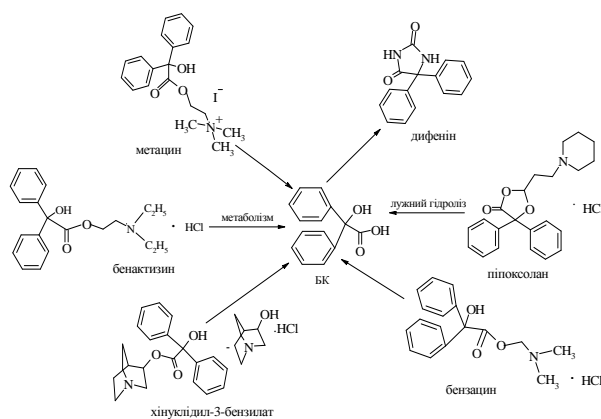


Рис. 1. Бензилова кислота – продукт гідролізу та вихідна речовина у синтезі фармпрепаратів.

Насичений розчин борної кислоти готували із реактиву кваліфікації ч.д.а. Буферні розчини рН отримували із 0,1 М розчинів H_3PO_4 (х.ч.) та NaOH (ч.д.а.) приготованих на H_3BO_3 (нас.). Для синтезу бензилу використовували бензоїн кваліфікації ч., концентровану HNO_3 та льодяну оцтову кислоти кваліфікації ч.д.а. Для синтезу БК використовували KOH та етанол кваліфікації ч.д.а. Для отримання іонного асоціату (ІА) використовували TOA·Br від Merck. ПВХ для іон-селективних електродів високої молекулярної маси Selectophore та тетрагідрофуран (ТГФ) від Merck. Пластифікатор о-нітрофенілоктиловий етер (о-НФОЕ) від Merck. Розчини інтерферентів готували з препаратів кваліфікації не нижче ч.д.а.

Методика експерименту

Синтез бензилової кислоти проводили у дві стадії виходячи із бензоїну за класичною методикою [21]. Перекристалізацію бензилу як проміжного продукту не проводили. Бензилову кислоту синтезували із

бензилу шляхом кип'ятіння у спиртовому розчині лугу. Отримані при охолодженні кристали солі промивали невеликою кількістю спирту, розчиняли у воді та виділяли кислоту розведеною H_2SO_4 . Отримали жовтуваті кристали з температурою топлення 152°C , що відповідає літературним даним для БК. Схема стадій синтезу представлена на рис. 2.

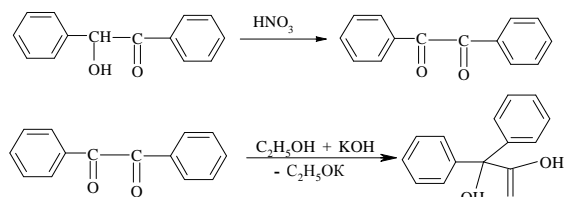


Рис. 2. Схема синтезу бензилової кислоти із бензоїну [21].

Синтез борбензилату та його іонного асоціату із ТОА проводили шляхом змішування бензилату калію та надлишку борної кислоти. Для цього $0,0995 \text{ г}$ БК ($4,4 \cdot 10^{-4}$ моль) розчиняли у 5 мл $0,1 \text{ М}$ розчину KOH . До отриманого розчину додавали $0,0614 \text{ г}$ ($1 \cdot 10^{-3}$ моль) сухої борної кислоти. Отриману суміш нагрівали при перемішуванні протягом 20 хв . В процесі синтезу спостерігали утворення тягучої пластичної суміші, яка при нагріванні розчинялась. Далі до отриманого розчину додавали гарячий водний розчин, що містив $0,135 \text{ г}$ ($2,47 \cdot 10^{-4}$ моль) $\text{TOA} \cdot \text{Br}$. В результаті отримали мутний розчин, який після відстоювання утворював на поверхні маслоподібну плівку ІА, який відділяли, промивали від залишків броміду калію та сушили на повітрі.

Для дослідження відгуку сенсора щодо борбензилату готували розчин натрієвої солі $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ з концентрацією $0,1 \text{ М}$ для чого $0,570 \text{ г}$ БК та $0,100 \text{ г}$ NaOH розчиняли у насиченій H_3BO_3 та нагрівали на кип'ячій водяній бані протягом 20 хв . Після охолодження розчин доводили до 25 мл насиченим розчином H_3BO_3 . Перебіг взаємодії бензилат-аніону з H_3BO_3 представлений на рис. 3 [22].

ПВХ пластифіковану мембрану із вмістом ІА 1% готували наступним чином: суміш $0,0030 \text{ г}$ ІА, $0,0993 \text{ г}$ ПВХ та $0,1977 \text{ г}$ о-НФОЕ ретельно перемішували та розчиняли у $2\text{-}3 \text{ мл}$ ТГФ. Отриманий розчин

вливали в скляне кільце та залишали до повного висихання при кімнатній температурі. З мембрани вирізали диск та приклеювали його до торця ПВХ корпусу ІСЕ. Для приготування ПВХ мембрани із вмістом активної речовини $0,1\%$ $0,03 \text{ г}$ мембрани з вмістом 1% розчиняли в ТГФ та додавали відповідні кількості ПВХ із збереженням співвідношення основних компонентів на сталому рівні. Подальші операції виконували як описано вище.

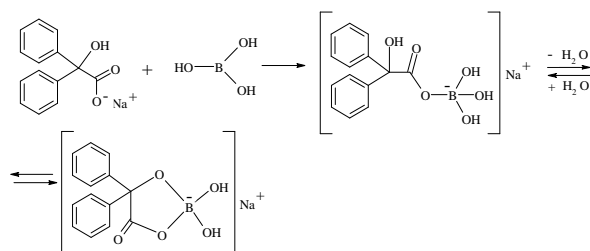


Рис. 3. Утворення борбензилату як аналітичної форми бензилової кислоти.

Дослідження робочої області рН проводили шляхом вимірювання ЕРС комірки в розчинах з різною концентрацією $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ на фоні буферних розчинів, отриманих змішуванням $\text{H}_3\text{BO}_3(\text{нас.})$, $0,1 \text{ М}$ NaOH та $0,1 \text{ М}$ H_3PO_4 . У 10 мл буферного розчину з певним значенням рН вводили відповідною авто-піпеткою $0,02$; $0,1$; $0,2 \text{ мл}$ $0,1 \text{ М}$ розчину $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$.

Визначення метрологічних характеристик сенсору проводили після встановлення оптимальних умов отримання аналітичної форми шляхом побудови градувальних залежностей, отриманих при внесенні у 20 мл буферної суміші серії добавок розчинів $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ з різною концентрацією. Розрахунок концентрації аналітичної форми проводили з врахуванням розведення.

Для вивчення селективності сенсора в електрохімічну комірку додавали 20 мл H_3BO_3 , вводили серію добавок $0,1 \text{ М}$ розчину певного інтерференту. Отримані значення ЕРС використовували для побудови градувальних залежностей.

Результати та обговорення

Для підтвердження утворення борбензилату, виділені індивідуально комплексну сполуку та бензилову кислоту дослідили методом ІЧ спектроскопії. На

рис. 4 представлено спектри бензилової кислоти (а) та отриманої калієвої солі бензилату бору (б). Так, на ІЧ спектрі БК присутні смуги поглинання в області $3393,69\text{ cm}^{-1}$ та $1715,77\text{ cm}^{-1}$ що відповідають коливанням -OH та $>\text{C=O}$ груп відповідно [23]. Натомість, у спектрі б, смуга коливання -OH груп в районі $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ відсутня, що говорить про їх участь в утворенні зв'язків, а в області $1723,41\text{ cm}^{-1}$ та $1742,05\text{ cm}^{-1}$ спостерігається поява інтенсивних смуг ($>\text{C=O}$), що свідчить про утворення комплексу бензилової кислоти з бором складу 2:1. Попередні дослідження сенсора борбензилату у присутності надлишку H_3BO_3 показали наявність нелінійного відгуку до аналіту у широких межах концентрацій, що є недопустимо у розробці аналітичних методик. Відомо, що склад мембрани, особливо вміст електроактивної речовини, впливає на відгук потенціометричних сенсорів за

рахунок перерозподілу аналіту та ІА між органічною фазою мембрани та досліджуваним водним розчином, що в свою чергу може викликати нелінійний відгук та відчутний дрейф сигналу[24]. З іншого боку, ІА комплексних сполук бору із α -гідроксикислотами та великими катіонами органічної природи володіють властивостями іонних рідин, котрі змішуються з водою, володіють екстракційною здатністю, та добре проводять електричний струм [25]. Ці властивості можуть викликати наднернстівський відгук у потенціометричних пластифікованих мембранах. Тому, було досліджено параметри відгуку мембрани із зменшеним вмістом ІА до 0,1%. Паралельні вимірювання ЕРС комірки для сенсорів борбензилату показали суттєвий вплив вмісту ІА у фазі мембрани на лінійність відгуку (рис. 5). Сенсор із вмістом ІА рівним 0,1% володів близьким до лінійного відгуком у 55 мВ/рС, тому був вибраним для подальших досліджень.

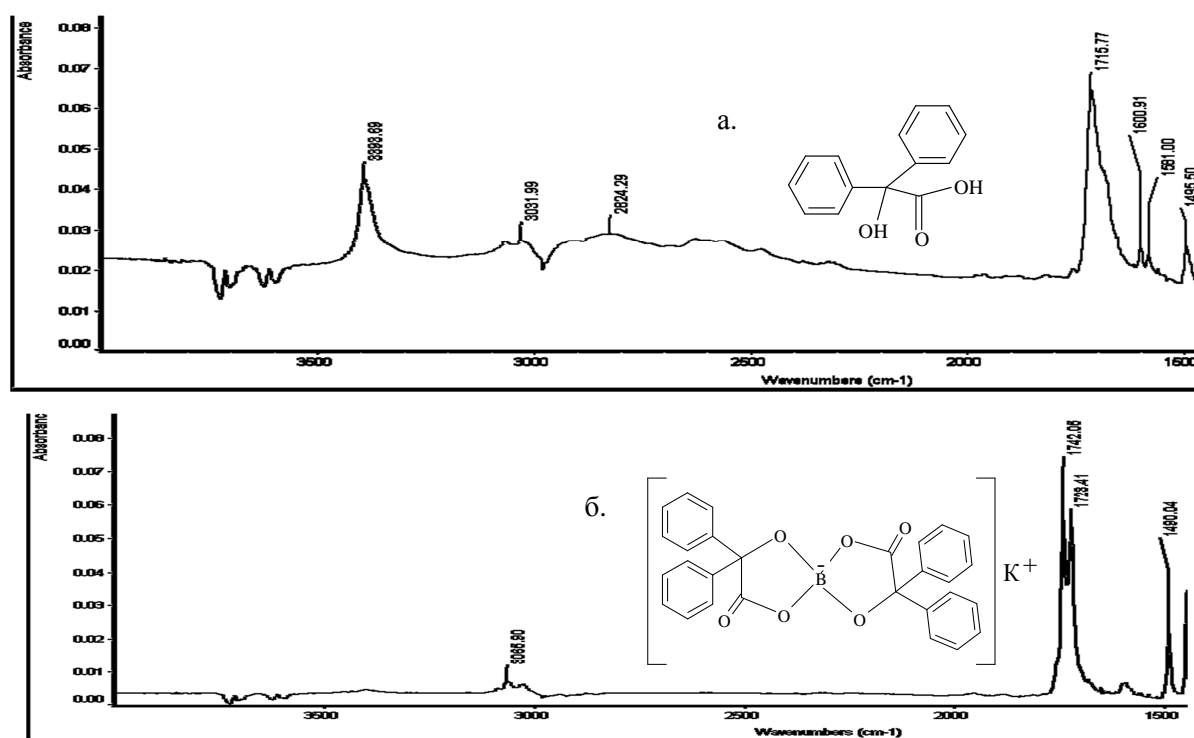


Рис. 4. Фрагменти ІЧ спектрів та структурні формули бензилової кислоти (а.) та $\text{K}[\text{B}(\text{Benz})_2]$ (б.).

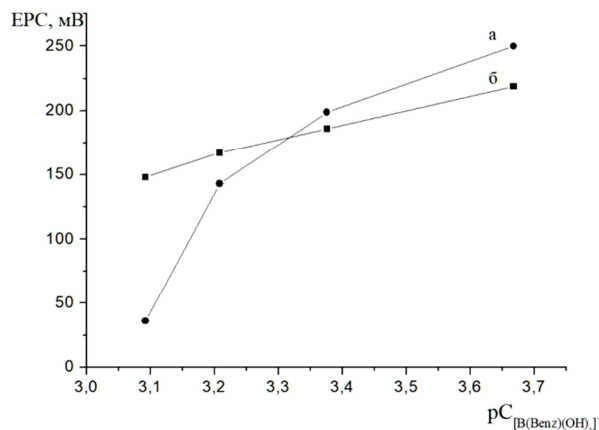


Рис. 5. Відгук сенсора при різній концентрації ІА у фазі мембрани: а – 1%, б – 0,1%.

Визначення робочої області рН сенсора представлено на рис. 6. З отриманих даних видно, що в інтервалі $\text{pH} < 3,2$ сенсор реагує на зміну кислотності середовища, що обумовлено руйнуванням комплексу $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ та переходом БК в молекулярну форму, оскільки pK_a бензілової кислоти рівне 3,03 [26]. В області $\text{pH} 3,2\text{--}13$ відгук електроду до аналітичної форми не змінюється. Для подальших досліджень вибрано $\text{pH} 5,5$ оскільки дане значення значно відрізняється від pK_a бензілової кислоти та знаходиться посередині робочого діапазону сенсора.

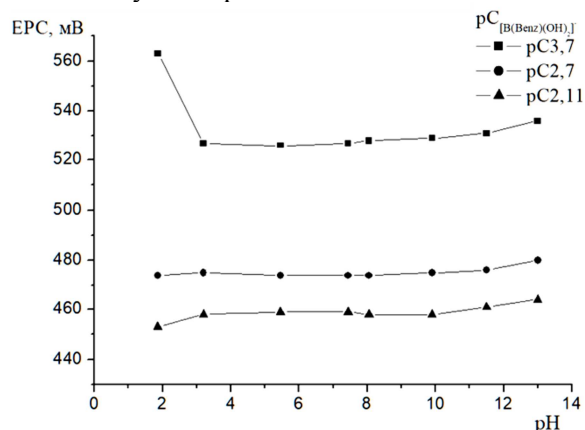


Рис. 6. Дослідження впливу рН на відгук сенсора.

Вихід аналітичної форми у процесі підготовки проби має вирішальне значення у аналізі. Наявність відгуку сенсора до борбензилату дала можливість дослідити кінетику утворення аналітичної форми за звичайних умов шляхом реєстрації змін ЕРС у комірці, що містила тільки насичений розчин H_3BO_3 після внесення порції добавки

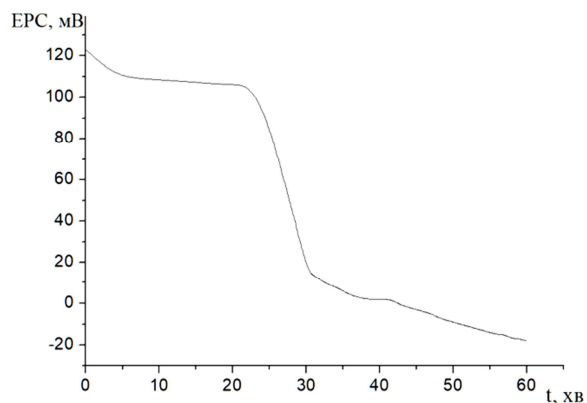


Рис. 7. Кінетика утворення аналітичної форми після введення NaBenz у насичений розчин H_3BO_3 , (створена концентрація аналіту 10^{-3}M).

бензилату натрію (рис. 7.). З представленої залежності видно, що борбензилат утворюється не відразу, а це в свою чергу впливає на експериментально отримані характеристики сенсора. Саме тому було оптимізовано умови утворення аналітичної форми з максимальним її виходом, який оцінювали за відгуком сенсора на внесення у комірку добавки борбензилату отриманого після нагрівання NaBenz у насиченому розчині H_3BO_3 (рис. 8).

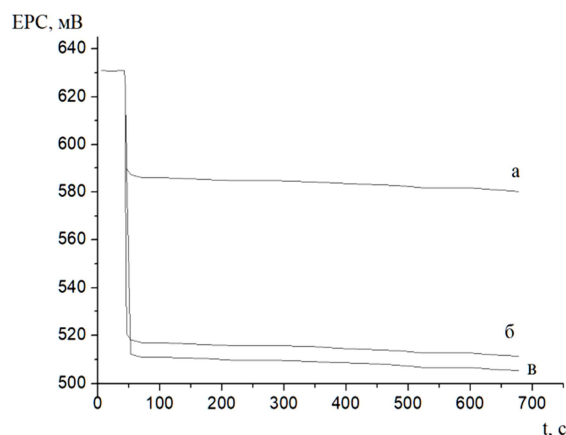


Рис. 8. Відгук сенсора на внесення добавки $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ отриманого без нагрівання (а), з кип'ятінням 5 хв. (б), з кип'ятінням 10 хв. (в).

$C_{[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]^-} = 10^{-3}\text{M}$, $\text{pH} = 5,5$.

Оскільки нагрівання розчину протягом 10 хв. практично не змінювало величину відгуку сенсора на добавку (рис. 8 (в)), у подальших дослідженнях аналітичну форму отримували шляхом кип'ятіння розчину бензилату натрію на фоні буферу ($\text{H}_3\text{BO}_3\text{--NaOH--H}_3\text{PO}_4$) з $\text{pH} 5,5$ протягом 15 хв, що

має забезпечувати максимальний вихід аналітичної форми.

Стійкість аналітичної форми досліджували шляхом побудови градувальних залежностей з свіжоприготовленого розчину $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ та цього ж стандартного розчину після 72 годин стояння при кімнатній температурі. Відгук сенсору спостерігався, як відразу так і через 3 доби, проте крутизна електродної функції зменшилась із 56 мВ/рС до 38 мВ/рС, що пов'язано із руйнуванням аналітичної форми. Тому, вимірювання сигналу та побудову градувальних залежностей в подальших дослідженнях проводили з використанням свіжоприготовленого розчину $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$.

Отримані експериментальні дані про стійкість аналітичної форми, оптимальні умови її утворення та робочий рН діапазон сенсора дозволили встановити його метрологічні характеристики. Так, на рис. 9 та рис. 10 проілюстровано кінетику відгуку сенсора на внесення борбензилату як аналітичної форми бензілової кислоти у оптимальних умовах, та відповідну градувальну залежність отриману з використанням значень ЕРС на плато.

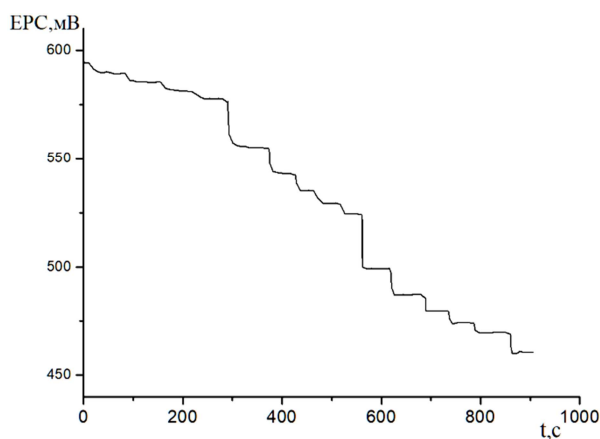


Рис. 9. Відгук сенсору на введення добавок розчину $\text{Na}[\text{B}(\text{Benz})(\text{OH})_2]$ в режимі реального часу.

Крутизна електродної функції розробленого сенсора близька до теоретичної для однозарядних іонів і становить 55,2 мВ/рС, межа визначення $pC_{\min} = 4,9$, а межі лінійності $10^{-2} - 10^{-4}$ моль/л. Час відгуку в залежності від концентрації добавки аналітичної форми складав 5-30 с.

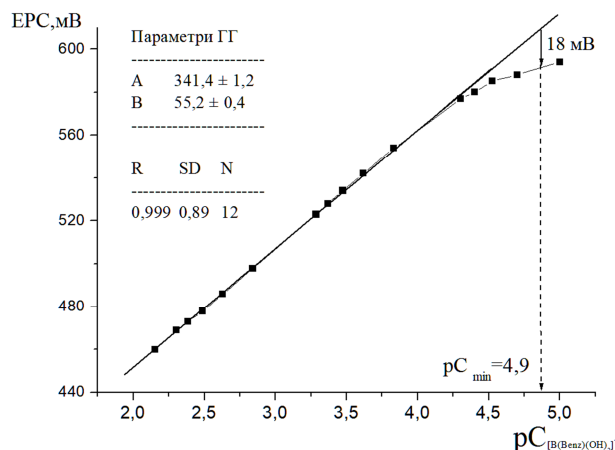


Рис. 10. Визначення метрологічних характеристик сенсора при оптимізованих умовах.

Важливим параметром, що визначає межі практичного використання ІСЕ є його селективність. У попередніх дослідженнях селективності в якості інтерферентів використовували катіони металів, аніони органічних та неорганічних кислот, а також поліатомні спирти. Як приклад на рис. 11 представлено відгук розробленого сенсора до інтерферентів органічної природи. Логіка вибору таких інтерферентів пояснюється здатністю останніх до утворення комплексних сполук із борною кислотою, що може бути причиною руйнування бензилатного комплексу у фазі мембрани.

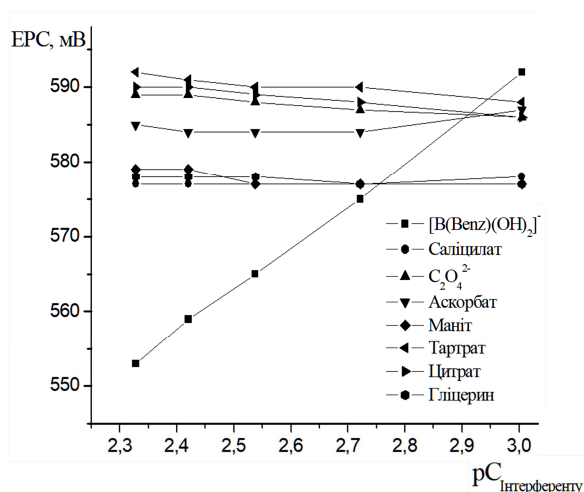


Рис. 11. Нормований відгук борбензилат-чутливого сенсора до інтерферентів органічної природи.

Катіони металів вибирали за таким самим принципом тільки по відношенню до бензілової кислоти. Крутизна електродної

функції розрахована для отриманих залежностей та представлена у табл. 1 вказує на відсутність суттєвого відгуку до досліджуваних сполук катіонного та аніонного характеру.

Таблиця 1. Рівняння градувальних залежностей борбензилат-чутливого сенсора щодо інтерферентів різної природи

Інтерферент	Рівняння прямої для інтерференту
Cl ⁻	$EPC = 622 - 4,1pC_{Cl^-}$
Br ⁻	$EPC = 614 - 4,8pC_{Br^-}$
F ⁻	$EPC = 592 + 4,5pC_{F^-}$
I ⁻	$EPC = 600,0 + 2,9pC_{I^-}$
NO ₃ ⁻	$EPC = 635,6 - 3,6pC_{NO_3^-}$
SO ₄ ²⁻	$EPC = 625,8 - 2,8pC_{SO_4^{2-}}$
Cu ²⁺	$EPC = 633,3 - 7,1pC_{Cu^{2+}}$
Zn ²⁺	$EPC = 633,3 - 7,1pC_{Zn^{2+}}$
Fe ³⁺	$EPC = 667,3 - 9,2pC_{Fe^{3+}}$
Al ³⁺	$EPC = 672,4 + 4,5pC_{Al^{3+}}$
Саліцилат	$EPC = 573,6 + 1,4pC_{Саліцилат}$
Аскорбат	$EPC = 576,4 + 3,2pC_{Аскорбат}$
C ₂ O ₄ ²⁻	$EPC = 600,2 - 4,8pC_{C_2O_4^{2-}}$
Маніт	$EPC = 586,0 - 3,2pC_{Маніт}$
Тартрат	$EPC = 604 - 5,3pC_{Тартрат}$
Цитрат	$EPC = 604,7 - 6,1pC_{Цитрат}$
Гліцерин	$EPC = 582,3 - 1,8pC_{Гліцерин}$
Борбензилат	$EPC = 341,4 + 55,2pC_{[B(Benz)(OH)_2]^-}$

Для оцінки можливостей використання розробленого сенсора на практиці, проведено аналіз препарату «Дифенін» на вміст бензилової кислоти, яка може утворюватися при синтезі даного препарату [27] методом Грана. Методика аналізу передбачає наступні кроки: аналітичну наважку перетертого у ступці фармпрепарату (0,1000-0,3000г) обробляли розчином 0,5 М NaOH на насиченій Н₃ВО₃ для переведення БК у форму солі. Далі отриманий розчин фільтрували та промивали розчином борної кислоти. До одержаного фільтрату додавали необхідну для отримання рН 5,5 кількість 0,5 М Н₃РО₄ на насиченій Н₃ВО₃ (контролювали рН-метром) та кип'ятили протягом 15 хв. Після охолодження доводили об'єм буфером з рН 5,5 до 50 мл та аналізували 10 мл отриманого розчину методом добавок з використанням стандартного розчину Na[B(Benz)(OH)₂]. Перевірку правильності проводили із внесенням добавок аналіту у зважену пробу у вигляді розчину бензилової кислоти. Довірчий інтервал розраховували

згідно [28]. Результати аналізу проб фармпрепарату із добавками БК представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Результати визначення БК методом введено-знайдено у фармпрепараті «Дифенін» ($P=0,95$, $n=6$)

Наважка препарату, г	Введено БК, мг/г	Знайдено мг/г	Recovery %
0,15475	0	17,1±2,4	-
0,31010	52,6	69,1±5,0	97
0,16420	112,0	126,2±13,7	83

З отриманих даних можна зробити висновок, що розроблений сенсор адекватно реагує на внесені кількості БК за умов методики у межах похибки потенціометрії. Зменшення значення Recovery із збільшенням добавки БК викликано обмеженою точністю потенціометрії оскільки очікуваний вміст БК чисельно близький до похибки визначення введеної добавки.

Таким чином розроблено потенціометричний сенсор, чутливий до борбензилат аніону як аналітичної форми бензилової кислоти. Показано, що використання потенціометрії у поєднанні із переведенням аналіту у активну форму з допомогою доступного реагенту – борної кислоти дозволяє розробити прості методики визначення органічних речовин для яких використання потенціометрії не поширене. Отримання комплексного боронатного ефіру бензилової кислоти у пробі, та внесення його у склад чутливої мембрани сенсора забезпечує селективність методики до цільового аналіту, а метрологічні характеристики сенсора є придатними для вирішення завдань аналізу фармпрепарату «Дифенін» на вміст БК.

Список використаних джерел

1. Prakash C., Shaffer C.L., Nedderman A. Analytical strategies for identifying drug metabolites. *Mass spectrometry reviews*. 2007, 26(3), 340–369. Doi: 10.1002/mas.20128.
2. Klingenberg J.J., Vlannes P.N., Mendel M.G. Benzilic acid as a reagent in gravimetric determination of Zirconium. *Anal. Chem.* 1954, 26(4), 754–756. Doi: 10.1021/ac60088a046.

3. Lednicer D. The organic chemistry of drug synthesis. NB.:Wiley-Interscience, 2007. P. 289.
4. Cicek V., Ozdemir M. Synthesis and characterization of benzilate esters as aqueous corrosion inhibitors for mild steel and 2024, 6061, and 7075 Aluminum alloys. *International Journal of Chemistry*. 2013, 5(1), 26–30.
5. Tryschuk N.M., Kireyev I.V., Kolisnyk S.V., Sytnik K.M. The effect of benzoic acid derivatives on the pain threshold using the “hot plate” test. *News of Pharmacy*. 2017, 2(90), 63–66. Doi: 10.24959/nphj.17.2167.
6. Madanhire T., Davids H., Pereira M.C., Hosten E.C., Abrahams A.R. Mixed-ligand complexes of lanthanides derived from an α -hydroxycarboxylic acid (benzoic acid) and 1,10-phenanthroline: Physicochemical properties and anticancer activity. *Polyhedron*. 2020, 185, 114583. Doi: 10.1016/j.poly.2020.114583.
7. Karzan A.O., Sadeghi R. Novel benzoic acid-based deep-eutectic-solvents: Preparation and physicochemical properties determination. *Fluid Phase Equilibria*. 2020, 522, 112752. Doi: 10.1016/j.fluid.2020.112752.
8. Fusek J., Dlabkova A., Misik J. Psychotomimetic agent BZ (3-quinuclidinylbenzilate). Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Hopkinsville: *Academic Press*, 2020. S. 203–213. Doi: 10.1016/B978-0-12-819090-6.00014-3.
9. Misik J. Military Incapacitating Agent Bz (3-Quinuclidinyl Benzilate)–Past, Present and Future. *Mil. Med. Sci. Lett*. 2013, 82(3), 115–119. Doi: 10.31482/mmsl.2013.016.
10. Byrdt G.D., Paule R.C., Sander L.C., Sniegoski L.T., White E., Bausum H.T. Determination of 3-quinuclidinyl benzilate (QNB) and its major metabolites in urine by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*. 1992, 16(3), 182–187. Doi: 10.1093/jat/16.3.182.
11. Hull L.A., Rosenblatt D.H., Epstein J. 3-quinuclidinyl benzilate hydrolysis in dilute aqueous solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979, 68(7), 856–859. Doi: 10.1002/jps.2600680718.
12. Zaazaa H.E., Mohamed A.O., Abdelkawy M., Hawwam M.A. Stability indicating chromatographic techniques for the determination of pipoxolan HCl. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013, 3(10), 066–073. Doi: 10.7324/JAPS.2013.31011.
13. Saradhi U.V.R.V., Prabhakar S., Reddy T.J., Vairamani M. Ion-pair solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometric determination of acid in hydrolysis products of chemical warfare agents from aqueous samples. *Journal of Chromatography A*. 2006, 1129, 9–13. Doi: 10.1016/j.chroma.2006.06.080.
14. Byrd G.D., Sniegoski L.T., White V.E. Determination of 3-quinuclidinyl benzilate in urine. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*. 1988, 93(3), 293. Doi: 10.6028/jres.093.050.
15. Valdez C.A., Leif R.N., Hok S., Hart B.R. Analysis of chemical warfare agents by gas chromatography-mass spectrometry: methods for their direct detection and derivatization approaches for the analysis of their degradation products. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2017, 37(1), 1–26. Doi: 10.1515/revac-2017-0007.
16. Lopalco A., Lopodota A.A., Laquintana V., Denora N., Stella, V.J. Boric acid, a Lewis acid with unique and unusual properties: formulation implications. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2020, 20, 1–12. Doi: 10.1016/j.xphs.2020.04.015.
17. Янкович Г.С., Фершал М.В., Студеняк Я.І. Мигдалати борної кислоти як активні речовини хімічних сенсорів. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія»*. 2015, 2(34), 45–50.
18. Попович М.М., Фершал М.В. Потенціометричний сенсор чутливий до саліцилату борної кислоти. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія «Хімія»*. 2017, 2(38), 73–79.
19. Sato S. Extraction-spectrophotometric determination of boron with mandelic acid and malachite green. *Analytica Chimica Acta*. 1983, 151, 465–472. Doi: 10.1016/S0003-2670(00)80109-9.
20. Halevas E., Hatzidimitriou A., Bertmer M., Vangelis A.A., Antzara A., Mateescu C., Salifoglou A. Structure lattice-dimensionality and spectroscopic property correlations in novel binary and ternary materials of group 13 elements with α -hydroxycarboxylic benzoic acid and phenanthroline. *Crystal growth&design*. 2014, 14(8), 4041–4059. Doi: 10.1021/cg500638z.
21. Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. Москва: *Химия*, 1974. С. 376.
22. Köse D.A., Zümreoglu-Karan B., Hökelek T., Şahin E. Boric acid complexes with organic biomolecules: Mono-chelate complexes with salicylic and glucuronic acids. *Inorganica Chimica Acta*. 2010, 363(14), 4031–4037. Doi: 10.1016/j.ica.2010.08.001.
23. Baraniraj T., Philominathan P. Growth and characterization of organic nonlinear optical material: Benzoic acid. *Journal of Crystal Growth*. 2009, 311, 3849–3854. Doi: 10.1016/j.jcrysgr.2009.05.033.
24. Rousseau C.R., Bühlmann P. Calibration-free potentiometric sensing with solid-contact ion-selective electrodes. *TrAC*. 2021, 140, 116277. Doi: 10.1016/j.trac.2021.116277.
25. Singh V.V., Nigam A.K., Batra A., Boopathi M., Singh B., Vijayaraghavan R. Applications of ionic liquids in electrochemical sensors and biosensors. *International Journal of Electrochemistry*. 2012, 19, 1–19. Doi: 10.1155/2012/165683.

26. Banerjee S., Bhanja S.K., Chattopadhyay P.K. Quantum chemical predictions of aqueous pKa values for OH groups of some α -hydroxycarboxylic acids based on ab initio and DFT calculations. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2018, 1125, 29–38. Doi: 10.1016/j.comptc.2017.12.011.

27. Li X., Xia D., Wen Z., Gong B., Sun M., Wu Y., Zhang W. Magnetic magnetite nanoparticles

catalyzed selective oxidation of α -hydroxy ketones with air and one-pot synthesis of benzoic acid and phenytoin derivatives. *Molecular Catalysis*. 2018, 454, 63–69. Doi: 10.1016/j.mcat.2018.05.013.

28. Bruce G.R., Gill P. Estimates of precision in a standard additions. *Journal of Chemical Education*. 1999, 76(6), 805–810. Doi: 10.1021/ed076p805.

Стаття надійшла до редакції: 25.10.2022.

ELABORATION OF CHEMICAL SENSOR SENSITIVE TO BORON BENZILATE

Fershal M., Chubirka N.

*Uzhhorod National University, 88000 Uzhhorod, Pidhirna str. 46;
e-mail: maksym.ferschal@uzhnu.edu.ua*

Over the last decades, the development of simple and selective methods for the determination of organic analytes has been getting attention from analytical chemists. Particularly, the same applies to biologically active substances of natural and artificial origin, precursors, and metabolites of pharmaceuticals [1]. An example of such substance is benzoic acid (2, 2-diphenyl-2-hydroxyacetic acid) (BA), gravimetric reagent for zirconium [2], a product of hydrolysis and a metabolite of the antispasmodic and sedative drugs Pipoxolan, Benactyzine, or Metacin [3]. The complexes of BA have been proposed as corrosion inhibitors for some steels and aluminum alloys [4]. Its derivatives are being studied as new analgesics [5], anticancer drugs [6], and also as deep eutectic solvents [7]. The BA was used in the synthesis of the psychotropic combatant substance 3-quinuclidinyl benzilate (BZ), which causes mental slowing, and hydrolyzes to form BC [8-11]. For BA determination high-performance liquid chromatography and chromatography-mass spectrometry [12-15] are mostly used, hence the development of simple methods for determining benzoic acid is pertinent and relevant.

Boric acid is known to form compounds with diols, α -hydroxy acids, dicarboxylic acids, and α -diketones [16] and that was used in developing potentiometric sensors for the determination of mandelic acid and vitamin C [17, 18]. As BA also forms complexes with boric acid and various metals [19, 20] the H_3BO_3 has been used in the present study as a reagent for obtaining boric acid benzilate ester - the analytical form of BA, as well as the ionic associate of its anion with tetraoctylammonium (TOA) as the active substance of a potentiometric PVC plasticized sensor sensitive to the mentioned above analytical form. The complex formation has been confirmed using IR spectroscopy. On the IR spectrum of BA, the absorption bands in the region of 3393.69 cm^{-1} and 1715.77 cm^{-1} , which correspond to the vibrations of $-OH$ and $>C=O$ groups, respectively have been detected [23]. At the same time, in the IR spectrum of the complex, the absorption band of $-OH$ groups in the region of 3300 - 3400 cm^{-1} was absent, that indicates their participation in the formation of ether bonds, additionally, the intensive bands of $>C=O$ in the region of 1723.41 cm^{-1} and 1742.05 cm^{-1} has appeared. The ion pair of tetraoctylammonium cation with synthesized complex ion $[B(Benz)_2]^-$ has been used as an active substance of the potentiometric sensor. The metrological and operational characteristics of the sensor and the optimal conditions of the analytical form obtaining have been systematically studied. The optimized composition of the sensitive PVC membrane was 0.

1% of IP, 33. 0% of PVC and 66. 9% of o-NFOE. For high yield [B(Benz)(OH)₂]⁻-analytical form preparation the boiling of BA for 15 minutes in the medium of a buffer solution that consists of H₃BO₃ (sat.) - 0. 1 M NaOH - 0. 1 M H₃PO₄ with a pH of 5. 5 is needed. In optimal conditions, the slope of the sensor developed is close to the theoretical value of 55. 2 mV/pC, has a detection limit pC_{min}= 4. 9, and the linearity range 10⁻² – 10⁻⁴ mol/l. The response time of a sensor ranges from 5 to 30 seconds depending on the added quantity. High selectivity of the sensor to metal cations, anions of organic and inorganic acids, as well as polyatomic alcohols that are able to form complex compounds with BA or H₃BO₃ has been shown. The sensor developed was used for benzylic acid analysis in "Difenin", which can be formed during the synthesis of this drug [27].

It has been shown that the use of potentiometry in combination with the conversion of the analyte into an active form using a cheap reagent - boric acid allows to develop simple methods of the organic analytes determination for which the use of potentiometry is not common. Preparation of the complex boronate ester of benzylic acid in the sample provides the selectivity of the technique to the target analyte.

Keywords: benzylic acid; boron benzilate; potentiometric sensor; ion pair.

References

1. Prakash C., Shaffer C.L., Nedderman A. Analytical strategies for identifying drug metabolites. *Mass spectrometry reviews*. 2007, 26(3), 340–369. Doi: 10.1002/mas.20128.
2. Klingenberg J.J., Vlannes P.N., Mendel M.G. Benzilic acid as a reagent in gravimetric determination of Zirconium. *Anal. Chem.* 1954, 26(4), 754–756. Doi: 10.1021/ac60088a046.
3. Lednicer D. The organic chemistry of drug synthesis. NB.:Wiley-Interscience, 2007. P. 289.
4. Cicek V., Ozdemir M. Synthesis and characterization of benzilate esters as aqueous corrosion inhibitors for mild steel and 2024, 6061, and 7075 Aluminum alloys. *International Journal of Chemistry*. 2013, 5(1), 26–30.
5. Tryschuk N.M., Kireyev I.V., Kolisnyk S.V., Sytnik K.M. The effect of benzilic acid derivatives on the pain threshold using the “hot plate” test. *News of Pharmacy*. 2017, 2(90), 63–66. Doi: 10.24959/nphj.17.2167.
6. Madanhire T., Davids H., Pereira M.C., Hosten E.C., Abrahams A.R. Mixed-ligand complexes of lanthanides derived from an α -hydroxycarboxylic acid (benzilic acid) and 1, 10-phenanthroline: Physicochemical properties and anticancer activity. *Polyhedron*. 2020, 185, 114583. Doi: 10.1016/j.poly.2020.114583.
7. Karzan A.O., Sadeghi R. Novel benzilic acid-based deep-eutectic-solvents: Preparation and physicochemical properties determination. *Fluid Phase Equilibria*. 2020, 522, 112752. Doi: 10.1016/j.fluid.2020.112752.
8. Fusek J., Dlabkova A., Misik J. Psychotomimetic agent BZ (3-quinuclidinylbenzilate). Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Hopkinsville: *Academic Press*, 2020. S. 203–213. Doi: 10.1016/B978-0-12-819090-6.00014-3.
9. Misik J. Military Incapacitating Agent Bz (3-Quinuclidinyl Benzilate)–Past, Present and Future. *Mil. Med. Sci. Lett.* 2013, 82(3), 115–119. Doi:10.31482/mmsl.2013.016.
10. Byrdt G.D., Paule R.C., Sander L.C., Sniegoski L.T., White E., Bausum H.T. Determination of 3-quinuclidinyl benzilate (QNB) and its major metabolites in urine by isotope dilution gas chromatography/massspectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*. 1992, 16(3), 182–187. Doi: 10.1093/jat/16.3.182.
11. Hull L.A., Rosenblatt D.H., Epstein J. 3-quinuclidinyl benzilate hydrolysis in dilute aqueous solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979, 68(7), 856–859. Doi: 10.1002/jps.2600680718.
12. Zaazaa H.E., Mohamed A.O., Abdelkawy M., Hawwam M.A. Stability indicating chromatographic techniques for the determination of pipoxolan HCl. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013, 3(10), 066–073. Doi: 10.7324/JAPS.2013.31011.
13. Saradhi U.V.R.V., Prabhakar S., Reddy T.J., Vairamani M. Ion-pair solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometric determination of acid in hydrolysis products of chemical warfare agents from aqueous samples. *Journal of Chromatography A*. 2006, 1129, 9–13. Doi: 10.1016/j.chroma.2006.06.080.
14. Byrd G.D., Sniegoski L.T., White V.E. Determination of 3-quinuclidinyl benzilate in urine. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*. 1988, 93(3), 293. Doi: 10.6028/jres.093.050.
15. Valdez C.A., Leif R.N., Hok S., Hart B.R. Analysis of chemical warfare agents by gas chromatography-mass spectrometry: methods for their direct detection and derivatization approaches for the analysis of their degradation products. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2017, 37(1), 1–26. Doi: 10.1515/revac-2017-0007.

16. Lopalco A., Lopedota A.A., Laquintana V., Denora N., Stella, V.J. Boricacid, a Lewis acid with unique and unusual properties: formulation implications. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2020, 20, 1–12. Doi: 10.1016/j.xphs.2020.04.015.
17. Yankovych H.Ie., Fershal M.V., Studeniak Ya.I. Myhdalaty bornoi kysloty yak aktyvni rehovyny khimichnykh sensoriv. *Nauk. visnyk Uzhhorodskoho un-tu. Seriya «Khimii»*. 2015, 2(34), 45–50 (in Ukr.).
18. Popovych M.M., Fershal M.V. Potentsiometrychnyi sensor chutlyvyi do salitsylatu bornoi kysloty. *Nauk. visnyk Uzhhorodskoho un-tu. Seriya «Khimii»*. 2017, 2(38), 73–79 (in Ukr.).
19. Sato S. Extraction-spectrophotometric determination of boron with mandelic acid and malachite green. *Analytica Chimica Acta*. 1983, 151, 465–472. Doi: 10.1016/S0003-2670(00)80109-9.
20. Halevas E., Hatzidimitriou A., Bertmer M., Vangelis A.A., Antzara A., Mateescu C., Salifoglou A. Structure lattice-dimensionality and spectroscopic property correlations in novel binary and ternary materials of group 13 elements with α -hydroxycarboxylic benzoic acid and phenanthroline. *Crystal growth&design*. 2014, 14(8), 4041–4059. Doi: 10.1021/cg500638z.
21. Agronomov A.E., Shabarov Yu.S. *Laboratornie raboti v organicheskom praktikume*. Moskva: *Khimiya*, 1974. S. 376 (in Russ.).
22. Köse D.A., Zümreoglu-Karan B., Hökelek T., Şahin E. Boric acid complexes with organic biomolecules: Mono-chelate complexes with salicylic and glucuronic acids. *Inorganica Chimica Acta*. 2010, 363(14), 4031–4037. Doi: 10.1016/j.ica.2010.08.001.
23. Baraniraj T., Philominathan P. Growth and characterization of organic nonlinear optical material: Benzoic acid. *Journal of Crystal Growth*. 2009, 311, 3849–3854. Doi: 10.1016/j.jcrysgro.2009.05.033.
24. Rousseau C.R., Bühlmann P. Calibration-free potentiometric sensing with solid-contact ion-selective electrodes. *TrAC*. 2021, 140, 116277. Doi: 10.1016/j.trac.2021.116277.
25. Singh V.V., Nigam A.K., Batra A., Boopathi M., Singh B., Vijayaraghavan R. Applications of ionic liquids in electrochemical sensors and biosensors. *International Journal of Electrochemistry*. 2012, 19, 1–19. Doi: 10.1155/2012/165683.
26. Banerjee S., Bhanja S.K., Chattopadhyay P.K. Quantum chemical predictions of aqueous pKa values for OH groups of some α -hydroxycarboxylic acids based on ab initio and DFT calculations. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2018, 1125, 29–38. Doi: 10.1016/j.comptc.2017.12.011.
27. Li X., Xia D., Wen Z., Gong B., Sun M., Wu Y., Zhang W. Magnetic magnetite nanoparticles catalyzed selective oxidation of α -hydroxy ketones with air and one-pot synthesis of benzoic acid and phenytoin derivatives. *Molecular Catalysis*. 2018, 454, 63–69. Doi: 10.1016/j.mcat.2018.05.013.
28. Bruce G.R., Gill P. Estimates of precision in a standard additions. *Journal of Chemical Education*. 1999, 76(6), 805–810. Doi: 10.1021/ed076p805.