

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра аналитической химии и химической экологии

**ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКОЕ И ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
НОВОКАИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКЦИИ СМЕШАННЫМИ
МИЦЕЛЛАМИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Соколовой Татьяны Алексеевны

Научный руководитель

д.х.н., профессор
должность, уч.ст.,уч.зв.

личная подпись, дата

С.Ю. Доронин
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., доцент
должность, уч.ст.,уч.зв.

личная подпись, дата

Т. Ю. Русанова
инициалы, фамилия

Саратов 2019

ВВЕДЕНИЕ

Спектрофотометрическое определение органических аналитов, как правило, осложнено неколичественным выходом соответствующих аналитических форм, что обусловлено низкой скоростью протекания и сложностью аналитических реакций органических реактантов. Такие реакции мало специфичны, осложнены побочными процессами и сильно зависят от условий их проведения (рН, температуры, природы растворителя, способов приготовления и концентрации реактантов и др.) [1].

В частности, известные в литературе методики фотометрического определения ароматических аминов, к которым относится и новокаин, базируются на реакции их конденсации с ароматическими альдегидами (*n*-диметиламинобензальдегидом (ДМАБА) с образованием окрашенных аналитических форм - оснований Шиффа (ОШ).

Обратимость указанной реакции в водной среде не позволяет определять нанограммовые количества новокаина в различных фармацевтических композициях, что не соответствует современным требованиям аналитического контроля местноанестезирующих веществ в биологических средах и объектах окружающей среды, и вызывает необходимость разработки подходов для улучшения метрологических характеристик методик их фотометрического определения.

Вышеуказанные недостатки могут быть устранены моделированием среды, включающей как индивидуальные представители поверхностно-активных веществ (ПАВ) так и их смеси. Последние являются альтернативой классическим растворителям и имеют ряд преимуществ: нелетучи, малотоксичны, солюбилизуют как гидрофобные, так и гидрофильные органические соединения.

Целью настоящего исследования явилась разработка подхода, основанного на применении смешанных мицелл анионных и неионных ПАВ,

и состоящий в двойном эффекте «псевдофазного» (мицеллы анионных ПАВ) и «cloud point» (мицеллярно-насыщенные фазы неионных ПАВ) концентрирования аналитических форм оснований Шиффа (ОШ).

Актуальность работы. Впервые предложена фотометрическая методика определения новокаина, основанная на применении мицелл анионных и неионных ПАВ, и состоящая в двойном эффекте «псевдофазного» (мицеллы анионных ПАВ) и «cloud point» (мицеллярно-насыщенные фазы неионных ПАВ) концентрирования аналитических форм оснований Шиффа (ОШ).

Структура работы. Магистерская работа общим объемом 56 страниц машинописного текста состоит из введения, двух основных глав: 1 глава – обзор литературы; 2 глава – экспериментальная часть (7 разделов) и заключения.

Основное содержание работы

Первый раздел – обзор литературы по применению мицеллярно-каталитических реакций для определения органических аналитов.

В последние годы повышенное внимание уделяется исследованиям кинетики и механизма органических аналитических реакций, протекающих в мицеллярных средах поверхностно – активных веществ, способных влиять на константы скоростей таких реакций. К настоящему времени накоплен материал о явлениях «мицеллярного катализа» применительно к реакциям гидратации, сольволиза, нуклеофильного замещения, радикально-цепных и окислительно-восстановительных реакций, а также для фото- и радиационно-химических процессов [1, 2, 3].

Анализ распределения числа публикаций применения мицеллярного катализа в реакциях органических соединений (рисунок 1) показывает преобладание в работах мицеллярных сред на основе ионных ПАВ. Единичные работы приурочены к влиянию неионных ПАВ (нПАВ).

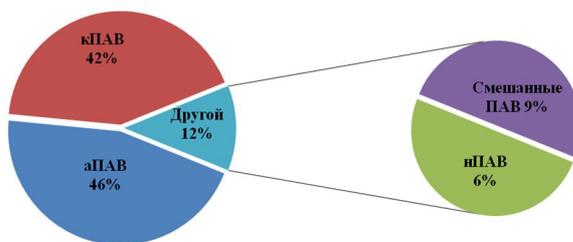


Рисунок. 1 - Распределение числа публикаций ($N = 35$) по применению мицеллярных сред ПАВ в органических реакциях, имеющих аналитическое значение (за последние 30 лет):

Второй раздел – экспериментальная часть, включает в себя следующие подразделы:

- 2.1. Реагенты и аппаратура
- 2.2. Методики приготовления растворов
- 2.3. Методы исследования
- 2.4. Спектрофотометрическое изучение реакции взаимодействия 4-диметиламинобензальдегида с новокаином
 - 2.4.1. В отсутствие ПАВ
 - 2.4.2. В мицеллярных средах анионных (додецилсульфат натрия) и неионных (Тритон – X 144) ПАВ
- 2.5. Исследование кинетики реакции новокаина с ДМАБА в мицеллярных средах ПАВ
 - 2.5.1. Влияние кислотности среды
 - 2.5.2. Зависимости констант скоростей реакции от концентрации новокаина в мицеллах ДДС и Тритона X 114
- 2.6. Фотометрическое исследование характера фазового разделения системы новокаин-ДМАБА-ДДС-Тритон X-114
 - 2.6.1. Влияние массовой доли NaCl
 - 2.6.2. Варьирование концентрации Тритона X-114
 - 2.6.3. Определение количественных характеристик мицеллярной экстракции новокаина
- 2.7. Методики цветометрического и спектрофотометрического определения новокаина
 - 2.7.1. Оценка правильности методики цветометрического определения новокаина в модельных растворах

Обсуждение результатов

В соответствии с данными литературы [4 - 6], ароматические амины в кислой среде вступают в реакцию конденсации с альдегидами, которая подчиняется общим закономерностям реакций нуклеофильного присоединения слабоосновных соединений (схема 1), с образованием азометинов (оснований Шиффа).

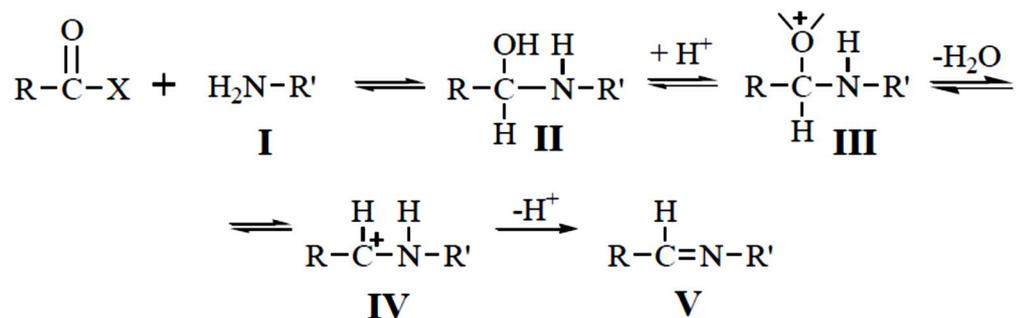


Схема 1 – Механизм реакции взаимодействия аминов с альдегидами

Для дальнейшего изучения в качестве представителя первичных ароматических аминов был выбран новокаин (прокаин, гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира *n*-аминобензойной кислоты), местноанестезирующее средство с умеренной анестезирующей активностью и большой широтой терапевтического действия.

Спектрофотометрическое изучение процесса взаимодействия новокаина с ДМАБА в отсутствие ПАВ позволило судить о том, что образования продукта (основания Шиффа) не происходит, вследствие низкой скорости реакции (рисунок 2).

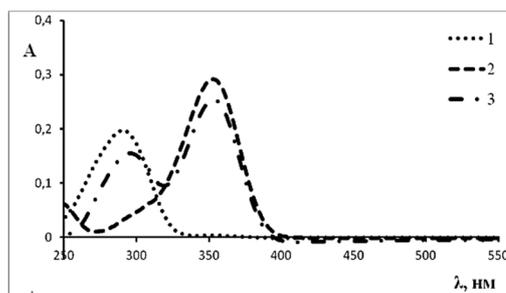


Рисунок 2 – Спектры поглощения водных растворов: 1 – новокаин; 2 – ДМАБА; 3 – система новокаин – ДМАБА в среде ЦБР (pH = 3); $c_{\text{реактантов}} = 1 \cdot 10^{-5}$ М

Напротив, в мицеллярной среде анионного (додецилсульфат натрия) ПАВ регистрируется интенсивная полоса поглощения при длине волны 470 нм, что обусловлено образованием продукта реакции конденсации (ОШ) и доказывает каталитическое действие мицелл ДДС на скорость реакции конденсации новокаина с ДМАБА (рисунок 3).

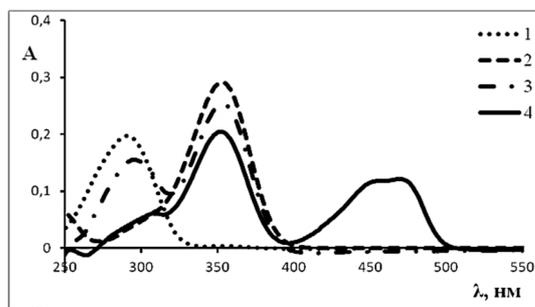


Рисунок 3 – Спектры поглощения: 1 - новокаин; 2 - ДМАБА;
3 - система новокаин – ДМАБА в среде ЦБР ($pH = 3$); $c_{\text{реактантов}} = 1 \cdot 10^{-5}$ М;
4 - система новокаин – ДМАБА – ДДС в среде ЦБР ($pH = 3$); $c_{\text{ДДС}} = 7 \cdot 10^{-3}$ М

Добавление в систему *новокаин – ДМАБА – ДДС* неионного ПАВ (рисунок 4) наблюдается гипохромный сдвиг полосы поглощения при $\lambda_{\text{max}} = 470$ нм, что свидетельствует о снижении скорости реакции и уменьшении выхода ее продукта (ОШ).

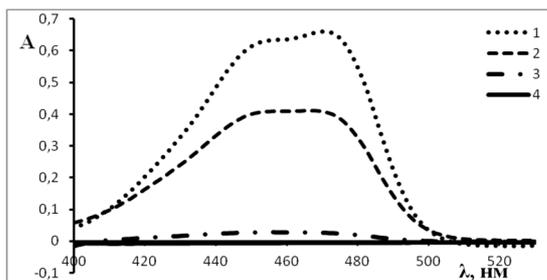


Рисунок 4 – Спектры поглощения системы *новокаин – ДМАБА* в присутствии:
1 - ДДС ($C = 7 \cdot 10^{-3}$ М); 2 - ДДС и Тритона X-114; 3 - Тритона X-114 ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ М);
4 - система без ПАВ

Для исследования кинетики реакции новокаина с ДМАБА в мицеллярных средах ПАВ предварительно было изучено поведения системы *новокаин – ДМАБА* при варьировании концентрации аПАВ (рисунок 5) и кислотности среды (рисунок 6).

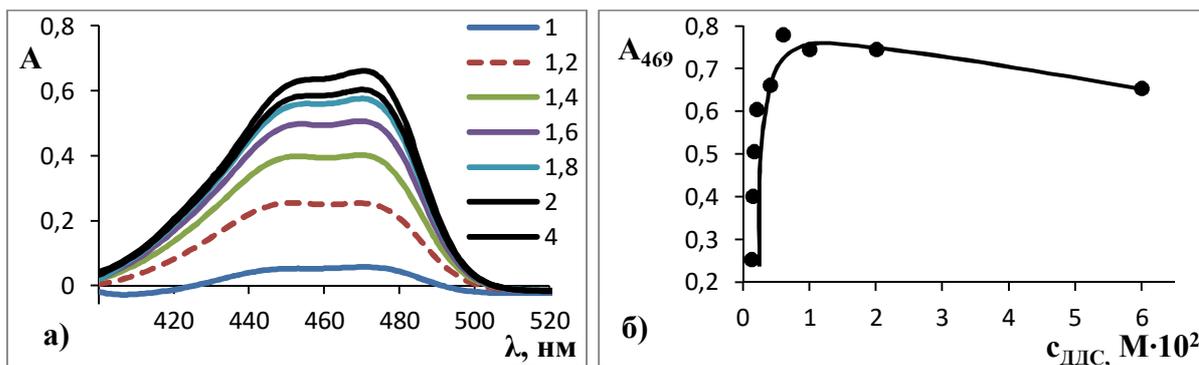


Рисунок 5 – Спектры поглощения (а) и зависимость оптической плотности ($\lambda = 469$ нм) (б) системы *новокаин – ДМАБА - ДДС – ЦБР* в зависимости от концентрации ДДС, $M \cdot 10^2$; $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5} M$; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3} M$; $pH = 3$

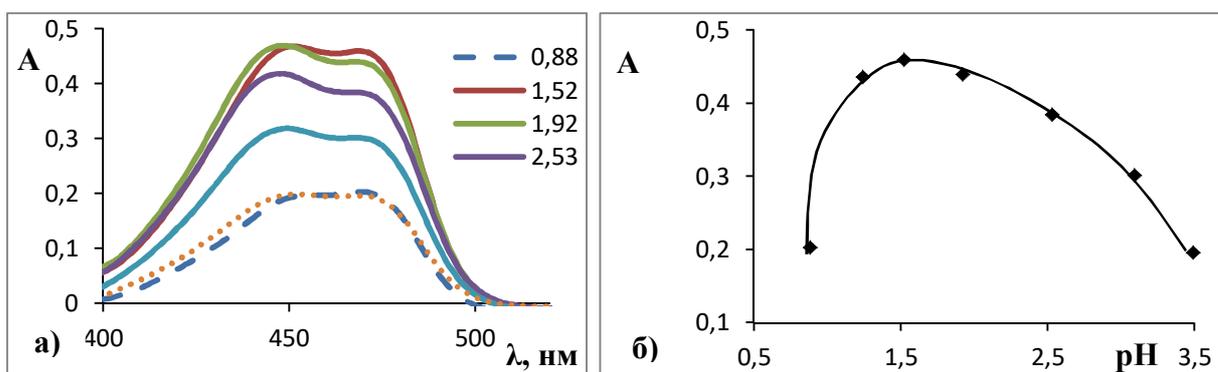


Рисунок 6 – Спектры поглощения (а) и зависимость оптической плотности ($\lambda = 469$ нм) (б) системы *новокаин – ДМАБА - ДДС – ЦБР* в зависимости от pH ; $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5} M$; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3} M$; $c_{\text{ДДС}} = 1,2 \cdot 10^{-3} M$

Ввиду того, что исследуемая реакция конденсации протекает очень быстро (развитие окраски в течение 1 минуты), согласно полученным результатам в дальнейшем для регистрации кинетических кривых была выбрана концентрация ниже ККМ ($c = 1,2 \cdot 10^{-3} M$) и область неоптимальных в аналитическом плане значений pH , что позволяет намеренно уменьшить скорость реакции.

Был установлен первый порядок реакции по новокаину (линейная зависимость от времени) (рисунок 7) путем регистрации кинетических кривых и расчета констант скоростей по уравнениям нулевого (1), первого (2) и второго (3) порядков:

$$\begin{aligned}
 A_t &= kt & 1) \\
 \ln(A_\infty - A_t) &= \ln(A_\infty - A_0) - kt & 2) \\
 1/(A_\infty - A_t) &= 1/(A_\infty - A_0) + kt & 3)
 \end{aligned}$$

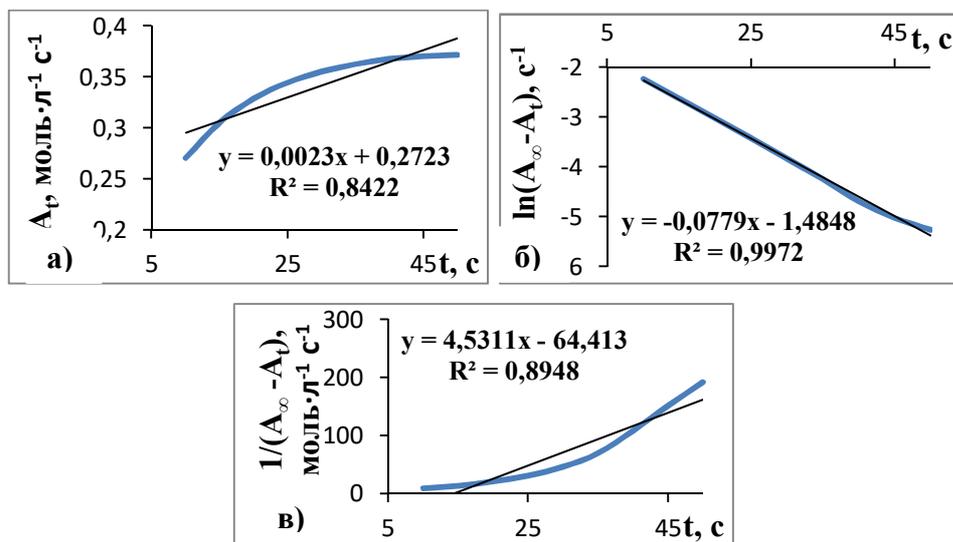


Рисунок 7 – Рассчитанные константы скорости в зависимости от порядка реакции:
 а) нулевой; б) первый; в) второй; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$ М; $c_{\text{ДДС}} = 1,2 \cdot 10^{-3}$ М; $pH = 3$

Рассчитанные константы скорости реакции системы *новокаин – ДМАБА – ДДС – ЦБР* (таблица 1) как и снижение оптической плотности (рисунок 8) в присутствии мицелл неионного ПАВ подтверждают снижение скорости реакции.

Таблица 1 – Значения констант скорости при варьировании концентрации анализата в присутствии ДДС ($1,2 \cdot 10^{-3}$ М) и его смеси с Тритоном X-114 ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ М)

$C_{\text{новокаина}}, \text{M} \cdot 10^5$	$k_{\text{скр.}}, \text{c}^{-1}$	$k \pm \Delta k$
1,0	0,0267	$0,030 \pm 0,006$
1,2	0,0315	
1,4	0,0305	
$C_{\text{новокаина}}, \text{M} \cdot 10^5$	$k_{\text{скр.}} (\text{ДДС} + \text{Тритон X-114})$	$k \pm \Delta k$
	0,0165	$0,020 \pm 0,003$
	0,0149	
	0,0172	

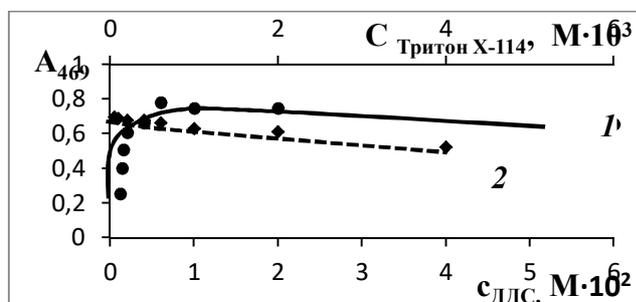


Рисунок 8 – Зависимость оптической плотности ($\lambda = 469$ нм) системы *новокаин – ДМАБА – ДДС – ЦБР* от 1) концентрации ДДС; 2) концентрации Тритона X-114 при постоянной $c_{\text{ДДС}} = 6 \cdot 10^{-3}$ М; $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5}$ М; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$ М

Фотометрическое исследование характера фазового разделения системы новокаин-ДМАБА-ДДС-Тритон X-114 позволило установить оптимальные концентрации высаливателя (NaCl) – 4% и неионного ПАВ (Тритона X-144) - 0,20 масс.% (рисунок 9).

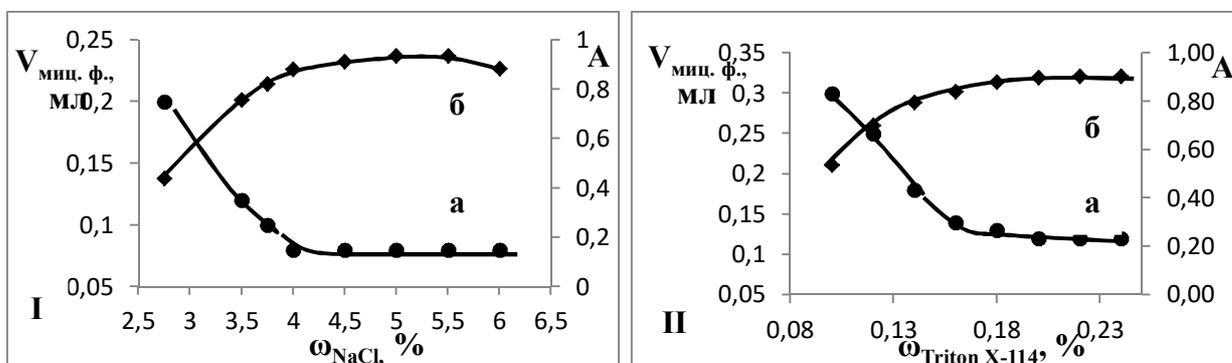


Рисунок 9 - Зависимость объема мицеллярной фазы (а) и оптической плотности (б) системы новокаин – ДМАБА - ДДС – Тритон X-114 от I) массовой доли NaCl; $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5}$ М; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$ М; $c_{\text{ДДС}} = 7 \cdot 10^{-3}$ М; $\omega_{\text{Тритон X-114}} = 0,2\%$; II) массовой доли Тритона X-114; $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5}$ М; $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$ М; $c_{\text{ДДС}} = 7 \cdot 10^{-3}$ М; $\omega_{\text{NaCl}} = 4\%$

Градуировочный график зависимости I_B - новокаин, построенный с целью расчёта количественных характеристик мицеллярной экстракции новокаина (таблица 2) в мицеллярно-насыщенную фазу Тритона X-114, приведен на рисунке 10.

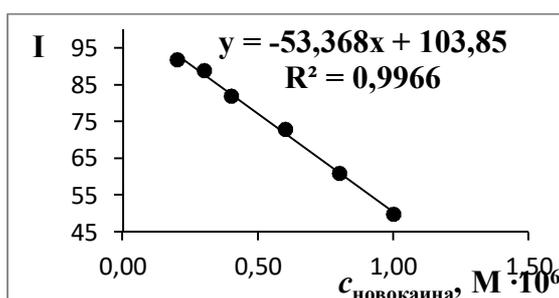


Рисунок 10 – Градуировочный график I (B) – c_{новокаин}, М · 10⁵; c_{ДМАБА} = 5 · 10⁻³ М

Таблица 2 – значения D, R, C_о, C_в, V_в, V_о новокаина

c _{новокаин} , М	C _о	C _в	V _в	V _о	D	R, %
$8 \cdot 10^{-7}$	$7,9 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-8}$	4,87	0,13	79	71%

Правильность определения новокаина оценена на примере цветометрической методики способом «введено-найдено» (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты экстракционно-цветометрического определения новокаина в системе *новокаин – ДМАБА/ДДС – Тритон X-114 – NaCl* (n = 3, P = 0,95)

Введено, С, М (Т, мг/л)	Найдено, мг/л	$\bar{x} \pm \Delta x$	Sr
$8 \cdot 10^{-7}$ (0,189)	0,198	0,192±0,02	0,04
	0,193		
	0,184		
$6 \cdot 10^{-7}$ (0,142)	0,142	0,141±0,009	0,03
	0,137		
	0,144		
$3 \cdot 10^{-7}$ (0,071)	0,073	0,073±0,006	0,03
	0,071		
	0,076		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен анализ данных литературы по методам определения новокаина глубиной в 30 лет.

2. Осуществлена оценка возможности применения мицеллярной на основе смешанных мицелл неионного (Тритон X-114) и анионного (додецилсульфат натрия, ДДС) ПАВ для эффективного концентрирования основания Шиффа – продукта реакции конденсации *n*-диметиламинобензальдегида с новокаином.

3. Изучена кинетика реакции новокаина с ДМАБА в мицеллярных средах ПАВ: установлен первый порядок реакции по аналиту, рассчитаны константы скоростей реакции в мицеллах анионного и его смеси с неионным ПАВ, которые соответственно равны $(0,03 \pm 0,006)$ и $(0,02 \pm 0,003) \text{ с}^{-1}$.

4. Спектрофотометрически и цветометрически изучено влияние додецилсульфата натрия на реакцию взаимодействия *n*-диметиламинобензальдегида с новокаином при варьировании концентрации реактантов и ПАВ.

5. Найдены оптимальные условия фазового разделения в системе новокаин – ДМАБА – ДДС – Тритон X-114 – NaCl; $c(\text{ДМАБА}) = 5 \cdot 10^{-3} \text{ М}$; $\omega(\text{Тритона X-114}) = 0,2\%$; $\omega(\text{NaCl}) = 4\%$.

6. Рассчитаны количественные характеристики экстракции (коэффициенты распределения и степени извлечения) новокаина в мицеллярную фазу смешанного состава (Тритон X-114 и ДДС). Предложена методика цветометрического мицеллярно-экстракционного определения новокаина с ДОС от 0,05 до 236 нг/мл в водных средах. Методом «*введено-найденно*» осуществлена оценка правильности определения новокаина в воде.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Чернова Р. К., Доронин С. Ю. Определение органических аналитов в растворах ПАВ: ионные и мицеллярные эффекты. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2017.- 200 с.
2. Доронин С. Ю. Реакции конденсации в супрамолекулярных самоорганизующихся средах на основе ионных ПАВ: закономерности, прогнозы, применения в анализе : дис.... докт. хим. наук : 02.00.02 : защищена 24. 04. 2009 : / Сергей Юрьевич Доронин ; науч. рук. Р. К. Чернова; Ком. по высшему образованию РФ, Сарат. гос. ун-т. - Саратов, 2009. - 250 с.
3. Саввин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н. Поверхностно-активные вещества. - М.: Наука, 1991. - 251 с.
4. Zarey A.R. Spectrophotometric determination of trace amounts of furfural in water samples after mixed micellar extraction // Acta Chimica Slovenica. - 2009. - V. 56. - №. 2.
5. Нейланд О. Я. Органическая химия.-М: Высш.школа, 1990.-750 с.
6. Cordes E. H., Jencks W. P. The mechanism of hydrolysis of Schiff bases derived from aliphatic amines //Journal of the Am. Chem. Soc.1963.– Vol. 85.– №. 18.– P. 2843-2848.