

Celso Rodrigo Nicoleti

**PLANEJAMENTO DE DISPOSITIVOS MOLECULARES E
SUPRAMOLECULARES PARA A DETECÇÃO DE ESPÉCIES
ANIÔNICAS EM MEIO ORGÂNICO, ORGÂNICO-AQUOSO E
MICELAR**

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em Química. Orientador: Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado

Florianópolis
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Nicoletti, Celso Rodrigo
Planejamento de dispositivos moleculares e
supramoleculares para a detecção de espécies aniônicas em
meio orgânico, orgânico-aquoso e micelar / Celso Rodrigo
Nicoletti ; orientador, Vanderlei Gageiro Machado -
Florianópolis, SC, 2015.
207 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

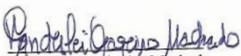
1. Química. 2. Dispositivos Ópticos. 3. Ânions. 4. Plasma
de sangue humano. 5. Ligação silil éter. I. Machado,
Vanderlei Gageiro . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Celso Rodrigo Nicoletti

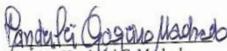
**PLANEJAMENTO DE DISPOSITIVOS MOLECULARES E
SUPRAMOLECULARES PARA A DETECÇÃO DE ESPÉCIES
ANIÔNICAS EM MEIO ORGÂNICO, ORGÂNICO-AQUOSO E
MICELAR**

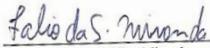
Esta Tese foi julgada adequada para a obtenção do título de “Doutor em Química”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Química –UFSC-Florianópolis-SC.

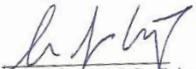
Florianópolis, 27 de Agosto de 2015

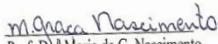

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
(Coordenador do Curso)

Banca examinadora:

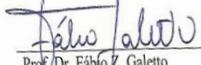

Prof. Dr. Vanderlei G. Machado
(QMC-UFSC)

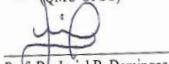

Prof. Dr. Fábio da Silva Miranda
(GQI-UFF)


Prof.ª Dr.ª Carla C. S. Cavalcheiro
(IQ-USP)


Prof. Dr.ª Maria da G. Nascimento
(QMC-UFSC)


Prof. Dr. Antônio C. Jousef
(QMC-UFSC)


Prof. Dr. Fábio Z. Galetto
(QMC-UFSC)


Prof. Dr. Josiel B. Domingos
(QMC-UFSC)

Dedico esta tese a minha esposa Fernanda e minha
mãe Lúcia, por serem a razão do meu viver.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Fernanda Knoch, que sempre esteve do meu lado em momentos felizes, mas também dando apoio e palavras de conforto em momentos difíceis.

A minha mãe Lúcia Zancanella, que me ensinou a enfrentar e superar as dificuldades da vida.

Ao meu orientador, por ser um grande exemplo de dedicação à pesquisa, por sua presença constante, paciência e pelos conselhos e ensinamentos, que foram além da área da química.

Aos colegas e professores do Laboratório de Biocatálise, do Laboratório de Catálise Biomimética (LaCBio), Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica (MESOLab) e ao Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen).

Aos funcionários da Central de Análises, pela realização das análises.

À Central de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), em especial à Elis Amaral Rosa pelo auxílio nas análises de massas.

Ao pessoal do Laboratório de Polímeros e Surfactantes em Solução (Polissol), pelas discussões e questionamentos.

Aos professores que compõem a banca de avaliação deste trabalho.

A todos os professores que contribuíram para minha formação profissional.

Por fim, agradeço ao CNPq e à Capes pelo apoio financeiro e à UFSC pela estrutura disponibilizada.

RESUMO

Uma série de (*E*)-4-[(4-Nitrobenzilideno)amino]fenóis (**1a-3a**) e seus análogos sililados (**5-7**) foi sintetizada e completamente caracterizada. O composto (*E*)-4-[(4-Nitrobenzilideno)amino]fenol (**1a**) em acetonitrila (CH₃CN) age como um quimiossensor cromogênico devido ao fato de que ânions básicos levam ao seu desprotonamento, resultando numa solução colorida. A detecção seletiva de CN⁻ sobre F⁻ foi obtida adicionando-se 1,4% (v/v) de água ao sistema: a água solvata preferencialmente o F⁻, enquanto o CN⁻ fica relativamente livre para desprotonar **1a**. Outra estratégia envolveu um ensaio de competição do fenolato e do analito pelo calix[4]pirrol (**CP**) em CH₃CN. O fenolato e o **CP** formam um complexo por ligação de hidrogênio, com mudança na cor do meio. Dentre diversos ânions, somente o F⁻ foi capaz de restaurar a cor original correspondendo ao fenolato, pelo fato do ânion deslocá-lo do sítio de complexação. Em uma segunda parte do trabalho, os compostos (*E*)-*N*-(4-nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (**5**) e (*E*)-3,5-Dimetil-*N*-(4-nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (**6**) apresentaram-se como quimiossímteros cromogênicos baseados na quebra da ligação silil éter seletivos em CH₃CN para o ânion F⁻ em relação a vários ânions testados. O (*E*)-3,5-Dibromo-*N*-(4-nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (**7**) foi aplicado para a detecção seletiva de CN⁻ ou F⁻ em CH₃CN com 2,0% (v/v) de água, utilizou-se o **CP** para interagir com F⁻ e o iodeto cuproso para interagir com CN⁻, deixando CN⁻ ou F⁻ livres para reagir com o composto **7**. Confirmou-se através das técnicas de RMN de ¹H e HRMS que os compostos gerados na quebra da ligação silil éter são os fenolatos correspondentes coloridos em solução. Nos estudos cinéticos em CH₃CN, verificou-se o maior valor de *k*₂ e menor *t*_{1/2} das reações dos quimiossímteros com F⁻ foram obtidos para o quimiossímtero **7**. Entretanto, em CH₃CN na presença de 4,0% (v/v) de água, **7** apresentou o maior valor de *k*₂ e menor *t*_{1/2} com o ânion CN⁻. Na parte final do trabalho, foi desenvolvida uma estratégia simples e eficiente utilizando o quimiossímtero **7** para a detecção altamente seletiva de CN⁻ em sistema aquoso micelar de brometo de cetiltrimetilamônio e plasma sanguíneo humano, baseado na clivagem da ligação silil éter.

Palavras-Chave: quimiossensor, detecção seletiva, calix[4]pirrol, ânions, quimiossímtero, ligação silil éter, plasma sanguíneo humano.

ABSTRACT

(*E*)-4-(4-Nitrobenzylideneamine)phenols (compounds **1a-3a**) and their silylated (compounds **5-7**) analogues were synthesized and fully characterized. (*E*)-4-[(4-Nitrobenzylidene)amine]phenol (**1a**) in acetonitrile (CH₃CN) acts as a chromogenic chemosensor based on the idea that more basic anions cause its deprotonation, generating a colored solution. The discrimination of CN⁻ over F⁻ was obtained by addition 1.4% (v/v) of water to CH₃CN: water preferentially solvates F⁻, leaving the CN⁻ free to deprotonate **1a**. Another strategy involved an assay in CH₃CN comprised of the competition between phenolate dye and the analyte for calix[4]pyrrole (**CP**). The phenolate and **CP** form a hydrogen-bonded complex, which changes the color of the medium. On the addition of various anions, only F⁻ was able to restore the original color corresponding to phenolate in solution due to the fact that the anion dislodges phenolate from the complexation site. In a second part of this thesis, (*E*)-*N*-(4-nitrobenzylidene)-4-[(triisopropylsilyl)oxy]aniline (**5**) and (*E*)-3,5-dimethyl-*N*-(4-nitrobenzylidene)-4-[(triisopropylsilyl)oxy]aniline (**6**) were studied as chromogenic anionic chemodosimeters based on Si-O cleavage selective for F⁻ over other anionic species in CH₃CN. (*E*)-3,5-Dibromo-*N*-(4-nitrobenzylidene)-4-[(triisopropylsilyl)oxy]aniline (**7**) was applied to selective detection of CN⁻ or F⁻ in CH₃CN with 2.0% (v/v) of water, using **CP** to interact with F⁻ and cuprous iodide to interact with CN⁻, which makes CN⁻ or F⁻ free to react with **7**. Experimental evidences were collected for the Si-O cleavage, which leads to the release of the corresponding phenolates colored in solution. Kinetic studies showed in CH₃CN that the highest value of k_2 and lowest $t_{1/2}$ value of chemodosimeters reactions with F⁻ were obtained for **7**. Thus, in CH₃CN with 4.0% (v/v) of water, **7** showed the highest valued of k_2 and lowest $t_{1/2}$ value to CN⁻. In the last part of the thesis, a simple and efficient strategy was developed based on the chemodosimeter approach, for the highly selective detection of CN⁻ in an aqueous cetyltrimethylammonium bromide micellar system and human blood plasma, based on the Si-O bond cleavage.

Keywords: chemosensor, selective detection, calix[4]pyrrole, anions, chemodosimeter, Si-O bond, human blood plasma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação geral para o funcionamento de um dispositivo cromogênico ou fluorogênico de detecção de um determinado analito.	32
Figura 2. Representação geral das possíveis interações do quimiossensor com uma espécie aniônica, fundamentado em reação ácido-base ou interações por LH.	34
Figura 3. Possível modelo de ligação entre A e o ânion F^- em DMSO.	35
Figura 4. Esquema geral da estratégia baseada em um ensaio de competição.	35
Figura 5. Modelo proposto de ligação entre B e Cu^{2+} e o deslocamento de Cu^{2+} por S^{2-}	36
Figura 6. Ilustração das três estratégias ópticas de detecção de analitos baseadas em quimiodosímetros.	37
Figura 7. Reação do polímero C com o ânion F^- , gerando através de uma reação de ciclização o produto D	38
Figura 8. Clivagem da ligação silil éter do quimiodosímetro E por F^- em água.	39
Figura 9. Representação ilustrativa do monômero de um surfactante.	45
Figura 10. Mecanismo proposto da reação do composto F com CN^-	47
Figura 11. Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 5	53
Figura 12. Espectro de massas de alta resolução do composto 5 , utilizando fonte ESI(+).	54
Figura 13. Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 6	56
Figura 14. Espectro de massas do composto 6 , utilizando fonte ESI(+).	57
Figura 15. Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 7	59
Figura 16. Espectro de massas do composto 7 , utilizando fonte ESI(+).	60
Figura 17. Representação da interação do quimiossensor 1a com o ânion.	61
Figura 18. Soluções do composto (a) 1a , (b) 1b e 1a na presença de	

(c) HSO_4^- , (d) H_2PO_4^- , (e) NO_3^- , (f) CN^- , (g) CH_3COO^- , (h) F^- , (i) Cl^- , (j) Br^- e (k) I^- como sais de tetra-*n*-butilamônio em (A) CH_3CN e CH_3CN com (B) 1,0% e (C) 1,4% de água. A concentração de cada ânion foi de $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto **1a** foi $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

.....62

Figura 19. Espectros de UV-vis para soluções do composto (a) **1a**, (b) **1b** e **1a** na presença de (c) F^- , (d) CN^- , (e) CH_3COO^- e (f) H_2PO_4^- em CH_3CN e CH_3CN com 1,0 e 1,4% (v/v) de água. As concentrações dos ânions e do composto **1a** são as mesmas da Figura 18.64

Figura 20. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** em valores crescentes de pH e (B) valores de absorvância para **1a** em 430 nm como uma função do pH. Os dados foram ajustados utilizando uma Equação sigmoideal para dar um valor de pK_a de $10,57 \pm 0,01$ (S.D. = $2,99 \times 10^{-4}$).65

Figura 21. Correlação linear entre os valores de pK_a em CH_3CN em função dos valores de pK_a em água reportados na literatura para 22 fenóis.65

Figura 22. Correlação linear entre os valores de pK_a em CH_3CN em função dos valores de pK_a em DMSO reportados na literatura para 26 compostos.67

Figura 23. (A) Influência da adição de quantidades de CN^- sobre o espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de CN^- foi de $4,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação da absorvância em 547 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de CN^-68

Figura 24. Gráfico de Job do composto **1a** com CN^- em CH_3CN . ..69

Figura 25. (A) Influência da adição de quantidades de CN^- no espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN com 1,4% (v/v) de água a 25 °C. A concentração de CN^- foi $1,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação da absorvância em 504 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de CN^-70

Figura 26. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^- sobre o espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de F^- foi de $9,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) A primeira etapa da titulação com a concentração de F^- variando de zero e $1,9 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (C) a última etapa variando entre $3,6 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $6,1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$71

Figura 27. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^-

sobre o conjunto de espectros de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C. A concentração final de F⁻ foi igual a $9,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. **(B)** Curva de variação na absorvância em 547 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de F⁻. 72

Figura 28. (A) Espectros de UV-vis do composto **1b** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C depois da adição de quantidades crescentes de **CP**. A concentração final de **CP** foi de $1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. **(B)** Método da razão molar para a interação de **CP** com **1b**. 75

Figura 29. Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** em CH₃CN a 25 °C após a adição de quantidades crescentes de água. 76

Figura 30. (A) Tratamento de Benesi-Hildebrand para a titulação do composto **1b** e **CP** em CH₃CN a 25 °C, para o ajuste usou-se a Equação 5. **(B)** Curva de titulação do composto **1b** e **CP** em CH₃CN a 25 °C. Os valores de absorvância foram coletados em 456 nm e os dados foram ajustados usando a Equação 6. 77

Figura 31. (A) Soluções em CH₃CN, **(B)** espectros de UV-vis e **(C)** absorvâncias relativas de (a) **1b**, (b) **CP**, (c) **CP-1b**, e **CP-1b** na presença de (d) HSO₄⁻, (e) H₂PO₄⁻, (f) NO₃⁻, (g) CN⁻, (h) F⁻, (i) Cl⁻, (j) Br⁻ e (k) I⁻ ($c(\text{ânion}) = 6,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹). As concentrações de **CP** e **1b** foram iguais a $1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, respectivamente. 78

Figura 32. (A) Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** a 25 °C depois da adição de quantidades crescentes de F⁻. **(B)** Curva de titulação do complexo **CP-1b** com F⁻ em CH₃CN. Os valores de absorvância foram coletados em 547 nm, $c(\text{CP}) = 1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $c(\text{1b}) = 4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. 79

Figura 33. Gráfico de $c(\text{F}^-)/P$ como uma função de Q , usado para estimar o valor de K_{11} para **CP-F**. 80

Figura 34. (A) Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** em CH₃CN a 25 °C após a adição de quantidades crescentes de HSO₄⁻. **(B)** Curva de titulação do complexo **CP-1b** com HSO₄⁻ em CH₃CN. Os valores de absorvância foram coletados em 372 nm, $c(\text{CP}) = 1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $c(\text{1b}) = 4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. 81

Figura 35. (A) Espectros de UV-vis do composto **1b** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C após a adição de quantidades crescentes de HSO₄⁻. **(B)** Curva de titulação do composto **1b** com HSO₄⁻ em CH₃CN, com os valores de absorvância coletados em 372 nm. 82

Figura 36. Titulação do composto **1b** e HSO₄⁻ em CH₃CN a 25 °C. Os valores de absorvância foram coletados em 372 nm e os dados

experimentais foram ajustados utilizando a Equação 5.....	82
Figura 37. Soluções do (a) composto 5 na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- como sais de tetra- <i>n</i> -butilamônio em (A) CH_3CN e CH_3CN com (B) 1,0% de água. A concentração de cada ânion foi de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto 5 foi $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	87
Figura 38. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do (a) composto 5 , na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- em CH_3CN (A) e CH_3CN com 1,0% (v/v) de água (B) após 5 min. As concentrações dos ânions e do composto 5 estão indicadas na Figura 37.	88
Figura 39. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^- no conjunto de espectros de UV-vis do composto 5 ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de F^- foi de $2,8 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorbância em 550 nm do composto 5 com a adição de quantidades crescentes de F^-	89
Figura 40. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 5 ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25 °C.	91
Figura 41. Soluções do composto (a) 6 , na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- como sais de tetra- <i>n</i> -butilamônio em CH_3CN (A) e CH_3CN com 1,0% de água (B) após 15 min. A concentração de cada ânion foi de $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e de 6 foi de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	92
Figura 42. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto 6 (a), na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- em CH_3CN . As concentrações dos ânions e do composto 6 estão indicadas na Figura 41.	93
Figura 43. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^- no conjunto de espectros de UV-vis do composto 6 ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de F^- foi de $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorbância em 614 nm do composto 6 com a adição de quantidades crescentes de F^-	94
Figura 44. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 6 ($2,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25 °C.	95
Figura 45. Espectro de massas dos compostos utilizando fonte ESI(+), (A) 6 , (B) 2a e (C) 6 após a adição de F^- em CH_3CN (LC-	

MS).....	96
Figura 46. Soluções do composto (a) 7 , na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- como sais de tetra- <i>n</i> -butilamônio em (A) CH_3CN e CH_3CN com (B) 1,0% (C) 2,0% e (D) 4,0% de água após 5 min. A concentração de cada ânion foi de $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto 7 foi igual a $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	99
Figura 47. (A) Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto (a) 7 , na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- em CH_3CN e CH_3CN com 1,0%, 2,0% e 4,0% (v/v) de água após 5 min. (B) Absorbâncias relativas para H_2PO_4^- (preto), CN^- (vermelho), CH_3COO^- (verde) e F^- (azul). As concentrações dos ânions e do composto 7 estão indicadas na Figura 46.....	100
Figura 48. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^- no conjunto de espectros de UV-vis do composto 7 ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de F^- foi de $1,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorbância em 516 nm do composto 7 com a adição de quantidades crescentes de F^- . (C) Gráfico do método da razão molar para a reação do composto 7 com F^-	103
Figura 49. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 7 ($1,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25 °C.....	104
Figura 50. Espectro de massas do composto 7 , utilizando fonte ESI(+), após a adição de F^-	105
Figura 51. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de CN^- no conjunto de espectros de UV-vis do composto 7 ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25 °C. A concentração final de CN^- foi de $1,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorbância em 518 nm do composto 7 com a adição de quantidades crescentes de CN^- . (C) Gráfico do método da razão molar para a reação do composto 7 com CN^-	107
Figura 52. Influência da adição de diferentes equivalentes de CN^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 7 ($1,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25 °C.....	108
Figura 53. Espectro de massas do composto 7 , utilizando fonte ESI(+), após a adição de CN^-	109
Figura 54. Espectro de massas do composto 7 , utilizando fonte ESI(-), após a adição de (A) F^- e (B) CN^-	111

Figura 55. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN com 1,0% de água a 25 °C diante da adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. (C, D) Curvas de titulação com absorvância fixa em 498 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. A concentração final de F⁻ e CN⁻ foi de $6,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $4,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. 112

Figura 56. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN com 4,0% de água a 25 °C diante da adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. (C, D) Curvas de titulação com absorvâncias fixas em 480 nm e 486 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. A concentração final de F⁻ e CN⁻ foi de $3,8 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e $1,6 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 113

Figura 57. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) na presença de (A) CP, F⁻ e CN⁻ e (B) Cu(I), CN⁻ e F⁻ em CH₃CN com 2,0% de água a 25 °C. As concentrações das espécies envolvidas foram: Cu(I), CP, F⁻, CN⁻ = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 114

Figura 58. Gráficos dos valores de k_{obs} como função da concentração de F⁻ para determinação de k_2 da reação dos compostos (●) **5**, (■) **6** e (▲) **7** com F⁻. Solvente: CH₃CN, 25 °C. 117

Figura 59. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis para os compostos **2a** e **3a** em valores crescentes de pH e (C, D) valores de absorvância para **2a** e **3a** em 460 e 428 nm como uma função do pH em água a 25 °C. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal, e o valor de pK_a para **2a** = $11,80 \pm 0,02$ (S.D.= $7,89 \times 10^{-4}$) e **3a** = $7,37 \pm 0,04$ (S.D.= $1,64 \times 10^{-4}$)..... 118

Figura 60. Gráficos dos valores de k_{obs} (tabela S5 em ANEXO) como função da concentração dos ânions para determinação de k_2 da reação do composto **7** com os ânions. (●) CN⁻, (■) CH₃COO⁻ e (▲) H₂PO₄⁻..... 120

Figura 61. Gráficos dos valores de k_{obs} como função da concentração dos ânions para determinação de k_2 . 1,0% de água (●) CN⁻, (■) F⁻, 2,0% de água (▼) CN⁻, (●) F⁻, 4,0% água (◄) CN⁻, (■) F⁻..... 121

Figura 62. Representação das estruturas moleculares do composto **7** e do CTABr. 124

Figura 63. Teste de estabilidade do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em (A) água pH 8,0 a 25 °C e (B) em solução aquosa de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), em pH 8,0 a 25 °C. Os valores de absorvância

foram coletados em água e em meio micelar no λ_{max} de 368 nm. .. 125

Figura 64. Curvas cinéticas da reação do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) com CN⁻ ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) em sistema aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) a 25 °C, obtidas das seguintes mudanças de absorbância em 474 nm, nos pHs (■) 8,0, (●) 8,8, (▲) 10,0 e (▼) 11,0. Os dados experimentais foram ajustados utilizando a Equação **8**..... 126

Figura 65. (A) Soluções do composto **7** com os diferentes ânions e (B) Espectros de UV-vis do composto **7** em sistema aquoso micelar de CTABr na (a) ausência e na presença de (b) HSO₄⁻, (c) H₂PO₄⁻, (d) NO₃⁻, (e) CN⁻, (f) CH₃COO⁻, (g) F⁻, (h) Cl⁻, (i) Br⁻, (j) I⁻ e (k) S²⁻. Todos os espectros foram feitos após 20 min. da adição dos ânions. (C) Valores de absorbância do composto **7** como uma função do tempo a 25 °C na presença de CN⁻ (◀ em vermelho; 428 nm) em água e (■ em preto; 474 nm) em sistema aquoso micelar de CTABr. $c(\text{ânions}) = 1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; $c(\text{CTABr}) = 2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; e $c(\text{7}) = 4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; pH = 8,0..... 128

Figura 66. (A) Conjunto de espectros de UV-vis para o composto **3a** em valores crescentes de pH e (B) valores de absorbância para o composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em 474 nm como uma função do pH em meio micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) a 25 °C. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoideal, e o valor de pK_a para o composto **3a** = $4,03 \pm 0,04$ (S.D. = $1,37 \times 10^{-4}$)..... 129

Figura 67. (A) Somente o composto **7** ($1,8 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹) em CD₃CN, (B) adição de 1,0 eq. de CN⁻, (C) adição de 4,0% de D₂O na solução do composto **7** com 1,0 eq. de CN⁻ e (D) após 20 min. da adição de 4,0% de D₂O a 25 °C. A seta em vermelho identifica a espécie **18**..... 130

Figura 68. (A) Soluções do composto **3b** em (a) água, (b) metanol, (c) etanol, (d) propan-2-ol, (e) tetrahidrofurano e (f) DMSO. (B) Espectros de UV-vis do composto **3b** em (preto) água, (azul) metanol, (rosa) etanol, (marrom) propan-2-ol, (verde) tetrahidrofurano e (vermelho) DMSO..... 131

Figura 69. Absorbâncias relativas em 474 nm para o composto **7** na ausência e na presença de F⁻ e CN⁻, após (preto) 20 min, (verde) 1 h, (púrpura) 2 h e (azul) 19 h de reação..... 132

Figura 70. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de CN⁻ no espectro de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em sistema aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), pH = 8,0 a 25

°C. (B) Curva da variação da absorbância em 474 nm do composto 7 com a adição de quantidades crescentes de CN ⁻ . A concentração final de CN ⁻ foi de 2,0×10 ⁻³ mol L ⁻¹	133
Figura 71. Curva de titulação normalizada do composto 7 com a adição de quantidades crescentes de CN ⁻ . O segmento linear foi utilizado para calcular os valores de LD e LQ.	134
Figura 72. (A) Espectros de UV-vis do composto 7 (4,0×10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) na (a) ausência e (b) na presença de plasma sanguíneo sem CN ⁻ adicionado e com CN ⁻ nas concentrações de (c) 9,7×10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ , (d) 1,7×10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e (e) 2,9×10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ . (B) Valores de absorbância em 474 nm do composto 7 versus diferentes concentrações detectadas de CN ⁻ em alíquotas de plasma sanguíneo. Todas as soluções foram preparadas em sistema aquoso micelar de CTABr (2,0×10 ⁻³ mol L ⁻¹), pH = 8,0, e os espectros obtidos a 25 °C após 20 min de reação.....	135
Figura 73. Ensaios experimentais do estudo dos ânions com os compostos 1a , 5 , 6 , 7 em CH ₃ CN e 7 em CTABr.	148

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de absorvidade molar e comprimentos de onda de máxima absorção obtidos a partir das medidas dos espectros de UV-vis dos fenolatos padrões 1b , 2b e 3b , em CH ₃ CN a 25 °C.	87
Tabela 2. Constantes de velocidade de segunda ordem determinadas para os compostos 5 , 6 e 7 da reação com F ⁻ . Solvente: CH ₃ CN, 25 °C.....	117
Tabela 3. Valores de pK _a dos ácidos conjugados das espécies 1b , 2b e 3b estimados em água e CH ₃ CN.	119
Tabela 4. Constantes de velocidade de segunda ordem obtidas dos gráficos da Figura S45 (em ANEXO) das reações do composto 7 com os diferentes ânions. Solvente: CH ₃ CN, 25 °C.....	120
Tabela 5. Constantes de velocidade de segunda ordem obtidas dos gráficos da Figura 61 das reações do composto 7 com os ânions F ⁻ e CN ⁻ . Solvente: CH ₃ CN com 1,0%, 2,0% e 4,0% de água a 25 °C..	121

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação do mecanismo da reação de substituição nucleofílica bimolecular ao centro de silício ($S_{N2}@Si$).	44
Esquema 2. Representação da síntese dos compostos. (a) 4-nitrobenzaldeído, AcOH (uma gota), EtOH anidro; (b) imidazol, CH_2Cl_2 , TIPS-Cl.....	52
Esquema 3. Rota sintética para obtenção dos produtos 2a e 6 . (a) Sn, HCl, AcOH; (b) 4-nitrobenzaldeído, AcOH (uma gota), EtOH anidro; (c) imidazol, DMF, TIPS-Cl; (d) H_2 , Pd/C (10%), THF.....	55
Esquema 4. Rota sintética dos produtos 3a e 7 . (a) KBr, 4-TsOH, NBS; (b) $SnCl_2$, EtOH, refluxo; (c) 4-nitrobenzaldeído, 1 (uma gota de AcOH, EtOH anidro; (d) imidazol, DMF, TIPS-Cl.....	58
Esquema 5. Possíveis interações do composto 1a com os ânions... 73	
Esquema 6. Um quimiossensor cromogênico baseado em um ensaio de competição.....	83
Esquema 7. Representação da reação dos compostos siliados 5 , 6 e 7 com os ânions F^- e/ou CN^- e os respectivos fenolatos 1b , 2b e 3b	86
Esquema 8. Reação do composto G com F^-	110
Esquema 9. Diferentes estratégias para a detecção de F^- ou CN^- em $CH_3CN/2,0\%$ de água.....	115
Esquema 10. Reação proposta do quimiodosímetro 7 com CN^- . ..	129

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- ABNT = Associação Brasileira de Normas Técnicas
 Abs = valor de absorvância após cada adição do ânion
 Abs_0 = absorvância inicial sem ânion adicionado
 Abs_{11} , Abs_{12} = valores máximos de absorvância obtidos pela adição do ânion considerando estequiometrias corante:ânion 1:1, 1:2, respectivamente
 b = caminho óptico da cubeta
 $c()$ = concentração de uma determinada espécie em mol L⁻¹
 $c(A^-)$ = concentração do ânion em cada adição
CMC = concentração micelar crítica
CP = *meso*-octametilcalix[4]pirrol
CTABr = brometo de cetiltrimetilamônio
 d = duplete
ESI(+) = Electrospray Ionization (ionização por *electrospray* em modo positivo)
ESI(-) = Electrospray Ionization (ionização por *electrospray* em modo negativo)
HEPES = ácido *N*-2-hidroxiethylpiperazina-*N'*-2-etanossulfônico
HRMS = High-Resolution Mass Spectrometry (espectrometria de massas de alta resolução)
Hz = Hertz
IV = infravermelho
 J = constante de acoplamento
 K_{11} , K_{12} e K_1 = constantes de ligação
 k_{obs} = constante de velocidade de *pseudoprimeira* ordem
 k_2 = constante de velocidade de segunda ordem
LC-MS = cromatografia líquida acoplado a espectrometria de massas
LD = limite de detecção
LH = ligação de hidrogênio
LQ = limite de quantificação
 m = multiplete
NBS = *N*-bromossuccinimida
nm = nanômetro (1×10^{-9} m)
OMS = Organização Mundial de Saúde
Pd/C = paládio suportado em carbono
p.f. = ponto de fusão
Ph = grupo fenil
pH = potencial de hidrogênio

ppm = parte por milhão

R^2 = coeficiente de correlação

RMN de ^{13}C = ressonância magnética nuclear de ^{13}C

RMN de ^1H = ressonância magnética nuclear de ^1H

s = simpleto

S.D. = desvio padrão

SDS = dodecilsulfato de sódio

$\text{S}_{\text{N}}2@Si$ = substituição nucleofílica bimolecular ao centro de silício

$\text{S}_{\text{N}}2$ = substituição nucleofílica bimolecular

$t_{1/2}$ = tempo de meia vida

t.a. = temperatura ambiente

TBACN = cianeto de tetra-*n*-butilamônio

TBAF = fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

TIPS-Cl = cloreto de triisopropilsilano

TIPS = grupo triisopropilsilil

Triton-X100 = 4-(1,1,3,3-tetrametilbutilfenil-polietilenoglicol)

4-TsOH = ácido 4-toluenossulfônico

UV-vis = região do ultravioleta-visível (180 a 780 nm)

ϵ = absorvidade molar

λ_{max} = comprimento de onda de máxima absorção

δ = deslocamento químico

$\Delta G^{\circ}_{\text{hidr}}$ = variação da energia de Gibbs de solvatação molar padrão

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	
1 INTRODUÇÃO.....	31
1.1 Química supramolecular.....	31
1.1.1 Dispositivos ópticos de detecção.....	32
1.1.2 Importância das espécies aniônicas F ⁻ e CN ⁻	39
1.2 Sililação de compostos orgânicos.....	43
1.3 Surfactantes e micelas.....	44
CAPÍTULO 2	
2 OBJETIVOS.....	49
2.1 Objetivo geral.....	49
2.2 Objetivos específicos.....	49
CAPÍTULO 3	
3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE (E)-4-[(4-NITROBENZILIDENO)AMINO]FENÓIS E SEUS ANÁLOGOS PARA APLICAÇÃO EM DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO.....	51
3.1 Resultados e Discussão.....	51
3.2 Conclusão.....	60
CAPÍTULO 4	
4 UM QUIMIOSENSOR CROMOGÊNICO ANIÔNICO BASEADO EM UMA ESTRATÉGIA DO TIPO ÁCIDO-BASE.....	61
4.1 Resultados e Discussão.....	61
4.2 Um quimiossensor cromogênico aniônico baseado em um ensaio de competição.....	74
4.3 Conclusão.....	83
CAPÍTULO 5	
5 QUIMIODOSÍMETROS CROMOGÊNICOS ANIÔNICOS BASEADOS NOS (E)-4-[(4-NITROBENZILIDENO)AMINO]FENÓIS SILILADOS PARA A DETECÇÃO DE ESPÉCIES ANIÔNICAS EM CH₃CN E MISTURAS DE CH₃CN COM ÁGUA.....	85
5.1 Resultados e Discussão.....	85
5.2 Aplicação do quimiodosímetro 7 em uma estratégia para a detecção óptica específica de fluoreto e cianeto.....	113
5.3 Estudos cinéticos dos compostos (5 , 6 e 7) frente a diferentes nucleófilos.....	115
5.4 Conclusões.....	122

CAPÍTULO 6

6 ESTUDO DE UM QUIMIOSÍMETRO CROMOGENICO ALTAMENTE SELETIVO PARA A DETECÇÃO DE CIANETO EM ÁGUA E PLASMA SANGUÍNEO HUMANO BASEADO NA CLIVAGEM DA LIGAÇÃO SI-O EM SISTEMA MICELAR.....123

6.1 Resultados e Discussão.....124

6.2 Conclusões.....135

CAPÍTULO 7

7 METODOLOGIA.....137

7.1 Instrumentação e reagentes.....137

7.2 Síntese e caracterização de precursores imínicos fenólicos e sililados.....139

7.3 Procedimento geral de preparação dos (*E*)-4-[(4-nitrobenzilideno)amino]fenóis e seus análogos sililados.....144

7.4 Estudo dos compostos **1a**, **5**, **6** e **7** como potenciais dispositivos ópticos de detecção.....146

7.4.1 Estudo dos compostos **1a**, **5**, **6** e **7** com os ânions.....147

7.4.2 Titulações espectrofotométricas.....147

7.4.3 Experimentos de RMN de ^1H dos compostos **1a**, **2a**, **3a**, **5**, **6** e **7** com F^- e CN^- em CD_3CN148

7.4.4 Interação dos compostos **1a** e **4b** com o **CP** na montagem de um quimiossensor por ensaio de competição.....148

7.4.5 Determinação das estequiometrias e constantes de ligação.....149

7.4.6 Determinação dos valores de pK_a para os compostos **1a**, **2a** e **3a**.....149

7.4.7 Determinação do limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....150

7.4.8 Estudos cinéticos dos compostos **5**, **6** e **7** em CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ e meio aquoso micelar de CTABr.....150

7.4.9 Teste da estabilidade do composto **7** em meio aquoso e micelar.....151

7.4.10 Detecção de CN^- em plasma de sangue humano.....151

7.5 Tratamento dos resíduos de cianeto.....152

CAPÍTULO 8

8 CONCLUSÕES GERAIS E

PERSPECTIVAS.....	153
REFERÊNCIAS.....	155
ANEXOS.....	175

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

A química supramolecular, que vem sendo explorada desde o fim da década de sessenta, foi definida por Lehn como a química dos sistemas informados. A partir da década de noventa este campo de conhecimento vem apresentando um grande crescimento, impulsionado pela pesquisa sobre o reconhecimento e detecção aniônica (Lehn, 1995).

No âmbito da química supramolecular os dispositivos moleculares e supramoleculares têm demonstrado grande importância na detecção qualitativa e quantitativa de espécies aniônicas em diversas áreas do conhecimento como a química, a bioquímica e as ciências ambientais (Anslyn, 2007).

A utilização da química analítica supramolecular por meio de quimiossensores e quimiossímetros cromogênicos e/ou fluorogênicos vem sendo extensivamente utilizada devido às técnicas apresentarem equipamentos de baixo custo, fácil operação, precisão e confiabilidade.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao planejamento de novos e simples dispositivos que possam atuar como quimiossensores ou quimiossímetros cromogênicos e/ou fluorogênicos para serem aplicados na detecção qualitativa e quantitativa de analitos aniônicos, catiônicos e moléculas neutras.

Esta tese teve como finalidade o planejamento de moléculas capazes de atuar como quimiossensores ou quimiossímetros cromogênicos na detecção visual e quantitativa de fluoreto (F^-) e cianeto (CN^-) em meio orgânico, orgânico-aquoso e sistema aquoso micelar.

A seguir, será apresentada uma revisão bibliográfica sobre o assunto para uma melhor compreensão da tese.

1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química supramolecular é um campo científico interdisciplinar e tem por base os estudos inspirados em processos biológicos. A descoberta por Charles Pedersen dos éteres-coroa, na década de sessenta, foi crucial para o desenvolvimento da química supramolecular e mais tarde, em 1987, Charles Pedersen, Jean-Marie Lehn e Donald James Cram foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química pelos estudos sobre os complexos do tipo receptor-substrato (Pedersen, 1988; Sanders, 1995). Desde então essa área vem despontando interesse para muitos grupos de pesquisa, envolvendo a possibilidade de construção

em escala molecular e nanométrica de dispositivos moleculares e supramoleculares que apresentem capacidade para desempenhar uma série de funções. Assim, a síntese orgânica pode ser empregada como ferramenta para a formação de blocos de construção moleculares que contêm em sua estrutura a informação necessária para o exercício de várias funções integradas, as quais, no que se refere especificamente à química dos dispositivos ópticos de detecção, envolvem não apenas o reconhecimento de uma espécie (ou mesmo o reconhecimento simultâneo de várias espécies), como ainda, em seguida, um evento de sinalização da(s) espécie(s) que se deseja detectar (Anslyn, 2004; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008). Assim, os quimiodosímetros e os quimiossensores, conhecidos como dispositivos moleculares e supramoleculares, respectivamente, são capazes de interagir com a matéria ou a energia, transmitindo como resposta um sinal que pode ser medido (Czarnik, 1993; Marini *et al.*, 2010; Rhee *et al.*, 2009).

1.1.1 Dispositivos ópticos de detecção

A Figura 1 ilustra de maneira geral o princípio de operação de um dispositivo óptico de detecção. Estes sistemas são constituídos por uma unidade de sinalização ligada a um sítio receptor. A interação do analito ao sítio receptor provoca uma resposta óptica diferente da inicial, dependendo da unidade de sinalização. A unidade de sinalização sendo um grupo cromóforo, a alteração é indicada pela mudança de coloração da solução, permitindo a detecção visual e seletiva de ânions. Já se a unidade de sinalização for um fluoróforo, as mudanças serão associadas às suas propriedades fotofísicas, tais como o rendimento quântico e o espectro de emissão de fluorescência (Moragues; Martínez-Máñez e Sancenón, 2011; Wiskur *et al.*, 2001).

Figura 1. Representação geral para o funcionamento de um dispositivo cromogênico ou fluorogênico de detecção de um determinado analito.



Fonte: Adaptada da literatura (Wiskur *et al.*, 2001).

Devido ao amplo crescimento deste campo da química, Anslyn em 2007 (Anslyn, 2007) inseriu o termo “química analítica supramolecular” considerando as contribuições analíticas que vão desde os simples indicadores de pH (Soares; Cavalheiro e Antunes, 2001), até os atuais e sofisticados testes em escala nanométrica (Li e Yan, 2009), em sistemas planejados em nível molecular e supramolecular (Lu *et al.*, 2013).

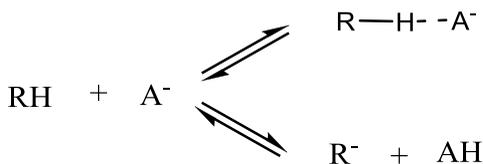
Destacam-se na literatura diferentes estratégias para o desenvolvimento de dispositivos cromogênicos e/ou fluorogênicos para a detecção de espécies aniônicas, em especial F^- e CN^- , das quais, três receberam destaque especial nesta tese, que são os quimiossensores baseados em reações ácido-base e/ou em interações por ligações de hidrogênio (LH) (Marini; Zimmermann e Machado, 2010a; Marini *et al.*, 2010; Na *et al.*, 2014; Nandi *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2014; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008; 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009), quimiossensores baseados em ensaio de competição (Chen *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2011; Linn; Poncio e Machado, 2007; Martínez-Máñez e Sancenón, 2003; Nicoletti *et al.*, 2012; Santos-Figueroa *et al.*, 2013) e os quimiodosímetros (Kaur *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2014; You *et al.*, 2014; Zhou; Zhang e Yoon, 2014).

1.1.1.1 Quimiossensores baseados em reações ácido-base e/ou em interações por ligações de hidrogênio

Esta estratégia faz uso de quimiossensores que apresentam em sua estrutura grupos doadores de hidrogênio como OH, NH e SH, que por interação com o analito modificam as propriedades espectrais da unidade de sinalização a partir da reação ácido-base, a qual pode envolver transferência de um próton ou interação mais fraca por ligações de hidrogênio (LH), como ilustrado por Boiocchi (Figura 2) (Boiocchi *et al.*, 2004). O tipo de interação depende da acidez do quimiossensor e da basicidade da espécie aniônica. Caso o quimiossensor seja suficientemente ácido, poderá ceder seu próton para o ânion suficientemente básico, o que levará a uma mudança de coloração ou na capacidade do composto para fluorescer.

No entanto, se a acidez do quimiossensor não é adequada, ou o ânion não é suficientemente básico para abstrair o próton, torna-se possível a sua interação com o quimiossensor por meio de LH, levando também a alterações no espectro de UV-vis e/ou de fluorescência (Moragues; Martínez-Máñez e Sancenón, 2011; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008).

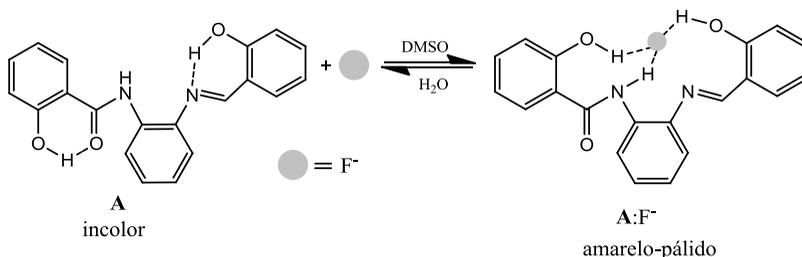
Figura 2. Representação geral das possíveis interações do quimiossensor com uma espécie aniônica, fundamentado em reação ácido-base ou interações por LH.



Fonte: (Boiocchi *et al.*, 2004).

Entre os diversos quimiossensores da literatura que fazem uso da estratégia do tipo ácido-base, pode-se citar o quimiossensor (*E*)-2-hidroxi-*N*-(2-[(2-hidroxibenzilideno)amino)fenil]benzamida (**A**), sintetizado por Bao e Zhou (Figura 3), e utilizado na concentração de $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em dimetilsulfóxido (DMSO). Observou-se que dentre os vários ânions testados, somente F^- , acetato (AcO^-) e dihidrogenofosfato (H_2PO_4^-) provocaram mudanças espectrais. O sistema foi estudado pela técnica de espectrofotometria de UV-vis, a qual mostrou que a adição dos ânions à solução de **A** provocou um deslocamento batocrômico de 304 nm para 355 nm e a cor da solução mudou de incolor para amarelo-pálida. Sobre essa solução foi adicionada água e o sistema voltou a ficar incolor, o que evidenciou a interação de **A** com os ânions por LH. Foram realizadas as titulações de **A** com os ânions F^- , AcO^- e H_2PO_4^- : a estequiometria quimiossensor:ânion foi 1:1, enquanto as constantes de ligação para F^- e AcO^- foram da mesma ordem de magnitude e maiores em relação ao H_2PO_4^- . De acordo com os autores, a alta seletividade de **A** por F^- e AcO^- é devido à forte habilidade aceitadora de LH destes ânions e também pelo menor tamanho dos mesmos em relação aos outros ânions testados (Bao e Zhou, 2010).

Figura 3. Possível modelo de ligação entre **A** e o ânion F^- em DMSO.

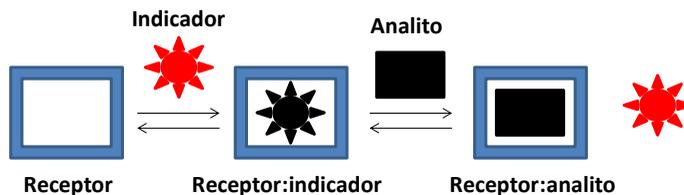


Fonte: (Bao e Zhou, 2010).

1.1.1.2 Quimiossensores baseados em ensaios de competição

Os ensaios de competição são estratégias supramoleculares baseadas em interações intermoleculares que acontecem entre um indicador colorimétrico ou fluorescente (unidade de sinalização) em solução interagindo com um receptor (unidade de reconhecimento). É formado assim um complexo entre indicador e receptor, fazendo com que o indicador mude suas propriedades ópticas, como por exemplo, a intensidade de emissão de fluorescência ou mudança na coloração da solução. O deslocamento do indicador acontece com a adição de um analito que leve a uma constante de ligação com o receptor de maior magnitude do que a que ocorre do indicador com o receptor. Como uma consequência, o indicador voltará a apresentar sua propriedade óptica anterior à adição do receptor ao meio, conforme ilustra a Figura 4 (Gale *et al.*, 1999; Nguyen e Anslyn, 2006; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008). Essa estratégia é interessante porque o indicador não precisa estar ligado covalentemente ao receptor, com a possibilidade de se utilizar diferentes receptores para o mesmo indicador.

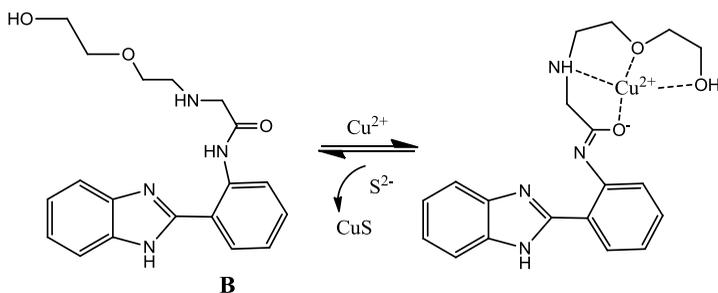
Figura 4. Esquema geral da estratégia baseada em um ensaio de competição.



Fonte: Adaptada da literatura (Nguyen e Anslyn, 2006).

Recentemente, Tang e colaboradores empregaram essa estratégia com um derivado de benzimidazol, para a detecção de cobre (Cu^{2+}) e sulfeto (S^{2-}) (Figura 5). O quimiossensor *N*-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)fenil)-2-[(2-hidroxietoxi)etil]amino]acetamida (**B**) apresenta uma forte fluorescência em 475 nm em água tamponada (HEPES pH 7,0, 20 mmol L^{-1}). Primeiramente, vários íons metálicos foram testados, mas somente Cu^{2+} suprimiu a fluorescência de **B**. O limite de detecção (LD) para Cu^{2+} foi de $3,5 \times 10^{-7}$ mol L^{-1} . A constante de associação obtida foi igual a $4,3 \times 10^4$ mol L^{-1} para um complexo com estequiometria do tipo 1:1, a qual foi confirmada pelo método de Job. A evidência do complexo entre **B** e Cu^{2+} foi comprovada pelas técnicas de RMN de ^1H e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), utilizando fonte de ionização por *electrospray* em modo positivo (ESI(+)). Foram preparadas soluções do complexo **B**: Cu^{2+} , que foram testadas com a adição de vários ânions. O cenário de competição foi criado e devido à maior constante de estabilidade da espécie CuS em relação ao complexo **B**: Cu^{2+} , somente o ânion S^{2-} provocou a completa restauração da fluorescência de **B**. O LD para S^{2-} , com o uso do complexo **B**: Cu^{2+} , foi de $1,4 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} (Tang *et al.*, 2013).

Figura 5. Modelo proposto de ligação entre **B** e Cu^{2+} e o deslocamento de Cu^{2+} por S^{2-} .



Fonte: (Tang *et al.*, 2013).

1.1.1.3 Quimiossímetros para espécies aniônicas

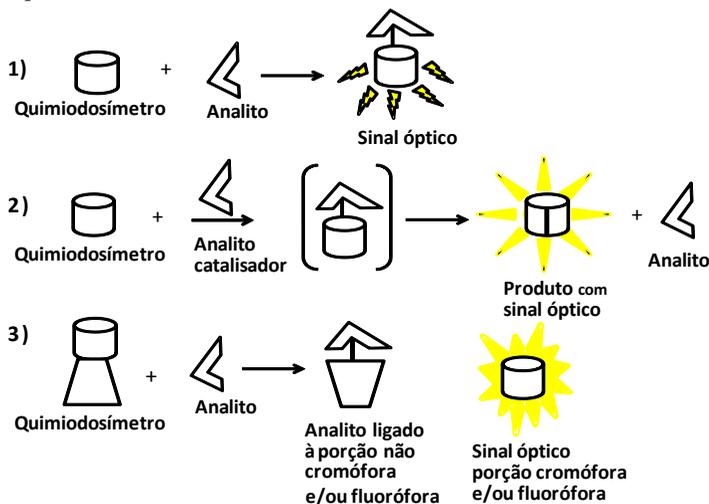
Cada estratégia de detecção aniônica possui vantagens e desvantagens a serem consideradas, o que leva ao planejamento de novos dispositivos, que vão se consolidando para suprir estas carências. Uma estratégia alternativa às interações intermoleculares, que pode ser

utilizada para a detecção de analitos, envolve a formação de ligações covalentes irreversíveis entre o analito e o sistema responsável pela detecção. A ideia está baseada na reação química irreversível de um ânion com alta nucleofilicidade, tal como o CN^- e o F^- , a uma molécula ou sistema supramolecular que apresente um sítio de ligação elétron-deficiente. O fator determinante para o monitoramento de tal processo são as mudanças ópticas do sistema, de coloração ou de emissão de fluorescência (Xu *et al.*, 2010).

Existem basicamente três tipos de quimiossímios (Figura 6) (Martínez-Máñez e Sancenón, 2003; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008):

- 1) o analito pode se ligar covalentemente ao quimiossímios cromogênico ou fluorogênico, levando a uma variação na banda de absorção ou na banda de emissão de fluorescência;
- 2) o analito interage com o quimiossímios, catalisando uma reação química que conduz à variação espectral;
- 3) o analito reage com o quimiossímios liberando um grupo de saída cromogênico e/ou fluorogênico.

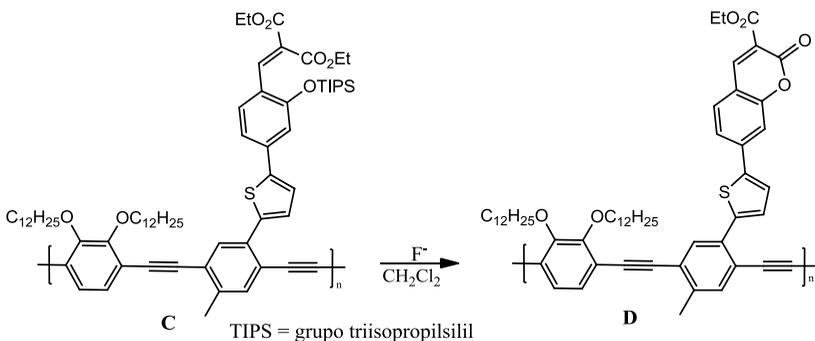
Figura 6. Ilustração das três estratégias ópticas de detecção de analitos baseadas em quimiossímios.



Fonte: Adaptada da literatura (Zimmermann-Dimer e Machado, 2008).

Recentemente, o planejamento de quimiossímteros fundamentados na ligação silil éter, partindo do uso clássico de agentes de proteção utilizados em síntese orgânica (Wuts e Greene, 2006b), vem apresentando um importante papel para a detecção seletiva de F^- (Zhou; Zhang e Yoon, 2014). O primeiro quimiossímtero reportado na literatura baseado na clivagem da ligação silil éter foi desenvolvido por Swager e Kim (2003). Os autores sintetizaram o polímero semiconductor e fluorescente **C**, que apresenta em sua estrutura o grupo triisopropilsilil (TIPS) (Figura 7). Com a adição de F^- na concentração de $0,16 \mu\text{mol L}^{-1}$ em uma solução do quimiossímtero **C** ($1,5 \mu\text{mol L}^{-1}$) em diclorometano (CH_2Cl_2), ocorreu a clivagem da ligação silil éter e posteriormente uma reação de ciclização, a qual gerou grupos cumarínicos fluorescentes na estrutura do polímero **D**, conforme ilustra a Figura 7. Foi demonstrado com o uso da técnica de fluorescência que o polímero **C** apresentou uma excelente sensibilidade na detecção de F^- , além das propriedades fotofísicas muito interessantes do polímero **D** (Kim e Swager, 2003).

Figura 7. Reação do polímero **C** com o ânion F^- , gerando através de uma reação de ciclização o produto **D**.

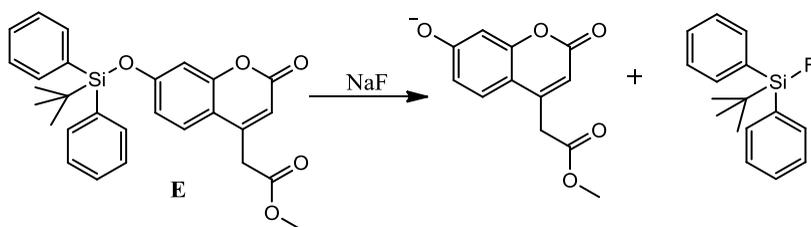


Fonte: (Kim e Swager, 2003).

Como outro exemplo, a detecção por bioimagem de F^- pôde ser verificada pelo quimiossímtero Metil 2-(7-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetato (**E**), um derivado de cumarina fluorescente que foi planejado por Kim e colaboradores. O quimiossímtero foi utilizado na concentração de $2 \mu\text{mol L}^{-1}$ em água tamponada (HEPES pH 7,4, 10 mmol L^{-1}) e testado frente a vários

ânions na concentração de 1 mmol L^{-1} . Foi verificado que somente o ânion F^- clivou a ligação silil éter do composto **E** após 4 h, sendo **E** liberado na forma de fenolato, o qual apresentou uma banda de emissão de fluorescência em 461 nm (Figura 8). Em seguida, utilizaram $20 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ do composto **E** por 24 h em células de câncer de pulmão e concluíram que não houve citotoxicidade. Por último, incubaram por 3 h a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 50 mmol L^{-1} de NaF e $20 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ do composto **E**, em células de câncer de pulmão, sendo possível fazer a bioimagem por fluorescência, além da quantificação de F^- pela intensidade de emissão de fluorescência (Kim *et al.*, 2009).

Figura 8. Clivagem da ligação silil éter do quimiossímulo **E** por F^- em água.



Fonte: (Kim *et al.*, 2009).

Trabalhos da literatura apontam a potencialidade dos quimiossímulos cromogênicos e/ou fluorogênicos para analisar de forma qualitativa e quantitativa os metais, cátions, ânions, aminoácidos e moléculas neutras, em amostras biológicas, industriais e ambientalmente relevantes (Kaur *et al.*, 2012; Moragues; Martínez-Máñez e Sancenón, 2011; Yang *et al.*, 2012).

1.1.2 Importância das espécies aniônicas F^- e CN^-

Entre os diversos analitos para os quais os métodos de análise fundamentados em estratégias ópticas de detecção têm sido planejados, merecem destaque as espécies aniônicas. São diversas as razões que podem ser mencionadas e todas elas remetem à maior complexidade química dos ânions, tais como a sua topologia mais complexa, pois diferentemente da maioria dos cátions encontrados, os ânions podem apresentar as mais variadas geometrias, além de muitas espécies aniônicas dependerem do pH para existir (Gale e Quesada, 2006). Os ânions possuem intrinsecamente uma grande variedade de funções em

processos biológicos, ambientais e industriais (Blackledge *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2012). Grande parte dos substratos e cofatores em processos biológicos são espécies carregadas negativamente, como é o caso do papel essencial do cloreto que mantém o equilíbrio osmótico celular e regula o pH dos fluidos corporais (Nelson e M., 2013).

Dentre os haletos, o F^- apresenta grande interesse pela sua importância no tratamento clínico da osteoporose e na prevenção de cáries dentárias (Arruda *et al.*, 2012; Faibish; Ott e Boskey, 2006). Existem diversas fontes deste íon, dentre elas, produtos dentais, água potável, alimentos, rochas e pesticidas (Choi *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2015).

Estudos da literatura apontam que concentrações de 50-100 mg L^{-1} de F^- pode causar neurotoxicidade em animais de laboratório, incluindo efeitos de aprendizado e memória, sendo o hipocampo uma das regiões afetadas. Apesar de que, uma intoxicação aguda por F^- pode ser neurotóxica para adultos, muitas das informações epidemiológicas estão associadas com crianças. Efeitos potenciais sobre o desenvolvimento neurológico em crianças, principalmente na China, expostas em regiões com alta fluoretação da água, com concentrações que variam entre 0,57-11,5 mg L^{-1} de F^- , estão associados a um decréscimo de cerca de sete pontos no teste de quociente de inteligência do que outras que não vivem nestas regiões (Choi *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2015).

A concentração máxima permitida de F^- em água potável estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 2,0 mg L^{-1} (Organization, 2006).

Outro ânion de bastante interesse é o CN^- , pois muitas empresas utilizam o CN^- como matéria-prima, entre outras aplicações em galvanoplastia, na mineração do ouro, na obtenção de plásticos, fibras, detergentes, fármacos, pesticidas e herbicidas (Ma e Dasgupta, 2010).

O CN^- é encontrado em diferentes fontes, como por exemplo, no tabaco que pode levar a altos níveis de CN^- no sangue, sementes de frutas, linhaça, batata doce, broto de bambu e principalmente na mandioca (*Manihot sculenta* Crantz). A mandioca é largamente conhecida por apresentar raízes comestíveis, sendo uma planta originária da América do Sul, largamente cultivada no Brasil e em países africanos, sendo que a mesma é considerada o vegetal que apresenta a maior concentração de glicosídeos cianogênicos (Bolarinwa; Orfila e Morgan, 2014; Furtado *et al.*, 2007; MäNnel-Croisé; Meister e Zelder, 2010; Marini; Zimmermann e Machado, 2010b; Tivana *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2010).

A concentração de CN^- entre 0,5-3,5 mg kg^{-1} de massa corpórea é

letal para os seres humanos. O LD estabelecido pela OMS é de 0,07 mg L⁻¹ no abastecimento de água potável (Organization, 2003).

A razão para a toxidez do CN⁻ se deve ao fato de que ele forma um complexo com íons férrico (Fe³⁺) presentes no sítio ativo de enzimas, sendo uma dessas enzimas de vital importância, a citocromo-oxidase. A ligação do CN⁻ com o sítio da enzima interrompe a cadeia de transporte de elétrons, o que interfere na capacidade dos tecidos para utilizar o oxigênio, resultando em disfunção celular e morte (Hamel, 2011; Marini *et al.*, 2010). Existem diversos relatos de suicídios e homicídios por CN⁻. Durante a segunda guerra mundial, foi empregado como agente de guerra químico nos genocídios em campos de concentração (Romano; Lukey e Salem, 2007).

Recentemente, o CN⁻ foi um dos responsáveis pela tragédia que chocou o Brasil, em que centenas de pessoas morreram devido a um incêndio ocorrido no interior da boate Kiss em Santa Maria, Rio Grande do Sul. Muitas delas morreram intoxicadas pela queima da espuma de poliuretano (Ferrari *et al.*, 2001) que revestia o interior da boate através da liberação de gases tóxicos, como o monóxido de carbono e o ácido cianídrico (Ceretta, 2013).

O manejo inicial de pacientes intoxicados com CN⁻ requer uma avaliação rápida e identificação da causa provável da exposição. Após isso, a chave para a desintoxicação é a rápida administração de um antídoto. Os antídotos mais utilizados são dois: o *kit cianeto* e o *kit ciano*. O *kit cianeto* é composto por 3 compostos, nitrito de amila, nitrito de sódio e tiosulfato de sódio, administrados em conjunto devido ao seu efeito sinérgico. O nitrito de amila é administrado inicialmente por inalação, enquanto o nitrito de sódio e o tiosulfato de sódio são administrados por via intravenosa. Outro antídoto utilizado é o *kit ciano*, composto de hidroxibalamina liofilizada, sendo aplicado por via intravenosa (Hamel, 2011).

Os principais métodos empregados e normatizados pela ABNT para a determinação de CN⁻ em amostras de águas naturais, de mesa, de abastecimento, efluentes domésticos e industriais, são os colorimétricos e titulométricos, sendo os primeiros empregados em concentrações de 0,02 mg CN⁻ L⁻¹ a 1 mg CN⁻ L⁻¹ e os últimos para a faixa mais elevada. Esses métodos exigem etapas prévias de destilação para evitar interferências e empregam reagentes considerados de manuseio extremamente perigoso pela sua elevada toxicidade (Abnt, 1999).

Nesse contexto, para a determinação de F⁻ em amostras de águas naturais, de mesa, de abastecimento e de efluentes domésticos e industriais, os métodos empregados são: colorimétrico, visual e eletrodo

de íon-seletivo. Os métodos colorimétricos e visuais são particularmente sensíveis a analitos interferentes como o alumínio, ferro, sulfatos e fosfatos. Por outro lado, o método íon-seletivo é sensível ao fluoreto na presença de muitos íons, mas é necessário controlar a força iônica e o pH da solução, além da presença de cátions que podem se ligar ao ânion. Este métodos podem ser utilizados indistintamente em concentrações próximas a $0,60 \text{ mg F L}^{-1}$ (Abnt, 1996).

Cabe ressaltar que os métodos supracitados fazem o uso de reagentes de custo elevado e tóxicos, pré-tratamento laborioso das amostras, interferência de outros analitos, além de alguns deles apresentarem a exigência do tempo para a execução do método (Anslyn, 2007; Gleisner *et al.*, 2011; Ma e Dasgupta, 2010; Nandi *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014; Zhou; Zhang e Yoon, 2014).

De acordo com a OMS, os dispositivos de diagnóstico em países em desenvolvimento devem ser sensíveis, acessíveis, específicos, rápidos, robustos e simples. Testes dessa magnitude estão cada vez mais requisitados em diagnósticos clínicos, análises ambientais e geoquímicas, farmacêuticas e alimentícias (Martinez *et al.*, 2009).

Assim, a utilização da química analítica supramolecular (Anslyn, 2007) como ferramenta para a detecção aniônica, catiônica e neutra por meio de dispositivos ópticos de detecção cromogênicos e/ou fluorogênicos vem sendo largamente utilizada por causa da sua simplicidade, confiabilidade e do baixo custo da técnica empregada. Essas aplicações tornam essas estratégias, do ponto de vista econômico e social, de grande importância, fazendo com que a demanda para o desenvolvimento das mesmas cresça ainda mais.

A miniaturização dos dispositivos de detecção vem crescendo muito nos últimos anos, conforme se constata pelo desenvolvimento dos dispositivos analíticos microfluídicos à base de papel (μ PADs), fabricados através da aplicação de materiais hidrofóbicos em papel hidrofílico com microcanais que contêm os reagentes, considerados uma nova plataforma desenhada para ensaios de diagnóstico em países em desenvolvimento, onde a disponibilidade de recursos é limitada. A detecção dos analitos pelos μ PADs é feita visualmente ou através das técnicas de colorimetria, luminescência e eletroquímica, entre outras. Esses dispositivos miniaturizados apresentam características interessantes, como baixo custo, facilidades de uso, baixo consumo de reagente e de amostra, portabilidade e descartabilidade (Cate *et al.*, 2014; Tomazelli Coltro *et al.*, 2014; Zelder e Tivana, 2015).

A literatura registra uma variedade de aplicações destes dispositivos, principalmente em diagnósticos médicos na prevenção de

doenças, como marcadores enzimáticos da função hepática (Vella *et al.*, 2012), monitoramento ambiental de solos, rios e ar, contaminação de alimentos e bebidas por micro-organismos, metais pesados e pesticidas (Cate *et al.*, 2014; Tomazelli Coltro *et al.*, 2014).

O grande desafio é descobrir dispositivos mais eficazes, simples e de custo menor do que os testes já existentes no mercado, como por exemplo, teste para saber se é portador do vírus HIV, testes mais sensíveis para vários tipos de câncer, testes para quantificação de glicose e creatinina, entre muitos outros.

1.2 SILILAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

O átomo de silício encontra-se abaixo do carbono na tabela periódica. Estes elementos possuem em seu nível de valência 4 elétrons, característica que os habilita a formar compostos apresentando geometria tetraédrica. No entanto, existem importantes diferenças na química do carbono e do silício, principalmente em termos de energia de ligação. O átomo de silício é menos eletronegativo (1,8) do que o carbono (2,5) e isso faz com que elementos eletronegativos formem ligações mais fortes com átomos de silício. Através da energia média das ligações, pode-se perceber que a ligação entre o átomo de silício e o átomo de flúor é bastante forte: o valor é de 582 kJ mol^{-1} em comparação com aquela entre o carbono e o flúor, que é de 485 kJ mol^{-1} (Clayden; Greeves e Warren, 2012).

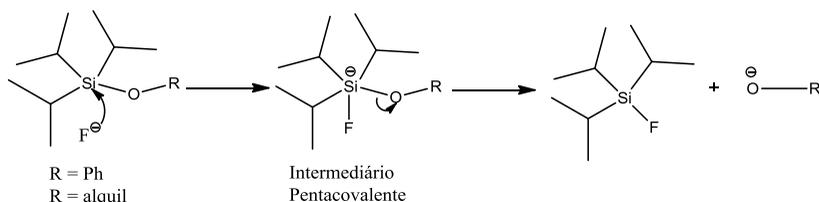
Com base nas propriedades da química do silício, foram surgindo compostos orgânicos contendo o átomo de silício em sua estrutura. Isso abriu um leque de aplicações em diversas áreas da química.

Uma classe de compostos organo-silício, denominada silil éter, é amplamente utilizada devido a sua grande versatilidade, principalmente como grupo protetor de álcoois e fenóis em diversas reações orgânicas. Dentre os grupos protetores, o mais estável é o TIPS, por possuir três substituintes alquila ramificados, que protegem o átomo central de silício do ataque de nucleófilos (Clayden; Greeves e Warren, 2012; Wuts e Greene, 2006a).

O nucleófilo mais efetivo para a clivagem da ligação silil éter é o fluoreto na forma de sal de tetra-*n*-butilamônio (TBAF), que é solúvel em solventes orgânicos. O mecanismo desta reação difere em alguns aspectos da reação clássica que ocorre por meio de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), como por exemplo, a ligação entre o silício e o carbono é longa e atenua o efeito estereo, o orbital d do silício fornece um alvo para o nucleófilo e não tem a mesma

restrição geométrica. O ataque do F⁻ ao orbital d conduz a um intermediário que é formado lentamente e se decompõe rapidamente. Este intermediário possui uma geometria bipirâmide trigonal, apresentando-se pentacoordenado e sendo carregado negativamente (Bento e Bickelhaupt, 2007; Corriu e Henner, 1975; Pierrefixe; Fonseca Guerra e Bickelhaupt, 2008), causando a clivagem da ligação oxigênio-silício. Também é importante ressaltar que os haletos de silício são eletrófilos duros e os melhores nucleófilos são os carregados e baseados em átomos eletronegativos (F, Cl, O) (Clayden; Greeves e Warren, 2012).

Esquema 1. Representação do mecanismo da reação de substituição nucleofílica bimolecular ao centro de silício (S_N2@Si).



Fonte: (Bento e Bickelhaupt, 2007; Clayden; Greeves e Warren, 2012; Corriu e Henner, 1975).

1.3 SURFACTANTES E MICELAS

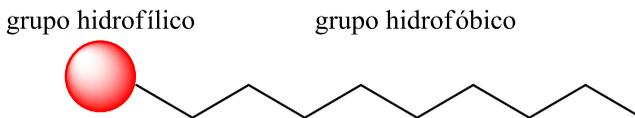
Os surfactantes, também conhecidos como tensoativos, são moléculas anfifílicas que têm a propriedade de adsorver sobre as superfícies (ou interfaces quando duas fases imiscíveis estão presentes) da solução reduzindo a tensão superficial ou interfacial (Erbil, 2006; Kosswig, 2000).

Em sistemas biológicos, os surfactantes participam de vários processos fundamentais, como na solubilização de componentes hidrofóbicos no sangue pelos sais biliares (Maldonado-Valderrama *et al.*, 2011). Comercialmente são utilizados como detergentes, emulsificantes e agentes molhantes, além do uso na formulação de diferentes produtos, entre eles fármacos, cosméticos e óleos para automóveis (Kosswig, 2000; Maniasso, 2001).

Os surfactantes possuem uma estrutura molecular bastante peculiar, sendo constituídos por um grupo hidrofóbico (“cauda hidrocarbônica”) e um grupo hidrofílico (“cabeça polar”) (Figura 9) e

são classificados como aniônicos, catiônicos, não iônicos ou anfóteros, de acordo com a carga presente no grupo hidrofílico (Erbil, 2006; Kosswig, 2000).

Figura 9. Representação ilustrativa do monômero de um surfactante.



Fonte: (Erbil, 2006).

As micelas são agregados moleculares de dimensões coloidais formadas por monômeros de surfactantes que dinamicamente se associam espontaneamente em solução aquosa a partir de certa concentração, conhecida como a concentração micelar crítica (CMC). As micelas são termodinamicamente estáveis e facilmente reproduzíveis. Abaixo da CMC, o surfactante está predominantemente na forma de monômeros (Bunton *et al.*, 1991; Erbil, 2006; Kosswig, 2000).

As micelas são estruturas dinâmicas que estão em equilíbrio com o surfactante monodisperso em solução. A escala de tempo deste equilíbrio depende, sobretudo, da cadeia carbônica (Kosswig, 2000; Maniasso, 2001). As micelas em solução aquosa têm o grupo hidrofílico direcionado para o contato com a água formando uma superfície polar, enquanto que o grupo hidrofóbico está em sentido inverso ao da água (interface água/ar), formando um núcleo central não polar. A forma e o tamanho das micelas dependem da geometria molecular do surfactante e das condições experimentais (Maniasso, 2001). Em solução aquosa, cada agregado esférico consiste tipicamente de 30-100 moléculas do surfactante, adotando um diâmetro em torno de 3-6 nm (Erbil, 2006).

Uma das propriedades fundamentais das micelas é a habilidade de solubilizar uma ampla variedade de espécies com polaridades distintas e diferentes graus de hidrofobicidade (Nazar; Shah e Khosa, 2010). A incorporação de espécies ao meio micelar afeta as propriedades físicas e químicas das mesmas, como acidez, estabilidade e biodisponibilidade. A função das micelas no setor alimentício, de cosméticos e perfumaria faz com que as propriedades das espécies sejam mantidas por mais tempo ou acentuadas, tais como brilho, cor, odor, ação terapêutica, etc. (Previdello *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2014).

O meio micelar é empregado para modificar o meio reacional,

permitindo solubilizar espécies de baixa solubilidade ou promover um novo meio que pode modificar a velocidade reacional e a posição do equilíbrio das reações químicas, dependendo da natureza da reação, do tipo de reagente e do tipo e forma da micela. Para várias reações, aspectos eletrostáticos simples podem ser considerados ao se explicar os efeitos de catálise que ocorrem no meio micelar. Isso é esperado porque a velocidade da reação nucleofílica que envolve um substrato neutro solubilizado e um nucleófilo pode ser acelerada por uma micela catiônica e inibida por uma micela aniônica. Um efeito micelar oposto pode ser esperado para uma reação eletrofílica envolvendo um substrato neutro e um eletrófilo (Bertoncini *et al.*, 1990; Bunton *et al.*, 1991; Maniasso, 2001; Orekhov *et al.*, 2014).

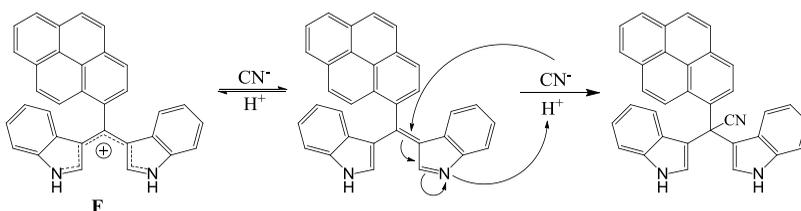
Pode-se destacar o emprego do meio micelar em diferentes campos da Química Analítica, para melhorar métodos já existentes e/ou no desenvolvimento de novas metodologias (Beltrán-Martinavarro *et al.*, 2014; Hancu *et al.*, 2012; Maniasso, 2001).

A incorporação de dispositivos ópticos em micelas tem se tornado uma estratégia bastante atrativa nos últimos anos, principalmente para a detecção e quantificação de espécies aniônicas, catiônicas e neutras em meio aquoso, no que se refere à melhoria da sensibilidade e/ou seletividade das propriedades espectroscópicas (Mallick *et al.*, 2006; Niikura e Anslyn, 2003).

Nesse contexto, a literatura retrata poucos estudos de quimiossensores ou quimiodosímetros cromogênicos e/ou fluorogênicos em meio micelar utilizados para a detecção de espécies aniônicas (Ábalos *et al.*, 2009; Calderón-Ortiz *et al.*, 2012; Druzhinin *et al.*, 2010; Elsayed *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2010; Jamkratoke *et al.*, 2011; Kumari; Jha e Bhattacharya, 2014; Niamnont *et al.*, 2014; Niikura e Anslyn, 2003; Tian *et al.*, 2013). Como um exemplo, Kumari e colaboradores (Kumari; Jha e Bhattacharya, 2014) sintetizaram o quimiodosímetro aniônico 3,3'-(piren-1-ilmetileno)diindol (**F**) (Figura 10). O composto **F** é instável em água e sofre agregação, para evitar isso, **F** ($10 \mu\text{mol L}^{-1}$) foi introduzido em um meio micelar aquoso, utilizando um surfactante não iônico. Após, foram realizados testes com diferentes ânions, o qual apresentou uma alta seletividade para o ânion CN^- e uma pequena interferência de HSO_4^- e CH_3COO^- , sendo que outros ânions testados não provocaram nenhuma interferência. Além disso, **F** foi empregado para a detecção de CN^- biológico endógeno em raízes de mandioca. O pK_a de **F** em água é de 5,7. Assim, a solução do composto **F** em água em pH 6,5-6,6 é vermelha e **F** apresenta-se parcialmente desprotonado. Com a adição de CN^- , após um longo tempo de exposição a solução

torna-se incolor através de uma reação de adição de Michael (Figura 10). Os máximos no comprimento de onda de excitação e de emissão do composto **F** em meio micelar aquoso são de 465 nm e de 580 nm, e após adição de CN^- o máximo no comprimento de onda de emissão mudou para 510 nm. O LD de CN^- usando-se o composto **F** foi de $8 \mu\text{g L}^{-1}$, que é menor do que o limite de CN^- permitido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos em água potável ($0,2 \text{ mg L}^{-1}$) (Kumari; Jha e Bhattacharya, 2014).

Figura 10. Mecanismo proposto da reação do composto **F** com CN^- .



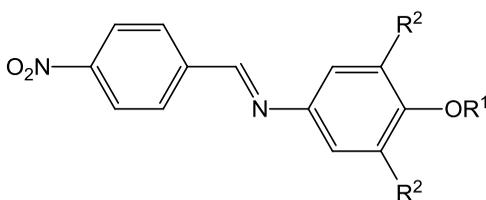
Fonte: Adaptada da literatura (Kumari; Jha e Bhattacharya, 2014).

CAPÍTULO 2

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Esta tese tem por objetivo principal o planejamento de dispositivos moleculares e supramoleculares, com a utilização dos compostos **1a**, **2a**, **3a**, **4a**, **5**, **6** e **7** para a detecção de espécies aniônicas, em especial CN^- e F^- , usando-se como meio CH_3CN , misturas CH_3CN -água e sistema aquoso micelar.



R^1	R^2
1a :H	H
2a :H	CH_3
3a :H	Br
4a :H	C_6H_5
5 :Si(isopropil) ₃	H
6 :Si(isopropil) ₃	CH_3
7 :Si(isopropil) ₃	Br

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma série de precursores do tipo (*E*)-4-[(4-nitrobenzilideno)amino] fenóis e seus análogos sililados a partir de aminas fenólicas e sililadas;
- Sintetizar uma série de (*E*)-4-[(4-nitrobenzilideno)amino]fenóis e seus análogos sililados e o calix[4]pirrol;
- Caracterizar os compostos sintetizados por pontos de fusão e através dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , HRMS e IV;
- Investigar o potencial do composto **1a** para atuar como quimiossensor cromogênico através de uma estratégia ácido-base diante de uma série de ânions em CH_3CN e misturas de CH_3CN com água;
- Utilizar os compostos **1b** e **4b** na montagem de um quimiossensor cromogênico aniônico baseado na estratégia de ensaio de competição;
- Investigar o potencial dos compostos **5**, **6** e **7** como quimiodosímetros cromogênicos para a detecção dos ânions CN^- e F^- em CH_3CN e misturas de CH_3CN com água;

- Avaliar a reatividade dos compostos **5**, **6** e **7** frente a diferentes nucleófilos, determinando os valores de k_{obs} , k_2 e $t_{1/2}$ em CH_3CN e misturas de CH_3CN com água;
- Estudar o potencial do composto **7** em meio aquoso micelar de CTABr, SDS e Triton X-100, diante de uma série de ânions, analisando a influência do pH, concentração do surfactante e na determinação dos valores de k_{obs} e $t_{1/2}$;
- Determinar as constantes de ligação para as estratégias do tipo ácido-base e ensaio de competição;
- Determinar a estequiometria quimiossensor:analito e quimiodosímetro:analito para as estratégias estudadas;
- Utilizar o composto **7** em sistema aquoso micelar (CTABr em água) para aplicá-lo na detecção visual e quantitativa de CN^- em plasma de sangue humano.

CAPÍTULO 3

3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE (*E*)-4-[(4-NITROBENZILIDENO)AMINO]FENÓIS E SEUS ANÁLOGOS PARA APLICAÇÃO EM DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO

3.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pensou-se em sintetizar compostos simples que pudessem atuar em estratégias do tipo ácido-base, ensaios de competição e como quimiossímétricos, com o intuito de detecção aniônica.

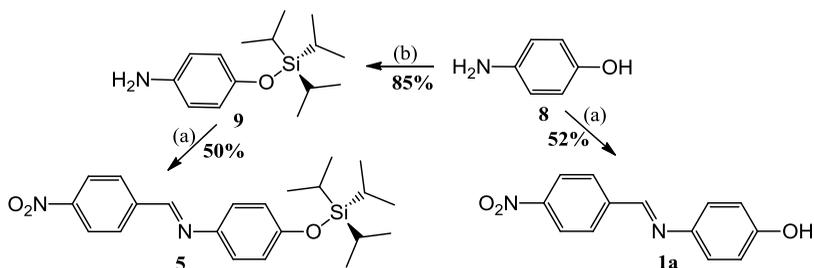
A ideia inicial foi fazer um planejamento sintético que consistisse em obter compostos que apresentassem em sua estrutura o grupo 4-nitrofenil, como parte elétron-aceitadora e o grupo fenol ou fenol protegido, como parte elétron-doadora, além da ponte conjugada C=N, caracterizando uma imina.

Dessa forma, os compostos inéditos apresentados nas rotas sintéticas a seguir foram devidamente caracterizados por espectros de IV, de RMN de ^1H e ^{13}C e por espectros de HRMS. Para os compostos não inéditos, foram feitas as caracterizações por p.f., espectros de IV e de RMN de ^1H . Todos os procedimentos experimentais e os dados de caracterização das sínteses dos compostos encontram-se no capítulo 7 e também em ANEXO.

A discussão das caracterizações foi feita somente para os compostos inéditos utilizados como dispositivos moleculares e supramoleculares.

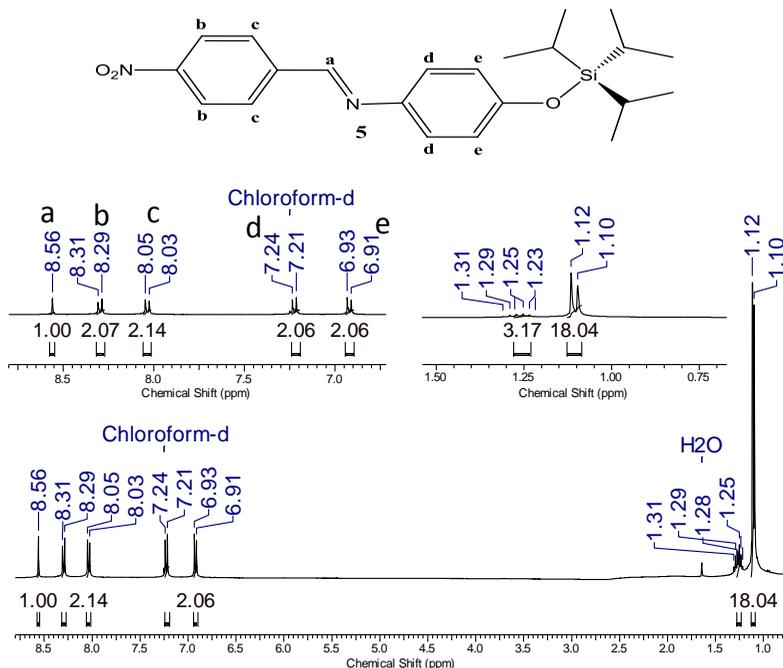
O Esquema 2 ilustra a rota sintética utilizada para obter os produtos finais **1a** e **5**. As iminas **1a** e **5** foram sintetizadas seguindo um procedimento adaptado da literatura (Kaya, 2006), por meio de uma reação de adição nucleofílica da amina ao carbono da carbonila do aldeído, seguida por eliminação de água, em um processo catalisado pelo ácido acético (AcOH). Assim, para a síntese de **1a** reagiu-se o 4-aminofenol com o 4-nitrobenzaldeído em etanol anidro (EtOH) e uma gota de AcOH. A imina **5** foi sintetizada a partir do precursor **9**, que foi sintetizado através de uma reação de proteção de **8** (Tietze, 2010), com o cloreto de triisopropilsilano (TIPS-Cl), imidazol em diclorometano seco (CH_2Cl_2). Por fim, utilizou-se o precursor **9** para a síntese de **5**, conforme procedimento experimental descrito no Esquema 2.

Esquema 2. Representação da síntese dos compostos. (a) 4-nitrobenzaldeído, AcOH (uma gota), EtOH anidro; (b) imidazol, CH_2Cl_2 , TIPS-Cl.



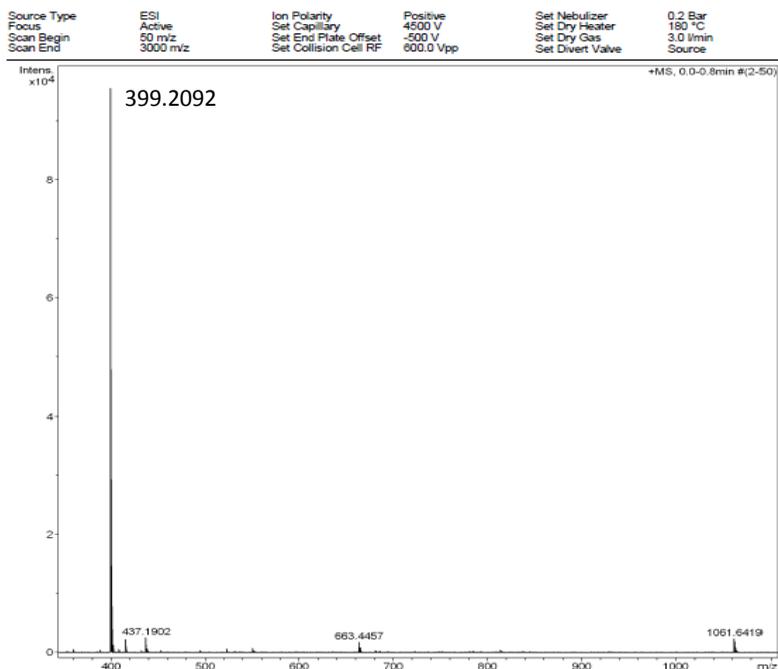
A Figura 11 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **5**, no qual é possível visualizar um simpleto com um deslocamento químico (δ) em δ 8,56 ppm referente ao hidrogênio da ponte imínica (Ha). Os sinais dos hidrogênios do grupo 4-nitrofenil apareceram na forma de dois dupletos, em δ 8,30 ppm ($J = 8,6$ Hz) (Hb) e δ 8,04 ppm ($J = 8,6$ Hz), pois acoplam entre si, sendo esses valores típicos de hidrogênios com acoplamento orto. Os sinais dos hidrogênios do segundo anel aromático também apareceram na forma de dois dupletos, em δ 7,23 ppm ($J = 9,0$ Hz) (Hd) e δ 6,92 ppm ($J = 9,0$ Hz) (He), provenientes do acoplamento orto entre si. Além disso, pode-se verificar os sinais correspondentes aos três grupos isopropil em δ 1,27 ppm na forma de um multipletto referente aos três hidrogênios (C-H) e um dupletto em δ 1,11 ppm ($J = 7,4$ Hz) proveniente das metilas.

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5**.



Com a finalidade de se confirmar a massa molecular do composto **5**, foi realizada uma análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), utilizando fonte de ionização por *electrospray* em modo positivo (ESI(+)) (Figura 12), observando-se o valor do pico da massa do composto **5** com o ganho de um próton $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 399,2092, sendo este valor aproximado ao teórico $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 399,2098.

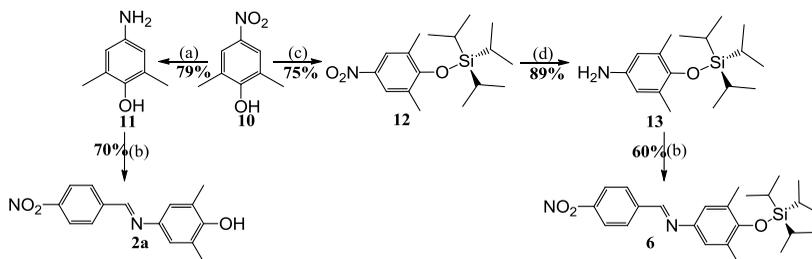
Figura 12. Espectro de massas de alta resolução do composto **5**, utilizando fonte ESI(+).



O Esquema 3 mostra a rota sintética traçada para obter as moléculas precursoras dos compostos **2a** e **6**. A síntese teve início com a redução do 2,6-dimetil-4-nitrofenol (**10**), seguindo a metodologia descrita na literatura por Johnson e colaboradores (Johnson *et al.*, 2008). O composto **10** foi reduzido com estanho (Gleisner *et al.*), ácido clorídrico (HCl) e AcOH para a obtenção do 4-amino-2,6-dimetilfenol (**11**). Na reação posterior, a imina **2a** foi obtida conforme metodologia já descrita, sendo que neste caso utilizou-se o precursor **11**. A imina **6** foi sintetizada a partir da proteção do composto fenólico **10** com TIPS-Cl e imidazol em dimetilformamida (DMF) seca (Ischay; Lu e Yoon, 2010). O produto (2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)triisopropilsilano foi obtido, e em seguida reduzido pelo processo de hidrogenação catalítica utilizando como catalisador de paládio suportado em carbono (Pd/C) (10%), em tetrahidrofurano (THF), (Ikawa *et al.*, 2004), gerando a 3,5-dimetil-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (**13**). Por fim, este foi feito reagir com 4-

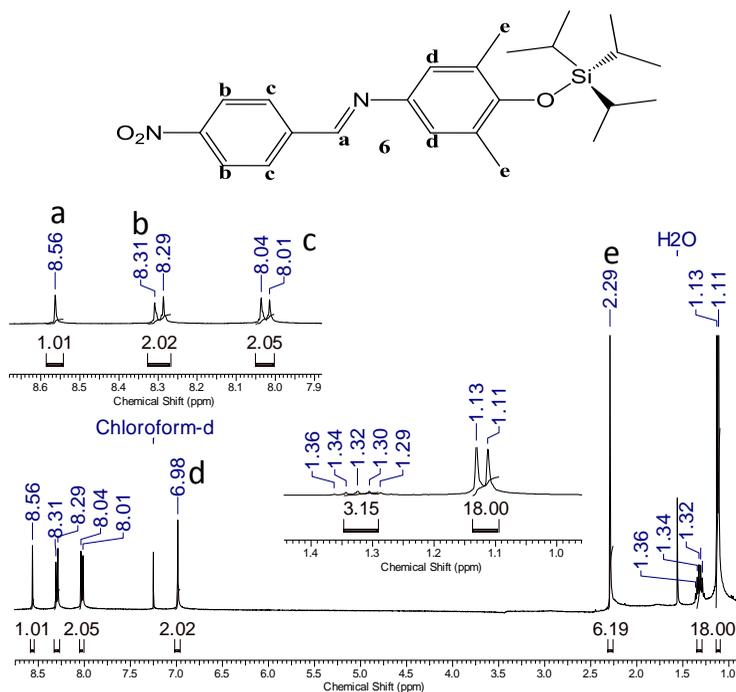
nitrobenzaldeído para a formação da imina **6**.

Esquema 3. Rota sintética para obtenção dos produtos **2a** e **6**. (a) Sn, HCl, AcOH; (b) 4-nitrobenzaldeído, AcOH (uma gota), EtOH anidro; (c) imidazol, DMF, TIPS-Cl; (d) H₂, Pd/C (10%), THF.



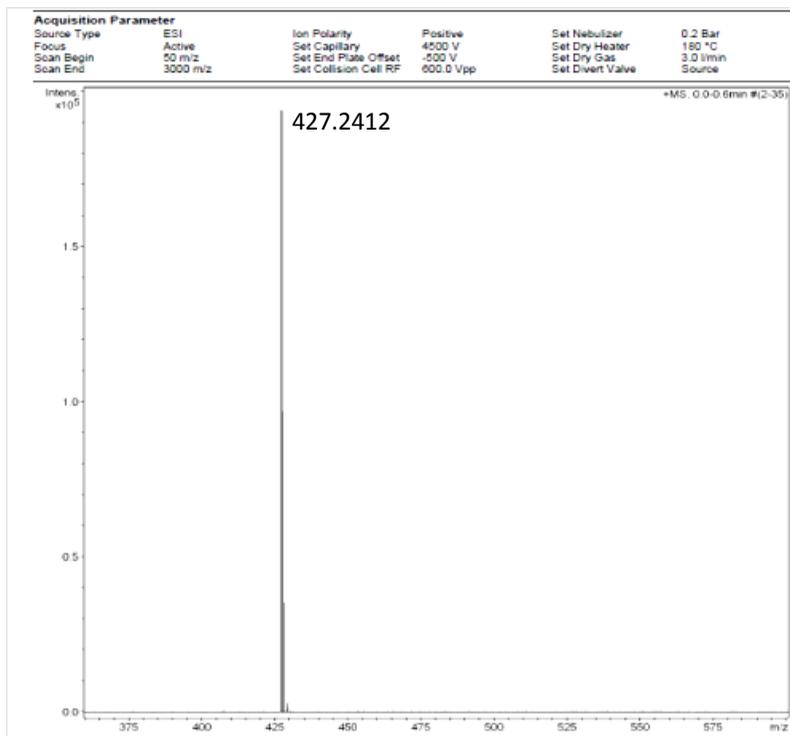
O espectro de RMN de ¹H da imina **6** (Figura 13) mostra alguns sinais com valores similares ao espectro de RMN de ¹H da imina **5** descrito anteriormente. Como por exemplo, o simpleto em δ 8,56 ppm, relacionado ao hidrogênio imínico (Ha), e os sinais de deslocamento químico referentes aos dois dupletos do anel 4-nitrofenil, em δ 8,30 ppm (Hb) e δ 8,03 ppm (Hc), com $J = 8,6$ Hz, o que indica que aqueles hidrogênios acoplam entre si. Os sinais dos hidrogênios do segundo anel aromático apareceram na forma de um simpleto em δ 6,98 ppm (Hd) e outro simpleto referente aos sinais dos 6 (seis) hidrogênios das metilas em δ 2,29 ppm (He). Por fim, os sinais dos três grupos isopropil mostram um multiplete em δ 1,33 ppm e um duplete em δ 1,12 ppm ($J = 7,4$ Hz).

Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6**.



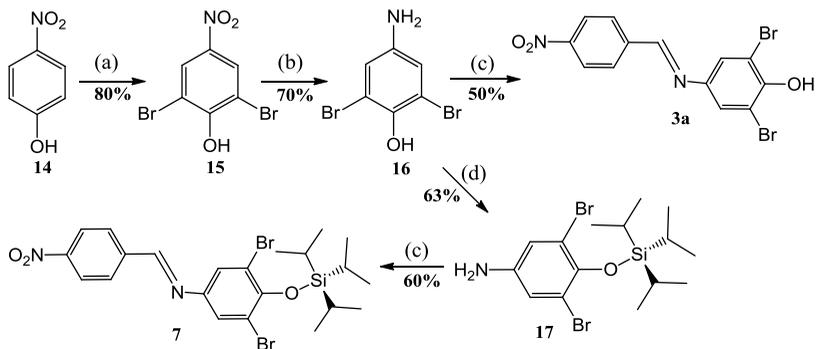
Foi feita a análise de HRMS, utilizando fonte ESI(+), confirmando a massa molecular do composto **6** com o ganho de um próton $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 427,2412, sendo este valor aproximado ao teórico $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 427,2411, conforme a Figura 14.

Figura 14. Espectro de massas do composto **6**, utilizando fonte ESI(+).



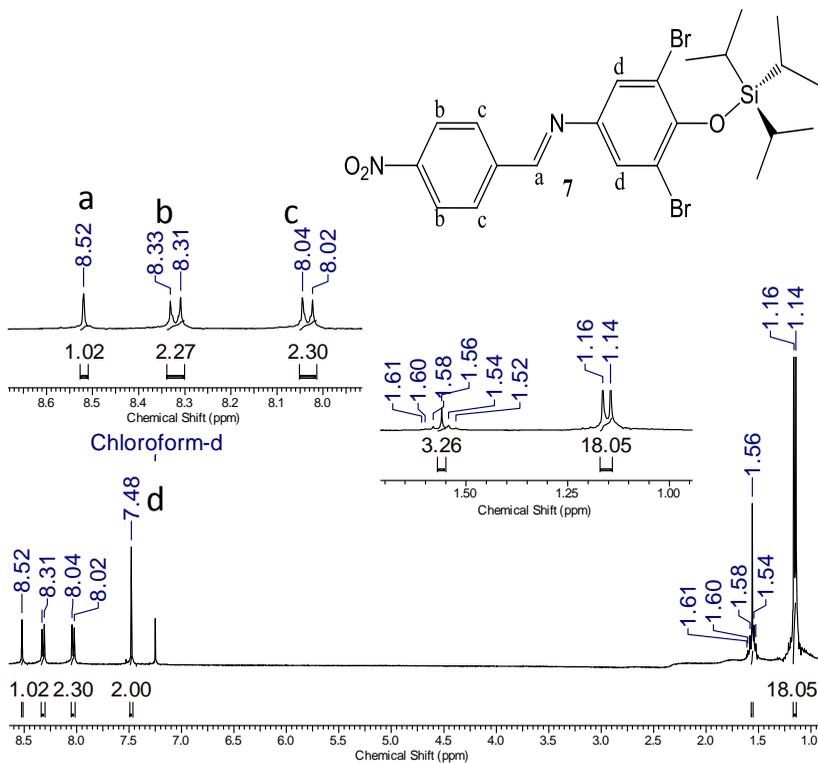
Os compostos foram preparados conforme a rota sintética apresentada no Esquema 4. Inicialmente, o 4-nitrofenol (**14**) sofreu uma reação de bromação, utilizando-se a *N*-bromossuccinimida (NBS), brometo de potássio (KBr) e ácido 4-toluenossulfônico (4-TsOH) em água, para gerar o composto **15** (4-nitro-2,6-dibromofenol) (Kumar; Mahajan e Agarwal, 2011; Mahajan *et al.*, 2012). Em seguida, foi feita uma reação de redução do grupo nitro do composto **15** com cloreto de estanho (II) (SnCl₂), sob refluxo em EtOH, obtendo-se o composto **16** (4-amino-2,6-dibromofenol) (Bellamy e Ou, 1984; Xiao *et al.*, 2010). Após, o precursor **16** foi utilizado para a síntese da imina **3a**. Para a obtenção do precursor **17**, 3,5-dibromo-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina, foi necessário fazer a reação de proteção do composto **16**, por meio da reação com TIPS-Cl em DMF, usando-se imidazol como base (Ischay; Lu e Yoon, 2010). Por fim, este precursor foi crucial para a obtenção da imina **7**.

Esquema 4. Rota sintética dos produtos **3a** e **7**. (a) KBr, 4-TsOH, NBS; (b) SnCl₂, EtOH, refluxo; (c) 4-nitrobenzaldeído, 1 (uma gota de AcOH, EtOH anidro; (d) imidazol, DMF, TIPS-Cl.

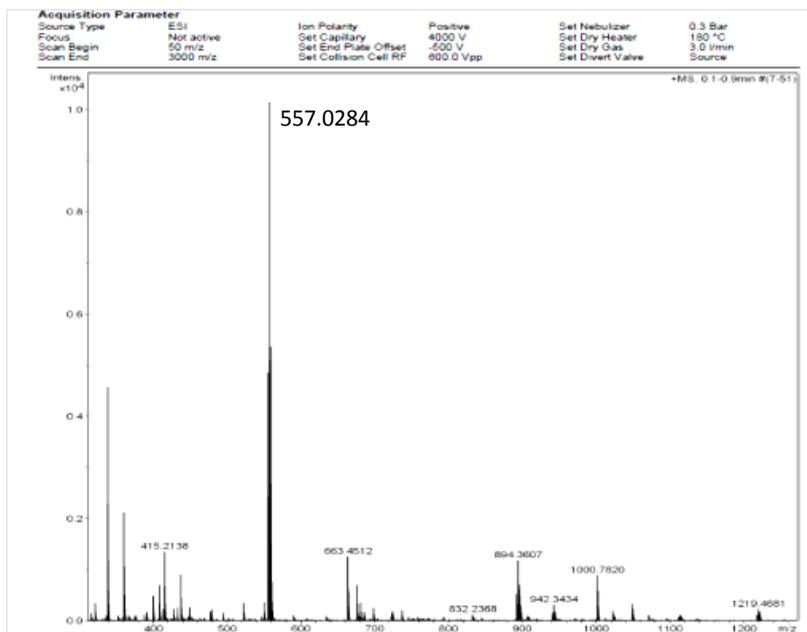


O espectro de RMN de ¹H (Figura 15) da imina **7** revelou um simpleto em δ 8,52 ppm atribuído ao hidrogênio imínico (Ha), dois dupletos do grupo 4-nitrofenil em δ 8,32 ppm (Hb) e δ 8,03 ppm (Hc), com valores de $J = 9,0$ e $8,6$ Hz, respectivamente, referentes ao acoplamento orto entre si. No anel aromático que contém os bromos, pode-se verificar um simpleto em δ 7,48 ppm atribuído aos hidrogênios (Hd). Além disso, os sinais dos hidrogênios mais protegidos do espectro correspondem aos três grupos isopropil, na forma de um multipletto em δ 1,57 ppm integrando 3 hidrogênios e um dupletto em δ 1,15 ppm ($J = 7,4$ Hz) referente a 18 hidrogênios.

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7**.



Por último, fez-se a análise de HRMS, utilizando fonte ESI(+), do composto **7** (Figura 16), sendo verificado o pico da massa do composto **7** com o ganho de um próton $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 557,0284, valor aproximado ao teórico $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 557,0290.

Figura 16. Espectro de massas do composto 7, utilizando fonte ESI(+).

3.2 CONCLUSÃO

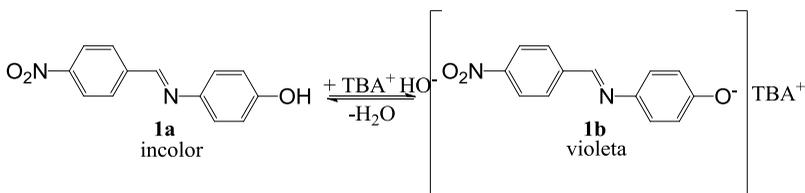
Foi possível sintetizar os precursores e os compostos finais através das rotas sintéticas utilizadas, além disso, os compostos obtidos foram caracterizados com as técnicas necessárias para a elucidação de suas estruturas e para verificar que os compostos apresentaram elevada pureza. Após a síntese, purificação e devida caracterização dos compostos, passou-se para a etapa de testar as iminas como dispositivos moleculares ou supramoleculares para a detecção aniônica.

CAPÍTULO 4

4 UM QUIMIOSSENSOR CROMOGÊNICO ANIÔNICO BASEADO EM UMA ESTRATÉGIA DO TIPO ÁCIDO-BASE

Nesta seção investigou-se a possibilidade de se empregar a imina fenólica **1a** em acetonitrila (CH_3CN) como um quimiossensor cromogênico aniônico, considerando-se o potencial de ânions básicos para fazer LH com o fenol ou para desprotoná-lo, levando a uma mudança de coloração que sinalize a presença do analito (Figura 17).

Figura 17. Representação da interação do quimiossensor **1a** com o ânion.



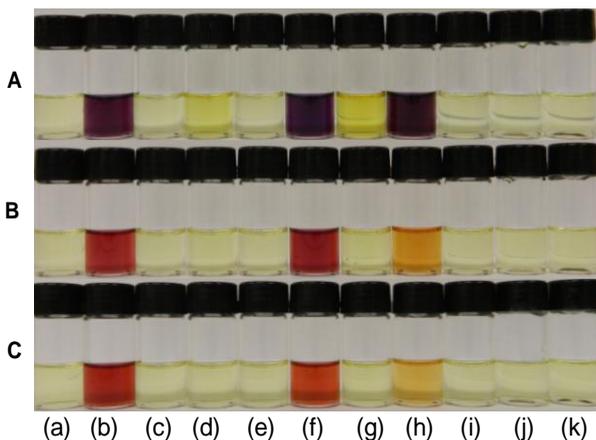
4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imina fenólica (**1a**) foi sintetizada com o intuito de detectar e quantificar espécies aniônicas em solução, sendo os dados interpretados em termos de transferência de próton incipiente e completa envolvendo espécies aniônicas e a imina fenólica (**1a**).

Primeiramente, investigou-se a possibilidade de se empregar o composto **1a** em CH_3CN como um quimiossensor cromogênico aniônico, como mostra a Figura 18 o comportamento das soluções do composto **1a** em CH_3CN na presença de vários ânions. Soluções do composto **1a** são incolores e tornam-se violetas em consequência da desprotonação (**1b**) usando-se hidróxido de tetra-*n*-butilamônio (Figura 17). Quando vários ânions (HSO_4^- , H_2PO_4^- , NO_3^- , CN^- , CH_3COO^- , F^- , Cl^- , Br^- e I^-) são adicionados individualmente às soluções do composto **1a**, somente os ânions F^- e CN^- foram responsáveis pelo aparecimento da cor violeta, típica de soluções do composto **1b**. Além disso, CH_3COO^- e em menor intensidade H_2PO_4^- causam mudança na cor para amarela, sugerindo que estes ânions menos básicos interagem com o composto **1a** por LH. A Figura 18 também mostra que a adição de pequenos volumes de água às soluções do composto **1a** causa mudanças

na capacidade dos ânions para interagir com as soluções: com a adição de 1,4% de água somente o CN^- causa a desprotonação do composto **1a**. Foi demonstrado recentemente que a seletividade de quimiossensores cromogênicos em solução para CN^- na presença dos ânions pode ser obtida com a adição de pequenas quantidades de água em solventes orgânicos (Marini; Zimmermann e Machado, 2010a; Marini *et al.*, 2010; Ros-Lis; Martínez-Máñez e Soto, 2002; Tomasulo e Raymo, 2005; Zimmermann-Dimer e Machado, 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009). Isso é explicado pelo fato de que as energias de hidratação ($\Delta G_{\text{hidr}}^\circ$) para os ânions F^- (-465 kJ mol^{-1}), CH_3COO^- (-365 kJ mol^{-1}) e H_2PO_4^- (-465 kJ mol^{-1}) são altas em comparação com CN^- (-295 kJ mol^{-1}) (Marcus, 1991). A forte hidratação dos ânions torna-os menos capazes de atuar como bases. Desde que o CN^- é menos hidratado com a adição de água, esta espécie mais básica (em comparação com as outras) é consequentemente mais eficiente na abstração do próton do composto **1a**.

Figura 18. Soluções do composto (a) **1a**, (b) **1b** e **1a** na presença de (c) HSO_4^- , (d) H_2PO_4^- , (e) NO_3^- , (f) CN^- , (g) CH_3COO^- , (h) F^- , (i) Cl^- , (j) Br^- e (k) I^- como sais de tetra-*n*-butilamônio em (A) CH_3CN e CH_3CN com (B) 1,0% e (C) 1,4% de água. A concentração de cada ânion foi de $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto **1a** foi $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



A Figura 19 mostra os espectros de UV-vis do composto **1a** em CH_3CN na ausência e na presença dos ânions adicionados. O composto **1a** em CH_3CN apresenta uma banda com um comprimento de onda de

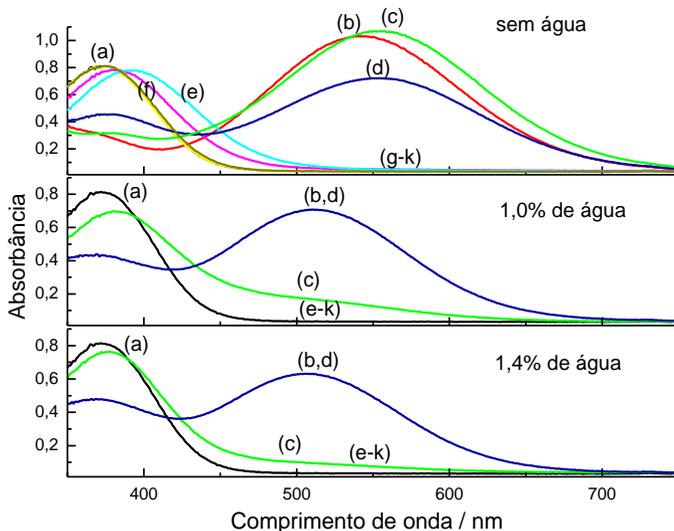
máxima absorção (λ_{\max}) de 372 nm e um valor de absortividade molar (ϵ_{\max}) de $1,63 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e, ao sofrer desprotonação, essa banda desaparece simultaneamente com o aparecimento de outra banda com λ_{\max} de 547 nm ($\epsilon_{\max} = 2,08 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). As bandas de absorção nos espectros de UV-vis do composto **1b** ocorrem devido à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ de transferência de carga intramolecular do grupo fenolato, parte elétron-doadora do composto **1b**, para o grupo 4-nitrofenil, que é a parte elétron-aceitadora.

Pode ser observado que dos ânions utilizados, em uma concentração quase 12 vezes maior do que **1a**, somente F^- , CN^- , CH_3COO^- e H_2PO_4^- causaram o aparecimento das bandas na região do visível. F^- e CN^- são responsáveis pelo aparecimento da banda em 547 nm, correspondente à formação do composto **1b**. Além disso, o espectro do composto **1a** com F^- coincide com aquele do composto **1b** (formado pela adição de hidróxido na solução do composto **1a** em CH_3CN). Os ânions CH_3COO^- e H_2PO_4^- interagem com o composto para formar complexos através de LH, o que explica o aparecimento da banda próximo a 400 nm (Boiocchi *et al.*, 2004; Jo *et al.*, 2015; Marini; Zimmermann e Machado, 2010a; Wu *et al.*, 2014; Zang *et al.*, 2012; Zimmermann-Dimer e Machado, 2009). Assim, a análise do efeito espectral de cada ânion mostra a seguinte ordem decrescente: $\text{F}^- > \text{CN}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Todos os outros ânions testados não causaram a desprotonação do composto em solução ou causaram o aparecimento de uma banda intermediária típica de espécies formadas por LH.

A Figura 19 mostra também a influência da adição de pequenos volumes de água sobre o espectro de UV-vis do composto **1a** na presença dos ânions, os maiores valores de absorbância para o composto **1a** em CH_3CN foram obtidos na presença de F^- , mas um comportamento diferente para este composto surgiu com a adição de pequenas quantidades de água, obtendo-se uma alta seletividade para CN^- , em comparação com outros ânions. Outra característica interessante observada nestes experimentos é que com a adição de 1,0 e 1,4% (v/v) de água para as soluções do composto **1b** em CH_3CN foram observados deslocamentos hipsocrômicos na posição da banda na região visível de 41 e 46 nm, respectivamente. Portanto, **1a** exibe um solvatochromismo negativo significativo, o qual foi estudado recentemente (Nandi *et al.*, 2012) e em misturas de CH_3CN com pequenos volumes de água, o corante é preferencialmente solvatado pela água, por meio de LH envolvendo moléculas de água e o grupo fenolato do composto **1b**. Estes resultados são consistentes com os dados reportados na literatura para corantes com um grupo fenolato na sua estrutura molecular (Bosch

et al., 1996; Da Silva *et al.*, 2002; Marini *et al.*, 2010; Ortega *et al.*, 1996).

Figura 19. Espectros de UV-vis para soluções do composto (a) **1a**, (b) **1b** e **1a** na presença de (c) F⁻, (d) CN⁻, (e) CH₃COO⁻ e (f) H₂PO₄⁻ em CH₃CN e CH₃CN com 1,0 e 1,4% (v/v) de água. As concentrações dos ânions e do composto **1a** são as mesmas da Figura 18.



O valor de pK_a em água para **1a** foi determinado como sendo $10,57 \pm 0,01$, conforme mostra a Figura 20. No entanto, seria interessante estimar a acidez deste composto em CH₃CN. Uma lista de valores de pK_a para vários fenóis em CH₃CN foi obtida da literatura (Tabela S1 em ANEXO). Estes dados foram representados como uma função do pK_a para os mesmos fenóis em água (Figura 21) e uma correlação linear foi observada ($R^2 > 0,99$). A Equação 1 foi usada para estimar (empregando o pK_a experimental determinado em água) o valor de pK_a para o composto **1a** em CH₃CN, sendo igual a 27,6.

$$pK_a(\text{CH}_3\text{CN}) = 1,68pK_a(\text{água}) + 9,80 \quad (1)$$

Figura 20. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** em valores crescentes de pH e (B) valores de absorbância para **1a** em 430 nm como uma função do pH. Os dados foram ajustados utilizando uma Equação sigmoideal para dar um valor de pK_a de $10,57 \pm 0,01$ (S.D. = $2,99 \times 10^{-4}$).

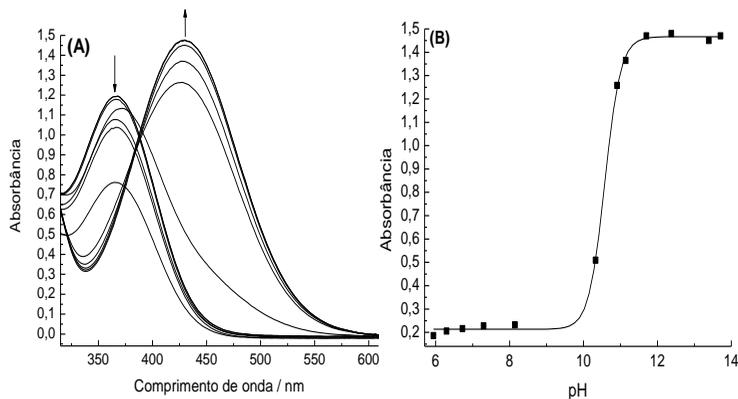
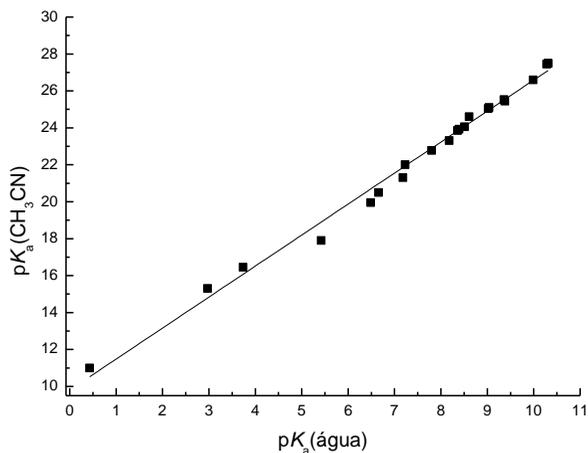


Figura 21. Correlação linear entre os valores de pK_a em CH_3CN em função dos valores de pK_a em água reportados na literatura para 22 fenóis.



Como uma comparação, para se verificar a validade da simplificação assumida, o valor do pK_a para o ácido conjugado do piridiniofenolato de Reichardt que em água é 8,6, pela mesma equação

fornece um valor de 24,2, que é comparável com o valor obtido experimentalmente por Coleman e Murray (Coleman e Murray, 1992) em CH₃CN (22,1). Os valores de pK_a em CH₃CN para HBr, H₂SO₄ e HCl são 6,6, 8,7 e 10,6, respectivamente (Eckert *et al.*, 2009), sendo de muito menor magnitude em comparação ao valor do pK_a do composto **1a**, mostrando que os ânions Br⁻, HSO₄⁻ e Cl⁻ não são suficientemente básicos para interagir com **1a**.

A diferença nos valores de pK_a do composto **1a** em CH₃CN e água está relacionada com as propriedades físico-químicas destes solventes. O menor valor de pK_a de **1a** em água, comparado com o valor em CH₃CN, é devido a maior estabilização da base conjugada por meio de LH com moléculas de água, fazendo com que o composto **1a** se torne mais ácido. Além disso, a molécula de água estabiliza melhor cátions de geometria menor, como o íon H⁺. Por outro lado, a CH₃CN é um solvente fracamente aceitador de LH e uma fraca base de Lewis, a qual estabiliza cátions de maior geometria e com maior polarizabilidade (Cox, 2013; Kütt *et al.*, 2006). Outro fator bastante relevante é o aumento da energia livre de transferência do íon H⁺ da água para a CH₃CN, fato esse relacionado com as diferenças das interações específicas que estabilizam esse íon (Cox, 2013; Kütt *et al.*, 2006).

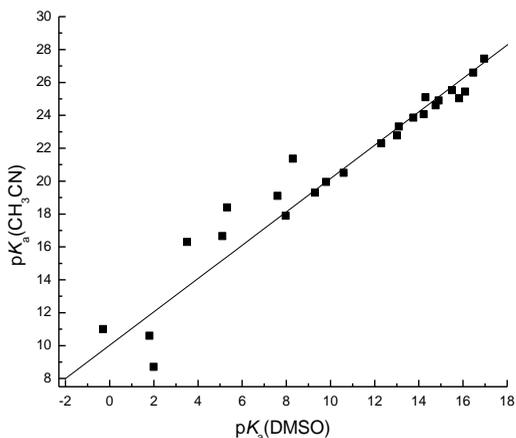
Devido às dificuldades práticas associadas com a titulação de ácidos em CH₃CN (Coetzee, 2007; Kütt *et al.*, 2010), os valores de pK_a para compostos como HCN e HF não estão disponíveis na literatura. Estes valores podem ser estimados através de uma correlação utilizando valores de pK_a para diferentes substâncias, ácidos inorgânicos e fenóis, em CH₃CN e em DMSO (Tabela S2 em ANEXO). Esses dados foram usados para construir um gráfico de valores de pK_a em CH₃CN como uma função de valores de pK_a em DMSO, como mostra a Figura 22. Os dados puderam ser correlacionados linearmente ($R^2 > 0,96$) e foram usados para estimar os valores de pK_a para HCN e HF através da Equação 2.

$$pK_a(\text{CH}_3\text{CN}) = 1,014pK_a(\text{DMSO}) + 10,017 \quad (2)$$

Os valores de pK_a para HF e HCN em DMSO são 15,0 e 12,9 (Eckert *et al.*, 2009), respectivamente, sendo o valor estimado para HF em CH₃CN de 27,1 e HCN de 23,1. O valor de pK_a determinado experimentalmente para o ácido acético em CH₃CN é de 22,3 (Kolthoff e Chantooni, 1975; Kolthoff; Chantooni e Bhowmik, 1968), já o valor calculado através da equação obtida pela Figura 22 é de 22,5, estando

abaixo dos valores de pK_a para HF e HCN. Embora estes cálculos possam ser vistos como uma simplificação, eles condizem com a ordem observada para o efeito dos ânions sobre o espectro de UV-vis do composto **1a**. Além disso, os dados experimentais estão em boa concordância com aqueles obtidos em um estudo recente, realizado em DMSO, no qual a 2,4-dinitrodifenilamina foi usada como quimiossensor, e o efeito espectral de cada ânion seguiu a ordem decrescente: $F^- > CN^- > CH_3COO^- > H_2PO_4^-$ (Marini; Zimmermann e Machado, 2010a). Esta é a mesma ordem observada neste estudo e verificou-se também que os valores de pK_a para os ácidos conjugados dos ânions que interagem com o composto coincidem exatamente com a capacidade dos ânions para abstrair o próton do grupo NH da 2,4-dinitrodifenilamina (Marini; Zimmermann e Machado, 2010a).

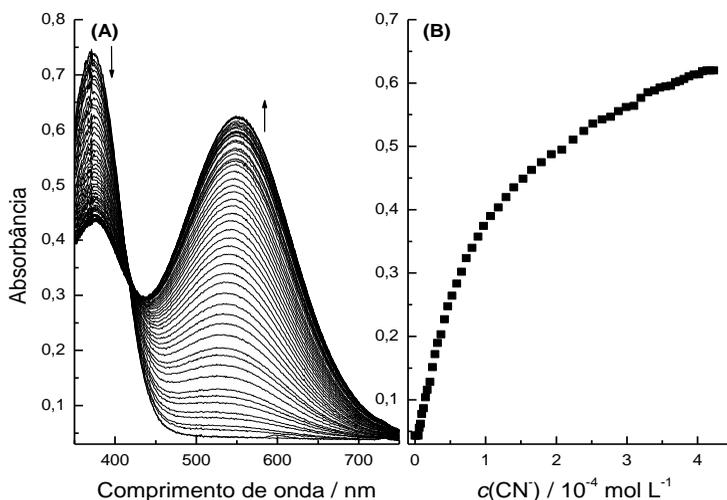
Figura 22. Correlação linear entre os valores de pK_a em CH_3CN em função dos valores de pK_a em DMSO reportados na literatura para 26 compostos.



O composto **1a** foi titulado em CH_3CN com CN^- e o experimento foi monitorado através das análises dos espectros de UV-vis (Figura 23A). Com a adição do ânion, a banda relativa ao composto **1a** em 372 nm teve a sua absorvância reduzida. Simultaneamente, a banda com um λ_{max} de 547 nm (relativa a **1b**) teve a absorvância aumentada, enquanto um ponto isobéptico acontece em 413 nm. A Figura 23B apresenta os dados dos valores de absorvância em 547 nm como uma função da concentração de CN^- , verificando-se que a curva de titulação resultante exibe um comportamento típico para uma estequiometria **1a**: CN^- do

tipo 1:1.

Figura 23. (A) Influência da adição de quantidades de CN^- sobre o espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C . A concentração final de CN^- foi de $4,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação da absorvância em 547 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de CN^- .



Os dados experimentais foram ajustados com o uso da Equação 3 (Chen *et al.*, 2005; Connors, 1987; Marini *et al.*, 2010; Zimmermann-Dimer e Machado, 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009), na qual Abs é o valor de absorvância após cada adição do ânion, Abs_0 é a absorvância inicial sem ânion adicionado, Abs_{11} é o valor da absorvância máxima obtido pela adição do ânion considerando uma estequiometria 1:1 **1a**:ânion, $c(A^-)$ é a concentração do ânion em cada adição e K_{11} é a constante de ligação.

$$Abs = \frac{[Abs_0 + Abs_{11}K_{11}c(A^-)]}{[1 + K_{11}c(A^-)]} \quad (3)$$

Com a utilização da Equação 3, foi obtido um valor de $K_{11} = (8,54 \pm 0,21) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = $5,0 \times 10^{-5}$). O método de variação contínua (método de Job) (Connors, 1987; Hill e Maccarthy, 1986;

Valeur *et al.*, 1992) para o sistema envolvendo CN^- e **1a** em CH_3CN em 547 nm é mostrado na Figura 24, que confirma a estequiometria 1:1. A adição de água ao sistema provoca uma redução na magnitude da constante de ligação. Os espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** com CN^- , em CH_3CN com 1,4% (v/v) de água adicionada (Figura 25A), mostra que por adição do ânion a banda com λ_{max} de 372 nm desaparece enquanto aparece a banda relativa ao corante desprotonado, com λ_{max} de 504 nm e um ponto isobéstico sendo observado em 416 nm. A curva de titulação (Figura 25B) para este sistema revela que a estequiometria também é 1:1, com um valor de $K_{11} = (2,93 \pm 0,03) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = 8×10^{-6}).

Figura 24. Gráfico de Job do composto **1a** com CN^- em CH_3CN .

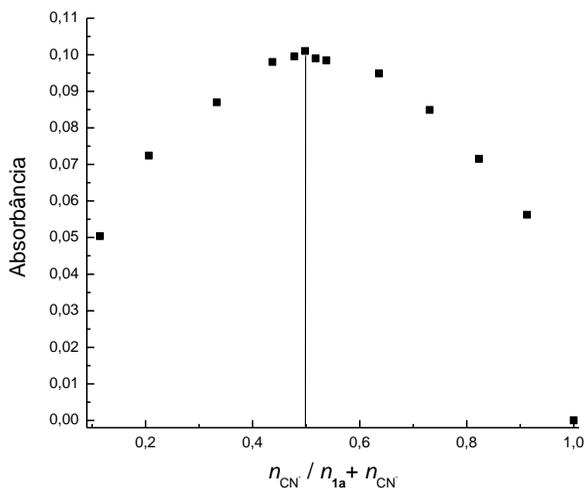
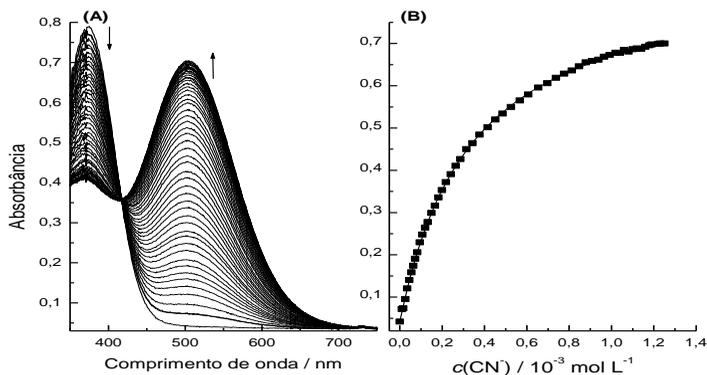
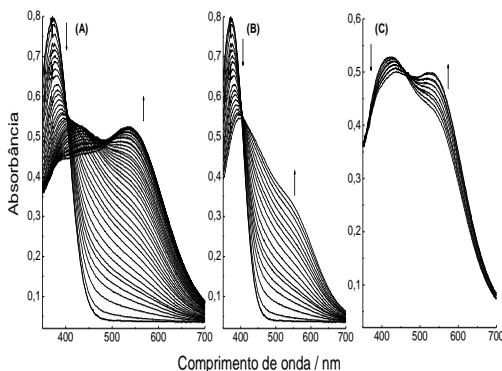


Figura 25. (A) Influência da adição de quantidades de CN^- no espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN com 1,4% (v/v) de água a 25 °C. A concentração de CN^- foi $1,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação da absorvância em 504 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de CN^- .



A Figura 26A mostra os espectros de UV-vis da titulação do composto **1a** em CH_3CN utilizando o F⁻. Os dados mostram que com a adição do ânion, como observado no caso da titulação com CN^- em CH_3CN , a banda com $\lambda_{\text{max}} = 372 \text{ nm}$ diminui em intensidade enquanto a banda com $\lambda_{\text{max}} = 547 \text{ nm}$ aumenta em intensidade. Entretanto, nenhum ponto isobéstico aparente é observado agora: o espectro sugere que com a adição do ânion, primeiramente acontece um aumento nos valores da absorvância na região entre 400 e 500 nm. Isso é mais bem observado na Figura 26B, a qual detalha a primeira parte da titulação, mostrando que acontece a diminuição da banda com $\lambda_{\text{max}} = 372 \text{ nm}$ com um aumento da absorvância no intervalo de 420-450 nm, e um ponto isobéstico sendo observado em 403 nm. Na segunda parte da titulação (Figura 26C), os valores de absorvância diminuem em 420 nm enquanto a banda relatada para o aparecimento de **1b** aumenta em intensidade, com a ocorrência de um ponto isobéstico em 465 nm. Este comportamento é típico de uma situação em que o quimiossensor protonado interage primeiramente por LH com o ânion. Na presença de um excesso do ânion, o composto é desprotonado com a formação de um complexo do tipo $[\text{HA}_2]^-$ (Zimmermann-Dimer e Machado, 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009).

Figura 26. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F⁻ sobre o espectro de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C. A concentração final de F⁻ foi de $9,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. (B) A primeira etapa da titulação com a concentração de F⁻ variando de zero e $1,9 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e (C) a última etapa variando entre $3,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $6,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹.

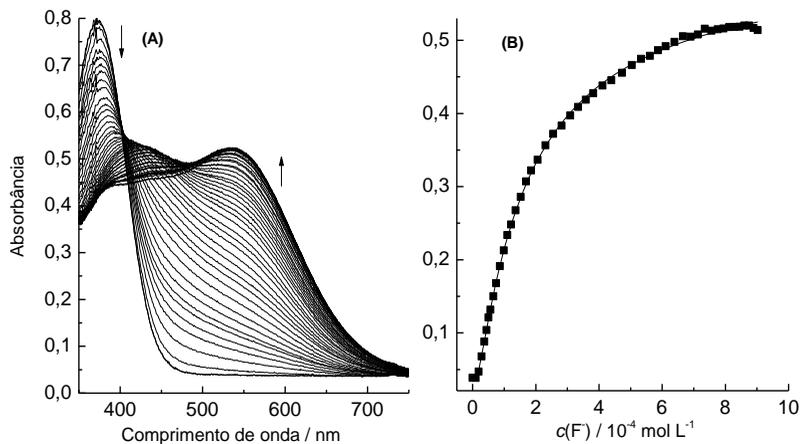


Isso é confirmado pelo fato de que os dados usados para construir a curva de titulação (Figura 27B), os quais foram obtidos a partir dos espectros de UV-vis do composto **1a** em CH₃CN com a adição de F⁻, não puderam ser ajustados usando a Equação 3, mas somente com a Equação 4, que considera ambas as estequiometrias 1:1 e 1:2 **1a**:ânion.

$$Abs = \frac{Abs_0 + Abs_{11}K_{11}c(A^-) + Abs_{12}K_{11}K_{12}(c(A^-))^2}{1 + K_{11}c(A^-) + Abs_{12}K_{11}K_{12}(c(A^-))^2} \quad (4)$$

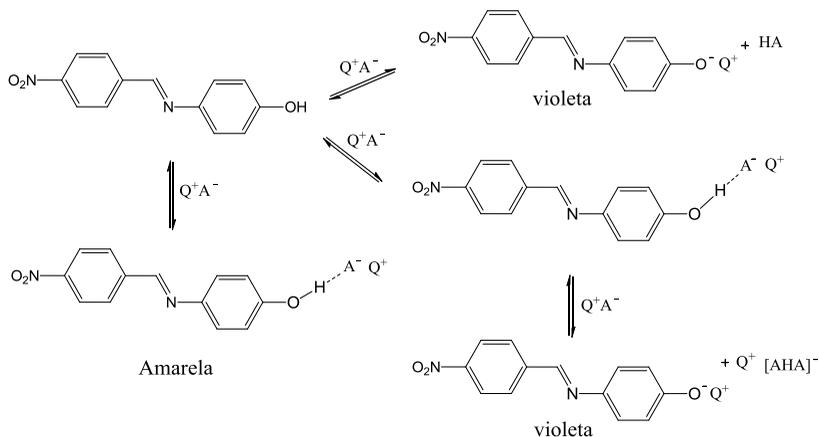
Nessa equação, Abs_{12} é o valor máximo da absorvância obtido pela adição do ânion considerando uma estequiometria 1:2 e K_{12} é a respectiva constante de ligação. Os dados experimentais foram ajustados usando a Equação 4, fornecendo valores de $K_{11} = (4,86 \pm 1,24) \times 10^4$ L mol⁻¹ e $K_{12} = (6,45 \pm 0,19) \times 10^3$ L² mol⁻² (S.D. = $1,4 \times 10^{-5}$).

Figura 27. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F^- sobre o conjunto de espectros de UV-vis do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C . A concentração final de F^- foi igual a $9,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorvância em 547 nm do composto **1a** com a adição de quantidades crescentes de F^- .



Os resultados obtidos mostram três possibilidades de interação para o composto **1a** em CH_3CN , como apresenta o Esquema 5, dependendo da basicidade do ânion. Se o ânion é uma base forte, o próton do grupo fenólico do composto é abstraído, e uma solução violeta é obtida. Outra possibilidade discutida em algumas publicações na literatura (Amendola *et al.*, 2005; Boiocchi *et al.*, 2004; Boiocchi *et al.*, 2005; Gomez *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2006) envolve primeiramente a formação de um complexo entre o ânion e o corante protonado através de LH, enfraquecendo a ligação H-O do composto. A abstração do próton pode acontecer com a adição de um segundo equivalente do ânion, conduzindo a formação de um complexo do tipo $[\text{HA}_2]^-$. A formação e a estabilidade dessas espécies, por exemplo $[\text{HF}_2]^-$, tem sido estudada através de cálculos teóricos (Gronert, 1993) e pelas técnicas de RMN de ^1H (Sharma; Hundal e Hundal, 2013) e cristalografia de raios-X (Chen e Leung, 2011).

Esquema 5. Possíveis interações do composto **1a** com os ânions.



A adição de água ao sistema conduz à redução da magnitude da constante devido ao fato da água interagir com o ânion, diminuindo a habilidade do ânion de atuar como uma base. Com os ânions menos básicos CH_3COO^- e H_2PO_4^- , complexos de LH do composto **1a** e os ânions são formados, como indicado pela coloração amarela obtida na solução.

A titulação do composto **1a** com os ânions revelou uma estequiometria 1:1 **1a**:ânion para CN^- e ambas estequiometrias 1:1 e 1:2 para F^- . Um estudo realizado anteriormente com o composto **4a** em CH_3CN levou a ambas as estequiometrias, 1:1 e 1:2 para CN^- e 1:2 **4a**:ânion estequiometria para F^- (Marini *et al.*, 2010). Recentemente, o piridíniofenolato de Reichardt e a merocianina de Brooker, compostos que possuem o cátion piridínico como um centro elétron-aceitador na sua estrutura molecular, foram estudados em CH_3CN e triclorometano em sua forma protonada como quimiossensores aniônicos (Zimmermann-Dimer e Machado, 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009). A titulação com ânions básicos levou a uma estequiometria 1:3 quimiossensor:ânion, que foi atribuída à formação de um complexo entre o grupo piridínico e o ânion, de natureza eletrostática, antes da interação do ânion com o grupo fenólico do composto (Zimmermann-Dimer e Machado, 2009; Zimmermann-Dimer *et al.*, 2009). Desde que o grupo piridínico está ausente da estrutura molecular do composto **1a**, estes resultados representam uma importante evidência para suportar

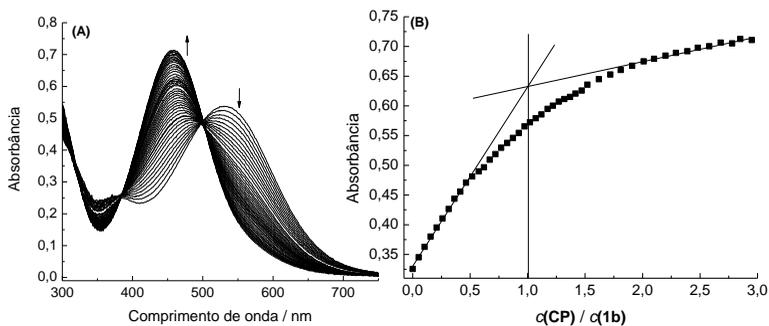
aquele modelo sugerido para a interação de espécies aniônicas com merocianinas protonadas.

4.2 UM QUIMIOSENSOR CROMOGÊNICO ANIÔNICO BASEADO EM UM ENSAIO DE COMPETIÇÃO

A presente seção exibe uma estratégia supramolecular para a detecção seletiva do ânion F. Para isso, utilizou-se o composto **1b** como unidade de sinalização e um receptor, o calix[4]pirrol (**CP**), como unidade de reconhecimento. O **CP** representa uma classe bastante versátil de macrociclos (Blas *et al.*, 2002; Camiolo e Gale, 2000; Ciardi; Galán e Ballester, 2015; Gale; Jonathan e Vladimír, 1998). Este receptor possui vários atributos atraentes, como o fato de formar complexos do tipo 1:1 com ânions em solventes não doadores de LH. Estes estudos também revelam a preferência marcante do **CP** pelo ânion F em relação a outros ânions, sendo que esta preferência se deve ao tamanho adequado do receptor (Danil De Namor e Shehab, 2003; Kumar *et al.*, 2015; Linn; Poncio e Machado, 2007).

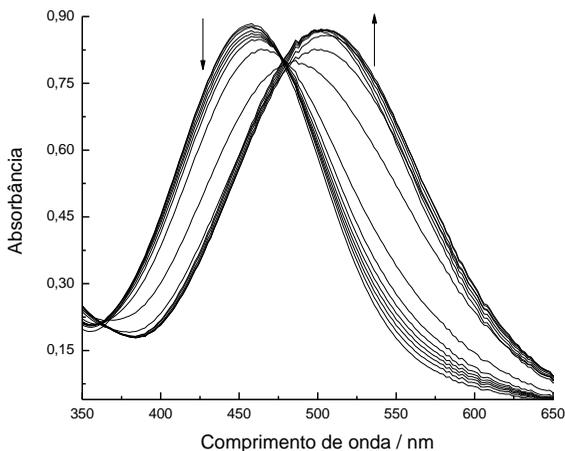
O composto **1a** quando desprotonado em CH₃CN resulta em uma solução de cor violeta. Quando **CP** é adicionado à solução do corante formado (**1b**), a cor da solução muda imediatamente para amarelo-pálida. Isso ocorre devido à formação de um complexo entre o **CP** e **1b** através de LH envolvendo o oxigênio do grupo fenolato do corante e os grupos NH do **CP** (Gale *et al.*, 1999; Linn; Poncio e Machado, 2007). A Figura 28A mostra um conjunto de espectros de UV-vis para a titulação do composto **1b** em CH₃CN com pequenas quantidades de **CP**. Observa-se que a intensidade da banda para o corante com $\lambda_{\max} = 547$ nm é reduzida com a adição de **CP** e outra banda para o complexo formado entre **CP** e **1b** aparece simultaneamente com $\lambda_{\max} = 456$ nm. Ocorre um ponto isobéstico em 500 nm, sugerindo um equilíbrio entre as espécies em solução. Os valores de absorbância foram obtidos em 456 nm para cada $c(\text{CP})$, exibindo uma razão molar conforme ilustra a Figura 28B, que claramente mostra uma estequiometria 1:1 **CP-1b**.

Figura 28. (A) Espectros de UV-vis do composto **1b** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C depois da adição de quantidades crescentes de **CP**. A concentração final de **CP** foi de $1,2 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. (B) Método da razão molar para a interação de **CP** com **1b**.



A adição de pequenas quantidades de água à solução do complexo **CP-1b** em CH₃CN leva o complexo a se desfazer devido à habilidade da água de interagir fortemente com o **CP** e **1b** através de LH, conforme mostra a Figura 29. Uma evidência adicional é obtida com a utilização do composto **4a**. Se esse composto for desprotonado, gerando o corante **4b**, e sua titulação for feita com o **CP** em CH₃CN, não acontece nenhuma mudança no espectro de UV-vis do composto **4b**, presumivelmente porque o grupo fenil nas posições 2,6 é responsável pelo estereopimpimento que dificulta as LHs entre os grupos NH no **CP** e o oxigênio do grupo fenolato (Figura S38 em ANEXO).

Figura 29. Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** em CH_3CN a 25°C após a adição de quantidades crescentes de água.

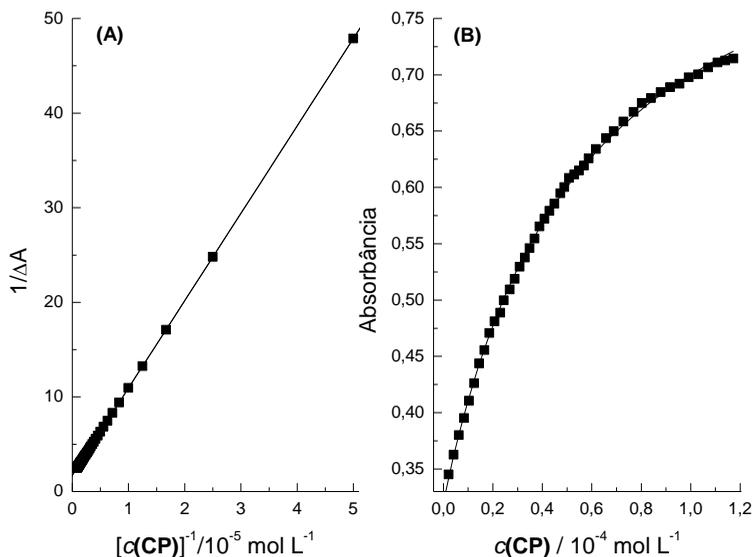


A Figura 30A mostra o tratamento dos dados usando a equação de Benesi-Hildebrand (Equação 5), que foi usada para estimar os valores iniciais de $\Delta\varepsilon_{11}$ e K_{11} que serão utilizados posteriormente no ajuste não linear (Benesi e Hildebrand, 1949; Connors, 1987; Venturini *et al.*, 2005). Nesta equação, b é o caminho óptico da cubeta em cm, $c(\mathbf{1b})$ é a concentração do corante em mol L^{-1} , $\Delta\varepsilon_{11}$ é a diferença nos valores das absorvidades molares para o corante livre e complexado, K_{11} é a constante de ligação para a formação do complexo 1:1. ΔA é a mudança na absorvância em 547 nm para a solução contendo o corante quando a concentração do **CP** varia de zero até $c(\mathbf{CP})$. O ajuste dos dados experimentais forneceu $K_{11} = 1,85 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ ($R^2 = 0,999$, S.D. = $4,4 \times 10^{-3}$). A Figura 30B mostra a curva de titulação para **1b** com **CP**, que foi usada para obter a constante de ligação do complexo **CP-1b**, aplicando a Equação 6 (Connors, 1987; Venturini *et al.*, 2005), a qual forneceu $K_{11} = (1,85 \pm 0,06) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = $2,0 \times 10^{-5}$).

$$b / \Delta A = 1 / c(\mathbf{1b}) K_{11} \Delta\varepsilon_{11} c(\mathbf{CP}) + 1 / c(\mathbf{1b}) \Delta\varepsilon_{11} \quad (5)$$

$$\Delta A / b = (\mathbf{1b}) K_{11} \Delta\varepsilon_{11} c(\mathbf{CP}) / [1 + K_{11} c(\mathbf{CP})] \quad (6)$$

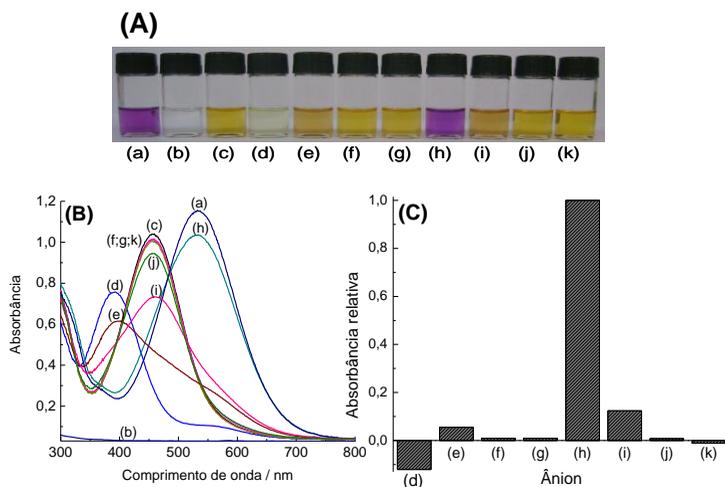
Figura 30. (A) Tratamento de Benesi-Hildebrand para a titulação do composto **1b** e CP em CH₃CN a 25 °C, para o ajuste usou-se a Equação 5. (B) Curva de titulação do composto **1b** e CP em CH₃CN a 25 °C. Os valores de absorbância foram coletados em 456 nm e os dados foram ajustados usando a Equação 6.



A Figura 31A mostra o efeito da adição individual de diferentes ânions como sais de n-tetrabutilamônio (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻ e NO₃⁻) para as soluções do complexo CP-1b. Curiosamente, somente F⁻ causou o reaparecimento da cor violeta e o ânion HSO₄⁻ fez a solução do complexo CP-1b tornar-se incolor, permitindo a detecção visual destes ânions, e a sua distinção entre as outras espécies estudadas. A Figura 31B exibe os espectros de UV-vis para as soluções do complexo CP-1b na presença de cada ânion. Os espectros mostram dois tipos de efeitos espectrais: um causado por F⁻ (seguido em menor extensão para Cl⁻), envolvendo uma redução na absorbância em 456 nm (relatado para CP-1b) com o simultâneo reaparecimento da banda do composto 1b em 547 nm. Os dados mostram que F⁻ se liga fortemente ao CP e desloca 1b do sítio receptor, fazendo o corante livre sinalizar a presença do analito. O ânion HSO₄⁻ e em uma menor extensão H₂PO₄⁻ são responsáveis por outro efeito espectral que é uma redução simultânea na intensidade da banda relatada para o complexo CP-1b

com o aparecimento de uma banda com $\lambda_{\max} = 372$ nm. Essa banda coincide com aquela observada para as soluções do composto **1a** em CH_3CN , significando que HSO_4^- é suficientemente ácido para protonar **1b**, sendo responsável por quebrar a ligação do complexo **CP-1b**.

Figura 31. (A) Soluções em CH_3CN , (B) espectros de UV-vis e (C) absorbâncias relativas de (a) **1b**, (b) **CP**, (c) **CP-1b**, e **CP-1b** na presença de (d) HSO_4^- , (e) H_2PO_4^- , (f) NO_3^- , (g) CN^- , (h) F^- , (i) Cl^- , (j) Br^- e (k) I^- ($c(\text{ânion}) = 6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$). As concentrações de **CP** e **1b** foram iguais a $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

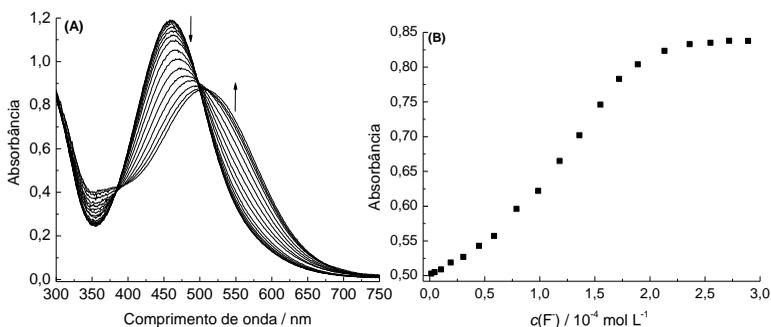


A Figura 32A mostra os espectros de UV-vis para a titulação do complexo **CP-1b** em CH_3CN com quantidades crescentes de F^- . A adição de F^- causa uma redução na intensidade da banda de **CP-1b** em 456 nm com o aparecimento simultâneo da banda do composto **1b**, com $\lambda_{\max} = 547$ nm, indicando que **1b** é deslocado do sítio de ligação do **CP** por F^- . A curva de titulação (Figura 32B) foi obtida usando os valores de absorbância em 547 nm como uma função de $c(\text{F}^-)$. A curva apresenta uma forma sigmoide, típica de que está ocorrendo um ensaio de competição, revelando a competição do ânion pelo **CP** livre e **CP-1b** na solução (Gale *et al.*, 1999; Linn; Poncio e Machado, 2007).

O método da espectrofotometria competitiva tem sido usado com sucesso em diversos trabalhos que buscam determinar indiretamente a constante de ligação entre um receptor e um dado substrato, usando-se

para este fim o deslocamento de uma espécie colorida do sítio de um receptor (Khajehsharifi e Sheini, 2014; Leontiev e Rudkevich, 2005; Nguyen e Anslyn, 2006; Niikura; P. Bisson e Anslyn, 1999). Com isso, observa-se a existência da formação de duas constantes de ligação, uma do corante com o receptor (KI), e outra do analito substituindo o corante do sítio receptor (K_{I1}), sendo que o valor de K_{I1} deve ser maior que KI.

Figura 32. (A) Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** a 25 °C depois da adição de quantidades crescentes de F⁻. (B) Curva de titulação do complexo **CP-1b** com F⁻ em CH₃CN. Os valores de absorvância foram coletados em 547 nm, $c(\mathbf{CP}) = 1,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $c(\mathbf{1b}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Dessa forma, a constante de ligação entre **CP** e F⁻ foi estimada pelo uso da espectrofotometria competitiva usando a Equação 7 (Connors, 1987), através de um gráfico de $c(\text{F})_t/P$ como uma função de Q :

$$c(\text{F})_t/P = QK_I/K_{I1} + 1 \quad (7)$$

onde:

$$Q = (A - A_{\text{CP-1b}})/(A_I - A),$$

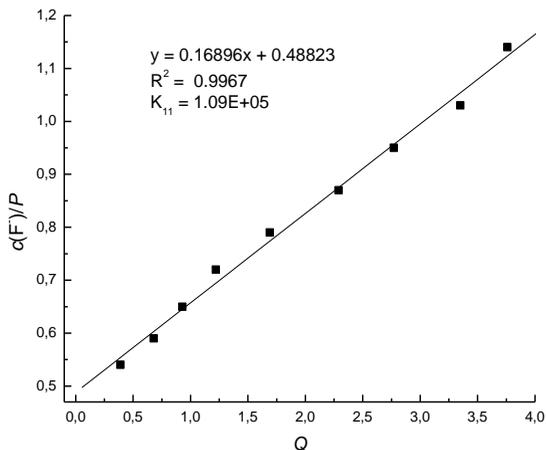
$$P = c(\mathbf{CP})_t - 1/QK_I - c(\mathbf{1b})_t/(Q+1),$$

K_I é a constante de ligação entre **CP** e **1b** e K_{I1} é a constante de ligação entre **CP** e F⁻.

A Tabela S3 (ANEXO) mostra os dados experimentais (Connors, 1987; Kim e Hong, 2009; Valeur *et al.*, 1992; Zhong e Anslyn, 2002) utilizados para estimar a constante de ligação entre **CP** e F⁻ (Figura 33), que foi de $1,09 \times 10^5 \text{ L mol}^{-1}$, sendo um valor comparável com aquele previamente obtido por Schmidtchen (Schmidtchen, 2002) usando

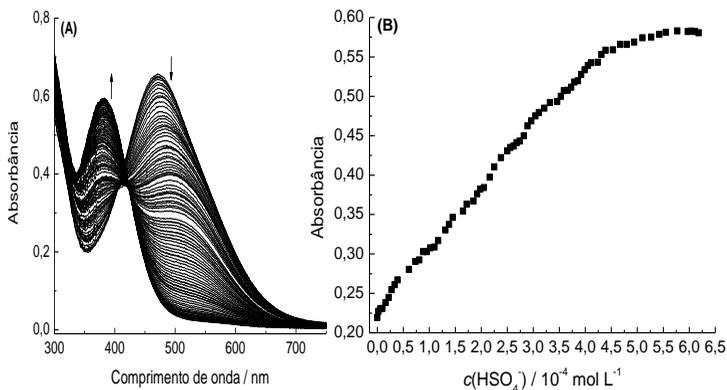
medidas calorimétricas.

Figura 33. Gráfico de $\alpha(F)_t/P$ como uma função de Q , usado para estimar o valor de K_{11} para CP-F.



O efeito da adição de HSO_4^- sobre o espectro de UV-vis para **CP-1b** em CH_3CN a 25°C pode ser visualizado na Figura 34A, que mostra a diminuição da banda relativa ao **CP-1b** em 456 nm com o aparecimento simultâneo da banda relativa à formação do composto protonado **1a**, com $\lambda_{\text{max}} = 372$ nm. A Figura 34B representa a correspondente curva de titulação obtida dos valores de absorvância em 372 nm para cada adição do ânion. Os dados não puderam ser ajustados utilizando as Equações 4 e 5 e, além disso, não foi observada a formação do ponto isobéstico nos espectros de UV-vis. Os dados sugerem que HSO_4^- é suficientemente ácido para protonar o corante. Essa constatação foi verificada pela realização da titulação do corante **1b** com o ânion.

Figura 34. (A) Espectros de UV-vis do complexo **CP-1b** em CH_3CN a 25°C após a adição de quantidades crescentes de HSO_4^- . (B) Curva de titulação do complexo **CP-1b** com HSO_4^- em CH_3CN . Os valores de absorvância foram coletados em 372 nm , $c(\text{CP})=1,2\times 10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$ e $c(\mathbf{1b})=4,0\times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$.



A Figura 35A mostra os espectros de UV-vis para a titulação do composto **1b** com HSO_4^- em CH_3CN a 25°C , observando-se uma diminuição da intensidade da banda relacionada com **1b** e o aparecimento simultâneo da banda relacionada com a formação do composto **1a**. A Figura 35B mostra a correspondente curva de titulação, que foi ajustada usando a Equação 6, fornecendo $K_{11}=(5,32\pm 0,09)\times 10^3\text{ L mol}^{-1}$ (S.D.= $3,95\times 10^{-6}$). A seguir, os dados experimentais da Figura 35B foram submetidos ao tratamento matemático utilizando a Equação 5 (Connors, 1987; Kim e Hong, 2009; Zhong e Anslyn, 2002), a qual forneceu $K_{11}=6,75\times 10^3\text{ L mol}^{-1}$ ($R^2=0,999$, S.D.= 0,29), conforme mostra a Figura 36. A ausência de um ponto isobéstico na Figura 34A, e o fato de que a correspondente curva de titulação não pôde ser matematicamente ajustada, indicam que o ânion não somente atua por protonação do composto **1b**, mas também interage com **CP** e **CP-1b**.

Figura 35. (A) Espectros de UV-vis do composto **1b** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C após a adição de quantidades crescentes de HSO_4^- . (B) Curva de titulação do composto **1b** com HSO_4^- em CH_3CN , com os valores de absorvância coletados em 372 nm .

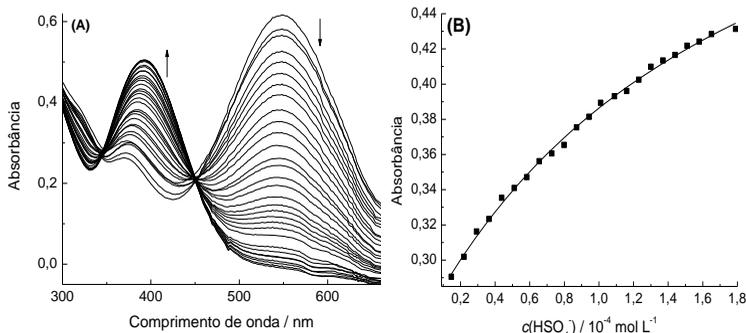
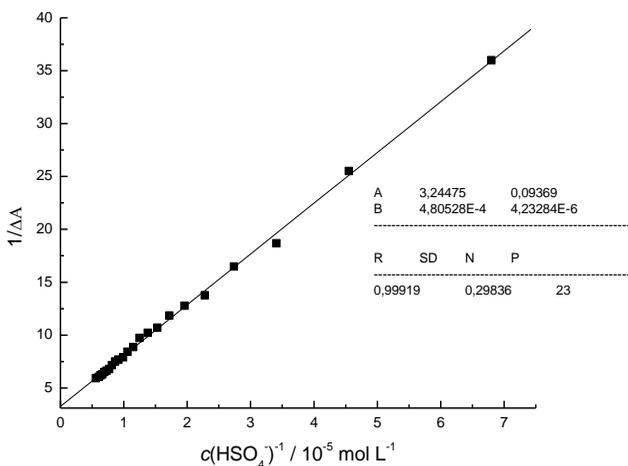


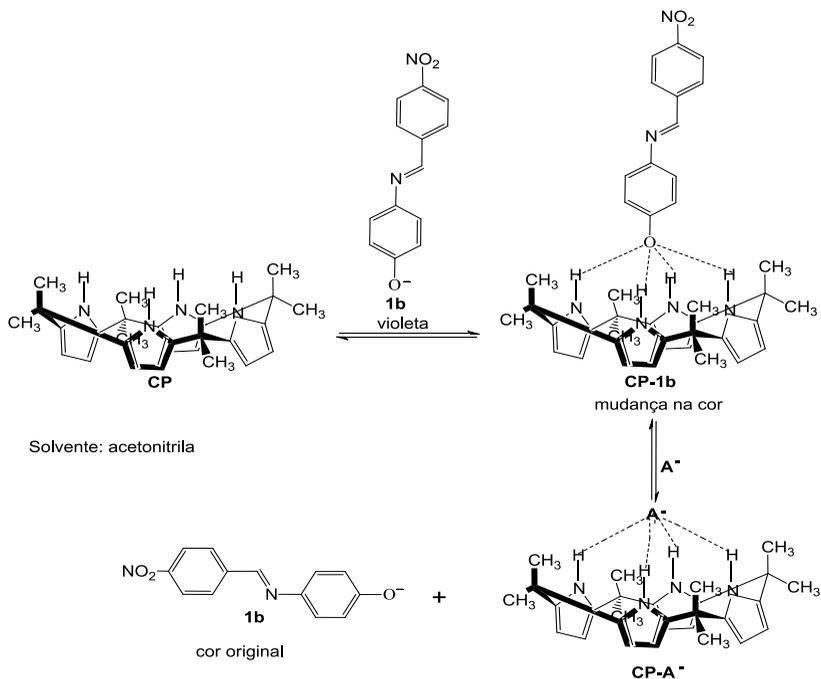
Figura 36. Titulação do composto **1b** e HSO_4^- em CH_3CN a 25°C . Os valores de absorvância foram coletados em 372 nm e os dados experimentais foram ajustados utilizando a Equação 5.



O ensaio de deslocamento estudado está resumido no Esquema 6. A primeira etapa envolve a formação de um complexo 1:1 por LH, formado por **CP** e **1b**. A adição de F^- ao complexo causa o deslocamento do composto **1b** devido à formação de um complexo

compreendendo o **CP** e o ânion, os quais são fortemente ligados entre si por meio de LH. A mudança na cor da solução, de laranja para violeta, que acompanha a adição de F^- demonstra que o processo apresenta potencial para ser utilizado na detecção visual do ânion.

Esquema 6. Um quimiossensor cromogênico baseado em um ensaio de competição.



4.3 CONCLUSÃO

Foi demonstrado que o composto **1a**, pode ser usado em solução para a detecção altamente seletiva de F^- ou CN^- , dependendo da estratégia utilizada para a detecção aniônica.

O composto **1a**, em sua forma protonada, se comporta como um eficiente quimiossensor cromogênico aniônico explorando as diferenças na basicidade dos ânions. Foi obtida uma alta seletividade para o CN^- em relação aos outros ânions estudados com adição de pequenas quantidades de água na solução do composto **1a** em CH_3CN . A solvatação preferencial dos ânions $H_2PO_4^-$, CH_3COO^- e F^- ocorre através

de LH, pela água ou complexos de $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, deixando o CN^- livre para interagir com **1a**.

Mostrou-se também que, se o composto **1a** é usado na sua forma desprotonada (**1b**), esta última pode ser reconhecida por **CP**, o que resulta em uma mudança na cor do sistema. Visto que F^- tem uma maior constante de ligação com o **CP** em comparação com **1b**, e o F^- é hábil para deslocar **1b** do sítio de complexação, isso deixa o composto livre para restaurar a cor original da solução. Outra interessante característica é que, com a adição de HSO_4^- , a solução torna-se incolor porque **1b** é protonado. Isto permite, em princípio, o uso do composto **1b** para detectar seletivamente HSO_4^- na presença de outras espécies aniônicas em solvente orgânico.

CAPÍTULO 5

5 QUIMIOSÍMETROS CROMOGÊNICOS ANIÔNICOS BASEADOS NOS *(E)*-4-[(4 NITROBENZILIDENO)AMINO]FENÓIS SILILADOS PARA A DETECÇÃO DE ESPÉCIES ANIÔNICAS EM CH₃CN E MISTURAS DE CH₃CN COM ÁGUA

Inicialmente, pensou-se em sintetizar compostos que apresentassem em suas estruturas diferentes substituintes e também a ligação silil éter, com o objetivo de testá-los como quimiosímetros cromogênicos para a detecção visual, seletiva e quantitativa de F⁻.

Entretanto, os testes preliminares com os compostos **5**, **6** e **7** em CH₃CN e misturas de CH₃CN com água, revelaram algo bastante interessante, pois percebeu-se que havia a possibilidade de se modular a seletividade para os ânions F⁻ ou CN⁻, dependendo da estrutura do composto e da polaridade do meio. Uma pesquisa às bases bibliográficas revelou que não existiam relatos de quimiosímetros cromogênicos baseados na clivagem da ligação silil éter utilizados para detectar seletivamente o ânion CN⁻, o que se tornaria bastante inovador neste campo científico.

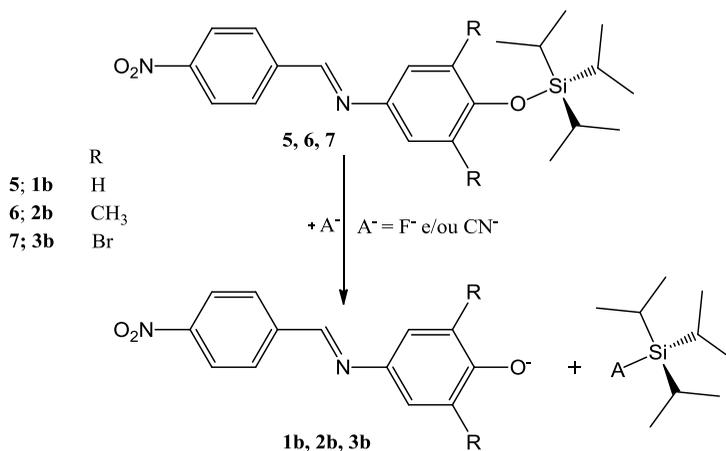
Dessa forma, investigaram-se várias possibilidades de se empregar os compostos **5**, **6** e **7** como quimiosímetros cromogênicos para a detecção visual, seletiva e quantitativa desses ânions.

5.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Esquema 7 ilustra a reação dos compostos sililados **5**, **6** e **7** com os ânions F⁻ e/ou CN⁻, sendo gerados os fenolatos **1b**, **2b** e **3b** correspondentes da clivagem da ligação silil éter.

No decorrer do trabalho foi feito um estudo comparativo dos dados de UV-vis, RMN de ¹H e espectrometria de massas desses fenolatos gerados com os seus respectivos fenolatos padrões, que foram sintetizados com o intuito de corroborar os dados da espécie gerada da clivagem da ligação silil éter.

Esquema 7. Representação da reação dos compostos sililados **5**, **6** e **7** com os ânions F^- e/ou CN^- e os respectivos fenolatos **1b**, **2b** e **3b**.



A Tabela 1 mostra os valores de ϵ_{\max} e λ_{\max} obtidos a partir das medidas dos espectros de UV-vis dos fenolatos padrões **1b**, **2b** e **3b**. Dentre os compostos, o composto **2b** apresenta a maior variação de λ_{\max} e um maior valor de ϵ_{\max} , seguido pelos compostos **3b** e **1b**. Esses resultados sugerem que os substituintes influenciam nas propriedades espectroscópicas desses compostos. Como por exemplo, o efeito indutivo positivo do grupo metila do composto **2b** é bastante pronunciado, causando o aumento da probabilidade de transferência de carga intramolecular do grupo fenolato para o grupo 4-nitrofenil. Por outro lado, o composto **3b** possui o grupo bromo, substituinte elétron-retirador, com efeito mesomérico positivo, contrabalanceado pelo efeito indutivo negativo que ocorre com esse grupo devido à sua eletronegatividade, diminuindo a probabilidade de transferência de carga intramolecular em relação ao **2b**. No entanto, o composto **3b** apresenta um maior valor de ϵ_{\max} e menor λ_{\max} em relação ao composto **1b**.

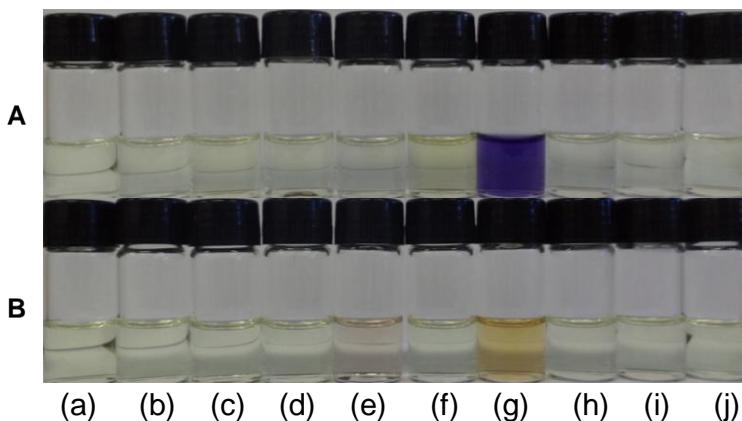
Tabela 1. Valores de absorvidade molar e comprimentos de onda de máxima absorção obtidos a partir das medidas dos espectros de UV-vis dos fenolatos padrões **1b**, **2b** e **3b**, em CH₃CN a 25 °C.^a

Composto	1b	2b	3b
$\epsilon_{\max}/\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$	$2,08 \times 10^4$	$2,85 \times 10^4$	$2,58 \times 10^4$
λ_{\max}/nm	547	614	516

^a Dados obtidos dos espectros de UV-vis do composto **1b** e da Figura S39 (em ANEXO) para os fenolatos padrões **2b** e **3b**.

Os primeiros testes realizados em CH₃CN com o composto **5**, na presença de diferentes ânions, indicam que somente o ânion F⁻ possui uma alta seletividade dentre os ânions testados, conforme ilustra a Figura 37A. A Figura 37B mostra que com a presença de 1,0% de água, a mudança mais significativa de cor aconteceu para o ânion F⁻.

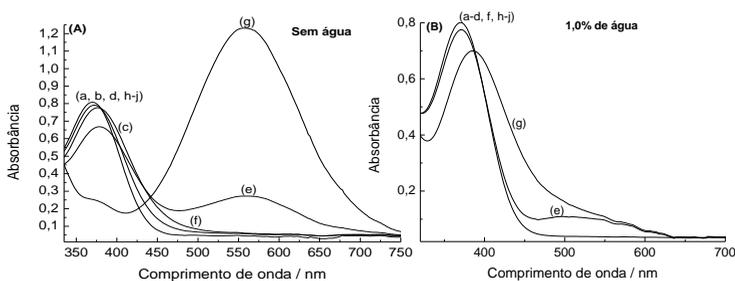
Figura 37. Soluções do (a) composto **5** na presença de (b) HSO₄⁻, (c) H₂PO₄⁻, (d) NO₃⁻, (e) CN⁻, (f) CH₃COO⁻, (g) F⁻, (h) Cl⁻, (i) Br⁻ e (j) I⁻ como sais de tetra-*n*-butilamônio em (A) CH₃CN e CH₃CN com (B) 1,0% de água. A concentração de cada ânion foi de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto **5** foi $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



A Figura 38 mostra o efeito da adição dos ânions no espectro de UV-vis do composto **5** em CH₃CN (A) e em mistura de CH₃CN com 1,0% de água (B). Inicialmente, constatou-se que o composto **5** em CH₃CN apresenta uma banda com λ_{\max} de 372 nm ($\epsilon_{\max} = 1,62 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) que diminui a intensidade ao reagir com o F⁻, simultaneamente com o aparecimento de uma banda com λ_{\max} de 550 nm

($\epsilon_{\max} = 2,40 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) correspondente ao fenolato gerado **1b** (ver Tabela 1). Na presença de todos os ânions utilizados, apenas o F^- provocou uma maior mudança espectral, seguido por CN^- e uma alteração espectral muito pequena para os ânions H_2PO_4^- e CH_3COO^- . Todos os outros ânions utilizados foram incapazes de reagir com o composto **5** em solução. Com a presença de 1,0% de água, as mudanças espectrais do composto **5** foram pequenas com os ânions F^- e CN^- , demonstrando que o sistema torna-se inviável na detecção destas espécies.

Figura 38. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do (a) composto **5**, na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- em CH_3CN (A) e CH_3CN com 1,0% (v/v) de água (B) após 5 min. As concentrações dos ânions e do composto **5** estão indicadas na Figura 37.



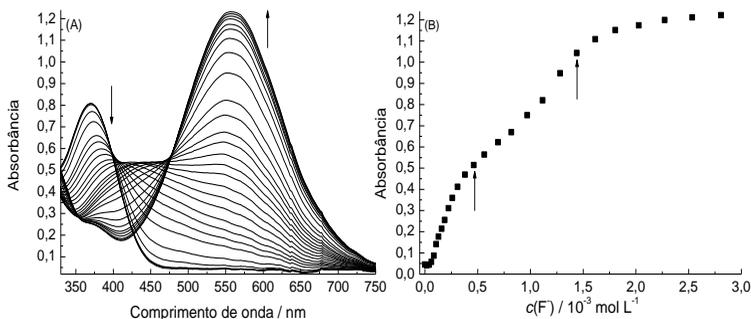
A Figura 39A exibe um conjunto de espectros de UV-vis que mostra o comportamento do composto **5** em CH_3CN com a adição do ânion F^- . Os dados sugerem que o ânion F^- ataca nucleofílicamente o centro de silício, clivando a ligação silil, gerando o fenolato correspondente **1b** como grupo de saída, e que apresenta uma banda com um λ_{\max} de 550 nm.

O gráfico dos valores de absorvância em 550 nm em função da concentração de F^- foi obtido (Figura 39B). Nota-se que a curva de titulação apresenta dois eventos (setas) e os espectros de UV-vis não mostraram a formação de um ponto isobéptico, sendo uma evidência de que algum outro evento possa estar ocorrendo no meio, ou seja, não somente acontece a clivagem da ligação silil éter gerando **1b**.

Na curva de titulação (Figura 39B) observa-se que não ocorre mudança de absorvância no início da curva de titulação, sendo que a mudança só ocorre a partir da concentração de $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de F^- e que foi necessário um excesso de aproximadamente 56 vezes do ânion

em relação ao composto **5** para alcançar o patamar da curva de titulação e gerar **1b**.

Figura 39. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F⁻ no conjunto de espectros de UV-vis do composto **5** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN a 25 °C. A concentração final de F⁻ foi de $2,8 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. (B) Curva de variação na absorbância em 550 nm do composto **5** com a adição de quantidades crescentes de F⁻.



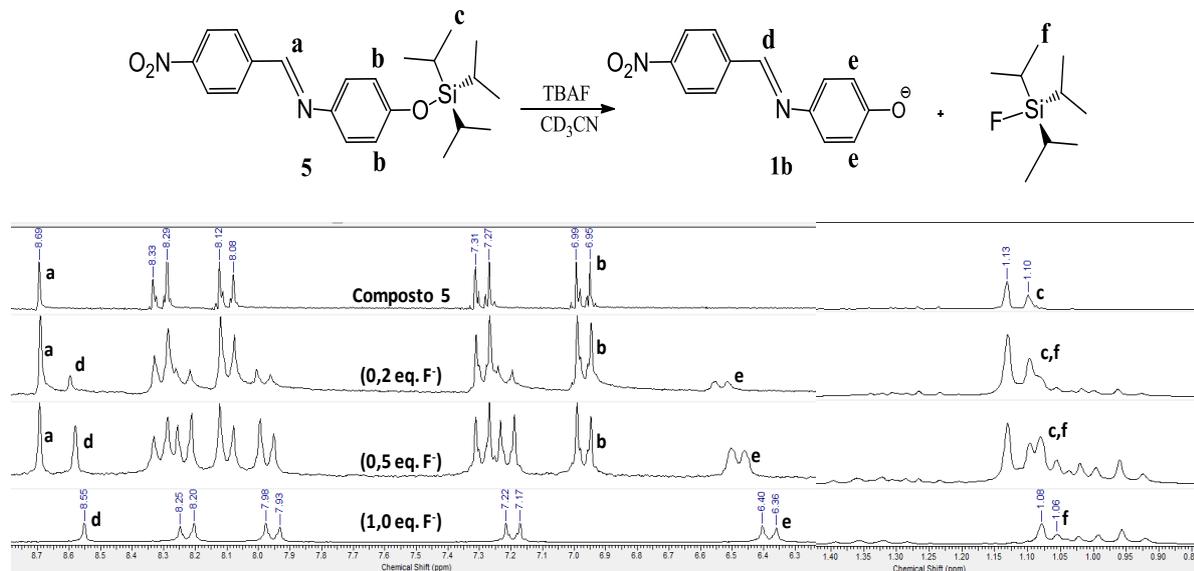
Com o intuito de entender melhor o sistema, foram feitas análises de RMN de ¹H do composto **5** em acetonitrila deuterada (CD₃CN) com a adição de vários equivalentes de F⁻ (Figura 40). Uma comparação dos espectros revela que com a adição de F⁻ os sinais do simpleto em δ 8,69 ppm (a) e do duplete em δ 6,99 ppm (b) mudaram para δ 8,55 ppm (d) e δ 6,40 ppm (e), respectivamente. Além disso, o sinal do duplete do grupo triisopropil em δ 1,13 ppm (c) desaparece com a adição de 1 eq. de F⁻, aparecendo outro sinal como um duplete em δ 1,08 ppm (f). Pode-se visualizar que os deslocamentos químicos dos hidrogênios da espécie inicial **5** diferem da espécie final **1b**. Isso é atribuído ao efeito doador de densidade eletrônica do grupo fenolato para o grupo aceitador 4-nitrofenil, refletindo na maior proteção dos hidrogênios de **1b**.

Também foram feitas análises de RMN de ¹H de **1a** em CD₃CN com adição de vários equivalentes de F⁻ (Figura S40 em ANEXO) e os deslocamentos químicos do espectro final de **1b** coincidem com aqueles da Figura 40, corroborando com a formação de **1b**.

Comparando os resultados obtidos com as técnicas utilizadas, pode-se ressaltar que cada técnica possui suas particularidades, bem como suas limitações em termos de sensibilidade. Isso está relacionado à exigência de diferentes concentrações, dos solventes (CH₃CN e

CD₃CN), equipamentos e da teoria empregada para a interpretação. Entretanto, são ferramentas essenciais que em conjunto servem para elucidar vários fenômenos.

Figura 40. Influência da adição de diferentes equivalentes de F no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **5** ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25°C .



O composto **6** também foi explorado em CH_3CN e em mistura de CH_3CN com 1,0% de água com a mesma série de ânions. Foi verificado que em CH_3CN (Figura 41A), a adição de F^- , e em menor intensidade CN^- , levou ao aparecimento da coloração azul na solução, típica do composto **2b**. Com a adição de 1,0% de água (Figura 41B), após 15 minutos não se observaram mudanças perceptíveis de cor nas soluções dos ânions.

A Figura 42 mostra o efeito da adição dos ânions no espectro de UV-vis para o quimiodosímetro **6**, com uma mudança espectral maior para o ânion F^- em relação ao CN^- . Os resultados revelam que todos os outros ânions testados não provocaram mudanças espectrais. O composto **6** em CH_3CN apresenta uma banda com um λ_{max} de 380 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 1,60 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) que diminui a intensidade ao reagir com F^- , simultaneamente com o aparecimento de uma banda com o λ_{max} de 614 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 2,83 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) correspondente ao fenolato gerado **2b** (ver Tabela 1).

Figura 41. Soluções do composto (a) **6**, na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- como sais de tetra-*n*-butilamônio em CH_3CN (A) e CH_3CN com 1,0% de água (B) após 15 min. A concentração de cada ânion foi de $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e de **6** foi de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

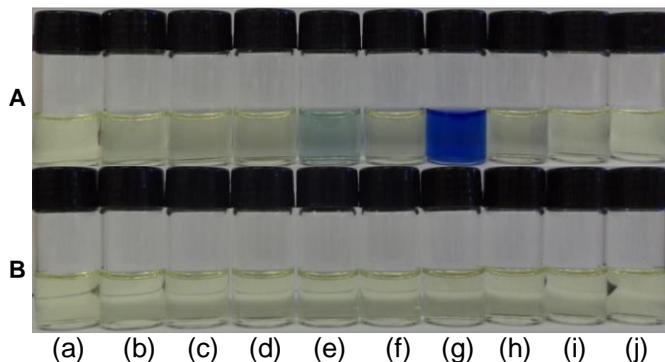
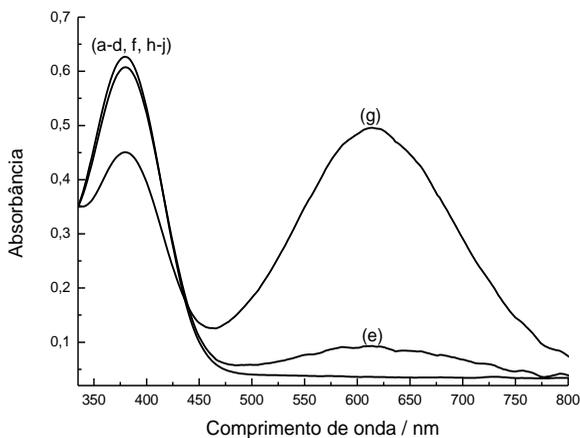
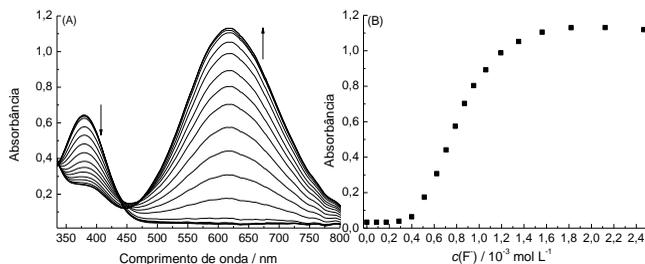


Figura 42. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto **6** (a), na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- em CH_3CN . As concentrações dos ânions e do composto **6** estão indicadas na Figura 41.



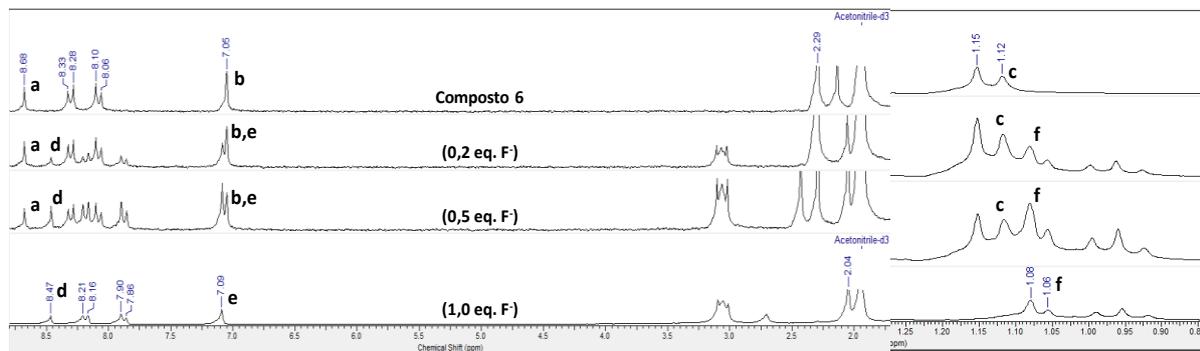
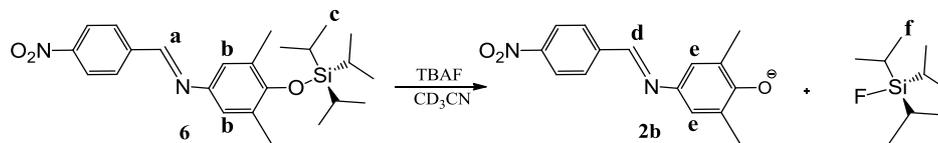
Para uma análise quantitativa, foi feita a titulação do composto **6** com F^- em CH_3CN (Figura 43). É possível visualizar que não houve a formação de um ponto isobéptico e que foi necessário um excesso de aproximadamente 62 vezes de F^- para a formação do fenolato **2b**. Além disso, o efeito indutivo positivo das metilas torna o centro de silício menos eletrofílico, sendo necessário utilizar um excesso de F^- para gerar **2b**. Verificou-se que não ocorre mudança de absorbância no início da curva de titulação (Figura 43B) e que a mudança só ocorre a partir da concentração de $4,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de F^- . Esses dados suportam a evidência descrita anteriormente, de que algum evento pode estar acontecendo antes do ataque do ânion ao centro de silício.

Figura 43. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F no conjunto de espectros de UV-vis do composto **6** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C . A concentração final de F foi de $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorbância em 614 nm do composto **6** com a adição de quantidades crescentes de F.



Foram feitos os espectros de RMN de ^1H para o composto **6** em CD_3CN na ausência e na presença de F (Figura 44). É possível observar que, com a adição de 0,2 e 0,5 eq. de F inicia-se a formação da espécie **2b**, devido à duplicação e o deslocamento dos sinais. O composto **6** apresenta o sinal do simpleto em δ 8,68 ppm (**a**) e δ 7,05 ppm (**b**), sendo que após a adição de F, estes sinais mudaram para δ 8,47 ppm (**d**) e δ 7,09 ppm (**e**). O mesmo acontece com o duplete do grupo triisopropil em δ 1,15 ppm (**c**), que se desloca para δ 1,08 ppm (**f**). Foi necessário somente 1,0 eq. de F para gerar **2b**. O espectro final coincide com o RMN de ^1H de **2b** na presença de F em excesso (Figura S41 em ANEXO), revelando que a mesma espécie (**2b**) foi formada nos dois casos.

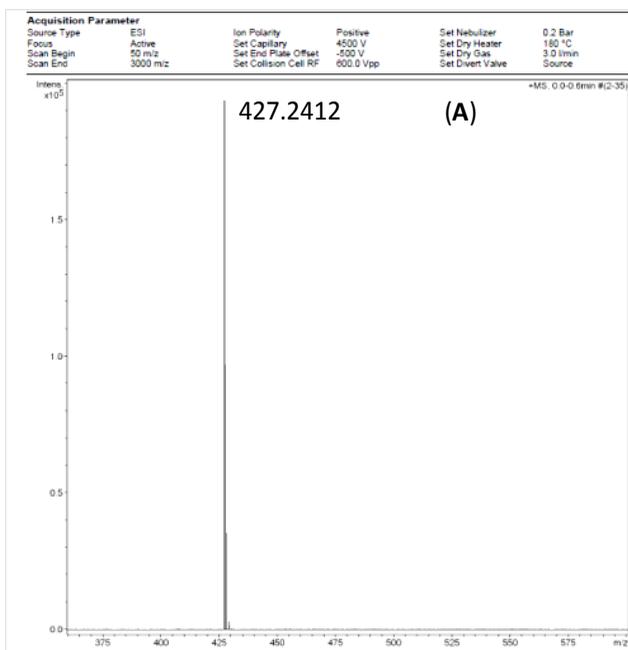
Figura 44. Influência da adição de diferentes equivalentes de F no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **6** ($2,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25°C .

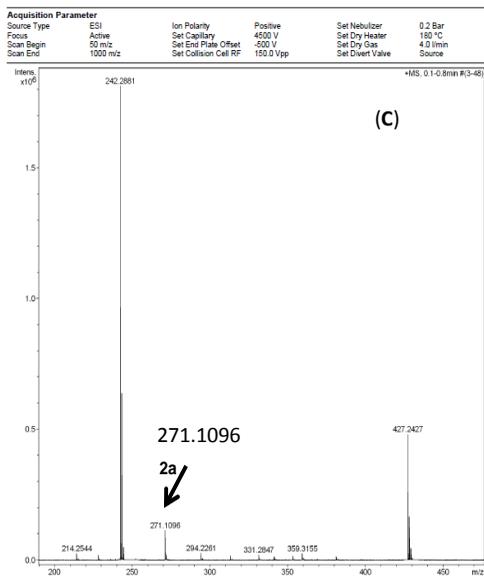
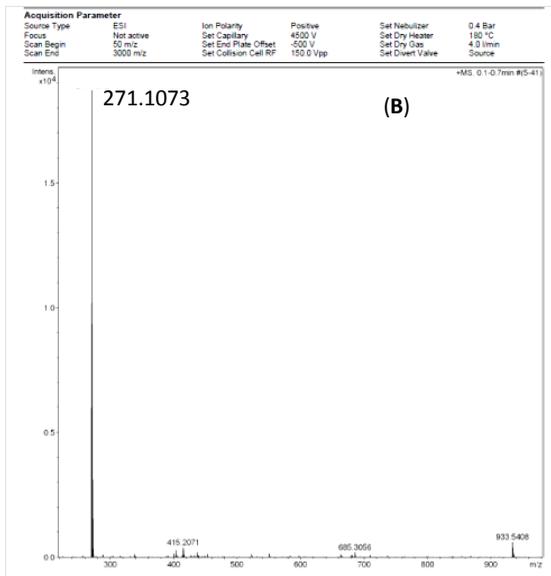


Com o objetivo de confirmar a formação da espécie **2b**, optou-se por utilizar a técnica de HRMS, a qual mostrou que após a adição de F⁻ em uma solução do composto **6**, que possui $m/z = 427,2412$ $[M+H]^+$, em CH₃CN (LC-MS), ocorre o aparecimento do pico da espécie **2a**, correspondente a $m/z = 271,1096$ $[M+H]^+$. Além disso, aparece o pico correspondente à massa do cátion tetra-*n*-butilamônio, em $m/z = 242,2881$ $[M]^+$, conforme ilustra a Figura 45.

Vale lembrar que, como o espectro de massas foi feito no modo positivo, a m/z da espécie gerada se apresentará em sua forma protonada $[M+H]^+$.

Figura 45. Espectro de massas dos compostos utilizando fonte ESI(+), (A) **6**, (B) **2a** e (C) **6** após a adição de F⁻ em CH₃CN (LC-MS).



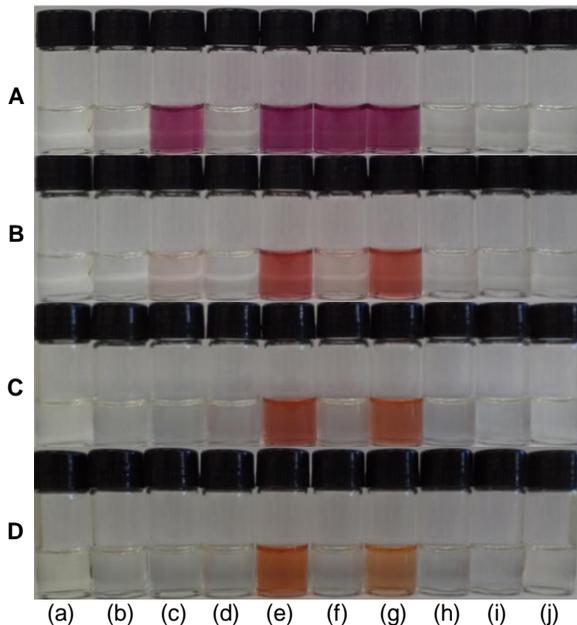


Em seguida, foram feitos os testes com o composto **7**, os quais foram realizados nas mesmas condições experimentais utilizadas para os compostos **5** e **6**.

O primeiro estudo foi adicionar uma série de ânions às soluções do composto **7** em CH_3CN . Notou-se que os ânions H_2PO_4^- , CN^- , CH_3COO^- e F^- provocaram mudanças na coloração do sistema, pelo surgimento da cor rosa (Figura 46A). Essa vem ser a coloração da solução obtida do composto **3b**. Esse resultado demonstra que o centro de silício no composto **7** é mais suscetível ao ataque dos ânions, dependendo da nucleofilicidade dos mesmos, além do efeito indutivo negativo do halogênio bromo, que torna o centro de silício mais eletrofílico.

Posteriormente, foram adicionadas pequenas quantidades de água às soluções do composto **7** em CH_3CN , e em seguida os ânions foram adicionados a essas soluções (Figura 46B-D). Com a adição de 1,0% de água, os ânions menos nucleofílicos H_2PO_4^- e CH_3COO^- provocaram uma pequena mudança na coloração da solução de **7** (Figura 46B). Com a adição de 2,0 e 4,0% de água (Figuras 46C e D) H_2PO_4^- e CH_3COO^- não provocaram nenhuma mudança visual de coloração. Somente os ânions mais nucleofílicos como F^- e CN^- , reagiram com mudanças perceptíveis de coloração com as quantidades de água adicionadas, além disso, verificou-se também, que a reação ocorre mais lentamente com a adição de água para ambos os ânions, F^- e CN^- .

Figura 46. Soluções do composto (a) **7**, na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- como sais de tetra-*n*-butilamônio em (A) CH_3CN e CH_3CN com (B) 1,0% (C) 2,0% e (D) 4,0% de água após 5 min. A concentração de cada ânion foi de $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e do composto **7** foi igual a $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



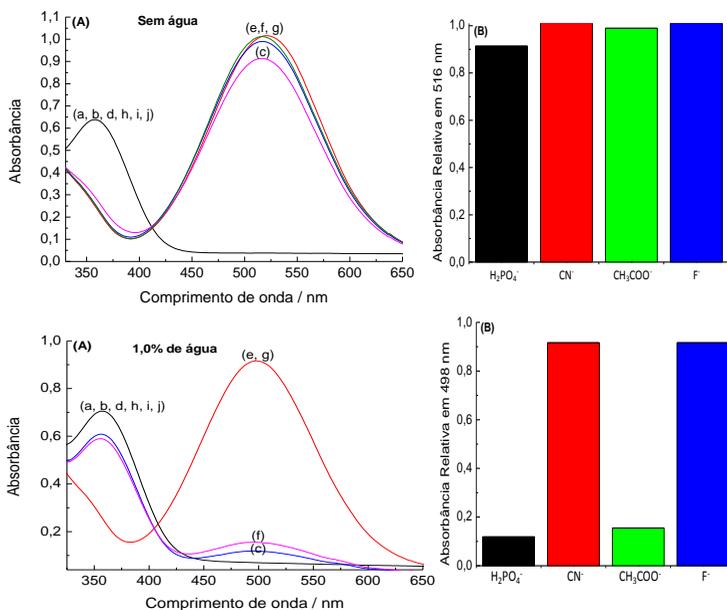
A Figura 47 ilustra o conjunto de espectros de UV-vis e o valor das absorvâncias relativas do composto **7** após a adição dos ânions em CH_3CN e misturas de CH_3CN com pequenas quantidades de água.

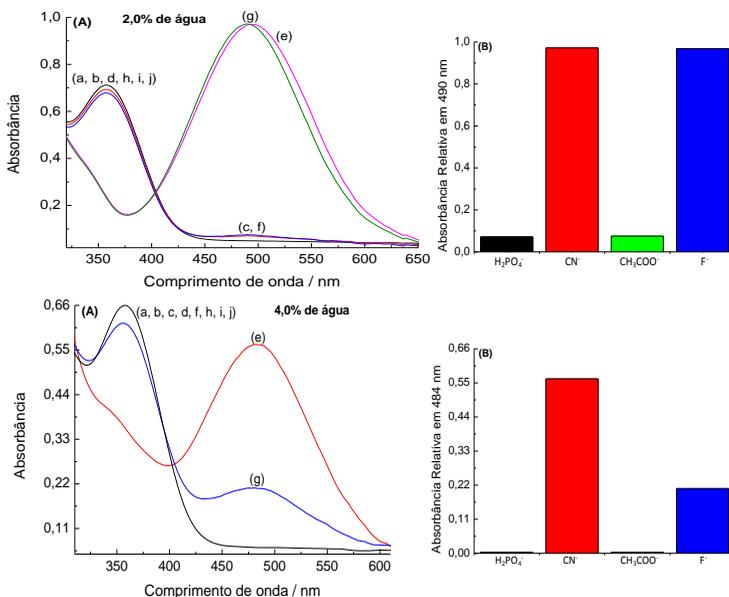
Primeiramente, verificou-se que o composto **7** em CH_3CN apresenta uma banda com um λ_{max} de 360 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 1,55 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), que diminui a intensidade devido à clivagem da ligação silil éter, simultaneamente com o aparecimento de uma banda com um λ_{max} de 516 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 2,53 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) correspondente ao fenolato gerado **3b** (ver Tabela 1). De acordo com a Figura 47, na presença de todos os ânions utilizados, F^- , CN^- , CH_3COO^- e H_2PO_4^- causaram o aparecimento das bandas na região do visível em CH_3CN e CH_3CN com 1,0 e 2,0% de água. Com a adição de 4,0% de água os ânions CH_3COO^- e H_2PO_4^- têm seu potencial nucleofílico fortemente reduzido pelas interações íon-dipolo e por meio de LH que estabelecem com o solvente. No entanto, os ânions F^- e CN^- também tiveram dificuldade em reagir

com **7** na presença de 4,0% de água, em especial o F⁻, devido às fortes interações com as moléculas do solvente. Na Figura 47B podem ser mais bem visualizados através dos valores de absorbâncias relativas os resultados obtidos pelos respectivos gráficos de UV-vis.

Também foi observado que, com a adição de água à solução do composto **7**, a posição da banda da espécie **3b** na região visível sofre um deslocamento hipsocrômico de 18, 26 e 32 nm na presença de 1,0%, 2,0% e 4,0% (v/v) de água, respectivamente. Isso vem a indicar que a espécie **3b** é preferencialmente solvatada pela água, mais especificamente pelo grupo hidroxílico do solvente, por meio de LH entre as moléculas de água e o grupo fenolato do composto.

Figura 47. (A) Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto (a) **7**, na presença de (b) HSO₄⁻, (c) H₂PO₄⁻, (d) NO₃⁻, (e) CN⁻, (f) CH₃COO⁻, (g) F⁻, (h) Cl⁻, (i) Br⁻ e (j) I⁻ em CH₃CN e CH₃CN com 1,0%, 2,0% e 4,0% (v/v) de água após 5 min. (B) Absorbâncias relativas para H₂PO₄⁻ (preto), CN⁻ (vermelho), CH₃COO⁻ (verde) e F⁻ (azul). As concentrações dos ânions e do composto **7** estão indicadas na Figura 46.





A Figura 48 mostra o experimento da titulação do composto **7** com F^- em CH_3CN . Pode ser visto que, com a adição do ânion aparece uma banda referente ao fenolato gerado **3b** como grupo de saída, com máximo em 516 nm e um ponto isobéstico em 411 nm. Um gráfico dos valores da absorbância em 516 nm como uma função da concentração de F^- (Figura 48B) apresentou um perfil sigmoidal, comportamento similar para uma estequiometria **7**:ânion 1:2, pois a concentração necessária para gerar 100% da espécie **3b**, ou seja, chegar ao patamar da curva de titulação, foi 2 (duas) vezes a concentração do composto **7**. Para confirmar esta estequiometria utilizou-se o método da razão molar (Figura 48C), o qual indica claramente uma estequiometria **7**: F^- 1:2.

O composto **7** é mais sensível ao F^- em relação aos compostos **5** e **6**, pois foram necessários somente 2,0 eq. de F^- para gerar a espécie final. No entanto, no início da titulação do composto **7** com F^- pode-se perceber novamente a presença de um patamar, em que a concentração necessária de F^- para provocar alguma mudança espectral foi de $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Uma possibilidade seria que antes do ataque nucleofílico, o F^- interage fracamente com o hidrogênio da ponte imínica. Existem trabalhos na literatura que evidenciam a formação de fracas ligações de hidrogênio de F^- com compostos que apresentam em sua estrutura

ligações do tipo C-H (Caminati *et al.*, 2005; Spada *et al.*, 2014).

Outro possível evento seria que no início da titulação, moléculas de água, presentes no sal de tetra-*n*-butilamônio, poderiam solvatar o ânion e impedi-lo de atacar o centro de silício.

Estudos foram realizados por RMN de ^1H do composto **7** em CD_3CN com adição de vários equivalentes de F^- (Figura 49). A espécie **7** apresenta o sinal de um simpleto em δ 8,67 ppm (**a**), um duplete em δ 8,12 ppm (**b**) e outro duplete atribuído ao triisopropil em δ 1,19 ppm (**c**). Após a adição de 1,0 eq. de F^- estes sinais desaparecem. Simultaneamente, aparecem os sinais dos δ correspondentes a espécie **3b**, sendo um simpleto em δ 8,50 ppm (**d**), um duplete em δ 7,97 ppm (**e**) e o duplete da espécie fluoreto de triisopropilsilano em δ 1,08 ppm (**f**). Uma análise mais criteriosa mostra que os sinais dos deslocamentos químicos do espectro final da Figura 49 com os sinais dos deslocamentos químicos do espectro final de RMN de ^1H do composto **3a** com a adição de vários equivalentes de F^- (Figura S43 em ANEXO), confirma que os espectros finais coincidem, ou seja, a espécie final gerada é a **3b** para ambos.

Figura 48. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de F⁻ no conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH₃CN a 25 °C. A concentração final de F⁻ foi de $1,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorvância em 516 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de F⁻. (C) Gráfico do método da razão molar para a reação do composto **7** com F⁻.

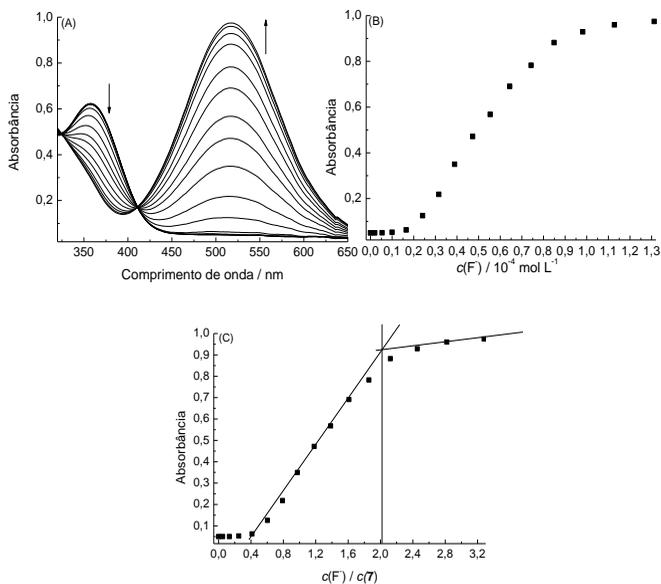
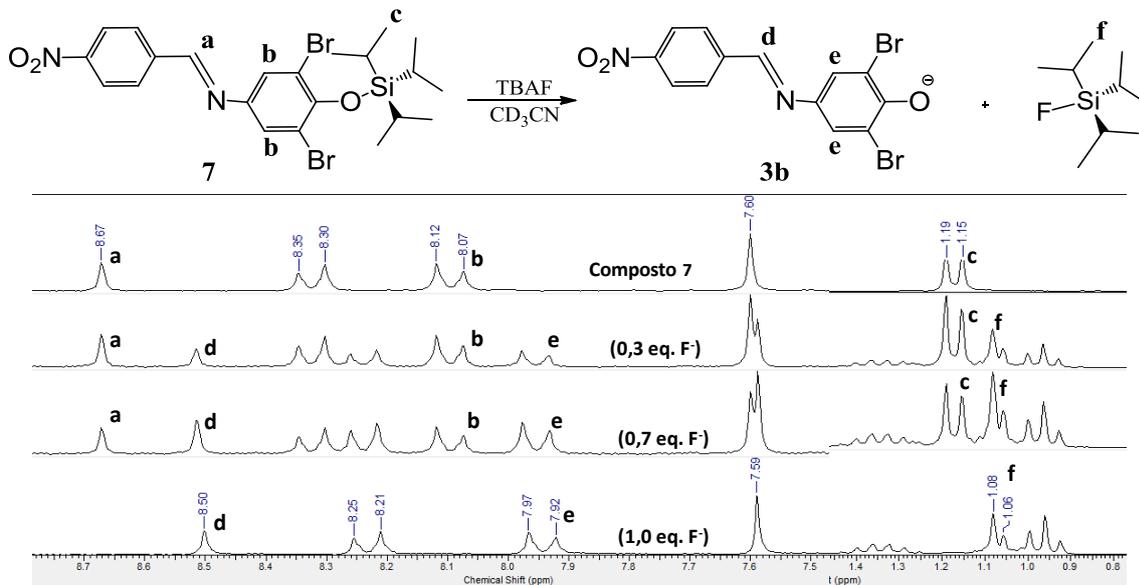
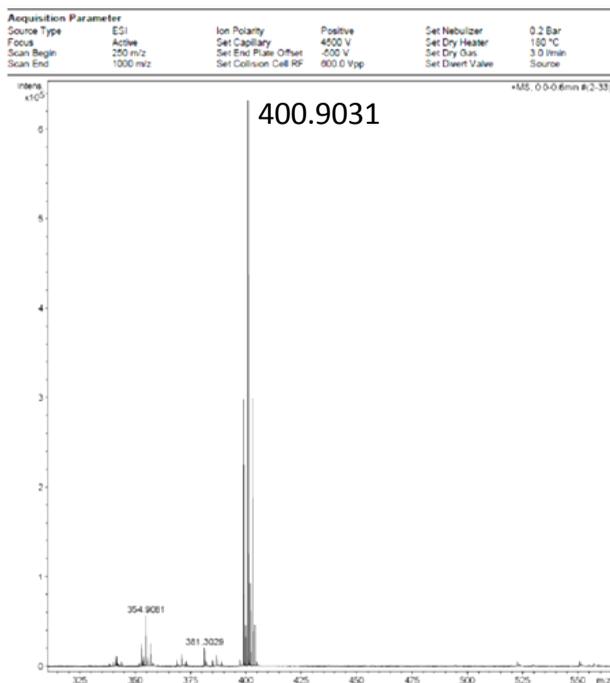


Figura 49. Influência da adição de diferentes equivalentes de F no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **7** ($1,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25°C .



Realizou-se um experimento adicional empregando a técnica de HRMS, utilizando fonte ESI(+), e confirmou-se, após a adição de F⁻ em uma solução do composto **7** em CH₃CN (LC-MS), o aparecimento do pico da espécie **3a**, correspondente a $m/z = 400,9031$ [M+H]⁺, conforme ilustra a Figura 50.

Figura 50. Espectro de massas do composto **7**, utilizando fonte ESI(+), após a adição de F⁻.



Posteriormente, foi feita a titulação da solução do composto **7** com adições de quantidades crescentes de CN⁻. Observou-se que o máximo de absorção do composto **7** em 360 nm diminuiu, surgindo uma banda com máximo em 518 nm e um ponto isosbético em 411 nm (Figura 51A). A Figura 51B, mostra que foi necessária uma menor concentração de CN⁻ ($8,8 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹) para provocar uma mudança mais pronunciada na absorbância, sendo que isso pode ser atribuído a uma menor eletronegatividade de CN⁻ em relação ao F⁻, causando uma interação mais fraca com a ponte imínica. Ou ainda, como CN⁻ é menos

hidratado do que o F⁻, o mesmo consegue se desvencilhar mais facilmente das moléculas de água atacando o centro de silício, necessitando de uma menor concentração.

Pode-se perceber também que foi utilizada duas vezes a concentração do composto **7** para gerar **3b**. Não foi possível traçar as tangentes no gráfico da razão molar (Figura 51C) devido ao perfil da curva de titulação, mas é possível visualizar que a estequiometria **7**:CN⁻ é 1:2, similar a obtida para o ânion F⁻.

Dessa forma, foram feitas análises de RMN de ¹H do composto **7** em CD₃CN com adição de diferentes equivalentes de CN⁻ (Figura 52), através dos espectros é possível observar que foi necessário 1,0 eq. de CN⁻ para gerar a espécie **3b** e que os sinais de δ são similares aos da Figura 49, com exceção do duplete em δ 0,96 ppm (**f**) da espécie cianeto de triisopropilsilano.

Porém, também foi realizada a titulação de **3a** com a adição de vários equivalentes de CN⁻ por RMN de ¹H (Figura S44 em ANEXO), verificou-se que os sinais de δ do espectro final são os mesmos obtidos do espectro final da Figura 52, confirmando a formação de **3b**.

Cabe ressaltar que os espectros de RMN de ¹H obtidos para os três compostos em CH₃CN mostraram que o hidrogênio da ponte imínica encontra-se em um ambiente com uma menor densidade eletrônica em relação ao centro de silício, sugerindo a possibilidade de um sítio de interação com os ânions no início da titulação realizada no UV-vis.

Figura 51. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de CN^- no conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C . A concentração final de CN^- foi de $1,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva de variação na absorvância em 518 nm do composto **7 com a adição de quantidades crescentes de CN^- . (C) Gráfico do método da razão molar para a reação do composto **7** com CN^- .**

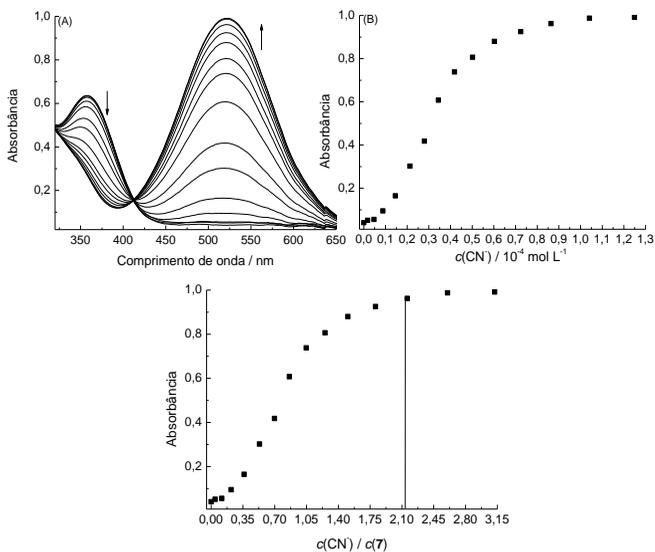
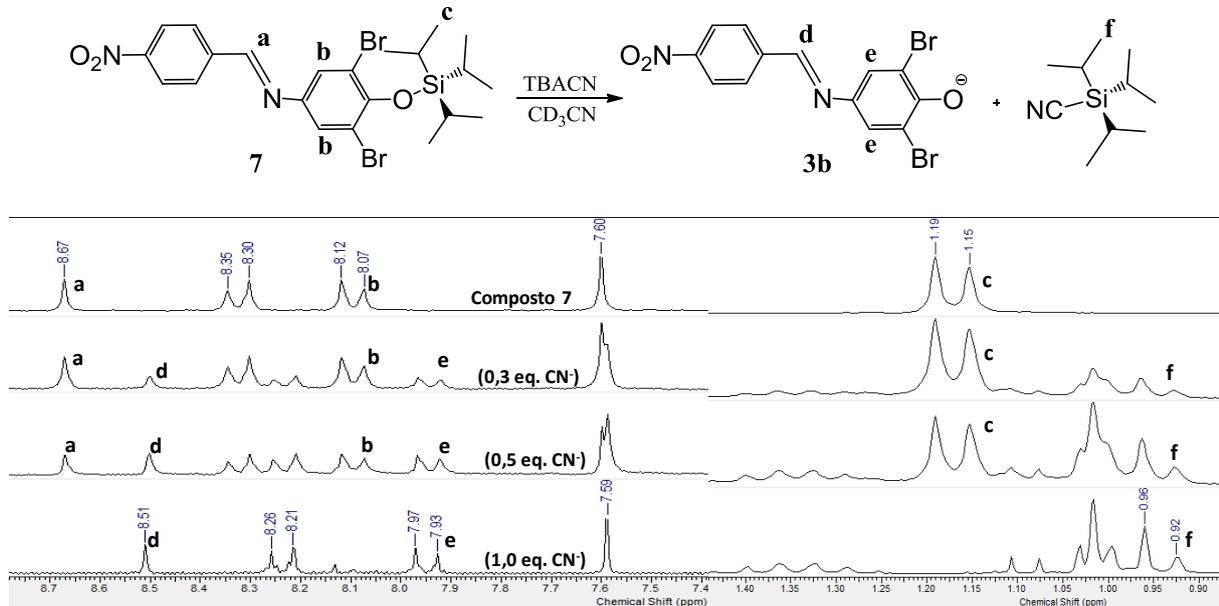
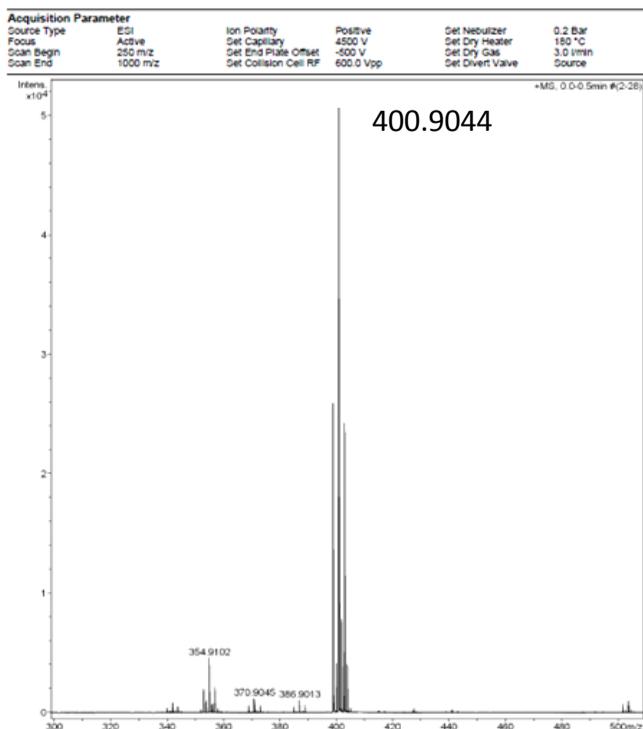


Figura 52. Influência da adição de diferentes equivalentes de CN^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **7** ($1,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25°C .

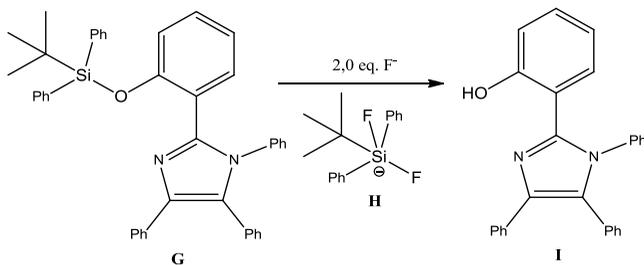


Também utilizou-se a técnica de HRMS, utilizando fonte ESI(+), para confirmar a espécie gerada após a adição de CN^- em uma solução do composto **7** em CH_3CN (LC-MS). Observou-se o aparecimento do pico da espécie **3a**, correspondente a $m/z = 400,9044$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, conforme ilustra a Figura 53.

Figura 53. Espectro de massas do composto **7**, utilizando fonte ESI(+), após a adição de CN^- .



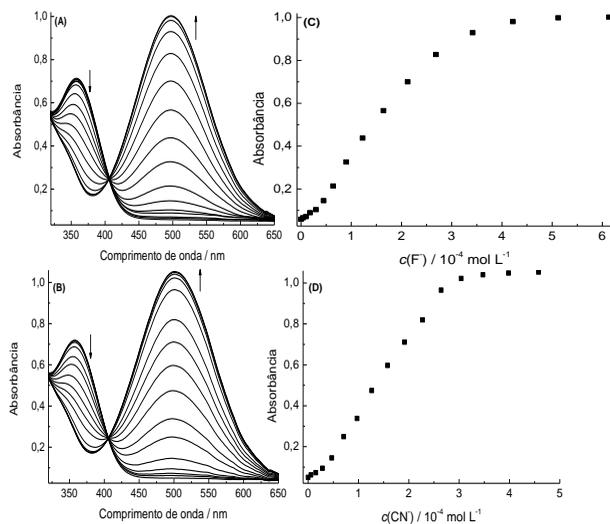
Em um trabalho recente, Li, et al. (2014) sintetizaram o composto 2-(2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]fenil)-1,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**G**) baseado na ligação silil éter para a detecção de F^- . Os autores relataram que foram necessários 2,0 eq. de F^- para gerar a espécie **I**, sendo os resultados obtidos pelas técnicas de UV-vis, fluorescência e RMN de ^{29}Si . Por último, os autores utilizaram a técnica de HRMS, utilizando fonte ESI(-), mostrando o pico referente à massa da espécie pentacoordenada **H** (Li *et al.*, 2014).

Esquema 8. Reação do composto **G** com F^- .

Neste contexto, pelos resultados acima ilustrados, pensou-se na possibilidade de formação das espécies pentacoordenadas de $(R_3SiF_2)^-$ e $[R_3Si(CN)_2]^-$, devido aos 2,0 eq. de F^- e CN^- que foram necessários para gerar **3b** pela técnica de UV-vis. As análises por HRMS realizadas anteriormente foram feitas no modo positivo, ou seja, o analisador de massas mostrou somente as espécies na forma de íons positivos. Mas, no trabalho de Li et al. (2014), as análises por HRMS foram feitas no modo negativo.

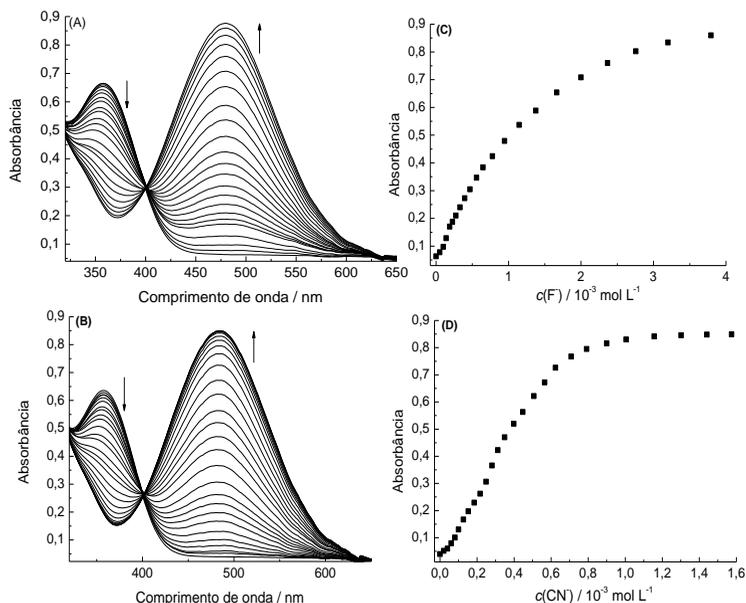
Dessa forma, foram feitas novamente as análises de massas (Figura 54), e os espectros de massas mostraram que após a adição de (A) F^- e (B) CN^- , em uma solução do composto **7** em CH_3CN (LC-MS), utilizando fonte ESI(-), observou-se o pico da espécie **3b**, correspondente a $m/z = 398,8764 [M]^-$, após a adição de F^- , e $m/z = 398,8780 [M]^-$ com adição de CN^- , sendo estes valores aproximados ao teórico $m/z = 398,8798 [M]^-$. Através destas análises descartou-se a possibilidade de possíveis espécies intermediárias.

Figura 55. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN com 1,0% de água a 25 °C diante da adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. (C, D) Curvas de titulação com absorvância fixa em 498 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. A concentração final de F⁻ e CN⁻ foi de $6,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $4,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹.



Posteriormente, foi realizado o estudo do composto **7** em CH₃CN com 4,0% de água (Figura 56). A Figura 56(A, B) revela que o máximo de absorção do composto **7** em 360 nm diminui, surgindo uma banda com máximo em 480 nm após adição de F⁻ e 486 nm após adição de CN⁻, com um ponto isobéstico em 400 nm para ambas as titulações. Novamente pode-se dizer que a quantidade de água no sistema tornou os ânions menos nucleofílicos, o que refletiu no aumento das concentrações mostradas nas curvas de titulações para ambos os ânions (Figura 56(C,D)), mas em menor grau para o CN⁻, por ser o menos hidratado.

Figura 56. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em CH₃CN com 4,0% de água a 25 °C diante da adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. (C, D) Curvas de titulação com absorvâncias fixas em 480 nm e 486 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de F⁻ e CN⁻. A concentração final de F⁻ e CN⁻ foi de $3,8 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e $1,6 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.



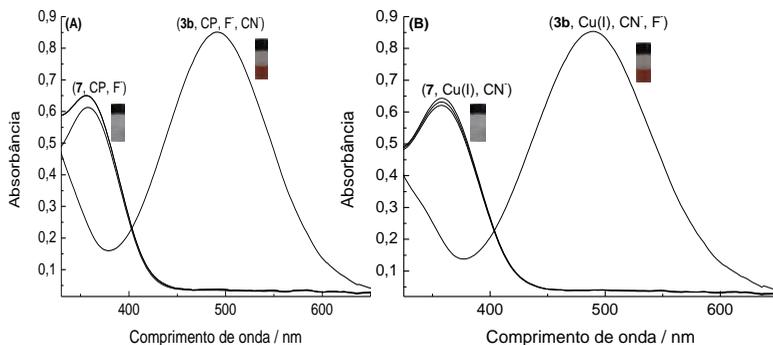
5.2 APLICAÇÃO DO QUIMIODOSÍMETRO **7** EM UMA ESTRATÉGIA PARA A DETECÇÃO ÓPTICA ESPECÍFICA DE FLUORETO E CIANETO

Com os dados obtidos do composto **7**, foi possível planejar diferentes estratégias para que o composto **7** pudesse se tornar seletivo visualmente e quantitativamente para F⁻ ou CN⁻.

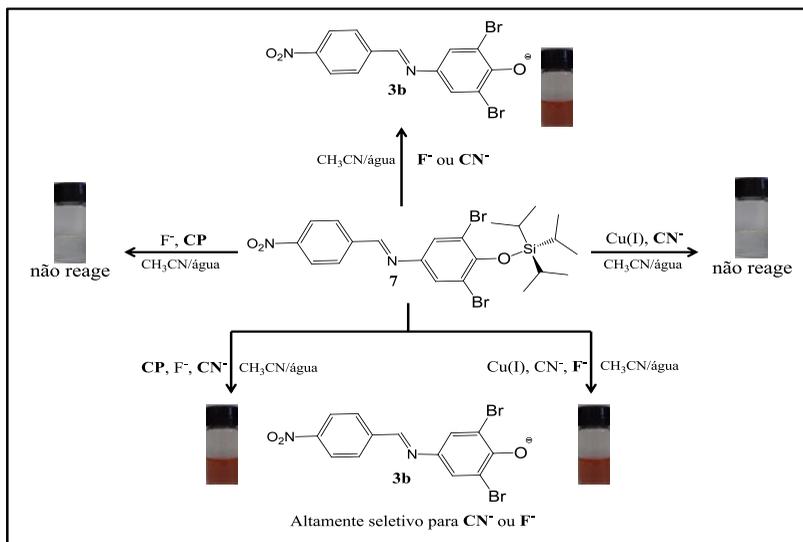
A Figura 57A mostra os espectros de UV-vis obtidos da solução do composto **7** em CH₃CN/2,0% água pela adição sequencial de **CP**, F⁻ e CN⁻. Pode-se observar que com a adição de **CP** e F⁻ à solução do composto **7** nenhuma mudança visual e quantitativa acontece. Isto é explicado pelo fato de que o ânion F⁻ interage preferencialmente com o **CP** em solução (seção 4.2). Após, nessa mesma solução, adicionou-se o ânion CN⁻, o qual fica livre para reagir com o composto **7** gerando a

espécie colorida **3b**, que apresenta uma banda com máximo em 490 nm. Entretanto, para tornar o sistema seletivo para F^- sem a interferência do CN^- realizou-se outro experimento nas mesmas condições experimentais, sendo que nesse caso adicionou-se sequencialmente à solução do composto **7**, o $Cu(I)$, CN^- e F^- . É sabido que $Cu(I)$ interage fortemente com CN^- (Lu; Dreisinger e Cooper, 2002), deixando o ânion F^- livre para reagir com o composto **7** e gerar a espécie colorida **3b** (Figura 57 B). O Esquema 9 ilustra o que foi descrito anteriormente.

Figura 57. Conjunto de espectros de UV-vis das soluções do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) na presença de (A) CP , F^- e CN^- e (B) $Cu(I)$, CN^- e F^- em CH_3CN com 2,0% de água a $25^\circ C$. As concentrações das espécies envolvidas foram: $Cu(I)$, CP , F^- , $CN^- = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.



Esquema 9. Diferentes estratégias para a detecção de F^- ou CN^- em $CH_3CN/2,0\%$ de água.



O conjunto de estratégias utilizadas nesta seção abre um leque de possibilidades para se detectar de modo específico analitos em sistemas que possuem interferentes.

5.3 ESTUDOS CINÉTICOS DOS COMPOSTOS (5, 6 E 7) FRENTE A DIFERENTES NUCLEÓFILOS

Na seção anterior, vimos que os compostos **5**, **6** e **7** são seletivos para determinados ânions dependendo da condição experimental. Também foi possível perceber que, com a adição de um solvente doador de LH como a água, foi necessário utilizar uma maior concentração do ânion para se alcançar o efeito máximo. Além disso, a presença de água no meio tornou as reações mais lentas.

Através dessas observações, pensou-se em avaliar e comparar a reatividade destes sistemas frente a diferentes nucleófilos, fazendo estudos cinéticos para determinar os valores das constantes de velocidade de *pseudoprimeira* ordem (k_{obs}) e das constantes de velocidade de segunda ordem (k_2).

Os valores de k_{obs} foram calculados pelo ajuste das curvas cinéticas obtidas através dos valores de λ_{max} de cada produto da reação

(1b, 2b e 3b) em função do tempo, pela Equação (8) (Cox, 1994), através da regressão não linear utilizando o programa ORIGIN 6.1®, onde A_t é o valor da absorbância da reação no tempo t , A_∞ a absorbância da reação no tempo $t = \infty$ e k_{obs} é a constante de velocidade de pseudoprimeira ordem (Cox, 1994).

$$A_t = [(\exp(-k_{obs}t))] + A_\infty \quad (8)$$

Os valores de k_2 foram obtidos de um gráfico que relaciona os valores de k_{obs} em função da concentração do ânion. O coeficiente angular de cada reta obtida é o valor de k_2 . Os tempos de meia vida ($t_{1/2}$) foram calculados através da expressão:

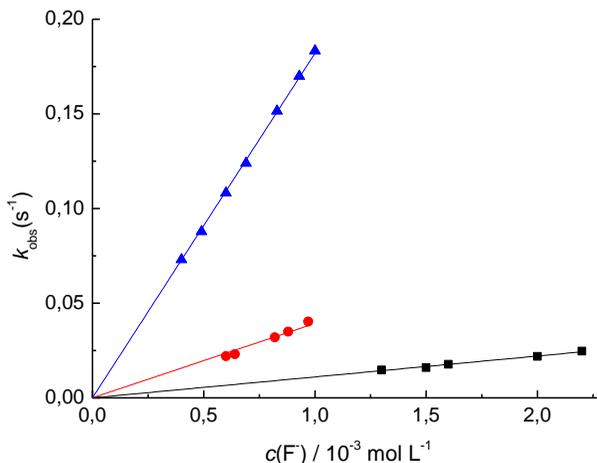
$t_{1/2} = 1/k_2 C_0$, sendo que essa expressão mostra que o $t_{1/2}$ é inversamente proporcional à concentração inicial do ânion (Cox, 1994).

As reações do CN^- em CH_3CN com os compostos **5** e **6** são muito lentas, por isso, decidiu-se explorar somente as cinéticas com F^- . Além disso, pode-se tornar o sistema seletivo para F^- adicionando $Cu(I)$ às soluções de **5** e **6**, conforme a estratégia demonstrada no Esquema 9.

A Figura S45 (em ANEXO) representa as curvas cinéticas obtidas dos compostos **5**, **6** e **7** em CH_3CN com as diferentes concentrações de F^- . Através dessas curvas foi possível obter os valores de k_{obs} (Tabela S4 em ANEXO) aplicando a Equação 8.

A partir dos dados da Tabela S4 (em ANEXO), construíram-se os gráficos dos valores de k_{obs} como função da concentração de F^- , e a Figura 58 mostra os gráficos obtidos, pode-se verificar que os valores de k_{obs} correlacionam-se linearmente com a concentração do ânion, sendo que através destes dados foram obtidos os valores de k_2 .

Figura 58. Gráficos dos valores de k_{obs} como função da concentração de F para determinação de k_2 da reação dos compostos (●) **5**, (■) **6** e (▲) **7** com F. Solvente: CH₃CN, 25 °C.



A Tabela 2 apresenta os valores de k_2 e $t_{1/2}$, sendo possível verificar que o maior valor de k_2 e um menor $t_{1/2}$ correspondem à reação do F com o composto **7**, em seguida com o composto **5** e por último com a imina **6**. Estes valores evidenciam que a reação do composto **7** com F acontece mais rapidamente em relação aos outros compostos. Isso se deve ao fato de o centro de silício apresentar-se mais eletrofílico no composto **7**, devido ao efeito indutivo negativo do bromo, que torna o centro de silício mais suscetível ao ataque nucleofílico do ânion F⁻.

Tabela 2. Constantes de velocidade de segunda ordem determinadas para os compostos **5**, **6** e **7** da reação com F⁻. Solvente: CH₃CN, 25 °C.

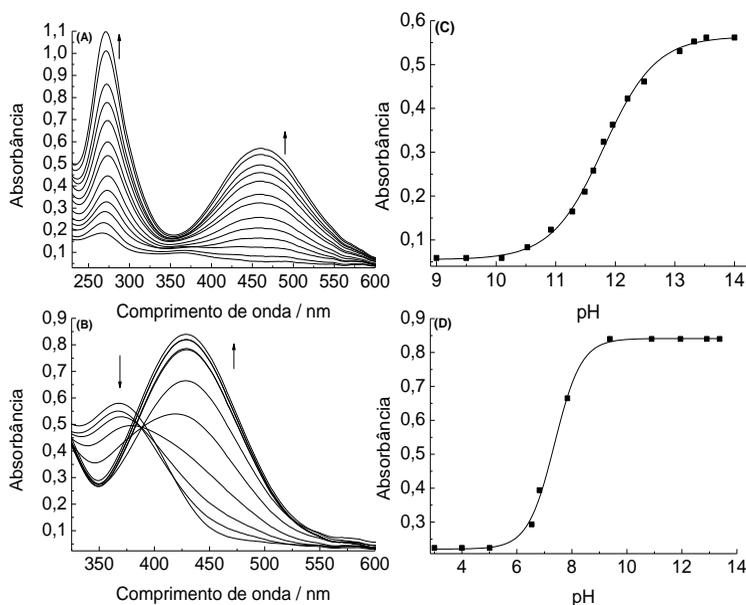
Composto	5	6	7
$k_2 (\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1})$	39,3	11,0	182
$t_{1/2} (\text{s})$	19,5	69,7	13,7
R^2	0,9970	0,9996	0,9999

No entanto, o composto **6** possui o centro de silício menos eletrofílico dentre os compostos, devido ao efeito indutivo positivo das metilas. Consequentemente, apresentou o menor valor de k_2 e um maior

$t_{1/2}$. Por último, o composto **5** que não possui substituintes nas posições 2,6, tem o segundo maior valor de k_2 , pode-se dizer que seu centro de silício é mais eletrofílico do que **6**, mas menos eletrofílico do que **7**.

Outro fato interessante a ser discutido são os valores de pK_a dos ácidos conjugados das espécies **1b**, **2b** e **3b**, obtidos experimentalmente em água (Figura 59) e estimados em CH_3CN (Tabela 3), conforme o tratamento matemático da seção 4.1., Equação 1, página 64.

Figura 59. (A, B) Conjunto de espectros de UV-vis para os compostos **2a** e **3a** em valores crescentes de pH e (C, D) valores de absorbância para **2a** e **3a** em 460 e 428 nm como uma função do pH em água a 25 °C. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal, e o valor de pK_a para **2a** = $11,80 \pm 0,02$ (S.D.= $7,89 \times 10^{-4}$) e **3a** = $7,37 \pm 0,04$ (S.D.= $1,64 \times 10^{-4}$).



A natureza do grupo de saída é um dos fatores relevantes em reações $S_N2@Si$, pois quanto mais fraca é a base conjugada, melhor é o grupo de saída (Clayden; Greeves e Warren, 2012). Isto explica o fato de a ordem crescente dos valores de pK_a dos ácidos conjugados (**2a** < **1a** < **3a**) estar relacionada com os valores de k_2 , ou seja, o melhor grupo de saída foi o que apresentou menor valor de pK_a e maior valor de k_2 , sendo justamente a reação do composto **7** com F^- .

Tabela 3. Valores de pK_a dos ácidos conjugados das espécies **1b**, **2b** e **3b** estimados em água e CH_3CN .

Composto	1a	2a	3a
pK_a em CH_3CN	27,6	29,6	22,2
pK_a em água	10,6	11,8	7,37

Em seguida, foram obtidos os valores de k_{obs} (Tabela S5 em ANEXO) através das curvas cinéticas obtidas das reações do composto **7** com os ânions CN^- , $H_2PO_4^-$ e CH_3COO^- em CH_3CN (Figura S46), aplicando a Equação **8**. A partir destes dados foi possível construir os gráficos (Figura 60) para a obtenção dos valores de k_2 destas reações (Tabela 4).

Pode-se verificar que a reação do composto **7** com F^- apresenta um maior valor de k_2 e um menor valor de $t_{1/2}$ (Tabela 2) em relação aos outros ânions (Tabela 4). Os valores de k_2 (Tabelas 2 e 4) demonstram que a reação do composto **7** com os ânions segue a ordem decrescente de nucleofilicidade, $F^- > CN^- > CH_3COO^- > H_2PO_4^-$, ou seja, os ânions com maior potencial nucleofílico reagem mais rapidamente com **7**, apresentando valores de k_2 maiores e menores valores de $t_{1/2}$.

É interessante lembrar sobre a relação entre a nucleofilicidade e a basicidade, sendo que os valores de pK_a são mensurados por uma constante de equilíbrio e as reações são controladas termodinamicamente, por outro lado, a nucleofilicidade é medida por uma constante de velocidade e as reações são governadas cineticamente. Contudo, a literatura menciona de forma geral que espécies que possuem alto valor de pK_a são bons nucleófilos (Clayden; Greeves e Warren, 2012). Neste contexto, os resultados sugerem que a ordem de nucleofilicidade obtida encontra-se relacionada com o valor de pK_a das espécies envolvidas, pois o valor de pK_a do ácido conjugado de F^- em CH_3CN é maior, igual a 27,1, enquanto o ácido conjugado de CN^- tem $pK_a = 23,1$ e o do CH_3COO^- é igual a 22,30 (Kolthoff; Chantooni e Bhowmik, 1968).

Além disso, em um solvente polar não doador de LH como a CH_3CN , o ânion F^- está livre para reagir com o composto **7**, sendo que este ânion é bastante eletronegativo e possui um raio iônico pequeno e esférico, o qual minimiza o efeito estérico ao atacar no centro de silício.

Figura 60. Gráficos dos valores de k_{obs} (tabela S5 em ANEXO) como função da concentração dos ânions para determinação de k_2 da reação do composto **7** com os ânions. (●) CN^- , (■) CH_3COO^- e (▲) H_2PO_4^- .

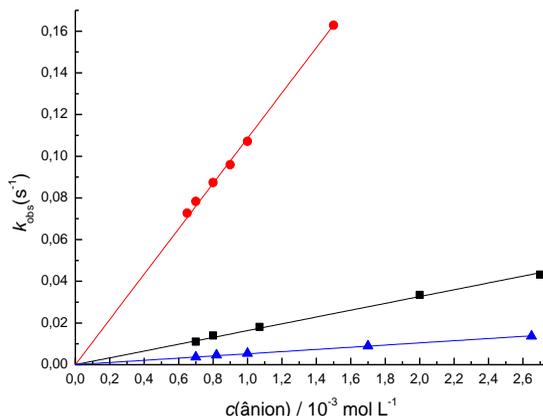


Tabela 4. Constantes de velocidade de segunda ordem obtidas dos gráficos da Figura S46 (em ANEXO) das reações do composto **7** com os diferentes ânions. Solvente: CH_3CN , 25 °C.

Ânion	F^-	CN^-	CH_3COO^-	H_2PO_4^-
$k_2 (\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1})$	182	109	16,3	5,23
$t_{1/2} (\text{s})$	13,7	14,1	87,4	273
R^2	0,9999	0,9997	0,9989	0,9992

Entretanto, a presença de pequenas quantidades de água leva à diminuição da velocidade reacional do composto **7** com os ânions, por isso pensou-se em explorar as cinéticas destas reações através da adição de 1,0%, 2,0% e 4,0% de água.

Na presença de 1,0% de água, os ânions H_2PO_4^- e CH_3COO^- apresentam cinéticas muito lentas, isso foi observado nos gráficos de UV-vis da Figura 47. Assim, o foco dos estudos cinéticos foi voltado para os ânions F^- e CN^- .

As curvas cinéticas obtidas encontram-se na Figura S47 (em ANEXO), e os dados dos valores de k_{obs} encontram-se listados na Tabela S6 (em ANEXO). A Figura 61 mostra a correlação linear dos valores de k_{obs} como função das concentrações de F^- e CN^- em diferentes porcentagens de água e a Tabela 5 apresenta os valores de k_2 obtidos das

correlações lineares. O tratamento dos dados cinéticos foi feito conforme já descrito anteriormente.

Sabe-se que o ânion F^- é um nucleófilo mais forte do que CN^- em CH_3CN , mas na presença de um solvente doador de LH como a água, existem LH e interações íon-dipolo, o que reduz seu potencial nucleofílico (Clayden; Greeves e Warren, 2012).

Contudo, o ânion CN^- interage mais fracamente com as moléculas de água em relação ao F^- , isso faz com que consiga se desvencilhar das moléculas de água mais facilmente e reaja com o centro de silício mais rapidamente. Esse fato refletiu nos maiores valores de k_2 e menores valores de $t_{1/2}$ na presença de diferentes quantidades de água em relação ao ânion F^- , como pode ser visualizado na Tabela 5 e Figura 61.

Figura 61. Gráficos dos valores de k_{obs} como função da concentração dos ânions para determinação de k_2 . 1,0% de água (●) CN^- , (■) F^- , 2,0% de água (▼) CN^- , (●) F^- , 4,0% água (◄) CN^- , (■) F^- .

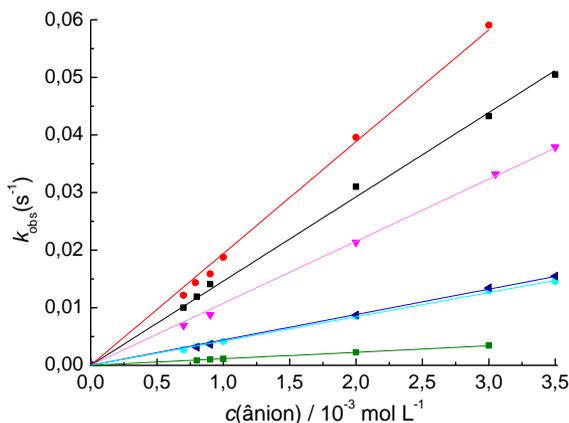


Tabela 5. Constantes de velocidade de segunda ordem obtidas dos gráficos da Figura 61 das reações do composto **7** com os ânions F^- e CN^- . Solvente: CH_3CN com 1,0%, 2,0% e 4,0% de água a 25 °C.

Ânion	1,0% água		2,0% água		4,0% água	
	F^-	CN^-	F^-	CN^-	F^-	CN^-
k_2 ($L mol^{-1} s^{-1}$)	14,6	19,4	4,40	10,8	1,13	4,21
$t_{1/2}$ (s)	97,8	69,7	339	131	1106	283
R^2	0,9990	0,9993	0,9995	0,9999	0,9995	0,9992

5.4 CONCLUSÕES

Os quimiodosímetros cromogênicos **5**, **6** e **7** puderam ser utilizados para a detecção aniônica pela técnica de UV-vis através da clivagem da ligação silil éter, gerando os fenolatos correspondentes **1b**, **2b** e **3b** coloridos em solução, que foram caracterizados por RMN de ^1H e HRMS. Os quimiodosímetros **5** e **6** foram aplicados para a detecção seletiva de F^- em meio orgânico. No entanto, os melhores resultados foram obtidos com o quimiodosímetro **7**, que pôde ser aplicado para a detecção seletiva de F^- ou CN^- , dependendo da estratégia utilizada e da natureza do meio.

Nos estudos cinéticos, verificou-se que o maior valor de k_2 e menor $t_{1/2}$ das reações dos quimiodosímetros com F^- foram obtidos para o quimiodosímetro **7**, o que foi explicado pelo efeito indutivo negativo do bromo em tornar o centro de silício mais eletrofílico, favorecendo o ataque do F^- . Por outro lado, o quimiodosímetro **6** foi o sistema que apresentou o maior valor do $t_{1/2}$ e menor valor de k_2 dentre os sistemas estudados. Esses dados mostraram que o efeito indutivo positivo da metila no quimiodosímetro **6** tornou o centro de silício menos suscetível ao ataque do F^- . Verificou-se que em CH_3CN o ânion F^- é o nucleófilo mais forte em relação aos outros ânions estudados. Entretanto, na presença de água, a nucleofilicidade do F^- é bastante reduzida, sendo menos reativo do que o ânion CN^- , fato esse que refletiu no menor valor de k_2 e consequentemente no maior $t_{1/2}$ em relação ao CN^- nas reações com o composto **7**.

CAPÍTULO 6

6 ESTUDO DE UM QUIMIADOSÍMETRO CROMOGÊNICO ALTAMENTE SELETIVO PARA A DETECÇÃO DE CIANETO EM ÁGUA E PLASMA SANGUÍNEO HUMANO BASEADO NA CLIVAGEM DA LIGAÇÃO SI-O EM SISTEMA MICELAR

O uso de quimiadosímetros baseados na forte afinidade entre F^- e Si tem sido investigado por muitos grupos de pesquisa (Sokkalingam e Lee, 2011; Zhou; Zhang e Yoon, 2014). Muitos estudos têm sido desenvolvidos para a detecção de F^- em solventes aquosos (Cheng *et al.*, 2014; Hou *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2014; Ke *et al.*, 2013; Kumari; Dey e Bhattacharya, 2014; Li; Ji e Tang, 2014; Luo *et al.*, 2013; Roy *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2014; Zhou; Zhang e Yoon, 2014), mas longo tempo de detecção é requerido, devido ao fato da nucleofilicidade de F^- ser reduzida na presença de água, por apresentar uma alta energia de hidratação (Zhan e Dixon, 2004).

No entanto, não há relatos na literatura sobre o uso da clivagem da ligação Si-O em relação ao planejamento de quimiadosímetros para a detecção de CN^- em soluções orgânicas e aquosas. Assim, considerou-se aqui a possibilidade de desenvolver quimiadosímetros baseados no grupo Si-O com um bom grupo de saída na estrutura molecular deles, desde que isso poderia ser importante na obtenção de sistemas hábeis para reagir com CN^- .

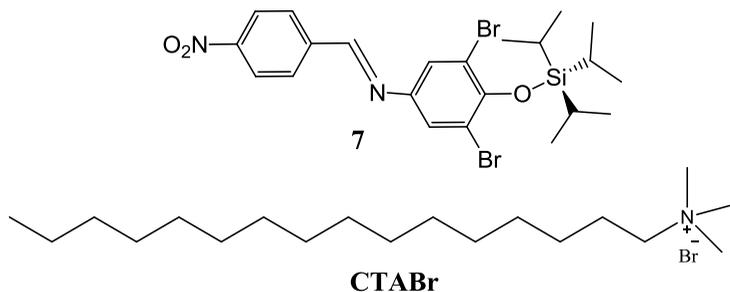
Muitos quimiadosímetros utilizados para a detecção de espécies aniônicas funcionam adequadamente apenas em meio orgânico. A literatura mostra uma gama de compostos sintetizados candidatos a quimiadosímetros aniônicos, mas a maioria deles sofre autoagregação e/ou apresenta instabilidade em meio aquoso. Assim, a busca incessante de sistemas eficientes de detecção aniônica para aplicações analíticas em meio aquoso representa ainda um grande desafio (Kaur *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2012; Zimmermann-Dimer e Machado, 2008).

Uma estratégia que nos últimos anos vem recebendo atenção para a detecção de CN^- envolve a incorporação de quimiadosímetros em micelas, devido à solubilização destes sistemas em água com o uso de surfactantes (Ábalos *et al.*, 2009; Bunton *et al.*, 1991; Hu *et al.*, 2010; Jamkratoke *et al.*, 2011; Kumari; Jha e Bhattacharya, 2014; Mallick *et al.*, 2006; Niamnont *et al.*, 2014).

Neste capítulo, apresenta-se uma estratégia de baixo custo,

simples e eficiente para a detecção de CN^- , que é baseada no uso do composto **7** em solução aquosa contendo brometo de cetiltrimetilamônio (CTABr) (Figura 62) em concentração acima da CMC, a fim de fornecer um dispositivo de detecção aniônica exibindo como principais propriedades a elevada sensibilidade e seletividade para CN^- em água.

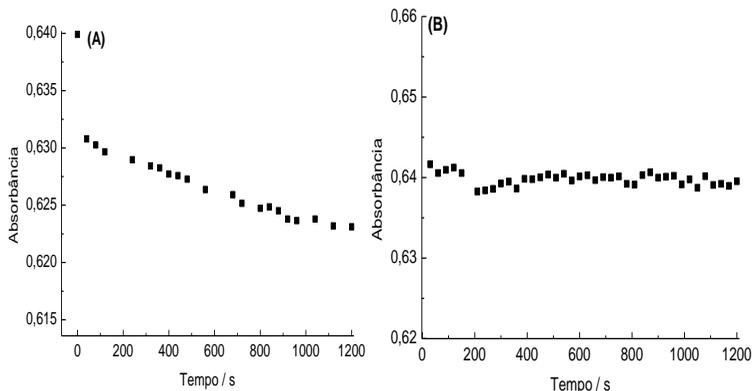
Figura 62. Representação das estruturas moleculares do composto **7** e do CTABr.



6.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, testou-se a estabilidade do composto **7** em meio aquoso e meio micelar aquoso. Pôde-se verificar a instabilidade do composto **7** em meio aquoso (Figura 63A) em relação ao meio micelar (Figura 63B), através da diminuição dos valores de absorvância. Esse fato pode ser devido à hidrólise da ligação imínica em meio aquoso, a qual não ocorre em meio micelar devido à presença de micelas de CTABr que protegem o composto **7** das moléculas de água.

Figura 63. Teste de estabilidade do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em (A) água pH 8,0 a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e (B) em solução aquosa de CTABr ($2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), em pH 8,0 a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Os valores de absorbância foram coletados em água e em meio micelar no λ_{max} de 368 nm.



Posteriormente, foram realizados experimentos para investigar a influência do pH sobre a velocidade da reação do composto **7** com CN^- e o melhor resultado foi obtido em pH 8,0, como mostra a Figura 64 e Tabela 6.

Isto se deve ao fato de que em valores de pH abaixo de 8,0, CN^- está na sua forma protonada, pois o $\text{p}K_a$ do HCN em água é de 9,21 (Niamnont *et al.*, 2014). Por outro lado, os valores de k_{obs} são reduzidos em valores de pH acima de 8,0, devido ao aumento da $c(\text{HO}^-)$ com o aumento do pH, pois a interação do hidróxido com o grupo catiônico do CTABr (Bunton e Moffatt, 1985), dificulta a ação nucleofílica do CN^- no centro de Si-O.

Figura 64. Curvas cinéticas da reação do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) com CN⁻ ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) em sistema aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) a 25 °C, obtidas das seguintes mudanças de absorbância em 474 nm, nos pHs (■) 8,0, (●) 8,8, (▲) 10,0 e (▼) 11,0. Os dados experimentais foram ajustados utilizando a Equação 8.

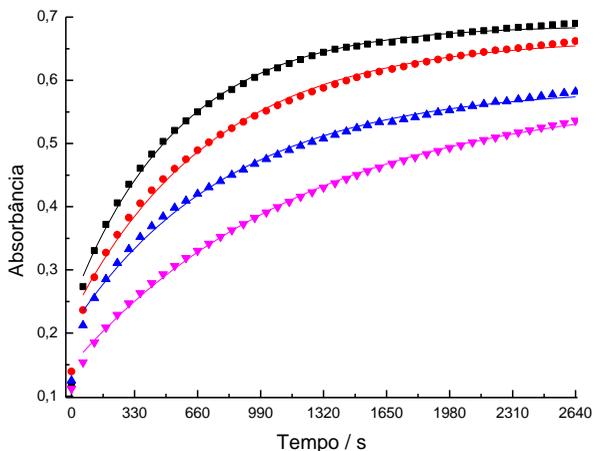


Tabela 6. Valores de k_{obs} obtidos para a reação do composto **7** com CN⁻ em sistema aquoso micelar de CTABr em diferentes valores de pH.

pH	$10^{-3} k_{\text{obs}} (\text{s}^{-1})$	$t_{1/2} (\text{s})$
8,0	$1,78 \pm 0,030$	389
8,8	$1,35 \pm 0,032$	513
10,0	$1,21 \pm 0,034$	573
11,0	$0,81 \pm 0,176$	856

A CMC do CTABr varia entre $0,9-1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (Li *et al.*, 2006), porém a concentração de CTABr utilizada nos testes foi de $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, devido à melhor solubilização do composto **7** e também pelo maior valor de k_{obs} obtido nesta concentração (Tabela 6), em relação à concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (Figura S48 em ANEXO).

Testaram-se também os surfactantes SDS (dodecilsulfato de sódio) (iônico) e Triton X-100 (4-(1,1,3,3-tetrametilbutilfenil)-polietilenoglicol) (não iônico) nas mesmas condições experimentais, na respectiva CMC (Khamis *et al.*, 2005), mas não houve alteração de cor após a adição de CN⁻ durante um período de 30 min. No caso do SDS,

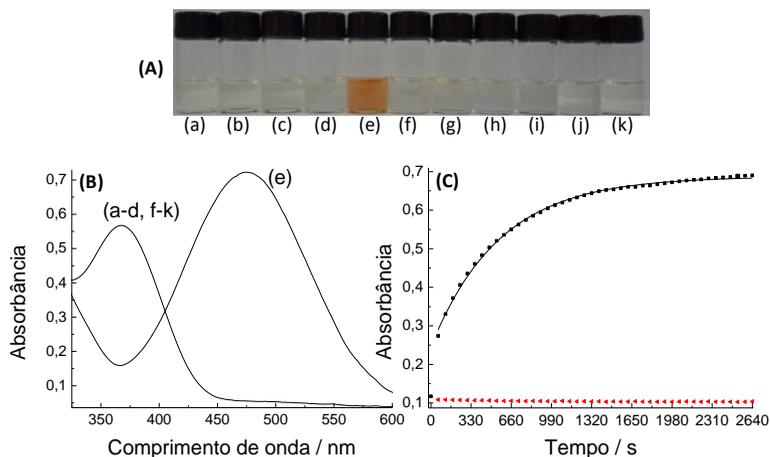
como as micelas formadas têm carga negativa, provavelmente ocorreu a repulsão eletrostática da espécie aniônica. Já no caso do Triton X-100, como a micela é neutra, a atração do ânion não acontece e a reação não ocorre. Dessa forma, o uso de CTABr, que apresenta micelas esféricas com carga positiva, foi de grande importância para a atração do ânion, tornando a reação mais rápida. Por isso os estudos foram centrados no uso do CTABr.

A Figura 65A mostra as soluções do composto **7** em solução aquosa de CTABr em pH 8,0 na ausência e na presença de vários ânions como sais de sódio e potássio, após um período de tempo de 20 min. Observou-se que a solução mudou sua coloração para laranja somente na presença de CN^- .

A Figura 65B mostra os espectros de UV-vis para o composto **7** e o produto da sua reação com CN^- sob as mesmas condições experimentais. Observou-se que a banda de absorção do composto **7** apresenta um λ_{max} de 368 nm, desaparecendo com a adição do ânion, aparecendo outra banda com um λ_{max} de 474 nm.

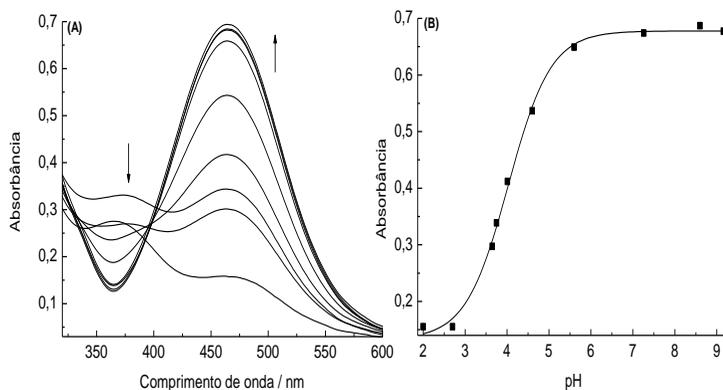
Mostrou-se o comportamento do composto **7** na presença de CN^- em pH 8,0 em água e no meio micelar aquoso (Figura 65C). Enquanto o sistema não reage em água, uma rápida reação acontece no meio micelar ($k_{\text{obs}} = 1,78 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $t_{1/2} = 389 \text{ s}$).

Figura 65. (A) Soluções do composto **7** com os diferentes ânions e (B) Espectros de UV-vis do composto **7** em sistema aquoso micelar de CTABr na (a) ausência e na presença de (b) HSO_4^- , (c) H_2PO_4^- , (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- , (j) I^- e (k) S^{2-} . Todos os espectros foram feitos após 20 min. da adição dos ânions. (C) Valores de absorbância do composto **7** como uma função do tempo a 25 °C na presença de CN^- (◀ em vermelho; 428 nm) em água e (■ em preto; 474 nm) em sistema aquoso micelar de CTABr. $c(\text{ânions}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $c(\text{CTABr}) = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; e $c(\text{7}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; pH = 8,0.



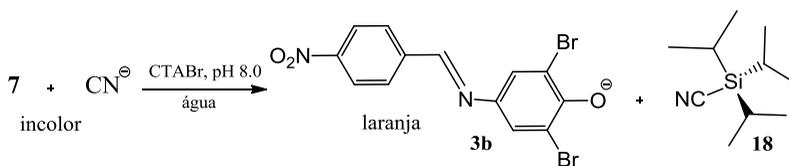
O composto **3a** foi solubilizado sob as mesmas condições experimentais e observou-se que a cor e o espectro de UV-vis desta solução foram os mesmos do produto da reação do composto **7** com CN^- . O $\text{p}K_a$ do composto **3a** em água foi estimado em 7,37 (Figura 59, página 118), indicando que sob as condições experimentais do ensaio a forma desprotonada de **3a** (**3b**) está presente e é responsável pela cor da solução. Além disso, o $\text{p}K_a$ de **3a** foi determinado em solução aquosa de CTABr (Figura 66) e o valor obtido de 4,03 mostra que, como esperado, o sistema micelar é responsável pelo aumento considerável na acidez de **3b**, devido à melhor estabilização da base conjugada (Previdello *et al.*, 2006) e, assim, o composto está completamente desprotonado sob as condições experimentais utilizadas.

Figura 66. (A) Conjunto de espectros de UV-vis para o composto **3a** em valores crescentes de pH e (B) valores de absorbância para o composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) em 474 nm como uma função do pH em meio micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) a 25 °C. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal, e o valor de pK_a para o composto **3a** = $4,03 \pm 0,04$ (S.D. = $1,37 \times 10^{-4}$).



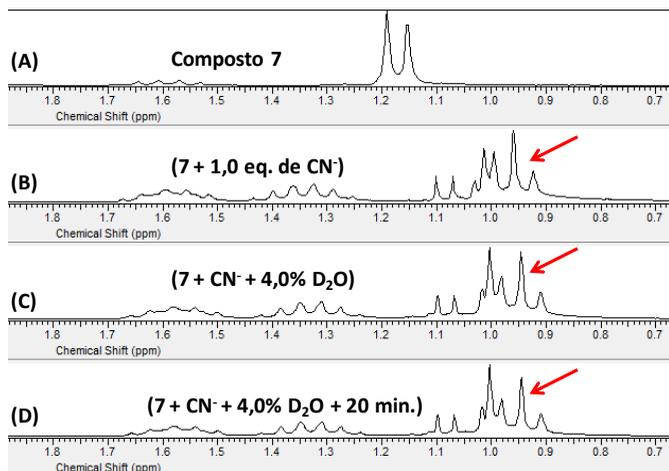
De acordo com a representação mostrada no Esquema 10, CN⁻ ataca nucleofílicamente o centro de silício no quimiodosímetro, liberando a espécie colorida **3b** como grupo de saída.

Esquema 10. Reação proposta do quimiodosímetro **7** com CN⁻.



A hidrólise da ligação Si-CN no produto **18** poderia liberar CN⁻ e o ânion atuar como um catalisador reagindo com mais moléculas do composto **7**. Contudo, um estudo de RMN de ¹H (Figura 67), demonstrou que a espécie **18** é estável até 20 min nas condições do experimento. Além disso, foi necessário um excesso de CN⁻ em relação ao composto **7** para alcançar o máximo da curva de titulação e gerar 100% da espécie **3b** (Figura 70B). Dessa forma, estas observações descartam uma possível ação catalítica do ânion.

Figura 67. (A) Somente o composto **7** ($1,8 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹) em CD₃CN, (B) adição de 1,0 eq. de CN⁻, (C) adição de 4,0% de D₂O na solução do composto **7** com 1,0 eq. de CN⁻ e (D) após 20 min. da adição de 4,0% de D₂O a 25 °C. A seta em vermelho identifica a espécie **18**.



O ataque nucleofílico do CN⁻ na ligação (C=N) de iminas representa a base de algumas estratégias de detecção óptica para este ânion (Heying *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2009; Yoshino; Kano e Kawashima, 2009). Os dados obtidos por UV-vis e RMN de ¹H (Figura 67) descartam esta possibilidade. Observou-se também que o valor máximo de absorvância do espectro de UV-vis da reação do composto **7** com CN⁻ após 20 min coincide com o valor máximo de absorvância do espectro de UV-vis do composto **3b** (Figura 66), descartando a hidrólise da ligação C=N do composto **7**.

Observou-se no decorrer dos estudos que o composto **3b** é uma sonda solvatocrômica (Figura 68A), que tem uma banda na região do visível e muda sua posição dependendo da polaridade do meio (Reichardt, 1994). Foram feitos espectros de UV-vis do composto **3b** em vários solventes (Figura 68B). Em DMSO, a banda solvatocrômica do composto **3b** tem um máximo em 540 nm, que é deslocada hipsocromicamente para 472 nm em etanol e para 428 nm em água (Tabela 7). O espectro de UV-vis para o composto **3b** em sistema micelar aquoso de CTABr mostra que o composto tem um λ_{max} de 474 nm, sugerindo que o microambiente em que o composto **3b** se encontra é similar ao do etanol. Estes dados mostram que a reação do composto **7**

com CN^- tornou-se possível no meio micelar, devido ao fato de que o composto é protegido da água no interior de micelas de CTABr, permitindo o ânion agir eficientemente como um nucleófilo.

Figura 68. (A) Soluções do composto **3b** em (a) água, (b) metanol, (c) etanol, (d) propan-2-ol, (e) tetrahidrofurano e (f) DMSO. (B) Espectros de UV-vis do composto **3b** em (preto) água, (azul) metanol, (rosa) etanol, (marrom) propan-2-ol, (verde) tetrahidrofurano e (vermelho) DMSO.

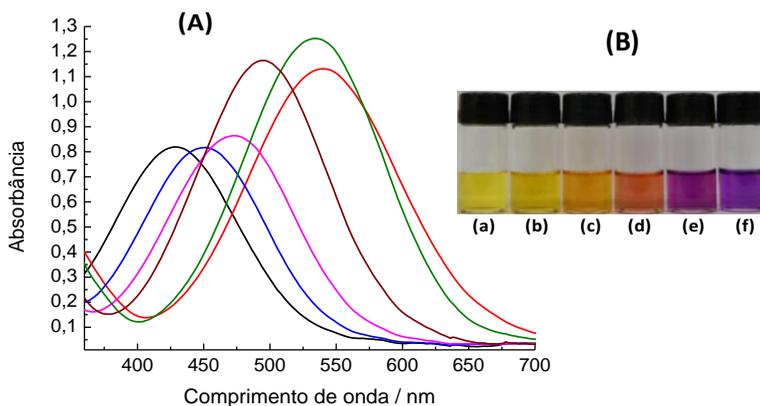


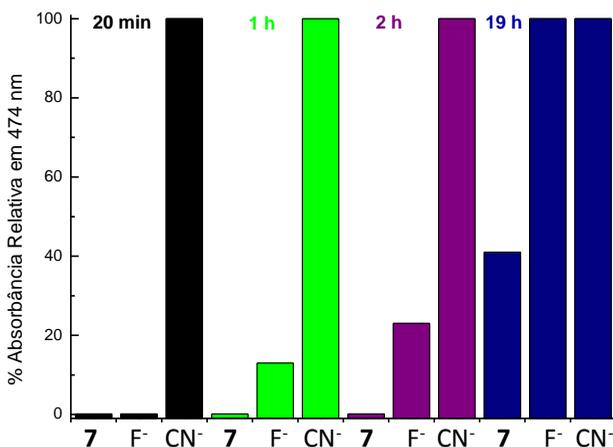
Tabela 7. Valores de λ_{max} do composto **3b** em seis solventes puros a 25 °C.

Solvente	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$
água	428
metanol	452
etanol	472
propan-2-ol	494
tetrahidrofurano	534
DMSO	540

A Figura 69 ilustra a influência do tempo na reatividade do composto **7** em meio aquoso micelar de CTABr na ausência e na presença de NaF e KCN. Os dados mostram que, após 20 min de reação, o composto **7** reage completamente com CN^- , enquanto o sistema com F^- não evidenciou nenhuma alteração. O composto **7** reage muito

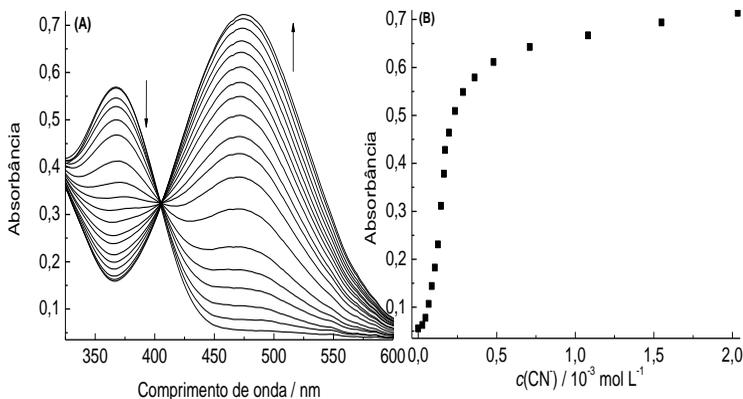
lentamente com F^- . Após 1 e 2 h, 13 e 23% da quantidade total do quimiodosímetro reagiu, enquanto 100% da reação aconteceu após 19 h. Contudo, a formação do composto **3b** recebe contribuição da reação de hidrólise: após 2 h o composto **7** sofre uma hidrólise lenta e 47% da quantidade total do composto **7** reagiu após 19 h.

Figura 69. Absorbâncias relativas em 474 nm para o composto **7** na ausência e na presença de F^- e CN^- , após (preto) 20 min, (verde) 1 h, (púrpura) 2 h e (azul) 19 h de reação.



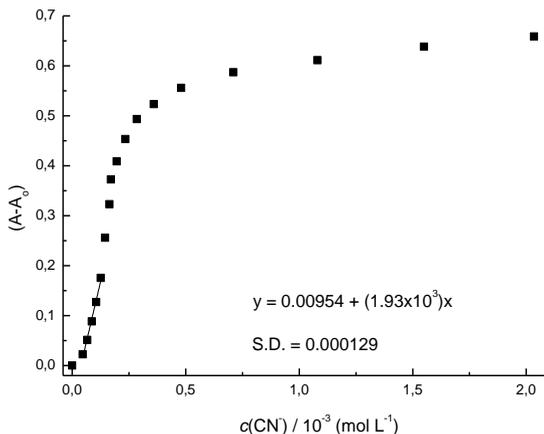
Em seguida, foram obtidos os espectros de UV-vis para a adição de quantidades crescentes de CN^- na solução do composto **7** em solução aquosa de CTABr (pH = 8,0). Com a adição do ânion, a intensidade da banda correspondente ao composto **7**, com um λ_{max} de 368 nm, diminui simultaneamente com o aparecimento de outra banda com um λ_{max} de 474 nm, relativo ao produto **3b**. Um ponto isobéstico também foi observado em 405 nm, sugerindo equilíbrio entre duas espécies em solução. Os valores de absorbância para cada adição do ânion foram coletados em 474 nm, resultando na curva de titulação apresentada na Figura 70B.

Figura 70. (A) Influência da adição de quantidades crescentes de CN^- no espectro de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em sistema aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), $\text{pH} = 8,0$ a 25°C . (B) Curva da variação da absorvância em 474 nm do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de CN^- . A concentração final de CN^- foi de $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.



A adição de CN^- causou uma rápida clivagem na ligação Si-O do composto **7** até um patamar ser alcançado. Uma comparação entre o espectro final da titulação com os espectros de UV-vis do composto **3b** na mesma concentração usada para o composto **7** e sob as mesmas condições experimentais, revela que o rendimento da reação é de 100%. Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados através da curva de titulação normalizada (Figura 71) como $1,48 \times 10^{-5}$ e $4,93 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

Figura 71. Curva de titulação normalizada do composto **7** com a adição de quantidades crescentes de CN^- . O segmento linear foi utilizado para calcular os valores de LD e LQ.

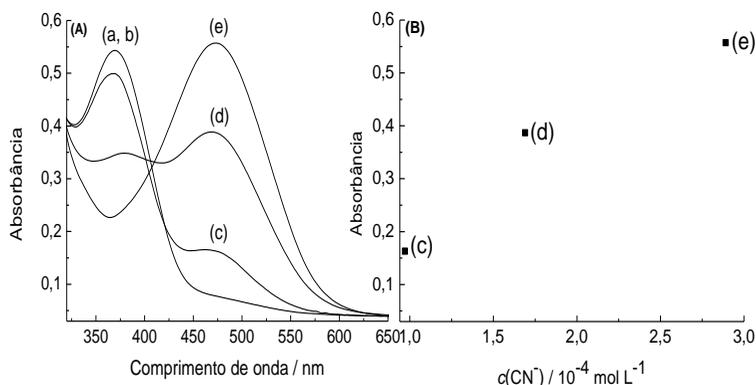


A dose letal de CN^- no sangue varia entre $9,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $1,15 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (Kampe *et al.*, 2000; Lindsay; Greenbaum e O'hare, 2004; Xu *et al.*, 2010), sugerindo que o sistema aqui apresentado poderia ser utilizado para a detecção de CN^- em plasma de sangue humano. É importante ressaltar que poucos estudos podem ser encontrados na literatura envolvendo o uso de dispositivos ópticos para a detecção de CN^- em plasma sanguíneo (Lee *et al.*, 2012; Lundquist; Rosling e Sörbo, 1985; Razi *et al.*, 2014) e sangue total (Männel-Croisé e Zelder, 2012; Pettigrew. A.R e Fell, 1973). Dessa forma, um experimento foi realizado para verificar o potencial do composto **7**, aplicando-o para resolver essa questão. Primeiramente, CN^- foi adicionado em uma amostra de sangue humano, que foi centrifugada para separar o plasma. Subsequentemente, uma solução do composto **7** em meio micelar de CTABr foi adicionada ao plasma. A Figura 72A mostra os espectros de UV-vis do composto **7** na ausência e na presença de plasma sanguíneo, sem CN^- adicionado, podendo-se observar que não ocorreram alterações.

Entretanto, para o sistema com CN^- adicionado, os espectros de UV-vis mostraram o aparecimento de uma banda na região do visível com um λ_{max} de 474 nm, indicando que o CN^- estava em uma concentração suficiente para reagir com o composto **7**, gerando **3b**. As absorvâncias foram lidas em 474 nm e as concentrações foram

calculadas pela curva de titulação da Figura 70B, que indicou concentrações de CN^- no plasma sanguíneo de $9,7 \times 10^{-5}$, $1,7 \times 10^{-4}$ e $2,9 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (Figura 72B).

Figura 72. (A) Espectros de UV-vis do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) na (a) ausência e (b) na presença de plasma sanguíneo sem CN^- adicionado e com CN^- nas concentrações de (c) $9,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, (d) $1,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (e) $2,9 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Valores de absorvância em 474 nm do composto **7** versus diferentes concentrações detectadas de CN^- em alíquotas de plasma sanguíneo. Todas as soluções foram preparadas em sistema aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), pH = 8,0, e os espectros obtidos a 25 °C após 20 min de reação.



6.2 CONCLUSÕES

Uma simples estratégia foi desenvolvida neste estudo, tendo como base a abordagem de um quimiossímulo para a detecção altamente seletiva de CN^- em solução aquosa. O composto **7** representa o primeiro exemplo de um quimiossímulo baseado na clivagem da ligação Si-O com CN^- como o nucleófilo. Os resultados aqui apresentados abrem o caminho para o desenvolvimento de novos sistemas de detecção óptica que operam em água para a detecção de CN^- e até mesmo para ânions menos nucleofílicos, por exemplo, com o uso de sondas fluorescentes na síntese de quimiossímulos e/ou

melhorando a natureza do grupo de saída.

CAPÍTULO 7

7 METODOLOGIA

7.1 INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

As medidas de UV-vis foram realizadas em um espectrofotômetro de UV-vis de arranjo de diodo da Hewlett Packard, modelo 8452A, acoplado a um banho de água termostaticado Micro Química MQBTC 99-29, utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico, fechada com septo de borracha para evitar a volatilização do solvente.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram realizados na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC em um espectrômetro modelo Varian NMR AS-400 MHz, marca Varian e NMR 200 MHz, modelo AC-200, marca Bruker Avance a 25 °C, em um tubo de 5mm. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz).

Os espectros de IV também foram obtidos junto à Central de Análises do Departamento de Química da UFSC em um espectrofotômetro ABB FTLA 2000 da marca ABB, e as amostras foram preparadas na forma de pastilhas de KBr.

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho de medição de ponto de fusão da marca Didática SP (modelo MQAPF-302) e não foram corrigidos.

As análises de HRMS foram realizadas no aparelho MicroTOF-QII 10243, Bruker, equipado com fonte de ionização por *electrospray* (ESI) e analisador quadrupolo-tempo de voo, localizado no Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME).

As medidas de pK_a foram realizadas a $25,0 \pm 0,1$ °C usando um pHmetro Beckman modelo ϕ 71, com um eletrodo de vidro combinado. O pHmetro foi calibrado previamente com soluções padrões com pH = 7,0, pH = 4,0 e pH = 10.

Para o acompanhamento das reações foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada (CCD) (Macherey-Nagel) e uma lâmpada de UV para a revelação das manchas. Para purificação por coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel (70-230 mesh). Todos os solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich,

Vetec, Synth) e usados sem purificação prévia, com exceção de CH_3CN (Sigma-Aldrich, grau HPLC), DMF (Vetec), etanol (Vetec) e THF (Vetec), que foram purificados de acordo com o procedimento descrito na literatura e armazenados em peneira molecular (4Å, Sigma-Aldrich) (Vogel e Furniss, 1989; Williams e Lawton, 2010). Todos os ânions (HSO_4^- , H_2PO_4^- , NO_3^- , CN^- , CH_3COO^- , F^- , Cl^- , Br^- e I^-) foram usados na forma de sais de tetra-*n*-butilamônio com uma pureza superior a 95-99%. Os ânions foram adquiridos da Fluka ($\text{Cl}^- > 98\%$; $\text{NO}_3^- > 97\%$; $\text{H}_2\text{PO}_4^- > 97\%$), Vetec ($\text{Br}^- > 99\%$; $\text{I}^- > 99\%$; $\text{HSO}_4^- > 99\%$) e Sigma-Aldrich ($\text{F}^- > 97\%$; $\text{CH}_3\text{COO}^- > 97\%$ e $\text{CN}^- > 94\%$). Eles foram armazenados em dessecador a vácuo, na presença de pentóxido de fósforo. As titulações de Karl-Fischer foram realizadas para os seguintes sais de tetra-*n*-butilamônio: CN^- (0,12% de água), F^- (1,13% de água), H_2PO_4^- (0,11% de água) e CH_3COO^- (0,07% de água). Para os testes espectrofotométricos realizados somente em água, os ânions foram utilizados na forma de sais de sódio e potássio com uma pureza superior a 97-99%. A água deionizada usada nos testes foi fervida e mantida em uma atmosfera de nitrogênio para evitar a presença de gás carbônico.

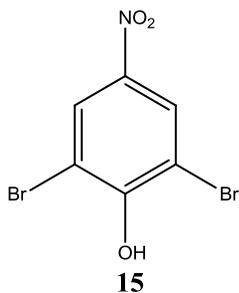
Para a síntese dos compostos foram utilizados: 4-nitrobenzaldeído, TIPS-Cl, 4-aminofenol, 4-nitro-2,6-dimetilfenol, NBS, 4-nitrofenol, imidazol, 4-TsOH, Pd/C, pirrol e ácido trifílico, que foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Da Vetec, foram utilizados: cloreto de estanho, hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio, sulfato de magnésio, brometo de potássio e sulfato de sódio.

Os surfactantes CTABr, SDS e triton X-100 foram adquiridos da Sigma-Aldrich.

Uma amostra do composto **4a** foi gentilmente cedida pela doutora Vanderléia Gava Marini (UFSC).

7.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PRECURSORES IMÍNICOS FENÓLICOS E SILILADOS

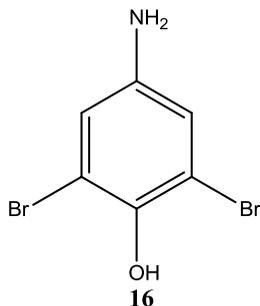
2,6-Dibromo-4-nitrofenol (15)



Em um erlenmeyer contendo 5 mL de água na temperatura de 40°C e sob agitação magnética foram adicionados sequencialmente o KBr (7,14 g, 60 mmol), 4-TsOH (7,61 g, 40 mmol), NBS (7,12 g, 40 mmol) e o 4-nitrofenol (3 g, 20 mmol). No decorrer da reação observou-se um precipitado amarelo e o término da reação deu-se após 2 h. A seguir, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, e o sólido foi filtrado em funil de Büchner e lavado com uma solução de metabissulfito de sódio 10% (3×10 mL). Após, deixou-se o sólido secar em estufa a vácuo a 100 °C por 4 h (Kumar; Mahajan e Agarwal, 2011; Mahajan *et al.*, 2012).

Rendimento: 80%, sólido amarelo-claro; p.f. obtido: 143-144 °C, lit. 145 °C (Kumar; Mahajan e Agarwal, 2011; Mahajan *et al.*, 2012); IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3366 (O-H), 1688, 1574, 1464, (C=C), 1513, 1339 (N=O), 1232, 1128 (C-O, CN); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm : 8,38 (2H, s, Ar-H).

4-Amino-2,6-dibromofenol (16)

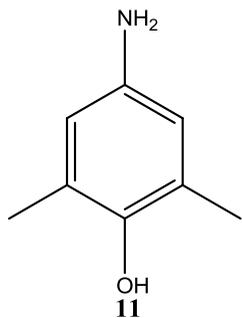


Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 4-nitro-2,6-dibromofenol (0,60 g, 2 mmol), cloreto de estanho (3,16 g, 14 mmol) e 60 mL de etanol. O sistema foi mantido sob agitação magnética em refluxo durante 8 h. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente hexano:acetato de etila (3:1). Após o tempo da reação foi retirado o aquecimento e deixou-se resfriar até alcançar a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado hidróxido de sódio (até pH = 7-8), e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e evaporados (Bellamy e Ou, 1984).

Rendimento: 70%, sólido marrom-claro; p.f. obtido: 190-192 °C, lit. 191-193 °C (Xiao *et al.*, 2010); IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3369, 3269 (N-

H), 1607, 1481, 1422 (C=C), 1218, 1181 (C-O, C-N); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 7,43 (2H, s, Ar-H).

4-Amino-2,6-dimetilfenol (11)

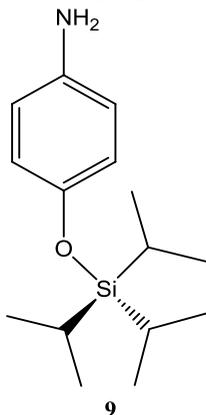


Em um balão de 100 mL de fundo redondo adicionaram-se o 4-nitro-2,6-dimetilfenol (0,6 g, 3 mmol), estanho sólido (1,14 g, 9,6 mmol), 0,72 mL de HCl e 7,2 mL de ácido acético. O sistema foi mantido sob agitação magnética durante 2 dias à temperatura ambiente. Após o tempo da reação, adicionaram-se 60 mL de água, neutralizou-se com NaHCO_3 e o composto foi extraído da fase aquosa com 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, seca sobre MgSO_4 , filtrada e

evaporada (Johnson *et al.*, 2008).

Rendimento: 79%, sólido vermelho; p.f. obtido: 107 - 109 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3420, 3388 (N-H), 2949, 2919, 2853 (C-H), 1632, 1487 (C=C), 1234, 1205 (C-O, C-N); RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7,13 (1H, s), 6,15 (2H, s), 4,30 (2H, s), 2,01 (6H, s).

4-[(Triisopropilsilil)oxi]anilina (9)



Para a síntese deste composto, adotou-se a metodologia descrita por (Tietze, 2010), com algumas modificações.

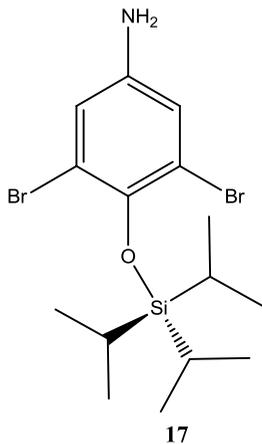
Em um balão de 100 mL de fundo redondo foram adicionados sequencialmente 4-aminofenol (0,5 g, 4,6 mmol), imidazol (0,47 g, 6,90 mmol) e 50 mL de diclorometano seco (CH_2Cl_2). Em seguida adicionou-se o TIPS-Cl (1,48 mL, 6,90 mmol). A reação ficou sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio por 26 h à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (4:1). Ao término da reação, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a purificação foi feita por

cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e *n*-hexano:acetato de etila (4:1) como eluente.

Rendimento: 85%, óleo amarelo; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3414, 3367 (N-H), 2945, 2868 (C-H), 1611, 1509, 1464 (C=C), 1250, 912 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 6,70 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 3,21 (2H, *s*), 1,21 (3H, *m*), 1,07 (18H, *d*, $J = 7,0$ Hz).

3,5-Dibromo-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (17)



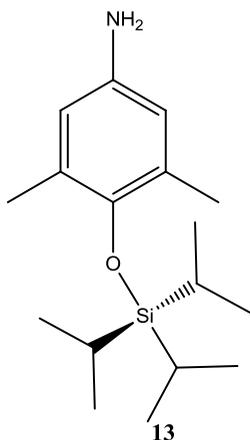
Para a síntese deste composto, adotou-se a metodologia já descrita (Ischay; Lu e Yoon, 2010).

Em um balão de 100 mL de fundo redondo foram adicionados sequencialmente sob agitação o 4-amino-2,6-dibromofenol (0,7 g, 2,6 mmol), imidazol (0,53 g, 7,80 mmol) e 5 mL de DMF. Em seguida adicionou-se o TIPS-Cl (0,67 mL, 3 mmol). A reação ficou sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio por 8 h a 36 °C. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (3:1). Ao término da reação, adicionou-se água, a fase aquosa foi extraída duas vezes com *n*-hexano e os

extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO_4 anidro e filtrados. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a purificação foi feita por cromatografia em coluna usando sílica gel e *n*-hexano:acetato de etila (3:1) como eluente.

Rendimento: 63%, sólido marrom-claro; p.f. obtido: 77 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3429, 3353 (N-H), 2943, 2864 (C-H), 1601, 1468 (C=C), 1242, 883 $\text{Si}(\text{CH}_3)_n$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 6,81 (2H, *s*), 3,44 (2H, *s*), 1,51 (3H, *m*), 1,13 (18H, *d*, $J = 7,8$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 143,85, 141,28, 119,25, 115,87, 18,08, 14,36; Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{NOSi}$, teórico $m/z = 424,0125$, exp $m/z = 424,0127$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,5-Dimetil-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (13)



Nesta síntese, utilizou-se a metodologia já descrita (Ikawa *et al.*, 2004), que relata solventes que não causaram a clivagem da ligação silil éter através da hidrogenação catalítica.

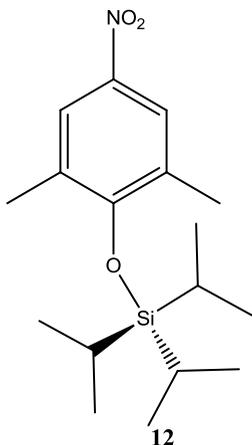
Em um balão de 100 mL de fundo redondo equipado com tampa de borracha, sob agitação, adicionou-se 0,02 g Pd/C (10% em mol), em 3 mL de THF seco. Utilizou-se uma bexiga contendo hidrogênio, que foi conectada a uma seringa com agulha. A agulha foi inserida na borracha e iniciou-se o borbulhamento de hidrogênio no balão para remover o ar, por um período de 2 minutos. Em seguida, adicionou-se o (2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)triisopropilsilano

(0,2 g, 0,62 mmol). A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (3:1). Ao término da reação, após 8 h, filtrou-se a solução em papel de filtro quantitativo faixa azul, lavando-se com *n*-hexano. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a purificação foi feita por cromatografia em coluna usando sílica gel e *n*-hexano:acetato de etila (3:1) como eluente.

Rendimento: 89%, sólido amarelo pálido; p.f. obtido: 50 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3392, 3316 (N-H), 2943, 2866 (C-H), 1621, 1487 (C=C), 1232, 885 Si(CH₃)_n; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6,32 (2H, *s*), 2,17 (6H, *s*), 1,28 (3H, *m*), 1,10 (18H, *d*, *J* = 7,4 Hz);

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 145,95, 139,07, 128,24, 115,49, 17,71, 17,60, 13,84;

Espectro de Massa: HRMS, C₁₇H₃₂NOSi, teórico *m/z* = 294,2248, exp *m/z* = 294,22476 [M+H]⁺.

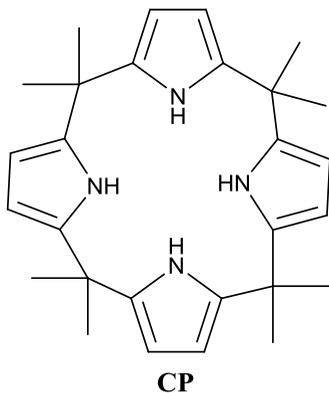
(2,6-Dimetil-4-nitrofenoxi)trisiopropililano (12)

A metodologia adotada nesta síntese é a mesma descrita anteriormente (Ischay; Lu e Yoon, 2010).

Em um balão de 100 mL de fundo redondo foram adicionados sequencialmente sob agitação o 4-nitro-2,6-dimetilfenol (0,40 g, 2,40 mmol), imidazol (0,49 g, 7,20 mmol) e 5 mL de DMF seca. Em seguida adicionou-se o TIPS-Cl (0,57 mL, 2,64 mmol). A temperatura da reação foi mantida a 36 °C, sendo a reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente hexano:acetato de etila (4:1). Ao término da reação, após 24 h, adicionou-se água, a fase aquosa foi extraída duas vezes com hexano e os extratos orgânicos combinados foram secos com

NaSO₄ anidro e filtrados. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a purificação foi feita por cromatografia em coluna usando sílica gel e hexano:acetato de etila (4:1) como eluente.

Rendimento: 75%, sólido branco; p.f. obtido: 58 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2945, 2870 (C-H), 1589, 1471 (C=C), 1513, 1336 (N=O), 1232, 871 Si(CH₃)_n; RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ /ppm: 7,93 (2H, *s*), 2,37 (6H, *s*), 1,41 (3H, *m*), 1,15 (18H, *d*, *J* = 7,4 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, acetona-*d*₆) δ /ppm: 160,25, 130,33, 124,96, 18,43, 18,22, 18,05, 14,95; Espectro de Massa: HRMS, C₁₇H₃₀NO₃Si, teórico *m/z*= 324,1989 exp *m/z*= 324,1986 [M+H]⁺ e 346,1799 [M+H+Na]⁺.

Síntese do meso-octametilcalix[4]pirrol (CP)

O CP foi sintetizado através da adaptação de procedimentos descritos na literatura (Brown; Hutchinson e Mackinnon, 1971; Rothmund e Gage, 1955). Primeiramente o pirrol foi destilado e posteriormente utilizado na reação. Uma solução de (3,1 mL, 44,7 mmol) de pirrol em etanol absoluto foi colocada em um balão de 3 bocas em banho de gelo, acoplado a um

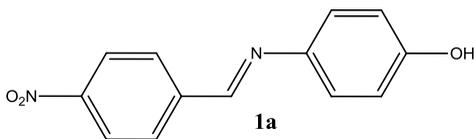
condensador de refluxo. Adicionaram-se, gota a gota, (0,2 mL, 1,87 mmol) de ácido trifílico (CF₃SO₃H) sobre a solução em agitação, durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se acetona (3,3 mL, 44,7 mmol) sobre a solução. Ao final da adição formou-se um precipitado branco e a agitação foi interrompida. Repetiu-se o banho de gelo e deixou-se a mistura reacional em repouso por uma hora. O sólido branco foi triturado com etanol e filtrado a vácuo. Recristalizou-se o produto três vezes em uma mistura de etanol com acetona 1:1 (v/v).

Rendimento: 47,5%, sólido branco; p.f. obtido: 298 °C, lit. 296 °C (Brown; Hutchinson e Mackinnon, 1971); IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3443 (N-H), 2972, 2933, 2870 (C-H), 1579, 1505, 1448, 1413 (C-C e C-N); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 9,26 (4H, s) 5,67 (8H, d, J = 2,2 Hz), 1,49 (24H, s).

7.3 PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS (E)-4-[(4-NITROBENZILIDENO)AMINO]FENÓIS E SEUS ANÁLOGOS SILILADOS

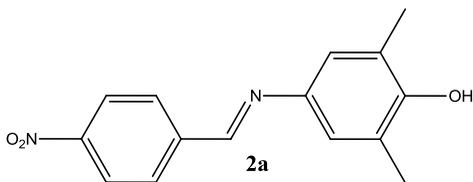
Em um béquer de 25 mL foram adicionados o 4-nitrobenzaldeído (0,5 g, 3,03 mmol), e as respectivas aminas (3,03 mmol), etanol ou metanol anidro (5 mL). O conteúdo do béquer foi aquecido lentamente com agitação até a solubilização dos reagentes. Em seguida, acrescentou-se 1 gota de ácido acético e a mistura reacional foi agitada por 2-4 h. Os produtos precipitaram no meio reacional e foram filtrados a vácuo, lavados com etanol gelado e recristalizados.

(E)-4-[(4-Nitrobenzilideno)amino]fenol (1a)



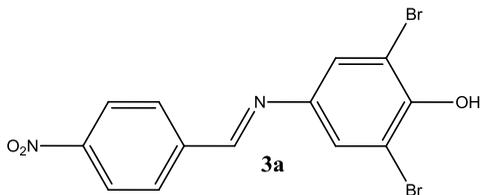
Recristalização: metanol.
Rendimento: 52%, sólido amarelo-alaranjado; p.f. obtido: 168,8 °C, lit. 176 °C (Kaya, 2006); IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3445 (O-H),

3070 (C-H), 1597 (C=N), 1626, 1579, 1442 (C=C), 1509, 1338 (N=O), 1262 (C-O); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,57 (1H, s) 8,31 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,22 (1H, s).

(E)-2,6-Dimetil-4-[(4-nitrobenzilideno)amino]fenol (2a)

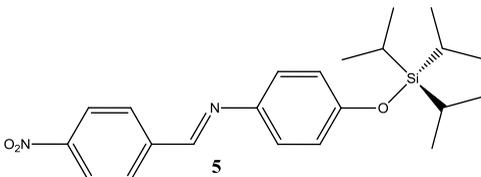
Recristalização: etanol.
 Rendimento: 70%, sólido vermelho; p.f. obtido: 140-141 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3192 (OH), 2951, 2921 (C-H), 1597 (C=N), 1656, 1481 (C=C), 1515, 1338

(N=O), 1228 (C-O); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 8,78 (1H, *s*), 8,51 (1H, *s*), 8,33 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 8,12 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (2H, *s*), 2,19 (6H, *s*); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 154,49, 153,16, 148,27, 142,23, 141,530, 128,99, 124,93, 123,97, 121,48, 16,72; Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, teórico $m/z = 271,1077$, exp $m/z = 271,1073$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-2,6-Dibromo-4-[(4-nitrobenzilideno)amino]fenol (3a)

Recristalização: 3 vezes em etanol/acetato de etila 1:1.
 Rendimento: 50%, sólido marrom; p.f. obtido: 179-180 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3451 (OH), 3112, 3088 (C-H), 1595

(C=N), 1617, 1464 (C=C), 1511, 1342 (N=O), 1238 (C-O); RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ/ppm : 8,86 (1H, *s*), 8,73 (1H, *s*), 8,38 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 8,22 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 7,65 (2H, *s*); RMN de ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ/ppm : 159,21, 150,69, 150,21, 145,45, 142,49, 130,40, 126,39, 124,68, 111,72; Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$, teórico $m/z = 400,8955$, exp $m/z = 400,8952$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

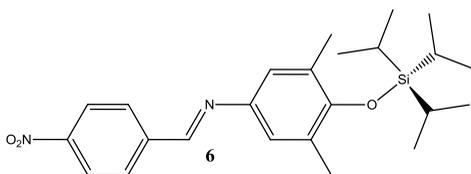
(E)-N-(4-Nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (5)

Recristalização: etanol.
 Rendimento: 50%, sólido amarelo claro; p.f. obtido: 62-63 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2941, 2864 (C-H), 1600 (C=N), 1636,

1501, (C=C), 1522, 1341 (N=O), 1260, 909 Si(CH $_3$) $_3$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ/ppm : 8,56 (1H, *s*), 8,30 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 8,04 (2H, *d*,

$J = 8,6$ Hz), 7,23 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 1,27 (3H, *m*), 1,11 (18H, *d*, $J = 7,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 154,76, 148,92, 143,77, 141,94, 129,03, 123,96, 122,49, 120,54, 104,97, 17,88, 12,63. Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, teórico $m/z = 399,2098$, exp $m/z = 399,2092$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

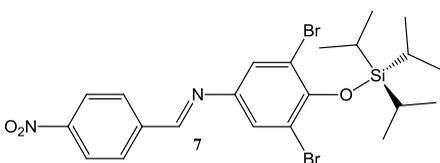
(*E*)-3,5-Dimetil-*N*-(4-nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (6)



Recristalização: etanol.
Rendimento: 60%, sólido amarelo ouro; p.f. obtido: 135-136 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2923, 2866 (C-H), 1599 (C=N), 1634, 1479 (C=C), 1522, 1342 (N=O),

1246, 883 (Si(CH₃)_n), 1234 (C-O). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8,56 (1H), 8,30 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 8,03 (2H, *d*, $J = 8,6$ Hz), 6,98 (2H, *s*), 2,29 (6H, *s*), 1,33 (3H, *m*), 1,12 (18H, *d*, $J = 7,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 154,47, 153,40, 148,84, 143,31, 142,09, 128,99, 128,93, 123,95, 121,71, 104,97, 17,98, 14,22. Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, teórico $m/z = 427,2411$, exp $m/z = 427,2412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*E*)-3,5-Dibromo-*N*-(4-nitrobenzilideno)-4-[(triisopropilsilil)oxi]anilina (7)



Recristalização: etanol/acetona 2:1. Rendimento: 60%, sólido amarelo claro; p.f. obtido: 162-163 °C; IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2943, 2866 (C-H), 1601 (C=N), 1634,

1456 (C=C), 1522, 1342 (N=O), 1295, 885 Si(CH₃)_n. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8,52 (1H, *s*), 8,32 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 8,03 (2H, *d*, $J = 9,0$ Hz), 7,48 (2H, *s*), 1,57 (3H, *m*), 1,15 (18H, *d*, $J = 7,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 157,44, 151,01, 149,70, 145,04, 141,42, 129,71, 125,88, 124,37, 116,42, 18,36, 14,77. Espectro de Massa: HRMS, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, teórico $m/z = 557,0290$, exp $m/z = 557,0284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

POTENCIAIS DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO

7.4.1 Estudo dos compostos **1a**, **5**, **6** e **7** com os ânions

Inicialmente preparou-se uma solução estoque de cada composto na concentração de $1,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ em acetona seca. Destas soluções retirou-se uma pequena alíquota, deixou-se evaporar o solvente e posteriormente diluiu-se em CH₃CN para **1a**, **5**, **6** e **7** e em meio aquoso micelar de CTABr (pH 8,0) para **7**, resultando em uma concentração final de $\approx 10^{-5}$ mol L⁻¹. Estas soluções foram usadas para preparar a solução de cada ânion na forma de sais de tetra-*n*-butilamônio em CH₃CN ou sais de sódio e potássio para o meio micelar (HSO₄⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻, CN⁻, CH₃COO⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻ e S²⁻) em uma concentração de $\approx 10^{-4}$ - 10^{-3} mol L⁻¹. Foi verificado primeiramente através da detecção visual qual ou quais ânions provocou alguma mudança perceptível de coloração na solução de cada composto. Após, fotografias digitais foram tiradas e os espectros de UV-vis a 25 °C foram registrados para cada solução e os valores de absorbância foram anotados nos valores de λ_{\max} .

Posteriormente, foram adicionadas pequenas quantidades de água à solução dos compostos em CH₃CN para avaliar a possibilidade de uma seletividade entre os ânions para os quais foram obtidas mudanças de coloração. Para os estudos quantitativos foram realizadas as titulações conforme a seção 7.4.2.

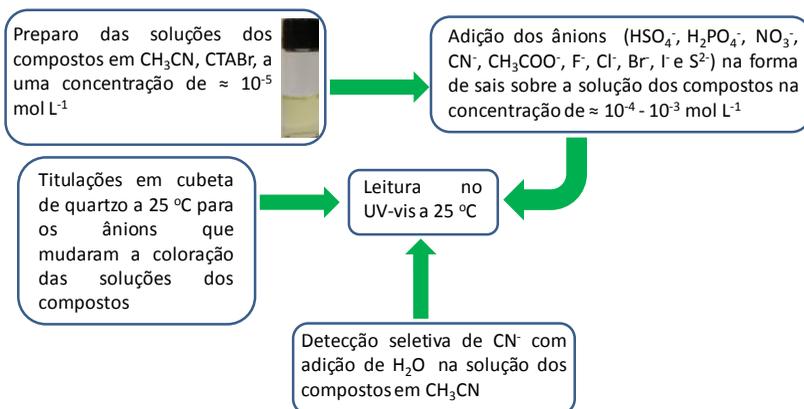
7.4.2 Titulações espectrofotométricas

Os experimentos de titulação foram realizados com os ânions que mudaram a cor das soluções dos compostos (**1a**, **5**, **6** e **7**). As soluções foram preparadas conforme a seção 7.4.1. Foi adicionado 1,0 mL da solução de cada ânion em um frasco pequeno de vidro fechado com tampa de borracha e vedado com parafilme. Após, adicionou-se um volume de $\pm 1,2$ mL da solução do composto na cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico com determinação da respectiva massa na balança analítica. A cubeta foi fechada com septo de borracha e vedada com parafilme. Em seguida, obteve-se o espectro de UV-vis a 25 °C. A primeira leitura sempre foi realizada para a solução a ser titulada (na cubeta), sem a adição do ânion. Posteriormente, por meio de microseringa foram adicionadas alíquotas da solução do ânion à solução no interior da cubeta, fizeram-se os espectros e os valores das absorbâncias foram coletados para os respectivos valores de λ_{\max} de cada composto. O procedimento foi repetido até se observar que a adição do

ânion não provocou mais mudança nos valores de absorbância. Os dados coletados serviram para a construção das curvas de titulações com absorbância em função da concentração do ânion.

A Figura 73 ilustra de forma geral o que foi descrito anteriormente.

Figura 73. Ensaios experimentais do estudo dos ânions com os compostos **1a**, **5**, **6**, **7** em CH_3CN e **7** em CTABr.



7.4.3 Experimentos de RMN de ^1H dos compostos **1a**, **2a**, **3a**, **5**, **6** e **7** com F^- e CN^- em CD_3CN

Mediu-se a massa de 6,0 mg de cada composto em uma balança analítica em um tubo de RMN e adicionou-se CD_3CN (0,6 mL) em cada tubo. As concentrações dos compostos corresponderam a: **1a** ($4,1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), **5** ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), **2a** ($3,7 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), **6** ($2,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), **3a** ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e **7** ($1,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$). Posteriormente, alíquotas de uma solução estoque de $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ dos ânions F^- e CN^- na forma de sais de tetra-*n*-butilamônio foram adicionadas aos tubos contendo os compostos e os espectros de RMN de ^1H foram obtidos após 3 min à temperatura de 25°C .

7.4.4 Interação dos compostos **1a** e **4b** com o CP na montagem de um quimiossensor por ensaio de competição

A solução estoque dos compostos **1a** e **4a** foi feita conforme descrito anteriormente. Preparou-se uma solução dos compostos na concentração de $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, que foram desprotonadas com uma pequena quantidade de hidróxido de tetra-*n*-butilamônio. Estas soluções foram utilizadas para preparar a solução estoque do **CP** na concentração de $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. A solução do **CP** foi utilizada para titular a solução de **1b** e **4b** em uma cubeta de quartzo termostatizada a 25 °C, fechada com septo de borracha para evitar a volatilização do solvente e a entrada de água no sistema. Os espectros de UV-vis foram obtidos após cada adição da solução do **CP** e os valores de absorbância foram registrados para o λ_{max} da formação do complexo. Após este estudo, se os resultados foram favoráveis, ou seja, ocorreu a formação do complexo entre **CP** e o fenolato, as soluções dos complexos foram estudadas com os ânions, conforme experimento já descrito nas seções 7.4.1 e 7.4.2. A única diferença esteve no preparo das soluções dos ânions, pois os mesmos foram preparados com as soluções estoques dos complexos.

7.4.5 Determinação das estequiometrias e constantes de ligação

Os experimentos para determinação da estequiometria foram realizados pelo método da variação contínua (método de Job) e o método da razão molar (Hirose, 2007).

Para o método de Job, preparou-se uma série de 10 balões volumétricos de 5 mL, aos quais foram adicionados volumes (0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5) do composto **1a** ($6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) e completados para 5 mL com a solução de CN⁻ ($7,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), sendo os estudos realizados a 25 °C. As absorbâncias foram coletadas no λ_{max} de 547 nm. A seguir, foi montado um gráfico da absorbância como uma função de $n_{\text{CN}^-} / n_{\text{1a}} + n_{\text{CN}^-}$.

A constante de ligação do composto **1a** com os ânions e **CP** foram obtidas através de modelos matemáticos de Connors (Connors, 1987) e Benesi-Hildebrand (Benesi e Hildebrand, 1949) por regressão linear e não linear utilizando o programa ORIGIN 6.1®.

7.4.6 Determinação dos valores de pK_a para os compostos 1a, 2a e 3a

Preparou-se uma solução estoque para cada composto **1a**, **2a** e **3a** na concentração de 1×10^{-2} mol L⁻¹ em acetona seca. Alíquotas destas

soluções foram retiradas e adicionadas em frascos de vidro, as concentrações destas alíquotas foram correspondentes a $\approx 10^{-5}$ mol L⁻¹, após, adicionou-se água destilada em diferentes valores de pH, ajustados com KOH (0,1 mol L⁻¹) ou HCl (0,1 mol L⁻¹), numa faixa em torno de pH 3-14. Os espectros de UV-vis a 25 °C foram registrados para cada solução e os valores de absorvância foram anotados nos respectivos valores de λ_{max} de cada composto, sendo estes valores graficados como uma função do pH. Os dados foram ajustados usando uma equação sigmoideal e os valores de pK_a foram estimados para cada composto. Cabe advertir que foi necessário fazer a leitura das soluções rapidamente em pH ácido, pois as iminas são facilmente hidrolisadas nessa condição experimental.

Para a determinação do pK_a de **3a** em meio aquoso micelar de CTABr, procedeu-se da mesma maneira, a diferença ocorreu no uso da solução aquosa contendo o surfactante [*c* CTABr]= $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹].

7.4.7 Determinação do limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ)

O segmento linear da curva de titulação normalizada foi utilizado para calcular os valores de LD e LQ. Após o ajuste linear dos dados experimentais, LD e LQ foram obtidos de acordo com o procedimento descrito na literatura, usando-se as equações (9) e (10) (Isaad; El Achari e Malek, 2013; Skoog *et al.*, 2006; Zhu *et al.*, 2008):

$$\text{LD} = 3 \times Sb_1 / S \quad (9)$$

$$\text{LQ} = 10 \times Sb_1 / S \quad (10)$$

sendo *Sb*₁ o desvio padrão do coeficiente linear da curva de calibração e *S* o coeficiente angular da curva de calibração.

7.4.8 Estudos cinéticos dos compostos **5**, **6** e **7** em CH₃CN, CH₃CN/H₂O e meio aquoso micelar de CTABr

Todas as corridas cinéticas foram realizadas assegurando-se condições de *pseudoprimeira* ordem fixando-se a concentração dos compostos **5** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), **6** e **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) e variando a concentração dos ânions. Primeiramente, preparou-se uma solução estoque dos compostos, conforme descrito na seção 7.4.1. Alíquotas das soluções estoque dos compostos foram adicionadas em uma cubeta de quartzo hermeticamente vedada contendo 2 mL de CH₃CN ou

CH₃CN/H₂O, correspondendo à concentração dos compostos. Deixou-se alcançar o equilíbrio térmico a 25 °C usando-se um banho termostatizado, e diferentes volumes da solução estoque dos ânions, preparada com a solução dos compostos, foram adicionados à cubeta. As reações foram iniciadas e os dados cinéticos foram coletados em intervalos de tempo. As reações foram monitoradas através da mudança de absorvância (A_t) nos respectivos valores de λ_{\max} para cada composto como uma função do tempo (t) da reação. Os valores de k_{obs} foram calculados pela Equação 8 (Cox, 1994).

O mesmo procedimento experimental foi adotado para os estudos cinéticos do composto 7 com CN⁻ em meio aquoso micelar de CTABr. Entretanto, a solução do composto 7 ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) e de KCN ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) foram preparadas em meio aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) nos diferentes valores de pH, iguais a 8,0, 8,8, 10,0 e 11. As reações foram monitoradas através da mudança nos valores de absorvância (A_t) em 474 nm como uma função do tempo (t). O tempo de meia vida ($t_{1/2}$) para as reações de *pseudoprimeira* ordem foi calculado pela seguinte expressão: $t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{obs}}$.

7.4.9 Teste da estabilidade do composto 7 em meio aquoso e micelar

Primeiramente, prepararam-se 5 mL de uma solução do composto 7 na concentração de $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ em meio aquoso micelar de CTABr ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) e meio aquoso, ambas em pH ajustado para 8,0. Após, adicionou-se um volume de $\pm 1,2$ mL da solução do composto à cubeta de quartzo, que foi devidamente vedada. Em seguida, foram feitas várias leituras durante intervalos de tempo no espectro de UV-vis a 25 °C e os valores de absorvância foram anotados no λ_{\max} de 474 nm para o meio micelar e em 428 nm para o meio aquoso como uma função do tempo.

7.4.10 Detecção de CN⁻ em plasma de sangue humano

Uma amostra de sangue foi coletada com o ácido etilendiaminotetra-acético (EDTA) de um voluntário não fumante. Em seguida, foi adicionado KCN, $c(\text{CN}^-) = 10$ mmol L⁻¹ e 80 mmol L⁻¹, em dois frascos de plástico contendo 1 mL de sangue cada, sendo centrifugados subsequentemente a 1500 rotações por minuto (rpm), durante 10 minutos à temperatura ambiente para remover os

componentes celulares (Gaw *et al.*, 2008). Após a centrifugação, três alíquotas de plasma de 10, 20 e 60 μL foram adicionadas em uma cubeta de quartzo hermeticamente fechada contendo a solução do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em 2 mL de CTABr ($2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) em pH 8,0. 20 minutos depois, os espectros de UV-vis foram obtidos para cada alíquota e a absorbância foi lida em 474 nm. A concentração de CN^- no plasma foi calculada usando a curva de titulação de **7** em meio micelar, pH 8,0 com KCN, seção 7.4.2.

7.5 TRATAMENTO DOS RESÍDUOS DE CIANETO

Os resíduos contendo CN^- foram tratados conforme procedimento disponível na literatura, adicionando-se ao resíduo NaOH a 10% ($2,5 \text{ mol L}^{-1}$) e alvejante doméstico (Armour, 2003).

CAPÍTULO 8

8 CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS

Os precursores e os compostos finais foram sintetizados e devidamente caracterizados.

O composto **1a** foi utilizado em uma estratégia do tipo ácido-base em CH_3CN com 1,4 % (v/v) de água, obtendo-se uma alta seletividade para o ânion CN^- em relação às outras espécies aniônicas testadas. Posteriormente, utilizou-se o complexo formado entre **CP** e **1b** em um ensaio de competição, sendo possível detectar seletivamente o ânion F^- em meio CH_3CN .

Os quimiodosímetros cromogênicos (**5-7**) detectaram seletivamente os ânions F^- e/ou CN^- através do uso de **CP** e de Cu(I) . Além disso, os estudos cinéticos demonstraram a maior reatividade do composto **7** em relação aos compostos **5** e **6**, frente aos diferentes nucleófilos. Em seguida, o quimiodosímetro **7** mostrou-se eficiente em sistema aquoso micelar de CTABr na detecção altamente seletiva de CN^- em plasma de sangue humano.

Os estudos aqui apresentados podem servir para outras pesquisas que levem às condições experimentais de detecção cada vez mais práticas e seletivas. As mudanças estruturais dos compostos e o planejamento das diferentes estratégias para a detecção dos ânions foram de suma importância para melhorar a eficiência dos dispositivos ópticos de detecção.

O trabalho desenvolvido contribui para o aprimoramento na área de detecção de espécies aniônicas, seja para diagnósticos clínicos ou de materiais e substâncias empregadas na indústria, com destaque para a farmacêutica e de alimentos. Com isso, para que uma técnica analítica supramolecular possa ser viabilizada, um conjunto de diferentes aspectos deve ser levado em consideração, como por exemplo, as propriedades dos ânions relacionadas com a sua geometria, a basicidade e a nucleofilicidade, as diferentes interações dos dispositivos ópticos com os analitos, bem como a interferência do meio para o analito ser identificado.

Futuramente dispositivos ópticos similares ao quimiodosímetro **7** serão sintetizados com a mudança da ponte conjugada $-\text{C}=\text{N}-$ para $-\text{C}=\text{C}-$ e $-\text{N}=\text{N}-$, com o objetivo de avaliar a potencialidade dos mesmos como quimiodosímetros aniônicos.

Observou-se também que os compostos fenólicos apresentaram solvatocromismo, sendo possível estudar essas propriedades

futuramente para avaliar seus comportamentos em solventes de diferentes polaridades.

REFERÊNCIAS

ÁBALOS, T. *et al.* Surfactant-assisted chromogenic sensing of cyanide in water. **New Journal of Chemistry**, v. 33, n. 8, p. 1641-1645, 2009.

ABNT. **NBR-13737-Água - Determinação de fluoreto - Método colorimétrico Spadns, visual de alizarina e eletrodo de íon específico**. ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas 1996.

ABNT. **NBR-12642-Água - Determinação de cianeto total - Métodos colorimétrico e titulométrico**. ABNT-Associação Brasileira de Normas Técnicas 1999.

AMENDOLA, V. *et al.* Anion Receptors Containing -NH Binding Sites: Hydrogen-Bond Formation or Neat Proton Transfer? **Chemistry – A European Journal**, v. 11, n. 1, p. 120-127, 2005.

ANSLYN, E. V. Synthetic receptors as sensors. **Tetrahedron**, v. 60, n. 49, p. 11055-11056, 2004.

ANSLYN, E. V. Supramolecular Analytical Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 687-699, 2007.

ARMOUR, M. A. **Hazardous Laboratory Chemicals Disposal Guide**. Lewis Publishers, 2003.

ARRUDA, A. O. *et al.* Effect of 5% fluoride varnish application on caries among school children in rural Brazil: a randomized controlled trial. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 40, n. 3, p. 267-276, 2012.

BAO, X. e ZHOU, Y. Synthesis and recognition properties of a class of simple colorimetric anion chemosensors containing OH and CONH groups. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 147, n. 2, p. 434-441, 2010.

BELLAMY, F. D. e OU, K. Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 8, p. 839-842, 1984.

BELTRÁN-MARTINAVARRO, B. *et al.* Development and validation

of a micellar liquid chromatography-based method to quantify melamine in swine kidney. **Food Control**, v. 46, n. 0, p. 168-173, 2014.

BENESI, H. A. e HILDEBRAND, J. H. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. **Journal of the American Chemical Society**, v. 71, n. 8, p. 2703-2707, 1949.

BENTO, A. P. e BICKELHAUPT, F. M. Nucleophilic Substitution at Silicon (SN2@Si) via a Central Reaction Barrier. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 6, p. 2201-2207, 2007.

BERTONCINI, C. R. A. *et al.* Effect of 1-butanol upon Sn2 reactions in cationic micelles. A quantitative treatment. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 15, p. 5875-5878, 1990.

BLACKLEDGE, W. C. *et al.* New Facile Method to Measure Cyanide in Blood. **Analytical Chemistry**, v. 82, n. 10, p. 4216-4221, 2010.

BLAS, J. R. *et al.* Theoretical Study of Anion Binding to Calix[4]pyrrole: the Effects of Solvent, Fluorine Substitution, Cosolute, and Water Traces. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 43, p. 12796-12805, 2002.

BOIOCCHI, M. *et al.* Nature of Urea-Fluoride Interaction: Incipient and Definitive Proton Transfer. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 50, p. 16507-16514, 2004.

BOIOCCHI, M. *et al.* Anion-Induced Urea Deprotonation. **Chemistry – A European Journal**, v. 11, n. 10, p. 3097-3104, 2005.

BOLARINWA, I. F.; ORFILA, C. e MORGAN, M. R. A. Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. **Food Chemistry**, v. 152, n. 0, p. 133-139, 2014.

BORDWELL, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. **Accounts of Chemical Research**, v. 21, n. 12, p. 456-463, 1988.

BOSCH, E. *et al.* Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. 2. Effect of temperature on the ET(30) polarity parameter of dipolar hydrogen bond acceptor-hydrogen bond donor

mixtures. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 9, n. 6, p. 403-410, 1996.

BROWN, W. H.; HUTCHINSON, B. J. e MACKINNON, M. H. The Condensation of Cyclohexanone with Furan and Pyrrole. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 49, n. 24, p. 4017-4022, 1971.

BUNTON, C. A. e MOFFATT, J. R. Micellar reactions of hydrophilic ions: a coulombic model. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 89, n. 20, p. 4166-4169, 1985.

BUNTON, C. A. *et al.* Ion binding and reactivity at charged aqueous interfaces. **Accounts of Chemical Research**, v. 24, n. 12, p. 357-364, 1991.

CALDERÓN-ORTIZ, L. K. *et al.* Hydroxythiazole-Based Fluorescent Probes for Fluoride Ion Detection. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 13, p. 2535-2541, 2012.

CAMINATI, W. *et al.* Weak CH...F Bridges and Internal Dynamics in the CH₃F-CHF₃ Molecular Complex. **Angewandte Chemie**, v. 117, n. 25, p. 3908-3912, 2005.

CAMIOLO, S. e GALE, P. A. Fluoride recognition in 'super-extended cavity' calix[4]pyrroles. **Chemical Communications**, n. 13, p. 1129-1130, 2000.

CATE, D. M. *et al.* Recent Developments in Paper-Based Microfluidic Devices. **Analytical Chemistry**, v. 87, n. 1, p. 19-41, 2014.

CERETTA, T. Perícia confirma que espuma da Kiss liberou cianeto durante incêndio. **Globo**, 2013. Disponível em: < <http://g1.globo.com/rs/rio-grande-do-sul/noticia/2013/03/pericia-confirma-que-espuma-da-kiss-liberou-cianeto-durante-incendio.html> >.

CHEN, C.-H. e LEUNG, M.-K. The nature of 6,6'-bis(triphenylamine) substituted BINOL as chromophoric and fluorogenic hybrid chemosensor for selective fluoride detection. **Tetrahedron**, v. 67, n. 21, p. 3924-3935, 2011.

CHEN, H. *et al.* Two new fluorescence turn-on chemosensors for cyanide based on dipyriddyamine and aurone moiety. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 199, n. 0, p. 115-120, 2014.

CHEN, Y. *et al.* Temperature dependence of the inclusion–dissociation behavior of the inclusion complexes between cationic substituted 3H-indoles and β -cyclodextrin: Design of a novel type of semi-rotaxane. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 173, n. 1, p. 42-50, 2005.

CHENG, X. *et al.* “Reactive” probe for fluoride: “Turn-on” fluorescent sensing in aqueous solution and bioimaging in living cells. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 199, n. 0, p. 54-61, 2014.

CHOI, A. L. *et al.* Developmental Fluoride Neurotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 10, p. 1362-1368, 2012.

CHOI, A. L. *et al.* Association of lifetime exposure to fluoride and cognitive functions in Chinese children: A pilot study. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 47, n. 0, p. 96-101, 2015.

CIARDI, M.; GALÁN, A. e BALLESTER, P. Tetra-phosphonate Calix[4]pyrrole Cavitands as Multitopic Receptors for the Recognition of Ion Pairs. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 5, p. 2047-2055, 2015.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N. e WARREN, S. **Organic Chemistry**. OUP Oxford, 2012.

COETZEE, J. F. Ionic Reactions in Acetonitrile. In: (Ed.). **Progress in Physical Organic Chemistry**: John Wiley & Sons, Inc., 2007. p.45-92.

COLEMAN, C. A. e MURRAY, C. J. Hydrogen bonding between N-pyridinium phenolate and O-H donors in acetonitrile. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 13, p. 3578-3582, 1992.

CONNORS, K. A. **Binding constants: the measurement of molecular complex stability**. J. Wiley & Sons, 1987.

CORRIU, R. J. P. e HENNER, B. J. L. Mechanism of nucleophilic substitution at silicon: kinetic evidence on the slow formation of a pentacoordinate silicon intermediate. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 102, n. 4, p. 407-416, 1975.

COX, B. G. **Modern Liquid Phase Kinetics**. Oxford University Press, 1994.

COX, B. G. **Acids and Bases: Solvent Effects on Acid-Base Strength**. OUP Oxford, 2013.

CZARNIK, A. W. **Fluorescent chemosensors for ion and molecule recognition**. American Chemical Society, 1993.

DA SILVA, D. C. *et al.* Solute–solvent and solvent–solvent interactions in the preferential solvation of Brooker's merocyanine in binary solvent mixtures. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 15, n. 7, p. 420-427, 2002.

DANIL DE NAMOR, A. F. e SHEHAB, M. Selective Recognition of Halide Anions by Calix[4]pyrrole: A Detailed Thermodynamic Study. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 26, p. 6462-6468, 2003.

DRUZHININ, A. A. *et al.* Spectrophotometric determination of cyanide by chromogenic disulfide in water using micellar catalysis. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 65, n. 7, p. 704-706, 2010.

ECKERT, F. *et al.* Prediction of acidity in acetonitrile solution with COSMO-RS. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 5, p. 799-810, 2009.

ELSAIED, S. *et al.* An Instantaneous and Highly Selective Chromofluorogenic Chemodosimeter for Fluoride Anion Detection in Pure Water. **ChemistryOpen**, v. 2, n. 2, p. 58-62, 2013.

ERBIL, H. Y. **Surface Chemistry of Solid and Liquid Interfaces**. Wiley, 2006.

FAIBISH, D.; OTT, S. M. e BOSKEY, A. L. Mineral changes in osteoporosis - A review. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 443, p. 28-38, 2006.

FERRARI, L. A. *et al.* Hydrogen cyanide and carbon monoxide in blood of convicted dead in a polyurethane combustion: a proposition for the data analysis. **Forensic Science International**, v. 121, n. 1–2, p. 140-

143, 2001.

FURTADO, J. L. B. *et al.* Cianeto em tiquiras: riscos e metodologia analítica. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 27, p. 694-700, 2007.

GALE, P. A. e QUESADA, R. Anion coordination and anion-templated assembly: Highlights from 2002 to 2004. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 23-24, p. 3219-3244, 2006.

GALE, P. A.; JONATHAN, L. S. e VLADIMÍR, K. Calixpyrroles. **Chemical Communications**, n. 1, p. 1-8, 1998.

GALE, P. A. *et al.* A colourimetric calix[4]pyrrole-4-nitrophenolate based anion sensor. **Chemical Communications**, n. 18, p. 1851-1852, 1999.

GAW, A. *et al.* **Clinical Biochemistry: An Illustrated Colour Text**. Churchill Livingstone, 2008.

GLEISNER, H. *et al.* A fast and accurate method for the determination of total and soluble fluorine in toothpaste using high-resolution graphite furnace molecular absorption spectrometry and its comparison with established techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, n. 5, p. 1040-1046, 2011.

GOMEZ, D. E. *et al.* Urea vs. thiourea in anion recognition. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 8, p. 1495-1500, 2005.

GRONERT, S. Theoretical studies of proton transfers. 1. The potential energy surfaces of the identity reactions of the first- and second-row non-metal hydrides with their conjugate bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 22, p. 10258-10266, 1993.

HAMEL, J. A Review of Acute Cyanide Poisoning With a Treatment Update. **Critical Care Nurse**, v. 31, n. 1, p. 72-82, 2011.

HANCU, G. *et al.* Simultaneous separation of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin by micellar electrokinetic chromatography. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, p. 1889-1894, 2012.

HEYING, R. S. *et al.* A novel strategy for chromogenic chemosensors

highly selective toward cyanide based on its reaction with 4-(2,4-dinitrobenzylideneamino)benzenes or 2,4-dinitrostilbenes. **Spectrochim. Acta Part A**, v. 136, Part C, n. 0, p. 1491-1499, 2015.

HILL, Z. D. e MACCARTHY, P. Novel approach to Job's method: An undergraduate experiment. **Journal of Chemical Education**, v. 63, n. 2, p. 162, 1986.

HIROSE, K. Determination of Binding Constants. In: (Ed.). **Analytical Methods in Supramolecular Chemistry**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. p.17-54.

HOU, P. *et al.* An aqueous red emitting fluorescent fluoride sensing probe exhibiting a large Stokes shift and its application in cell imaging. **Chemical Communications**, v. 50, n. 3, p. 320-322, 2014.

HU, R. *et al.* A Rapid Aqueous Fluoride Ion Sensor with Dual Output Modes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 29, p. 4915-4918, 2010.

HUANG, Y.-C. *et al.* Coumarin dye-embedded semiconducting polymer dots for ratiometric sensing of fluoride ions in aqueous solution and bio-imaging in cells. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 37, p. 6188-6191, 2014.

IKAWA, T. *et al.* Solvent-modulated Pd/C-catalyzed deprotection of silyl ethers and chemoselective hydrogenation. **Tetrahedron**, v. 60, n. 32, p. 6901-6911, 2004.

ISAAD, J.; EL ACHARI, A. e MALEK, F. Bio-polymer starch thin film sensors for low concentration detection of cyanide anions in water. **Dyes and Pigments**, v. 97, n. 1, p. 134-140, 2013.

ISCHAY, M. A.; LU, Z. e YOON, T. P. [2+2] Cycloadditions by Oxidative Visible Light Photocatalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 25, p. 8572-8574, 2010.

JAMKRATOKE, M. *et al.* A Selective Spectrofluorometric Determination of Micromolar Level of Cyanide in Water Using Naphthoquinone Imidazole Boronic-Based Sensors and a Surfactant Cationic CTAB Micellar System. **Journal of Fluorescence**, v. 21, n. 3,

p. 1179-1187, 2011.

JO, H. Y. *et al.* A colorimetric Schiff base chemosensor for CN⁻ by naked-eye in aqueous solution. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 54, n. 0, p. 73-76, 2015.

JOHNSON, S. M. *et al.* Toward Optimization of the Linker Substructure Common to Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors Using Biochemical and Structural Studies†. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 20, p. 6348-6358, 2008.

JOVER, J.; BOSQUE, R. e SALES, J. Neural Network Based QSPR Study for Predicting pK_a of Phenols in Different Solvents. **QSAR & Combinatorial Science**, v. 26, n. 3, p. 385-397, 2007.

JUNG, H. S. *et al.* Coumarin-Cu(II) Ensemble-Based Cyanide Sensing Chemodosimeter. **Organic Letters**, v. 13, n. 19, p. 5056-5059, 2011.

KAMPE, S. *et al.* Survival from a lethal blood concentration of cyanide with associated alcohol intoxication. **Anaesthesia**, v. 55, n. 12, p. 1189-1191, 2000.

KAUR, K. *et al.* Chemodosimeters: An approach for detection and estimation of biologically and medically relevant metal ions, anions and thiols. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 256, n. 17-18, p. 1992-2028, 2012.

KAYA, I., CULHAOGLU, S. Synthesis, Characterization, Optimization Reaction Conditions, and Molecular Weight Distribution of Poly(4-(4-nitrobenzylideneamino)). **Iranian Polymer Journal**, v. 15, p. 487-495, 2006.

KE, B. *et al.* A fluorescent probe for rapid aqueous fluoride detection and cell imaging. **Chemical Communications**, v. 49, n. 25, p. 2494-2496, 2013.

KHAJEHSHARIFI, H. e SHEINI, A. A selective naked-eye detection and determination of cysteine using an indicator-displacement assay in urine sample. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 199, n. 0, p. 457-462, 2014.

KHAMIS, M. *et al.* Azo dyes interactions with surfactants.

Determination of the critical micelle concentration from acid–base equilibrium. **Dyes and Pigments**, v. 66, n. 3, p. 179-183, 2005.

KIM, S. Y. e HONG, J.-I. Dual signal (color change and fluorescence ON–OFF) ensemble system based on bis(Dpa-CuII) complex for detection of PPI in water. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 17, p. 1951-1953, 2009.

KIM, S. Y. *et al.* Fluorescent probe for detection of fluoride in water and bioimaging in A549 human lung carcinoma cells. **Chemical Communications**, v. 0, n. 31, p. 4735-4737, 2009.

KIM, T.-H. e SWAGER, T. M. A Fluorescent Self-Amplifying Wavelength-Responsive Sensory Polymer for Fluoride Ions. **Angewandte Chemie**, v. 115, n. 39, p. 4951-4954, 2003.

KOLTHOFF, I. M. e CHANTOONI, M. K. Intramolecular hydrogen bonding in monoanions of o-phthalic acid and the homologous oxalic acid series in acetonitrile. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 6, p. 1376-1381, 1975.

KOLTHOFF, I. M.; CHANTOONI, M. K. e BHOWMIK, S. Dissociation constants of uncharged and monovalent cation acids in dimethyl sulfoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 1, p. 23-28, 1968.

KOSSWIG, K. Surfactants. In: (Ed.). **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.

KUMAR, C. D. *et al.* Investigation of Anion– π Interactions Involving Thiophene Walls Incorporated Calix[4]pyrroles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 3, p. 1746-1753, 2015.

KUMAR, L.; MAHAJAN, T. e AGARWAL, D. D. An instant and facile bromination of industrially-important aromatic compounds in water using recyclable CaBr₂-Br₂ system. **Green Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 2187-2196, 2011.

KUMARI, N.; DEY, N. e BHATTACHARYA, S. Rhodamine based dual probes for selective detection of mercury and fluoride ions in water using two mutually independent sensing pathways. **Analyst**, v. 139, n.

10, p. 2370-2378, 2014.

KUMARI, N.; JHA, S. e BHATTACHARYA, S. An Efficient Probe for Rapid Detection of Cyanide in Water at Parts per Billion Levels and Naked-Eye Detection of Endogenous Cyanide. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 9, n. 3, p. 830-837, 2014.

KÜTT, A. *et al.* A Comprehensive Self-Consistent Spectrophotometric Acidity Scale of Neutral Brønsted Acids in Acetonitrile. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 7, p. 2829-2838, 2006.

KÜTT, A. *et al.* Equilibrium Acidities of Superacids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 2, p. 391-395, 2010.

LEE, E. Z. *et al.* A fluorescent sensor for selective detection of cyanide using mesoporous graphitic carbon(iv) nitride. **Chemical Communications**, v. 48, n. 33, p. 3942-3944, 2012.

LEHN, J. M. **Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives**. Wiley, 1995.

LEONTIEV, A. V. e RUDKEVICH, D. M. Revisiting Noncovalent SO₂-Amine Chemistry: An Indicator-Displacement Assay for Colorimetric Detection of SO₂. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 41, p. 14126-14127, 2005.

LI, H. e YAN, H. Ratiometric Fluorescent Mercuric Sensor Based on Thiourea-Thiadiazole-Pyridine Linked Organic Nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, n. 18, p. 7526-7530, 2009.

LI, L.; JI, Y. e TANG, X. Quaternary Ammonium Promoted Ultra Selective and Sensitive Fluorescence Detection of Fluoride Ion in Water and Living Cells. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 20, p. 10006-10009, 2014.

LI, W. *et al.* Self-assembly of cetyl trimethylammonium bromide in ethanol-water mixtures. **Frontiers of Chemistry in China**, v. 1, n. 4, p. 438-442, 2006.

LI, X. *et al.* Fluoride anion detection based on the excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) of 2-(o-hydroxyphenyl)imidazole induced by the Si-O cleavage of its silyl

ether. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 203, n. 0, p. 635-640, 2014.

LINDSAY, A. E.; GREENBAUM, A. R. e O'HARE, D. Analytical techniques for cyanide in blood and published blood cyanide concentrations from healthy subjects and fire victims. **Analytica Chimica Acta**, v. 511, n. 2, p. 185-195, 2004.

LINN, M. M.; PONCIO, D. C. e MACHADO, V. G. An anionic chromogenic sensor based on the competition between the anion and a merocyanine solvatochromic dye for calix[4]pyrrole as a receptor site. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 26, p. 4547-4551, 2007.

LU, J.; DREISINGER, D. B. e COOPER, W. C. Thermodynamics of the aqueous copper–cyanide system. **Hydrometallurgy**, v. 66, n. 1–3, p. 23-36, 2002.

LU, L. M. *et al.* Supramolecular assembly of enzyme on functionalized graphene for electrochemical biosensing. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 45, p. 102-107, 2013.

LUNDQUIST, P.; ROSLING, H. e SÖRBO, B. Determination of cyanide in whole blood, erythrocytes, and plasma. **Clinical Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 591-5, 1985.

LUO, Z. *et al.* A dual-channel probe for selective fluoride determination and application in live cell imaging. **Dyes and Pigments**, v. 97, n. 1, p. 52-57, 2013.

MA, J. e DASGUPTA, P. K. Recent developments in cyanide detection: A review. **Analytica chimica acta**, v. 673, n. 2, p. 117-125, 2010.

MAHAJAN, T. *et al.* Efficient and Facile Chlorination of Industrially-Important Aromatic Compounds using NaCl/p-TsOH/NCS in Aqueous Media. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 51, n. 10, p. 3881-3886, 2012.

MALDONADO-VALDERRAMA, J. *et al.* The role of bile salts in digestion. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 165, n. 1, p. 36-46, 2011.

MALLICK, A. *et al.* Surfactant-Induced Modulation of Fluorosensor Activity: A Simple Way to Maximize the Sensor Efficiency. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 10, p. 3126-3127, 2006.

MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. **Química Nova**, v. 24, p. 87-93, 2001.

MÄNNEL-CROISÉ, C. e ZELDER, F. Rapid visual detection of blood cyanide. **Analytical Methods**, v. 4, n. 9, p. 2632-2634, 2012.

MÄNNEL-CROISÉ, C.; MEISTER, C. e ZELDER, F. “Naked-Eye” Screening of Metal-Based Chemosensors for Biologically Important Anions. **Inorganic Chemistry**, v. 49, n. 22, p. 10220-10222, 2010.

MARCUS, Y. Thermodynamics of solvation of ions. Part 5.-Gibbs free energy of hydration at 298.15 K. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 87, n. 18, p. 2995-2999, 1991.

MARINI, V. G.; ZIMMERMANN, L. M. e MACHADO, V. G. A simple and efficient anionic chromogenic chemosensor based on 2,4-dinitrodiphenylamine in dimethyl sulfoxide and in dimethyl sulfoxide–water mixtures. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 75, n. 2, p. 799-806, 2010a.

MARINI, V. G.; ZIMMERMANN, L. M. e MACHADO, V. G. Ensaios analíticos baseados em quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para a detecção de cianeto. 2010b.

MARINI, V. G. *et al.* An anionic chromogenic chemosensor based on 4-(4-nitrobenzylideneamine)-2,6-diphenylphenol for selective detection of cyanide in acetonitrile–water mixtures. **Arkivoc**, p. 146-162, 2010.

MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R. e SANCENÓN, F. Fluorogenic and Chromogenic Chemosensors and Reagents for Anions. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 11, p. 4419-4476, 2003.

MARTINEZ, A. W. *et al.* Diagnostics for the Developing World: Microfluidic Paper-Based Analytical Devices. **Analytical Chemistry**, v. 82, n. 1, p. 3-10, 2009.

MORAGUES, M. E.; MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R. e SANCENÓN, F.

Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the year 2009. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2593-2643, 2011.

NA, Y. J. *et al.* A colorimetric chemosensor based on a Schiff base for highly selective sensing of cyanide in aqueous solution: the influence of solvents. **New Journal of Chemistry**, v. 38, n. 12, p. 5769-5776, 2014.

NANDI, L. G. *et al.* Optical Chemosensor for the Detection of Cyanide in Water Based On Ethyl(hydroxyethyl)cellulose Functionalized with Brooker's Merocyanine. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 10, p. 4653-4656, 2014.

NANDI, L. G. *et al.* Nitro-Substituted 4-[(Phenylmethylene)imino]phenolates: Solvatochromism and Their Use as Solvatochromic Switches and as Probes for the Investigation of Preferential Solvation in Solvent Mixtures. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 23, p. 10668-10679, 2012.

NAZAR, M.; SHAH, S. e KHOSA, M. Interaction of Azo Dye with Cationic Surfactant Under Different pH Conditions. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 13, n. 4, p. 529-537, 2010.

NELSON, D. L. e M., C. M. **Lehninger principles of biochemistry**. New York: W.H. Freeman, 2013.

NGUYEN, B. T. e ANSLYN, E. V. Indicator-displacement assays. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 23-24, p. 3118-3127, 2006.

NIAMNONT, N. *et al.* Novel salicylaldehyde derivatives as fluorescence turn-on sensors for cyanide ion. **Journal of Hazardous Materials**, v. 280, n. 0, p. 458-463, 2014.

NICOLETI, C. *et al.* Synthesis of 1,8-Naphthyridines and Their Application in the Development of Anionic Fluorogenic Chemosensors. **Journal of Fluorescence**, v. 22, n. 4, p. 1033-1046, 2012.

NIKURA, K. e ANSLYN, E. V. Triton X-100 Enhances Ion-Pair-Driven Molecular Recognition in Aqueous Media. Further Work on a Chemosensor for Inositol Trisphosphate. **The Journal of Organic**

Chemistry, v. 68, n. 26, p. 10156-10157, 2003.

NIKURA, K.; P. BISSON, A. e ANSLYN, E. V. Optical sensing of inorganic anions employing a synthetic receptor and ionic colorimetric dyes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 6, p. 1111-1114, 1999.

OREKHOV, D. V. *et al.* Synthesis of sodium allyl sulfonate in an aqueous medium by micellar catalysis with methoxy polyethylene glycol methacrylates. **Russian Journal of Applied Chemistry**, v. 87, n. 7, p. 881-886, 2014.

ORGANIZATION, W. H. Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. 2003. Disponível em: <
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/cyanide/en/>.

ORGANIZATION, W. H. Fluoride in Drinking-Water. 2006. Disponível em: <
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/fluoride_drinking_water/en/>.

ORTEGA, J. *et al.* Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 3. The ET(30) polarity of binary mixtures of hydroxylic solvents. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 0, n. 7, p. 1497-1503, 1996.

PARK, G. J. *et al.* A simple colorimetric chemosensor bearing a carboxylic acid group with high selectivity for CN⁻. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 132, n. 0, p. 771-775, 2014.

PEDERSEN, C. J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 8, p. 1021-1027, 1988.

PETTIGREW, A.R e FELL, G. S. Microdiffusion Method for Estimation of Cyanide in Whole Blood and Its Application to the Study of Conversion of Cyanide to Thiocyanate. **Clinical Chemistry**, v. 19, n. 5, p. 466-471, 1973.

PIERREFIXE, S. C. A. H.; FONSECA GUERRA, C. e BICKELHAUPT, F. M. Hypervalent Silicon versus Carbon: Ball-in-a-Box Model. **Chemistry – A European Journal**, v. 14, n. 3, p. 819-828, 2008.

PREVIDELLO, B. A. F. *et al.* O pKa de indicadores ácido-base e os efeitos coloidais. **Química Nova**, v. 29, p. 600-606, 2006.

RAZI, S. S. *et al.* An efficient multichannel probe to detect anions in different media and its real application in human blood plasma. **RSC Advances**, v. 4, n. 43, p. 22308-22317, 2014.

REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 8, p. 2319-2358, 1994.

RHEE, H.-W. *et al.* A Bifunctional Molecule as an Artificial Flavin Mononucleotide Cyclase and a Chemosensor for Selective Fluorescent Detection of Flavins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 29, p. 10107-10112, 2009.

ROMANO, J. A.; LUKEY, B. J. e SALEM, H. **Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, Second Edition**. Taylor & Francis, 2007.

ROS-LIS, J. V.; MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R. e SOTO, J. A selective chromogenic reagent for cyanide determination. **Chemical Communications**, v. 0, n. 19, p. 2248-2249, 2002.

ROTHEMUND, P. e GAGE, C. L. Concerning the Structure of "Acetonepyrrole". **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 12, p. 3340-3342, 1955.

ROY, A. *et al.* A cascade reaction based fluorescent probe for rapid and selective fluoride ion detection. **Chemical Communications**, v. 50, n. 41, p. 5510-5513, 2014.

SANDERS, J. K. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*. Von J.-M. Lehn. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995. 271 S., geb. 128.00 DM/Broschur 58.00 DM. - ISBN 3-527-29312-4/3-527-29311-6. **Angewandte Chemie**, v. 107, n. 21, p. 2617-2617, 1995.

SANTOS-FIGUEROA, L. E. *et al.* Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the years 2010-2011. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 8, p. 3489-3613, 2013.

SCHMIDTCHEN, F. P. Surprises in the Energetics of Host–Guest Anion Binding to Calix[4]pyrrole. **Organic Letters**, v. 4, n. 3, p. 431-434, 2002.

SHARMA, S.; HUNDAL, M. S. e HUNDAL, G. Dual channel chromo/fluorogenic chemosensors for cyanide and fluoride ions - an example of in situ acid catalysis of the Strecker reaction for cyanide ion chemodosimetry. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 4, p. 654-661, 2013.

SKOOG, D. A. *et al.* **Fundamentos de química analítica**. Pioneira Thomson Learning, 2006.

SOARES, M. H. F. B.; CAVALHEIRO, É. T. G. e ANTUNES, P. A. Aplicação de extratos brutos de flores de quaresmeira e azaléia e da casca de feijão preto em volumetria ácido-base. Um experimento para cursos de análise quantitativa. **Química Nova**, v. 24, p. 408-411, 2001.

SOKKALINGAM, P. e LEE, C.-H. Highly Sensitive Fluorescence “Turn-On” Indicator for Fluoride Anion with Remarkable Selectivity in Organic and Aqueous Media. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 10, p. 3820-3828, 2011.

SPADA, L. *et al.* Weak C-HN and C-HF hydrogen bonds and internal rotation in pyridine-CH₃F. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, n. 5, p. 2149-2153, 2014.

SUN, Y. *et al.* A novel fluorescent and chromogenic probe for cyanide detection in water based on the nucleophilic addition of cyanide to imine group. **Talanta**, v. 80, n. 2, p. 996-1000, 2009.

TANG, L. *et al.* Rapid and highly selective relay recognition of Cu(II) and sulfide ions by a simple benzimidazole-based fluorescent sensor in water. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 185, n. 0, p. 188-194, 2013.

TIAN, H. *et al.* Colorimetric and ratiometric fluorescent detection of sulfite in water via cationic surfactant-promoted addition of sulfite to α,β -unsaturated ketone. **Analytica Chimica Acta**, v. 788, n. 0, p. 165-170, 2013.

TIETZE, F. L., AND MA, L. Synthesis of novel 1-hydroxyquinolones with high anti-toxoplasma activity. **Heterocycles** v. **82**, n. 1, p. 377-396, 2010.

TIVANA, L. D. *et al.* Straightforward rapid spectrophotometric quantification of total cyanogenic glycosides in fresh and processed cassava products. **Food Chemistry**, v. 158, n. 0, p. 20-27, 2014.

TOMASULO, M. e RAYMO, F. M. Colorimetric Detection of Cyanide with a Chromogenic Oxazine. **Organic Letters**, v. 7, n. 21, p. 4633-4636, 2005.

TOMAZELLI COLTRO, W. K. *et al.* Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications. **Electrophoresis**, v. 35, n. 16, p. 2309-2324, 2014.

VALEUR, B. *et al.* Tuning of photoinduced energy transfer in a bichromophoric coumarin supermolecule by cation binding. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 96, n. 16, p. 6545-6549, 1992.

VELLA, S. J. *et al.* Measuring Markers of Liver Function Using a Micro-Patterned Paper Device Designed for Blood from a Fingertick. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 6, p. 2883-2891, 2012.

VENTURINI, C. *et al.* Solvent effects in the interaction of methyl-[small beta]-cyclodextrin with solvatochromic merocyanine dyes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 9, p. 1751-1756, 2005.

VOGEL, A. I. e FURNISS, B. S. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. Longman, 1989.

WANG, F. *et al.* Recent progress in the development of fluorometric and colorimetric chemosensors for detection of cyanide ions. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 13, p. 4312-4324, 2014.

WILLIAMS, D. B. G. e LAWTON, M. **Drying of Organic Solvents:**

Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351-8354, 2010.

WISKUR, S. L. *et al.* Teaching Old Indicators New Tricks. **Accounts of Chemical Research**, v. 34, n. 12, p. 963-972, 2001.

WU, G.-Y. *et al.* Sensitive and selective chemosensor for instant detecting fluoride ion via different channels. **Supramolecular Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 201-211, 2014.

WU, Y. *et al.* Fluorescence Sensing of Anions Based on Inhibition of Excited-State Intramolecular Proton Transfer. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 1, p. 62-70, 2006.

WUTS, P. G. M. e GREENE, T. W. Protection for Phenols and Catechols. In: (Ed.). **Greene's Protective Groups in Organic Synthesis**: John Wiley & Sons, Inc., 2006a. p.367-430.

WUTS, P. G. M. e GREENE, T. W. The Role of Protective Groups in Organic Synthesis. In: (Ed.). **Greene's Protective Groups in Organic Synthesis**: John Wiley & Sons, Inc., 2006b. p.1-15.

XIAO, Z.-P. *et al.* Efficient Reducing System Based on Iron for Conversion of Nitroarenes to Anilines. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 5, p. 661-665, 2010.

XU, J. *et al.* A novel "Turn-On" fluorescent probe for F⁻ detection in aqueous solution and its application in live-cell imaging. **Analytica Chimica Acta**, v. 849, n. 0, p. 36-42, 2014.

XU, Z. *et al.* Sensors for the optical detection of cyanide ion. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 127-137, 2010.

YANG, Y. *et al.* Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 1, p. 192-270, 2012.

YOSHINO, J.; KANO, N. e KAWASHIMA, T. Fluorescence Properties of Simple N-Substituted Aldimines with a B-N Interaction and Their Fluorescence Quenching by a Cyanide Ion. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 19, p. 7496-7503, 2009.

YOU, G. R. *et al.* A single chemosensor for multiple target anions: The simultaneous detection of CN⁻ and OAc⁻ in aqueous media. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 202, n. 0, p. 645-655, 2014.

ZANG, L. *et al.* A phenolic Schiff base for highly selective sensing of fluoride and cyanide via different channels. **Tetrahedron**, v. 68, n. 2, p. 636-641, 2012.

ZELDER, F. e TIVANA, L. Corrin-based chemosensors for the ASSURED detection of endogenous cyanide. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 14-17, 2015.

ZHAN, C.-G. e DIXON, D. A. Hydration of the Fluoride Anion: Structures and Absolute Hydration Free Energy from First-Principles Electronic Structure Calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 11, p. 2020-2029, 2004.

ZHANG, X. *et al.* Exploring the potential of self-assembled mixed micelles in enhancing the stability and oral bioavailability of an acid-labile drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, n. 0, p. 301-308, 2014.

ZHONG, Z. e ANSLYN, E. V. A Colorimetric Sensing Ensemble for Heparin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 31, p. 9014-9015, 2002.

ZHOU, Y.; ZHANG, J. F. e YOON, J. Fluorescence and Colorimetric Chemosensors for Fluoride-Ion Detection. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 10, p. 5511-5571, 2014.

ZHU, M. *et al.* Visible Near-Infrared Chemosensor for Mercury Ion. **Organic Letters**, v. 10, n. 7, p. 1481-1484, 2008.

ZIMMERMANN-DIMER, L. M. e MACHADO, V. G. Quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para a detecção de analitos aniônicos. **Química Nova**, v. 31, p. 2134-2146, 2008.

ZIMMERMANN-DIMER, L. M. e MACHADO, V. G. Chromogenic anionic chemosensors based on protonated merocyanine solvatochromic dyes: Influence of the medium on the quantitative and naked-eye selective detection of anionic species. **Dyes and Pigments**, v. 82, n. 2,

p. 187-195, 2009.

ZIMMERMANN-DIMER, L. M. *et al.* Chromogenic anionic chemosensors based on protonated merocyanine solvatochromic dyes in trichloromethane and in trichloromethane–water biphasic system. **Tetrahedron**, v. 65, n. 21, p. 4239-4248, 2009.

ANEXOS

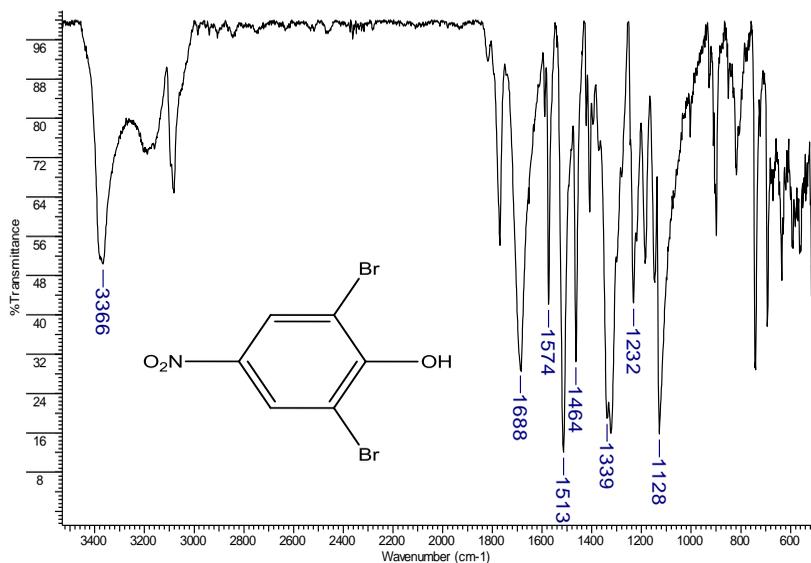
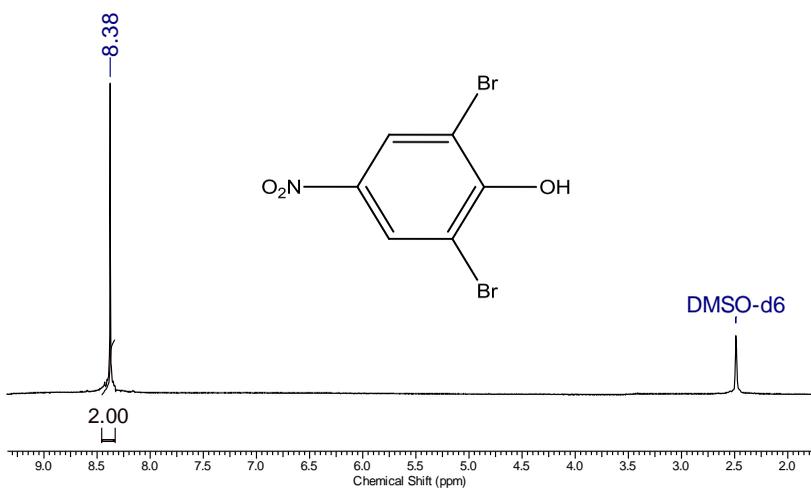
Figura S1. Espectro de IV do composto **15** em pastilha de KBr.**Figura S2.** Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **15**.

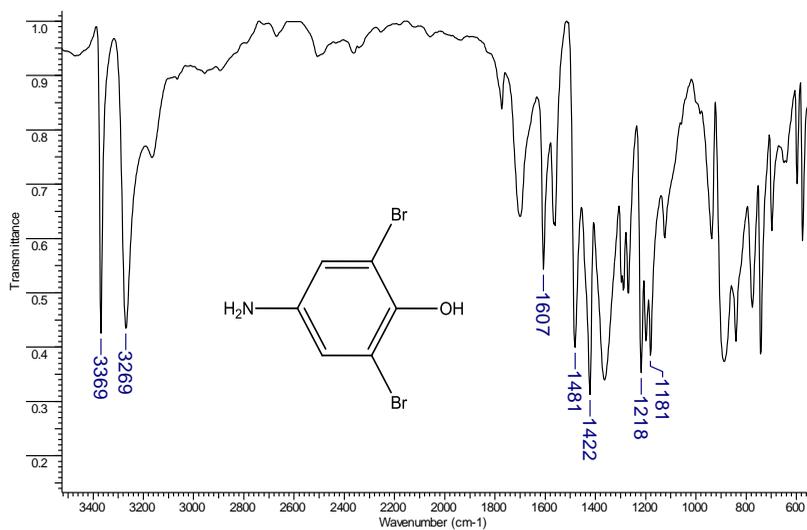
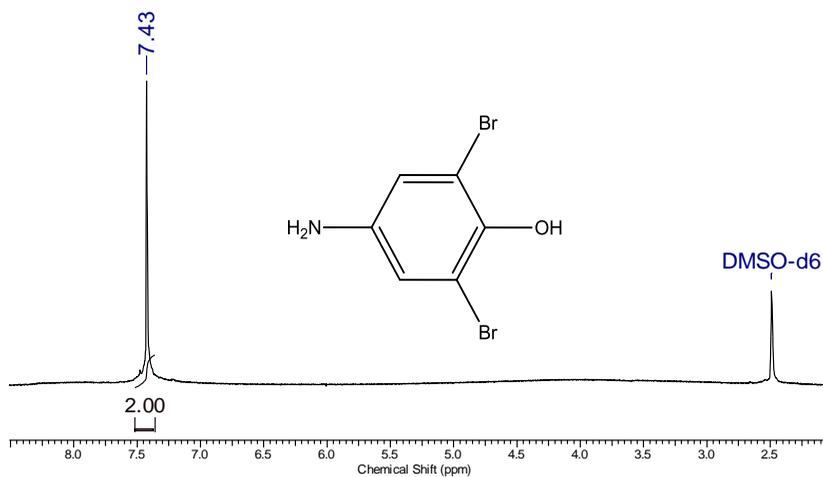
Figura S3. Espectro de IV do composto **16** em pastilha de KBr.**Figura S4.** Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **16**.

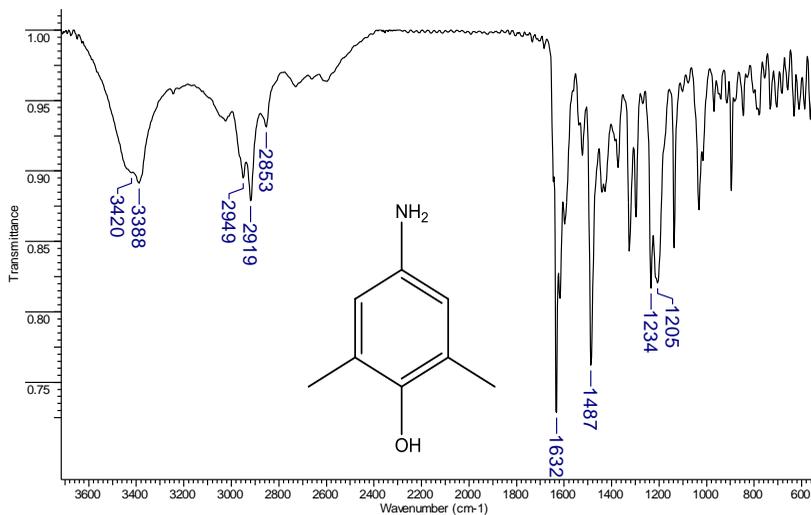
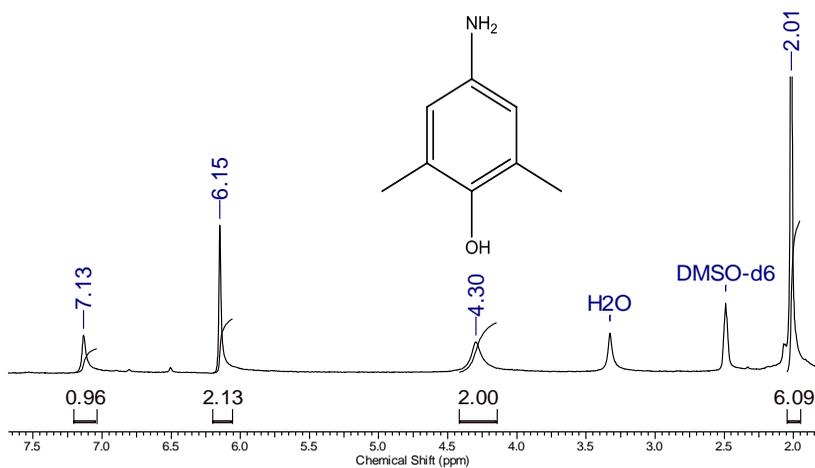
Figura S5. Espectro de IV do composto **11** em pastilha de KBr.**Figura S6.** Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **11**.

Figura S9. Espectro de IV do composto **17** em pastilha de KBr.

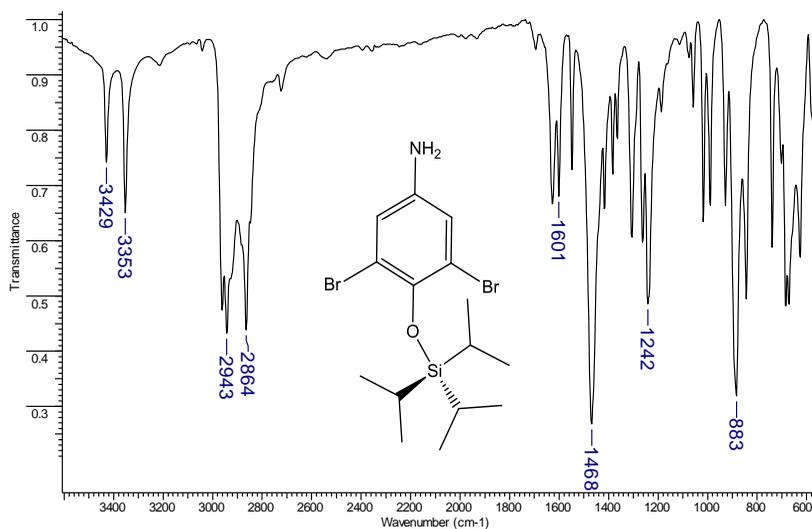


Figura S10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **17**.

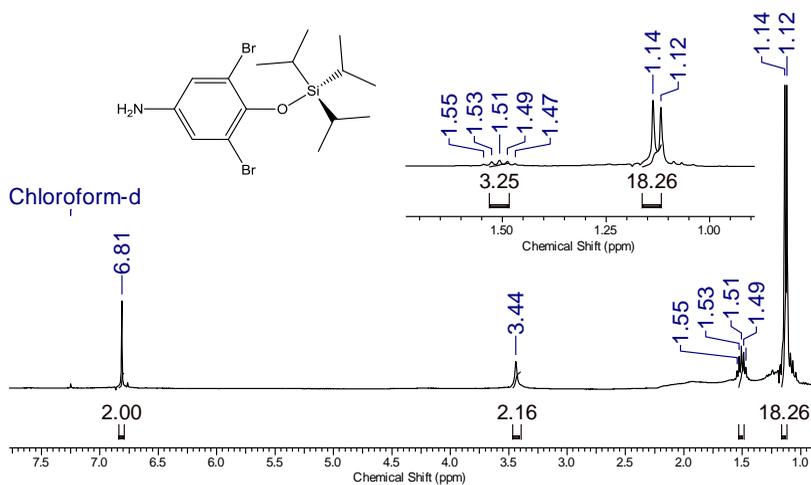


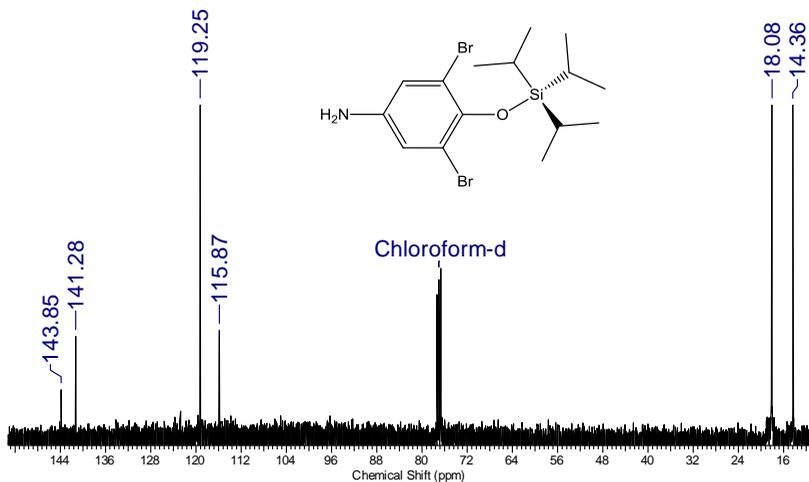
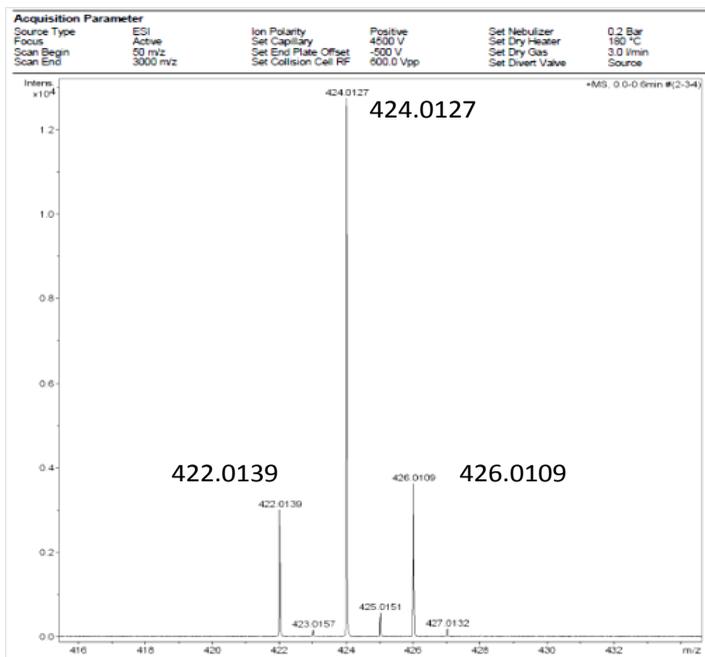
Figura S11. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **17**.**Figura S12.** Espectro de massas do composto **17**, utilizando fonte ESI(+).

Figura S13. Espectro de IV do composto **13** em pastilha de KBr.

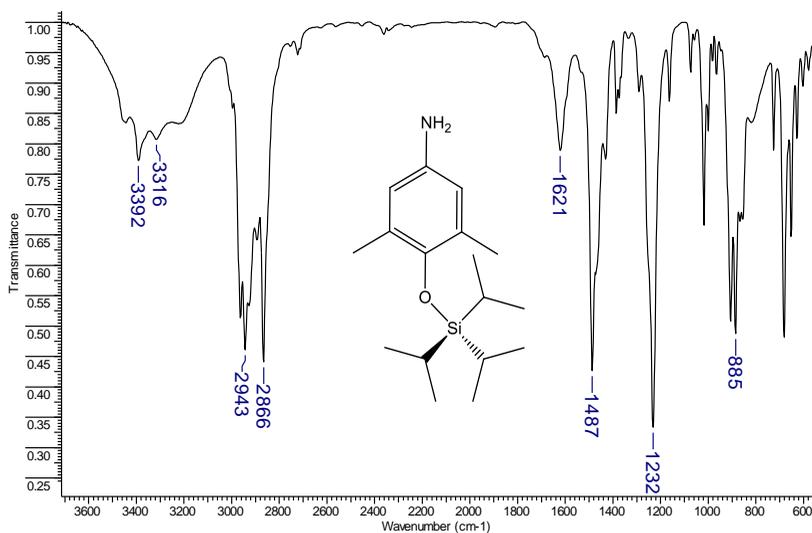


Figura S14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13**.

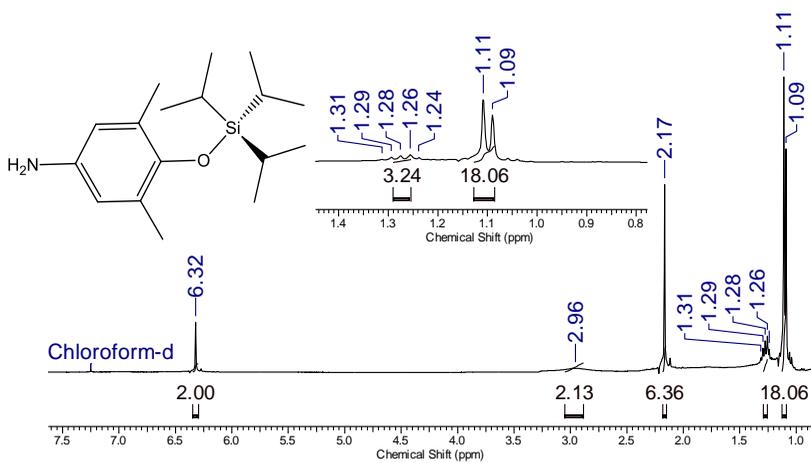


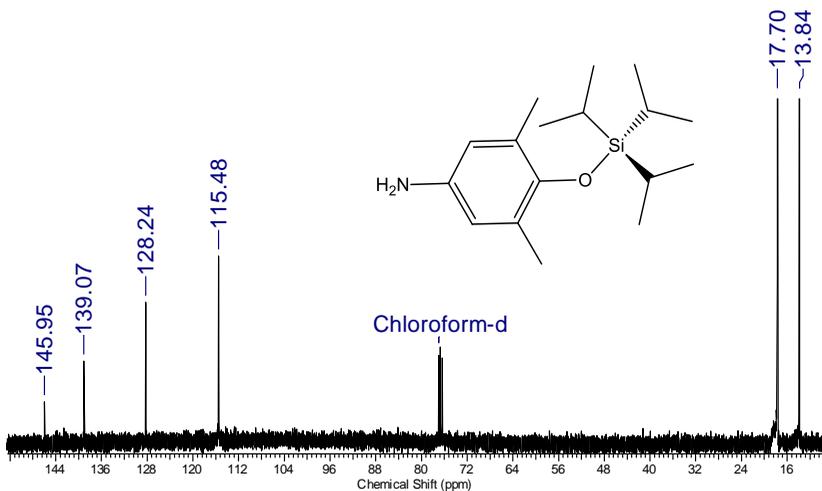
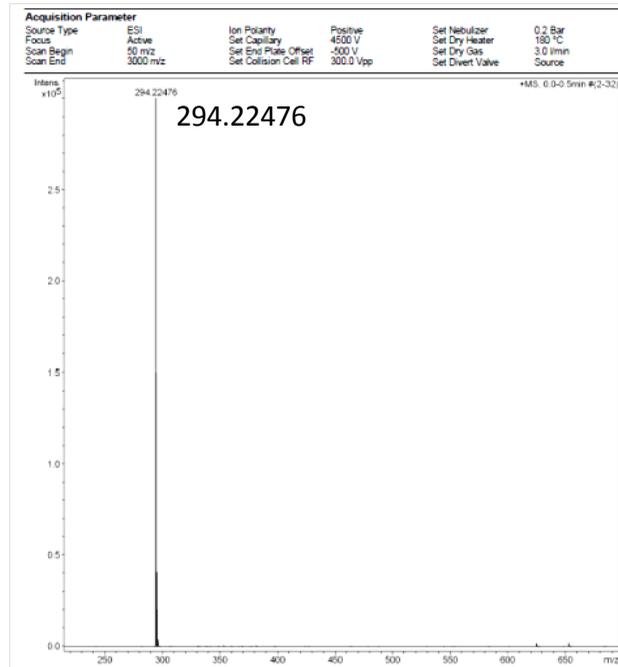
Figura S15. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **13**.**Figura S16.** Espectro de massas do composto **13**, utilizando fonte ESI(+).

Figura S17. Espectro de IV do composto **12** em pastilha de KBr.

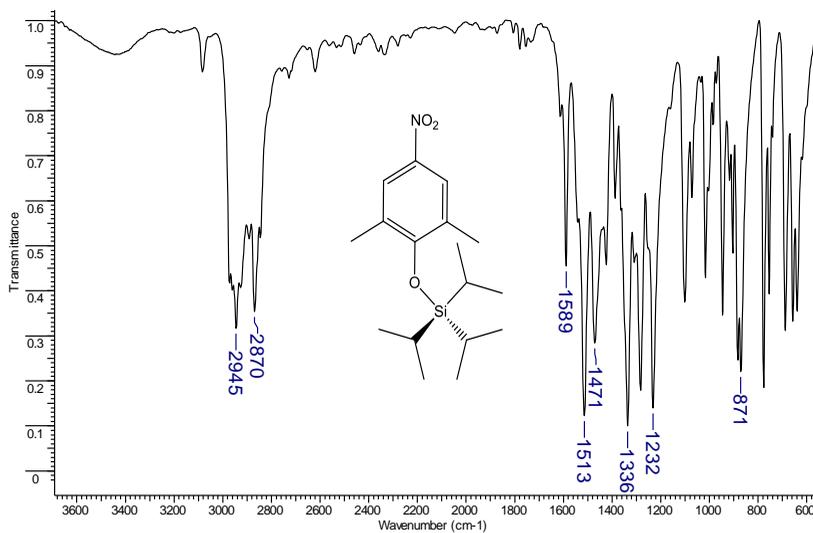


Figura S18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) do composto **12**.

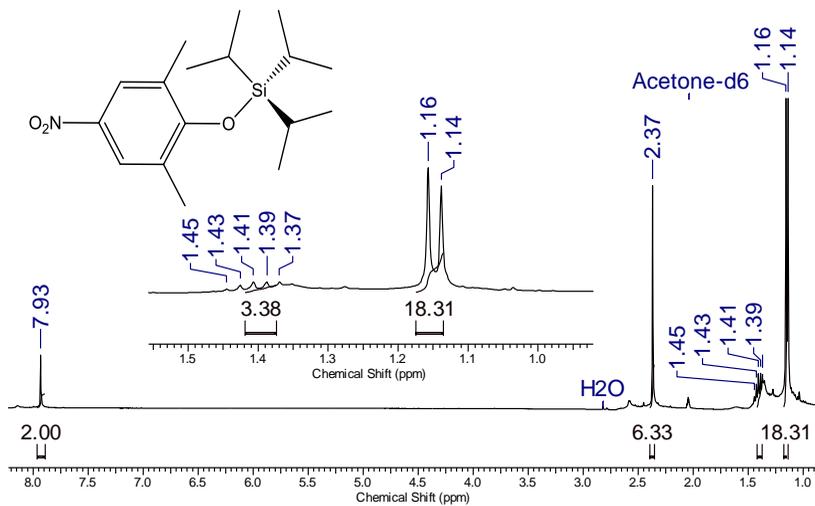


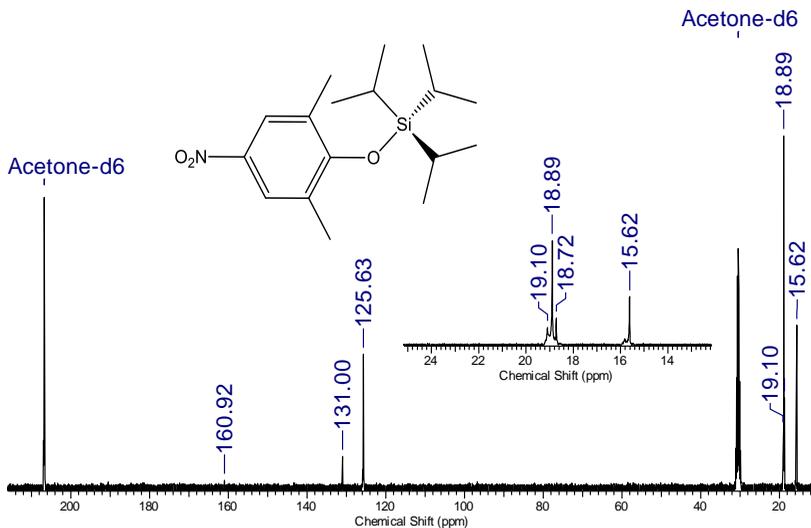
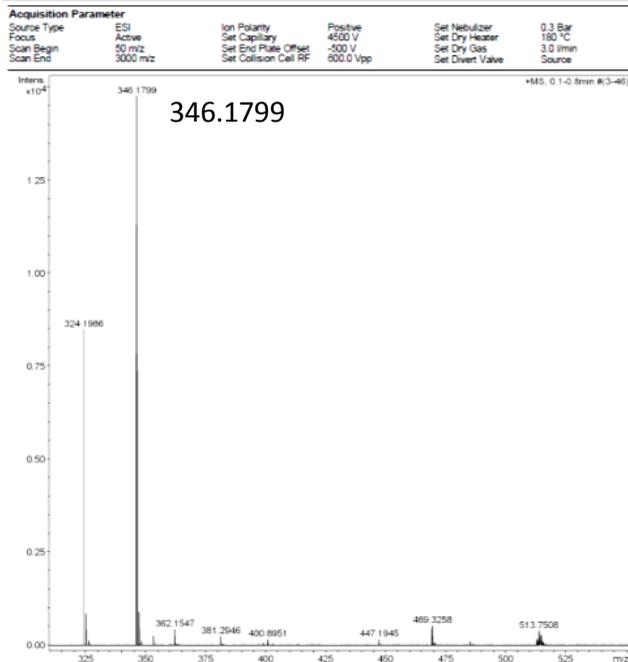
Figura S19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) do composto **12**.**Figura S20.** Espectro de massas do composto **12**, utilizando fonte ESI(+).

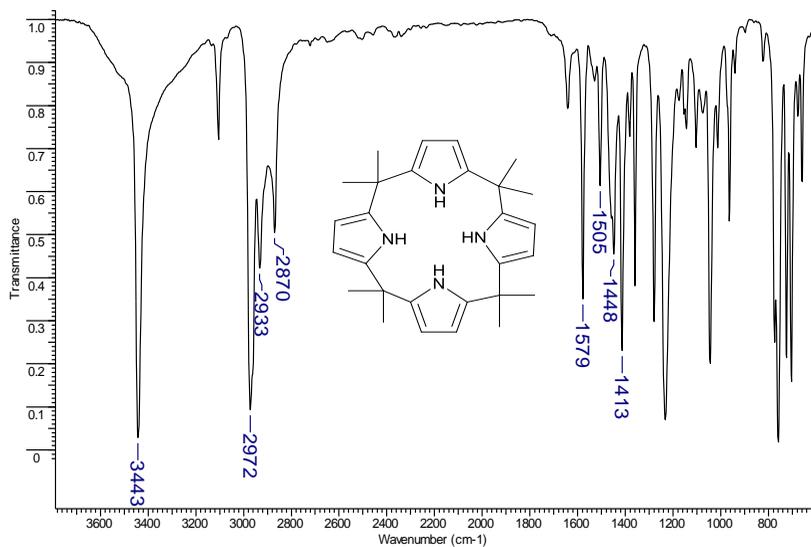
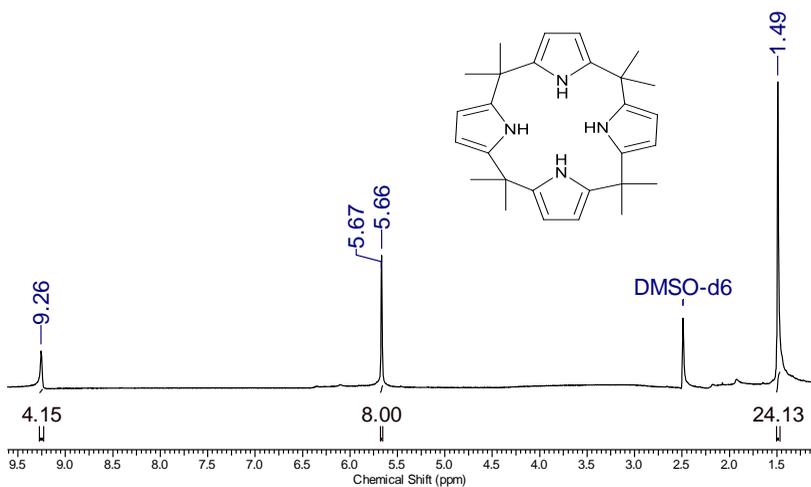
Figura S21. Espectro de IV do CP em pastilha de KBr.**Figura S22.** Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do CP.

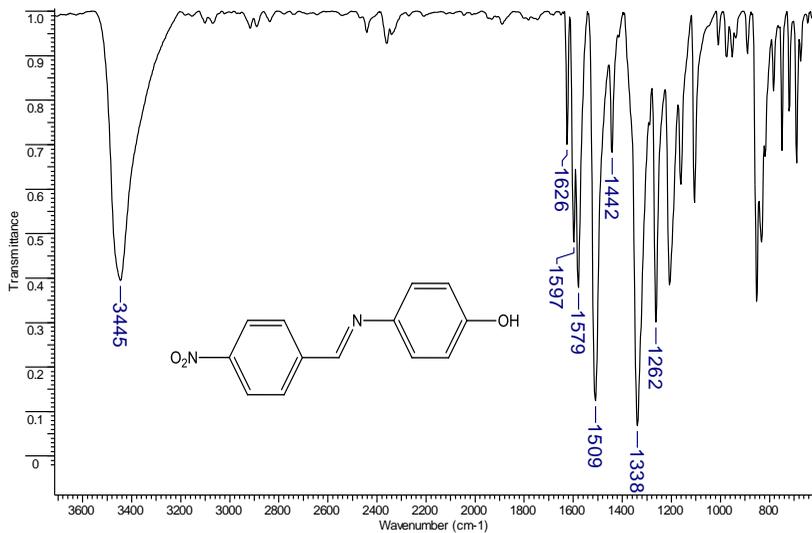
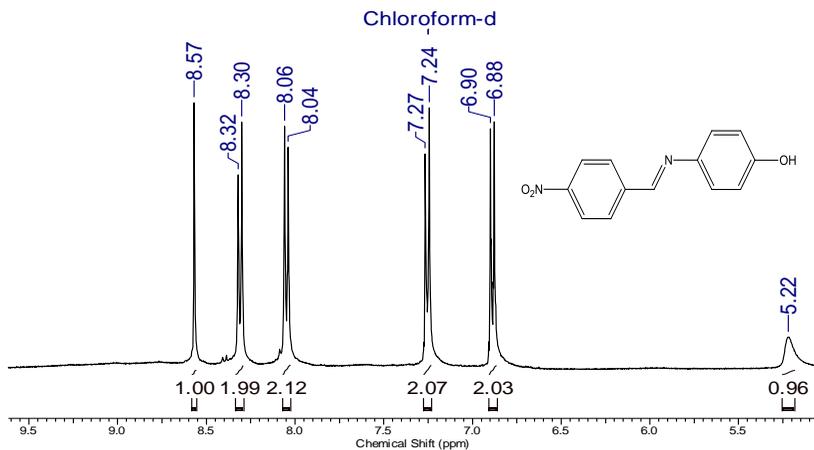
Figura S23. Espectro de IV do composto **1a** em pastilha de KBr.**Figura S24.** Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.

Figura S25. Espectro de IV do composto **2a** em pastilha de KBr.

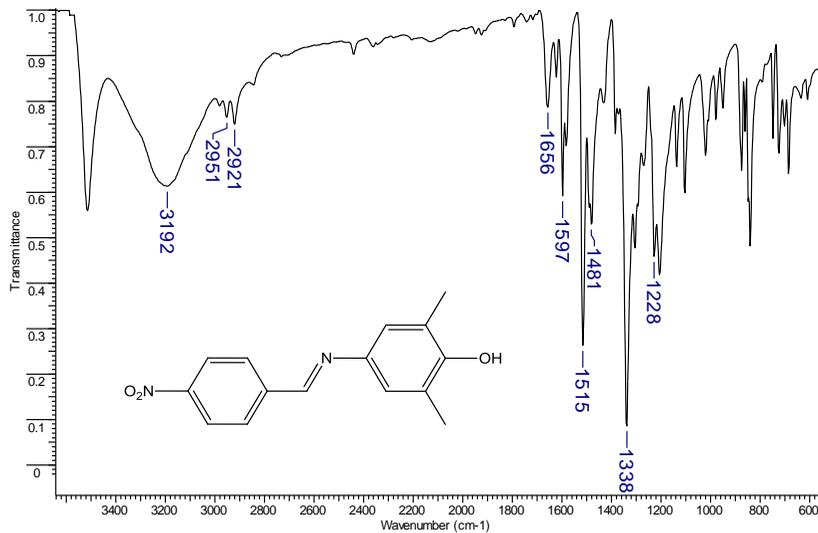


Figura S26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **2a**.

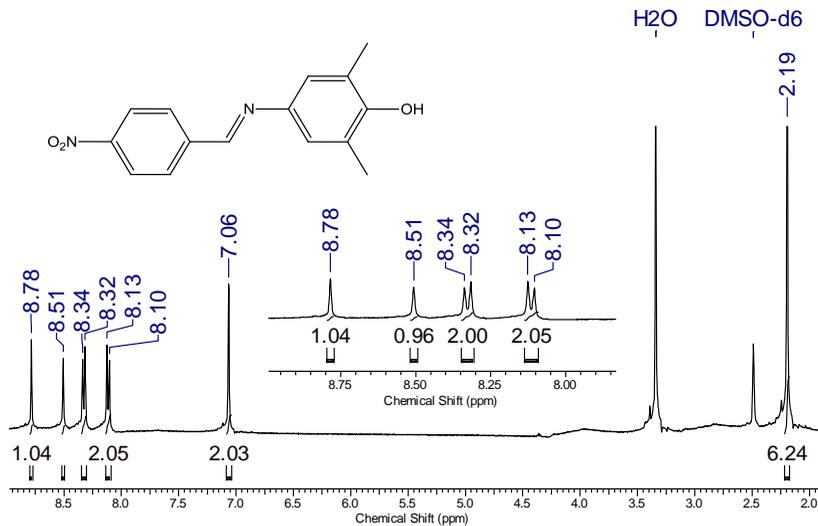


Figura S27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **2a**.

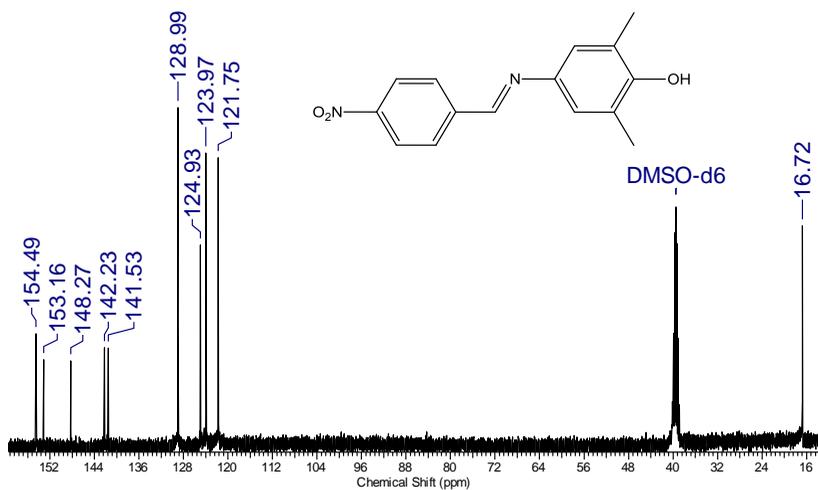


Figura S28. Espectro de massas do composto **2a**, utilizando fonte ESI(+).

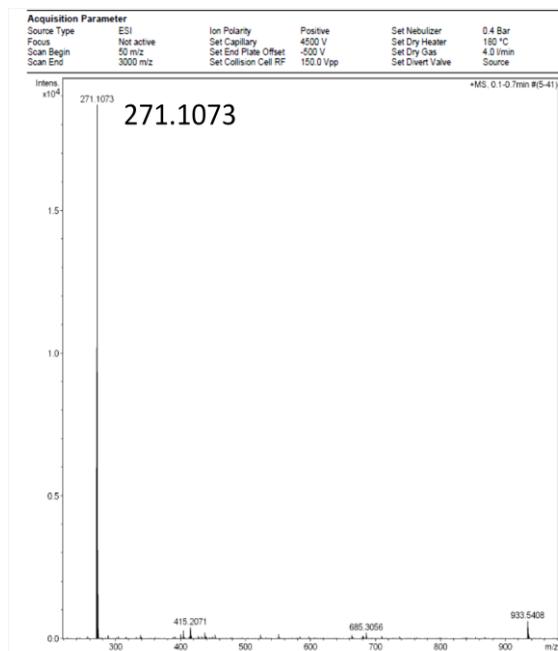


Figura S29. Espectro de IV do composto **3a** em pastilha de KBr.

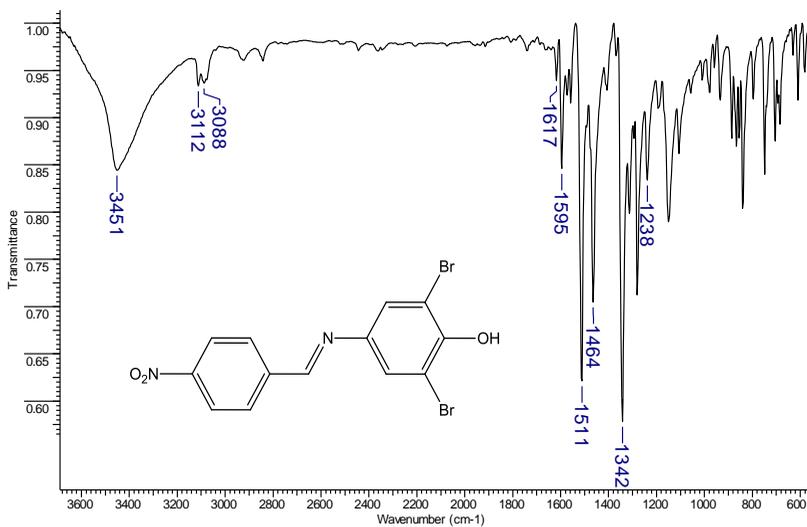


Figura S30. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) do composto **3a**.

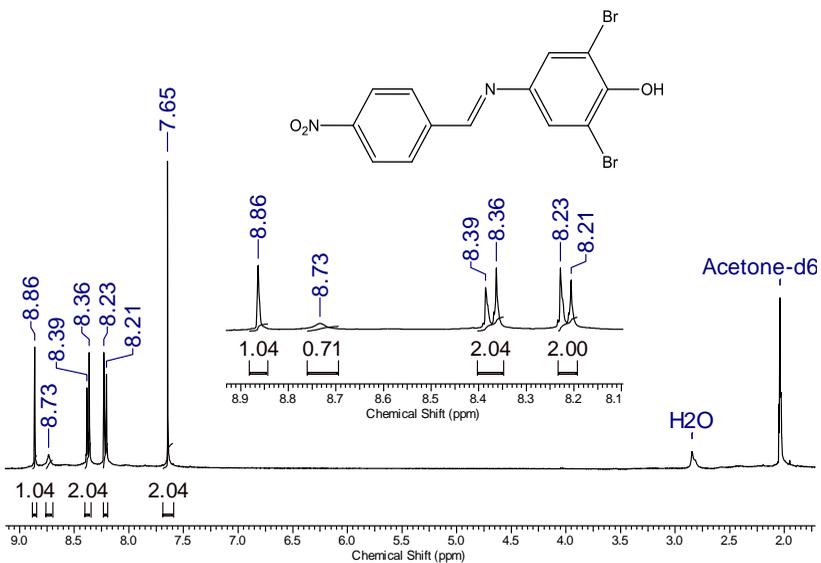


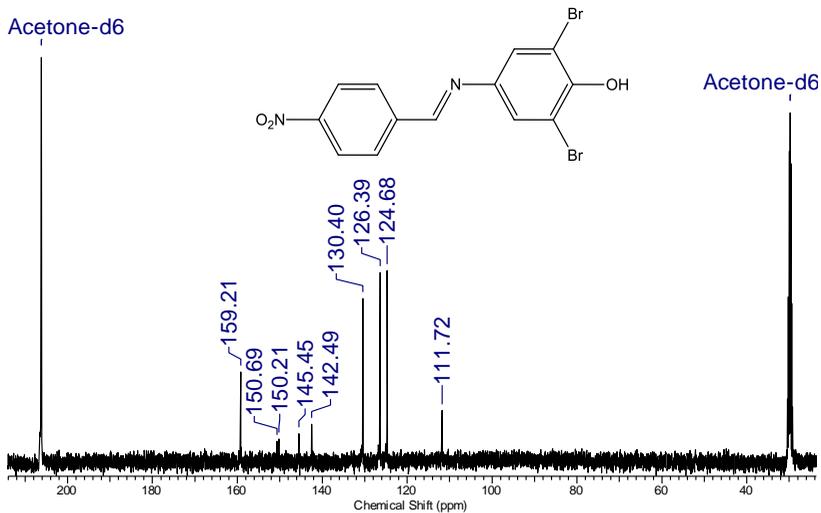
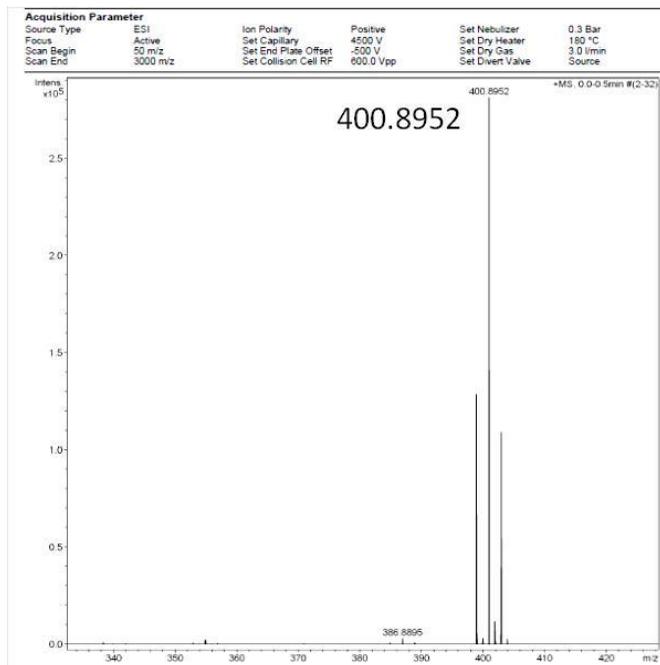
Figura S31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, acetona-d₆) do composto **3a**.**Figura S32.** Espectro de massas do composto **3a**, utilizando fonte ESI(+).

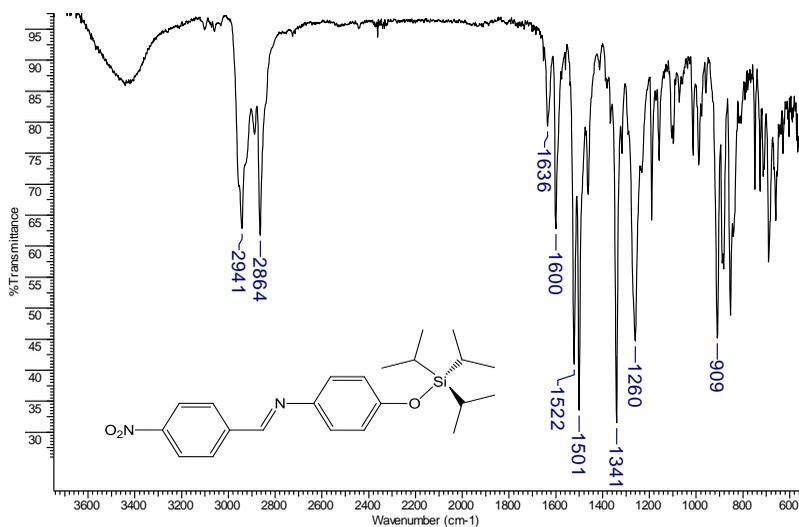
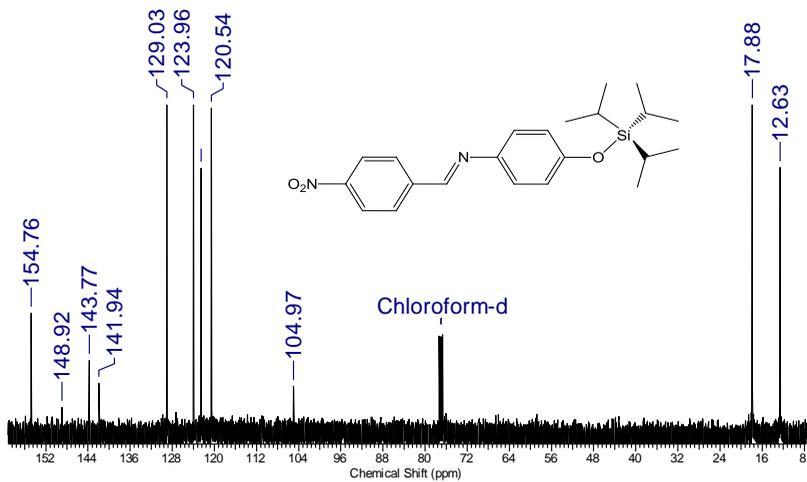
Figura S33. Espectro de IV do composto **5** em pastilha de KBr.**Figura S34.** Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5**.

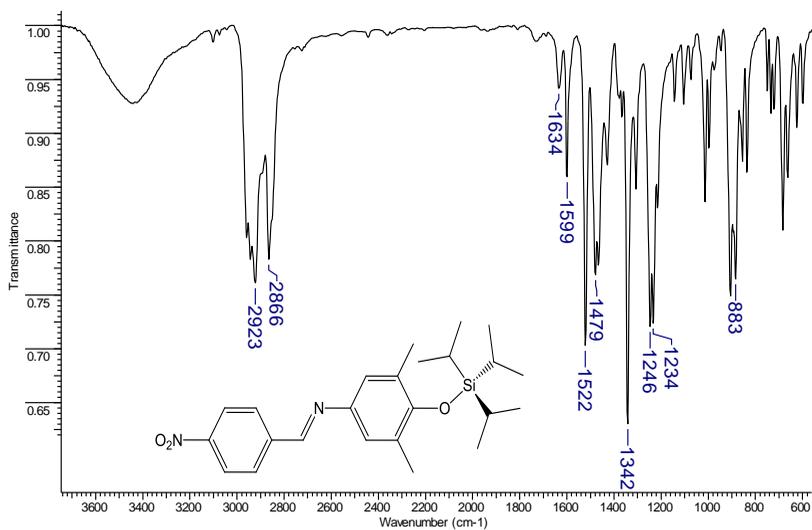
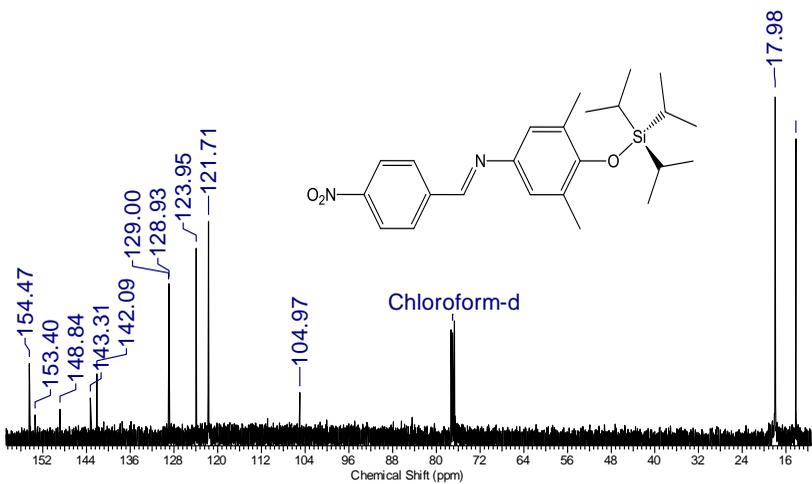
Figura S35. Espectro de IV do composto **6** em pastilha de KBr.**Figura S36.** Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **6**.

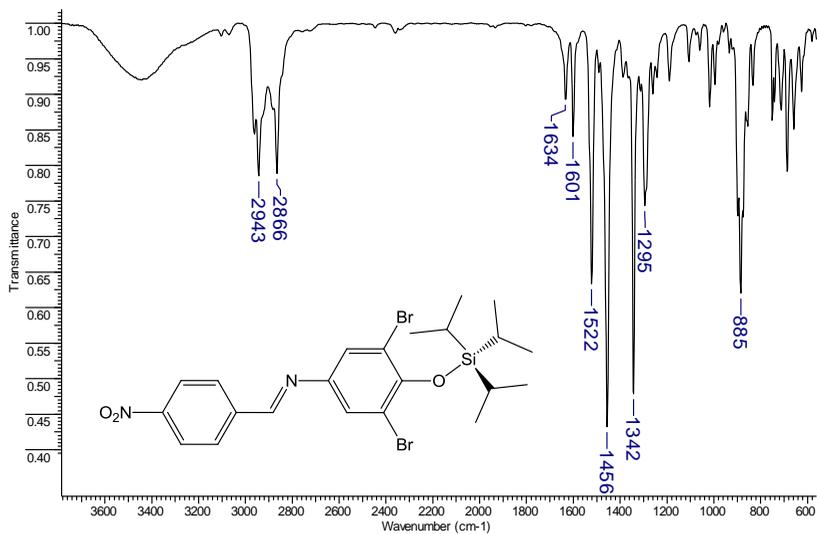
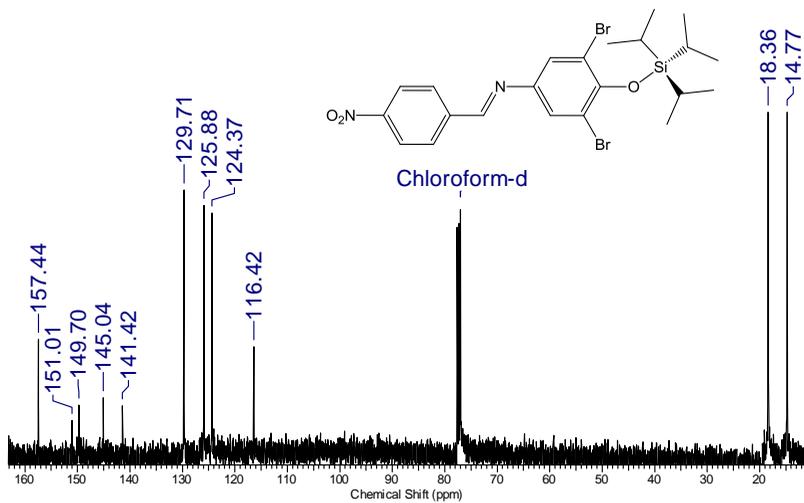
Figura S37. Espectro de IV do composto **7** em pastilha de KBr.**Figura S38.** Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7**.

Tabela S1. Valores de pK_a para fenóis em CH_3CN e água.

Composto	pK_a (CH_3CN)	pK_a (água)
2,4,6-trinitrofenol	11,0	0,43
4-cloro-2,6-dinitrofenol	15,3	2,97
2,6-dinitrofenol	16,45	3,74
3,4-dinitrofenol	17,90	5,42
3-cloro-4-nitrofenol	19,95	6,49
3,5-dinitrofenol	20,50	6,66
4-nitrofenol	21,3	7,18
2-nitrofenol	22,0	7,23
4-cianofenol	22,77	7,80
3,5-diclorofenol	23,31	8,18
3-nitrofenol	23,85	8,36
2-bromofenol	23,92	8,39
3,4-diclorofenol	24,06	8,51
3-cianofenol	24,6	8,61
3-clorofenol	25,04	9,02
3-trifluorometilfenol	25,1	9,04
4-clorofenol	25,44	9,38
4-bromofenol	25,53	9,36
Fenol	26,6	9,99
4-metilfenol	27,45	10,28
4- <i>tert</i> -butilfenol	27,48	10,31
2-metilfenol	27,50	10,31

Fonte: (Coleman e Murray, 1992; Jover; Bosque e Sales, 2007).

Tabela S2. Valores de pK_a para alguns compostos em CH_3CN e DMSO.

Composto	pK_a (CH_3CN)	pK_a (DMSO)
Ácido bromídrico	6,6	0,9
Ácido sulfúrico	8,7	1,99
Ácido clorídrico	10,6	1,8
2,4,6-trinitrofenol	11	-0,3
4-cloro-2,6-dinitrofenol	16,30	3,51
2,4-dinitrofenol	16,66	5,1
3,4-dinitrofenol	17,90	7,97
2,4-dinitrofenol	18,4	5,32
2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-nitrofenol	19,1	7,60
3-trifluorometil-4-nitrofenol	19,30	9,30
3-cloro-4-nitrofenol	19,95	9,80
3,5-dinitrofenol	20,50	10,60
9-cianofluoreno	21,36	8,3
Ácido acético	22,30	12,3
4-cianofenol	22,77	13,01
3,5-diclorofenol	23,31	13,09
3-nitrofenol	23,85	13,75
3,4-diclorofenol	24,06	14,22
3-cianofenol	24,6	14,76
2-cloro-4-fenilfenol	24,90	14,90
3-clorofenol	25,04	13,83
3-trifluorometilfenol	25,1	14,30
4-clorofenol	25,44	16,10
4-bromofenol	25,53	15,5
Fenol	26,6	16,47
4-metilfenol	27,45	16,96

Fonte: (Bordwell, 1988; KüTt *et al.*, 2010).

Figura S39. (A) Espectro de UV-vis do composto **4b** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN a 25°C após a adição de quantidades crescentes de **CP**. A concentração final de **CP** foi $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Mudanças nos valores de absorvância em 582 nm como uma função da concentração de **CP**.

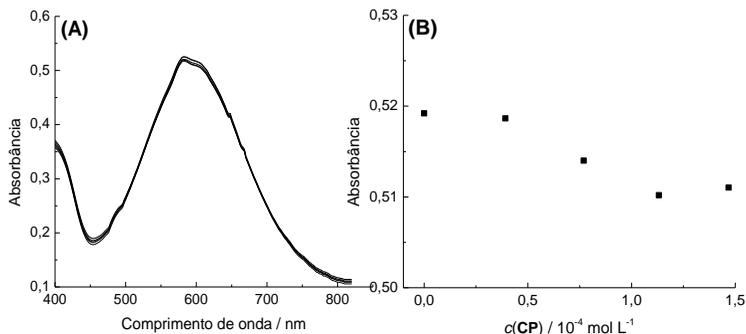


Figura S40. Espectros de UV-vis após a adição de $1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de F na solução do composto **2a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), gerando **2b** cor preta e $6,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de F na solução do composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), gerando **3b** cor vermelha, em CH_3CN a 25°C .

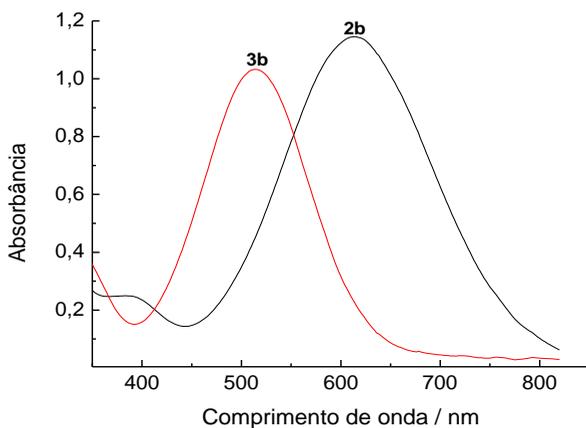


Tabela S3. Estudos espectrofotométricos baseados em um ensaio de competição do sistema **CP-1b-F**.

$c(F)/10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	A	Q	$P/10^{-4}$	$c(F)_i/P$
0,45	0,56	0,39	0,83	0,54
0,79	0,62	0,68	1,34	0,59
0,99	0,67	0,93	1,53	0,65
1,18	0,70	1,22	1,64	0,72
1,36	0,75	1,69	1,73	0,79
1,55	0,78	2,29	1,79	0,87
1,72	0,80	2,77	1,81	0,95
1,89	0,82	3,35	1,83	1,03
2,10	0,83	3,76	1,84	1,14

$A_{\text{CP-1b}} = 0,40$ $K_1 = 1,85 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$

$c(\text{CP})_t =$ concentração total de **CP**

$c(\text{1b})_t =$ concentração total de **1b**

F^-

$A_t =$ absorvância de **1b** livre

$c(\text{CP})_t = 1,90 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$

$c(F)_t =$ concentração total de F^-

$A_t = 0,95$ $c(\text{1b})_t = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$

$A_{\text{CP-1b}} =$ absorvância of **CP-1b**

$A =$ absorvância para concentrações diferentes de

Figura S41. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de 1H (200 MHz) do composto **1a** ($4,1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a $25^\circ C$.

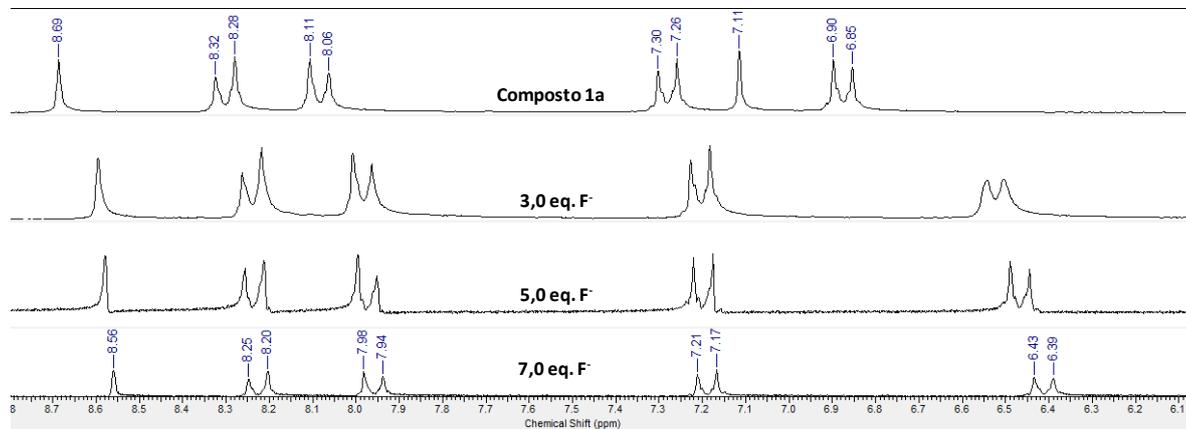


Figura S42. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de 1H (200 MHz) do composto **2a** ($3,7 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25 °C.

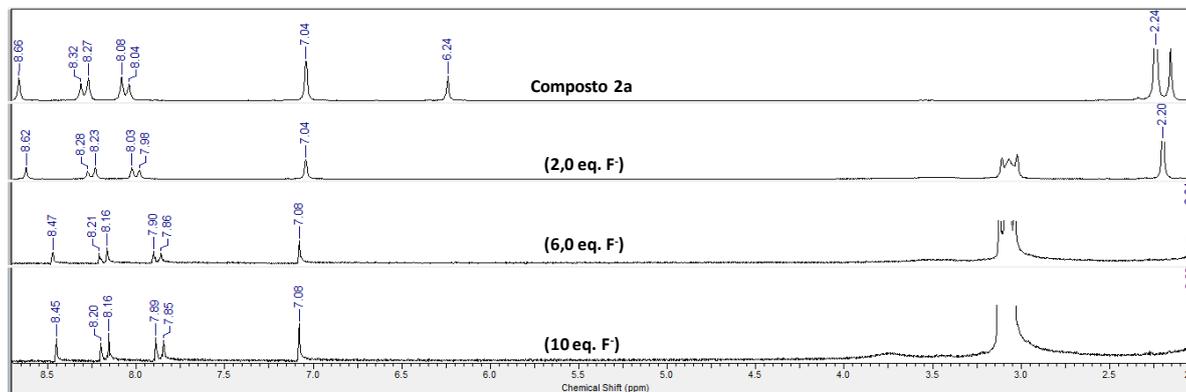


Figura S43. Influência da adição de diferentes equivalentes de F^- no conjunto de espectros de RMN de 1H (200 MHz) do composto **3a** ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a $25^\circ C$.

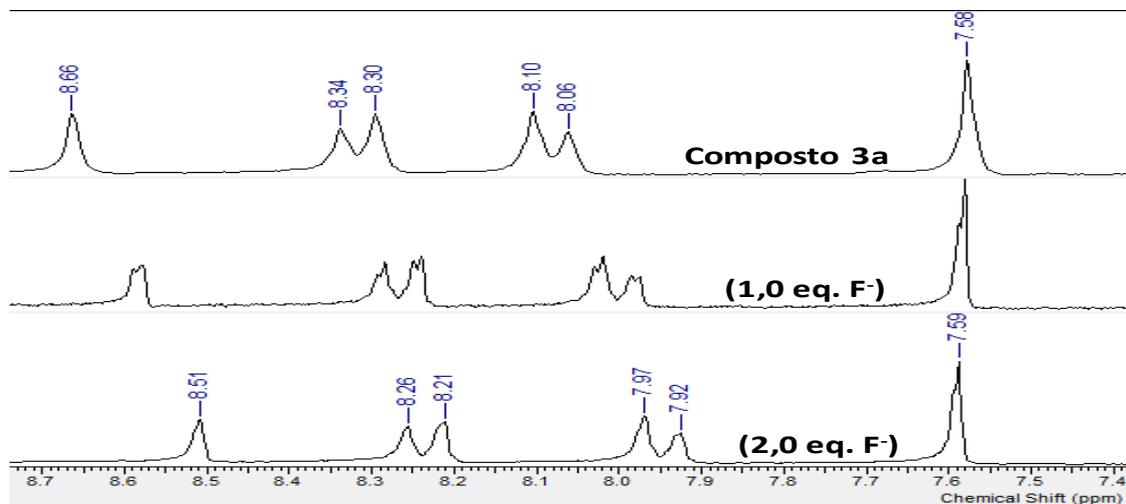


Figura S44. Influência da adição de diferentes equivalentes de CN^- no conjunto de espectros de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **3a** ($2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) em CD_3CN a 25°C .

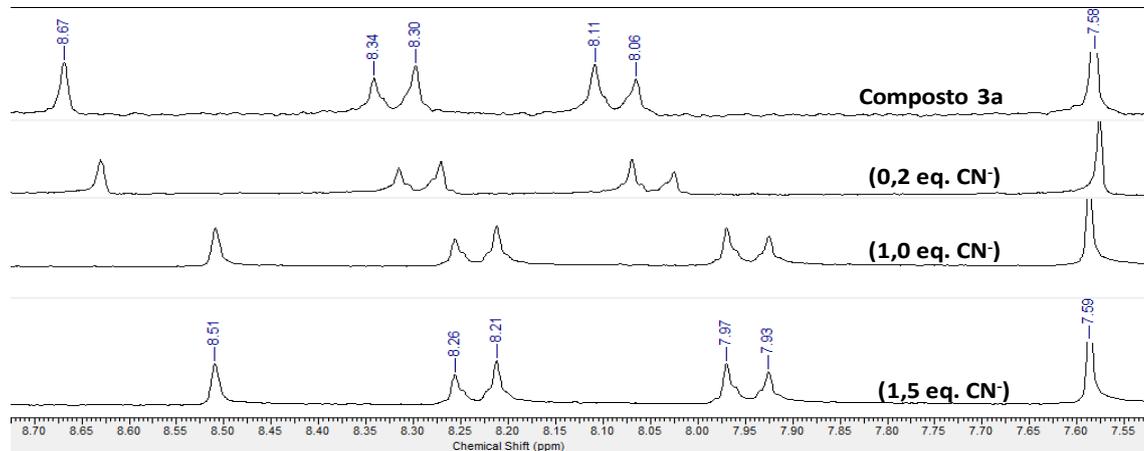


Tabela S4. Valores de k_{obs} obtidos através das curvas cinéticas (Figura S45) variando a concentração de F em CH₃CN, com os compostos **5** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), **6** e **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) a 25 °C.

5 $c(\text{F}) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	6 $c(\text{F}) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	7 $c(\text{F}) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)
7,00	21,9	13,0	14,7	4,00	73,0
7,20	23,3	15,0	16,0	4,90	87,9
8,30	32,2	16,0	17,7	6,00	108
8.80	34,7	20,0	21,9	6,90	124
9.50	40,3	22,0	24,6	8,30	151
				9,30	170
				13,0	183

Figura S45. Curvas cinéticas obtidas no comprimento de onda de (A) 547 nm, (B) 614 nm e (C) 516 nm para os compostos **5** ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), **6** e **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), após a adição de diferentes concentrações de F⁻ em CH₃CN a 25 °C.

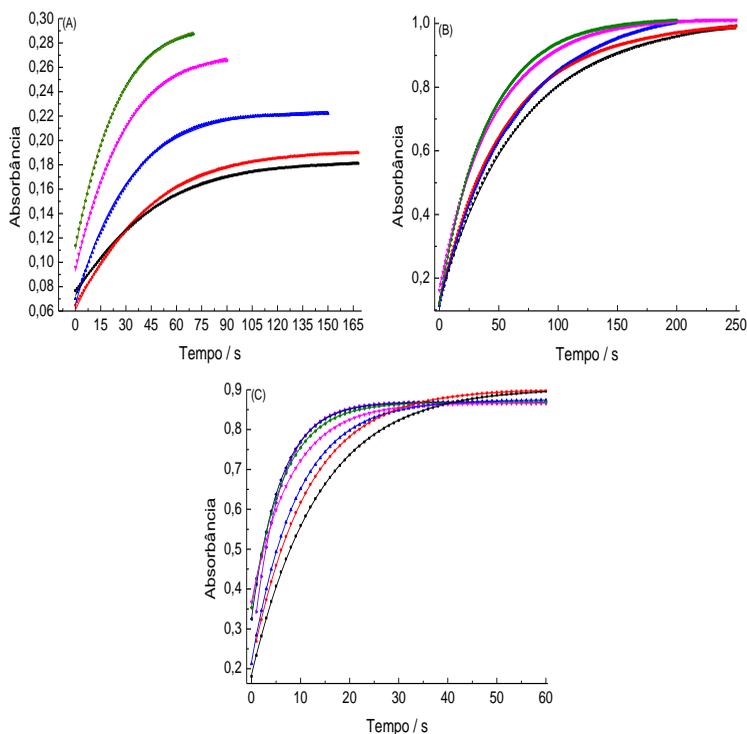


Tabela S5. Valores de k_{obs} obtidos através das curvas cinéticas (Figura S46) do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com os ânions em CH_3CN , no comprimento de onda máximo de 516 nm a 25°C .

$c(\text{CN}^-)$ / 10^{-4} (mol L^{-1})	10^3 k_{obs} (s^{-1})	$c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ / 10^{-4} (mol L^{-1})	10^3 k_{obs} (s^{-1})	$c(\text{CH}_3\text{COO}^-)$ / 10^{-4} (mol L^{-1})	10^3 k_{obs} (s^{-1})
6,50	72,7	7,00	3,60	7,00	11,0
7,00	78,3	8,20	4,64	8,00	14,0
8,00	87,4	10,0	5,40	1,10	18,1
9,00	96,0	17,0	8,96	2,00	33,5
10,0	107	27,0	13,7	2,70	43,1
15,0	163				

Figura S46. Curvas cinéticas obtidas no comprimento de onda de 516 nm das reações do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), após a adição de diferentes concentrações dos ânions em CH_3CN a 25°C . (A) CN^- , (B) H_2PO_4^- e (C) CH_3COO^- .

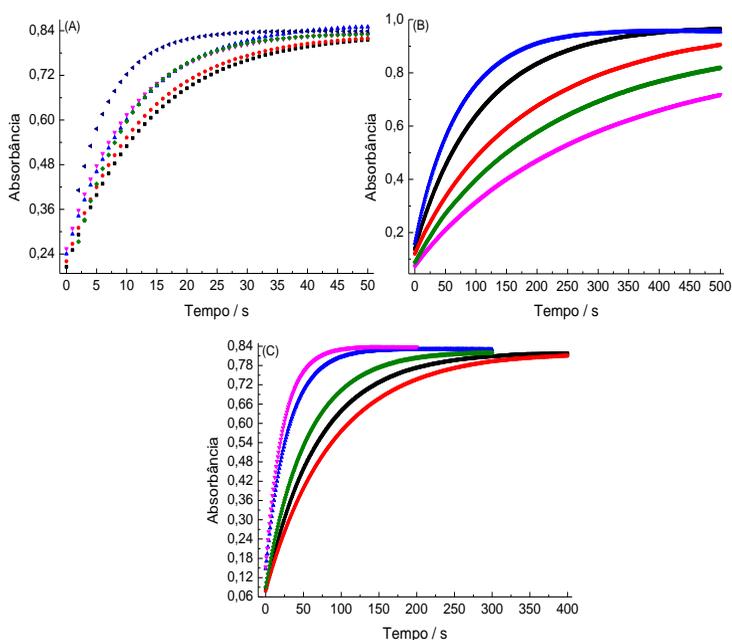


Tabela S6. Valores de k_{obs} obtidos através das curvas cinéticas (Figura S47) do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) com os ânions F⁻ e CN⁻ em CH₃CN com 1,0%, 2,0% e 4,0% H₂O a 25 °C. Os λ_{max} foram os mesmos da Figura 47, página 100.

1,0% de água				2,0% de água			
$c(\text{F}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	$c(\text{CN}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	$c(\text{F}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	$c(\text{CN}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)
7,00	10,0	7,00	12,2	7,00	2,68	7,00	6,90
8,00	11,9	7,90	14,4	8,00	3,25	9,00	8,80
9,00	14,1	9,00	15,9	9,00	3,73	20,0	21,4
20,0	31,0	10,0	18,8	10,0	4,14	30,5	33,2
30,0	43,3	20,0	39,6	20,0	8,49	35,0	37,9
35,0	50,5	30,0	59,1	30,0	12,9		
4,0% de água				35,0	14,6		
$c(\text{F}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	$c(\text{CN}^-) / 10^{-4}$ (mol L ⁻¹)	$10^3 k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)				
8,00	0,80	8,00	3,14				
9,00	1,01	9,00	3,62				
10,0	1,10	20,0	8,71				
20,0	2,26	30,0	13,5				
30,0	3,44	35,0	15,5				

Figura S47. Curvas cinéticas obtidas das reações do composto **7** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) após a adição de diferentes concentrações dos ânions F^- e CN^- em CH_3CN com 1,0% H_2O (A) F^- , (B) CN^- , 2,0% H_2O (C) F^- , (D) CN^- e 4,0% H_2O (E) F^- , (F) CN^- , a $25^\circ C$. Os λ_{max} foram os mesmos da Figura 47, página 100.

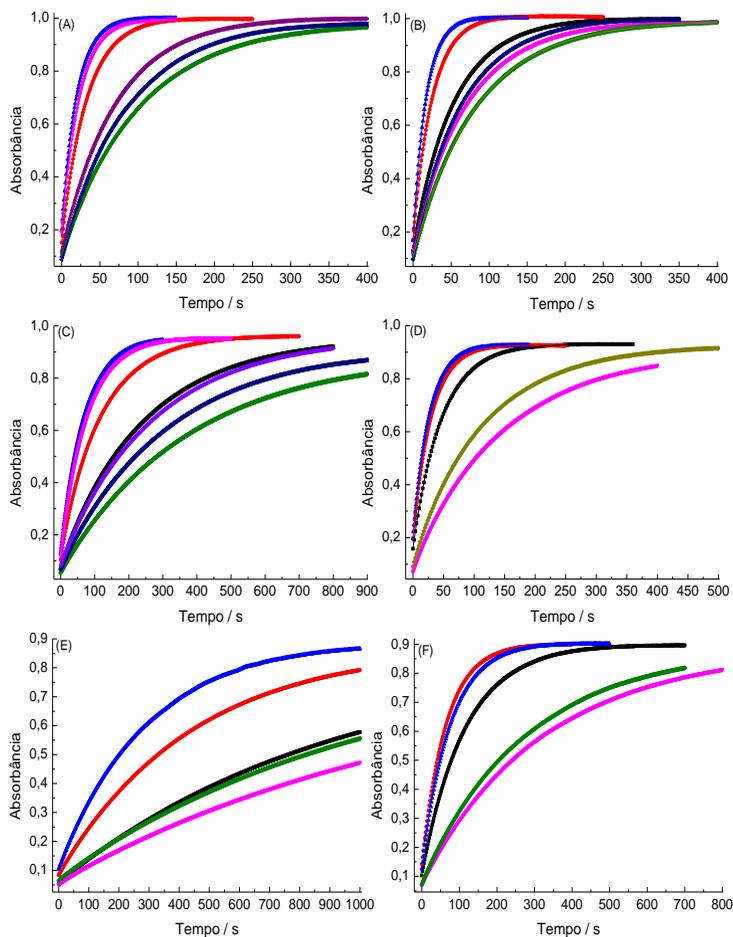


Figura S48. Curvas cinéticas obtidas no λ_{max} de 474 nm do composto **7** com CN^- em meio micelar de CTABr ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), pH 8,0 a 25°C . Os dados foram ajustados utilizando a Equação **8**, sendo o valor de $k_{\text{obs}} = 1,48(\pm 0,03) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ e $t_{1/2} = 468 \text{ s}$.

