



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Eduardo Alberton Ribeiro

**QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS BASEADOS EM IMINAS FENÓLICAS
PARA A DETECÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS EM MEIO AQUOSO**

Florianópolis
2021

Eduardo Alberton Ribeiro

**QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS BASEADOS EM IMINAS FENÓLICAS
PARA A DETECÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS EM MEIO AQUOSO**

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

2021

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

Ribeiro, Eduardo Alberton
QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS BASEADOS EM IMINAS
FENÓLICAS PARA A DETECÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS EM MEIO
AQUOSO / Eduardo Alberton Ribeiro ; orientador, Vanderlei
Gageiro Machado, 2021.
188 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Química. 2. quimiossensores cromogênicos. 3. detecção
visual. 4. aminas . 5. lidocaína. I. Machado, Vanderlei
Gageiro . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Eduardo Alberton Ribeiro

**QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS BASEADOS EM IMINAS FENÓLICAS
PARA A DETECÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS EM MEIO AQUOSO**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Fabrício Gava Menezes, Dr.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Prof. Miguel Soriano Balparda Caro, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof. Paulo César de Jesus, Dr.

Universidade Regional de Blumenau (FURB)

Prof.(a) Vera Lucia Azzolin Frescura Bascuñan, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química.

Prof. Marcus Mandolesi Sá, Dr.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Vanderlei Gageiro Machado, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2021

Dedico esta tese aos meus filhos, Vitor e Bernardo, por serem a razão do meu viver.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

À minha esposa Francielle Hobold Ribeiro, pela dedicação em cuidar de nossos filhos nos momentos de minha ausência e pelo suporte nos momentos difíceis, e aos meus filhos Vitor e Bernardo, pela paciência durante as ausências e pelo carinho e amor incondicional a cada chegada.

Aos meus pais, Telmo e Catea, por todos os ensinamentos, pelos princípios e exemplos transmitidos ao longo de minha vida, aos meus avós Recieri (*in memoriam*) e Elidia Alberton pelo carinho e meus irmãos Junior e Tulio e a minha cunhada Síntia.

Ao meu orientador, pela dedicação à pesquisa e ao ensino da química, pelos conhecimentos transmitidos e pelo exemplo a ser seguido.

Aos meus colegas e amigos de laboratório pela amizade e troca de conhecimentos: Dr. Carlos Eduardo de Melo, Franciely Souto, Juliana Santos, Miriã Cristina, Dr. Vanderlei Severgnini, Alexandra, Dra. Adriana Demmer, Dr. Andres Chamorro, Dr. Jammal Rafique, Dra. Juliana Dreyer, Dr. Misael Ferreira, Dra. Natasha Londero, Dra. Rafaela Stock, Dr. Luciano Albino Giust e ao Dr. Celso Rodrigo Nicoleti pelo auxílio.

Aos colegas e professores do Laboratório de Polímeros e Materiais (PoliMat), ao Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), em especial ao Prof. Dr. Antônio Luiz Braga e ao Laboratório de Bioinorgânica e Equilíbrio, em especial à Profa. Dra. Rosely Aparecida Peralta.

Aos funcionários da Central de Análises, pela realização das análises, em especial ao Nico, Glauber e Elaine, pelo auxílio, dedicação e atenção.

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

Aos professores que compuseram a banca de avaliação deste trabalho.

A todos os professores que contribuíram para minha formação profissional.

À Capes, CNPq e FAPESC pelo apoio financeiro e à UFSC pela estrutura disponibilizada.

Aos profissionais da Secretária da Pós-Graduação e a todos os demais funcionários da UFSC.

Em especial ao Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC) que permitiu meu afastamento durante parte da elaboração deste trabalho.

Muito Obrigado a todos.

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton

RESUMO

As aminas são compostos orgânicos bastante conhecidos na literatura, apresentam aplicações nas áreas industrial, ambiental e farmacêutica. O desenvolvimento de metodologias simplificadas na forma de dispositivos ópticos capazes de detectar aminas, é de grande importância. Nesta Tese quatro iminas foram sintetizadas e aplicadas como quimiossensores cromogênicos para detecção de alquilaminas e de um fármaco, a lidocaína em meio aquoso. Os compostos apresentam em sua estrutura molecular o grupo 5-nitrotiofen-2-il aceitador de elétrons e fenóis como grupos doadores de elétrons e os quimiossensores foram usados numa estratégia ácido-base. Os fenóis são incolores em água, mas sua desprotonação pelas alquilaminas gera os fenolatos coloridos correspondentes, que podem ser usados para detectar esses analitos. A presença ou a ausência do surfactante, o brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), foi investigada em meio aquoso. A presença de CTAB gera um deslocamento batocrômico da banda pericrômica dos fenolatos, indicando que os compostos são transferidos para o interior menos polar das micelas. Na presença de CTAB a estabilidade das bases conjugadas dos compostos é aumentada, enquanto ocorre diminuição do pK_a dos fenóis, favorecendo a atuação deles como quimiossensores. Os resultados obtidos foram explicados de acordo com um modelo que considera a estrutura molecular do quimiossensor, a micropolaridade do meio e a basicidade da amina. Os ensaios de titulação foram obtidos e forneceram limites de detecção da ordem de 10^{-6} – 10^{-7} mol L⁻¹, dependendo das condições experimentais e da natureza do quimiossensor. As aplicações foram realizadas com quimiossensores cromogênicos adsorvidos em tiras de papel para detectar alquilaminas na água e na fase de vapor. Os compostos também foram utilizados em solução para a quantificação da lidocaína em água. Assim, a versatilidade dos compostos estudados permite pensar em seu uso em aplicações simplificadas para a detecção de alquilaminas e lidocaína.

Palavras-chave: quimiossensores cromogênicos; detecção visual; aminas; lidocaína.

ABSTRACT

Amines are organic compounds well known in the literature, have applications in industrial, environmental, and pharmaceutical areas. The development of simplified methodologies used in optical devices capable of detecting amines is of great importance. In this Thesis, four imines were synthesized and applied as chromogenic chemosensors for the detection of alkylamines and a drug, lidocaine in aqueous medium. The compounds have in their molecular structure 5-nitrothiophen-2-yl electron acceptor group and phenols as electron donor groups, and the chemosensors were used in an acid-base strategy. Phenols are colorless in water, but their deprotonation by alkylamines generates the corresponding colored phenolates, which can be used to detect these analytes. The presence or absence of surfactant, cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), was investigated in aqueous medium. The presence of CTAB generates a bathochromic displacement of the perichromic band of the phenolates, indicating that the compounds are transferred into the less polar interior of the micelles. In the presence of CTAB, the stability of the conjugated bases of the compounds is increased, while there is a decrease in the pK_a of phenols, favoring their performance as chemosensors. The results obtained were explained according to a model that considers the molecular structure of the chemosensor, the micropolarity of the medium and the basicity of the amine. The titration tests were obtained and provided detection limits in the order of 10^{-6} – 10^{-7} mol L⁻¹, depending on the experimental conditions and the nature of the chemosensor. The applications were carried out with chromogenic chemosensors adsorbed on paper strips to detect alkylamines in water and in the vapor phase. The compounds were also used in a solution for the quantification of lidocaine in water. Thus, the versatility of the studied compounds allows us to think about their use in simplified applications for the detection of alkylamines and lidocaine.

Keywords: chromogenic chemosensors; visual detection; amines; lidocaine.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Compostos sintetizados e utilizados na Tese como dispositivos de detecção.	22
Figura 2. Adaptação do modelo chave-fechadura de Fischer (SANTOS, 2014).	23
Figura 3. Representação de dois complexos supramoleculares de K^+ com (A) um éter-coroa (adaptado da referência PEDERSEN, 1967) e com (B) um agente criptante (adaptado da referência LEHN, 1979), sendo ambos os receptores seletivos para o íon potássio.	24
Figura 4. Representação dos tipos de interações intermoleculares que ocorrem nas bases nitrogenadas do DNA. Em (A) por LH e em (B) por empilhamento π - π (adaptação da referência SANTOS, 2014).	25
Figura 5. Representação da síntese da fenolftaleína, conforme a primeira preparação descrita por Bayer em 1871.	26
Figura 6. Esquema geral de funcionamento de um dispositivo óptico de detecção cromogênico e/ou fluorogênico para a detecção de analitos (adaptação da referência (NANDI, 2015).	27
Figura 7. Constituição básica de um dispositivo de detecção.	27
Figura 8. Representação geral de um quimiossensor óptico baseado na competição de um corante e um analito por um receptor.	28
Figura 9. Aplicação do calix[4]pirrol para detecção do ânion fluoreto baseada em ensaio de competição com o 4-nitrofenolato em meio orgânico (adaptado da referência GALE, 1999).	29
Figura 10. Aplicação do calix[4]pirrol para detecção do ânion fluoreto baseada em ensaio de competição com o 4-(4-nitrobenzilidenoamino)fenolato em meio orgânico (adaptado da referência (adaptado da referência NICOLETI, 2012).	30
Figura 11. Proposta para a detecção do F^- em meio aquoso (adaptado da referência REN, 2016).	31
Figura 12. Aplicação de um quimiossensor para a detecção de fluoreto. São mostradas diversas soluções em MeCN do calix[4]areno na presença de diferentes ânions. A concentração foi de $1,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} para o calix[4]areno e 100 equiv de cada ânion (adaptado da referência NEMATI <i>et al.</i> , 2016).	32
Figura 13. Estratégias baseadas em quimiodosímetros (adaptação de ZIMMERMANN-DIMER, 2008).	33
Figura 14. Quimiodosímetro para a detecção seletiva de F^- baseado em um benzilidenofenolato sililado. Em (a) mostra-se a solução do composto 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^- e (j) I^- (adaptação da referência NICOLETI, 2013).	34

Figura 15. Quimiodosímetro para CN ⁻ baseado na adição de Michael (adaptação de KIM; KIM, 2010).....	35
Figura 16. Exemplos de alguns analitos neutros e suas principais aplicações.	36
Figura 17. Representação da estrutura molecular de 4 fármacos: efedrina, cloridrato de fluoxetina, cefaloxina e lidocaína (o grupo amino encontra-se circulado).....	37
Figura 18. Quimiodosímetro para detecção de <i>n</i> -butilamina baseado em um sal de pirílio (adaptação da referência KATRITZKY, 1984).....	39
Figura 19. Derivado de azobenzeno para detecção de aminas (adaptação de MOHR <i>et al.</i> , 2002).....	40
Figura 20. Modelo de quimiossensor para amina baseado na MB protonada (adaptação da referência (RIBEIRO, 2009).....	40
Figura 21. Modelo para interações da MB com a amina. Em (A) ocorre formação de LH e em (B) a abstração total do hidrogênio.....	41
Figura 22. Representação das estruturas moleculares dos surfactantes CTAB, Triton X100 e SDS.....	44
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) para o composto 4a	66
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 4a (CDCl ₃ , 100 MHz).....	67
Figura 25. Espectro de massas do composto 4a , utilizando fonte ESI (+).....	68
Figura 26. Curva de DSC para o composto 4a	69
Figura 27. Espectro de IV do composto 4a em pastilha de KBr.	70
Figura 28: Representação da interação do composto 1a com a amina, com a formação do fenolato colorido devido à abstração do próton do oxigênio fenólico do quimiossensor.	71
Figura 29. Soluções aquosas dos compostos 1a , 2a , 3a e 4a em meio aquoso a 25 °C na ausência e seguido da adição de BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. <i>c</i> (1a e 4a) = 5,0 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; <i>c</i> (2a e 3a) = 4,0 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; <i>c</i> (amina) = 2,0 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	72
Figura 30. (A) Espectros de UV-vis para soluções aquosas do composto 1a a 25 °C contendo as aminas em BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. (B) Absorbâncias relativas correspondentes, obtidas a 490 nm [<i>c</i> (1a) = 4,0 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ ; <i>c</i> (amina) = 2,0 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹].	73
Figura 31. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 490 nm para quantidades crescentes de 1b em água a 25,0 °C. O composto 1a foi desprotonado usando <i>c</i> (BTA) = 1,0 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ . Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (-), fornecendo ε _{max} = (1,804 ± 0,006) × 10 ⁴ L mol ⁻¹ cm ⁻¹ (<i>r</i> ² = 0,999).....	75
Figura 32. Determinação do p <i>K</i> _a para o composto 1a em meio aquoso tamponado com BIS-	

TRIS-propano. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorvância obtidos em 490 nm como uma função do pH.....	77
Figura 33. Valores dos pK_a dos compostos 1a-4a em água e comparação com os valores de pK_a das aminas alifáticas e aromáticas em sua forma protonada.	78
Figura 34. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto 1a ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 490 nm.	79
Figura 35. (A) Curva da variação da absorvância em 490 nm para o composto 1a com o aumento da concentração de BTA e (—) ajuste dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio com o uso da Equação 5 . (B) Gráfico de Job para o composto 1a com diferentes frações em quantidade de matéria para a BTA.	81
Figura 36. Curva de titulação utilizada para determinar os valores de LD e LQ para a detecção de BTA por parte do composto 1a e o ajuste linear dos dados experimentais. (—).	84
Figura 37. Testes de estabilidade dos compostos 1a-3a ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em água a 25 °C em pH 7,0, $c(\text{BTA}) = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e variação da absorvância em 490 nm.	86
Figura 38. Testes com tiras de papel contendo 1a na presença de soluções gasosas em diferentes concentrações de BTA. As tiras foram purgadas com argônio e a seguir foram expostas à BTA em diferentes concentrações.	88
Figura 39. (A) Espectros de UV-vis para o composto 4b . (B) Curva de titulação, com as absorvâncias coletadas em 668 nm, utilizadas para determinar a concentração de CTAB ideal a 25 °C, $c(\text{amina}) = 3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	90
Figura 40. Soluções dos compostos 1a-4a em meio aquoso contendo CTAB ($c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) na ausência e seguido da adição das aminas alifáticas e aromáticas a 25 °C [$c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].	92
Figura 41. (A) Espectros de UV-vis para soluções aquosas do composto 1a contendo as aminas e (B) absorvâncias relativas para: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA a 25 °C [$c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].	93
Figura 42. (A) Espectros de UV-vis para solução aquosa do composto 4a contendo as aminas e (B) as respectivas absorvâncias relativas para: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA a 25 °C [$c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].	94
Figura 43. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto 1a ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 515 nm. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de associação obtido com o uso da Equação	

5.....	98
Figura 44. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto 4a ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 668 nm. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio obtida com o uso da Equação 6 .	99
Figura 45. Teste de estabilidade para os compostos 1b ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e 4b ($4,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução aquosa de CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a 25 °C. Os valores de absorvância foram coletados nos valores de λ_{max} de 525 nm e 664 nm, para 1b e 4b respectivamente, pH = 7,0.	101
Figura 46. Imagem digital dos testes com papel Whatman® para 1a na presença de soluções aquosas contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) em diferentes concentrações de BTA.	104
Figura 47. Soluções do composto 1a (A) em água e 1a (B) em meio aquoso contendo CTAB, na ausência (a) e seguido da adição de TEA e lidocaína a 25 °C [c (amina) = $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e c (lidocaína) = $3,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$].	106
Figura 48. (A) Espectros de UV-vis para solução aquosa do composto 1a em água e (B) em água contendo CTAB na ausência (a) e na presença de TEA (b) e de lidocaína (c) a 25 °C [c (CTAB) = $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; c (amina) = $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; c (lidocaína) = $3,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$].	107
Figura 49. (A) Espectros de UV-vis para o composto 1a com o aumento da concentração de lidocaína em água. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 490 nm a 25 °C. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio, obtida com o uso da Equação 4	108
Figura 50. (A) Espectros de UV-vis para o composto 1a como aumento da concentração de lidocaína em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 490 nm a 25 °C. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio, obtida com uso da Equação 4 .	109
Figura 51. (A) Espectros de UV-vis para o composto 1a ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em água a 25,0 °C em (a) sem lidocaína, (b) $1,52 \times 10^{-4}$ e (c) $2,54 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de uma amostra comercial de lidocaína. (B) Curva de titulação a 490 nm realizada com quantidades crescentes de lidocaína padrão farmacêutico. Os círculos vermelhos correspondem às amostras comerciais de lidocaína.	110
Figura 52. (A) Espectros de UV-vis para o composto 1a em água com CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol$	

L⁻¹) a 25,0 °C, em (a) sem lidocaína, e com (b) $1,02 \times 10^{-5}$, (c) $3,04 \times 10^{-5}$ e (d) $6,99 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ de uma amostra comercial de lidocaína. **(B)** Curva de titulação a 515 nm para a titulação de **1a** ($5,2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) com quantidades crescentes de lidocaína farmacêutica padrão. Os círculos vermelhos (●) correspondem às amostras comerciais de lidocaína..... 111

Figura 53. Estudo comparativo entre a lidocaína padrão farmacêutico e a comercial, em **(A)** via cromatografia líquida e em **(B)** por espectrofotometria de UV-vis. Os círculos vermelhos (●) correspondem às amostras comerciais de lidocaína 112

Figura 54. **(A)** Espectros de UV-vis para as soluções do composto **1a** em meio contendo CTAB na presença de diferentes concentrações de lidocaína padrão farmacêutico: (a) $1,7 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, (b) $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, (c) $8,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, (d) $1,7 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, (e) $2,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e (f) $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. **(B)** Imagens digitais correspondentes. O espectro para a solução mostrada em (g) refere-se a uma amostra comercial de lidocaína com concentração igual a $2,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ 113

INDICE DE TABELAS

Tabela 1. Valores dos coeficientes de absorção molar (ϵ_{\max}) e dos coeficientes de determinação para os compostos 1b-4b	76
Tabela 2. Valores de pK_a calculados para os compostos 1a-4a em água.	77
Tabela 3. Valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) para os compostos 1a-3a	83
Tabela 4. Valores de LD e LQ para os compostos 1a-3a para BTA, DEA e TEA em meio aquoso.....	85
Tabela 5. Valores de pK_a determinados em água na ausência e na presença de CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a 25°C	94
Tabela 6. Valores de absorção máxima nos comprimentos de onda para os compostos em água e em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$).....	96
Tabela 7. Valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) para o composto 1a e $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) e $K_{1:3}$ ($L^3 \text{ mol}^{-3}$) para o composto 4a	100
Tabela 8. LD e LQ para os compostos 1a e 4a	102
Tabela 9. Comparação entre os limites de detecção para a detecção de aminas alifáticas na água, obtidas da literatura e para os compostos 1a-4a	104

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação geral das possíveis interações do quimiossensor com uma espécie aniônica fundamentado na interação por LH ou na reação ácido-base (adaptado da referência SCHRAMM, 2017).	31
Esquema 2. Procedimento para determinar o potencial dos compostos 1a – 4a para atuarem como quimiossensores cromogênicos para aminas.	56
Esquema 3: Procedimento para realizar estudos com diferentes surfactantes.	57
Esquema 4: Metodologia empregada para realizar as titulações.....	59
Esquema 5. Rota sintética para a obtenção dos 4-aminofenóis 3, 8 e 11	64
Esquema 6. Rota sintética para formação das iminas.....	65
Esquema 7. Modelo proposto para o composto 1a para representar as estequiometrias 1:1 (a) e 1:2 (b) entre o composto e a amina.....	82
Esquema 8. Modelo de interação proposto para a lidocaína com o composto 1a	114

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Abs = absorbância

AcOH = ácido acético

ANI = anilina

BTA = *n*-butilamina

BIS-TRIS-propano = 1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano

c = concentração em mol L⁻¹

CMC = concentração micelar crítica

COV = compostos orgânicos voláteis

CTAB = brometo de *n*-hexadeciltrimetilamônio

DEA = dietilamina

DMA = *N,N*-dimetilacetamida

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DNA = ácido desoxirribonucleico

Equivalente = equiv

ESI = ionização por *electrospray*

HOMO = orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês: “highest occupied molecular orbital”)

HPLC = cromatografia líquida de alta eficiência

HRMS = Espectrometria de massas de alta resolução

Hz = Hertz

IV = infravermelho

J = constante de acoplamento

K_{11} = constante de equilíbrio para um processo com estequiometria dispositivo de detecção:ânion igual a 1:1

K_{12} = constante de equilíbrio para um processo com estequiometria dispositivo de detecção:ânion igual a 1:2

K_{13} = constante de equilíbrio para um processo com estequiometria dispositivo de detecção:ânion igual a 1:3

LD = limite de detecção

LQ = limite de quantificação

LH = ligação de hidrogênio

LUMO = orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês: “lowest unoccupied molecular orbital”)

m = multiplete

MB = merocianina de Brooker

MeCN = acetonitrila

MES = ácido 4-morfolinoetanossulfônico

N-Br = *N*-bromossuccinimida

N-Cl = *N*-clorossuccinimida

NMA = *N*-metilanilina

NNDA = *N,N*-dimetilanilina

P.A. = padrão analítico para análise

pK_a = negativo do logaritmo da constante de acidez

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

RMN de ^1H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s = simpleto

S.D. = desvio padrão

t.a. = temperatura ambiente

TEA = trietilamina

TMS = trimetilsilano

TIPS = triisopropilsilano

TsCl = cloreto de tosilato

4-TsOH = ácido 4-toluenossulfônico

UV-vis = ultravioleta-visível

ϵ = coeficiente de absorção molar

λ_{max} = comprimento de onda de máxima absorção

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	23
1.2 DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO DE ANALITOS IÔNICOS E NEUTROS.....	26
1.2.1 Quimiossensores baseados em ensaios de competição ou deslocamento.....	28
1.2.2 Quimiossensores fundamentados em reações ácido-base e/ou interações por LH.....	30
1.2.3 Quimiodosímetros	32
1.3 DETECÇÃO DE AMINAS.....	35
1.3.1 Sistemas ópticos para à detecção de aminas.....	38
1.3.2 Sistemas ópticos para à detecção de fármacos	41
2. OBJETIVOS.....	46
2.1 OBJETIVOS GERAIS	46
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
3. METODOLOGIA.....	47
3.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	47
3.2 INSTRUMENTAÇÃO	47
3.3 PURIFICAÇÃO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS.....	49
3.3.1 Purificação do 4-aminofenol (1).....	49
3.3.2 Síntese do 4-nitro-2,6-dicloro-fenol (2).....	49
3.3.3 Síntese do 4-amino-2,6-dicloro-fenol (3).....	50
3.3.4 Síntese do 4-nitro-2,6-dibromofenol (4).....	50
3.3.5 Síntese do 4-amino-2,6-dibromofenol (8)	51
3.3.6 Síntese do 2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-nitrosfenol (10).....	51
3.3.7 Síntese do 4-amino-2,6-di- <i>tert</i> -butilfenol (11).....	52
3.3.8 Síntese do (<i>E</i>)-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (1a).....	52
3.3.9 Síntese de (<i>E</i>)-2,6-dicloro-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (2a).....	53
3.3.10 Síntese de (<i>E</i>)-2,6-dibromo-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (3a).....	53
3.3.11 Síntese de (<i>E</i>)-2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (4a).....	54
3.4 ESTUDO DOS COMPOSTOS 1a , 2a , 3a E 4a PARA ATUAREM COMO QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA AMINAS.....	54
3.5 ESTUDO PARA DETERMINAR O EFEITO DE DIFERENTES SURFACTANTES NOS	

SISTEMAS ESTUDADOS	56
3.6 DETERMINAÇÃO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO CTAB NOS SISTEMAS ESTUDADOS.....	58
3.7 ENSAIO DE AUTOAGREGAÇÃO	58
3.8 TITULAÇÕES ESPECTROFOTOMÉTRICAS.....	58
3.9 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO E DAS ESTEQUIOMETRIAS	59
3.10 DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE pK_a	60
3.11 DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE DETECÇÃO (<i>LD</i>) E DE QUANTIFICAÇÃO (<i>LQ</i>).....	60
3.12 TESTE DA ESTABILIDADE EM MEIO AQUOSO E MICELAR	61
3.13 TESTES COM VAPORES DE AMINAS.....	61
3.14 TESTES COM SUPORTE SÓLIDO	61
3.15 ENSAIOS COM A LIDOCAÍNA	62
3.16 TRATAMENTO DOS RESÍDUOS DE AMINAS	62
3.17 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA.....	62
4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO (E)-4-(((5-NITROTIOFEN-2-IL)METILENO)AMINO)FENOL E SEUS ANÁLOGOS PARA APLICAÇÃO EM DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO	63
4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS FENÓLICOS 3, 8 E 11	63
4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS IMINAS FENÓLICAS	65
5. APLICAÇÃO DAS IMINAS FENÓLICAS COMO QUIMIOSSENSORES CROMOGÊNICOS PARA A DETECÇÃO DE AMINAS EM MEIO AQUOSO NA AUSÊNCIA E NA PRESENÇA DE SURFACTANTE.....	71
5.1 APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS 1a-4a COMO QUIMIOSSENSORES PARA A DETECÇÃO DE AMINAS EM MEIO AQUOSO	72
5.1.1 Ensaio de autoagregação.....	74
5.1.2 Determinação dos valores de pK_a	76
5.1.3 Titulação dos compostos 1a-3a com as aminas alifáticas	79
5.1.4 Determinação das constantes de equilíbrio entre as aminas alifáticas e os compostos 1a-3a	80
5.1.5 Determinação dos valores de <i>LD</i> e <i>LQ</i>	83
5.1.6 Ensaio de estabilidade dos compostos em meio aquoso.....	85
5.1.7 Estudos com vapocromismo.....	87

5.1.8 Conclusões.....	88
5.2 QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA AMINAS BASEADOS EM IMINAS FENÓLICAS EM MEIO AQUOSO CONTENDO SURFACTANTE.....	89
5.2.1 Determinação da concentração ideal do CTAB	89
5.2.2 Estudo da viabilidade para aplicação de surfactantes nos sistemas contendo os compostos 1a-4a	91
5.2.3 Estudo dos compostos 1a-4a para atuarem como quimiossensores ácido-base na detecção de aminas em meio aquoso contendo CTAB.....	91
5.2.4 Titulação e determinação das constantes de equilíbrio entre as aminas alifáticas e os compostos 1a e 4a em meio aquoso contendo CTAB.....	97
5.2.5 Determinação de <i>LD</i> e <i>LQ</i> em meio aquoso contendo CTAB	101
5.2.6 Aplicações para o composto 1a em suportes sólidos	103
5.2.7 Conclusões.....	104
5.3 APLICAÇÃO DO QUIMIOSENSOR CROMOGÊNICO 1a PARA A DETECÇÃO DE LIDOCAÍNA.....	105
5.3.1 Titulação do composto 1a com lidocaína	107
5.3.2 Comparação entre padrão farmacêutico da lidocaína e amostras comerciais	109
5.3.3 Modelo de interação entre o composto 1a com lidocaína	114
5.3.4 Conclusões.....	114
6 CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS	116
REFERÊNCIAS.....	117
APÊNDICE A - IMAGENS DIGITAIS.....	135
APÊNDICE B - ESPECTROS DE UV-vis.....	137
APÊNDICE C - ENSAIOS DE AUTOAGREGAÇÃO.....	139
APÊNDICE D - DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE p<i>K</i>_a.....	143
APÊNDICE E - DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO.....	147
APÊNDICE F - DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE DETECÇÃO (<i>LD</i>) E QUANTIFICAÇÃO (<i>LQ</i>).....	156
APÊNDICE G - CROMATOGRAMAS.....	166
APÊNDICE H - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	170
APÊNDICE I - ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO COM OS RESULTADOS OBTIDOS NA PRESENTE TESE.....	173

1. INTRODUÇÃO

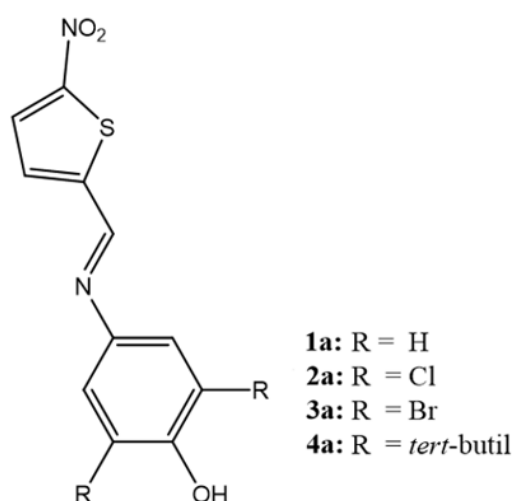
A química supramolecular tem sido objeto de um grande número de pesquisas nas últimas décadas. Suas aplicações têm se estendido por diversas áreas e desde o início dos anos noventas os estudos envolvendo o reconhecimento e detecção de espécies químicas têm ganhado atenção especial.

Bastante reportados na literatura, os dispositivos ópticos de detecção cromogênicos e fluorogênicos ganharam atenção especial dada sua aplicação na detecção de cátions, ânions e analitos neutros em diferentes condições. A compreensão das forças e do mecanismo de reconhecimento permitiu a elaboração de novos dispositivos de detecção.

A exploração destas estratégias está, em parte, alinhada à simplicidade, baixo custo analítico, tempo curto de resposta e confiabilidade apresentada. Com base neste contexto nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao planejamento de estratégias moleculares e supramoleculares para a detecção de ânions, cátions e moléculas neutras.

Esta Tese tem por finalidade o planejamento e a aplicação de novos protótipos de quimiossensores e quimiodosímetros baseados em estratégias de detecção supramoleculares. Para isto foram sintetizados quatro compostos orgânicos (compostos **1a-4a**). A **Figura 1** apresenta as estruturas moleculares dos compostos que foram estudados.

Figura 1. Compostos sintetizados e utilizados na Tese como dispositivos de detecção.



Os compostos **1a-4a** foram utilizados em uma estratégia baseada em reações ácido-base e os ensaios foram realizados em meio aquoso e micelar. Os resultados foram aplicados para a detecção de um fármaco, a lidocaína.

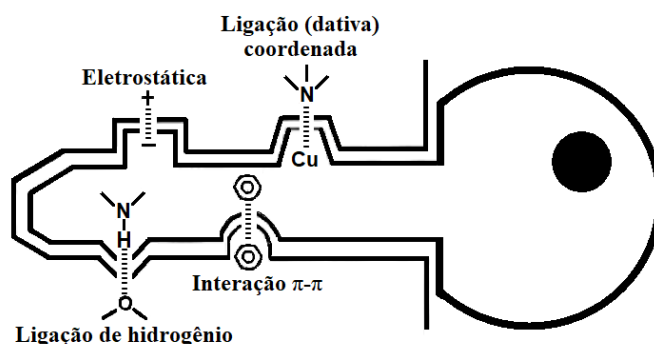
A seguir, será apresentada uma revisão bibliográfica sobre o assunto visando dar maior palpabilidade à Tese e melhor compreensão acerca do tema ora explorado.

1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Historicamente, as bases da química supramolecular surgiram no final do século XIX. A descoberta das forças intermoleculares em 1873 (TANG; TOENNIES, 2010; WISNIAK, 2000) tornou mais clara a percepção sobre a interação entre moléculas idênticas ou não.

Os estudos de Emil Fischer sobre interações receptor-substrato (FISCHER, 1894; KOSHLAND, 1994) levaram à concepção do modelo chave-fechadura (**Figura 2**), mostrando a especificidade dos receptores biológicos sobre determinado substrato. No modelo proposto por Fischer o substrato funciona como uma chave que se ajusta ao receptor, que atua como fechadura (SANTOS, 2014). Em anos posteriores a melhor compreensão das diferentes maneiras de como as moléculas podem interagir foram fundamentais para compreender processos biológicos, bioquímicos e de reconhecimento que deram suporte à química supramolecular.

Figura 2. Adaptação do modelo chave-fechadura de Fischer (adaptação de SANTOS, 2014).



No começo do século XX os estudos sobre a teoria de coordenação com complexos metálicos (BOWMAN-JAMES, 2005; WERNER, 1893) foram norteadores para o entendimento acerca de sistemas moleculares organizados.

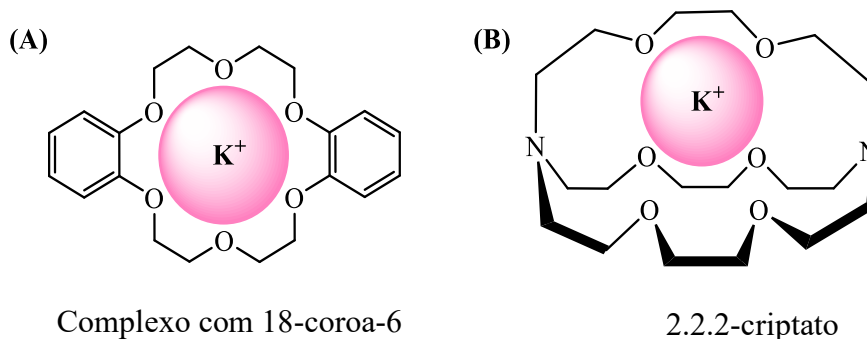
O entendimento de processos moleculares organizados foi explorado em sistemas biológicos com os trabalhos de Ehrlich (Nobel em Medicina, 1908) com a descoberta de receptores seletivos na superfície celular (EHRlich, 1908).

No início do século XX Latimer e Rodebush propuseram a ideia da ligação de hidrogênio (LH) para associação entre moléculas da água (GIBSON; LATIMER; PARKS,

1920). Porém, o conceito acerca desses sistemas moleculares organizados, chamados de supermoléculas, foi dado por Lothar para descrever a LH em dímeros do ácido acético (WOLF; PRAHM; HARMS, 1937) e foi complementado com a descrição da LH por Pauling ((PAULING, 1960).

No início da década de sessenta, o pioneirismo do trabalho de Charles Pedersen, baseado na síntese dos éteres-coroa (PEDERSEN, 1967) e aliado aos criptantes de Lehn (LEHN, 1979), permitiu a construção de uma nova visão à maneira como os químicos observavam as moléculas e seus constituintes, a partir do emprego de sistemas supramoleculares como entidades químicas capazes de reconhecer outras espécies químicas (**Figura 3**).

Figura 3. Representação de dois complexos supramoleculares de K^+ com (A) um éter-coroa (adaptado da referência PEDERSEN, 1967) e com (B) um agente criptante (adaptado da referência LEHN, 1979), sendo ambos os receptores seletivos para o íon potássio.



Os trabalhos laurearam os químicos que dividiram o prêmio Nobel de 1987 com Donald J. Cram. Em 1978 Lehn propôs o conceito de química supramolecular definindo-a como “...a química das associações moleculares e das ligações intermoleculares” (LEHN, 1979).

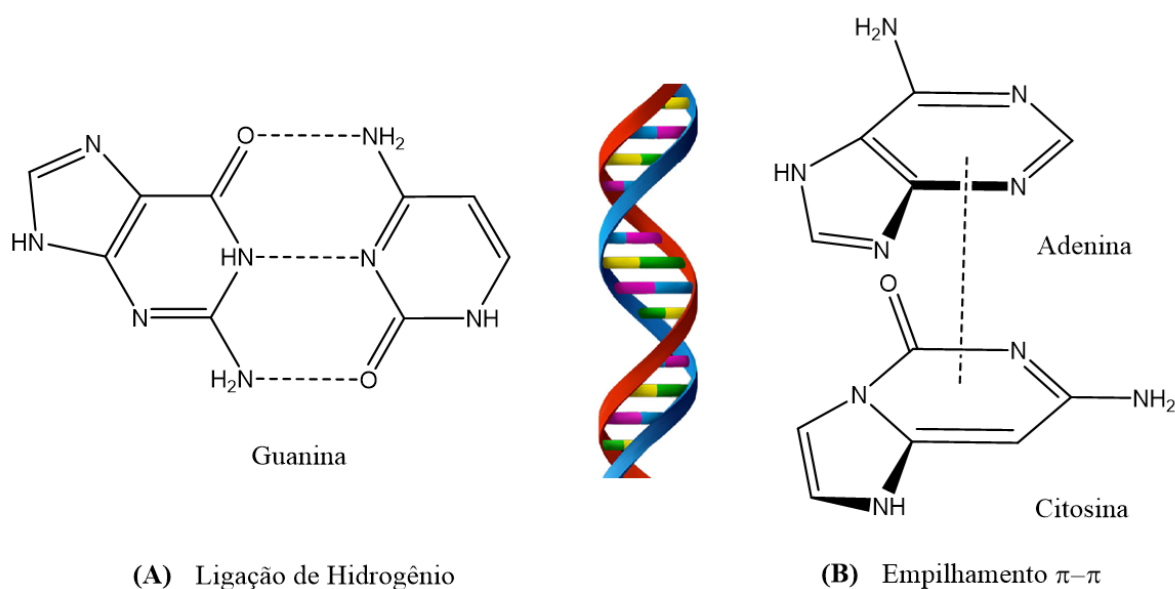
A ideia plantada por Cram, Lehn e Pedersen se multiplicou e desde o seu surgimento, a química supramolecular impulsiona estudos em diversas áreas, tais como: catálise, sistemas moleculares e complexos supramoleculares que poderiam ser usados no armazenamento de dados, na criação de motores moleculares, assim como no reconhecimento de moléculas e íons em diferentes meios.

Esta área relativamente nova na química se alicerça na compreensão de interações não covalentes incluindo LHs, interações π - π , forças de van der Waals, coordenação metálica, efeito hidrofóbico e interações eletrostáticas, para promover a interação ou a organização entre moléculas.

Estas são as mesmas forças empregadas em sistemas biológicos altamente complexos e

específicos (BEDDELL, 1984; LEHN, 1990; YOU; ZHA; ANSLYN, 2015). Um exemplo extraído da Natureza de modelo de interação baseado em sistemas supramoleculares é o modelo de dupla hélice, presente no ácido desoxirribonucleico (DNA). A organização dos diferentes tipos de interações intermoleculares que ocorre nas bases nitrogenadas permite a construção característica da estrutura química do DNA, conforme mostrado na **Figura 4**, com a formação de LHs entre as bases nitrogenadas guanina e citosina e forças de empilhamento π - π entre as bases nitrogenadas adenina e citosina (COX, 2000).

Figura 4. Representação dos tipos de interações intermoleculares que ocorrem nas bases nitrogenadas do DNA. Em (A) por LH e em (B) por empilhamento π - π (adaptação da referência SANTOS, 2014).



Nas últimas décadas, uma grande quantidade de aplicações para sistemas supramoleculares foi apresentada (ANSLYN, 2007; BELL; HEXT, 2004; BUSSCHAERT *et al.*, 2015b; LEHN, 1990; WU *et al.*, 2017) devido ao bom emprego em outros sistemas que se estendem por diferentes áreas, não restritas à química.

A química supramolecular pode ser definida como a *química além da molécula* (LEHN, 1988), entrelaçada por um enredo organizado entre ligações covalentes e não covalentes, a partir de diferentes entidades químicas. O entendimento destas interações tem conduzido muitas pesquisas visando compreender o mecanismo de reconhecimento molecular entre entidades químicas diferentes. A síntese de dispositivos ópticos de detecção está inserido neste contexto, pois para haver a detecção de um analito-alvo frente um dispositivo é necessário compreender diferentes fatores que norteiam o reconhecimento.

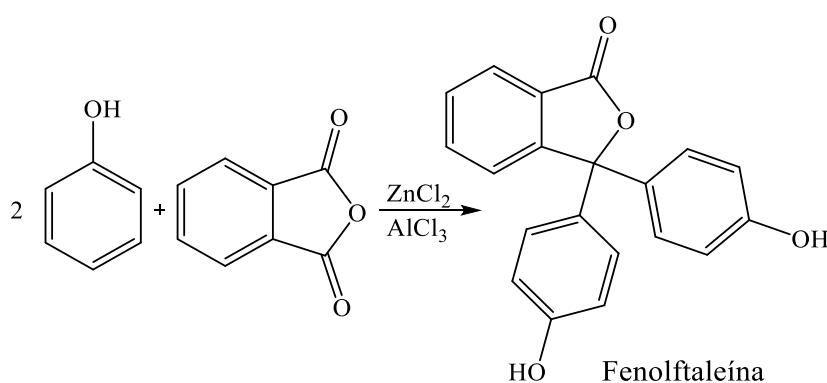
1.2 DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO DE ANALITOS IÔNICOS E NEUTROS

A química dos sistemas coloridos e suas aplicações tem despertado o interesse de milhares de pesquisadores há séculos. Um exemplo clássico e simples é o da fenolftaleína, composto que foi primeiramente preparado por Bayer (1871) a partir de anidrido ftálico e dois equivalentes de fenol (BAEYER, 1871) conforme mostrado na **Figura 5**.

Figura 5. Representação da síntese da fenolftaleína, conforme a primeira preparação descrita por Bayer em 1871.



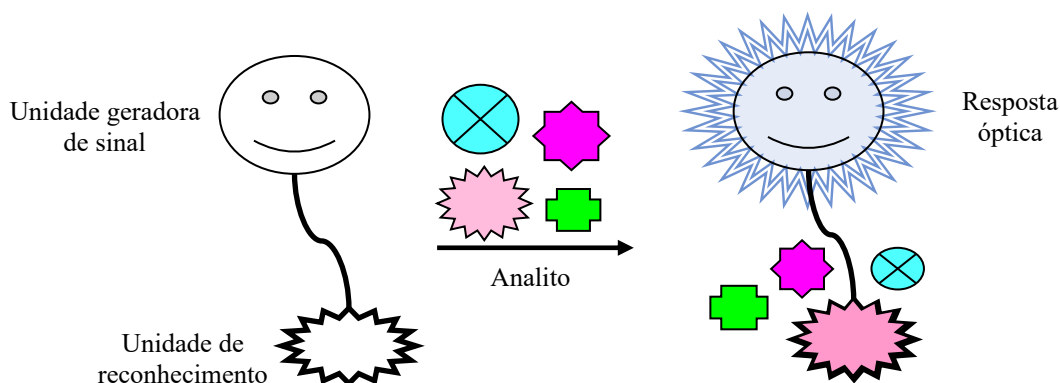
Adolf von Baeyer
(1835-1917)



A mudança de coloração do meio para o violeta ocasionada pela variação da concentração hidrogeniônica permite que o composto seja utilizado em testes rápidos como indicador para se acompanhar visualmente mudanças de pH em sistemas aquosos. A ideia simples tem inspirado o desenvolvimento de testes rápidos baseados em diferentes classes de corantes para monitorar de maneira fácil e simplificada a qualidade da água, contaminações ambientais e condições iniciais e/ou finais para diversos processos químicos, entre tantas outras aplicações.

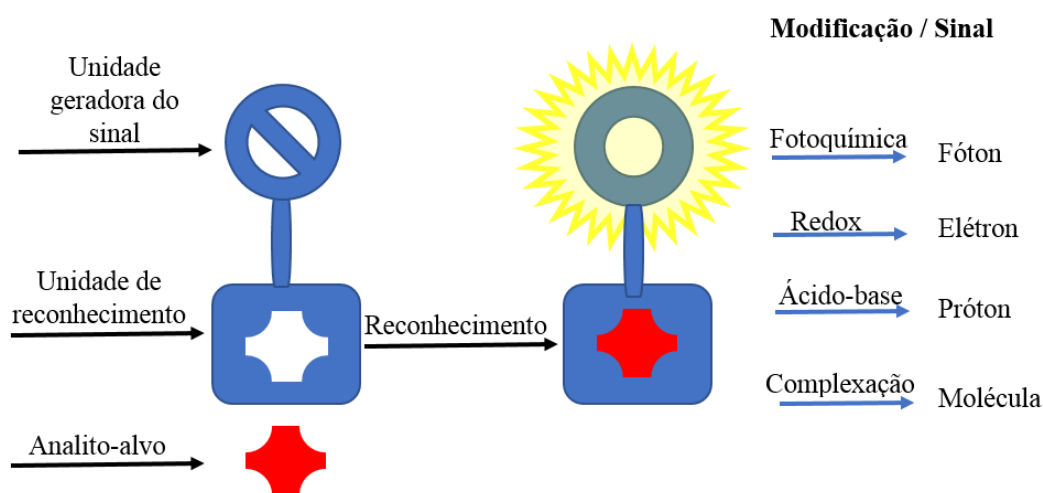
Com o avanço da química supramolecular, a detecção de espécies químicas tornou-se possível através do estudo de dispositivos químicos ópticos capazes de interagir seletivamente com um analito-alvo e produzir uma resposta óptica que pode ser visualizada através da mudança de coloração no meio (**Figura 6**). Desta forma os quimiossensores podem detectar um analito-alvo (CZARNIK, 1994) mediante um sinal analítico mensurável (BELL; HEXT, 2004).

Figura 6. Esquema geral de funcionamento de um dispositivo óptico de detecção cromogênico e/ou fluorogênico para a detecção de analitos (adaptação da referência NANDI, 2015).



De maneira geral, os dispositivos de detecção são constituídos essencialmente por duas unidades fundamentais: (i) uma unidade de reconhecimento e (ii) uma unidade geradora do sinal (MACHADO *et al.*, 2008) conforme representados na **Figura 6**. Desta forma o analito-alvo ao ser reconhecido pela unidade de reconhecimento levará à modificação do ambiente químico (propriedade física ou química) na unidade sinalizadora, onde disparará um sinal que pode ser verificado por exemplo pela alteração da cor ou fluorescência, que será captado e mensurado (ALDREY *et al.*, 2013) de acordo com a técnica analítica utilizada (**Figura 7**).

Figura 7. Constituição básica de um dispositivo de detecção (adaptado da referência ALDREY *et al.*, 2013).



As partes constituintes do dispositivo de detecção estão intrinsecamente relacionadas para que haja um bom emprego, pois, havendo reconhecimento é fundamental que haja

sinalização e vice-versa.

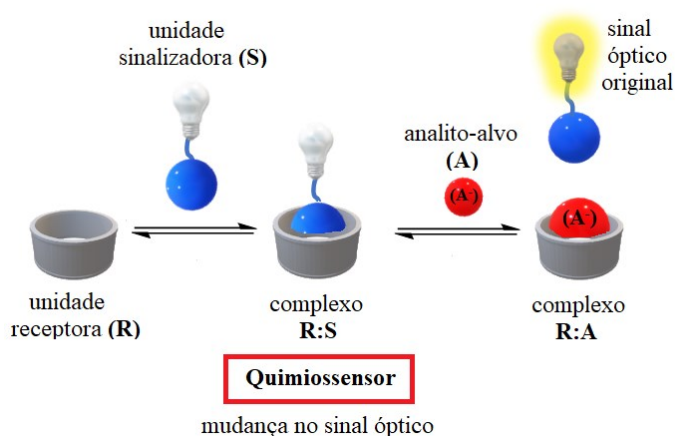
Uma ideia para a aplicação dos dispositivos ópticos de detecção é a da detecção visual com ensaios laboratoriais simplificados. A mudança de coloração do meio pode representar um indicativo da presença de um analito frente ao dispositivo.

Muitos trabalhos têm reportado diferentes estratégias para detecção de analitos iônicos e neutros e dentre eles destacam-se: **(i)** quimiossensores baseados em ensaios de competição ou deslocamento; **(ii)** quimiossensores fundamentados em reação ácido-base e/ou interações por LHs; e **(iii)** quimiodosímetros (BUSKE, *et al.*, 2015; NICOLETI *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2011). Os conceitos e os exemplos relativos a esses sistemas serão apresentados simplificada e a seguir.

1.2.1 Quimiossensores baseados em ensaios de competição ou deslocamento

Os quimiossensores baseados em ensaios de competição ou deslocamento tem sido uma estratégia frequentemente utilizada na detecção de íons. Nestes quimiossensores, a unidade sinalizadora interage com a unidade de reconhecimento em solução e compete com o analito. Os calixarenos são exemplos bem citados na literatura. A **Figura 8** exemplifica essa estratégia, sendo possível verificar a formação de dois complexos. O complexo **R:S** é formado entre a unidade receptora (**R**) e a unidade sinalizadora (**S**) e o complexo **R:A** é formado entre a unidade receptora (**R**) e o analito-alvo (**A**). A presença do analito-alvo (**A**) permite a formação do complexo **R:A** a partir do complexo **R:S**, levando à modificação do ambiente químico e liberando a unidade sinalizadora (**S**), responsável pelo sinal a ser mensurado.

Figura 8. Representação geral de um quimiossensor óptico baseado na competição de um corante e um analito por um receptor.

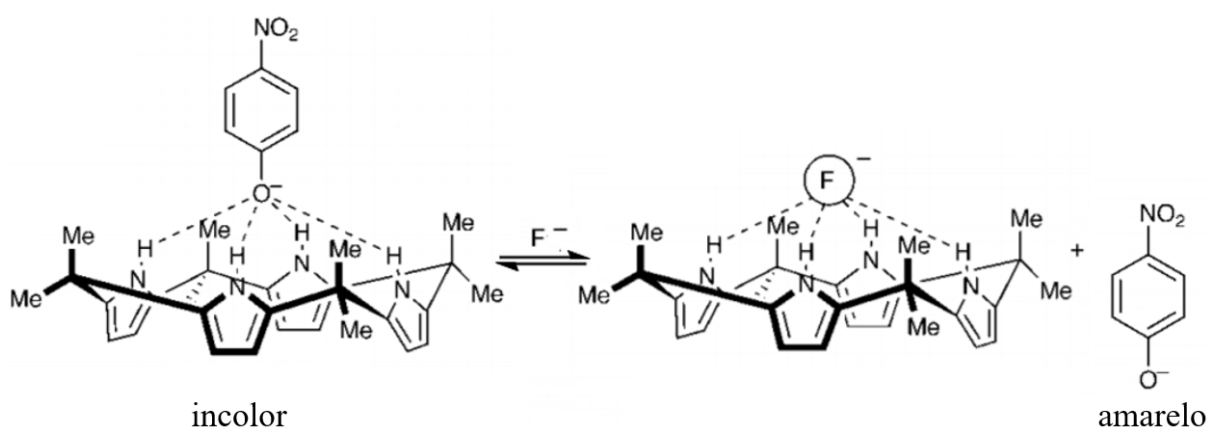


O sucesso de dispositivos ópticos de detecção baseados em ensaios de competição depende da interação no complexo **R:A** ser muito superior ao complexo **R:S** (EL-BARGHOUTHI *et al.*, 2005).

Um exemplo de estratégia de detecção visual para ânions baseada em ensaio de competição foi proposto por Gale et al. (GALE *et al.*, 1999). O estudo envolveu a preparação do complexo calix[4]pirrol:4-nitrofenolato (**Figura 9**) em diclorometano e em seguida se verificou a perturbação no sistema, com auxílio da espectrofotometria de UV-vis, ocasionado pela adição de diferentes ânions na forma de sais de tetra-*n*-butilamônio. Em acetonitrila, o complexo formado entre calix[4]pirrol e a merocianina de Brooker permitiu a detecção dos ânions F^- , Cl^- e $H_2SO_4^-$ (LINN; PONCIO; MACHADO, 2007).

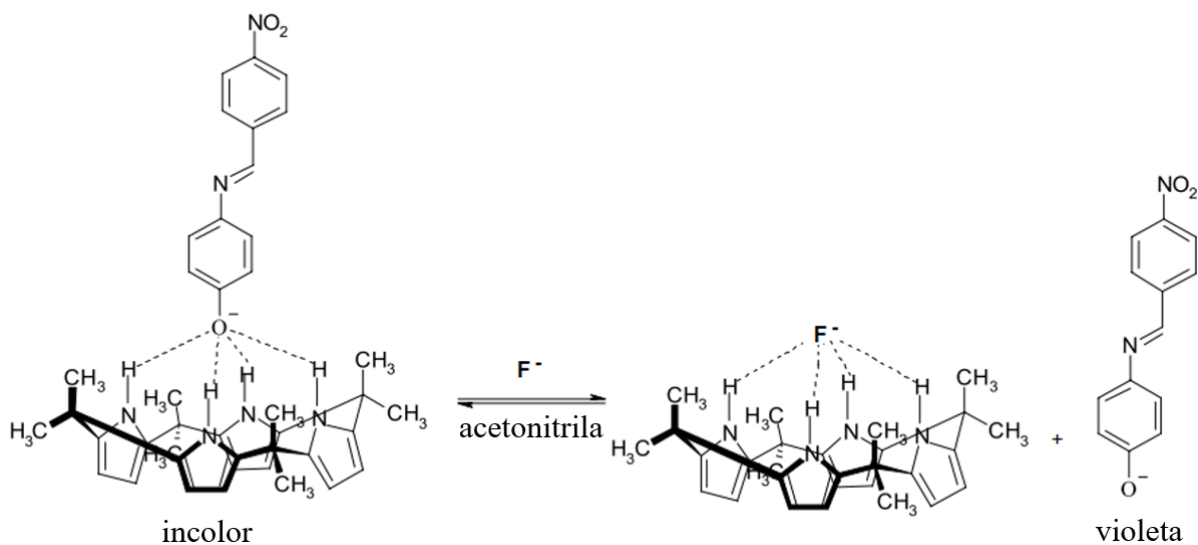
Na **Figura 9** é possível observar que o sistema calix[4]pirrol:4-nitrofenolato ao interagir com o F^- libera o 4-nitrofenolato, dando coloração amarelada à solução.

Figura 9. Aplicação do calix[4]pirrol para detecção do ânion fluoreto baseada em ensaio de competição com o 4-nitrofenolato em meio orgânico (adaptado da referência GALE, 1999).



O exemplo observado na **Figura 10** foi estudado com sucesso por Nicoletti *et al.* (NICOLETI, 2012). Os resultados mostraram que em meio orgânicos o ânion fluoreto permite interagir mais fortemente com o *meso*-octametilcalix[4]pirrol deslocando o 4-(4-nitrobenzilidenoamino)fenolato, o que torna o sistema colorido.

Figura 10. Aplicação do calix[4]pirrol para detecção do ânion fluoreto baseada em ensaio de competição com o 4-(4-nitrobenzilidenoamino)fenolato em meio orgânico (adaptado da referência NICOLETI, 2012).

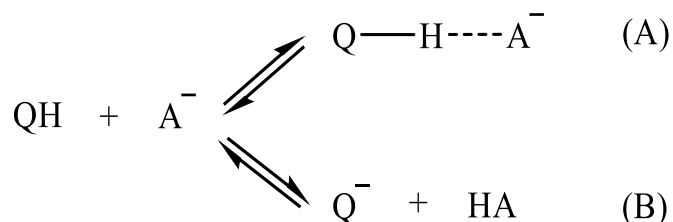


1.2.2 Quimiossensores fundamentados em reações ácido-base e/ou interações por LH

Nesta estratégia, a ideia central está baseada na capacidade do quimiossensor realizar LH com o analito-alvo, porém em muitas situações a basicidade do analito-alvo pode ser suficiente para abstrair o hidrogênio. Uma característica importante é a necessidade de grupos doadores de LH, como SH, OH, NH, na estrutura do quimiossensor (BUSKE, 2015).

Eles terão papel importante na interação e coordenação do quimiossensor com o analito-alvo. Um esboço para esta estratégia é apresentado na **Esquema 1**, inicialmente pode haver a formação de LH (**Esquema 1A**) ou a abstração hidrogênio (**Esquema 1B**).

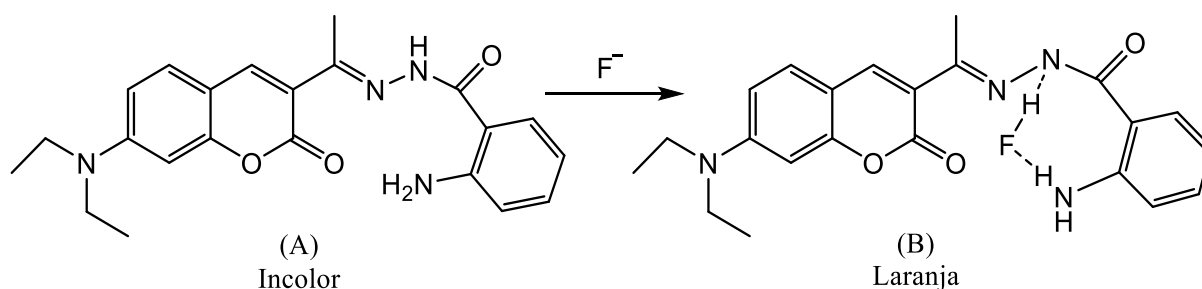
Esquema 1. Representação geral das possíveis interações do quimiossensor com uma espécie aniônica fundamentado na interação por LH ou na reação ácido-base (adaptado da referência SCHRAMM, 2017).



O uso de estratégias baseadas em LH tem sido bem empregada para ânions e muitos trabalhos têm sido reportados na literatura (MACHADO; STOCK; REICHARDT, 2014a; ROMMEL *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2015) variando o tipo de analito-alvo e os quimiossensores aplicados.

Uma proposta para a detecção do F^- (**Figura 11**) em sistema DMSO/ H_2O foi baseada na condensação entre um derivado da cumarina com 2-amino-benzoidrazina (REN *et al.*, 2016).

Figura 11. Proposta para a detecção do F^- em meio aquoso (adaptado da referência REN, 2016).



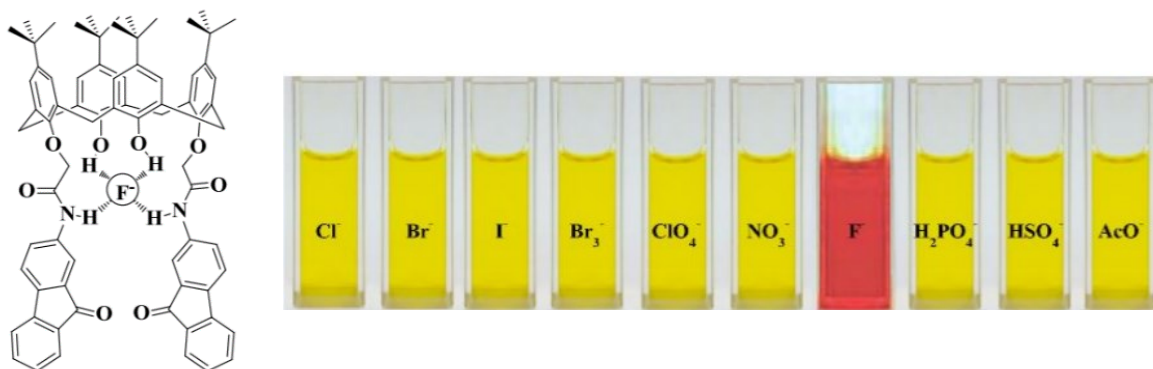
Na presença do F^- , o composto (**Figura 11A**) desenvolve coloração levemente laranja ao sistema, o que não ocorre para os demais ânions explorados. O experimento foi acompanhado por espectrofotometria de UV-vis, observando-se que a adição do F^- gerou uma banda de absorção máxima em 500 nm. As titulações por espectrofotometria de fluorescência mostraram que o composto apresenta emissão verde em 530 nm quando excitado em 427 nm.

A explicação para o fenômeno se dá pela capacidade do quimiossensor realizar LH (**Figura 11B**) com o F^- pelos hidrogênios da amina e amida presentes no composto (REN *et al.*, 2016).

Outro exemplo do emprego desta estratégia foi apresentado recentemente por Nemati e colaboradores para derivados do calix[4]areno (NEMATI *et al.*, 2016). No ensaio realizado,

apenas o íon F^- (**Figura 12**) foi capaz de tornar a solução colorida, o que não ocorreu para os demais ânions. No estudo foi determinada a estequiometria para o sistema formado (F^- /calix[4]areno), aplicando o método de variação contínua (NEMATÍ *et al.*, 2016). Os gráficos de Job apontaram para um complexo constituído pela associação de uma unidade do F^- para cada unidade do calix[4]areno.

Figura 12. Aplicação de um quimiossensor para a detecção de fluoreto. São mostradas diversas soluções em MeCN do calix[4]areno na presença de diferentes ânions. A concentração foi de $1,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} para o calix[4]areno e 100 equiv de cada ânion (adaptado da referência NEMATÍ *et al.*, 2016).



Em outro estudo, a estequiometria e a constante de associação entre o *p-tert*-butil-calix[4]areno frente à carbamapexina, um medicamento anticonvulsivo empregado no tratamento de convulsões e desordem afetiva bipolar, foram determinadas. O modelo de variação contínua apontou para uma estequiometria *tert*-butil-calix[4]areno:carbamapexina na ordem de 1:2. Com base nos modelos matemáticos empregados a constante de associação para o complexo 1:2 foi de $1,25 \times 10^4$ L^2 mol^{-2} (MEENAKSHI, 2015).

1.2.3 Quimiossensores

A estratégia baseada nos quimiossensores está fundamentada numa reação química irreversível entre o sistema de detecção e o analito-alvo (QUANG, 2010; YANG *et al.*, 2013).

O termo quimiossensor foi empregado no início da década de noventa por Czarnik (CHAE, 1992) para descrever a detecção seletiva de íons $Hg(II)$, porém a partir de 2005 houve um aumento no número de publicações (BUSSCHAERT *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2014a;

MOLINA *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2013).

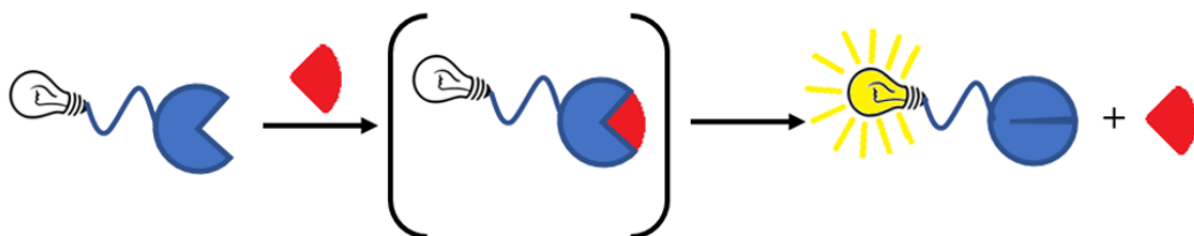
A aplicação dos quimiossímios tem sido positiva tendo em vista a melhor seletividade frente ao analito-alvo, dada a irreversibilidade do processo. Em linhas gerais, os quimiossímios se baseiam em três diferentes tipos, conforme apresentado na **Figura 13**.

Figura 13. Estratégias baseadas em quimiossímios (adaptado da referência ZIMMERMANN-DIMER, 2008).

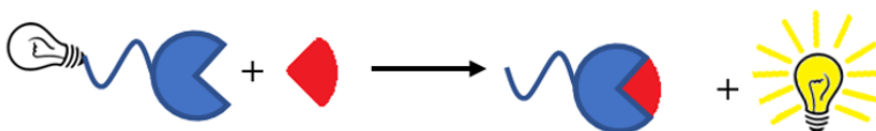
(A) - analito liga-se covalentemente ao quimiossímio



(B) - analito atua como catalisador



(C) - analito reage com o quimiossímio

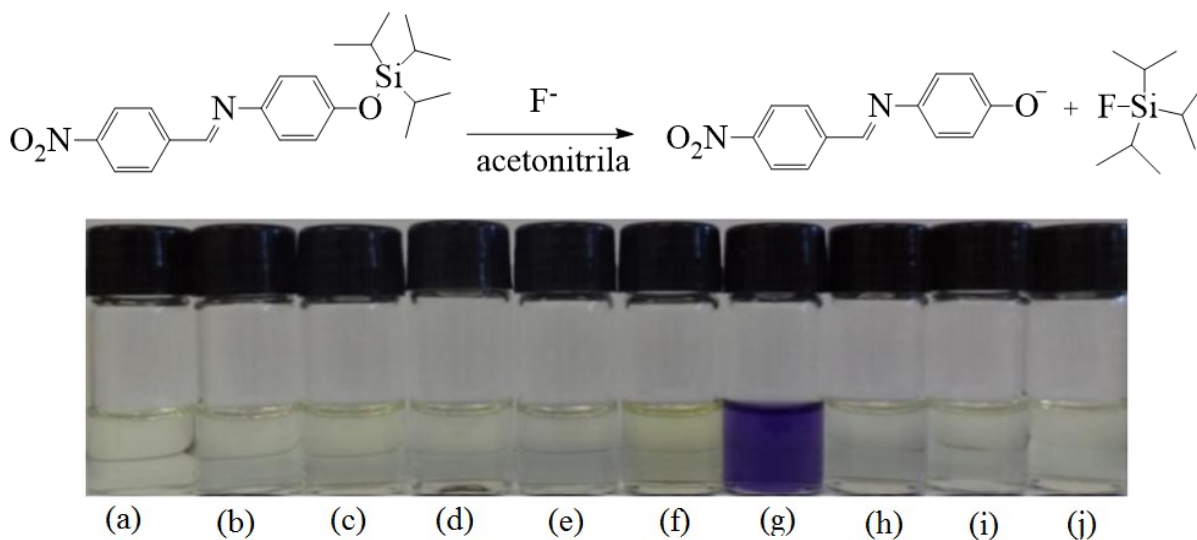


De acordo com a **Figura 13**, verificam-se três estratégias para os quimiossímios. Em (A) mostra-se o analito ligando-se covalentemente ao quimiossímio cromogênico ou fluorogênico, levando a uma variação na cor ou na banda de emissão de fluorescência. Em (B) o analito interage com o quimiossímio, catalisando uma reação química que conduz à variação espectral. Em (C) o analito reage com o quimiossímio liberando um grupo de saída cromogênico e/ou fluorogênico (NICOLETI, 2015a). O sinal observado de acordo com a técnica analítica utilizada deve ser proporcional à concentração do analito-alvo (QUANG, 2010).

Um exemplo para a detecção de ânions empregando quimiossímios é apresentado

na **Figura 14**. Neste exemplo, o quimiodosímetro na presença do F^- sofre ruptura da ligação O-Si e libera a espécie contendo fenolato, que dá cor à solução (NICOLETI, 2015a).

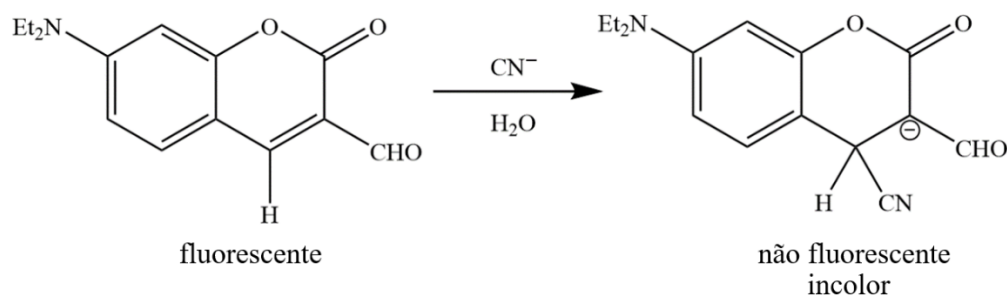
Figura 14. Quimiodosímetro para a detecção seletiva de F^- baseado em um benzilidenofenolato sililado. Em (a) mostra-se a solução do composto e na presença de (b) HSO_4^- , (c) $H_2PO_4^-$, (d) NO_3^- , (e) CN^- , (f) CH_3COO^- , (g) F^- , (h) Cl^- , (i) Br^- e (j) I^- (adaptação da referência NICOLETI, 2013).



Compostos contendo a ligação O-Si têm sido empregados para detecção de ânions como F^- em meio orgânico (ZHU, 2011) ou CN^- em meio aquoso (GUERRA, 2015; NICOLETI, 2015).

A reatividade de CN^- em meio aquoso tamponado (HEDP) também foi explorada frente a compostos orgânicos que apresentam ligações duplas entre átomos de carbono ($CH=CH$). A estratégia é positiva uma vez que pode ocorrer reação de adição de Michael entre o íon CN^- e a ligação dupla reduzindo a fluorescência observada em 503 nm (KIM, KIM, 2010), conforme mostrado na **Figura 15**.

Figura 15. Quimiodosímetro para CN^- baseado na adição de Michael (adaptado da referência KIM; KIM, 2010).



A possibilidade de ancorar estes compostos em polímeros, fibras, nanopartículas ou outros suportes sólidos (ISAAD; EL ACHARI; MALEK, 2013; SEIFFERT, 2015) tem sido alvo de muitos estudos, tendo em vista o interesse científico e comercial que pode representar em testes rápidos de detecção.

1.3 DETECÇÃO DE AMINAS

A capacidade de detectar cátions e ânions levou os olhares de muitos químicos a buscarem estratégias visando detectar analitos neutros. Espécies neutras conduzem processos biológicos que norteiam a vida, estão presentes em diferentes etapas em nosso metabolismo, desde o reconhecimento, transporte, reatividade, regulação, união entre substratos, enzimas, complexos multiproteicos e impulsos nervosos, entre tantos outros (NELSON, 2002), e também estão presentes em alimentos, medicamentos, vestimentas, etc. Entretanto, a detecção de analitos neutros representa uma tarefa exigente dadas as semelhanças estruturais que muitos analitos neutros apresentam (MOHR, 2004a; MOHR *et al.*, 2002).

Dentre os compostos neutros, as aminas apresentam importância bastante reconhecida, encontrando-se presentes na estrutura química dos aminoácidos (COX, 2000), nas bases nitrogenadas que constituem o DNA (DROHAT; MAITI, 2014). Também fazem parte de praticamente todos os processos biológicos e sinápticos (BERRY, 2004; SECOR; GLASS, 2004), sendo importantes na manutenção e controle do meio celular (CSABA, 2015).

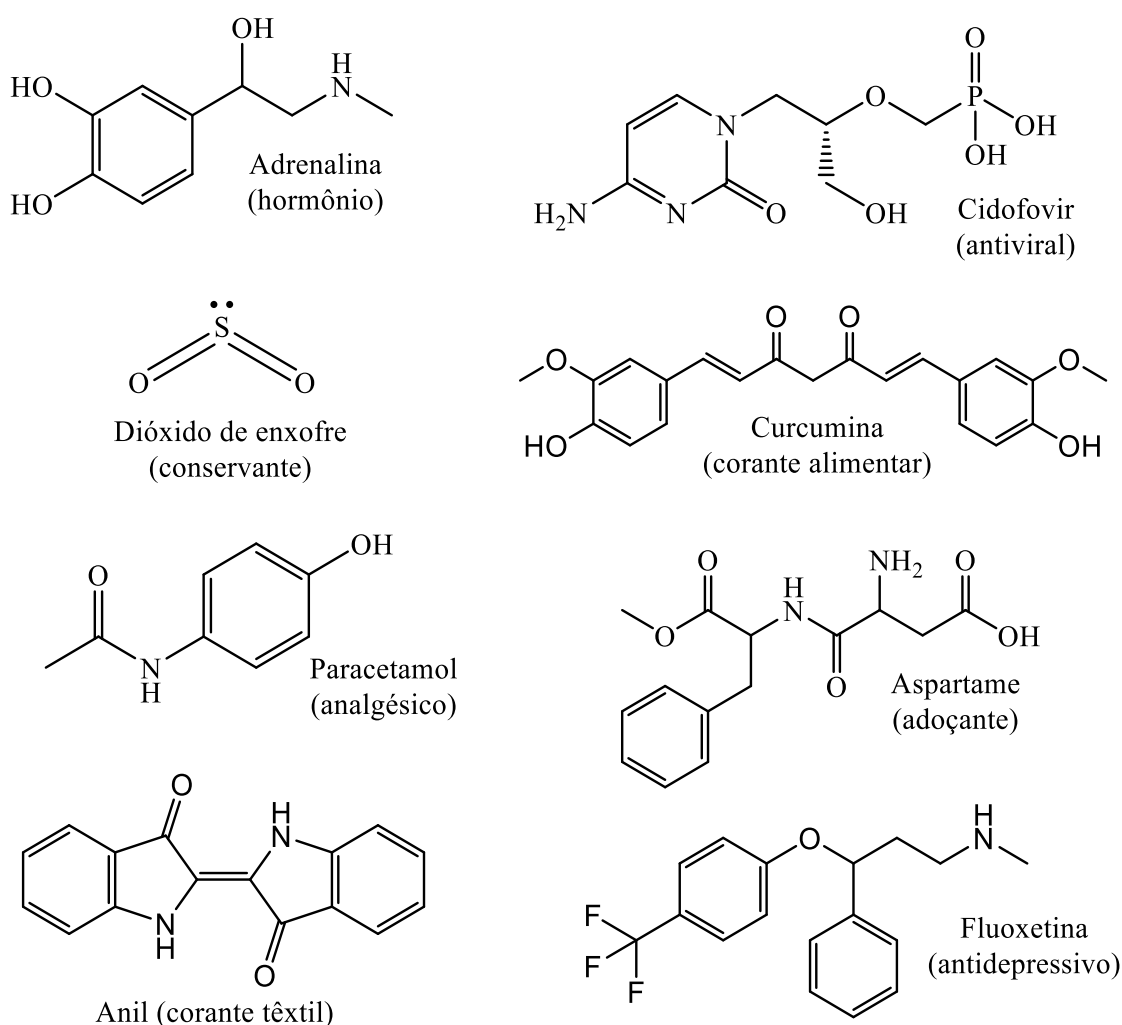
O processo de decomposição da matéria orgânica leva à produção de aminas de cadeia curta, as quais estão presentes em muitos efluentes industriais (MESEGUER LLORET *et al.*, 2004b). O contato entre aminas e gases presentes na atmosfera pode levar à produção de compostos perigosos como as nitrosaminas, entretanto podem representar uma estratégia interessante no sequestro de gás carbônico, o qual pode contribuir para o aumento da

temperatura no planeta (DAI; MITCH, 2013; FINE; GOLDMAN; ROCHELLE, 2014).

Do ponto de vista comercial, são utilizadas largamente na indústria farmacêutica e química no preparo de medicamentos e intermediários sintéticos (RIBEIRO *et al.*, 2011; SUI *et al.*, 2018).

Na **Figura 16** são mostrados alguns exemplos de analitos neutros e suas principais aplicações.

Figura 16. Exemplos de alguns analitos neutros e suas principais aplicações.



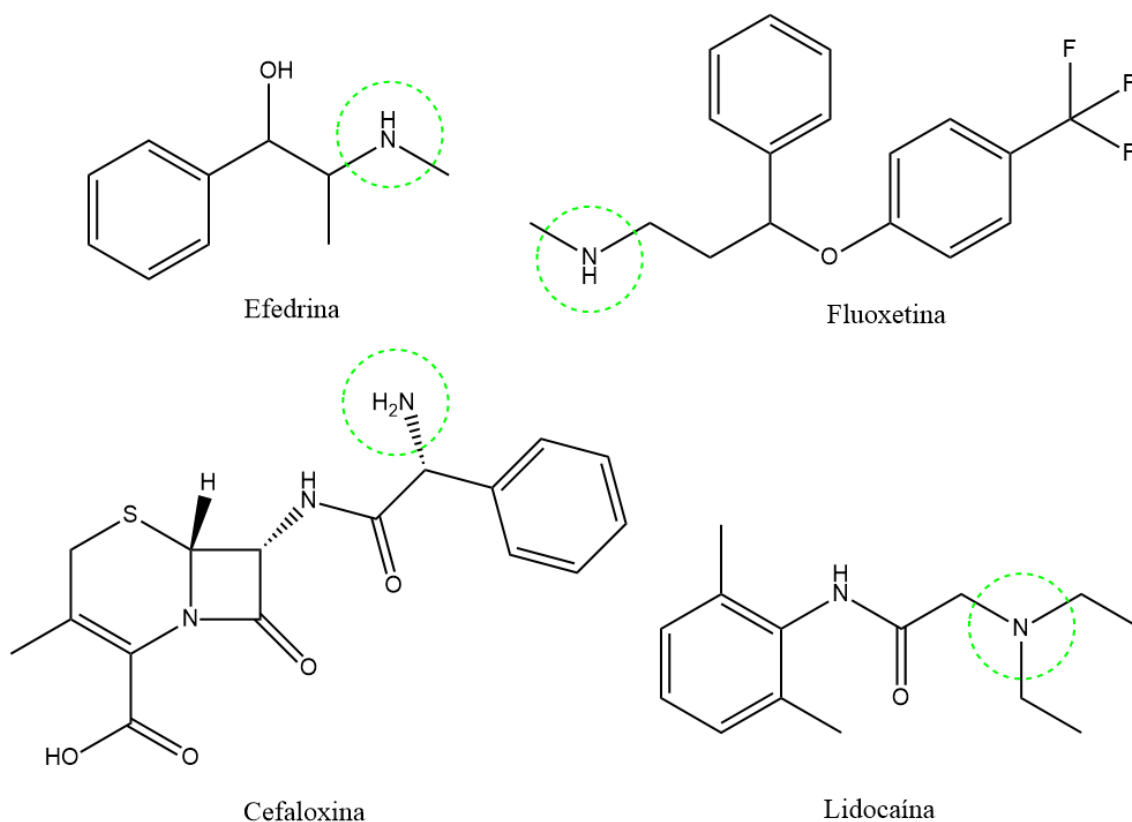
As aminas podem ser definidas como sendo derivados orgânicos da amônia (NH_3), pela substituição de um ou mais hidrogênios por grupos alquila e/ou arila (SMITH, 2013). Podem ser classificadas em primárias, secundárias e terciárias de acordo com o número de hidrogênios da amônia substituídos por grupos alquilas ou arilas (SMITH, 2013). Nas aminas o átomo de nitrogênio apresenta hibridização sp^3 , seus compostos apresentam geometria piramidal

enquanto seus sais apresentam geometria tetraédrica. A basicidade apresentada por estes compostos deve-se ao par de elétrons livres sobre o átomo de nitrogênio.

As aminas frequentemente estão associadas a outras funções orgânicas e muitas destas associações têm servido de base à construção da química farmacêutica ou até mesmo industrial.

Tomando como exemplo os compostos apresentados na **Figura 17** pode-se citar a efedrina, que é um fármaco bastante empregado em medicamentos para emagrecimento, sendo classificada como anfetamina e apresentando em sua estrutura molecular uma amina secundária e a função álcool. O cloridrato de fluoxetina, um antidepressivo inibidor seletivo dos receptores de serotonina, mostra em sua estrutura uma amina secundária e uma cetona. Já na cefaloxina, um antibiótico com amplo espectro sobre bactérias *gram*-positivas e *gram*-negativas, estão presentes na sua constituição as funções orgânicas amida, ácido carboxílico e amina primária.

Figura 17. Representação da estrutura molecular de 4 fármacos: efedrina, cloridrato de fluoxetina, cefaloxina e lidocaína (o grupo amino encontra-se circulado).



Dentre os compostos apresentados na **Figura 17** merece destaque a lidocaína, a qual representa um fármaco com ampla aplicação medicinal. Em sua estrutura molecular verifica-se a presença de um grupo amino alifático terciário e uma amida. O composto possui bastante

solubilidade em solventes orgânicos e desde a sua síntese em 1943 (COLLINSWORTH; KALMAN; HARRISON, 1974) representa um dos anestésicos tópicos mais consumidos no mundo.

Com o avanço da eletrocardiografia foram reportados os primeiros estudos que mostraram a eficácia e aplicação da lidocaína no combate e controle de arritmias cardíacas (HARRISON; SPROUSE; MORROW, 1963; HARRISON, 1981). No término dos anos cinquenta do século passado, sua aplicação foi verificada no tratamento cirúrgico de epilepsia focal (INGVAR; JEPPSSON; NORDSTRÖM, 1959). Além disso a lidocaína é um alcaloide simpaticomimético (PELLATI; BENVENUTI, 2008), frequentemente comercializada em cremes e pomadas, além de ampolas para aplicação intramuscular ou intravenosa em ambulatórios, clínicas médicas e hospitais (GUAY *et al.*, 1992; JUNGER *et al.*, 2019; QIN *et al.*, 2010).

A literatura apresenta diferentes métodos de detecção/quantificação de aminas, como cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC-MS) (AKYÜZ; ATA, 2006; SACHET; LENZ; BRAUCH, 1997; STILLWELL; BRYANT; WISHNOK, 1987) e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) (MESEGUER LLORET *et al.*, 2004a; QUAN *et al.*, 2016). Embora esses métodos sejam reconhecidos por sua sensibilidade e eficiência, possuem desvantagens, como sua disponibilidade, dificuldades em sua operação, alto custo e as análises são demoradas e trabalhosas. O design de dispositivos ópticos moleculares e supramoleculares para a detecção de analitos neutros vem ganhando importância recentemente (BINGHE WANG, 2011; GRÄFE; HAUPT; MOHR, 2006; MOHR, 2005; ROYO; GIL, 2007).

1.3.1 Sistemas ópticos para à detecção de aminas

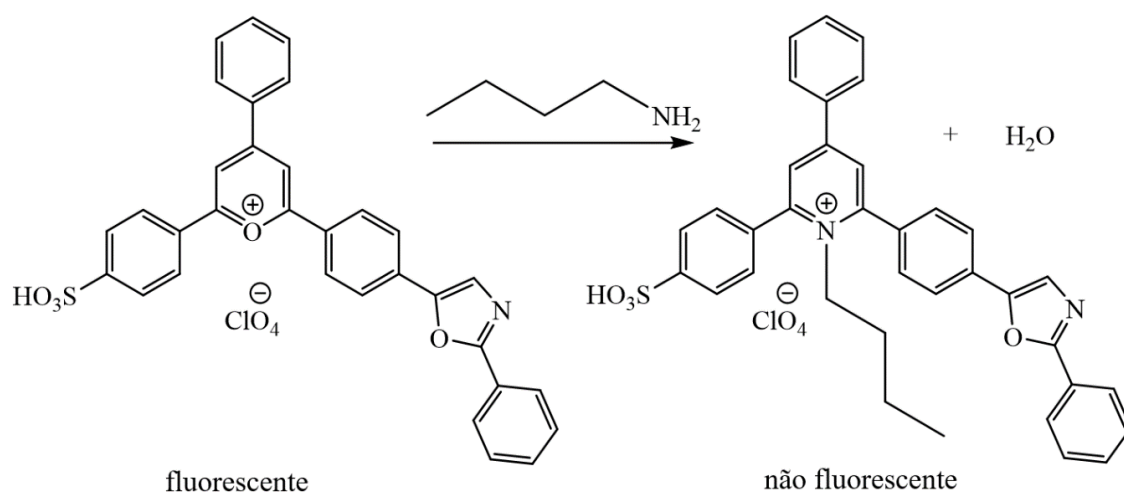
A detecção de aminas com o uso de dispositivos moleculares e supramoleculares tem sido intensamente explorada devido à sua simplicidade, confiabilidade, precisão e baixo custo (BELL; HEXT, 2004; SECOR; GLASS, 2004; YU; ZHANG, 2020).

Muitas estratégias baseadas na Química Analítica Supramolecular vêm sendo desenvolvidas para a detecção de aminas. A ideia dos quimiodosímetros tem sido bem empregada na detecção de ânions visto que a irreversibilidade do processo assegura melhor seletividade frente o analito-alvo, porém a velocidade das reações orgânicas representa muitas vezes um desafio, isto quando comparado com outras estratégias como ácido-base ou ensaios de competição, nas quais o tempo de detecção ocorre em menor intervalo de tempo (GUERRA

et al., 2015a; MERTZ; BEIL; ZIMMERMAN, 2003; NICOLETI *et al.*, 2016).

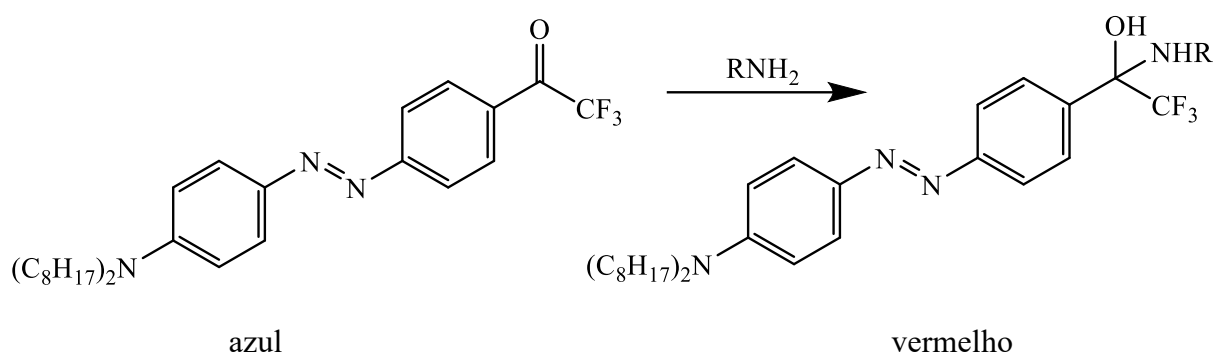
Um dos primeiros trabalhos sobre o tema foi proposto por Katritzky no início da década de oitenta (KATRITZKY *et al.*, 1984). O perclorato de 2,4,6-trifenilpirílio (**Figura 18**) foi empregado em uma estratégia capaz de detectar *n*-butilamina. O processo foi acompanhado por espectrofotometria de UV-vis e de fluorescência, em meio aquoso o perclorato de 2,4,6-trifenilpirílio apresentou uma banda de absorção máxima em 330 nm no espectro de UV-vis, enquanto no espectro de fluorescência houve a emissão com máximo em 395 nm quando excitado em 319 nm (KATRITZKY *et al.*, 1984).

Figura 18. Quimiodosímetro para detecção de *n*-butilamina baseado em um sal de pirílio (adaptação da referência KATRITZKY, 1984).



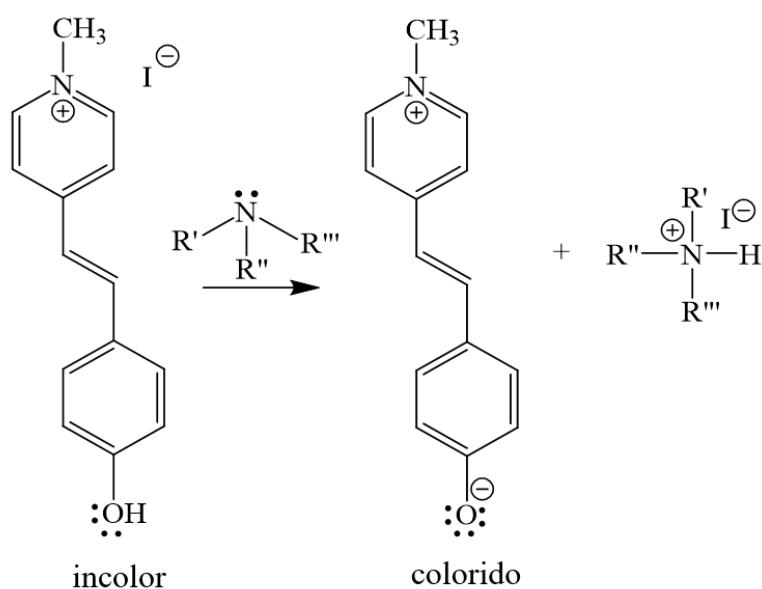
Os trabalhos de Mohr exploraram dispositivos voltados para a detecção de álcoois, aminas e aldeídos (GRÄFE; HAUPT; MOHR, 2006; MOHR, 2004a, 2004b, 2005, 2006; MOHR *et al.*, 2002), e também utilizando sistemas ancorados em sílica (MOHR, 2005) e em materiais poliméricos (MOHR, 2004b). Uma das estratégias se baseou na reatividade de aminas frente a um derivado do azobenzeno funcionalizado com grupo trifluoracetil (**Figura 19**) em diferentes solventes orgânicos (triclorometano, tolueno, MeCN e DMSO). O produto gerado é um hemiaminal e a determinação das constantes de equilíbrio mostrou eficiência do sistema proposto para aminas alifáticas primárias (GRÄFE; HAUPT; MOHR, 2006; MOHR *et al.*, 2002).

Figura 19. Derivado de azobenzeno para detecção de aminas (adaptado da referência MOHR *et al.*, 2002).



Poucos trabalhos são encontrados na literatura envolvendo o uso de compostos solvatocrômicos para a montagem de quimiossensores cromogênicos seletivos para aminas (RIBEIRO, 2009). Em meio orgânico, usando-se DMSO, MeCN e diclorometano, a merocianina de Brooker (**MB**), mostrada na **Figura 20**, e o corante de Reichardt apresentaram potencial para serem explorados como quimiossensores cromogênicos para aminas. O desenvolvimento de coloração no meio foi observado quando o composto foi exposto às aminas alifáticas, o que permitiu a formação da espécie desprotonada (RIBEIRO *et al.*, 2011b).

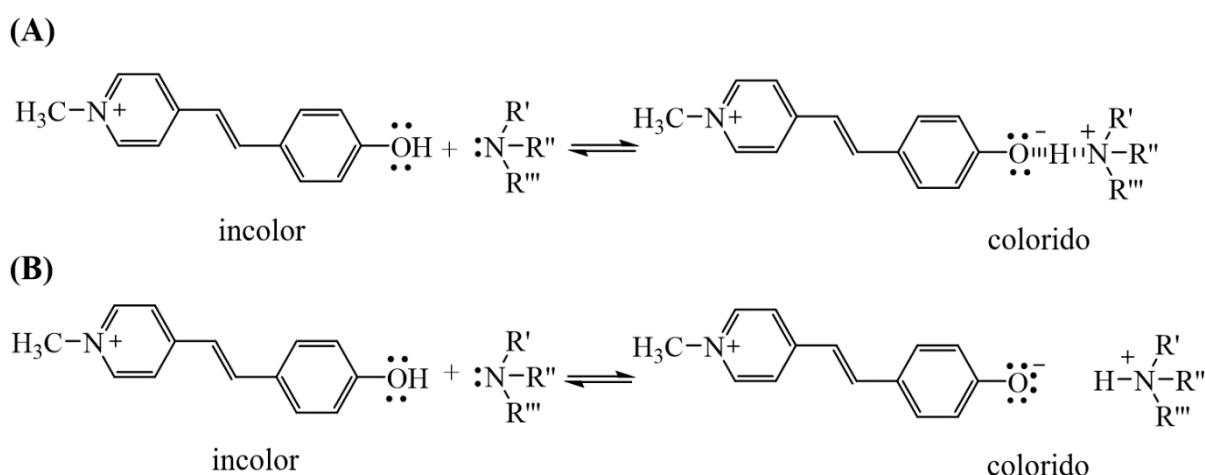
Figura 20. Modelo de quimiossensor para amina baseado na **MB** protonada (adaptação da referência RIBEIRO, 2009).



Na **Figura 21** mostra-se uma representação para as possíveis interações da amina com a **MB**. Inicialmente, ocorre a formação de LH entre a amina e a **MB** (**Figura 21A**), porém a

amina pode apresentar basicidade suficiente para abstrair totalmente o próton da **MB** (**Figura 21B**). Em ambas as interações haverá o aparecimento de cor no sistema, pois a presença da amina permitirá mudança no ambiente químico da **MB** seja por LH ou pela abstração total do hidrogênio.

Figura 21. Modelo para interações da **MB** com a amina. Em **(A)** ocorre formação de LH e em **(B)** a abstração total do hidrogênio protonada (adaptação da referência RIBEIRO, 2009) .



Com base no exposto, entende-se que a busca por novos quimiossensores com capacidade de detectar e quantificar compostos orgânicos neutros, tais como as aminas, é promissora e precisa ser investigada. Isto permite a adaptação destas metodologias para muitas outras moléculas com interesse comercial.

1.3.2 Sistemas ópticos para à detecção de fármacos

Metodologias simplificadas para a detecção de um analito presentes em formulações industriais e sua quantificação surgem como ferramentas com variadas aplicações. Um exemplo bastante prático e que facilmente pode ser encontrado nos departamentos aduaneiros em diferentes países é conhecido como teste de Scott, o tiocianato de cobalto na presença de cloridrato de cocaína leva à formação de um complexo de coloração azulada, indicando a presença do alcaloide (HADDOUB *et al.*, 2011; OGURI *et al.*, 1995).

Comercialmente, testes rápidos são vendidos em farmácias e drogarias e permitem estimar a concentração de açúcar (SALACINSKI *et al.*, 2014). Em pescados e derivados, Histasure™ permite testar aminas biogênicas, como a histamina, e desta forma avaliar a

qualidade de pescados e vinhos.

Nas últimas décadas, muitas técnicas foram empregadas visando quantificar a lidocaína em diferentes meios. Os trabalhos de Wang et al. buscaram detectar lidocaína em amostras de urina utilizando eletroforese capilar com eletroluminescência (CAO *et al.*, 2002).

A colorimetria, por exemplo, foi usada por Feldmann, no final de década de 50 do século passado para determinar lidocaína em soluções contendo tolueno (FELDMANN; KOEHLER, 1959). Os experimentos foram acompanhados por espectrofotometria de UV-vis, nos quais os complexos gerados pela lidocaína e o anidrido *cis*-aconítico desenvolvem uma banda com absorvância máxima na região próxima a 550 nm.

A formação de um complexo entre a lidocaína e o tiocianato de cobalto serviu como base para Nerin et al. determinarem a concentração de lidocaína por espectrofotometria de absorção atômica em amostras aquosas (NERIN; GARNICA; CACHO, 1991).

A presença de lidocaína em diferentes formulações farmacêuticas foi observada com auxílio da espectroscopia de infravermelho (DUBOIS; MARTINEZ; LEVILLAIN, 1987), enquanto a cromatografia gasosa foi usada na determinação de lidocaína em plasma sanguíneo (GODOY; MARCUSE; RODRÍGUEZ, 1989).

Nos estudos de Plotycya et al. a voltametria cíclica serviu como ferramenta para detectar lidocaína em meio aquoso (PLOTYCYA *et al.*, 2016), além da cromatografia líquida (PARISSI-POULOU; PANDERI, 1999; QIN *et al.*, 2010).

Entretanto, nos estudos relatados o uso de solventes orgânicos se faz presente e, além disso, o emprego de técnicas laboratoriais ou de equipamentos de maior complexidade faz-se necessário, o que contribui para o aumento nos custos das análises, uso de reagentes de maior toxicidade e um tempo maior para a obtenção dos resultados.

Isso motiva o desenvolvimento de estratégias analíticas simplificadas para realizar ensaios químicos semelhantes, e desta maneira indicar a presença e a quantidade do fármaco presente em uma formulação industrial.

1.4 ESTRATÉGIA DA UTILIZAÇÃO DE SURFACTANTES EM DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO DE ANALITOS

A literatura tem reportado uma grande variedade de moléculas que apresentam potencial para atuarem como quimiossensores cromogênicos (BELL; HEXT, 2004; MOHR, 2006; ZHANG; YIN; YOON, 2014).

O meio orgânico tem sido majoritariamente explorado enquanto uma fração

relativamente reduzida destes trabalhos tem utilizado meio aquoso (CZARNIK, 1994; FERREIRA *et al.*, 2019; SCHRAMM *et al.*, 2017b). O meio aquoso representa uma grande vantagem, é economicamente viável, ambientalmente correto e os riscos em sua manipulação são extremamente minimizados quando comparado aos solventes orgânicos. Muitos analitos importantes para serem detectados são espécies bioquímicas de natureza orgânica ou inorgânica. Além disso, deve-se considerar que muitos poluentes contaminam os mananciais, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias para a sua detecção diretamente naqueles sistemas, com a simplificação e redução do custo das técnicas empregadas para a sua detecção.

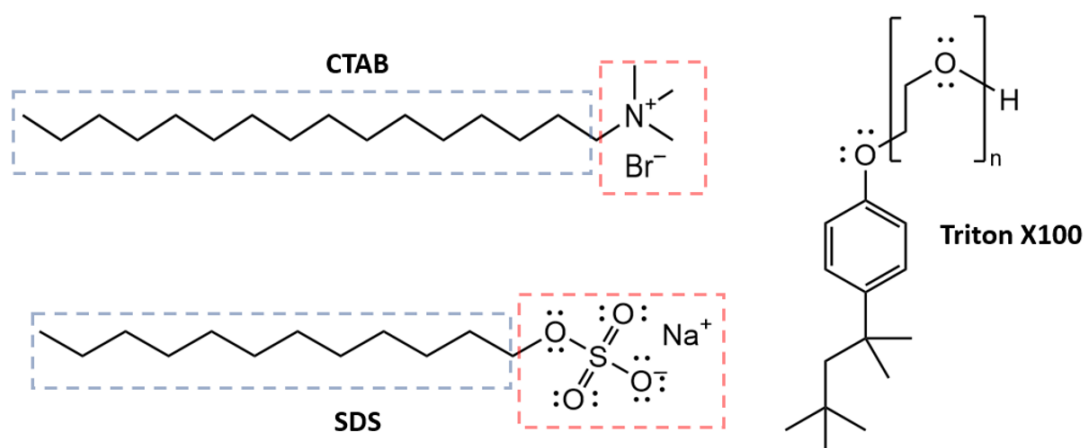
Uma barreira para utilização do meio aquoso está associada à natureza química desses quimiossensores. Muitos apresentam baixa solubilidade em água e isto resulta na dificuldade do quimiossensor interagir com o analito-alvo. No entanto, quando solúveis, tanto o quimiossensor quanto o analito-alvo podem associar-se preferencialmente com a água e desta forma o processo de detecção pode não ocorrer.

Com isso, técnicas para melhorar a solubilidade destes sistemas têm sido frequentemente empregadas. Dentre elas, uma estratégia comumente utilizada envolve a aplicação de surfactantes (FERREIRA *et al.*, 2019; NICOLETI *et al.*, 2015; SCHRAMM *et al.*, 2017a).

Os surfactantes são compostos químicos que diminuem a tensão superficial. Estes compostos apresentam na sua estrutura duas regiões distintas, uma região que apresenta elevada polaridade e outra de natureza apolar. A região apolar é majoritariamente constituída por longas cadeias de hidrocarbonetos enquanto a natureza elétrica da região polar permite classificá-los como catiônicos, neutros e aniônicos.

Na **Figura 22** são apresentadas as estruturas moleculares de três surfactantes. O brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) é classificado um surfactante classificado como catiônico, já o Triton X100 é um exemplo de um surfactante neutro, enquanto o dodecil sulfato de sódio (SDS) é um surfactante aniônico.

Figura 22. Representação das estruturas moleculares dos surfactantes CTAB, Triton X100 e SDS.



A baixa interação da região apolar com a água faz com estas regiões tendam a interagir fortemente umas com as outras, apontando a região polar para o solvente. Em concentrações adequadas formam agregados moleculares organizados denominados micelas (BEDENDO, 2007; BERNARDINO, 2018). A formação das micelas ocorre numa faixa estreita de concentração, denominada de concentração micelar crítica (CMC) e pode ser detectada através da variação das propriedades físico-químicas da solução como: tensão superficial, pressão osmótica e condutividade relacionadas com a concentração do surfactante (BEDENDO, 2007; ELWORTHY *et al.*, 1968).

O número de moléculas do surfactante que irá constituir a micela dependerá da estrutura do surfactante e das características do meio como pH, temperatura e natureza do solvente (BUNTON *et al.*, 1991) e é chamado de número de agregação N (PIRES, 2002).

A natureza pouco polar do interior das micelas facilita a solubilidade de espécies químicas pouco solúveis em água.

Nosso grupo de pesquisa tem explorado com sucesso sistemas contendo o CTAB em concentração micelar para a detecção de diferentes analitos.

O polímero etil(hidroxietil)celulose (EHEC) foi funcionalizado com corantes solvatocrômicos, dentre eles a merocianina de Brooker e derivados do 4-(piridin-4-iletilenoamino)fenol (NANDI, 2015). Os polímeros modificados foram transformados em filmes e puderam ser usados na detecção de cianeto em meio aquoso (NANDI, 2015). O sistema constituído pelo EHEC e a merocianina de Brooker apresentou um limite de detecção (LD) na ordem de $1,9 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ enquanto para o filme funcionalizado com 4-(piridin-4-iletilenoamino)fenol o valor de LD foi equivalente a $9,36 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ para o cianeto em

água (NANDI, 2015).

Os derivados do 4-(piren-1-ilimino)metilfenol, 4-(4-nitrofenil)diazenil-1-naftol e 1-(4-nitrofenil)diazenil-2-naftol e seus análogos sililados foram empregados como dispositivos ópticos de detecção de analitos aniônicos baseados na estratégia do tipo ácido-base. Já os derivados sililados foram utilizados como quimiodosímetros aniônicos seletivos para F^- e CN^- em meio aquoso. Os sistemas foram estudados na presença de solventes orgânicos como acetonitrila e DMSO, e em mistura de surfactante e água (CTAB/água) (BUSKE, 2015)

Os trabalhos de Nicoletti exploraram diferentes iminas sililadas baseadas no (*E*)-4-[(4-nitrobenzilideno)amino]fenol, para atuarem como quimiodosímetros visando a detecção de CN^- em plasma sanguíneo (NICOLETI *et al*, 2015).

Derivados do ácido de Meldrum foram sintetizados e usados numa estratégia ácido-base para a detecção colorimétrica de espécies aniônicas. Em meio aquoso foi observada elevada seletividade para CN^- (SCHRAMM, 2017b). Em meio orgânico e orgânico-aquoso, um derivado do ácido de Meldrum foi empregado como quimiodosímetro na detecção de CN^- e sulfeto (FERREIRA, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

A presente tese tem por objetivo principal o planejamento de dispositivos moleculares e supramoleculares para a detecção de aminas e de um fármaco, a lidocaína, em meio aquoso.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- sintetizar uma série de iminas fenólicas, conforme apresentadas na **Figura 1**;
- caracterizar os compostos inéditos, utilizando as técnicas de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectrometria de massa de alta resolução (TOF-ESI) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- investigar o potencial dos compostos **1a–4a** para atuarem como quimiossensores cromogênicos através de uma estratégia ácido-base para a detecção de aminas e de um fármaco a lidocaína em meio aquoso e aquoso contendo surfactante;
- estudar os compostos **1a–4a** para aplicação frente a amostras reais de lidocaína;
- estudar a estabilidade dos compostos **1a–4a** em meio aquoso e aquoso contendo surfactante;
- determinar os limites de detecção (*LD*) e quantificação (*LQ*) para os sistemas estudados;
- determinar as constantes de equilíbrio entre o quimiossensor:amina; quimiossensor:lidocaína para os sistemas estudados.

3 METODOLOGIA

3.1 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes empregados na confecção desta tese foram obtidos de fontes comerciais com grau de pureza analítica.

As aminas *n*-butilamina (BTA), dietilamina (DEA), trietilamina (TEA), anilina (ANI), *N*-metil-anilina (NMA) e *N,N*-dimetil-anilina (NNDA) e a lidocaína (PhEur – PHR-1034) com padrão farmacêutico (> 99%;) foram adquiridas da Sigma-Aldrich. O cloridrato de lidocaína comercial, solução 20 mg/mL, sem a presença de vasoconstritor, armazenado em ampola de 5 mL, produzido pela Hypofarma, foi recebido através de doação pelo Hospital Universitário/UFSC.

Para a síntese dos compostos foram utilizados: cloreto de triisopropilsilano (TIPS-Cl), 4-aminofenol, 4-nitro-2,6-diclorofenol, 4-nitro-2,6-dibromofenol, 2,6-di-*tert*-butilfenol, imidazol, Pd/C e pirrol, que foram adquiridos da Sigma-Aldrich (padrão PA). O cloreto de estanho, hidróxido de sódio, nitrito de sódio, sulfato de magnésio, brometo de potássio e sulfato de sódio foram adquiridos da Vetec.

A água deionizada usada nos testes foi fervida e mantida em uma atmosfera de nitrogênio para evitar a presença de gás carbônico.

Os solventes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram de pureza analítica. O CH₃CN (Sigma-Aldrich, grau HPLC), etanol (Honeywell, grau HPLC), acetato de etila (Vetec), *n*-hexano (Vetec), DMF (Vetec) e acetona (Synth) foram purificados de acordo com o procedimento descrito na literatura e armazenados em peneira molecular (4Å, Sigma-Aldrich) (VOGEL, A. I. E FURNISS, 1979; WILLIAMS; LAWTON, 2010).

Para o acompanhamento das reações foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada (CCD) (Macherey-Nagel) e uma lâmpada de UV para a revelação. Para a purificação por coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel 60 (70-230 mesh – Macherey-Nagel). Nos ensaios com papel filtro foi utilizado papel filtro quantitativo com gramatura de 85 g e espessura de 0,20 mm adquirido da Unifil.

3.2 INSTRUMENTAÇÃO

As varreduras espectrofotométricas de UV-vis, titulações e ensaios de autoagregação foram realizadas utilizando um espectrofotômetro de UV-vis da Agilent Technologies modelo

Cary 60 com cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico, vedada com septo de borracha para evitar a volatilização do solvente e contaminações com CO₂.

Os estudos acerca da estabilidade foram realizados em um espectrofotômetro de UV-vis de arranjo de diodo da Hewlett Packard, modelo 8452A. A manutenção da temperatura a 25 °C na cubeta foi obtida acoplando um banho de água termostatizada Micro-Química MQBTC 99-29. Os estudos cinéticos foram realizados no Laboratório de Bioinorgânica com auxílio de espectrofotômetro de UV-vis da Agilent Technologies modelo Cary 60 acoplado com carrinho para cinética com suporte para multi-cubetas acoplada ao banho termostatizado e a temperatura foi fixada em 25 °C. Em todos os experimentos foram utilizadas cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico, fechada com septo de borracha para evitar contaminação com CO₂ e também a volatilização do solvente.

A caracterização dos compostos foi realizada na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram realizados 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 5 mm. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão de TMS, sendo as constantes de acoplamento (*J*) apresentadas em Hertz (Hz).

Os espectros no IV foram obtidos a partir de um espectrofotômetro ABB FTLA 2000 da marca ABB, e as amostras foram preparadas na forma de pastilhas de KBr previamente seco.

Na Central de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) foram realizados ensaios para determinar a massa molar dos compostos sintetizados. As análises de HRMS foram realizadas no aparelho MicrOTOFQII 10243 da Bruker, equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI) e analisador quadrupolo-tempo de voo.

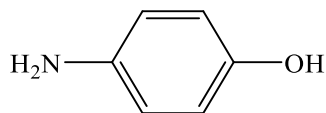
As determinações dos valores de p*K*_a foram realizadas a 25,0 ± 0,1 °C usando um pHmetro de bancada Kasvi, modelo K38-2014b, com um eletrodo de vidro combinado. O pHmetro foi previamente calibrado com soluções padrões em pH = 4,0, pH = 7,0 e pH = 10,0. As medições foram realizadas utilizando-se soluções tamponadas, previamente preparadas, de acordo com o p*K*_a do composto.

As análises térmicas foram realizadas no Laboratório de Materiais (POLIMAT) do Departamento de Química da UFSC por calorimetria exploratória diferencial (DSC). Foram realizadas em um equipamento da marca Shimadzu modelo TGA-50 com cadinhos de alumínio. Foi utilizada uma rampa de aquecimento 5 °C/min, na faixa de temperatura compreendida entre 0 a 250 °C e em atmosfera inerte de nitrogênio com fluxo constante de 50 mL/min. Antes das análises, as amostras foram secas sob vácuo por 24 h.

As temperaturas de fusão foram coletadas em um aparelho de medição da marca Didática SP (modelo MQAPF-302) e não foram corrigidas.

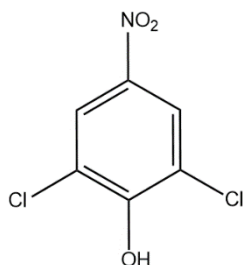
3.3 PURIFICAÇÃO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS

3.3.1 Purificação do 4-aminofenol (1)



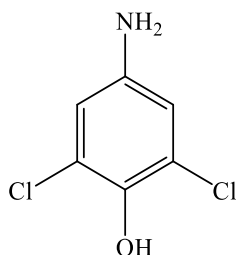
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 4-aminofenol (4,0 g, 0,036 mol) em 15 mL de etanol. O sistema foi aquecido até ebulição (OSTROMISENSKY, 1936). Após o resfriamento os cristais foram coletados por filtração e lavados com etanol gelado. Rendimento de 70%; sólido branco; p.f. obtido 188 °C, p.f. literatura 188-190 °C.

3.3.2 Síntese do 4-nitro-2,6-dicloro-fenol (2)



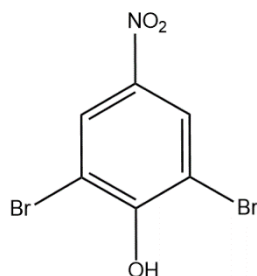
Em um erlenmeyer contendo 5 mL de água na temperatura de 40°C e sob agitação magnética foram adicionados sequencialmente o KCl (1.86 g, 30 mmol), 4-TsOH (4.08 g, 20 mmol), *N*-Cl (1.90 g, 20 mmol) e o 4-nitrofenol (1,50 g, 10 mmol). No decorrer da reação observou-se um precipitado amarelo e o término da reação deu-se após 2 h. 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 50 °C por 4 h (KUMAR; MAHAJAN E AGARWAL, 2011; MAHAJAN *et al.*, 2012). Rendimento: 50%, sólido amarelo; p.f. obtido: 122 °C, lit. 123-126 °C (KUMAR; MAHAJAN E AGARWAL, 2011; MAHAJAN *et al.*, 2012).

3.3.3 Síntese do 4-amino-2,6-dicloro-fenol (3)



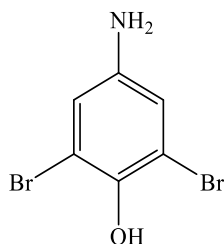
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 4-nitro-2,6-diclorofenol (0,10 g, 0,50 mmol), estanho (0,23 g, 1,9 mmol) e 8 mL de ácido acético contendo 10% de ácido clorídrico (PA). O sistema foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente em atmosfera de argônio durante 72 h. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (3:1). Em seguida foi adicionado bicarbonato de sódio (até pH = 7-8), e a fase aquosa foi extraída por três vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄, filtrados e evaporados (NICOLETI, 2015). Rendimento: 79%, sólido branco. p.f.: 164-167 °C; p.f. literatura: 166-167 °C (ADAMS; LOOKER, 1951).

3.3.4 Síntese do 4-nitro-2,6-dibromofenol (4)



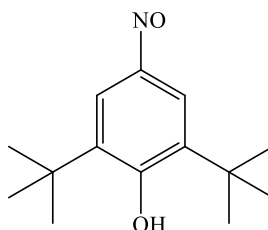
Em um erlenmeyer contendo 5 mL de água na temperatura de 40°C e sob agitação magnética foram adicionados sequencialmente o KBr (3,06 g, 30 mmol), 4-TsOH (3,81 g, 20 mmol), *N*-Br (3,56 g, 20 mmol) e o 4-nitrofenol (1,5 g, 10 mmol). No decorrer da reação observou-se um precipitado amarelo e o término da reação deu-se após 2 h. 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 50 °C por 4 h (KUMAR; MAHAJAN E AGARWAL, 2011; MAHAJAN *et al.*, 2012). Rendimento: 65%, sólido amarelo-claro; p.f. obtido: 142-143 °C, lit. 145 °C (KUMAR; MAHAJAN E AGARWAL, 2011; MAHAJAN *et al.*, 2012);

3.3.5 Síntese do 4-amino-2,6-dibromofenol (8)



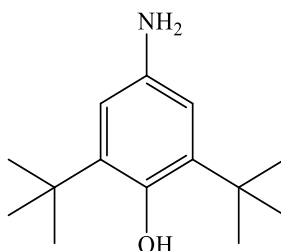
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 4-nitro-2,6-dibromofenol (0,50 g, 1,7 mmol), estanho (1,40 g, 7 mmol) e 10 mL de solução de ácido acético contendo 10% ácido clorídrico em volume. O sistema foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 72 h. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (3:1). Em seguida, sob agitação, foi adicionado solução de bicarbonato de sódio (até pH = 8-9), e a fase aquosa foi extraída quatro vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄, filtrados e evaporados (NICOLETI, 2015). Rendimento: 89%, sólido marrom-claro; p.f. obtido: 189-191 °C, lit. 191-193 °C (NICOLETI, 2015)

3.3.6 Síntese do 2,6-di-*tert*-butil-4-nitrosifenol (10)



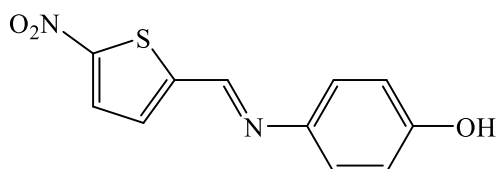
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 2,6-di-*tert*-butil-fenol (5,1 g, 25 mmol), nitrito de sódio (1,78 g, 24 mmol), 0,75 mL de ácido sulfúrico e 25 mL de etanol. O sistema foi mantido sob agitação magnética em banho de gelo a 0 °C durante 2 h. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etila (3:1). Após o tempo da reação foi retirado o produto e lavado com água gelada. O composto foi seco em dessecador a vácuo com pentóxido de fósforo. Rendimento: 59%, sólido amarelo-claro; p.f. obtido: 193-195 °C, lit. 191-193 °C (SHEKHOVTSOV *et al.*, 2012).

3.3.7 Síntese do 4-amino-2,6-di-*tert*-butilfenol (11)



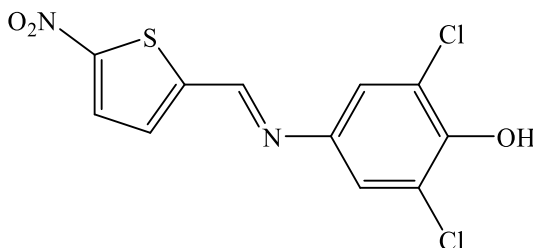
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 2,6-di-*tert*-butil-4-nitrosifenol (0,10 g, 0,43 mmol), cloreto de estanho dihidratado (0,35 g, 1,5 mmol), 15 mL de diclorometano e 1,0 mL de HCl. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura de 40 °C durante 16 h. Ao término do tempo da reação o sistema foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio por 5 vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, os extratos orgânicos foram concentrados com evaporador rotatório. O composto foi seco em dessecador a vácuo com pentóxido de fósforo e envolto com papel alumínio, porém ocorre sua degradação em poucos minutos. Assim, deve ser utilizado imediatamente na reação subsequente. Rendimento: 75%, sólido vermelho-claro; p.f. obtido: 107-109 °C, lit. 108-112 °C (SHEKHOVTSOV *et al.*, 2012).

3.3.8 Síntese do (*E*)-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (1a)



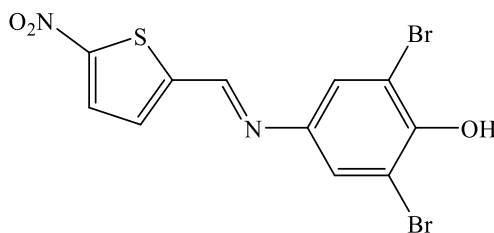
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5-nitrotiofeno-2-carboxaldeído (0,17 g, 1,09 mmol) e *p*-aminofenol (0,10 g, 0,91 mmol) em 5 mL de etanol previamente seco em peneira molecular (4 Å; Sigma-Aldrich) e 2 gotas de ácido acético. A mistura reacional foi mantida em refluxo a 70 °C por 3 h. Após o término do período reacional o sistema foi resfriado até atingir a temperatura ambiente e houve formação de um precipitado, que foi filtrado, recristalizado em etanol e lavado com etanol gelado. Rendimento: 85%, sólido vermelho; p.f. obtido: 228,1 °C, lit. 227,57 °C (DE MELO, 2018). RMN de ¹H (CD₃CN, 400 MHz) δ/ppm: 6,87 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,22 (*s*, 1H); (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,46 (*d*, *J* = 4,3 Hz, 1H); 7,96 (*d*, *J* = 4,3 Hz, 1H); 8,70 (*s*, 1H).

3.3.9 Síntese de (*E*)-2,6-dicloro-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (2a)



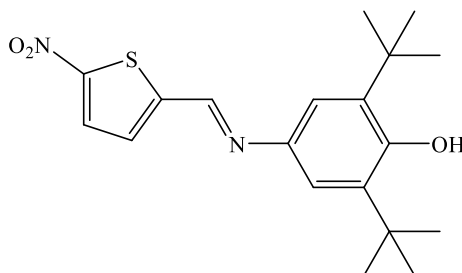
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5-nitrotiofeno-2-carboxaldeído (0,08 g, 0,49 mmol) e 4-amino-2,6-diclorofenol (0,08 g, 0,50 mmol) em 10 mL de etanol previamente seco em peneira molecular (4 Å; Sigma-Aldrich) e 2 gotas de ácido acético. A mistura reacional foi mantida em refluxo a 70 °C por 3 h. Após o término do período reacional o sistema foi resfriado até atingir a temperatura ambiente, houve formação de um precipitado, o qual foi filtrado, recristalizado em etanol/água e lavado com etanol gelado (Melo,2018). Rendimento: 62%, sólido amarelo com p.f. obtido = 193,2 °C, lit.: 194,86 °C (DE MELO *et al.*, 2018); RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ/ppm: 8,93 (*s*, 1H); 8,09 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,70 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,47 (*s*, 2H).

3.3.10 Síntese de (*E*)-2,6-dibromo-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (3a)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5-nitrotiofeno-2-carboxaldeído (0,11 g, 0,70 mmol) e 4-amino-2,6-dibromofenol (0,20 g, 0,75 mmol) em 5 mL de etanol previamente seco em peneira molecular (4 Å; Sigma-Aldrich) e 2 gotas de ácido acético. A mistura reacional foi mantida em refluxo a 70 °C por 2 h. Após o término do período reacional o sistema foi resfriado até atingir a temperatura ambiente. Houve formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com etanol gelado. Rendimento: 56%, sólido amarelo com p.f. obtido = 193,2 °C; lit.: 194,86 °C (MELO, 2018); RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ/ppm: 8,93 (*s*, 1H), 8,09 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,70 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,66 (*s*, 2H).

3.3.11 Síntese de (*E*)-2,6-di-*tert*-butil-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (**4a**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5-nitrotiofeno-2-carboxaldeído (0,04 g, 0,25 mmol) e 4-amino-2,6-dibromofenol (0,05 g, 0,25 mmol) em 5 mL de etanol previamente seco em peneira molecular (4 Å; Sigma-Aldrich) e 2 gotas de ácido acético. A mistura reacional foi mantida em refluxo a 70 °C por 2 h. Após o término do período reacional o sistema foi resfriado até atingir a temperatura ambiente. Houve formação de um precipitado que foi filtrado. O sólido obtido foi recristalizado em *n*-hexano. O filtrado foi lavado com *n*-hexano gelado. Rendimento: 66%, sólido marrom com p.f. obtido = 178,10 °C. RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz). δ/ppm: 1,48 (*s*, 18H); 5,37 (*s*, 1H) 7,18 (*s*, 2H); 7,32 (*d*, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,90 (*d*, 1H, *J* = 4,4 Hz); 8,55 (*s*, 1H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz). δ/ppm: 154,28; 149,94; 147,66; 141,44; 137,08; 128,80; 128,39; 118,74; 118,72; 77,48; 77,16; 76,84; 34,68; 30,35. HRMS: C₁₉H₂₄N₂O₃S, teórico *m/z* = 361,1578, experimental *m/z* = 361,1580 [M+H]⁺. IV (KBr, *v*_{max}/cm⁻¹): 3627 (OH_{livre}); 3400 (OH); 3090, 2961 (CH); 1615 (C=N); 1497 (C=C); 1335 (CH₃); 1229 (C-O); 1146 (Ar-H) e 889 (C=C).

3.4 ESTUDO DOS COMPOSTOS **1a**, **2a**, **3a** E **4a** PARA ATUAREM COMO QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA AMINAS

Inicialmente, foi preparada uma solução estoque do composto **1a-4a** (**A**) em acetona anidra separadamente, na concentração de $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. O mesmo procedimento foi realizado para as diferentes aminas (**B**), porém com concentração de $3,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ (**Esquema 2**).

A seguir, alíquotas da solução estoque do composto **1a-4a** (**A**) foram transferidas para diferentes balões volumétricos parcialmente completados com água (**C**).

Após homogeneizar o sistema, foi transferida uma nova alíquota, porém da solução estoque de cada amina (**B**) a qual deu origem a solução (**D**). O sistema foi novamente homogeneizado e completado com água até atingir o menisco nos balões volumétricos (**E**).

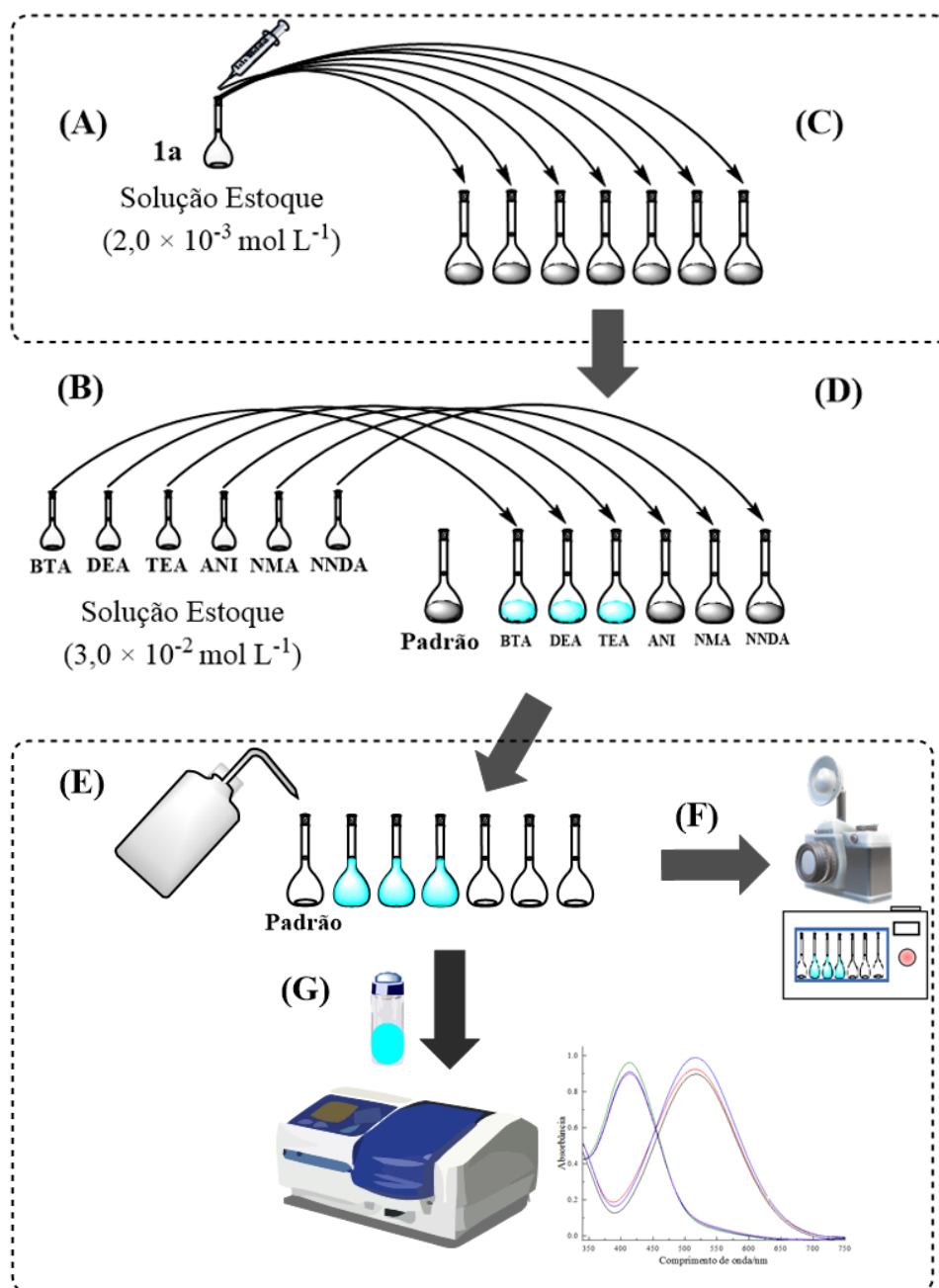
Ao aferir os volumes (**E**) a concentração nos balões volumétricos é de $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹

¹ para o composto **1a** é de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ para as aminas.

Ao término das diluições as imagens digitais das soluções foram capturadas (**F**) e em seguida os espectros de UV-vis (**G**) a 25 °C foram feitos. Os dados da absorbância anotados em seus valores de λ_{max} foram graficados com o auxílio do programa Origin 6.1®.

Quando houve a necessidade do uso de surfactante, foi realizado o mesmo procedimento descrito anteriormente, porém a água utilizada na solução estoque continha brometo de *n*-hexadeciltrimetilamônio (CTAB) na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. O procedimento foi repetido para os demais compostos (**2a-4a**).

Esquema 2. Procedimento para determinar o potencial dos compostos **1a–4a** para atuarem como quimiossensores cromogênicos para aminas.



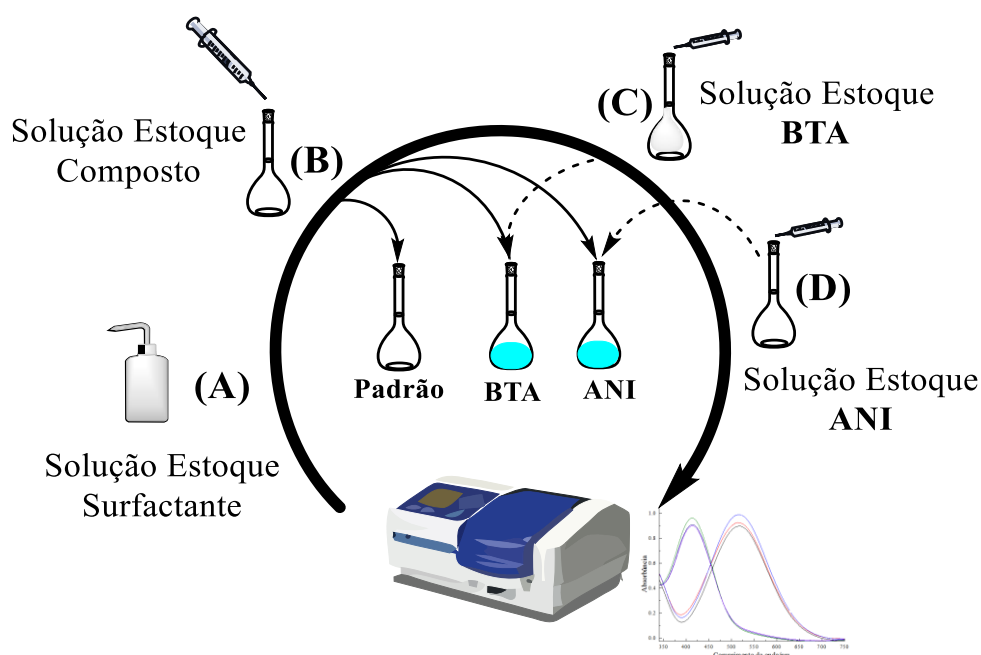
3.5 ESTUDO PARA DETERMINAR O EFEITO DE DIFERENTES SURFACTANTES NOS SISTEMAS ESTUDADOS

Para determinar a influência do uso de surfactante sobre os sistemas estudados foram realizados estudos com diferentes surfactantes. Para isto foram selecionados três surfactantes diferentes: o primeiro, o CTAB, um surfactante catiônico, o segundo, um surfactante aniônico o dodecilsulfato de sódio (SDS) e o terceiro o Triton X-100 um surfactante neutro.

O procedimento geral está representado no **Esquema 3**. Inicialmente foram preparadas soluções estoques de cada surfactante (**A**). A concentração destas soluções deveria ser a mínima necessária para atingir a CMC. Desta forma, a concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ foi empregada para a solução de CTAB (CUI; CANSELIER, 2003), $7,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ para o SDS (ZHANG; LEE, 2013) e de $2,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ para o Triton X-100 (ZHANG; LEE, 2013). Na etapa seguinte, três balões volumétricos foram parcialmente preenchidos com a solução estoque do surfactante (**A**). Paralelamente, três novas soluções estoques foram preparadas, uma referente ao composto (**B**) com concentração de $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e outras duas referentes à BTA (**C**) e à ANI (**D**), ambas com concentração $3,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, todas em acetona anidra. Em seguida, foi transferida uma alíquota da solução estoque do composto (**B**) a cada um dos balões volumétricos, após homogeneização foi adicionada uma alíquota da solução estoque da BTA (**C**) ou ANI (**D**), de modo que quando avolumada, a concentração final no balão volumétrico fosse de $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para o composto e de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ para BTA e ANI.

Ao término deste procedimento foram coletados os espectros de UV-vis a 25 °C. Os dados da absorbância anotados em seus valores de λ_{max} foram graficados com o auxílio do programa Origin 6.1®.

Esquema 3: Procedimento para realizar estudos com diferentes surfactantes.



3.6 DETERMINAÇÃO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO CTAB NOS SISTEMAS ESTUDADOS

Inicialmente foi preparada uma solução estoque de CTAB com concentração $2,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ em água. Em uma cubeta de quartzo, devidamente lacrada com septo de borracha, foram adicionados 2 mL de uma solução previamente preparada contendo o composto **4a** com concentração $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e a BTA com concentração $4,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. Em seguida, frações crescentes da solução estoque de CTAB foram adicionadas à cubeta até que os registros de absorvância não sofressem alteração em seus valores de λ_{\max} . Os valores da absorvância em seus valores de λ_{\max} de cada experimento foram graficados em função da concentração de CTAB.

3.7 ENSAIO DE AUTOAGREGAÇÃO

Foram realizados estudos observando a influência da concentração dos compostos **1a-4a** sobre os valores de absorvância nos máximos de comprimento de onda. Foram preparadas soluções do composto ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) em acetona anidra. Em seguida, numa cubeta com septo de borracha foram adicionados 2,0 mL de água destilada e em seguida BTA até a concentração $5,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Com o auxílio de uma microseringa foram adicionados pequenos volumes da solução estoque do composto, gerando uma nova leitura espectrofotométrica a cada adição. Os valores de absorvância correspondentes aos máximos nos comprimentos de onda em cada solvente foram coletados e utilizados para a realização de gráficos de absorvância em função da concentração do composto. Foi adicionado excesso de BTA para garantir que a concentração total do composto presente no meio estivesse na forma desprotonada (**1b-4b**).

3.8 TITULAÇÕES ESPECTROFOTOMÉTRICAS

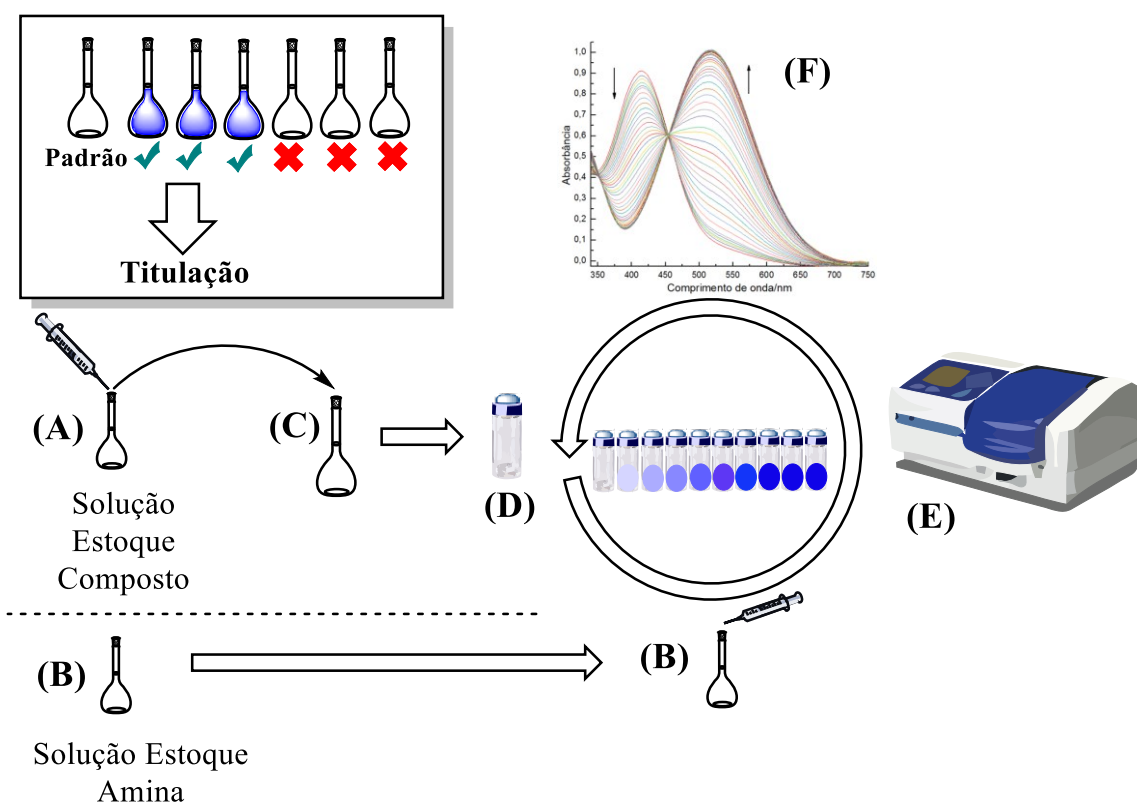
Os experimentos de titulação foram realizados com as aminas que mudaram a cor das soluções dos compostos (**1a-4a**). Para isto, foi preparada em acetona anidra uma solução estoque de cada composto (**A**) e outra da amina (**B**). Uma alíquota da solução estoque do composto (**A**) foi usada para preparar uma solução diluída (**C**) em meio aquoso com concentração na ordem de $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Em seguida, 2 mL foram transferidos para uma cubeta de quartzo (**D**) devidamente lacrada com septo de borracha e vedada com parafilme.

A seguir, frações crescentes da solução estoque da amina (**B**) foram adicionadas repetidas vezes ao sistema (**D**) até que os registros de absorvância (**E**) não sofressem alteração sobre os valores de λ_{\max} (**F**). O resumo do procedimento pode ser observado no **Esquema 4**.

Quando houve a necessidade de emprego de surfactante, a água foi substituída por uma solução estoque contendo CTAB com concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Nos sistemas micelares, os espectros de UV-vis foram coletados mais de uma vez a fim de garantir que o sistema estivesse em equilíbrio.

Os dados coletados serviram para a construção das curvas de titulações com absorvância em função da concentração da amina ou ânion.

Esquema 4: Metodologia empregada para realizar as titulações.



3.9 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO E DAS ESTEQUIOMETRIAS

As constantes de equilíbrio ($K_{1:1}$, $K_{1:2}$ e $K_{1:3}$) dos compostos **1a-4a** com as aminas e lidocaína foram obtidas através de modelos matemáticos de Connors (CONNORS, 1997) e não-linear utilizando o programa ORIGIN 6.1®.

O método de Job também foi empregado. Preparou-se uma série de 10 balões volumétricos de 5 mL, aos quais foram adicionados volumes (0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0 mL) da solução do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Os volumes foram a seguir completados para 5 mL com a solução da amina correspondente ($3,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), sendo os estudos realizados a 25 °C. As absorvâncias foram coletadas no λ_{max} . Os dados coletados serviram para estruturar o gráfico da absorvância como uma função da fração em quantidade de matéria da amina.

3.10 DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE pK_a

Preparou-se uma solução estoque para cada composto (**1a-4a**) na concentração de $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em acetona anidra. Alíquotas destas soluções foram retiradas e adicionadas em frascos de vidro. As concentrações destas alíquotas foram correspondentes a $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Após, adicionou-se água destilada em diferentes valores de pH. Os diferentes valores de pH da água foram ajustados gotejando soluções com KOH ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e/ou $1,0 \text{ mol L}^{-1}$) ou HCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e/ou $1,0 \text{ mol L}^{-1}$), numa faixa de pH 3-13,5 em sistema tamponado.

Foram registrados os espectros de UV-vis a 25 °C para cada solução em diferentes valores de pH. Os valores da absorvância em seus valores de λ_{max} de cada experimento foram graficados como uma função do pH. Com o ajuste dos dados experimentais a uma equação sigmoidal o ponto de inflexão permitiu coletar os valores de pK_a para cada composto.

Nos sistemas micelares, os valores de pK_a dos compostos foram determinados tendo como base o mesmo procedimento já descrito, em meio aquoso micelar contendo CTAB na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

3.11 DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE DETECÇÃO (LD) E DE QUANTIFICAÇÃO (LQ)

O segmento linear obtido na curva de titulação de cada composto foi utilizado para calcular os valores de LD e LQ . Foi aplicado o procedimento descrito na literatura, usando-se as **Equações 1 e 2** (EL ACHARI e MALEK, 2013; SKOOG et al., 2006).

$$LD = 3 \times Sb_1 / S \quad \text{Equação 1}$$

$$LQ = 10 \times Sb_1 / S \quad \text{Equação 2}$$

Sb_1 representa o desvio padrão da solução em branco e S é a inclinação da curva de calibração.

3.12 TESTE DA ESTABILIDADE EM MEIO AQUOSO E MICELAR

Primeiramente, preparou-se uma solução estoque do composto na concentração de $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em acetona anidra. Em outro recipiente foi preparada uma solução aquosa de BTA com concentração $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. A seguir, 2 mL da solução aquosa contendo a amina foram transferidos para uma cubeta de quartzo, que foi devidamente lacrada com septo de borracha. Em seguida, a cubeta foi inserida no espectrofotômetro e esperaram-se alguns minutos até que houvesse sido atingido o equilíbrio térmico.

Uma alíquota da solução estoque do composto foi transferida para a cubeta, sendo que a concentração do composto na cubeta foi de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Em seguida, foram feitos vários espectros de UV-vis a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ durante intervalos de tempo e os valores de absorbância foram anotados no λ_{max} . As proporções entre os compostos e a amina foram mantidas constantes em todos os ensaios de estabilidade. Os ensaios em meio micelar foram realizados adotando-se o mesmo procedimento descrito anteriormente, porém houve a substituição da água por uma solução aquosa contendo CTAB com concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

3.13 TESTES COM VAPORES DE AMINAS

Para avaliar o potencial de aplicação dos vapores das aminas com os compostos, inicialmente frascos de vidro foram higienizados e secos. Em seguida, tiras simétricas de papel filtro Whatman® foram recortadas. As tiras de papel foram mergulhadas por 5 s em solução previamente preparada do composto **1a** ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) em acetona. Após evaporação da acetona as tiras foram inseridas no interior dos frascos, o sistema foi vedado com septo de borracha e o sistema foi tratado com jato contínuo de Ar (99,99%) por 20 s. Em seguida, com o auxílio de uma microsseringa, diferentes alíquotas de BTA foram inseridas nas paredes laterais do frasco de vidro. A razão entre a quantidade de matéria de BTA adicionada e o volume do frasco permitiu determinar a concentração da amina no sistema.

3.14 TESTES COM SUPORTE SÓLIDO

Para avaliar o potencial de aplicação em suportes sólidos, tiras simétricas de papel filtro Whatman® foram recortadas. Em seguida estas foram mergulhadas por 5 s em solução previamente preparada do composto **1a** ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) em acetona. Após evaporação da acetona, as tiras foram mergulhadas em soluções aquosas contendo diferentes concentrações de

BTA.

3.15 ENSAIOS COM A LIDOCAÍNA

Os ensaios com a lidocaína foram realizados de acordo com os procedimentos descritos anteriormente. A concentração da solução estoque de lidocaína foi de $3,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$.

As soluções contendo a lidocaína comercial foram preparadas após a neutralização do meio com bicarbonato de sódio até pH 7-8 e extração com diclorometano por 3 vezes. Ao término do processo, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente orgânico a lidocaína foi utilizada.

3.16 TRATAMENTO DOS RESÍDUOS DE AMINAS

As aminas foram neutralizadas para pH entre 5-9 e diluídas para 100 vezes em relação ao volume inicial (CONAMA, 1986; YE; HUANG, 2007).

3.17 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

As análises do padrão farmacêutico e comercial da lidocaína foram acompanhadas pela técnica de cromatografia líquida (LC). O cromatógrafo foi equipado com um detector de rede de fotodiodo SPD-M20A com detectores D² e W como fonte luminosa. O sistema foi acoplado a um espectrômetro de massa (MS) com detector quadrupolo ESI (ionização por electrospray), marca: Shimadzu modelo LC-MS 2020 Prominence.

Os solventes foram filtrados com uso prévio de um filtro de 0.45 µm Millipore e degaseificados. Os volumes de injeção foi de 10 µL e a taxa de fluxo foi de 0,2 mL/min em todos os experimentos. Todas as amostras foram dissolvidas em MeCN. Todos os solventes foram de padrão HPLC e foram usados como obtidos, sem purificação adicional. As análises foram realizadas utilizando-se uma coluna Phenomenex C18 (tamanho da partícula 5 µm, 150 mm × 4.6 mm I.D). A fase móvel consistiu em uma mistura entre soluções, sendo a mistura entre 80% acetonitrila e 20% de água contendo 1% de ácido fórmico. A temperatura na coluna foi mantida em 27,6 °C com eluição isocrática durante 15 min.

As áreas dos sinais cromatográficos que apresentaram relação com a massa molecular da lidocaína foram relacionadas como uma função da concentração. Os dados foram plotados e a regressão linear foi determinada utilizando o programa ORIGIN 6.1®.

4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO (*E*)-4-(((5-NITROTIOFEN-2-IL)METILENO)AMINO)FENOL E SEUS ANÁLOGOS PARA APLICAÇÃO EM DISPOSITIVOS ÓPTICOS DE DETECÇÃO

Inicialmente foi planejada a síntese de compostos que pudessem atuar como quimiossensores cromogênicos em meio aquoso. Desta forma, o grupo 2-nitrotiofenil atuaria como a parte elétron-aceitadora enquanto o grupo fenolato como a parte elétron-doadora, com o sistema apresentando-se conjugado pelo grupo funcional imínico (CH=N).

Pensando neste problema, foi planejada uma série de iminas que apresentassem em suas estruturas sítios que promovessem melhor interação com as moléculas da água, desta forma a solubilidade dos compostos em água seria favorecida.

Assim a ponte conjugada das iminas (CH=N) desperta interesse se comparada à dos estilbenos (CH=CH). A presença de um par de elétrons livre no átomo de nitrogênio favorece a formação de LH e conseqüentemente poderia auxiliar na melhora da solubilidade do composto em meio aquoso. Uma possibilidade vem com o uso dos grupos tiofenil, pois formam anéis menores e estáveis de 5 membros, mantêm a conjugação do sistema e contêm um heteroátomo de enxofre que contribui para a solubilidade do composto em meio aquoso, principalmente se comparado a anéis benzênicos ou alifáticos com estruturas similares.

Os compostos não inéditos (*E*)-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (**1a**) e seus dois derivados halogenados (**2a** e **3a**) foram preparados e caracterizados por de RMN de ¹H e aferidos os p.f. de acordo com a literatura. O composto inédito (*E*)-2,6-*di-tert*-butil-4-(((5-nitrotiofen-2-il)metileno)amino)fenol (**4a**) foi preparado e caracterizado pelas técnicas de DSC, IV, de RMN de ¹H e ¹³C e por HRMS.

4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS FENÓLICOS 3, 8 E 11

Os derivados fenólicos foram sintetizados seguindo a metodologia apresentada no **Esquema 5**. Inicialmente o composto 4-aminofenol (**1**) de fonte comercial (Sigma-Aldrich) foi utilizado, após recristalização. Os compostos **2**, **4** e **10** foram sintetizados por meio das rotas sintéticas apresentadas no **Esquema 5**. Já o 4-amino-2,6-diclorofenol (**3**) foi preparado através de uma reação de substituição eletrofílica aromática em água na temperatura de 40 °C, durante 2 h, utilizando a *N*-clorossuccinimida (*N*-Cl), ácido 4-toluenossulfônico (4-TsOH) e cloreto de potássio (KCl) para a síntese.

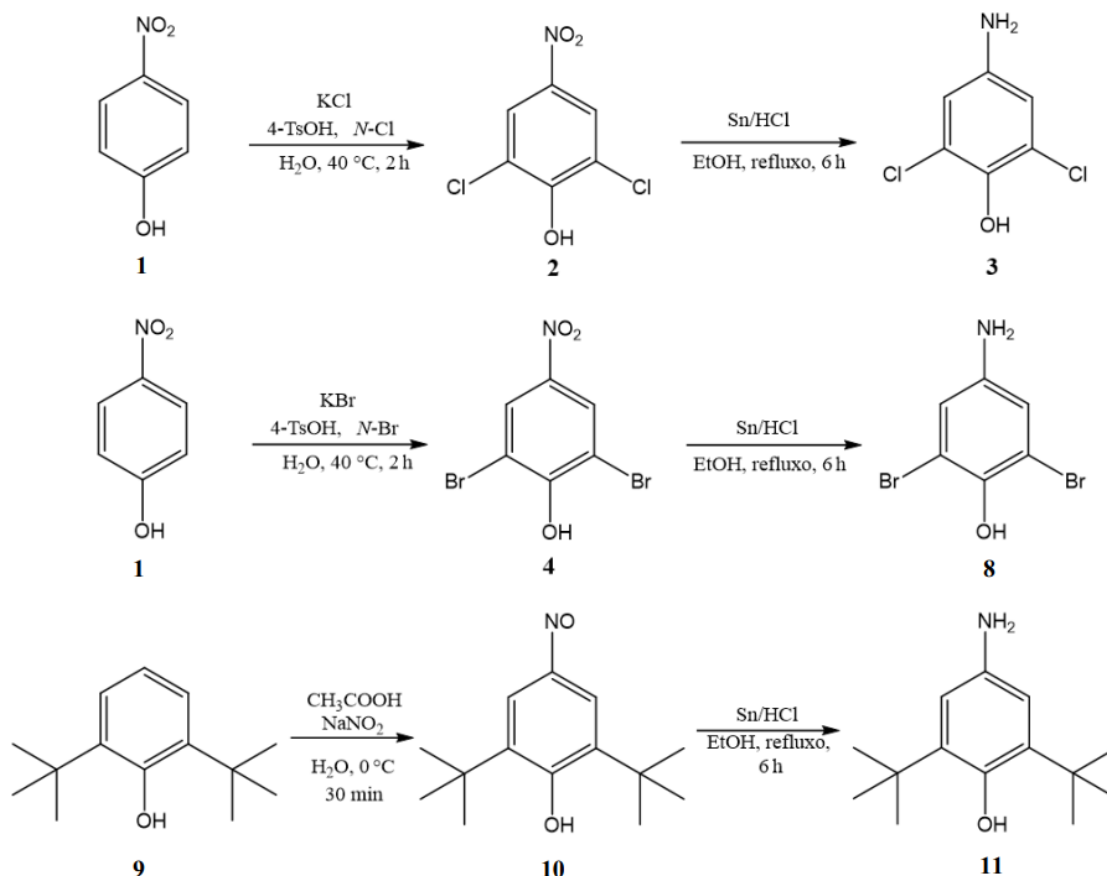
Na preparação do 4-amino-2,6-dibromofenol (**8**) foram substituídos o *N*-

clorossuccinimida (*N*-Cl) foi substituído por *N*-bromossuccinimida (*N*-Br) e brometo de potássio (KBr) (MAHAJAN *et al.*, 2012). O 4-amino-2,6-di-(*tert*-butil)fenol (**11**) foi preparado através de uma reação de nitroação do 2,6-di-(*tert*-butil)fenol com nitrito de sódio (NaNO₂) na presença de ácido acético (CH₃COOH) e água na temperatura de 0-5 °C por 30 min, seguido da reação de redução em refluxo durante 10 min, empregando o estanho granulado (Sn⁰) e ácido clorídrico concentrado em álcool etílico (EtOH) (DE MELO *et al.*, 2018; GUERRA *et al.*, 2015b).

As preparações dos compostos **3**, **8** e **11** foram realizadas com a redução dos compostos **2**, **4** e **10**, tendo sido feitas conforme o procedimento anterior, na presença de estanho metálico (Sn⁰) em EtOH sob refluxo por 6 h (BELLAMY, 1984). As etapas descritas são apresentadas no **Esquema 5**.

As reações de obtenção dos compostos **1**, **3**, **8** e **11** apresentaram os rendimentos respectivos de 70, 79, 89 e 59%. Os compostos **1** e **3** são sólidos, o composto **8** é obtido na forma sólida com coloração marrom-clara. Por fim, o composto **11** apresenta-se na forma sólida com coloração amarelo-clara.

Esquema 5. Rota sintética para a obtenção dos 4-aminofenóis **3**, **8** e **11**.

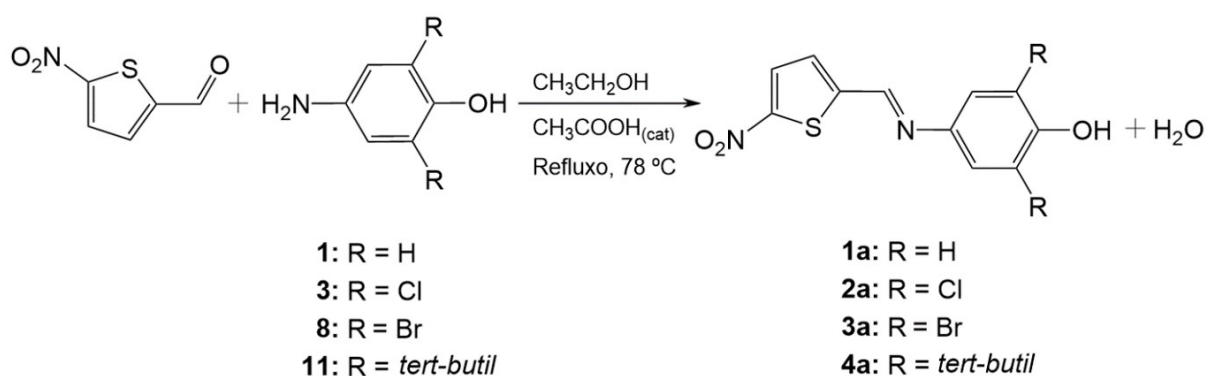


4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS IMINAS FENÓLICAS

As sínteses das iminas **1a-4a** foram realizadas de acordo com a metodologia descrita por Nicoletti et al., conforme mostrado no **Esquema 6** (NICOLETI, 2015a).

Foram adicionadas proporções equimolares entre os reagentes **1**, **3**, **8**, **11** e 5-nitrotiofeno-2-carboxialdeído. Após refluxo por cerca de 2 h os produtos foram coletados. Os compostos foram recristalizados e após puros foram caracterizados.

Esquema 6. Rota sintética para formação das iminas.



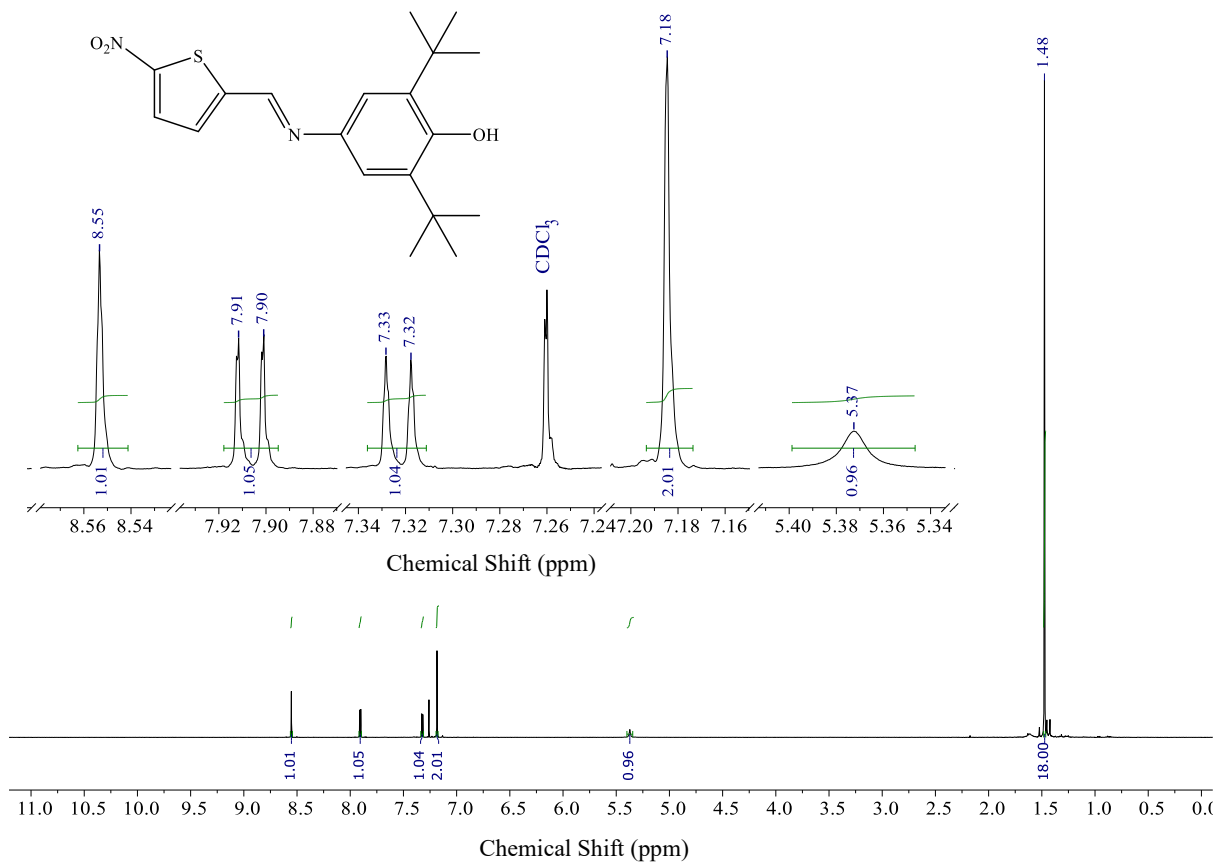
A imina fenólica **1a** apresentou rendimento de 85% e foi obtida na forma sólida com coloração vermelho escuro. Os compostos **2a** e **3a** apresentaram rendimentos de 62% e 56% respectivamente, e foram isolados na forma de sólidos com coloração amarela. A reação para o composto **4a** apresentou rendimento de 66% e o composto foi obtido na forma sólida com coloração marrom-escuro. Dos compostos apresentados no **Esquema 6**, o composto **4a** é inédito na literatura.

Os compostos foram caracterizados por espectrometria de RMN de ^1H , e ao composto inédito foram feitas análises por espectrometria de RMN de ^{13}C , de IV e de massas de alta resolução.

Na **Figura 23** é apresentado o espectro de RMN de ^1H para o composto **4a** realizado em CDCl_3 como solvente, o qual confirma a estrutura do composto. O espectro apresenta em δ 1,48 ppm um simpleto (*s*, 18H) referente aos hidrogênios dos substituintes *tert*-butil nas posições 2 e 6 do anel aromático e um simpleto em δ 5,37 ppm (*s*, 1H) referente à ligação hidrogênio fenólico. O simpleto em δ 7,18 ppm (*s*, 2H) refere-se aos hidrogênios do anel aromático e os dupletos em δ 7,32 (*d*, 1H, $J = 4,4$ Hz) e 7,90 (*d*, 1H, $J = 4,4$ Hz) são referentes aos dois hidrogênios localizados no anel tiofenil. Por fim, em δ 8,55 ppm (*s*, 1H) verifica-se um simpleto

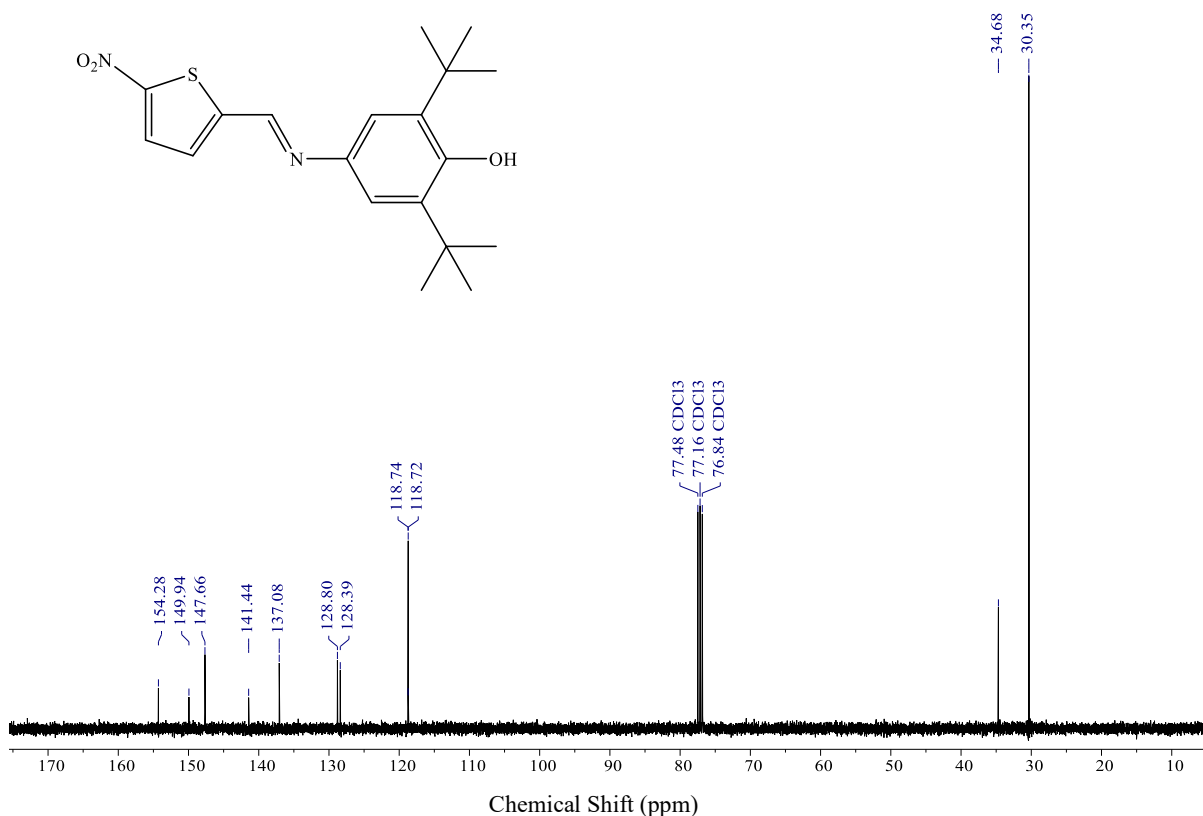
associado ao hidrogênio imínico.

Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) para o composto **4a**.



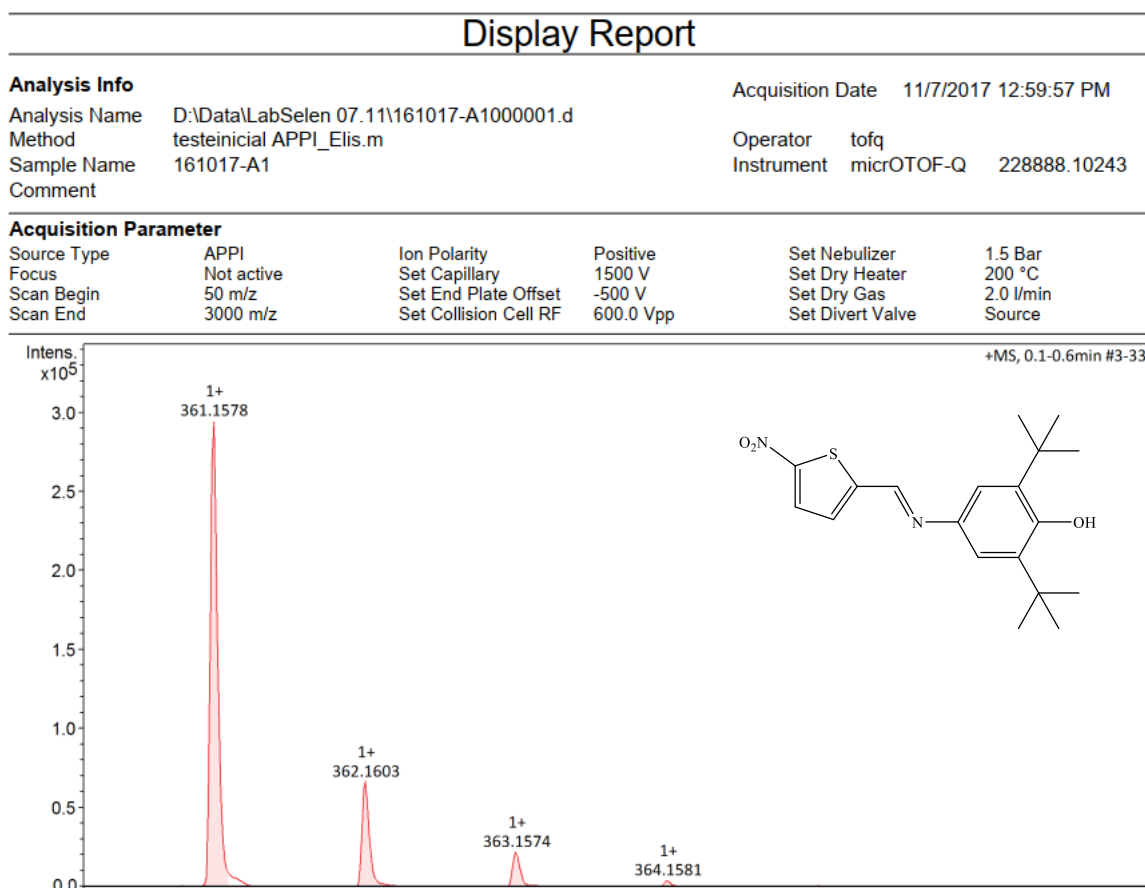
O espectro de RMN de ^{13}C para o composto **4a** foi realizado utilizando CDCl_3 como solvente. O espectro é mostrado na **Figura 24** e apresenta 11 sinais referentes aos carbonos presentes na estrutura do composto.

Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (CDCl_3 , 100 MHz).



Com o intuito de confirmar a massa molecular do composto **4a**, foi realizada uma análise por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), utilizando fonte de ionização por electrospray (ESI(+)). Na **Figura 25** observa-se o valor do pico da massa do composto **4a** com ganho de um próton, o valor experimental $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 361,1580, sendo equivalente ao valor teórico calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 361,1578 o qual evidencia a estrutura do composto **4a** em $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

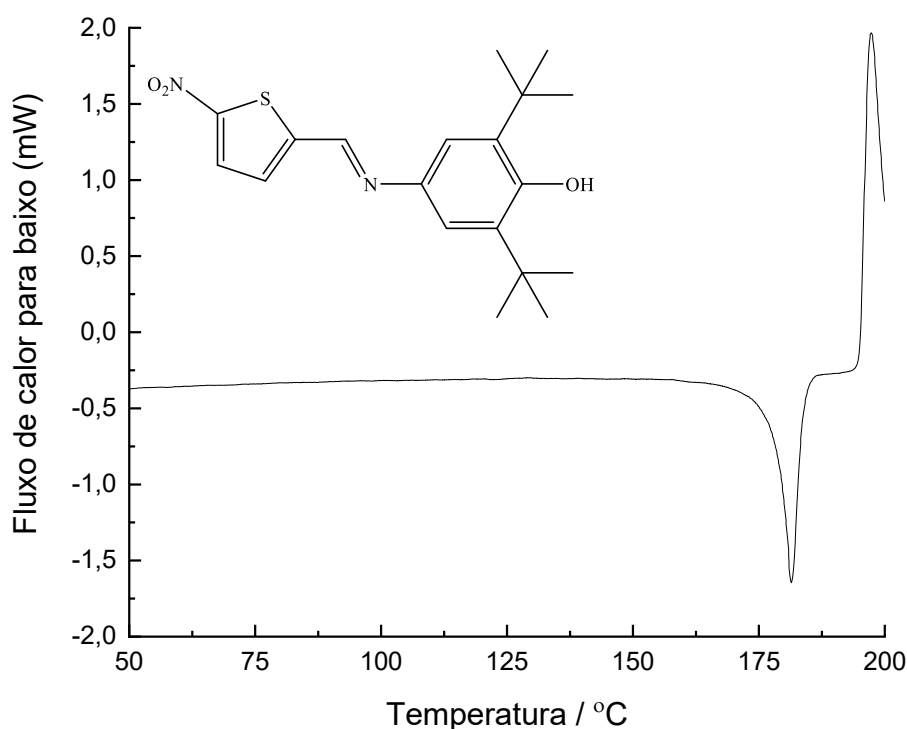
Figura 25. Espectro de massas do composto **4a**, utilizando fonte ESI (+).



A determinação da temperatura de fusão do composto **4a** foi realizada utilizando a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC). A interpretação dos dados obtidos por DSC permite observar importantes eventos térmicos. Na **Figura 26** apresenta-se a curva de DSC para o composto **4a**. A curva foi obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 5 °C min⁻¹ e cadinho de alumínio.

A primeira região da curva, representada pelo segmento linear compreendido entre 50 e ~150 °C, é caracterizada pela inexistência de eventos térmicos, dada sua linearidade. Isto surge como um bom sinal de que está relacionada à pureza do composto. A existência de eventos térmicos, tanto exotérmicos como endotérmicos, poderiam representar impurezas presentes no composto associadas a eventos de degradação e/ou fusão, respectivamente. Nesta região, a energia (calor específico) é direcionada à elevação da energia cinética, ocasionando a elevação da temperatura no composto.

Figura 26. Curva de DSC para o composto **4a**.



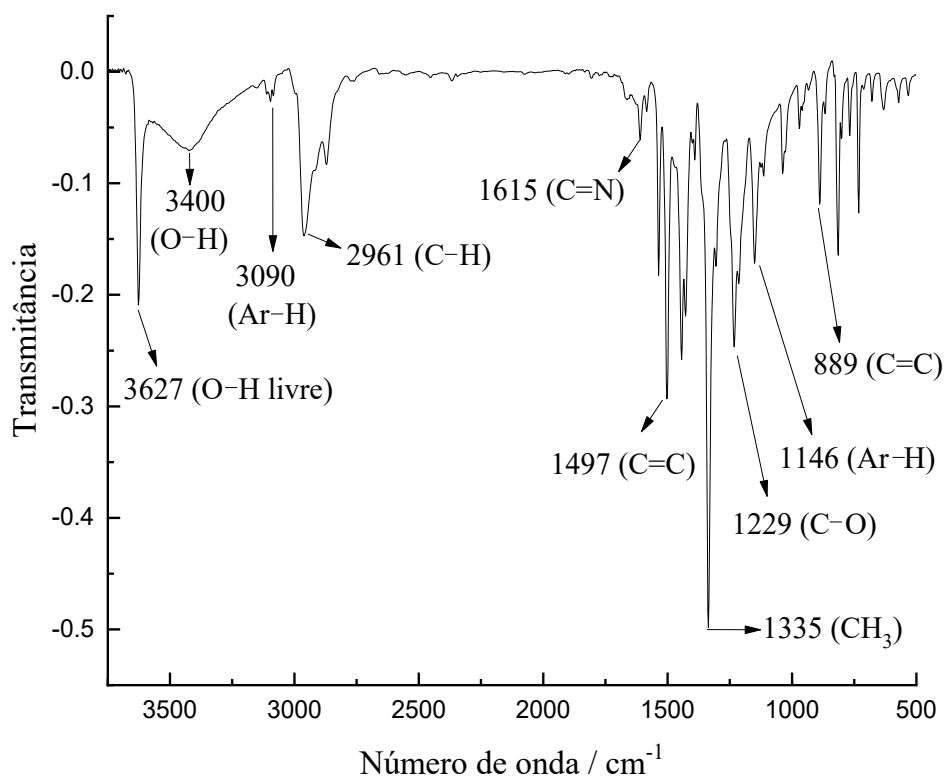
A segunda região, que inicia em 177,07 °C e finaliza em 184,35 °C, é marcada por um sinal decrescente (endotérmico) associado à fusão do composto. A energia absorvida neste processo (calor latente) é totalmente empregada na mudança do estado físico de agregação do composto. Ainda se pode observar que o fluxo de calor (mW/min) permaneceu inalterado durante o início e o término da fusão, o que novamente relaciona-se à pureza do composto. A existência de temperaturas inicial e final bem definidas, sendo estas relacionadas a uma curva de fusão linear, permite gerar um sinal com pico bem definido que afere com melhor segurança a temperatura de fusão real. Para o composto **4a** a fusão ocorreu em temperatura de 181,46 °C com entalpia de fusão (ΔH_f) = -82,35 J g⁻¹.

A terceira região tem início logo após a fusão do composto, pouco depois dos 190 °C, e é marcada pelo surgimento de um sinal positivo agudo, caracterizando a degradação térmica do composto, evento este tipicamente exotérmico.

Por fim, o espectro de IV foi realizado para o composto **4a** (**Figura 27**). Nele estão destacadas algumas bandas características do composto **4a** como a banda em 3400 cm⁻¹ que representa o estiramento de OH, em 3090 e 2961 cm⁻¹ encontram-se duas bandas características do estiramento Ar-H do *tert*-butil e em 1615 cm⁻¹ outra banda característica para C=N.

Destacam-se ainda no espectro outras bandas que estão associadas à natureza das ligações químicas apresentadas no composto **4a**: 1497 cm^{-1} (C=C); 1335 cm^{-1} (CH₃); 1229 cm^{-1} (C-O); 1146 cm^{-1} (Ar-H) e 889 cm^{-1} (C=C).

Figura 27. Espectro de IV do composto **4a** em pastilha de KBr.

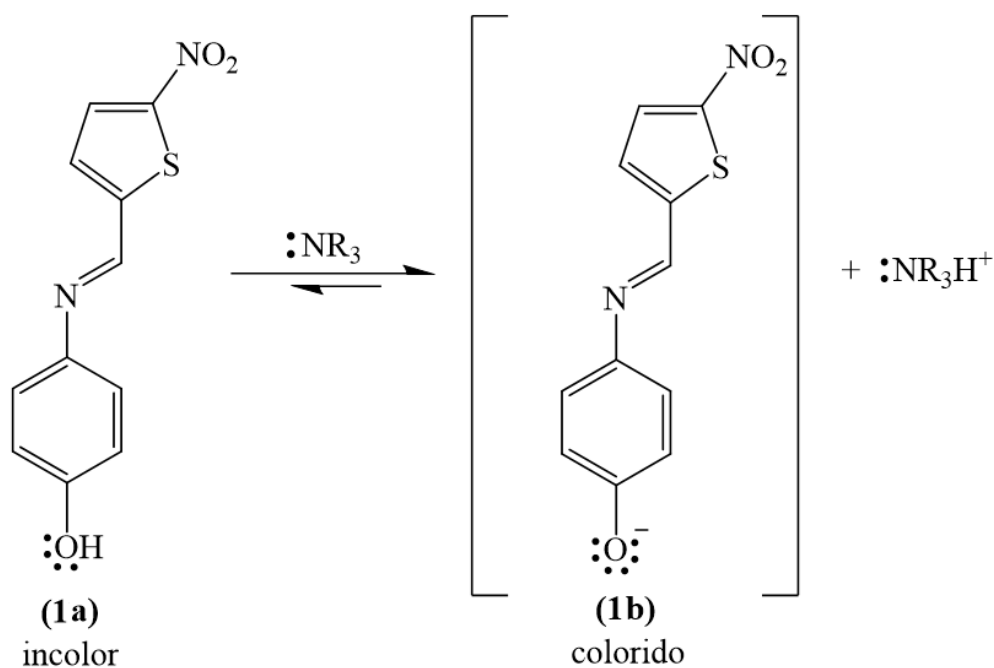


5 APLICAÇÃO DAS IMINAS FENÓLICAS COMO QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA A DETECÇÃO DE AMINAS EM MEIO AQUOSO NA AUSÊNCIA E NA PRESENÇA DE SURFACTANTE

Este capítulo irá apresentar e discutir os resultados referentes aos estudos de detecção de aminas, os quais foram divididos em três seções. A primeira seção refere-se à aplicação dos compostos **1a-4a** para atuarem como quimiossensores cromogênicos voltados à detecção de aminas em meio aquoso. Na seção seguinte será apresentado os estudos com os compostos **1a-4a** na presença de surfactantes, e por fim a aplicação do composto **1a** para atuar como quimiossensores cromogênicos para lidocaína.

Visto isso, buscou-se explorar a potencialidade das iminas fenólicas **1a-4a** para atuarem como quimiossensores cromogênicos para a detecção de aminas em meio aquoso. A ideia, representada na **Figura 28**, é baseada na capacidade das aminas realizarem LH com o hidrogênio fenólico presente na estrutura das iminas e desta forma abstrair o próton, tornando as soluções coloridas na presença da amina. A maior basicidade para a amina, quando comparada ao quimiossensor, permitiria a abstração do próton fenólico presente na estrutura do composto, com a geração da forma desprotonada e colorida (**1b**).

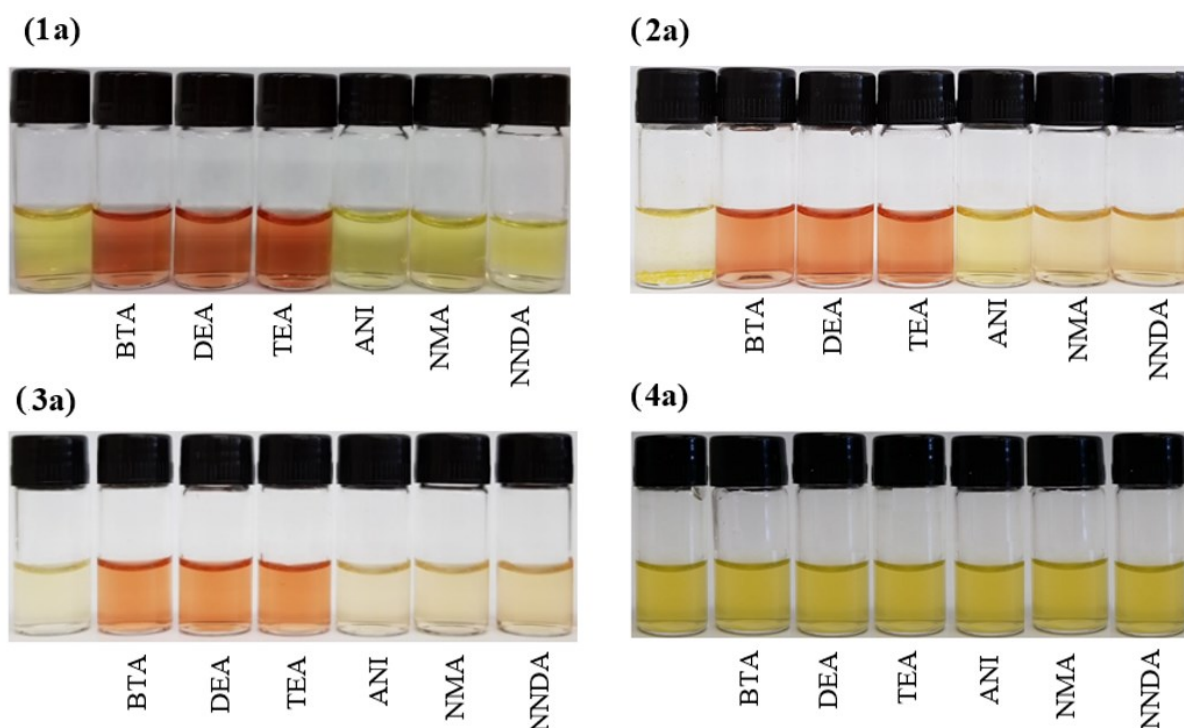
Figura 28: Representação da interação do composto **1a** com a amina, com a formação do fenolato colorido devido à abstração do próton do oxigênio fenólico do quimiossensor.



5.1 APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS **1a-4a** COMO QUIMIOSSENSORES PARA A DETECÇÃO DE AMINAS EM MEIO AQUOSO

Inicialmente, foi explorada a interação das iminas **1a-4a** com um conjunto de diferentes aminas alifáticas e outro de aminas aromáticas. Os experimentos iniciais foram realizados seguindo a metodologia apresentada no item 3.6. Os resultados encontram-se apresentados na **Figura 29** e mostram que as aminas alifáticas desenvolveram coloração alaranjada nos sistemas contendo os compostos **1a-3a** em água. A adição das aminas aromáticas não causou alteração na coloração em nenhum dos sistemas estudados. Para o composto **4a** não houve alteração de coloração mesmo com a adição das aminas alifáticas.

Figura 29. Soluções aquosas dos compostos **1a, 2a, 3a** e **4a** em meio aquoso a 25 °C na ausência e seguido da adição de BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. c (**1a** e **4a**) = $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; c (**2a** e **3a**) = $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; c (amina) = $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹.

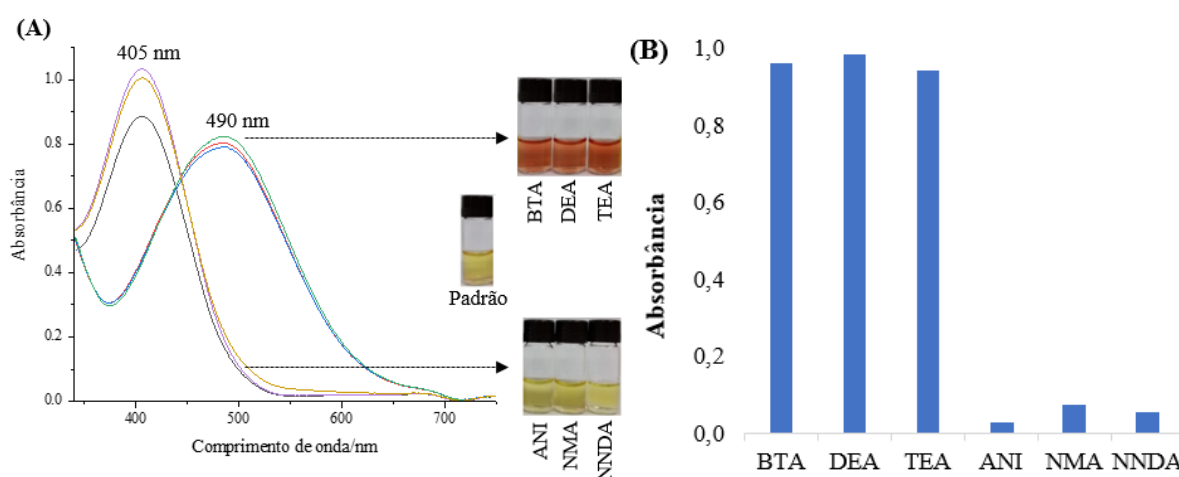


Também foi observado que a adição do composto **2a** em água gerou leve turbidez ao sistema e que o mesmo ocorreu, porém de forma acentuada, para o composto **3a**. Isso foi provavelmente ocasionado pela menor solubilidade dos compostos em água ou até mesmo pela maior capacidade dos compostos autoagregarem nestas condições.

A baixa solubilidade em água de muitos compostos orgânicos tem sido minimizada com o uso de surfactantes ao meio. Esta estratégia melhora a solubilidade dos compostos, o que permite a aplicação de muitos quimiossensores ou quimiodosímetros em meio aquoso (HU *et al.*, 2016; NICOLETI *et al.*, 2015; ULLAH *et al.*, 2012).

Foram registrados os espectros de UV-vis para cada sistema separadamente. Na **Figura 30A** são apresentados os espectros para o composto **1a** na ausência e após a adição das aminas.

Figura 30. (A) Espectros de UV-vis para soluções aquosas do composto **1a** a 25 °C contendo as aminas em BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. (B) Absorbâncias relativas correspondentes, obtidas a 490 nm [$c(\mathbf{1a}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].



O composto **1a** apresenta em solução uma banda com máximo em 405 nm. A adição das aminas alifáticas ao meio causou o desaparecimento da banda em 405 nm e simultaneamente apareceu outra banda com máximo na região de 490 nm. Esta última banda refere-se ao quimiossensor desprotonado **1b**, indicando que houve interação da amina com o quimiossensor. A absorção de luz em **1b**, na região visível, deve-se à transição eletrônica do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com transferência de carga intramolecular do grupo fenolato (**1b**), que atua como grupo elétron-doador, à parte elétron-aceitadora representada pelo grupo 4-nitro-tiofenil. (BROOKER *et al.*, 1964, BROOKER *et al.*, 1965; CATALÁN, 2011; MACHADO *et al.*, 2014).

Com as aminas aromáticas não houve alteração na banda na região de 405 nm e isso traduz a ideia de que a interação da amina com o quimiossensor não foi suficientemente forte para a amina abstrair o próton ou interagir através da formação de LH.

O mesmo fenômeno foi observado para os compostos **2a** e **3a**, porém com pequenas variações quanto às absorbâncias em seus valores de λ_{max} . Uma razão para isso está relacionada

às diferenças nos valores dos coeficientes de absorção molar (ϵ) que cada composto apresenta.

Para o composto **4a** não houve alteração em toda região do espectro de UV-vis explorada, permanecendo apenas uma banda na região próxima a 405 nm. Os espectros dos compostos **2a-4a** encontram-se no material suplementar (**Figuras S1-S7**).

5.1.1 Ensaios de autoagregação

A possibilidade dos compostos **1a-4a** autoagregarem em meio aquoso permitem observar aspectos importantes quanto a solubilidade dos compostos **1a-4a** em água. Por outro lado, a autoagregação pode interferir na capacidade do quimiossensor interagir com o analito alvo, neste caso as aminas ou a lidocaína e desta forma não findar o processo de detecção ou torná-lo deficitário.

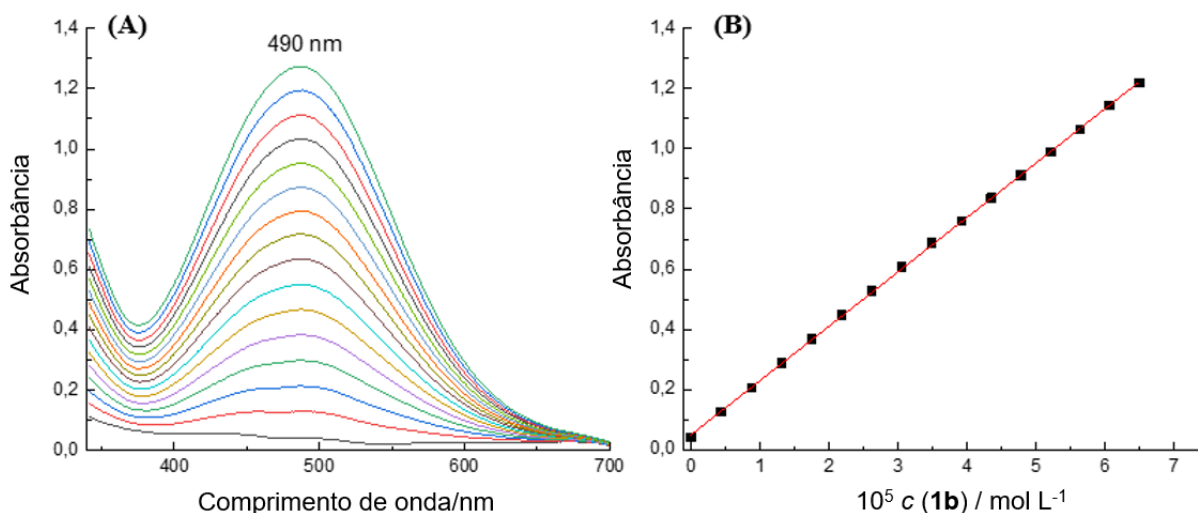
Baseado nisso foram realizados estudos a fim de verificar a possibilidade dos compostos autoagregarem em meio aquoso (WANG *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2012; ZIMMERMANN-DIMER e MACHADO, 2008). Estes ensaios tornam-se interessantes uma vez que é possível determinar o coeficiente de absorção molar (ϵ) fornecendo informações acerca da interação da luz com o composto no meio.

Seguindo a metodologia descrita anteriormente (ver subseção 3.8), foi preparada uma solução aquosa contendo BTA em quantidade suficiente para desprotonar totalmente o composto, gerando o fenolato correspondente, em toda faixa do experimento realizado. Cabe salientar que para o composto **4a** houve a necessidade do uso de uma solução de NaOH 1 mol L⁻¹.

A partir de uma solução estoque do composto **1a** foram realizadas adições crescentes na solução contendo a BTA, os espectros de UV-vis foram obtidos e os valores de absorbância no λ_{\max} correspondente a cada adição foram registrados.

A **Figura 31A** mostra os espectros de UV-vis onde é possível observar que a adição da solução do composto **1a** desenvolveu uma banda com absorbância máxima em 490 nm, essa banda é referente a espécie **1b** no meio.

Figura 31. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 490 nm para quantidades crescentes de **1b** em água a 25,0 °C. O composto **1a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (-), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,804 \pm 0,006) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($r^2 = 0,999$).



Na **Figura 31B** os valores de absorbância coletados em 490 nm foram graficados como uma função da concentração do composto **1b** na solução. É possível observar que há uma relação direta e proporcional entre a absorbância e a concentração do composto **1b** na solução.

Isso está relacionado ao fato de que a cada nova adição do composto, a partir da sua solução estoque, houve um incremento na mesma ordem e em proporcionalidade na absorbância. A correlação linear é um parâmetro para verificar a capacidade do composto sofrer autoagregação. Para o composto **1b** em água, os dados sugerem que a autoagregação não acontece nas condições dos experimentos realizados. O valor de ϵ_{max} para o composto foi calculado através da determinação do coeficiente angular da reta, o qual é igual a $(1,804 \pm 0,006) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (S.D. = $2,091 \times 10^{-5}$ e $R^2 = 0,997$).

Os coeficientes de absorção molar (ϵ_{max}) de cada composto foram calculados e encontram-se apresentados na **Tabela 1**.

Os valores dos coeficientes de determinação (R^2) mostrados na **Tabela 2** foram próximos a 1,0, representando uma pequena variabilidade nos dados mostrados. Os compostos **2b-4b** apresentaram valores superiores de ϵ_{max} em relação ao composto **1a**, sem substituinte.

Tabela 1. Valores dos coeficientes de absorção molar (ϵ_{\max}) e dos coeficientes de determinação para os compostos **1b-4b**.

Composto	ϵ_{\max} (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	R^2
1b	$(1,804 \pm 0,006) \times 10^4$	0,997
2b	$(1,719 \pm 0,002) \times 10^4$	0,999
3b	$(2,089 \pm 0,006) \times 10^4$	0,999
4b	$(1,715 \pm 0,010) \times 10^4$	0,998

5.1.2 Determinação dos valores de pK_a

Por se tratar de uma estratégia amparada numa reação ácido-base ou até mesmo na capacidade do quimiossensor formar LH com a amina, a determinação do pK_a desses compostos em meio aquoso torna-se fundamental. Seguindo o procedimento descrito anteriormente na seção 3.10, os diferentes valores de absorbância correspondentes aos quimiossensores em sua forma desprotonada foram relacionados como uma função do pH. A **Figura 32A** mostra espectros de UV-vis para o composto **1a** em solução aquosa e em diferentes valores de pH. É possível verificar que com o aumento do pH a banda com máximo em 405 nm, referente à espécie **1a**, sofre uma diminuição simultaneamente ao aparecimento da banda com máximo em 490 nm, referente à formação do fenolato **1b**. A **Figura 32B** apresenta um gráfico dos valores de absorbância em 490 nm como uma função do pH.

Com o auxílio de uma equação sigmoidal (REIJENGA *et al.*; SUBIRATS *et al.*, 2015) para ajustar os dados experimentais, o valor de pK_a foi obtido para o composto, sendo igual a $9,11 \pm 0,01$ ($R^2 = 0,999$). O mesmo procedimento foi empregado para todos os compostos (**Figuras S17-S19**) e os valores de pK_a encontram-se mostrados na **Tabela 2**.

Figura 32. Determinação do pK_a para o composto **1a** em meio aquoso tamponado com BIS-TRIS-propano. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 490 nm como uma função do pH.

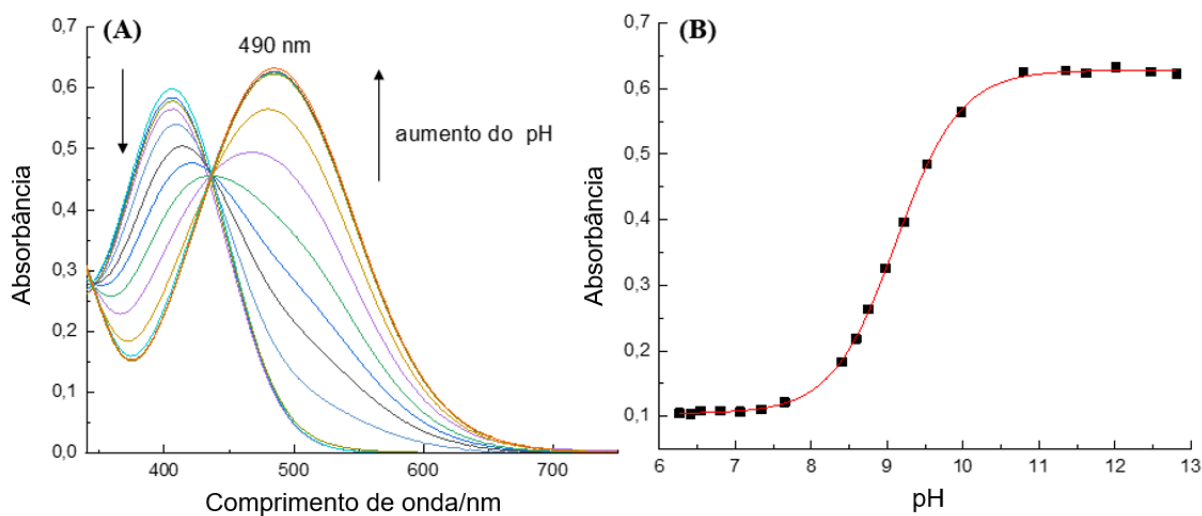


Tabela 2. Valores de pK_a calculados para os compostos **1a-4a** em água.

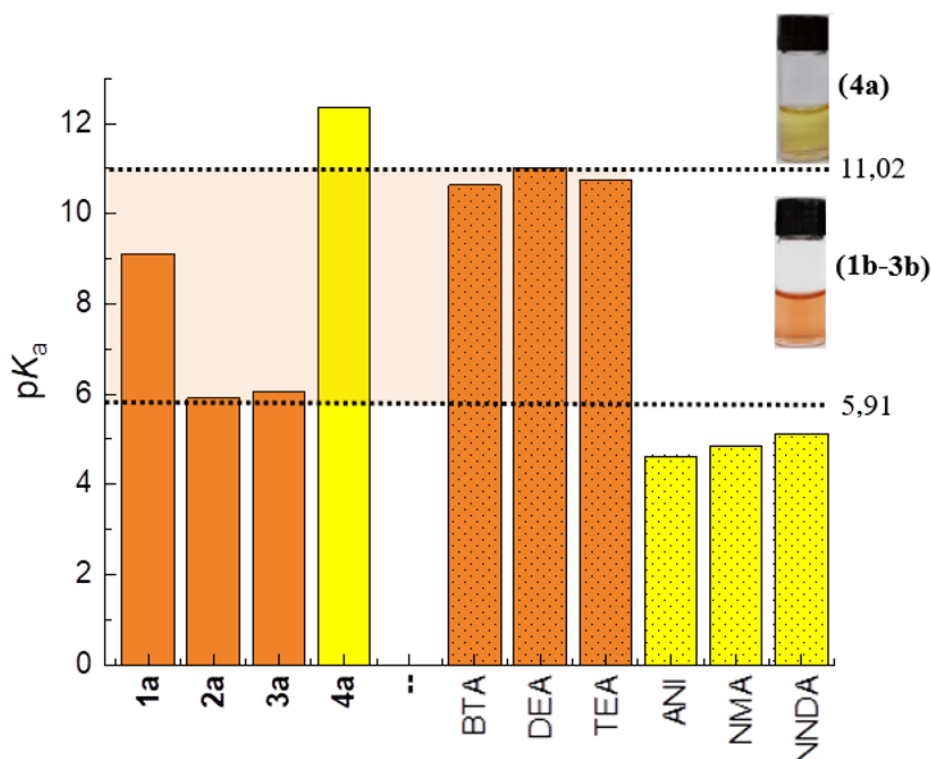
Composto	pK_a
1a	$9,11 \pm 0,01$
2a	$5,91 \pm 0,01$
3a	$6,06 \pm 0,02$
4a	$12,35 \pm 0,02$

Os dados apresentados na **Tabela 2** mostram que os compostos **2a** e **3a** apresentam maior acidez e consequentemente os menores valores de pK_a quando comparados aos compostos **1a** e **4a**. A presença dos substituintes halogenados em suas estruturas moleculares diminui a densidade eletrônica sobre o oxigênio fenólico e com isso eleva o caráter ácido destes compostos. Nota-se ainda que praticamente não há diferença nos valores de pK_a entre os compostos **2a** e **3a**, que possuem os substituintes cloro e bromo.

Em sentido oposto, o composto **4a** apresenta o maior valor de pK_a . Os grupos *tert*-butil substituindo os hidrogênios nas posições 2 e 6 do anel atuam por efeito indutivo I^+ concentrando elétrons sobre o oxigênio fenólico e deixando-o mais básico. A inexistência de substituintes no composto **1a** faz com que ele apresente valor de pK_a intermediário quando comparado aos demais. Os valores de pK_a representam um parâmetro importante para compreender o comportamento dos compostos em meio aquoso na presença das diferentes aminas. Os valores

de pK_a dos compostos **1a-4a** são mostrados na **Figura 33**, sendo feita uma comparação com o pK_a das aminas alifáticas e aromáticas.

Figura 33. Valores dos pK_a dos compostos **1a-4a** em água e comparação com os valores de pK_a das aminas alifáticas e aromáticas em sua forma protonada.



Na **Figura 33** é possível observar 2 regiões, das quais podem ser colhidas informações importantes para compreender os sistemas estudados. Inicialmente pode-se observar que o pK_a dos ácidos conjugados das aminas aromáticas é inferior ao pK_a dos compostos **1a-4a**.

Entretanto, as aminas alifáticas apresentam valores de pK_a superiores aos dos compostos **1a-3a**. Nesta região as aminas apresentam capacidade para interagir com os compostos **1a-3a** em água, e desta forma tornar os sistemas coloridos. Esta observação permite compreender a ineficiência das aminas aromáticas frente aos compostos **1a-4a**. Uma segunda região é marcada pelo elevado pK_a do composto **4a**. O seu valor, superior ao das aminas alifáticas e aromáticas, demonstra que o caráter menos ácido apresentado pelo composto **4a** ($pK_a = 12,35$) fundamenta a incapacidade de as aminas interagirem com o composto em água.

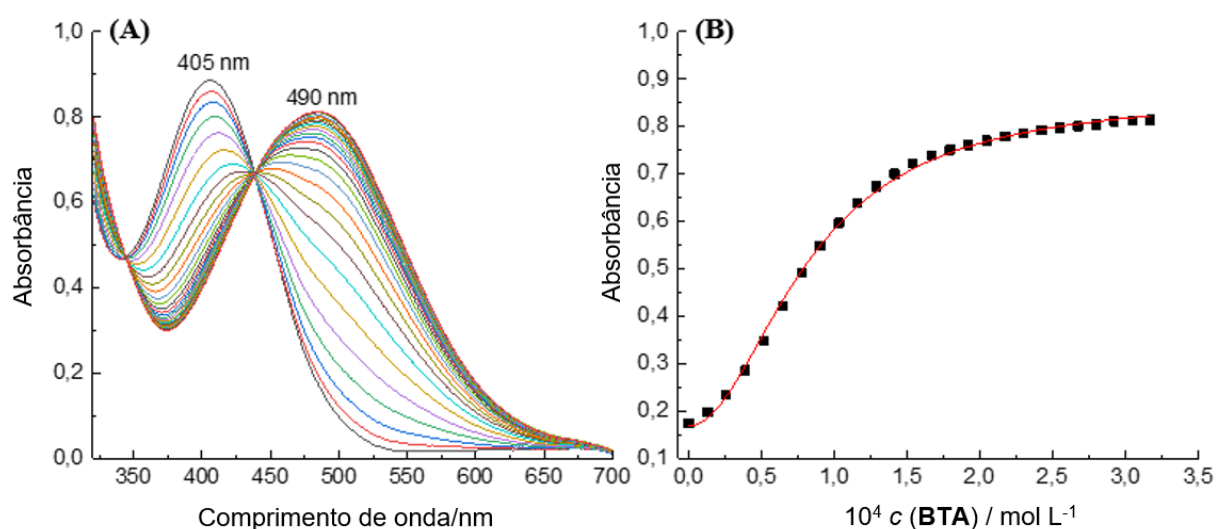
Os ácidos conjugados das aminas aromáticas apresentam valores de pK_a reduzidos em relação às aminas alifáticas. Neste caso para a ANI protonada o valor do pK_a próximo é de 4,6

(ROBERTS; 1977) enquanto as aminas protonadas NMA (WICZLING, 2004) e NNDA (RAMSDEN, 1957) apresentam valores de pK_a iguais a 4,8 e 5,6, respectivamente. A menor basicidade dos ácidos conjugados das aminas aromáticas em meio aquoso impede uma interação com o hidrogênio fenólico dos compostos e desta forma impede o desenvolvimento de coloração nos sistemas estudados.

5.1.3 Titulação dos compostos 1a-3a com as aminas alifáticas

Com o intuito de mensurar o grau de interação das aminas alifáticas com os compostos **1a-3a** foram realizadas titulações usando a técnica espectrofotométrica de UV-vis. A **Figura 34A** mostra os espectros de UV-vis correspondentes a cada adição de BTA sobre a solução aquosa do composto **1a**. Pode-se observar que com a adição de BTA a banda com máximo em 405 nm, correspondente a **1a**, tem sua absorvância diminuída simultaneamente ao aparecimento de outra banda com máximo em 490 nm, que se deve ao aparecimento da espécie **1b**. Dois pontos isobésticos são observados, o primeiro em 438 nm e o segundo em 343 nm, os quais sugerem um equilíbrio entre as formas **1a** e **1b** em solução.

Figura 34. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 490 nm.



A **Figura 34B** apresenta a curva de titulação correspondente. Inicialmente pode ser observada uma região na qual a adição da BTA causa um incremento na absorvância em 490

nm, que corresponde ao aparecimento da espécie desprotonada **1b**. Esta região se estende até próximo de $1,75 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. A segunda região se observa melhor a partir de $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e indica a formação de um patamar no qual a adição da amina pouco afeta a absorvância observada no sistema. As titulações para as demais aminas e composto estão apresentadas no material suplementar e apresentam similaridades com os resultados da **Figura 34**.

5.1.4 Determinação das constantes de equilíbrio entre as aminas alifáticas e os compostos 1a-3a

Uma vez que o sistema esteja em equilíbrio é possível estimar com maior segurança as constantes de equilíbrio entre o quimiossensor e a amina. Muitos modelos matemáticos têm sido reportados na literatura com boa empregabilidade quando comparados aos modelos experimentais como o de Job (variação contínua). Neste último caso, a relação estequiométrica entre o composto e a amina está relacionada à absorvância e à razão molar (HIROSE, 2001; THORDARSON, 2011).

O modelo matemático de Connors (CONNORS, 1987) é baseado na aplicação de equações multi-paramétricas como a mostrada na **Equação 4**.

$$Abs = \frac{Abs_0 + Abs_{1:1} K_{1:1} c(amina)}{1 + K_{1:1} (amina)} \quad \text{Equação 4}$$

Na **Equação 4**, *Abs* é o valor da absorvância após cada adição da amina, *Abs*₀ é a absorvância inicial sem a adição da amina e *K*_{1:1} é o valor da constante de associação correspondendo à estequiometria quimiossensor:amina 1:1.

A **Equação 5** pode ser empregada para estimar o valor das constantes de equilíbrio em sistemas nos quais a estequiometria observada é do tipo 1:2 (*K*_{1:2}) entre o quimiossensor e a amina (ZIMMERMANN-DIMER; MACHADO, 2008; NICOLETI, 2015; NICOLETI, 2012).

$$Abs = \frac{Abs_0 + Abs_{1:2} K_{1:2} (c(amina))^2}{1 + K_{1:2} (c(amina))^2} \quad \text{Equação 5}$$

Na **Equação 5**, *Abs* é o valor da absorvância após cada adição da amina, *Abs*₀ é a absorvância inicial sem a adição da amina, *Abs*_{1:2} é a absorvância máxima obtida considerando estequiometria quimiossensor:amina 1:2, *c* (amina) corresponde à concentração da amina após

cada adição e por fim $K_{1:2}$ é a constante de equilíbrio.

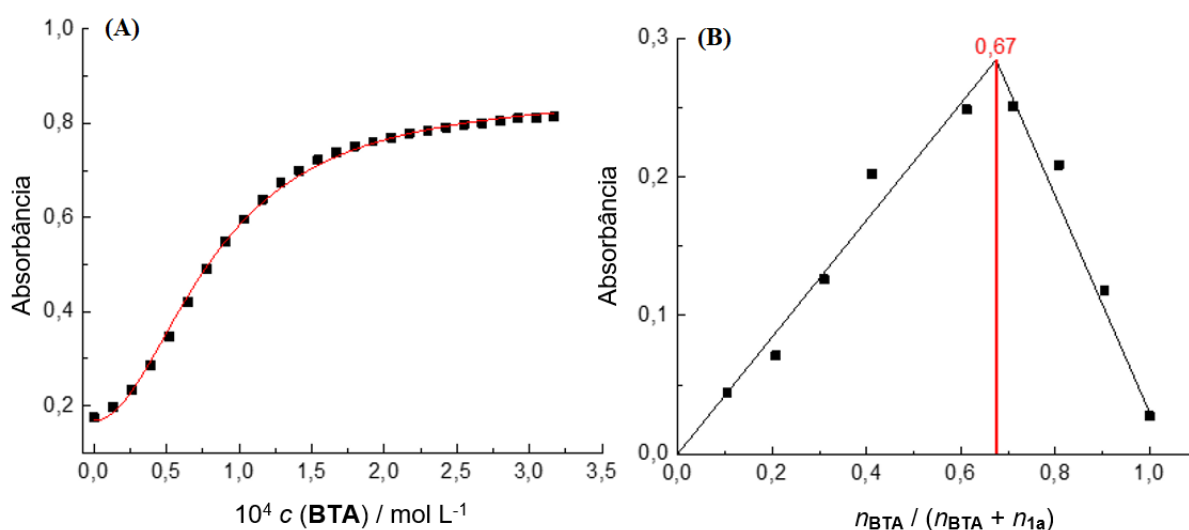
Já a **Equação 6** é aplicada em sistemas que apresentam estequiometria do quimiossensor com a amina do tipo 1:3 ($K_{1:3}$) (ZIMMERMANN-DIMER *et al.*, 2009; ZIMMERMANN-DIMER; MACHADO, 2009).

$$Abs = \frac{Abs_0 + Abs_{1:2}K_{1:2}(c(amina))^2 + Abs_{1:3}K_{1:2}K_{1:3}(c(amina))^3}{1 + K_{1:2}(c(amina))^2 + K_{1:2}K_{1:3}(c(amina))^3} \quad \text{Equação 6}$$

A determinação da constante de equilíbrio torna-se uma ferramenta fundamental para compreender o sistema estudado. Muitos sistemas baseados em estratégias supramoleculares apresentam diferentes estequiometrias, o calix-tetraporfirina, por exemplo pode formar quatro diferentes complexos com o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, dependendo das estequiometrias 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4 (DIEDERICH, 2008).

Na **Figura 35A** é apresentada a influência da adição de quantidades crescentes de BTA sobre ao valor da absorbância coletada em 490 nm para o composto **1a** em água.

Figura 35. (A) Curva da variação da absorbância em 490 nm para o composto **1a** com o aumento da concentração de BTA e (—) ajuste dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio com o uso da **Equação 5.** (B) Gráfico de Job para o composto **1a** com diferentes frações em quantidade de matéria para a BTA.



Os dados experimentais foram ajustados usando a **Equação 5**, a qual forneceu um valor de $K_{1:2} = (1,463 \pm 0,048) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ ($R^2 = 0,998$, S.D. = $9,701 \times 10^{-5}$). Os dados conduzem

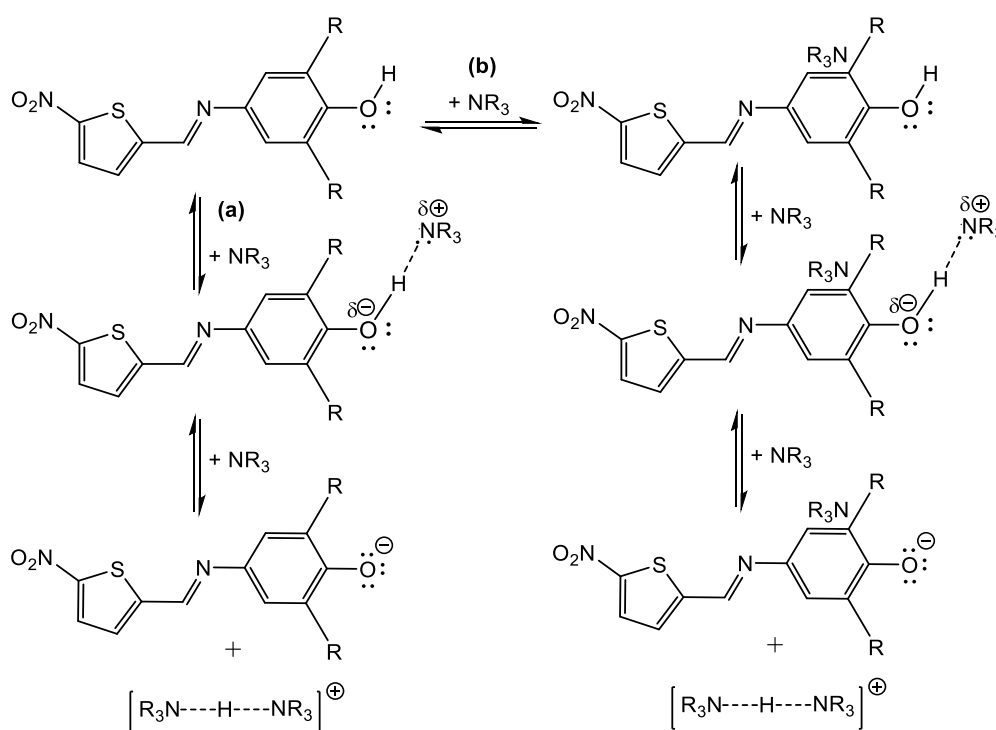
à estequiometria **1a**:BTA do tipo 1:2. Um gráfico de Job foi realizado a fim de confirmar a estequiometria nos sistemas explorados (**Figura 35B**).

O ponto de inflexão ocorre quando a fração em mol da BTA em relação ao quimiossensor é 0,673 evidenciando uma estequiometria do tipo 1:2.

Inicialmente pode ser observado em **(a)** a interação de uma molécula da amina com outra do quimiossensor. No caso do composto **1a**, porém, há outra possibilidade, apresentada em **(b)**, na qual duas moléculas da amina são necessárias para a desprotonação do quimiossensor. Neste caso, os dados sugerem que o primeiro equivalente da amina forma com o quimiossensor um complexo por LH, sendo um segundo equivalente da amina necessário para a abstração completa do próton (MARINI, 2010; ZIMMERMANN-DIMER *et al.*, 2009).

O modelo de interação amina:quimiossensor é apresentado no **Esquema 7**.

Esquema 7. Modelo proposto para o composto **1a** para representar as estequiometrias 1:1 **(a)** e 1:2 **(b)** entre o composto e a amina.



Foi aplicada a **Equação 5** para as demais titulações. Através da união destes dados foi elaborada a **Tabela 4**, a qual relaciona os valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ para os compostos **1a-3a** e as aminas alifáticas BTA, DEA e TEA.

Tabela 3. Valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) para os compostos **1a-3a**.

Composto	BTA	DEA	TEA
1a	$(1,463 \pm 0,048) \times 10^8$	$(1,070 \pm 0,028) \times 10^8$	$(1,729 \pm 0,055) \times 10^8$
2a	$(8,797 \pm 0,191) \times 10^8$	$(1,721 \pm 0,044) \times 10^8$	$(2,237 \pm 0,080) \times 10^8$
3a	$(5,294 \pm 0,504) \times 10^8$	$(4,454 \pm 0,751) \times 10^8$	$(4,301 \pm 0,618) \times 10^8$

A análise dos dados contidos na **Tabela 3** permite verificar a proximidade nos valores obtidos para os compostos estudados. Observa-se ainda um leve incremento nos valores da constante de equilíbrio $K_{1:2}$ da BTA quando comparada as demais aminas.

Em meio orgânico, utilizando o DMSO e MeCN como solventes, a merocianina de Brooker e o corante de Reichardt foram empregados como quimiossensores cromogênicos para aminas. Foi observado que para ambos os compostos os valores das constantes de equilíbrio $K_{1:1}$ foram superiores aos valores da constante de equilíbrio $K_{1:2}$ (RIBEIRO *et al.*, 2011a), entre os fatores determinantes para esta inversão nas constantes de equilíbrio se encontram a solubilidade e a solvatação dos compostos que são afetados em meio aquoso.

5.1.5 Determinação dos valores de LD e LQ

O desenvolvimento de metodologias analíticas que permitam detectar e quantificar diferentes analitos em baixas concentrações é um desafio constante para os químicos. A validação analítica é uma etapa importante para o desenvolvimento de metodologias seguras de análises. Parâmetros, como a robustez do método, aliados aos limites mínimos de detecção (LD) e quantificação (LQ) são pontos importantes e objetivados (NOGUEIRA; ALVES, 2010; RIBANI *et al.*, 2004).

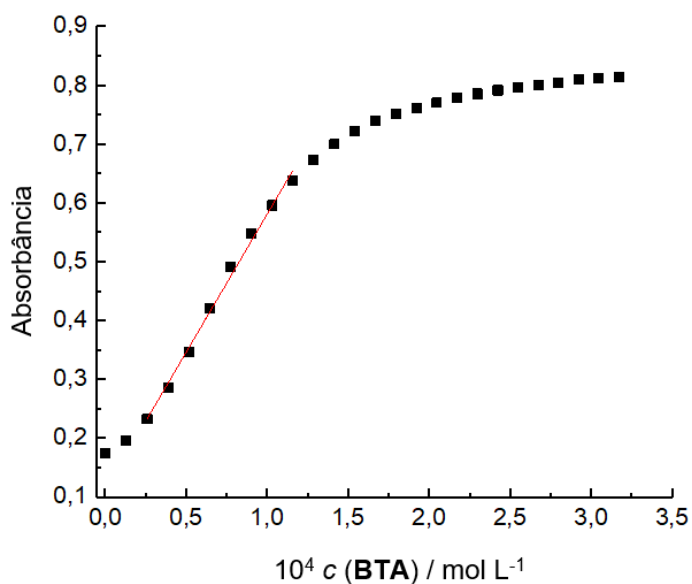
Entende-se o LD como a menor concentração de uma amostra que possa gerar um sinal analítico de acordo com o método analítico empregado. A LQ está relacionada à menor quantidade do analito que poderá ser quantificada (NOGUEIRA; ALVES, 2010; RIBANI *et al.*, 2004).

Foram determinados os valores de LD e LQ para as aminas alifáticas. Adotando como base a metodologia já descrita anteriormente no item 3.13, o segmento linear da curva de titulação foi empregado para calcular os valores de LD e LQ . Após realizar o ajuste linear dos dados experimentais, LD e LQ foram obtidos de acordo com o procedimento descrito na literatura (CAPITÁN-VALLVEY, 2011; ISAAD *et al.*, 2013), usando as **Equações 1 e 2**, sendo Sb_1 o desvio padrão do coeficiente linear da curva de calibração e S o coeficiente angular da

curva de calibração. Nos modelos sigmoidais, os segmentos lineares intermediários, podem ser usados para determinação dos valores de LD e LQ (AZADEH *et al.*, 2018; PAPER, 2011; ZABELL; LYTLE; JULIAN, 2016).

Na **Figura 36** é apresentada a curva de titulação para o composto **1a** frente a BTA. Aplicando as **Equações 1 e 2** é possível determinar os valores de LD e LQ .

Figura 36. Curva de titulação utilizada para determinar os valores de LD e LQ para a detecção de BTA por parte do composto **1a** e o ajuste linear dos dados experimentais. (—).



Foram encontrados os valores de $LD = 2,36 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 7,88 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,993$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e com $c (\mathbf{1a}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. O procedimento foi repetido para as demais aminas e compostos (**Figuras S41-S55**). Os resultados encontram-se organizados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Valores de *LD* e *LQ* para os compostos **1a-3a** para BTA, DEA e TEA em meio aquoso.

Composto	Amina	<i>LD</i> (mol L ⁻¹)	<i>LQ</i> (mol L ⁻¹)
1a	BTA	$2,36 \times 10^{-6}$	$7,88 \times 10^{-6}$
	DEA	$3,01 \times 10^{-6}$	$1,00 \times 10^{-5}$
	TEA	$2,70 \times 10^{-6}$	$8,98 \times 10^{-6}$
2a	BTA	$9,20 \times 10^{-7}$	$3,07 \times 10^{-6}$
	DEA	$1,88 \times 10^{-6}$	$6,25 \times 10^{-6}$
	TEA	$3,48 \times 10^{-6}$	$1,15 \times 10^{-5}$
3a	BTA	$2,46 \times 10^{-6}$	$8,20 \times 10^{-6}$
	DEA	$1,75 \times 10^{-6}$	$5,84 \times 10^{-6}$
	TEA	$1,49 \times 10^{-6}$	$4,97 \times 10^{-6}$

Os valores para *LD* e *LQ* apresentados na **Tabela 4** mostram pequenas variações entre os compostos e aminas estudadas.

Os valores médios encontrados para os limites de detecção e quantificação são relativamente pequenos e podem ser comparados a outras técnicas laboratoriais. Os valores de *LD* para a detecção de BTA foram próximos de $1,8 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ com a técnica de eletroforese capilar (MATCHETT, 1997). A cromatografia acoplada à espectrometria de massas permitiu detectar TEA em meio aquoso mostrando valores para o *LD* próximos a $1,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ (LAN, 2016). Em outro estudo, a CLAE com quimioluminescência foi aplicada para detectar amostras contendo BTA e DEA em meio aquoso. Os valores de *LD* para as aminas foram de $5,5 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ (MESEGUER LLORET *et al.*, 2004b). Porém, todas estas técnicas apresentadas envolvem um custo laboratorial maior e o uso de equipamentos mais sofisticados, em comparação com o uso dos quimiossensores aqui apresentados.

5.1.6 Ensaio de estabilidade dos compostos em meio aquoso

Os ensaios de estabilidade têm por finalidade garantir a integridade físico-química do composto químico de acordo com seus limites especificados. A manutenção da identidade do quimiossensor no meio, seja aquoso ou orgânico, na presença do analito é fundamental para compreender a capacidade de conservação das constantes cinéticas e termodinâmicas nos sistemas explorados. Isto se traduz no tempo em que as observações ou experimentações

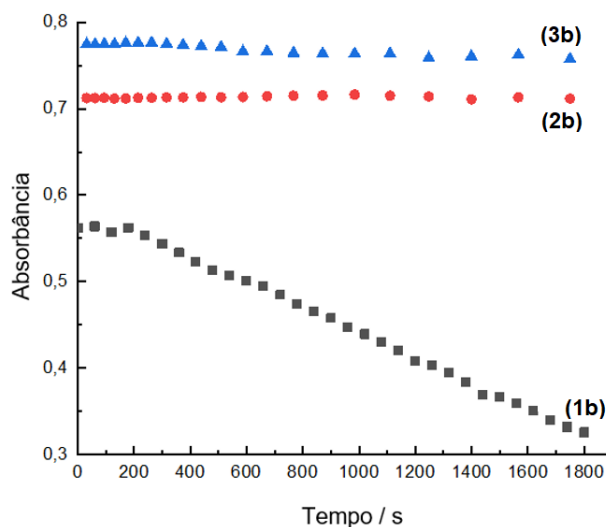
poderão ser observadas e coletadas.

A fim de se verificar a estabilidade das iminas em meio aquoso, ensaios foram realizados seguindo a metodologia descrita no item 3.10. As iminas alifáticas são mais instáveis (WIETHAUS, 2010) e sofrem hidrólise com facilidade (ROCHA, 2008). A presença de substituintes aromáticos nas extremidades da base de Schiff aumenta a estabilidade destes compostos (ANSLYN, 2006) e em muitos casos há necessidade de catálise ácida ou básica para ocorrer a hidrólise (CAREY, 2004, MARCH, 2007). Layer relatou a maior estabilidade para as iminas substituídas com grupos retiradores de elétrons quando comparadas a grupos doadores de elétrons (LAYER, 1963). O efeito do pH sobre a velocidade de hidrólise da *N*-isobutilidenometilamina em meio aquoso foi estudado por Hine et al. (HINE *et al.*, 1970). Os estudos mostraram que o valor de k_{obs} é próximo de zero em $\text{pH} = 5,5$, mas é drasticamente modificado em pH mais ácido, necessitando recorrer à técnica de *stopped-flow* para determinar as constantes cinéticas (HINE *et al.*, 1970).

Um experimento foi planejado seguindo a metodologia apresentada no item 3.14, para a obtenção de dados para compreender a estabilidade dos compostos **1a-3a** na presença de BTA em meio aquoso. Ainda se buscou compreender a influência dos substituintes cloro e bromo presentes nos compostos **1a** e **2a**.

A **Figura 37** mostra gráficos das absorvâncias correspondentes aos máximos nos comprimentos de onda para cada um dos compostos como uma função do tempo.

Figura 37. Testes de estabilidade dos compostos **1a-3a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em água a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ em $\text{pH} 7,0$, $c(\text{BTA}) = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e variação da absorvância em 490 nm .



Os ensaios mostraram que para os compostos **2b** e **3b** a absorvância sofreu pouca alteração em função do tempo, o que reflete na manutenção da coloração nos sistemas (**Figura**

S2), o que não ocorreu para o composto **1b**, refletindo assim a estabilidade superior das iminas substituídas com cloro e bromo. A presença dos halogênios na estrutura do composto aumenta a estabilidade do par de elétrons sobre o oxigênio fenólico, e desta forma, contribui para a maior estabilidade da imina.

5.1.7 Estudos com vapocromismo

Uma aplicação bastante interessante surge quando os quimiossensores respondem opticamente ao serem expostos a vapores de compostos orgânicos (COVs) (EXSTROM *et al.*, 1995; SUI *et al.*, 2018).

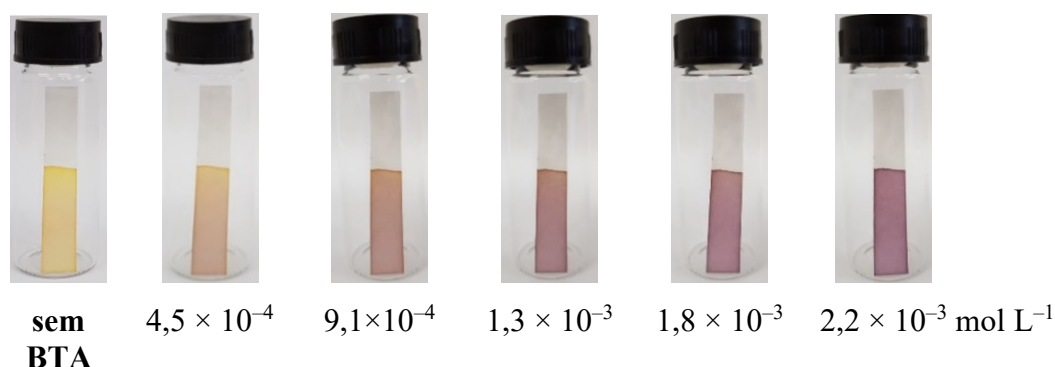
Estes dispositivos ópticos em contato com os COVs alteram sua característica indicando a presença do analito orgânico. Esta estratégia tem sido estudada e direcionada a vapores tóxicos ou prejudiciais à saúde humana (AGUADO, 2006; SUI *et al.*, 2018; WENGER, 2013).

A aplicação de testes simplificados baseados nestas estratégias pode contribuir para verificação e controle da qualidade de abatedouros, peixarias ou locais que armazenam carnes e pescados. Isso deve-se ao fato de que a degradação da matéria orgânica (CARDOZO *et al.*, 2013; CUNHA, 2012) libera aminas biológicas que apresentam baixas massas moleculares (CARDOZO *et al.*, 2013; SARKADI, 2009).

Buscando avaliar a potencialidade destes compostos diante dos vapores de BTA, um ensaio foi elaborado utilizando tiras de papel-filtro Whatman® contendo o composto **1a**. As tiras foram deixadas em contato com os vapores de BTA em atmosfera de argônio em sistema fechado.

Na **Figura 38** são mostradas as imagens dos papéis expostos a diferentes concentrações de BTA. As tiras contendo o composto **1a** tiveram sua coloração modificada após a adição da BTA na parede do frasco.

Figura 38. Testes com tiras de papel contendo **1a** na presença de soluções gasosas em diferentes concentrações de BTA. As tiras foram purgadas com argônio e a seguir foram expostas à BTA em diferentes concentrações.



Ferramentas simplificadas podem ser usadas como testes qualitativos rápidos em lugares que armazenam compostos aminados.

A mudança de coloração do papel permite estimar concentrações dos vapores de BTA na atmosfera de argônio acima de $4,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

5.1.8 Conclusões

Os compostos **1a-3a** foram sintetizados e aplicados na detecção de aminas alifáticas em meio aquoso por uma estratégia ácido-base. Os compostos apresentam soluções levemente amareladas, que se tornam alaranjadas devido à desprotonação gerada pela interação com a amina em meio aquoso. Este processo leva à formação das espécies **1b-3b** como corantes e os valores de ϵ_{max} encontram-se entre $1,416 \times 10^4$ e $2,088 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Os compostos não apresentaram a capacidade de formar agregados moleculares na presença das aminas, na faixa de concentração estudada. Entretanto, o composto **3a** apresenta menor solubilidade em água quando comparado aos demais compostos.

A seletividade para as aminas alifáticas está relacionada à basicidade destas espécies no meio aquoso, sendo capazes de abstrair o próton do oxigênio fenólico dos quimiossensores. A determinação dos valores de pK_a dos compostos **1a-4a** em água aponta neste sentido.

Os valores de pK_a para os compostos **2a** e **3a** são próximos de 5,91 e 6,06, respectivamente. Já o composto **1a** apresentou $pK_a = 9,11$ enquanto o composto **4a** mostra o maior valor de pK_a (12,35), superior ao das aminas em meio aquoso, o que o torna incapaz de atuar como quimiossensor nessas condições.

Os experimentos mostraram que os sistemas apresentaram valores de LD na faixa entre $9,20 \times 10^{-7}$ a $3,48 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ enquanto os valores de LQ ficaram entre $3,07 \times 10^{-6}$ a $1,15 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹.

Para todos os sistemas, a estequiometria quimiossensor:amina do tipo 1:2 foi verificada e os resultados foram reforçados com os gráficos de Job.

5.2 QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA AMINAS BASEADOS EM IMINAS FENÓLICAS EM MEIO AQUOSO CONTENDO SURFACTANTE

Como visto anteriormente, a presença do surfactante ao meio permite gerar condições de modo a aumentar a solubilidade do composto. Inicialmente, um estudo foi realizado a fim de verificar qual seria o melhor surfactante a ser empregado. Assim, foram preparadas soluções dos compostos **1a-4a** contendo BTA na presença de 3 surfactantes diferentes. As soluções contendo os surfactantes foram preparadas de modo que cada um deles estivesse em sua CMC em água: (i) CTAB com CMC = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (BHATTARAI, 2014; MEGUELLATI, 2010); (ii) SDS com CMC = 8×10^{-3} mol L⁻¹ (FUGUET *et al.*, 2005); e (iii) Triton X100 com CMC = $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (OLIVEIRA, 1999). O experimento mostrou que apenas o surfactante CTAB desenvolveu coloração na solução do composto **4a** na presença de BTA.

Também foi observado que os compostos **2a** e **3a**, mesmo na ausência da BTA, já desenvolviam coloração nas suas soluções, inviabilizando a aplicação destes compostos para atuarem como quimiossensor cromogênico. Os espectros de UV-vis e as imagens digitais para os compostos **2a** e **3a** são mostrados nas **Figura S8 -S9**.

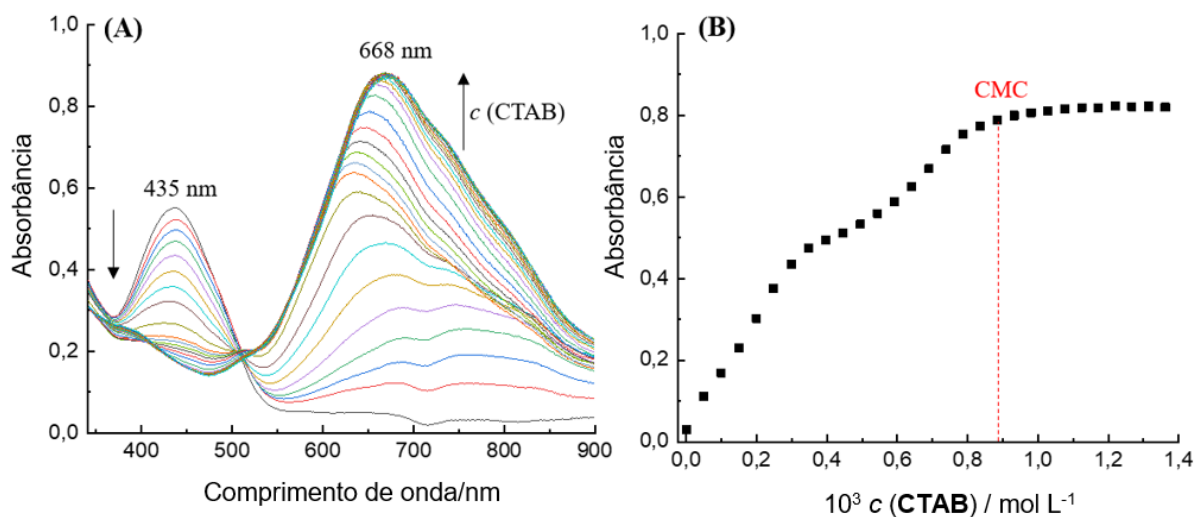
5.2.1 Determinação da concentração ideal do CTAB

Para determinar a concentração de CTAB adequada, uma titulação foi realizada. Para isso, uma solução do composto **4b** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) foi preparada em meio aquoso na presença de BTA (c (BTA) = $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹). Em seguida, alíquotas de uma solução estoque de CTAB ($2,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹) foram adicionadas.

A **Figura 39A** apresenta os espectros de UV-vis para a curva de titulação realizada com o composto **4b**. A adição crescente de alíquotas da solução estoque do CTAB desenvolveram uma banda com absorvância máxima em 668 nm. Houve o decréscimo da banda com absorvância máxima em 435 nm. A **Figura 39B** relaciona o valor das absorvâncias máximas coletadas em $\lambda_{\text{max}} = 668$ nm as quais foram graficadas como uma função da concentração de

CTAB.

Figura 39. (A) Espectros de UV-vis para o composto **4b**. (B) Curva de titulação, com as absorvâncias coletadas em 668 nm, utilizadas para determinar a concentração de CTAB ideal a 25 °C, $c(\text{amina}) = 3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



Inicialmente, a solução do composto **4a** em água na presença de BTA apresenta uma banda de absorção máxima em 435 nm (**Figura 39A**) que corresponde ao composto protonado.

Com a adição da solução estoque do CTAB ($c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) pode ser observada uma região na qual há um incremento no valor da absorvância com λ_{max} em 668 nm, que corresponde a espécie desprotonada **4b**, a presença do CTAB no meio desenvolve condições para que a BTA consiga abstrair o hidrogênio fenólico do composto **4a**.

Os valores de absorvância máximos em 668 nm foram graficados em função da concentração de CTAB e encontram-se apresentados na **Figura 39B**. São observadas 3 regiões distintas, a primeira na qual há um incremento linear da absorvância em função da concentração do CTAB que se estende até $3,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Em seguida, uma segunda região é caracterizada pela descontinuidade deste processo e que pode estar relacionada ao processo de micelização, que finaliza quando a CMC é atingida em $9,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (BHATTARAI, 2014; MEGUELLATI, 2010). Por fim, uma terceira região se observa em concentrações superiores a da CMC e indica a formação de um patamar no qual a adição do CTAB pouco altera o valor da absorvância registrada.

Desta forma, a região acima da CMC, representa uma faixa segura para a realização dos experimentos em meio aquoso contendo CTAB. Isto porque é assegurado a inalteração da

absorbância pela concentração do surfactante.

5.2.2 Estudo da viabilidade para aplicação de surfactantes nos sistemas contendo os compostos 1a-4a

O emprego de surfactantes em sistemas aquosos apresenta-se como uma ferramenta valiosa, pois estas moléculas em concentrações adequadas podem modificar o meio químico e desta forma aprimorar a capacidade de detecção dos quimiossensores.

Muitos trabalhos envolvendo dispositivos ópticos de detecção têm utilizado soluções contendo CTAB (MCDONAGH, 2008; SCHRAMM et al., 2017; XU et al., 2010), tendo em vista o efeito positivo na solubilidade destes compostos e também na reatividade.

Os trabalhos de Maguellati e colaboradores exploraram a reatividade das iminas frente a diferentes soluções de surfactante. Foi observado que os sistemas contendo CTAB em concentrações próximas 0,8% (m/m) mostraram não ocorrer alterações significativas na constante cinética quando comparado a outros surfactantes como SDS. Uma das razões está relacionada à natureza química do surfactante que interage mais fortemente com as iminas (MEGUELLATI, 2010).

Como consequência, as micelas podem contribuir para reduzir a reatividade das iminas, aumentando a estabilidade destas espécies em meio aquoso.

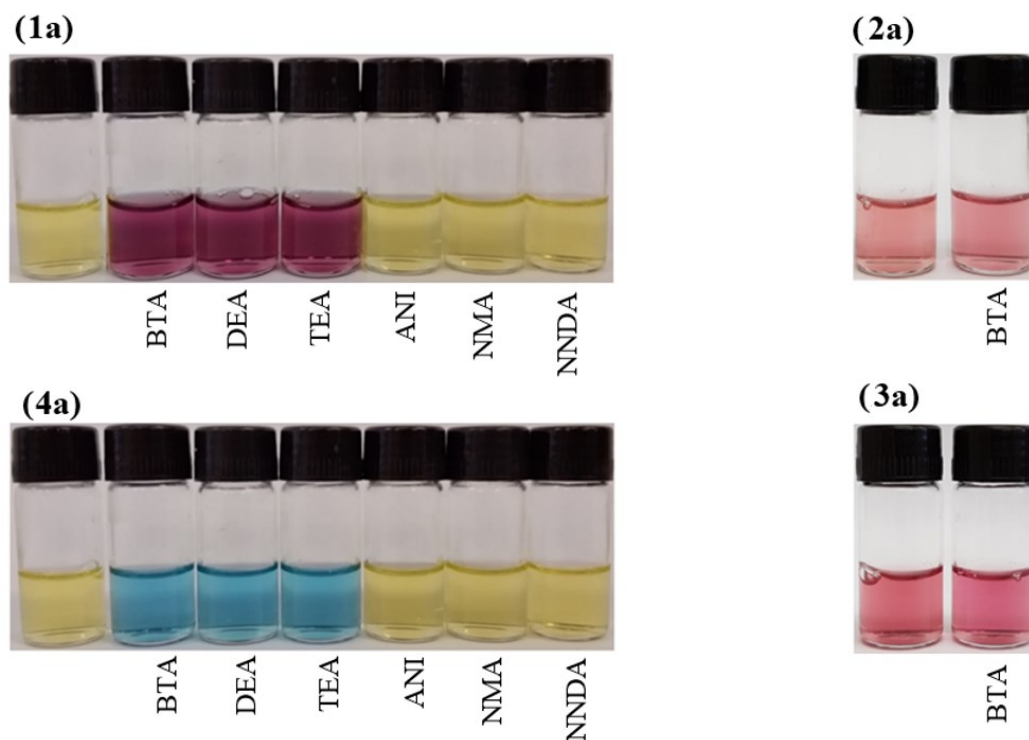
Com o foco neste trabalho, o uso do CTAB poderia contribuir diretamente na estabilidade do composto **1a** reduzindo sua degradabilidade em água pura conforme mostrado anteriormente (**Figura 37**), além disso contribuiria para a baixa solubilidade apresentada pelo composto **3a** em água.

Outro ponto interessante está relacionado ao pK_a , o qual pode sofrer alteração na presença do surfactante como já relatado na literatura (PHARR, 2017; SCHRAMM et al., 2017b).

5.2.3 Estudo dos compostos 1a-4a para atuarem como quimiossensores ácido-base na detecção de aminas em meio aquoso contendo CTAB

Os estudos iniciais para explorar os compostos **1a-4a** em meio aquoso contendo CTAB ($c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) foram obtidos seguindo a metodologia descrita no item 3.6. Na **Figura 40** são mostradas as imagens digitais para as soluções dos compostos **1a-4a**, na ausência e na presença das aminas alifáticas e aromáticas [$c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].

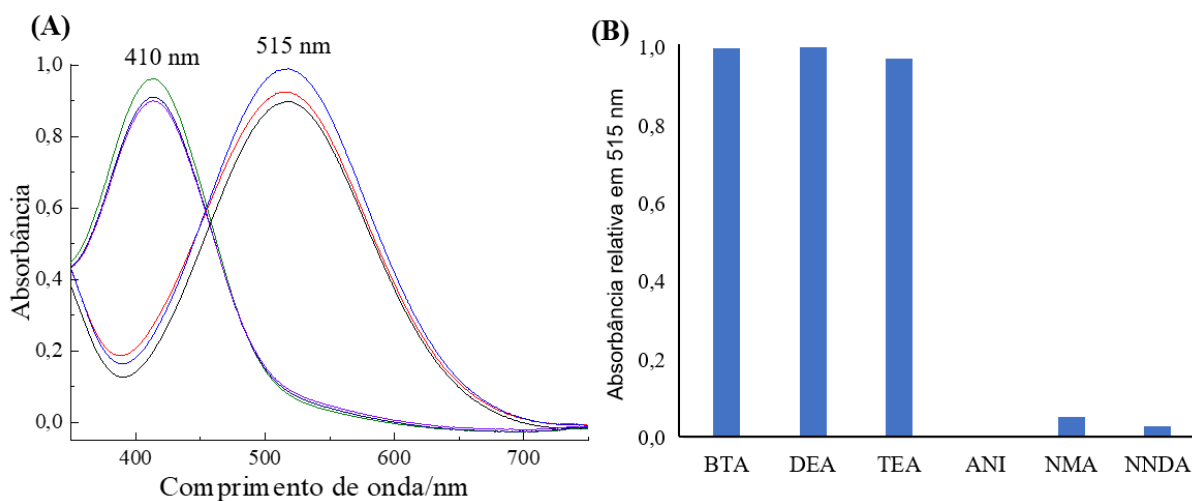
Figura 40. Soluções dos compostos **1a-4a** em meio aquoso contendo CTAB ($c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) na ausência e seguido da adição das aminas alifáticas e aromáticas a 25 °C [$c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].



Pode ser observado na **Figura 40** que as soluções do composto **1a** tornaram-se coloridas na presença das aminas alifáticas, passando inicialmente do amarelo para o violeta. Nas soluções do composto **4a** (**Figura 40**) o amarelo inicial deu lugar ao azul-claro, já as soluções dos compostos **2a** e **3a** não houve mudanças significativas de coloração na presença das aminas alifáticas, permanecendo levemente avermelhadas. Este fato fez com que estes compostos fossem desqualificados para serem usados como quimiossensores cromogênicos.

Foram coletados os espectros iniciais para os compostos **1a** (**Figura 41**) e **4a** (**Figura 42**). Foi observado que em todos os experimentos as aminas aromáticas não alteraram o espectro de UV-vis dos sistemas estudados.

Figura 41. (A) Espectros de UV-vis para soluções aquosas do composto **1a** contendo as aminas e (B) absorvâncias relativas para: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA a 25 °C [c (CTAB) = $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e c (amina) = $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$].

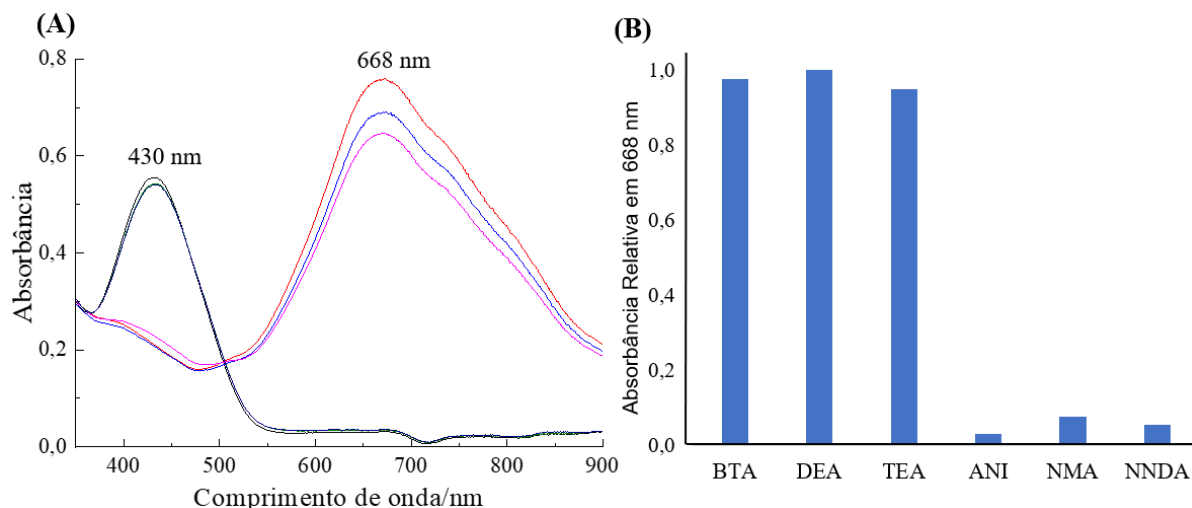


Com a adição da amina alifática é possível observar na **Figura 41A** o surgimento de uma banda de absorvância máxima em 515 nm para o composto **1b** simultaneamente à diminuição da intensidade da banda na região de 410 nm. Na **Figura 41B** é mostrada a absorvância relativa apresentada nos sistemas contendo as aminas. É possível notar que as aminas alifáticas apresentam valores relativos muito superiores quando comparadas às aminas aromáticas.

Outro ponto interessante observado nos sistemas aquosos contendo CTAB é que a formação da espécie química **1b** ocorre na região com absorvância máxima próxima a 515 nm enquanto em meio aquoso sem a presença de surfactante estes valores são próximos de 490 nm (**Figura 34A**).

Na **Figura 42A** os espectros para o composto **4a** são mostrados na presença de diferentes aminas. Observa-se o surgimento de uma banda com absorvância máxima em 668 nm, indicando a formação do composto **4b** enquanto a banda na região de 430 nm é suprimida.

Figura 42. (A) Espectros de UV-vis para solução aquosa do composto **4a** contendo as aminas e (B) as respectivas absorvâncias relativas para: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA a 25 °C [c (amina) = $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹].



De forma semelhante à observada para o composto **1a**, as aminas alifáticas apresentam valores de absorvâncias relativas muito superiores às aminas aromáticas. Estes resultados são positivos pois diferenciam estes dois grupos de aminas, alifáticas e aromáticas, e desta forma evidenciam uma melhor seletividade para o emprego dos compostos **1a** e **4a** como quimiossensores cromogênicos para aminas alifáticas.

Por se tratar de um modelo baseado numa estratégia ácido-base, a compreensão dos fatores que afetam a acidez dos compostos nos diferentes meios torna-se uma ferramenta valiosa para compreender o sistema. Os valores de pK_a foram novamente medidos seguindo a metodologia descrita no item 3.12, porém na presença de CTAB ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹). Os resultados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Valores de pK_a determinados em água na ausência e na presença de CTAB ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) a 25 °C.

Composto	pK_a em água	pK_a em CTAB	ΔpK_a
1a	$9,11 \pm 0,01$	$8,57 \pm 0,01$	0,54
2a	$5,91 \pm 0,01$	$4,40 \pm 0,01$	1,51
3a	$6,06 \pm 0,02$	$4,38 \pm 0,01$	1,68
4a	$12,35 \pm 0,02$	$10,08 \pm 0,04$	2,27

Enquanto em água os compostos **1a** e **4a** apresentam valores de pK_a 9,11 e 12,35,

respectivamente, em meio aquoso contendo CTAB os valores foram reduzidos. O pK_a do composto **1a** passou para 8,57, apresentando uma redução em 0,54 no valor do pK_a entre os diferentes meios. Uma diminuição cerca de 4 vezes maior ocorreu para o composto **4a**, passando inicialmente de 12,35 para 10,08 na presença do CTAB o que equivale a uma diminuição de 2,27 no valor do pK_a registrado entre o meio aquoso e o contendo CTAB.

Um ponto interessante a ser observado é que na presença do CTAB, o pK_a do composto **4a** se tornou menor que o pK_a das aminas alifáticas. Esta diminuição no valor do pK_a do composto **4a** favoreceu a capacidade de interação do composto com as aminas alifáticas e desta forma forneceu condições para que o composto pudesse ser utilizado como quimiossensor cromogênico.

Ainda é possível observar na **Tabela 5** que os compostos **2a** e **3a** apresentam valores de pK_a inferiores aos dos compostos **1a** e **4a**. Estes valores representam uma redução da basicidade da espécie conjugada que pode atingir a ordem de até 100.000 vezes aproximadamente, evidenciando que a presença da micela fornece condições para que os compostos **2a** e **3a** sejam desprotonados automaticamente no meio sem a necessidade da presença da amina.

Estes compostos exibem pericromismo (DE MELO *et al.*, 2018), e desta forma são capazes de detectar alterações muito pequenas na polaridade de seu microambiente, que se refletem na alteração da cor visualmente perceptível, o que os torna potencialmente atraentes para serem utilizados na investigação da polaridade de solventes puros (DE MELO *et al.*, 2018; PIRES *et al.*, 2019).

Um exemplo é proporcionado pelo composto **1b**, que em água apresenta banda de absorção máxima em 490 nm [E_T (corante) = 58,34 kcal mol⁻¹]. Em meio contendo CTAB, ocorre um deslocamento batocrômico para 515 nm [E_T (corante) = 55,51 kcal mol⁻¹] que corresponde a uma variação na ΔE_T (corante) = 2,82 kcal mol⁻¹. Este deslocamento batocrômico de +25 nm permite propor que o composto encontra uma forte interação com a micela ou até mesmo esteja incorporado em partes no interior da micela, pois este microambiente é muito próximo ao observado pelo composto em etanol, cujo comprimento de onda máximo é de 524,6 nm (DE MELO *et al.*, 2018, 2020).

Esta mesma análise por ser realizada para o composto **4b**. Em água, o composto apresenta absorção máxima em 615 nm [E_T (corante) = 46,48 kcal mol⁻¹], entretanto na presença do CTAB o λ_{max} ocorre em 668 nm [E_T (corante) = 42,79 kcal mol⁻¹], apresentando um ΔE_T (corante) = 3,68 kcal mol⁻¹, o que acentua um deslocamento batocrômico ainda maior, de 53 nm (**Tabela 7**).

A presença do surfactante permite o desenvolvimento de uma microrregião diferente da

água pura. A interação das moléculas dos compostos **1a-4a** com a água é modificada na presença de micelas de CTAB. Isso pode ser observado pela mudança na estrutura do cromóforo, o que pode ser monitorado espectrofotometricamente (GARCIA, 1986).

Melo e colaboradores analisaram o solvatocromismo em estruturas de compostos semelhantes ao composto **4b**, quando as *tert*-butilas nas posições 2,6 do composto **4b** foram substituídas por fenilas ($pK_a = 11,43 \pm 0,03$). Foi observado uma mudança significativa entre dois ambientes químicos, da água para o ciclohexano, o que sugere que a presença das *tert*-butilas no composto **4b** favorece uma maior interação do composto com o interior da micela.

Na **Tabela 6** são mostrados os comprimentos de absorção máximos apresentados pelos compostos em água e em água contendo CTAB.

Tabela 6. Valores de absorção máxima nos comprimentos de onda para os compostos em água e em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹).

Composto	λ_{\max} (nm) em água	λ_{\max} (nm) em CTAB	Varição (nm)
1a	490	515	+ 25
2a	480	508	+ 18
3a	480	508	+ 18
4a	615	668	+ 53

A maior acidez apresentada pelos compostos **2b** e **3b** reflete na interação com a micela. A presença das micelas de CTAB proporciona um ambiente mais hidrofóbico, o que favorece a dissociação ácida e conseqüentemente ocorre a diminuição do pK_a (SARPAL; BEILETÊTE; DUROCHER, 1993). O ambiente hidrofóbico aproxima a carga negativa das bases conjugadas dos compostos **1a-4a** da parte positivamente carregada das micelas.

O pK_a do vermelho de metila é correspondente a 4,95 em água, entretanto na presença de micelas catiônicas o pK_a aparente é reduzido para 3,67 (MONTAL; GITLER, 1973). O mesmo ocorre com os valores de pK_a encontrados na literatura para aminas e fenóis, na presença de tensoativos catiônicos (MINCH; GIACCIO; WOLFF, 1975; MONTAL; GITLER, 1973).

As mudanças nos valores de pK_a para os compostos **1a-4a** na presença do CTAB são explicadas pela influência do potencial de superfície da micela (MONTAL; GITLER, 1973). Outro aspecto a ser apontado está relacionado à redução da diferença de energia livre entre os forma ácida do composto e sua base conjugada na micela (GARCIA; SANZ-MEDEL, 1986). Desta forma, a associação entre o quimiossensor e a micela catiônica leva a uma diminuição da

energia da base conjugada em comparação com a energia livre do composto em sua forma fenólica, visto que a forma aniônica é mais polarizável e interage mais fortemente com os grupos carregados positivamente das moléculas do surfactante (GARCIA; SANZ-MEDEL, 1986).

Numa análise minuciosa, os espectros de UV-vis mostram bandas regulares e uniformes, não alargadas, com pontos isobésticos bem definidos, o que permite supor que o composto esteja totalmente incorporado à micela.

Muitos quimiossensores apresentam grande potencial para detectarem diferentes espécies químicas, sejam estas orgânicas ou não, porém são aplicados favoravelmente em meio orgânico dada a melhor solubilidade dos compostos e a menor possibilidade de autoagregarem no meio. A fim de verificar a possibilidade dos compostos autoagregarem em meio aquoso contendo CTAB, ensaios foram preparados adotando a metodologia descrita no item 3.9.

Os resultados mostraram que em toda a faixa de concentrações utilizadas para realização desta tese os compostos **1a** e **4a** não formaram agregados moleculares. O valor de ϵ_{\max} determinado para o composto **1a** é igual a $(1,833 \pm 0,001) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ enquanto para o composto **4a** $\epsilon_{\max} = (1,785 \pm 0,001) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

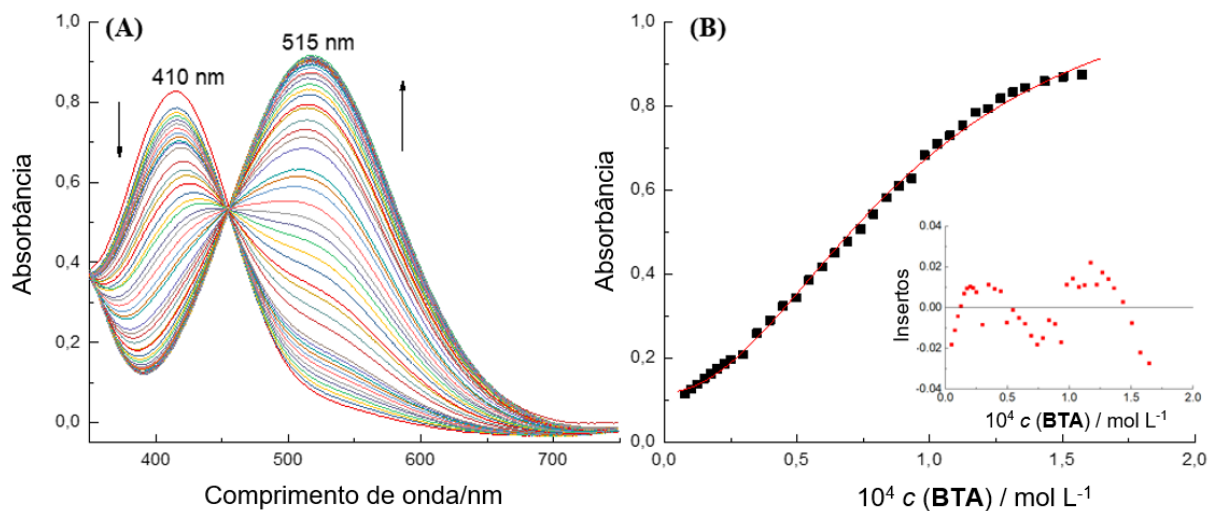
Os resultados são muito próximos aos determinados em meio aquoso sem o uso de CTAB (**Tabela 2**) e os ensaios estão apresentados no material suplementar (**Figuras S24 - S40**).

5.2.4 Titulação e determinação das constantes de equilíbrio entre as aminas alifáticas e os compostos 1a e 4a em meio aquoso contendo CTAB

Foram realizados ensaios a fim de mensurar o grau de interação das aminas alifáticas com os compostos **1a** e **4a** e determinar as constantes de equilíbrio para os sistemas explorados, por meio das metodologias descritas nos itens 3.10 e 3.11.

Na **Figura 43A** é apresentada a titulação com BTA para o composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Com a adição da BTA ocorre o surgimento de uma banda, com absorção máxima em 515 nm, ao passo que há a diminuição da intensidade da banda com λ_{\max} em 410 nm, com dois pontos isobésticos em 350 e 454 nm sugerindo o equilíbrio entre as espécies no meio.

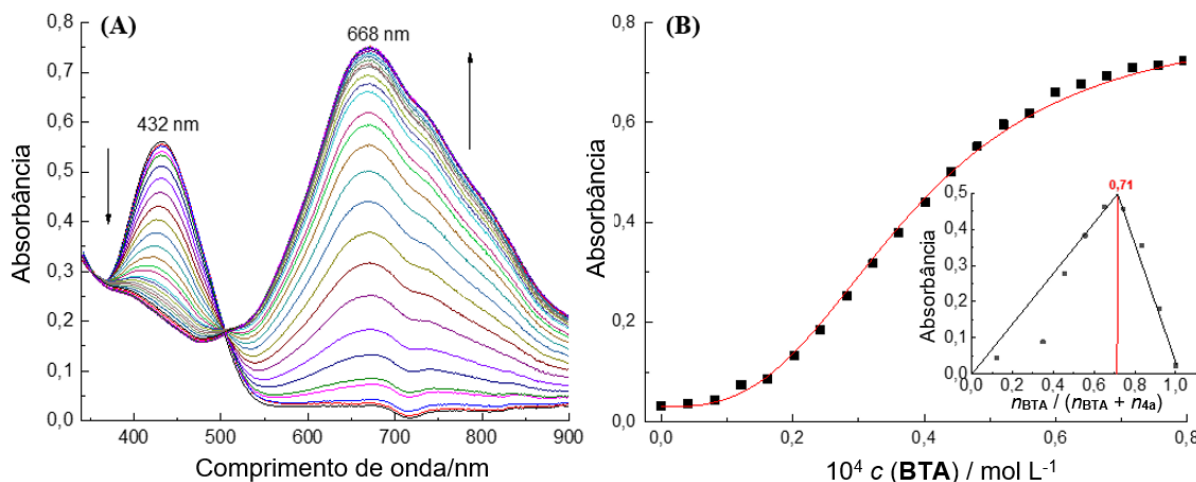
Figura 43. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 515 nm. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de associação obtido com o uso da **Equação 5**.



Em seguida, os dados experimentais foram tratados com o uso da **Equação 5**, fornecendo o valor de $K_{1:2} = (1,162 \pm 0,050) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $4,63 \times 10^{-3}$ e $R^2 = 0,997$). Foi realizado tratamento estatístico, seguindo modelo proposto por Jurczak e colaboradores (ULATOWSKI *et al.*, 2016) com o intuito de validar os modelo matemático empregado. Os resultados foram inseridos na **Figura 43B** e mostraram valores residuais muito pequenos, inferiores a 0,04, o que favoreceu o modelo matemático empregado.

Os dados indicam a existência de um equilíbrio do tipo 1:2 entre o quimiossensor e a amina. De forma semelhante ao verificado anteriormente, as titulações foram realizadas utilizando o composto **4a**. Na **Figura 44A** são exibidos os espectros de UV-vis para a titulação do composto **4a** com a BTA. Na titulação houve a existência de dois pontos isobéstico em 350 nm e outro em 506 nm,

Figura 44. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **4a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 668 nm . (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio obtida com o uso da **Equação 6**.



Na **Figura 44B**, os dados experimentais foram tratados com o uso da **Equação 6**, gerando os valores de K_{12} ($8,958 \pm 0,219$) $\times 10^7 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ e K_{13} ($2,012 \pm 0,043$) $\times 10^5 \text{ L}^3 \text{ mol}^{-3}$ (S.D. = $6,62 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,997$. O gráfico de Job inserido na **Figura 44B** exibe o valor para absorbância máxima em $0,71$, que corresponde exatamente ao valor intermediário entre $0,67$ (que caracteriza a estequiometria 1:2) e $0,75$, que é atribuída a estequiometria 1:3.

A diferença entre os modelos estequiométricos pode estar relacionada ao maior pK_a do composto **4a** ($pK_a = 10,08$) quando comparado ao **1a** ($pK_a = 8,5$). A presença de pontos isobésticos e espectros bem definidos reforça a ideia de que a interação da amina com os compostos **1a** e **4a** ocorre via abstração total do próton do oxigênio fenólico do composto.

O tratamento matemático dos dados experimentais foi aplicado às demais titulações envolvendo as aminas DEA e TEA. Os dados obtidos foram usados na elaboração da **Tabela 7**, na qual são apresentados os valores $K_{1:2}$ para o composto **1a** e $K_{1:2}$ e $K_{1:3}$ para o composto **4a**.

Tabela 7. Valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) para o composto **1a** e $K_{1:2}$ ($L^2 \text{ mol}^{-2}$) e $K_{1:3}$ ($L^3 \text{ mol}^{-3}$) para o composto **4a**.

Composto		BTA	DEA	TEA
1a	$K_{1:2}$	$(1,713 \pm 0,094) \times 10^8$	$(1,178 \pm 0,106) \times 10^8$	$(1,173 \pm 0,049) \times 10^8$
4a	$K_{1:2}$	$(8,958 \pm 0,214) \times 10^7$	$(1,240 \pm 0,279) \times 10^8$	$(1,844 \pm 0,325) \times 10^8$
	$K_{1:3}$	$(2,012 \pm 0,043) \times 10^5$	$(7,160 \pm 0,182) \times 10^4$	$(7,780 \pm 10,99) \times 10^4$

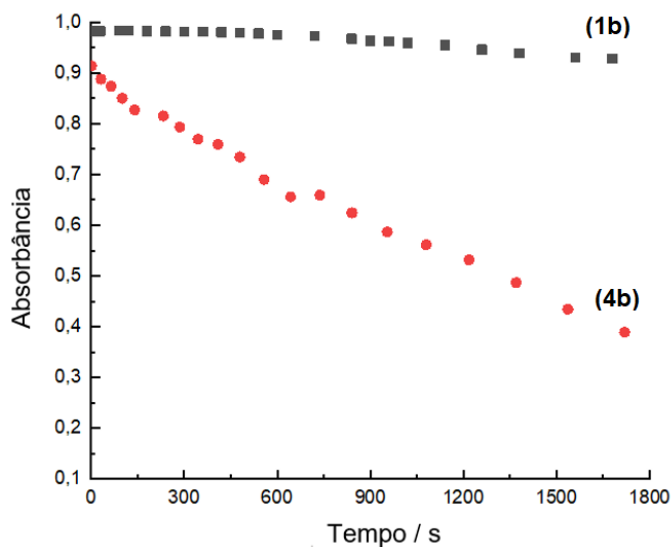
Os dados contidos na **Tabela 7** evidenciam uma estequiometria do tipo 1:2 entre o quimiossensor e a amina para o composto **1a**. Também foi observada a proximidade entre os valores encontrados nas constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ em água e na presença de CTAB.

Para o composto **4a** os dados apontam para uma nova possibilidade de estequiometria ocorrendo entre uma molécula do quimiossensor e três moléculas da amina. A inexistência de dados na literatura para o composto **4a** em água sem a presença do CTAB valida o papel da micela no processo de detecção. Apesar das constantes de equilíbrio, $K_{1:3}$, apresentarem valores até 2 mil vezes menores que $K_{1:2}$, a lipofilicidade e o pK_a podem servir como ferramentas importantes para compreender o mecanismo de detecção.

A estabilidade das espécies **1b** e **4b** foi testada em meio micelar aquoso e pode ser vista na **Figura 45**. Pôde-se verificar a instabilidade do composto **4b** em meio aquoso micelar em relação ao composto **1b**. Esta evidência é perceptível analisando a diminuição dos valores de absorvância em função do tempo e comparando com o composto **1b**. A comparação entre o composto **1b** nos diferentes meios, aquoso e micelar, permite observar maior estabilidade na presença de CTAB.

Esse fato pode ser devido à hidrólise da ligação imínica, favorecida em meio aquoso, e que é reduzida na presença de micelas de CTAB, que protegem o composto **1b** das moléculas de água.

Figura 45. Teste de estabilidade para os compostos **1b** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e **4b** ($4,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução aquosa de CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Os valores de absorbância foram coletados nos valores de λ_{max} de 525 nm e 664 nm, para **1b** e **4b** respectivamente, $\text{pH} = 7,0$.



O ambiente micelar torna os sistemas mais estáveis, e desta forma, torna-se um instrumento valioso que pode ser empregado. A instabilidade apresentada pelo composto **4a** acarreta numa maior insegurança quanto aos dados coletados, o que o deixa menos promissor para ser empregado na elaboração de kits ou instrumentos simplificados de detecção, conforme abordado nos tópicos seguintes.

5.2.5 Determinação de *LD* e *LQ* em meio aquoso contendo CTAB

Seguindo a metodologia descrita anteriormente no item 3.13, os segmentos lineares das curvas de titulação foram empregados para calcular os valores de *LD* e *LQ*. Entretanto, CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) foi adicionado ao meio. Os dados experimentais são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. *LD* e *LQ* para os compostos **1a** e **4a**.

Amina	1a		4a	
	<i>LD</i> (mol L ⁻¹)	<i>LQ</i> (mol L ⁻¹)	<i>LD</i> (mol L ⁻¹)	<i>LQ</i> (mol L ⁻¹)
BTA	$6,83 \times 10^{-7}$	$2,27 \times 10^{-6}$	$7,00 \times 10^{-7}$	$2,33 \times 10^{-6}$
DEA	$9,32 \times 10^{-7}$	$3,10 \times 10^{-6}$	$7,43 \times 10^{-7}$	$2,47 \times 10^{-6}$
TEA	$5,44 \times 10^{-7}$	$1,81 \times 10^{-6}$	$5,93 \times 10^{-7}$	$1,97 \times 10^{-6}$

A **Tabela 8** mostra que para ambos os compostos os valores de *LD* e *LQ* foram relativamente baixos e próximos aos obtidos em meio aquoso. Também não houve uma discrepância elevada quando comparados os compostos **1a** e **4a**. Ocorreu um pequeno aumento nos valores do *LD* e *LQ* do composto **4a** em relação ao composto **1a**.

Uma compilação contendo os valores do *LD* para aminas alifáticas em meio aquoso usando diferentes técnicas é mostrada na **Tabela 9**. Os dados mostram que as determinações obtidas utilizando as técnicas CG e HPLC oferecem os menores limites de detecção, mas os valores aqui relatados, utilizando os compostos **1a–4a**, são em geral menores do que os obtidos utilizando outras técnicas. Assim, os resultados obtidos aqui ilustram o interessante potencial para a aplicação desses compostos considerando a simplicidade, versatilidade e baixo custo da técnica utilizada.

Tabela 9. Comparação entre os limites de detecção para a detecção de aminas alifáticas na água, obtidas da literatura e para os compostos **1a–4a**.

Técnica	<i>LD</i> (mol L ⁻¹)	Referência
HPLC	$1,6 \times 10^{-13}$	(CAO <i>et al.</i> , 2005)
CG–NPD ^a	$7,7 \times 10^{-11}$	(ÁBALOS <i>et al.</i> , 1999)
CG	$9,0 \times 10^{-11}$	(KAMAREI <i>et al.</i> , 2010)
HPLC	$6,8 \times 10^{-9}$	(LLORET <i>et al.</i> , 2004)
GC–MS	4.1×10^{-8}	(AKYÜZ; ATA, 2006)
Fluorescência	$4,3 \times 10^{-8}$ a $9,3 \times 10^{-8}$	(YU; ZHANG, 2020)
Fluorescência	$6,6 \times 10^{-8}$	(MALLICK <i>et al.</i> , 2019)
Espectrofotometria UV-vis	$1,0 \times 10^{-7}$ a $1,0 \times 10^{-6}$	(STILLWELL <i>et al.</i> , 1987)
Eletroforese	$1,4 \times 10^{-5}$ a $3,3 \times 10^{-5}$	(SACHET <i>et al.</i> , 1997)
Espectrofotometria UV-vis ^b	$5,0 \times 10^{-4}$ a $1,0 \times 10^{-3}$	(STARK <i>et al.</i> , 2008)
Fluorescência	$1,0 \times 10^{-3}$	(MOHR <i>et al.</i> , 2001)
1a e 3a (sem CTAB)	$9,71 \times 10^{-7}$ – $2,36 \times 10^{-6}$	Neste trabalho
1a e 4a (com CTAB)	$5,08 \times 10^{-7}$ – $7,00 \times 10^{-7}$	Neste trabalho

^a GC com um detector de fósforo de nitrogênio; ^b aminas em líquidos iônicos.

A comparação entre o meio aquoso na ausência e na presença de CTAB permite verificar que os valores de *LD* e *LQ* são próximos em ambos os sistemas para o composto **1a**. Nos sistemas micelares, para este conjunto de dados, a presença do CTAB permite o desenvolvimento de coloração mais perceptível a olho nu.

As propriedades características dos sistemas, como as constantes de equilíbrio, são preservadas enquanto aspectos relacionados à estabilidade do composto são levemente melhorados.

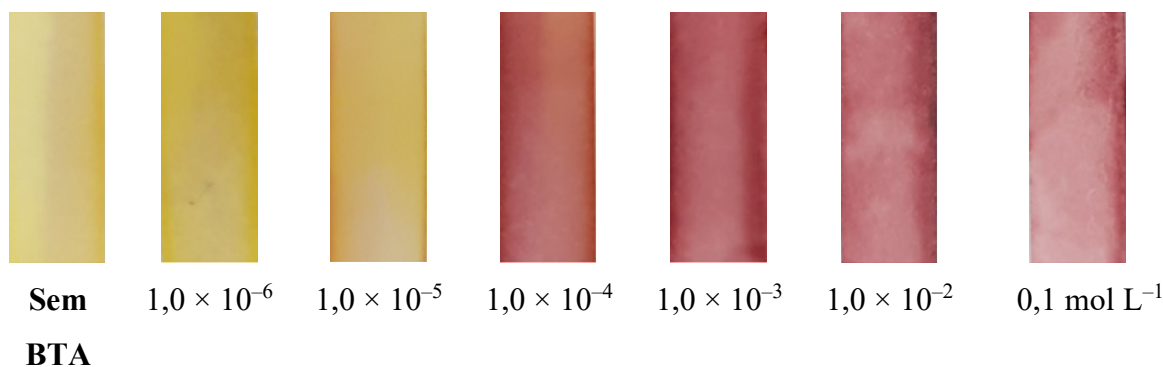
5.2.6 Aplicações para o composto **1a** em suportes sólidos

A fim de se avaliar o potencial dos compostos frente à aplicação prática voltada à capacidade de detectar aminas alifáticas em meio aquoso, foram preparadas tiras de papel filtro Whatman®, que por imersão em uma solução de acetona contendo o composto **1a** ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) e aguardado o tempo necessário para a evaporação do solvente orgânico, foram

mergulhadas em diferentes soluções aquosas contendo BTA em diferentes concentrações.

A **Figura 46** mostra a influência da BTA sobre os kits de testes após sua imersão de tiras de papel Whatman® contendo o composto **1a**, em diferentes soluções aquosas.

Figura 46. Imagem digital dos testes com papel Whatman® para **1a** na presença de soluções aquosas contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) em diferentes concentrações de BTA.



Na **Figura 46** as tiras mergulhadas nas soluções contendo a BTA tiveram sua coloração alterada. Os resultados sugerem a possibilidade da aplicação destes testes como ferramentas simplificadas e rápidas.

A mudança de coloração do papel permite visualmente detectar a presença do analito em concentrações superiores a $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Cabe salientar que durante os experimentos não foram observadas mudanças na coloração das soluções contendo as aminas, descartando a possibilidade do composto estar sendo lixiviado pela solução contendo a amina. Os ensaios foram realizados em triplicata.

Uma vantagem para o emprego do CTAB vem ao encontro da coloração, desenvolvida pelo composto **1a** na presença da BTA, a qual torna-se mais intensa. Na ausência do CTAB a percepção visual para estes sistemas torna-se prejudicada pela pouca alteração de coloração observada. Há de salientar também que a melhor estabilidade apresentada pelo fenolato na presença do CTAB permite tempo maior para realizar e armazenar os testes.

5.2.7 Conclusões

Os sistemas contendo CTAB permitiram a utilização do composto **4a** para atuar como quimiossensor cromogênico para aminas alifáticas, o que não foi possível em água. Por outro lado, a redução dos valores de pK_a de 5,91 para 4,40 para o composto **2a**, e de 6,06 para 4,38

para o composto **3a**, tornou os compostos desprotonados em meio aquoso com o surfactante o que impossibilitou a aplicação destes compostos para atuarem como quimiossensores para aminas alifáticas em meio aquoso contendo CTAB.

Os valores das constantes de equilíbrio $K_{1:2}$ são próximos aos encontrados para os sistemas aquosos sem o uso de CTAB e os limites de detecção e quantificação apresentam proximidade em ambos os sistemas, aquoso e aquoso contendo surfactante. O sistema micelar proporciona maior estabilidade ao composto **1b** quando comparado com o meio aquoso sem o uso de surfactante.

Os valores de LD e LQ permaneceram dentro dos valores médios encontrados para outros compostos e aminas. O composto **4a** apresentou maior valor de pK_a (12,35 em água e 10,08 no sistema contendo CTAB) entre os compostos estudados. Os ensaios de estabilidade favoreceram o composto **1b** quando comparado ao **4b**.

O composto **1a** foi utilizado na preparação de kits rápidos e pode ser aplicado com sucesso na detecção de aminas alifáticas em meio aquoso contendo CTAB.

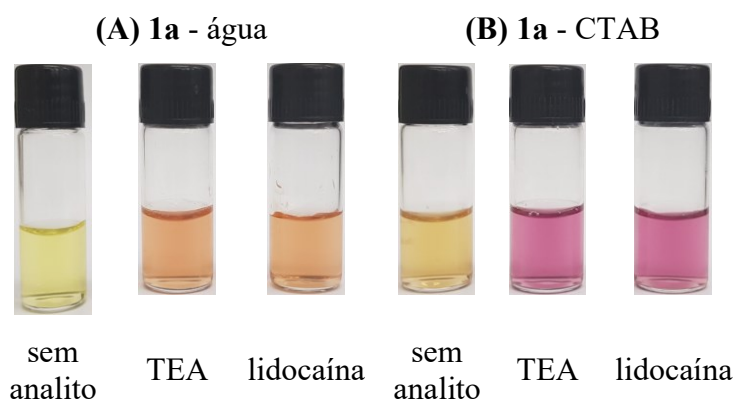
5.3 APLICAÇÃO DO QUIMIOSENSOR CROMOGÊNICO **1a** PARA A DETECÇÃO DE LIDOCAÍNA

A possibilidade de aplicar o composto **1a** como quimiossensor cromogênico para aminas, em meio aquoso contendo CTAB, permitiu explorar outras moléculas que apresentassem características semelhantes à das aminas alifáticas.

Assim, testes iniciais foram realizados visando a detecção da lidocaína (ver estrutura molecular na **Figura 16**). Os resultados mostraram que este fármaco apresenta capacidade para desprotonar o composto **1a** em água desenvolvendo coloração ao sistema.

As imagens digitais foram realizadas e apresentadas na **Figura 47**.

Figura 47. Soluções do composto **1a** (A) em água e **1a** (B) em meio aquoso contendo CTAB, na ausência (a) e seguido da adição de TEA e lidocaína a 25 °C [c (amina) = $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e c (lidocaína) = $3,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹].

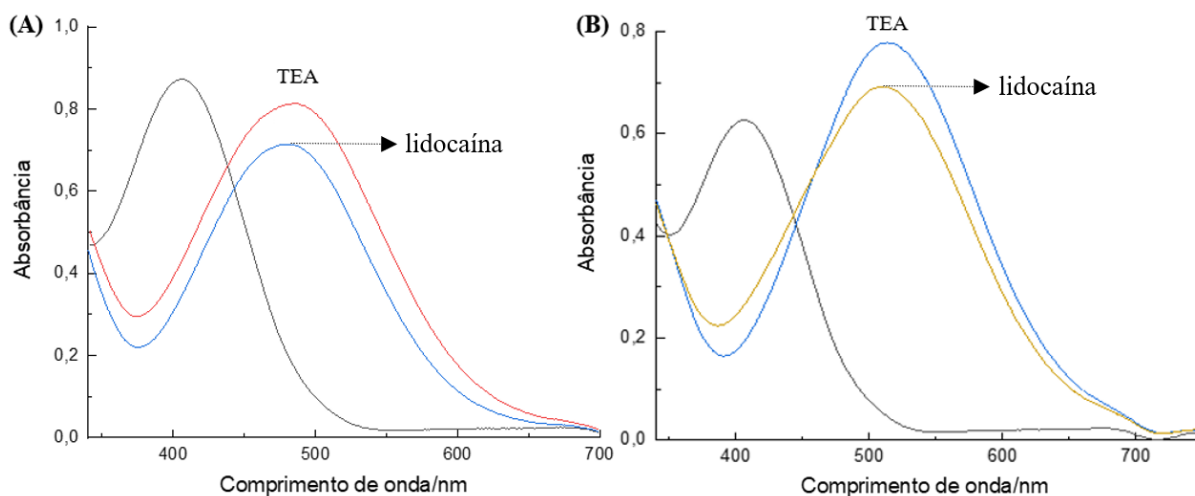


O ensaio exibido na **Figura 47** mostra que a presença da lidocaína, nas soluções do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹), torna os sistemas alaranjados em meio aquoso (**Figura 47A**) e violeta quando o meio contém o surfactante CTAB (**Figura 47B**).

A lidocaína apresenta caráter alcalino, com pK_a para a sua forma protonada igual a 7,9 (PARISSI-POULOU; PANDERI, 1999), sendo suficientemente alto para gerar a espécie **1b**, a qual é a espécie responsável por tornar os sistemas coloridos.

Os espectros de UV-vis foram coletados e mostrados na **Figura 48**.

Figura 48. (A) Espectros de UV-vis para solução aquosa do composto **1a** em água e (B) em água contendo CTAB na ausência (a) e na presença de TEA (b) e de lidocaína (c) a 25 °C [c (CTAB) = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$; c (amina) = $2,0 \times 10^{-4}$ mol L $^{-1}$; c (lidocaína) = $3,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$].



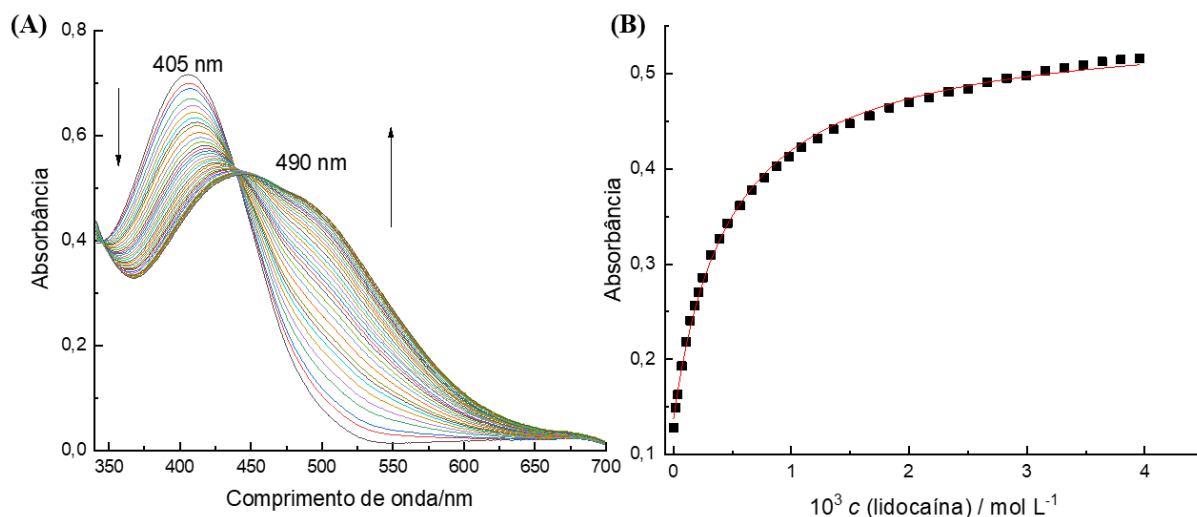
Os espectros apresentados na **Figura 50** mostram semelhanças entre os valores máximos de absorvância, tanto na presença da lidocaína quanto da TEA. Em meio aquoso, a absorvância máxima foi observada em 490 nm enquanto em meio aquoso contendo CTAB houve um deslocamento batocrômico, para $\lambda_{\text{max}} = 515$ nm.

5.3.1 Titulação do composto **1a** com lidocaína

Os ensaios de titulação foram realizados e a constante de equilíbrio foi determinada com o tratamento matemático dos dados experimentais alicerçados na **Equação 4**. A **Figura 49** exhibe os dados coletados em meio aquoso. Os espectros de UV-vis mostrados na **Figura 49A** foram usados na confecção da **Figura 49B**, com as absorvâncias máximas sendo anotadas em 490 nm após adições crescentes da solução de lidocaína padrão farmacêutico.

Os dados mostraram a existência de uma única constante de equilíbrio ($K_{1:1}$) do tipo 1:1, que corresponde ao equilíbrio equimolar entre a lidocaína e o quimiossensor.

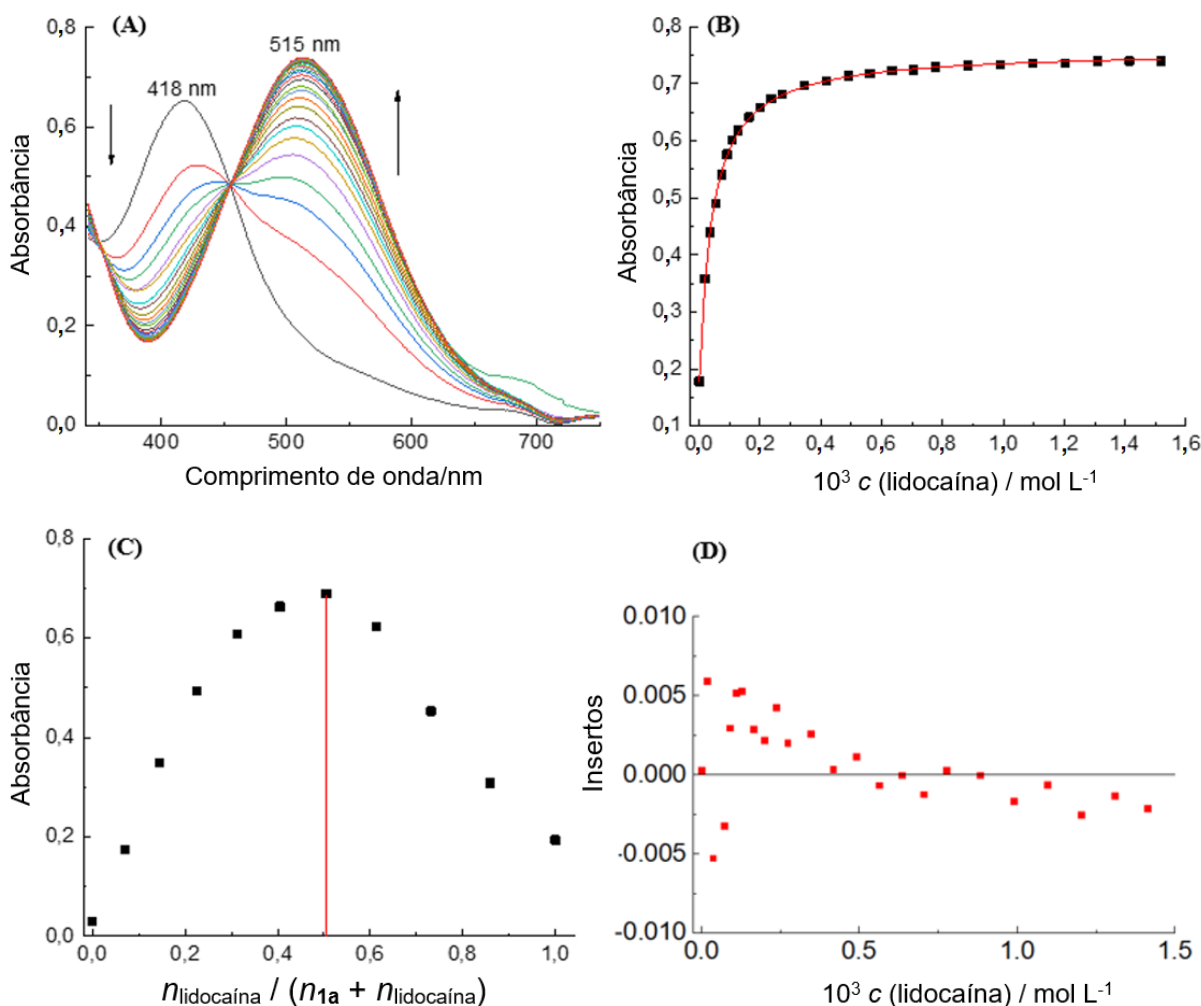
Figura 49. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** com o aumento da concentração de lidocaína em água. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 490 nm a 25 °C. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio, obtida com o uso da **Equação 4**.



O valor da constante de equilíbrio determinada foi igual a $(2,209 \pm 0,045) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$, conforme mostrado na **Figura 49B**. Os segmentos lineares das curvas de titulação foram usados para estimar os valores de LD e de LQ , os quais em água geraram os valores de $1,26 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $4,21 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

Um das vantagens para a utilização do CTAB está relacionada à melhor solubilidade da lidocaína, que é praticamente insolúvel em água (ULLAH, 2012), mas que em presença do surfactante pode aumentar em cerca de 20 vezes a sua solubilidade no meio (ULLAH, 2012). O ensaio de titulação foi repetido, porém desta vez foi adicionado CTAB ao meio. Os dados estão apresentados na **Figura 50**. Os espectros de UV-vis registrados na **Figura 50A** foram usados na confecção da **Figura 50B**, a qual apresenta a influência das adições crescentes da solução de lidocaína padrão farmacêutico sobre as absorvâncias registradas em 525 nm. O tratamento matemático com o uso da **Equação 4** gerou o valor de $K_{1:1} = (2,333 \pm 0,004) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ (**Figura 50B**). Este valor é cerca de 10 vezes maior ao determinado no meio puramente aquoso. O segmento linear foi usado na determinação dos valores de LD e LQ , os quais corresponderam a $5,37 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $1,78 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente. Uma das vantagens observadas com o uso do surfactante nos ensaios de titulação, foi a redução dos valores de LD e LQ , o que leva à detecção do analito em concentrações menores.

Figura 50. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** como aumento da concentração de lidocaína em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm a 25 °C. (—) Ajuste matemático dos dados experimentais para a determinação da constante de equilíbrio, obtida com uso da **Equação 4**.



O gráfico de Job foi realizado para o sistema contendo surfactante e apresentado na **Figura 50C** a absorbância máxima é atingida quando a fração em quantidade de matéria é equivalente a 0,50 indicando a estequiometria do tipo 1:1 entre a lidocaína e o composto **1a**. A análise dos insertos apresentou valores inferiores a 0,05 (**Figura 50D**) os quais consolidam os dados experimentais obtidos.

5.3.2 Comparação entre padrão farmacêutico da lidocaína e amostras comerciais

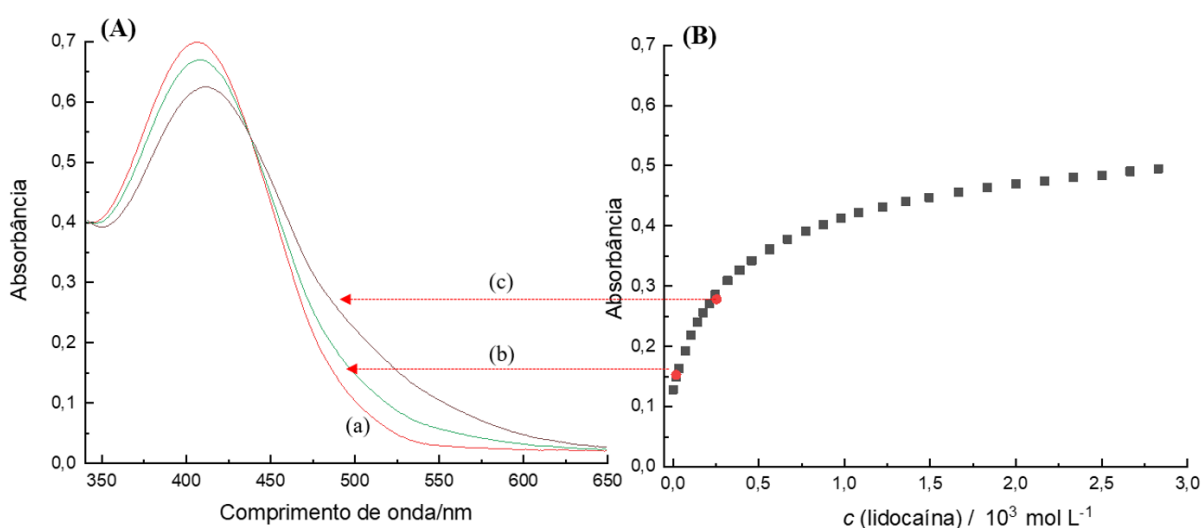
Os valores do *LD* e do *LQ* encontrados para a lidocaína em meio aquoso e micelar são próximos aos determinados em outras técnicas. Como um exemplo, Tan e colaboradores

aplicaram a técnica de eletroforese em diferentes amostras contendo lidocaína. O valor do LD determinado neste estudo foi equivalente a $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (TAN *et al.*, 2012). A analogia com outras técnicas analíticas permite sustentar a viabilidade para a metodologia desenvolvida neste trabalho.

A fim de validar a capacidade destes sistemas para serem usados frente a amostras comerciais, uma comparação foi feita entre amostras comerciais de cloridrato de lidocaína e o padrão farmacêutico da lidocaína. Foi realizada uma curva de titulação utilizando o composto **1a** com padrão farmacêutico da lidocaína em água. Em seguida, amostras contendo diferentes concentrações de lidocaína comercial foram comparadas ao padrão farmacêutico.

Na **Figura 51A** é mostrado os espectros de UV-vis para o composto **1a** em diferentes concentrações de uma amostra comercial de lidocaína seguindo os mesmos padrões analíticos que foram utilizados na obtenção da curva de titulação para o padrão farmacêutico do mesmo composto.

Figura 51. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em água a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ em (a) sem lidocaína, (b) $1,52 \times 10^{-4}$ e (c) $2,54 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de uma amostra comercial de lidocaína. (B) Curva de titulação a 490 nm realizada com quantidades crescentes de lidocaína padrão farmacêutico. Os círculos vermelhos correspondem às amostras comerciais de lidocaína.

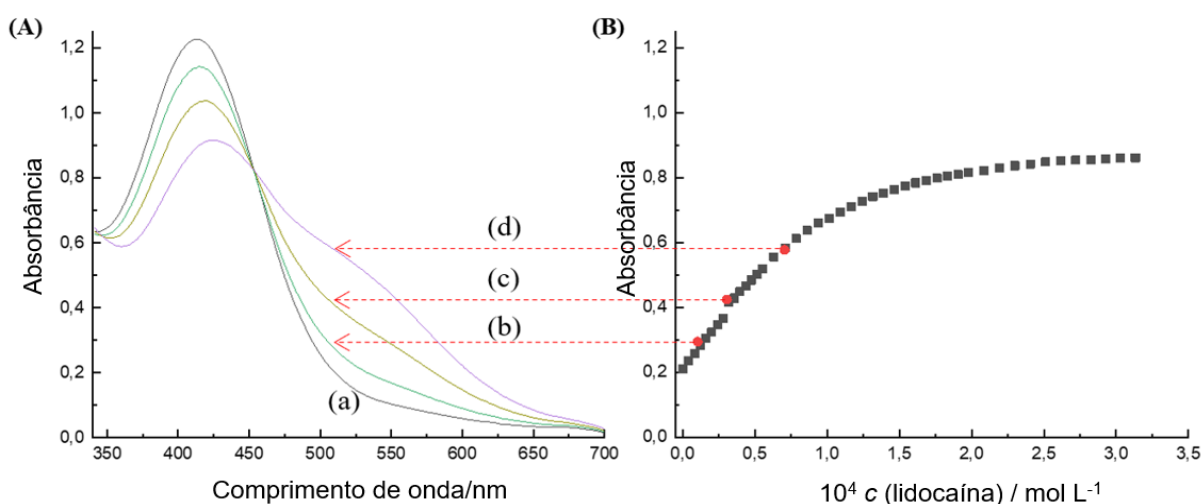


É possível observar na **Figura 51B** que as amostras de lidocaína comercial, destacadas na **Figura 51B** como círculos vermelhos, nas concentrações de $1,52 \times 10^{-4}$ e $2,54 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, apresentaram valores de absorbância muito próximos aos indicados pelo padrão farmacêutico

da lidocaína.

A possibilidade de detectar valores menores de lidocaína pôde ser alcançada com o uso de surfactante. Assim, o ensaio foi repetido usando CTAB no meio aquoso. Na **Figura 52A** os espectros de UV-vis são mostrados para 3 soluções de uma amostra comercial em diferentes concentrações ($1,02 \times 10^{-5}$, $3,04 \times 10^{-5}$ e $6,99 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), as quais estão destacadas por círculos vermelhos. Esses valores foram inseridos na curva de titulação do composto **1a** com o padrão farmacêutico da lidocaína, conforme pode ser visto na **Figura 52B**.

Figura 52. (A) Espectros de UV-vis para o composto **1a** em água com CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, em (a) sem lidocaína, e com (b) $1,02 \times 10^{-5}$, (c) $3,04 \times 10^{-5}$ e (d) $6,99 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de uma amostra comercial de lidocaína. (B) Curva de titulação a 515 nm para a titulação de **1a** ($5,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com quantidades crescentes de lidocaína farmacêutica padrão. Os círculos vermelhos (●) correspondem às amostras comerciais de lidocaína.



Conforme observado na **Figura 52B**, os valores da absorbância da amostra comercial da lidocaína coincidem com os valores da absorbância do padrão farmacêutico em concentrações correspondentes, acordando com os *LD* e *LQ* estabelecidos anteriormente.

Para assegurar os resultados obtidos neste trabalho, foi realizado um novo ensaio analítico, porém confrontando as amostras do padrão farmacêutico da lidocaína ao da amostra comercial. Os ensaios foram realizados por duas técnicas analíticas distintas sendo escolhida a cromatografia líquida e comparada à espectrofotometria de UV-vis.

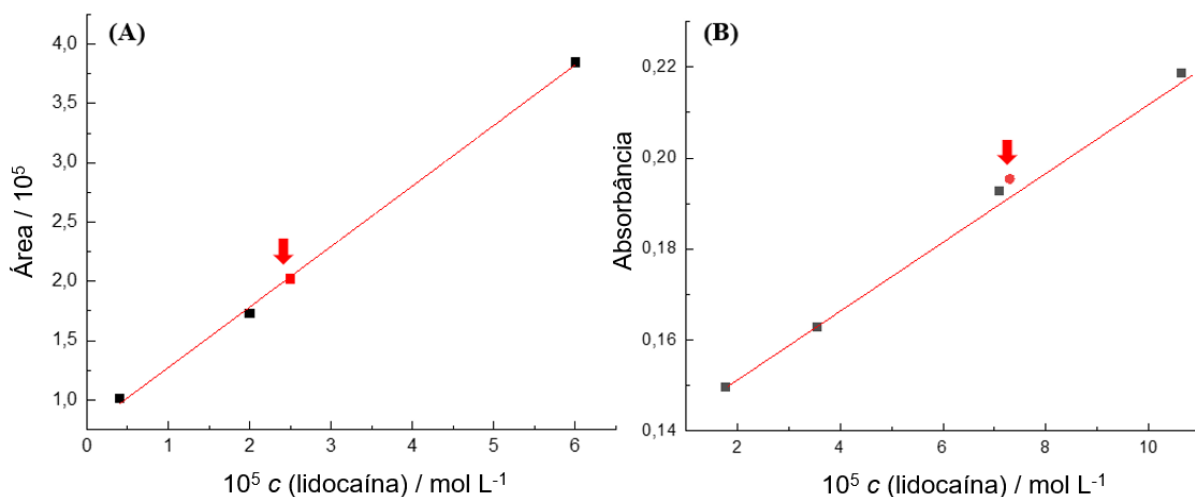
A cromatografia líquida tem sido uma técnica frequentemente empregada na detecção de lidocaína (AL NEBAIHI *et al.*, 2017; KADIOGLU *et al.*, 2013; KANG; JUN; MCCALL,

1999; PARISSI-POULOU; PANDERI, 1999; PENDELA *et al.*, 2011; RÚA-GÓMEZ; PÜTTMANN, 2012).

O preparo das amostras para as análises cromatográficas foi realizado de acordo com o item 3.21, sendo inicialmente 3 amostras contendo o padrão farmacêutico da lidocaína e uma quarta contendo lidocaína comercial. As amostras para os ensaios espectrofotométricos foram realizadas de acordo com o item 3.9 em meio aquoso.

Na **Figura 53** são mostrados os resultados obtidos através dos dois ensaios analíticos. A área dos cromatogramas foi graficada como uma função da concentração da lidocaína e encontra-se mostrada na **Figura 53A** enquanto a absorbância foi relacionada à concentração da lidocaína na **Figura 53B**.

Figura 53. Estudo comparativo entre a lidocaína padrão farmacêutico e a comercial, em (A) via cromatografia líquida e em (B) por espectrofotometria de UV-vis. Os círculos vermelhos (●) correspondem às amostras comerciais de lidocaína

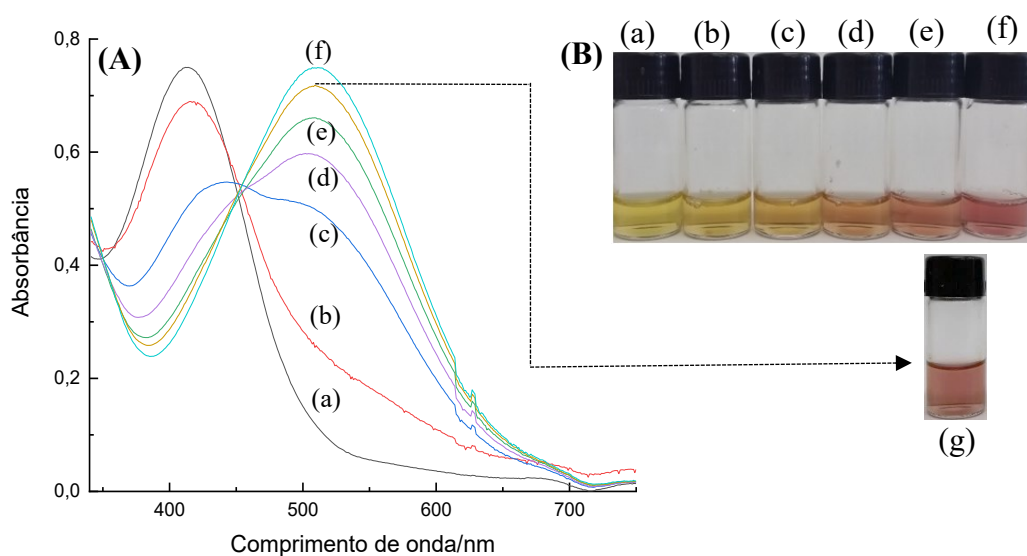


Apesar de representarem técnicas bastante distintas, é possível observar na **Figura 53** que a amostra de lidocaína comercial (●) apresenta boa correlação linear quando comparada às amostras do padrão farmacêutico da lidocaína. Os cromatogramas podem ser observados no material suplementar nas **Figuras S61-64**.

A percepção visual nos sistemas contendo o composto **1a** e lidocaína torna-se mais viva na presença do CTAB ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) que na ausência dele, o que contribui para a detecção visual. Faixas mais amplas envolvendo diferentes concentrações de lidocaína podem produzir diferenças perceptíveis de coloração observáveis a olho nu.

Na **Figura 54**, foram preparadas diferentes soluções contendo o composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em meio aquoso contendo CTAB e lidocaína padrão farmacêutico em diferentes concentrações. Em seguida, uma amostra contendo lidocaína comercial foi comparada às amostras do padrão farmacêutico; visualmente é possível aferir a qual faixa de concentração a amostra apresenta.

Figura 54. (A) Espectros de UV-vis para as soluções do composto **1a** em meio contendo CTAB na presença de diferentes concentrações de lidocaína padrão farmacêutico: (a) $1,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, (b) $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, (c) $8,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, (d) $1,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, (e) $2,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (f) $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. **(B)** Imagens digitais correspondentes. O espectro para a solução mostrada em (g) refere-se a uma amostra comercial de lidocaína com concentração igual a $2,6 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



Os experimentos mostrados na **Figura 54** apresentam a potencialidade para explorar sistemas semelhantes voltados à detecção de lidocaína em soluções aquosas de maneira simplificada, conforme mostrado na **Figura 54B** a cor pode servir como um indicativo da faixa de concentração da lidocaína. Os espectros mostrados na **Figura 54A** correspondem à faixa de concentração das amostras de lidocaína.

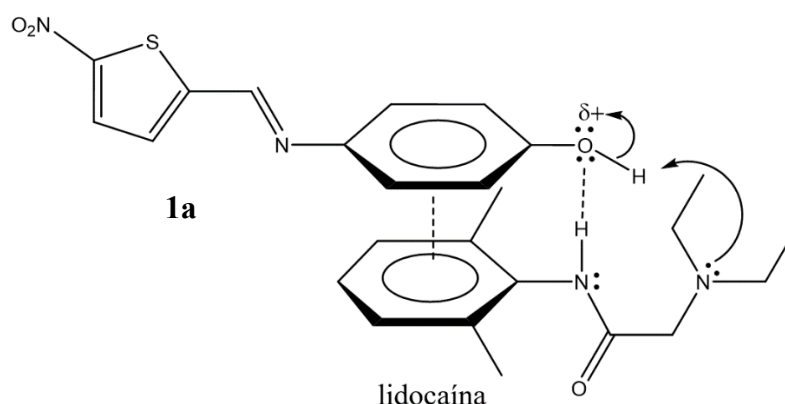
Entretanto, cabe ressaltar, que a técnica requer cautela, pois pequenas oscilações no pH do meio podem comprometer o resultado obtido, indicando concentrações errôneas ou até mesmo falsos positivos. Todavia a simplicidade da metodologia apresentada reforça a ideia de manter estudos semelhantes a este.

5.3.3 Modelo de interação entre o composto **1a** com lidocaína

Wang e colaboradores exploraram a formação do complexo formado por ligações de hidrogênio entre a lidocaína e o ibuprofeno. Naquele trabalho, foi observada a possibilidade do par de elétrons isolado da amina, presente na lidocaína, participar ou abstrair o hidrogênio do ibuprofeno (WANG *et al.*, 2014)

A estrutura de interação entre lidocaína e ibuprofeno foi apresentada por Berton e colaboradores (BERTON *et al.*, 2017). Wang e colaboradores descreveram interações semelhantes para mostrar a interação da lidocaína com a superfície de xerogéis (WU *et al.*, 2005). O **Esquema 8** propõe o modelo de interação entre a lidocaína e o composto **1a**.

Esquema 8. Modelo de interação proposto para a lidocaína com o composto **1a**.



5.3.4 Conclusões

Compostos químicos com as propriedades apresentadas pelo composto **1a** permitem a aplicação em diferentes áreas da química. Na indústria, podem ser aplicados na determinação do rendimento de reações químicas em reatores de batelada, no qual a absorvância apresentada pelo meio reacional pode estar relacionada à concentração da espécie reativa no meio. Em hospitais, clínicas ou farmácias podem constituir kits rápidos para testagem de medicamentos ou fármacos.

Os estudos mostraram que o composto **1a** apresenta potencial para ser aplicado como quimiossensor cromogênico para lidocaína em meio aquoso e aquoso micelar.

As constantes de equilíbrio foram determinadas e apresentaram valores iguais a $(2,209 \pm 0,045) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ em água e $(2,333 \pm 0,004) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ em meio aquoso contendo

CTAB.

Os valores de LD e LQ para o composto **1a** em água foram próximos de $1,26 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} e $4,21 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} respectivamente. Em meio contendo surfactante os valores foram respectivamente menores ($LD = 5,37 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} e $LQ = 1,78 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}).

Os ensaios foram comparados à cromatografia líquida, o que fortaleceu a metodologia desenvolvida neste trabalho.

6 CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS

Os compostos **1a-3a** puderam ser aplicados numa estratégia ácido-base para detectar aminas e lidocaína em meio puramente aquoso enquanto os compostos **1a** e **4a**, em meio aquoso contendo CTAB. O trabalho mostrou que o emprego de surfactantes representa uma ferramenta fundamental a ser observada em sistemas que ocorrem em meio aquoso, dada a potencialidade de modular a atuação destes compostos como quimiossensores.

A aplicação dos compostos **1a-3a** em meio aquoso abre a perspectiva para que novas moléculas possam ser sintetizadas com o mesmo intuito.

Os ensaios com o composto **1a** e a lidocaína mostraram potencial para o desenvolvimento de metodologias simplificadas para controle e quantificação de fármacos. O composto **1a** foi aplicado com sucesso em suportes sólidos, permitindo detectar visualmente concentrações de BTA em meio aquoso e gasoso a partir de $1,0 \times 10^{-4}$ e $9,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, respectivamente. A presença do CTAB causa um deslocamento batocrômico da banda pericrômica dos fenolatos, indicando que os compostos são transferidos para o interior das micelas. Por outro lado, a alteração do pK_a dos compostos **1a-4a** inabilita o uso dos compostos **2a** e **3a** como quimiossensores cromogênicos em meio aquoso na presença de CTAB, entretanto permite a aplicação do composto **4a**.

O trabalho desenvolvido contribui para o desenvolvimento e o aprimoramento na área de detecção de espécies neutras. Além do mais, comprova a possibilidade do processo ocorrer em meio puramente aquoso, algo pouco explorado na literatura.

REFERÊNCIAS

- ÁBALOS, M.; BAYONA, J. M.; VENTURA, F. Development of a solid-phase microextraction GC-NPD procedure for the determination of free volatile amines in wastewater and sewage-polluted waters. **Analytical Chemistry**, v. 71, n. 16, p. 3531–3537, 1999.
- ADAMS, R.; LOOKER, J. H. Quinone Imides. IV. p-Quinone Monosulfonimides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 3, p. 1145–1149, 1951.
- AGUADO, C. E. Volatile-organic-compound optic fiber sensor using a gold-silver vapochromic complex. **Optical Engineering**, v. 45, n. 4, p. 044401, 2006.
- AKYÜZ, M.; ATA, Ş. Simultaneous determination of aliphatic and aromatic amines in water and sediment samples by ion-pair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1129, n. 1, p. 88–94, 2006.
- AL NEBAIHI, H. M. *et al.* A High-Performance liquid chromatography assay method for the determination of lidocaine in human serum. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 1–8, 2017.
- ALDREY, A. *et al.* Colorimetric macrocyclic anion probes bearing nitrophenylurea and nitrophenylthiourea binding groups. **Tetrahedron**, v. 69, n. 23, p. 4578–4585, 2013.
- ANSLYN, E. V. Supramolecular Analytical Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 687–699, 2007.
- AZADEH, M. *et al.* Calibration Curves in Quantitative Ligand Binding Assays: Recommendations and Best Practices for Preparation, Design, and Editing of Calibration Curves. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 20, n. 1, p. 22, 2018.
- BAEYER, A. Ueber eine neue Klasse von Farbstoffen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 4, n. 2, p. 555–558, 1871.
- BEDDELL, C. R. Designing drugs to fit a macromolecular receptor. **The Royal Society of Chemistry London**, v. 13, n. 3, p. 279–319, 1984.
- BEDENDO, G. C. **Estudo de Sondas Fluorescentes para Determinação de Cátions**. 2007. (Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

BELL, T. W.; HEXT, N. M. Supramolecular optical chemosensors for organic analytes. **Chemical Society Reviews**, v. 33, n. 9, p. 589–598, 2004.

BELLAMY, F. D.; 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.

BERRY, M. D. Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. **Journal of Neurochemistry**. 2, p. 257–271, 2004.

BERTON, P. *et al.* Transdermal Bioavailability in Rats of Lidocaine in the Forms of Ionic Liquids, Salts, and Deep Eutectic. **American Chemical Society Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 5, p. 498–503, 2017.

BHATTARAI, A.; SHRIVASTAV, G.; ADHIKARI, C. N. Study of critical micelle concentration of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) in pure water in presence and absence of magnesium sulphate and sodium sulphate by measuring conductivity meter. **Bibechana**, v. 11, n. 1, p. 123–127, 2014.

BINGHE WANG, E. V. A. **Chemosensors. Principles, strategies, and applications.** Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011.

BOWMAN-JAMES, K. Alfred Werner revisited: The coordination chemistry of anions. **Accounts of Chemical Research**. 38 (8), 671-678. 2005.

BROOKER, L. G. S. S. *et al.* Color and Constitution. XIII.1 Merocyanines as Solvent Property Indicators 2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 11, p. 2443–2450, 1965.

BUSKE, J. L. de O. **Síntese de Quimiossensores e Quimiodosímetros Cromogênicos para a Detecção de Analitos Aniônicos em Água e em Meio Orgânico.** 2015. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

BUSKE, J. L. O.; NICOLETI, C. R.; CAVALLARO, A. A. 4-(Pyren-1-ylimino)methylphenol and its Silylated Derivative as Chromogenic Chemosensors Highly Selective for Fluoride or Cyanide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 12, p. 2507–2519, 2015.

BUSSCHAERT, N. *et al.* Applications of Supramolecular Anion Recognition. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 8038–8155, 2015 b.

CAO, L. W. *et al.* 6-Oxy-(N-succinimidyl acetate)-9-(2'-methoxycarbonyl)fluorescein as a new fluorescent labeling reagent for aliphatic amines in environmental and food samples using high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1063, n. 1–2, p. 143–151, 2005.

CAO, W. *et al.* Simultaneous Determination of Tramadol and Lidocaine in Urine by End-column Capillary Electrophoresis with Electrochemiluminescence Detection. **Electroanalysis**, v. 14, n. 22, p. 1571–1576, 2002.

CARDOZO, M. *et al.* Aminas Biogênicas : Um Problema de Saúde Pública. **Revista Virtual Química**. v. 5, n. 2, p. 149–168, 2013.

CATALÁN, J.; CATALÁN, J. P. On the solvatochromism of the $n \leftrightarrow \pi^*$ electronic transitions in ketones. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 9, p. 4072–4082, 2011.

CHAE, M.; CZARNIK, A. W. Fluorimetric Chemodosimetry. Mercury(II) and Silver(I) Indication in Water via Enhanced Fluorescence. **Journal of American Chemical Society**, v. 114, p. 9704–9705, 1992.

COLLINSWORTH, K. A.; KALMAN, S. M.; HARRISON, D. C. The Clinical Pharmacology of Lidocaine as an Antiarrhythmic Drug. **Circulation**, v. 50, n. 6, p. 1217–1230, 1974.

CONNORS, K. A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 5, p. 1325–1358, 1997.

COX, M. M.; NELSON, D. L. **Lehninger Principles of Biochemistry**. Worth Publ ed. New York: Cambridge University Press, 2000.

CSABA, G. Biogenic amines at a low level of evolution: Production, functions and regulation in the unicellular Tetrahymena. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**. v. 62, n. 2, p. 93–108, 2015.

CUI, Z.; CANSELIER, J. P. Solubilization in some anionic / cationic surfactant binary systems. **Polymers International**, v. 552, n. July 2002, p. 548–552, 2003.

CZARNIK, A. W. Chemical Communication in Water Using Fluorescent Chemosensors. **Accounts of Chemical Research**, v. 27, n. 10, p. 302–308, 1994.

DAI, N.; MITCH, W. A. Influence of Amine Structural Characteristics on N -Nitrosamine Formation Potential Relevant to Postcombustion CO₂ Capture Systems. **Environmental Science & Technology**, v. 47, n. 22, p. 13175–13183, 2013.

DE MELO, C. E. A. *et al.* Reverse Solvatochromism of Imine Dyes Comprised of 5-Nitrofurant-2-yl or 5-Nitrothiophen-2-yl as Electron Acceptor and Phenolate as Electron Donor. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 37, p. 9364–9376, 2018.

DE MELO, C. E. A. *et al.* Solvatochromism of new substituted 4-[(E)-(4-nitrophenyl)diazenyl]phenolate dyes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 301, p. 112330, 2020.

DROHAT, A. C.; MAITI, A. Mechanisms for enzymatic cleavage of the N-glycosidic bond in DNA. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 42, p. 8367–8378, 2014.

DUBOIS, P.; MARTINEZ, J.-R.; LEVILLAIN, P. Determination of five components in a pharmaceutical formulation using near infrared reflectance spectrophotometry. **The Analyst**, v. 112, n. 12, p. 1675–1679, 1987.

EHRlich, P. Partial Cell Functions. **Scandinavian Journal of Immunology**. v. 31, n. 1, p. 304–320, 1908.

EL-BARGHOUTHI, M. I. *et al.* Host–Guest Interactions of Risperidone with Natural and Modified Cyclodextrins: Phase Solubility, Thermodynamics and Molecular Modeling Studies. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 53, n. 1–2, p. 15–22, 2005.

ENRIQUE, L.; FIGUEROA, S. **New approaches for the development of chromo-fluorogenic sensors for chemical species of biological, industrial and environmental interest**. 2014. Thesis - Universitat Politècnica De València, València.

EXSTROM, C. L. *et al.* Inclusion of Organic Vapors by Crystalline, Solvatochromic [Pt(aryl isonitrile)₄][Pd(CN)₄] Compounds. “Vapochromic” Environmental Sensors. **Chemistry of Materials**, v. 7, n. 1, p. 15–17, 1995.

FELDMANN, E. G.; KOEHLER, H. M. The colorimetric determination of lidocaine with cis-aconitic anhydride. **Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association**, v. 48, n. 10, p. 549–552, 1959.

FERREIRA, N. L. **Síntese e Avaliação de Dispositivos Supramoleculares para a Detecção de Espécies Aniônicas e Agentes Alquilantes**. 2019. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

FERREIRA, N. L. *et al.* Chromogenic and fluorogenic chemodosimeter derived from Meldrum's acid detects cyanide and sulfide in aqueous medium. **Journal of Molecular Liquids**, v. 282, p. 142–153, 2019.

FINE, N. A.; GOLDMAN, M. J.; ROCHELLE, G. T. Nitrosamine Formation in Amine Scrubbing at Desorber Temperatures. **Environmental Science and Technology**. 48, 15, 8777–8783, 2014.

FISCHER, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 27, n. 3, p. 2985–2993, 1894.

FUGUET, E. *et al.* Critical micelle concentration of surfactants in aqueous buffered and unbuffered systems. **Analytica Chimica Acta**, v. 548, n. 1–2, p. 95–100, 2005.

GALE, P. A. *et al.* A colourimetric calix[4]pyrrole–4-nitrophenolate based anion sensor†. **Chemical Communications**, v. 2, n. 18, p. 1851–1852, 1999.

GARCIA, M. E. D.; SANZ-MEDEL, A. Dye-surfactant interactions: a review. **Talanta**, v. 33, n. 3, p. 255–264, 1986.

GIBSON, G. E.; LATIMER, W. M.; PARKS, G. S. Entropy Changes At Low Temperatures. I. Formic Acid And Urea. A Test Of The Third Law Of Thermodynamics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 42, n. 8, p. 1533–1542, 1920.

GODOY, C. G.; MARCUSE, E.; RODRÍGUEZ, A. Simple alternative method for capillary gas chromatographic determination of lidocaine in plasma. **Journal of High Resolution Chromatography**, v. 12, n. 7, p. 491–493, 1989.

GRÄFE, A.; HAUPT, K.; MOHR, G. J. Optical sensor materials for the detection of amines in organic solvents. **Analytica Chimica Acta**, v. 565, n. 1, p. 42–47, 2006.

GUAY, J. *et al.* Lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride for cesarean section: transplacental passage and neonatal effects. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 36, n. 7, p. 722–727, 1992.

GUERRA, J. P. T. A. *et al.* Synthesis of anionic chemodosimeters based on silylated pyridinium N-phenolate betaine dyes. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 33, p. 4733–4736, 2015 a.

HADDOUB, R. *et al.* Cobalt thiocyanate reagent revisited for cocaine identification on TLC. **New Journal of Chemistry**, v. 35, n. 7, p. 1351, 2011.

HARRISON, D. C.; SPROUSE, J. H.; MORROW, A. G. The Antiarrhythmic Properties of Lidocaine and Procaine Amide. **Circulation**, v. 28, n. 4, p. 486–491, 1963.

HARRISON, E. E. Lidocaine in prehospital countershock refractory ventricular fibrillation. **Annals of Emergency Medicine**, v. 10, n. 8, p. 420–423, 1981.

HINE, J. *et al.* Kinetics and Mechanism of the Hydrolysis of N-Isobutylidenemethylamine in Aqueous Solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 17, p. 5194–5199, 1970.

HIROSE, K. A practical guide for the determination of binding constants. **Journal of Inclusion Phenomena**, v. 39, n. 3–4, p. 193–209, 2001.

HU, J. W. *et al.* An indanedione-based chemodosimeter for selective naked-eye and fluorogenic detection of cyanide. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 233, p. 510–519, 2016.

INGVAR, D. H.; JEPPSSON, S. T.; NORDSTRÖM, L. A New Form Of Anaesthesia In Surgical Treatment Of Focal Epilepsy. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 3, n. 3, p. 111–121, 1959.

ISAAD, J.; EL ACHARI, A.; 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.

IWAN OSTROMISENSKY AND ALEXANDER W. TOLSTOOU HOW. **Method Of Preparing Purified Para Amino Phenol**. 2,035,502. Concessão: 1936.

JUNGER, A. S. *et al.* A simple and fast method for determination of benzocaine and lidocaine in pharmaceutical formulations by capillary electrophoresis with spectrophotometric detection. **Separation Science Plus**, v. 2, n. 11, p. 422–427, 2019.

KADIOGLU, Y. *et al.* Investigation of behavior of forced degradation of lidocaine HCl by NMR Spectroscopy and GC-FID Methods: Validation of GC-FID method for determination of related substance in pharmaceutical formulations. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 4, p. 659–669, 2013.

KAMAREI, F.; EBRAHIMZADEH, H.; YAMINI, Y. Optimization of solvent bar microextraction combined with gas chromatography for the analysis of aliphatic amines in water samples. **Journal of Hazardous Materials**, v. 178, n. 1–3, p. 747–752, 2010.

KANG, L.; JUN, H. W.; MCCALL, J. W. HPLC assay of Lidocaine in plasma with solid phase extraction and UV detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 19, n. 5, p. 737–745, 1999.

KATRITZKY, A. R. *et al.* Synthesis of fluorescent and coloured pyrylium and pyridinium salts. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 21, n. 6, p. 1673–1677, 1984.

KIM, G. J.; KIM, H. J. Coumarinyl aldehyde as a Michael acceptor type of colorimetric and fluorescent probe for cyanide in water. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 21, p. 2914–2916, 2010.

KOSHLAND, D. E. Das Schlüssel-Schloß-Prinzip und die Induced-fit-Theorie. **Angewandte Chemie**, v. 106, n. 23–24, p. 2468–2472, 1994.

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

LAYER, R. W. The Chemistry of Imines. **Chemical Reviews**, v. 63, n. 5, p. 489–510, 1963.

LEHN, J.-M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supramolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.

LEHN, J. -M. Perspectives in Supramolecular Chemistry—From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization. **Angewandte Chemie International Edition in English**, 29: 1304-1319, 1990

LEHN, J. -M. CRYPTATES: Inclusion Complexes Of Macropolycyclic Receptor Molecules. *In: Chemistry for the Welfare of Mankind*. Elsevier, 1979. v. 50p. 871–892.

LINN, M. M.; PONCIO, D. C.; 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.

MACHADO, V. G. *et al.* Montagem e Estudo de um Quimiossensor Cromogênico para a Detecção de Cianeto E De Álcoois Utilizando um Ácido Borônico como Receptor e um Corante Solvatoacrômico como Unidade Sinalizadora. **Revista Dynamis**, v. 14, n. 1, p. 80, 2008.

MACHADO, V. G.; STOCK, R. I.; REICHARDT, C. Pyridinium N -Phenolate Betaine Dyes. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 20, p. 10429–10475, 2014 b.

MAHAJAN, T. *et al.* Efficient and facile chlorination of industrially-important aromatic compounds using NaCl/ *p*-TsOH/NCS in aqueous media. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 51, n. 10, p. 3881–3886, 2012.

MALLICK, A. *et al.* Unprecedented Ultralow Detection Limit of Amines using a Thiadiazole-Functionalized Zr(IV)-Based Metal-Organic Framework. rapid-communication. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 18, p. 7245–7249, 2019.

MARINI, V. G.; ZIMMERMANN, L. M.; 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, 2010.

MÁRSICO, E. T.; MANO, S. B. Determinação de aminas biogênicas em diferentes tipos de queijos. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. v. 71, n. 1, p. 69–75, 2012.

MATCHETT, W. H.; BRUMLEY, W. C. Preconcentration of aliphatic amines from water determined by capillary electrophoresis with indirect UV detection. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 20, n. 1, p. 79–100, 1997.

MCDONAGH, C.; BURKE, C. S.; MACCRAITH, B. D. **Optical Chemical Sensors Chemical Reviews**. v. 353, n. 0, p. 400–422, 2008.

MEENAKSHI, C.; JAYABAL, P.; RAMAKRISHNAN, V. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* Determination of association constant of host – guest supramolecular complex (molecular recognition of carbamazepine , antiseizure drug , with calix(4)arene). **Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy**, v. 151, p. 707–711, 2015.

MEGUELLATI, K. **New Supramolecular and Fluorogenic Chemo-sensors: Proof-of-concept and Biological Applications**. 2010. Thèse de doctorat Chimie biologique, Université de Strasbourg, Strasbourg.

MERTZ, E.; BEIL, J. B.; ZIMMERMAN, S. C. Kinetics and thermodynamics of amine and diamine signaling by a trifluoroacetyl azobenzene reporter group. **Organic Letters**, v. 5, n. 17, p. 3127–3130, 2003.

MESEGUER LLORET, S. *et al.* Sensitive determination of aliphatic amines in water by high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1035, n. 1, p. 75–82, 2004 a.

MINCH, M. J.; GIACCIO, M.; WOLFF, R. Effect of cationic micelles on the acidity of carbon acids and phenols. Electronic and proton nuclear magnetic resonance spectral studies of nitro carbanions in micelles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 13, p. 3766–3772, 1975.

MOHR, G. J. *et al.* Fluoro Reactands and Dual Luminophore Referencing : A Technique To Optically Measure Amines. **Analytical Chemistry**. v. 73, n. 5, p. 1053–1056, 2001.

MOHR, G. J. *et al.* A chromoreactand for optical sensing of amphetamines. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 374, n. 3, p. 399–402, 2002.

MOHR, G. J. Chromo- and Fluororeactands: Indicators for Detection of Neutral Analytes by Using Reversible Covalent-Bond Chemistry. **Chemistry - A European Journal**, v. 10, n. 5, p. 1082–1090, 2004 a.

MOHR, G. J. A tricyanovinyl azobenzene dye used for the optical detection of amines via a chemical reaction in polymer layers. **Dyes and Pigments**, v. 62, n. 1, p. 77–81, 2004 b.

MOHR, G. J. Covalent bond formation as an analytical tool to optically detect neutral and anionic analytes. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 107, n. 1, p. 2–13, 2005.

MOHR, G. J. New chromogenic and fluorogenic reagents and sensors for neutral and ionic analytes based on covalent bond formation—a review of recent developments. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 386, n. 5, p. 1201–1214, 2006.

MOLINA, P.; ZAPATA, F.; CABALLERO, A. Anion Recognition Strategies Based on Combined Noncovalent Interactions. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 15, p. 9907–9972, 2017.

MONTAL, M.; GITLER, C. Surface potential and energy-coupling in bioenergy-conserving membrane systems. **Journal of Bioenergetics**, v. 4, n. 3, p. 363–382, 1973.

NANDI, L. G. **Utilização de Corantes Solvatocrômicos no Planejamento de Dispositivos Solvatocrômicos e de Sistemas Ópticos de Detecção de Analitos Aniônicos Baseados em Polímeros Funcionais**. 2015. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

NELSON, P. **Biological Physics Energy, Information**, life-W. H. Freeman. 2002.

NEMATI, M. *et al.* Highly selective colorimetric and fluorescent chemosensor for fluoride based on fluorenone armed calix[4]arene. **Sensors & Actuators: B. Chemical**, 241, 31, 690-697. 2016.

NERIN, C.; GARNICA, A.; CACHO, J. Indirect determination of lidocaine by atomic absorption spectrophotometry. **Analytical Letters**, v. 24, n. 10, p. 1847–1859, 1991.

NICOLETI, C. R. *et al.* Anionic chromogenic chemosensors highly selective for fluoride or cyanide based on 4-(4-Nitrobenzylideneamine)phenol. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 8, p. 1488–1500, 2012.

NICOLETI, C. R. *et al.* Spectrometric and kinetics studies involving anionic chromogenic chemodosimeters based on silylated imines in acetonitrile or acetonitrile-water mixtures. **Royal Society Chemistry Advances**, v. 6, n. 104, p. 101853–101861, 2016.

NICOLETI, C. R.; NANDI, L. G.; MACHADO, V. G. Chromogenic chemodosimeter for highly selective detection of cyanide in water and blood plasma based on Si–O cleavage in the micellar system. **Analytical Chemistry**, v. 87, n. 1, p. 362-366, 2015

NOGUEIRA, ALVES, Marcela Nogueira Rabelo. **Desenvolvimento e validação de metodologia para análise de cocaína, derivados e metabólitos em amostras de meônio utilizando a Cromatografia em fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas**. 2010. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

OGURI, K. *et al.* Specificity and Mechanism of the Color Reaction of Cocaine with Cobaltous Thiocyanate. **Eisei kagaku**, v. 41, n. 4, p. 274–279, 1995.

OLIVEIRA, A. M. S. **Interações do Clorodiazepóxido em Meios Micelares. Avaliação das propriedades ácido/base e de Solubilidade**. 1999 (Tese) Doutorado - Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto.

PAPER, O. *et al.* An IUPAC-based approach to estimate the detection limit in co-extractionbased optical sensors for anions with sigmoidal response calibration curves. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 401, n. 9, p. 2881–2889, 2011.

PARISSI-POULOU, M.; PANDERI, I. Determination Of Hyoscine N-Butyl-Bromide, Lidocaine Hydrochloride, And Paracetamol In Injection Forms Using Solid-Phase Extraction, High-Performance Liquid Chromatography, And Uv-Vis Spectrophotometry. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 22, n. 7, p. 1055–1068, 1999.

PAULING, L. **The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals_ An Introduction to Modern Structural Chemistry**. 3^o edition ed. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1960.

PEDERSEN, C. J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 26, p. 7017–7036, 1967.

PELLATI, F.; BENVENUTI, S. Determination of ephedrine alkaloids in Ephedra natural products using HPLC on a pentafluorophenylpropyl stationary phase. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 48, n. 2, p. 254–263, 2008.

PENDELA, M. *et al.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Simultaneous determination of lidocaine hydrochloride , hydrocortisone and nystatin in a pharmaceutical preparation by RP-LC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, n. 3, p. 641–644, 2011.

PHARR, D. Y. Green analytical chemistry – the use of surfactants as a replacement of organic solvents in spectroscopy. **Physical Sciences Reviews**, vol. 2, no. 7, 2017.

PIRES, P. A. R. **Síntese e propriedades de soluções de tensoativos catiônicos derivados de (3-dimetilaminopropil)amidas de ácidos carboxílicos**. 2002. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PIRES, P. A. R. *et al.* Understanding Solvation: Comparison of Reichardt's Solvatochromic Probe and Related Molecular “core” Structures. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 64, n. 5, p. 2213–2220, 2019.

PLOTYCYA, S. *et al.* Determination of Local Anesthetics of Amide Group in Pharmaceutical Preparations by Cyclic Voltammetry. **Electroanalysis**, v. 28, n. 10, p. 2575–2581, 2016.

QIN, W. *et al.* Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 878, n. 15–16, p. 1185–1189, 2010.

QUAN, Z. *et al.* Determining eight biogenic amines in surface water using high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 25, n. 4, p. 1669–1673, 2016.

QUANG, D. T., & KIM, J. S. Fluoro-and chromogenic chemodosimeters for heavy metal ion detection in solution and biospecimens. **Chemical reviews**, 110 (10), 6280-630, 2010.

RAMSDEN, E. N; BELL R. P. Kinetics of the Bromination, of Some Aromatic Amines. **Physical Chemistry Laboratory**, v. 27, n. 14, p. 161–167, 1957.

REIJENGA, J. *et al.* Development of Methods for the Determination of pKa Values. **Analytical Chemistry Insights** p. 53–71, 2013.

REN, X. *et al.* A Coumarin-based Colorimetric and Fluorescent Chemosensor for the “Naked-eye” Detection of Fluoride ion in 100 % Natural Water Medium Using Coated Chromatography Plates. **Chemistry Select**, v. 1, n. 15, p. 4397–4402, 2016 b.

RIBANI, M. *et al.* Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.

RIBEIRO, E. A. **Aplicações de Sondas Solvatocrômicas na Investigação de Misturas Binárias de Solventes e no Desenvolvimento de Quimiossensores Cromogênicos para Aminas**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química), Departamento de Química - Universidade Regional de Blumenau, Blumenau.

RIBEIRO, E. A. *et al.* Interaction of protonated merocyanine dyes with amines in organic solvents. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 81, n. 1, p. 745–753, 2011.

ROBERTS, J. D.; CASERIO, M. C. **Basic Principles of Organic Chemistry**. 2° edition. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1977.

ROCHA, D. F. de O. **Estudo da redução de iminas**. 2008. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

ROMMEL, S. A. *et al.* Optical Sensing of Anions via Supramolecular Recognition with Biimidazole Complexes. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 72, p. 18101–18119, 2017.

ROYO, S.; GIL, S. Chromogenic and fluorogenic reagents for chemical warfare nerve agents ' detection. **Chemical Communication**, p. 4839–4847, 2007

RÚA-GÓMEZ, P. C.; PÜTTMANN, W. Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 14, n. 5, p. 1391–1399, 2012.

SACHET, F.; LENZ, S.; BRAUCH, H. Analysis of primary and secondary aliphatic amines in waste water and surface water by gas chromatography-mass spectrometry after derivatization with 2, 4-dinitrofluorobenzene or benzenesulfonyl chloride. **Journal of Chromatography A**. v. 764, p. 85–93, 1997.

SALACINSKI, A. J. *et al.* Validity and Reliability of a Glucometer Against Industry Reference Standards. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 8, n. 1, p. 95–99, 2014.

SARKADI, L. S. **Biogenic amines**, In book: **Process-Induced Food Toxicants: Occurrence, Formation, Mitigation, and Health Risks**, p.321 - 361, v. 1907, n. 10, 2009

SARPAL, R. S.; BEILETÊTE, M.; DUROCHER, G. Fluorescence probing and proton-transfer equilibrium reactions in water, SDS, and CTAB using 3,3-dimethyl-2-phenyl-3H-indole. **Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 19, p. 5007–5013, 1993.

SCHRAMM, A. D. da S. **Síntese de Dispositivos Moleculares e Supramoleculares Cromogênicos para a Aplicação em Sistemas de Detecção de Analitos Aniônicos em Meio Orgânico e Aquoso**. 2017a. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

SCHRAMM, A. D. S. *et al.* Anionic optical devices based on 4-(nitrostyryl)phenols for the selective detection of fluoride in acetonitrile and cyanide in water. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 240, p. 1036–1048, 2017 a.

SECOR, K. E.; GLASS, T. E. Selective Amine Recognition : Development of a Chemosensor for Dopamine and Norepinephrine. **Organic Letters**. n. 6, p. 3183–3185, 2004.

SEIFFERT, S. **Supramolecular Polymer Networks and Gels**. Cham: Springer International Advances in Polymer Science, Switzerland. Springer. 2015.

SHEKHOVTSOV, S. V *et al.* Dyes and Pigments triphenylpyridinium-1-yl) phenolate and its corresponding perchlorate salt. **Dyes and Pigments**, v. 92, n. 3, p. 1394–1399, 2012.

SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, And Structure**. 7^o edição ed. New Jersey: Wiley, 2013.

STARK, A.; BRAUN, O.; ONDRUSCHKA, B. UV-spectroscopic quantitative determination of non-aromatic amines in ionic liquids. **Analytical Sciences**, v. 24, n. 5, p. 681–683, 2008.

STILLWELL, W. G.; BRYANT, M. S.; WISHNOK, J. S. GC/MS analysis of biologically important aromatic amines. Application to human dosimetry. **Biomedical & Environmental Mass Spectrometry**, v. 14, n. 5, p. 221–227, 1987.

SUBIRATS, X. *et al.* Methods for pK_a Determination (I): Potentiometry, Spectrophotometry, and Capillary Electrophoresis. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering**, n. I, p. 1–10, 2015.

SUI, Q. *et al.* Differentiable Detection of Volatile Amines with a Viologen-Derived Metal–Organic Material. **American Chemical Society Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 13, p. 11056–11062, 2018.

TAN, G. *et al.* Determination of lidocaine based on electrocatalysis of a chemically modified electrode. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 36, n. 4, p. 593–600, 2012.

TANG, K.; TOENNIES, J. P. Johannes Diderik van der Waals: Pionier der Moleküllwissenschaften und Nobelpreisträger von 1910. **Angewandte Chemie**, v. 122, n. 50, p. 9768–9774, 2010.

THORDARSON, P. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 3, p. 1305–1323, 2011.

ULATOWSKI, F. *et al.* Recognizing the Limited Applicability of Job Plots in Studying Host–Guest Interactions in Supramolecular Chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 5, p. 1746–1756, 2016.

ULLAH, I.; BALOCH, M. K.; DURRANI, G. F. Solubility of LIDOCAINE in ionic, nonionic and zwitterionic surfactants. **Journal of Solution Chemistry**, v. 41, n. 2, p. 215–222, 2012.

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

WENGER, O. S. Vapochromism in Organometallic and Coordination Complexes: Chemical Sensors for Volatile Organic Compounds. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 5, p. 3686–3733, 2013.

WERNER, A. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. **Zeitschrift für anorganische Chemie**, v. 3, n. 1, p. 267–330, 1893.

WICZLING, P.; MARKUSZEWSKI, M. J.; KALISZAN, R. Determination of pK_a by pH gradient reversed-phase HPLC. **Analytical Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 3069–3077, 2004.

WIETHAUS, G. **Síntese e Caracterização de novas Iminas com Aplicação em Óptica Não-Linear**. 2010 (Dissertação) - Mestrado em Química, Departamento de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

WILLIAMS, G; BRADLEY, D; LAWTON, L. 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.

WISNIAK, J. Johannes Diderik van der Waals: A Life of Achievements. **The Chemical Educator**, v. 5, n. 3, p. 149–155, 2000.

WOLF, K. L.; PRAHM, H.; HARMS, H. Über den Ordnungszustand der Moleküle in Flüssigkeiten. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 36B, n. 1, p. 237–287, 1937.

WU, D. *et al.* Fluorescent chemosensors: the past, present and future. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 23, p. 7105–7123, 2017.

WU, Z. *et al.* Controlled release of lidocaine hydrochloride from the surfactant-doped hybrid xerogels. **Journal of Controlled Release**, v. 104, n. 3, p. 497–505, 2005.

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

YANG, Y. *et al.* Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 1, p. 192–270, 2013.

YE, S.; HUANG, F. Separation of carcinogenic aromatic amines in the dyestuff plant wastewater treatment. **Desalination**, v. 206, n. 1–3, p. 78–85, 2007.

YOU, L.; ZHA, D.; ANSLYN, E. V. Recent Advances in Supramolecular Analytical Chemistry Using Optical Sensing. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 7840–7892, 2015.

YU, J.; ZHANG, C. Fluorescent sensing for amines with a low detection limit based on conjugated porous polymers. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 8, n. 46, p. 16463–16469, 2020.

ZABELL, A. P. R.; LYTLE, F. E.; JULIAN, R. K. A proposal to improve calibration and outlier detection in high-throughput mass spectrometry. **Clinical Mass Spectrometry**, v. 2, n. 2016,

p. 25–33, 2016.

ZHANG, X.; YIN, J.; YOON, J. Recent Advances in Development of Chiral Fluorescent and Colorimetric Sensors. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 9, p. 4918–4959, 2014.

ZHANG, Y.; LEE, H. K. Low-density solvent-based vortex-assisted surfactant-enhanced-emulsification liquid-liquid microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry for the fast determination of phthalate esters in bottled water. **Journal of Chromatography A**, v. 1274, p. 28–35, 2013.

ZHOU, X. *et al.* Recent Progress on the Development of Chemosensors for Gases. **Chemical Reviews**. 115, 15, 7944–8000, 2015.

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.

ZIMMERMANN-DIMER, L. M.; MACHADO, V. G. Quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para a detecção de analitos aniônicos. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 2134–2146, 2008.

ZIMMERMANN-DIMER, L. M.; 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.

APÊNDICE A – IMAGENS DIGITAIS

Figura S1. Soluções dos compostos **2a** e **3a** em meio aquoso na ausência e presença de BTA, DEA, TEA, ANI, NMA, NNDA e lidocaína a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$

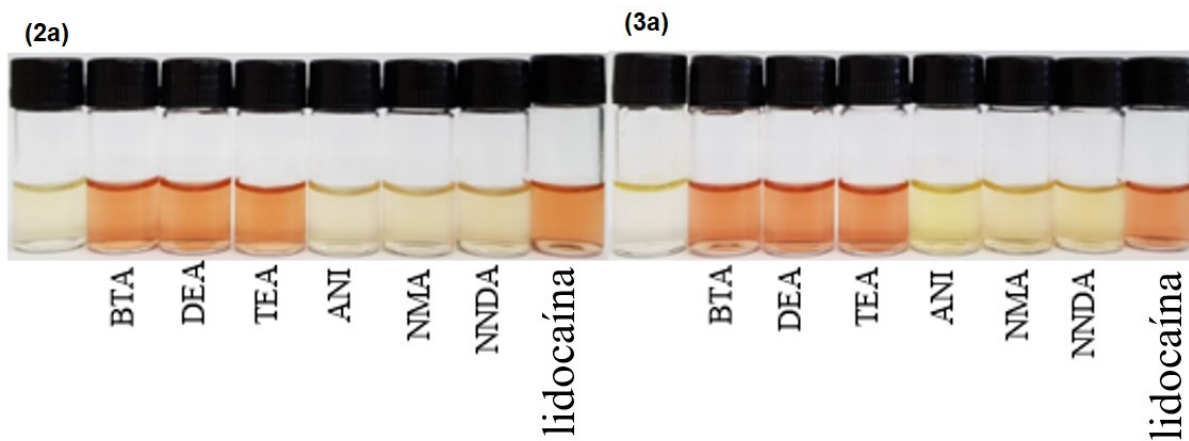


Figura S2. Soluções do composto **3a** em meio aquoso, após 25 min (A) e 18 h de preparo, na ausência e após a adição das aminas alifáticas e aromáticas e lidocaína a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$

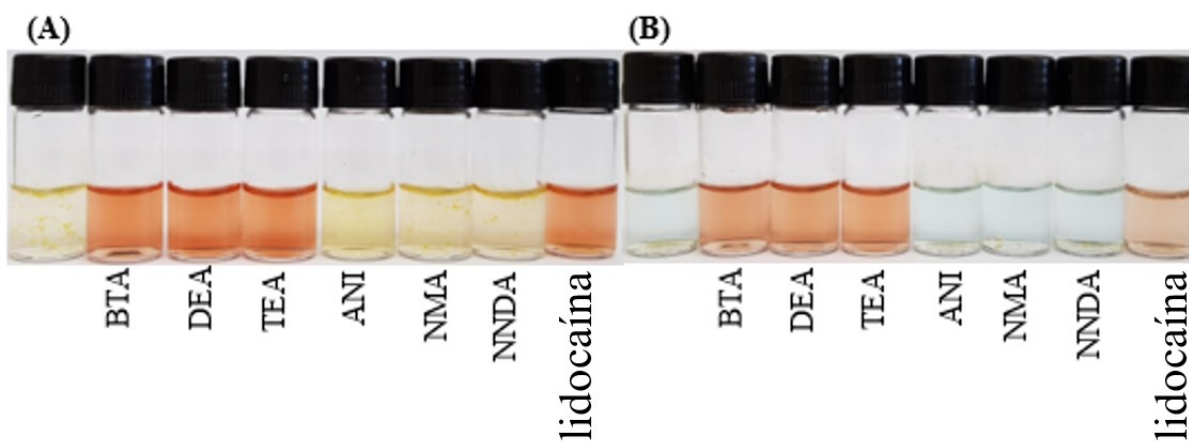


Figura S3. Soluções do composto **4a** em meio aquoso, na ausência e após a adição das aminas alifáticas e aromáticas a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$

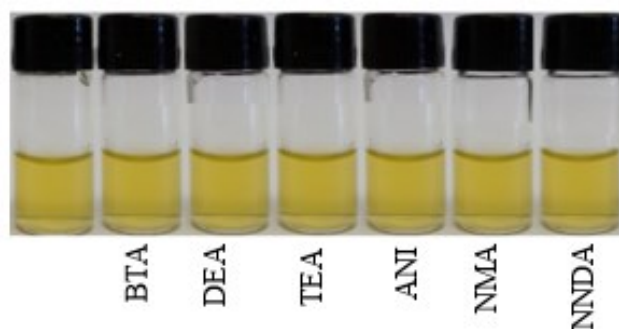
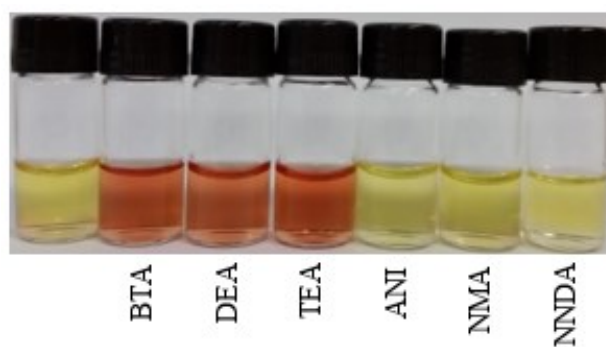


Figura S4. Soluções do composto **1a** em meio aquoso na presença de Triton X100 ($c = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), na ausência e após a adição de BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$



APÊNDICE B – ESPECTROS DE UV-vis

Figura S5. (A) Espectros de UV-vis para soluções aquosas do composto **2a** contendo as aminas. **(B)** Absorbâncias relativas para: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. Dados: temperatura de 25 °C; $c(\mathbf{2a}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

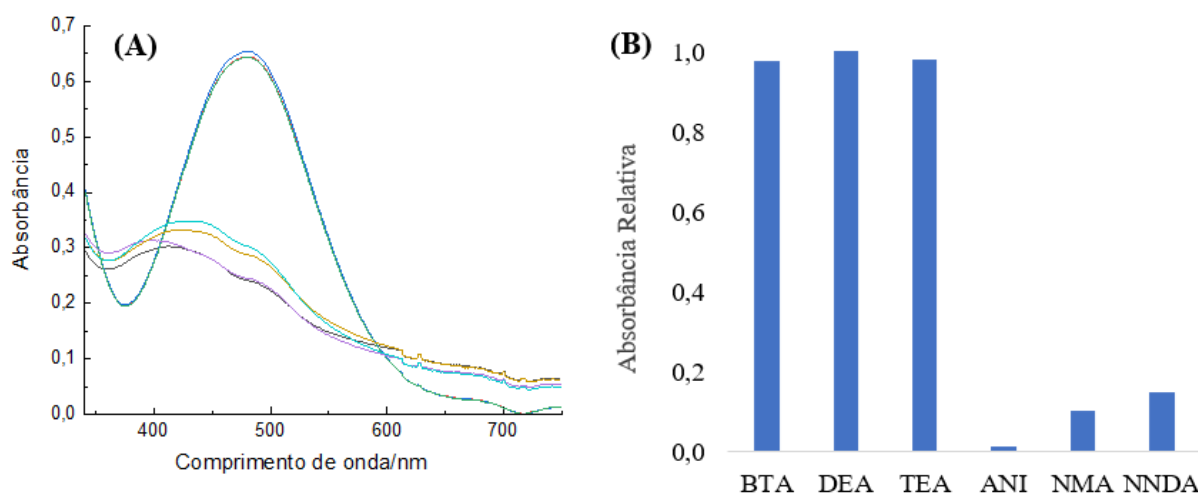


Figura S6. (A) Espectros de UV-vis e **(B)** absorbâncias relativas correspondentes para soluções aquosas do composto **3a** contendo BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. Dados: $t = 25 \text{ °C}$, $c(\mathbf{3a}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, $c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

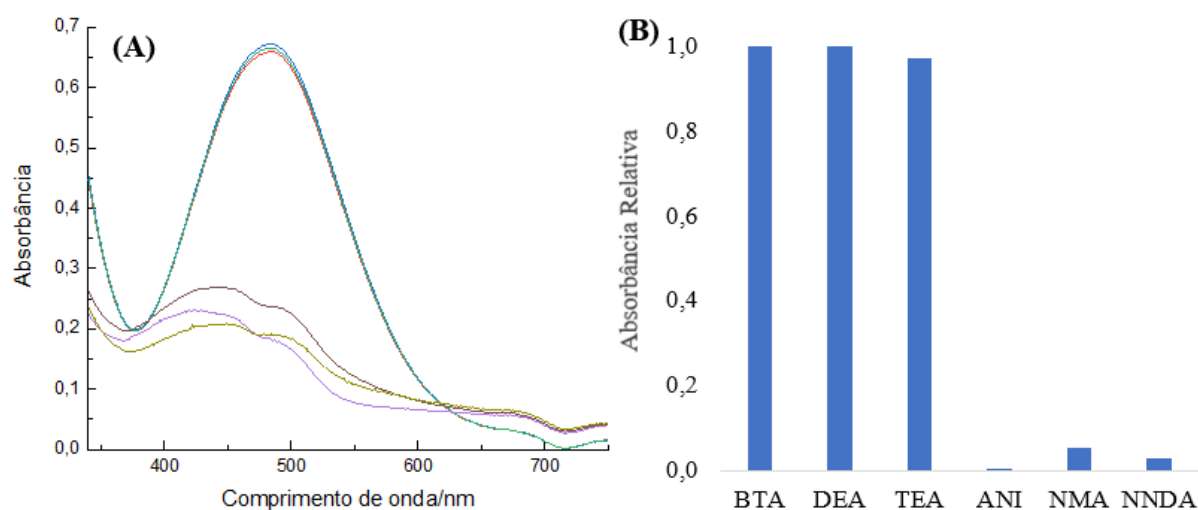


Figura S7. Espectros de UV-vis para solução aquosa do composto **4a**: BTA, DEA, TEA, ANI, NMA e NNDA. Dados: temperatura de 25 °C, $c(\mathbf{4a}) = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

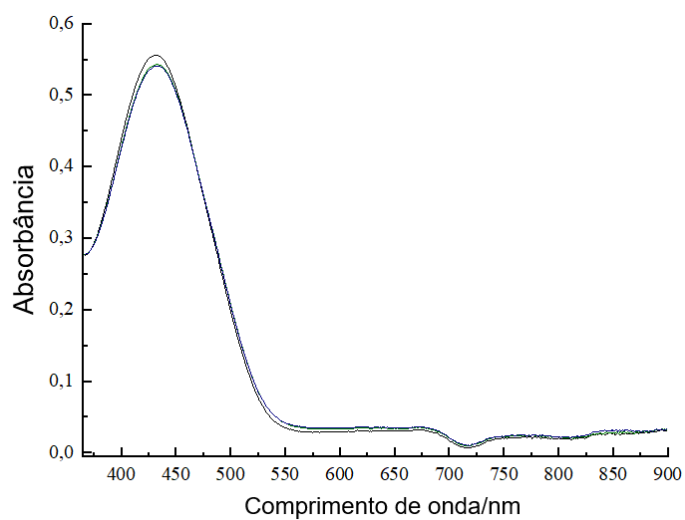


Figura S8. Espectros de UV-vis para uma solução aquosa do composto **2a** contendo CTAB na ausência (a) e na presença de BTA (b) a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

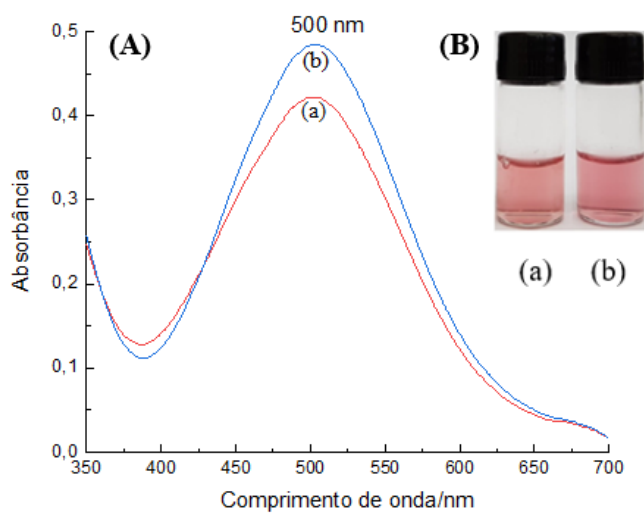
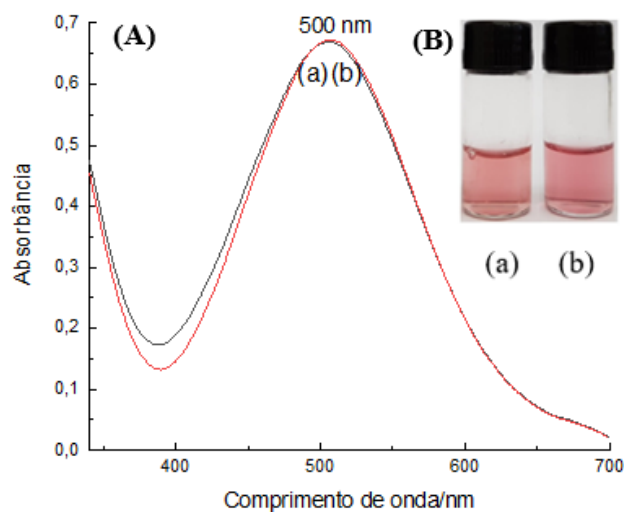


Figura S9. Espectros de UV-vis para solução do composto **3a** em meio aquoso contendo CTAB na ausência (a) e na presença de BTA (b) a 25 °C. $c(\text{amina}) = 2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.



APÊNDICE C – ENSAIOS DE AUTOAGREGAÇÃO

Figura S10. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 485 nm para quantidades crescentes de **2b** em água a 25,0 °C. O composto **2a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,771 \pm 0,002) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,999$).

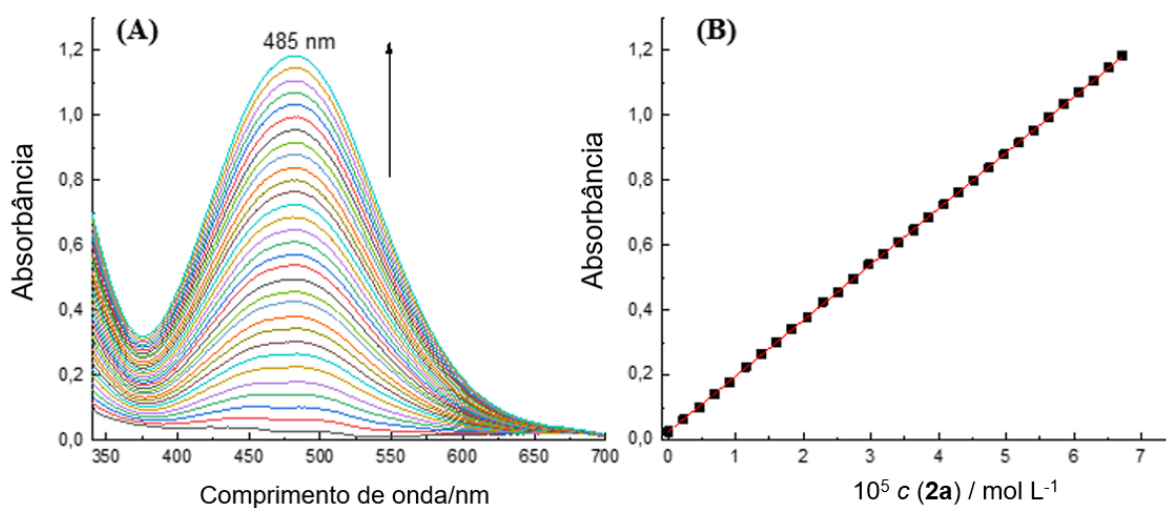


Figura S11. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 485 nm para quantidades crescentes de **3b** em água a 25,0 °C. O composto **3a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (2,088 \pm 0,006) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,997$).

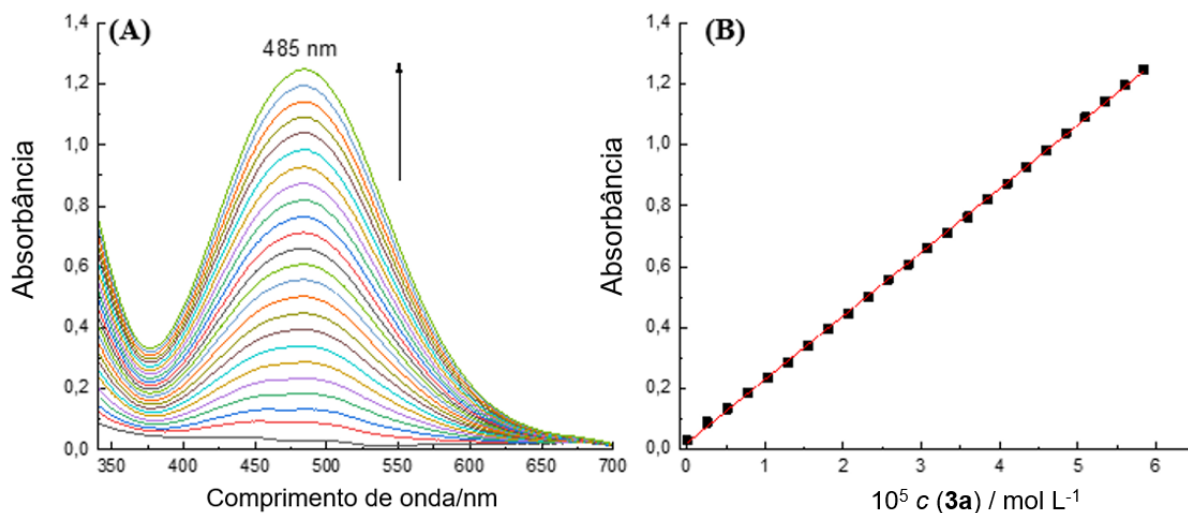


Figura S12. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 615 nm para quantidades crescentes de **4b** em água a 25,0 °C. O composto **4a** foi desprotonado usando $c(\text{NaOH}) = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,714 \pm 0,009) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,998$).

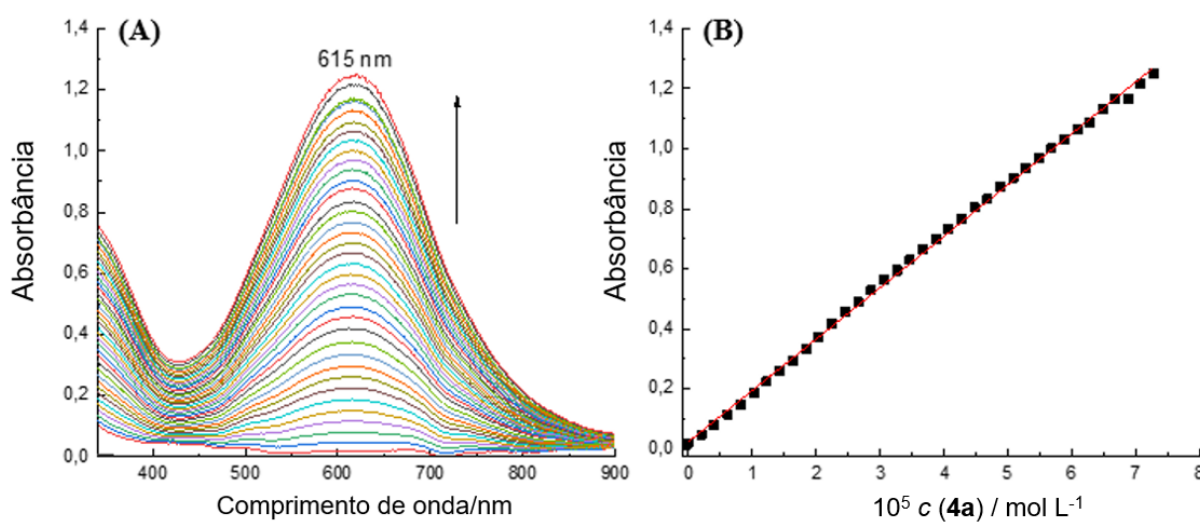


Figura S13. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorvâncias a 515 nm para quantidades crescentes de **1b** em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. O composto **1a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,772 \pm 0,018) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,998$).

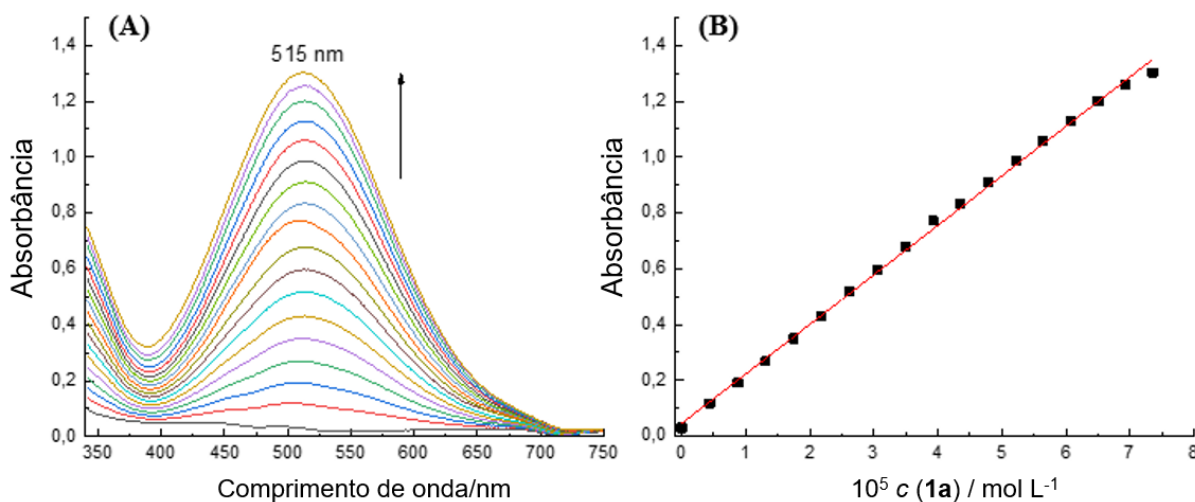


Figura S14. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorvâncias a 505 nm para quantidades crescentes de **2b** em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. O composto **2a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,415 \pm 0,012) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

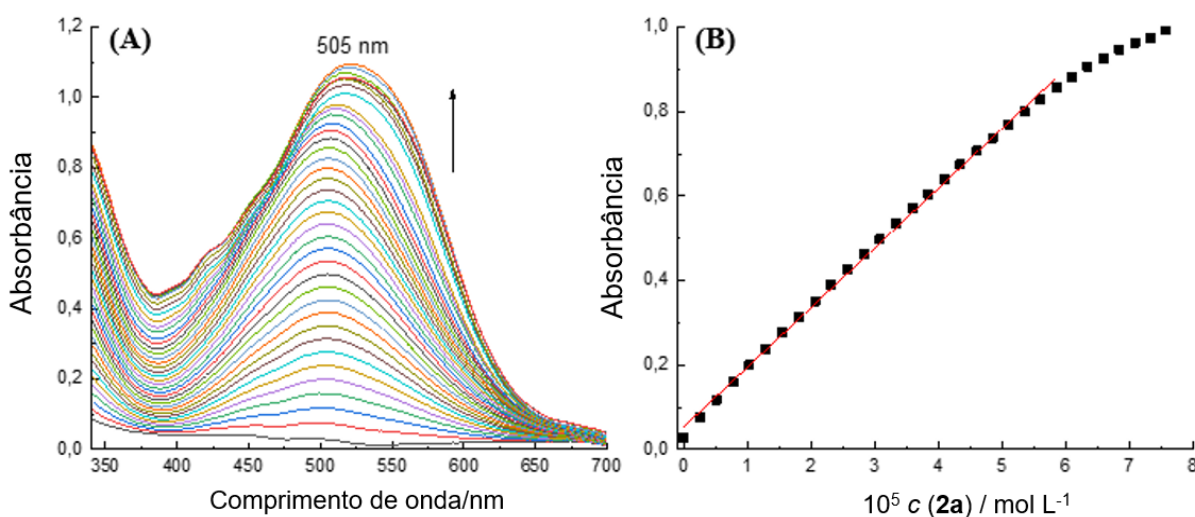


Figura S15. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 505 nm para quantidades crescentes de **3b** em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. O composto **3a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,700 \pm 0,005) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,997$).

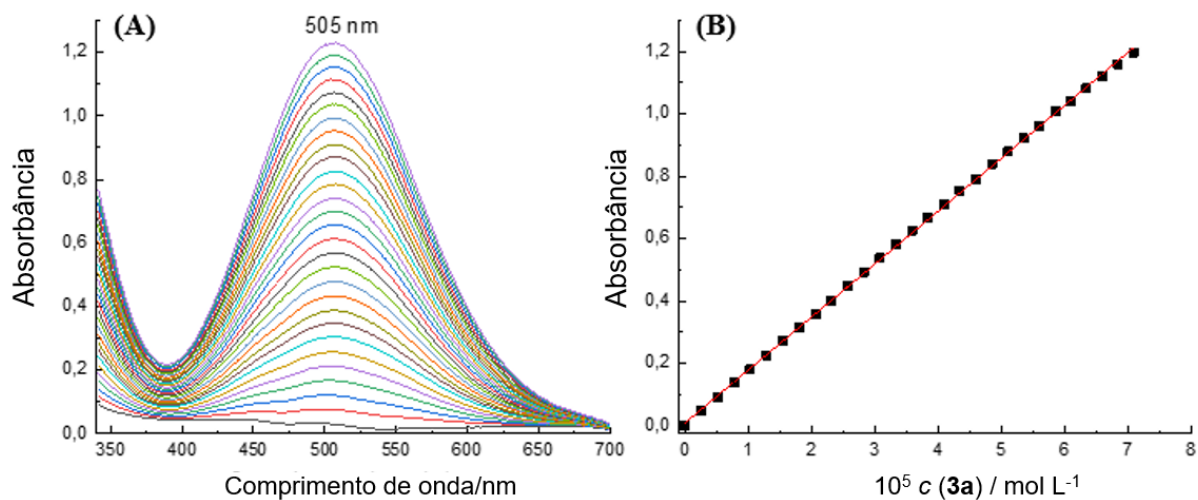
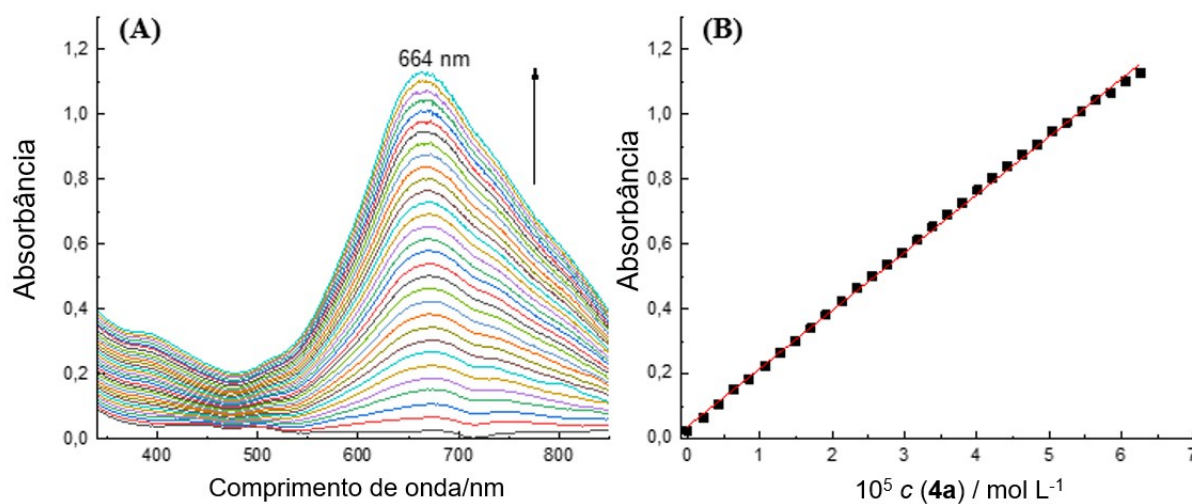


Figura S16. (A) Espectros de UV-vis e (B) absorbâncias a 664 nm para quantidades crescentes de **4b** em água contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. O composto **4a** foi desprotonado usando $c(\text{BTA}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os dados foram ajustados por meio de uma equação linear (—), fornecendo $\epsilon_{\text{max}} = (1,784 \pm 0,010) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($R^2 = 0,999$).



APÊNDICE D – DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE pK_a

Figura S17. Determinação do pK_a para o composto **2a** em meio aquoso tamponado com MES. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 480 nm como uma função do pH. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal para determinar o valor do pK_a de $5,91 \pm 0,01$ ($R^2 = 0,997$).

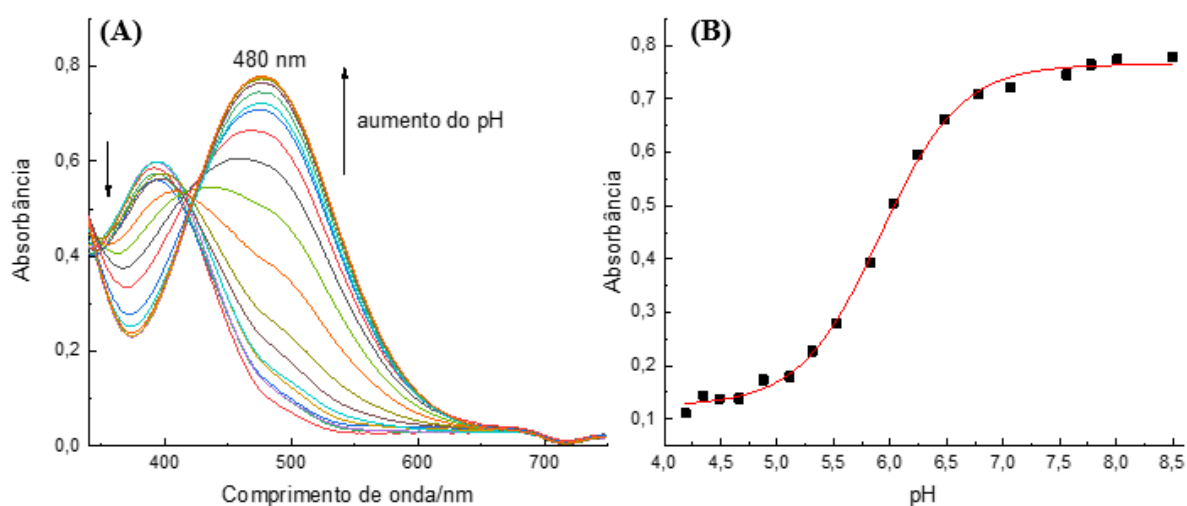


Figura S18. Determinação do pK_a para o composto **3a** em meio aquoso tamponado com MES. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 478 nm como uma função do pH. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal para determinar o valor do pK_a de $6,06 \pm 0,02$ ($R^2 = 0,997$).

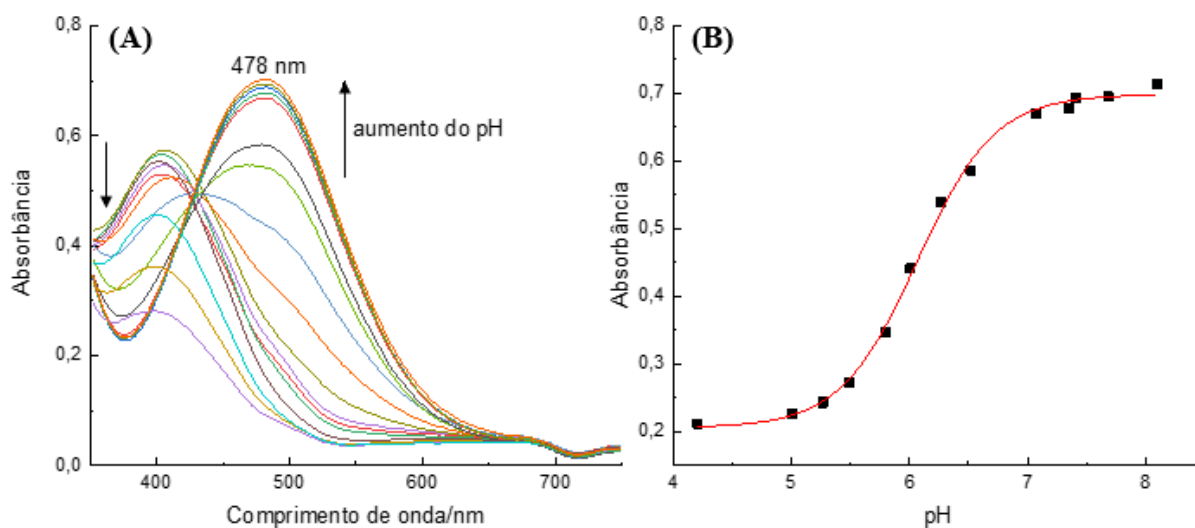


Figura S19. Determinação do pK_a para o composto **4a** em meio aquoso tamponado com pirrolidona. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 615 nm como uma função do pH. Os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoideal para determinar o valor do pK_a de $12,35 \pm 0,02$ ($R^2 = 0,994$).

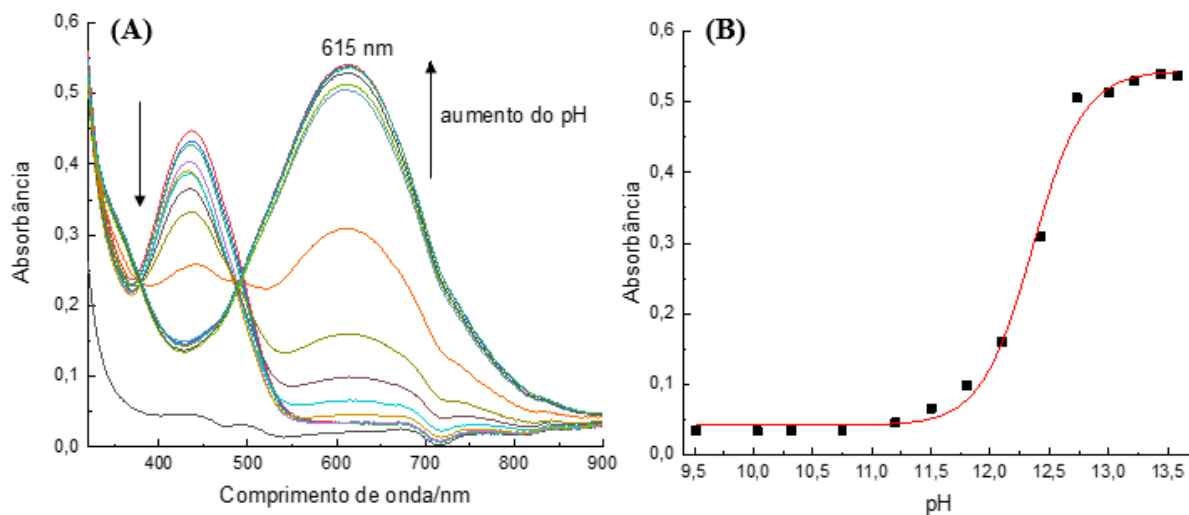


Figura S20. Determinação do pK_a para o composto **1a** em meio aquoso contendo CTAB, tamponado com BIS-TRIS-propano. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 515 nm como uma função do pH. C (CTAB) = $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoideal para determinar o valor do pK_a de $8,57 \pm 0,01$ ($R^2 = 0,999$).

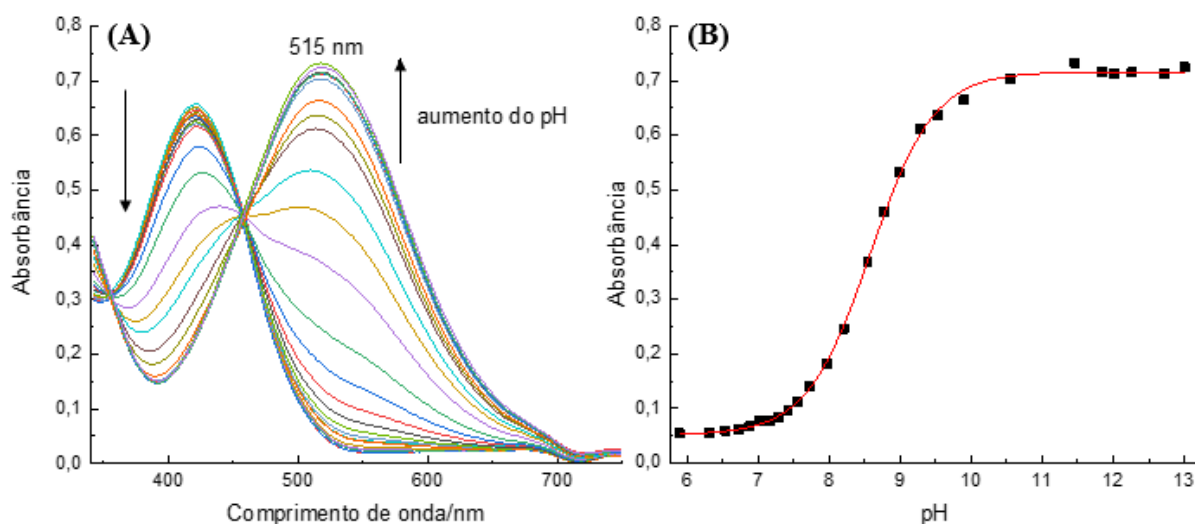


Figura S21. Determinação do pK_a para o composto **2a** em meio aquoso contendo CTAB, tamponado com acetato de sódio. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 508 nm como uma função do pH. $c(\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal para determinar o valor do pK_a de $4,40 \pm 0,01$ ($R^2 = 0,999$).

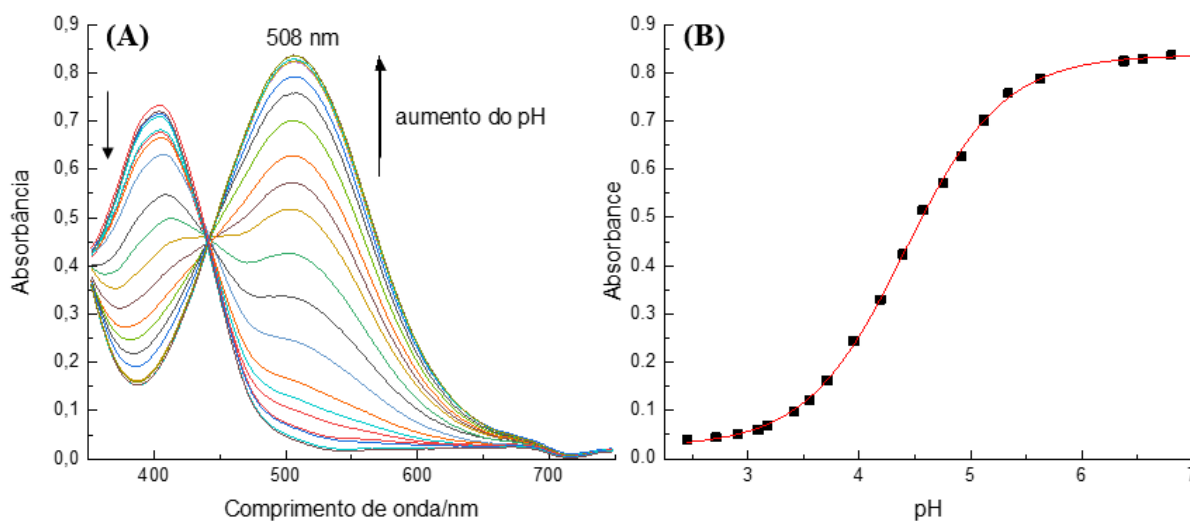


Figura S22. Determinação do pK_a para o composto **3a** em meio aquoso contendo CTAB, tamponado com acetato de sódio. Em (A) são mostrados os espectros de UV-vis e em (B) os valores da absorbância obtidos em 511 nm como uma função do pH. $c(\text{CTAB}) 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal para determinar o valor do pK_a de $4,38 \pm 0,01$ ($R^2 = 0,999$).

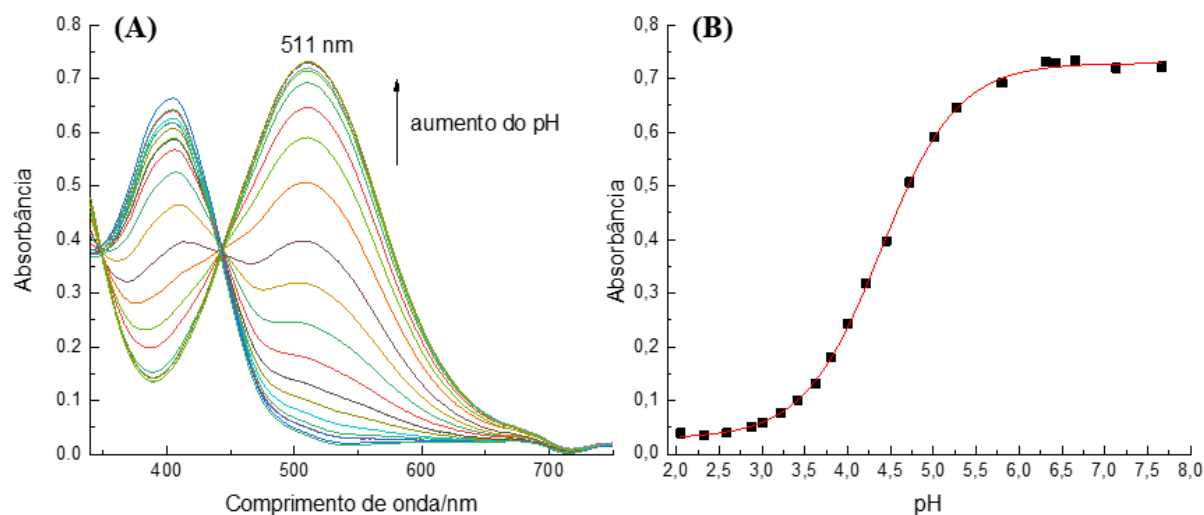
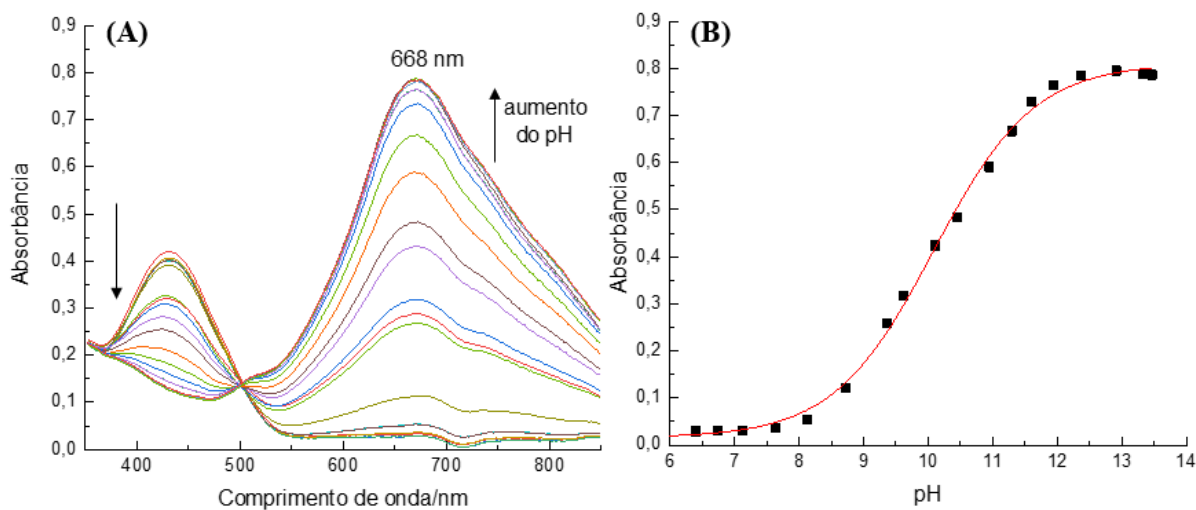


Figura S23. Determinação do pK_a para o composto **4a** em meio aquoso contendo CTAB, tamponado com CAPS. Em **(A)** são mostrados os espectros de UV-vis e em **(B)** os valores da absorbância obtidos em 668 nm como uma função do pH. $c(\text{CTAB}) 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e os dados foram ajustados utilizando uma equação sigmoidal para determinar o valor do pK_a de $10,08 \pm 0,02$ ($R^2 = 0,999$).



APÊNDICE E – DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO

Figura S24. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm. $K_{12} = (1,463 \pm 0,048) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $5,02 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

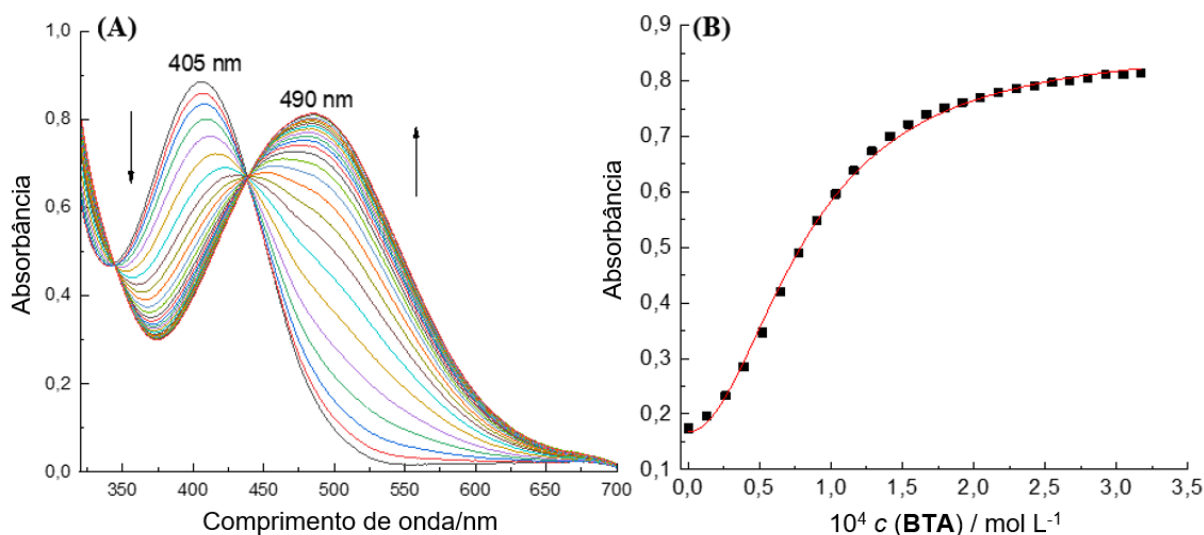


Figura S25. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com DEA em meio aquoso a 25 °C. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm. $K_{12} = (1,070 \pm 0,027) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $4,05 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,999$.

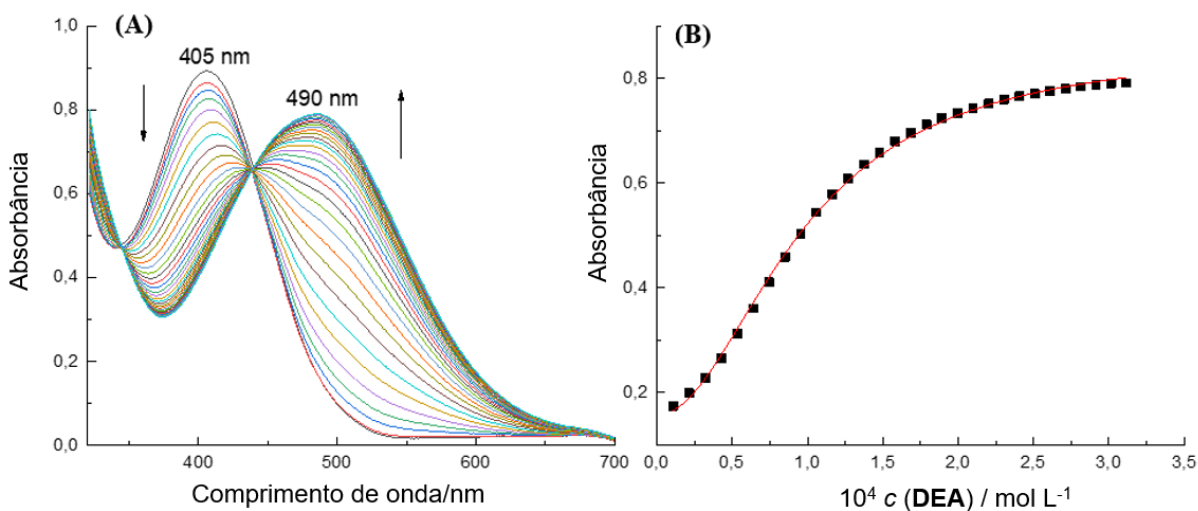


Figura S26. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com TEA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm. $K_{12} = (1,729 \pm 0,054) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $5,92 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

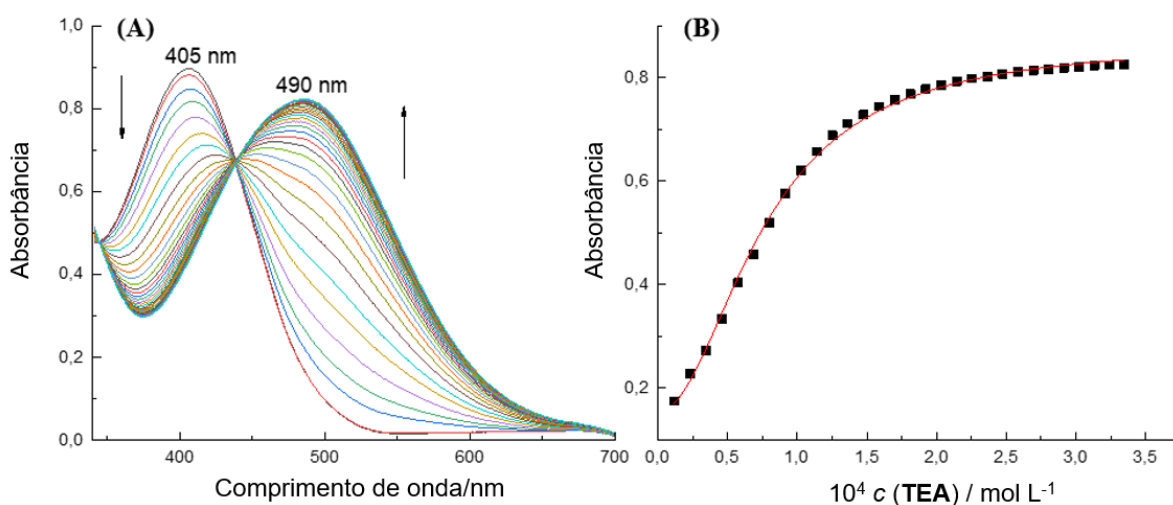


Figura S27. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **2a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 480 nm. $K_{12} = (8,797 \pm 0,191) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $1,78 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,999$.

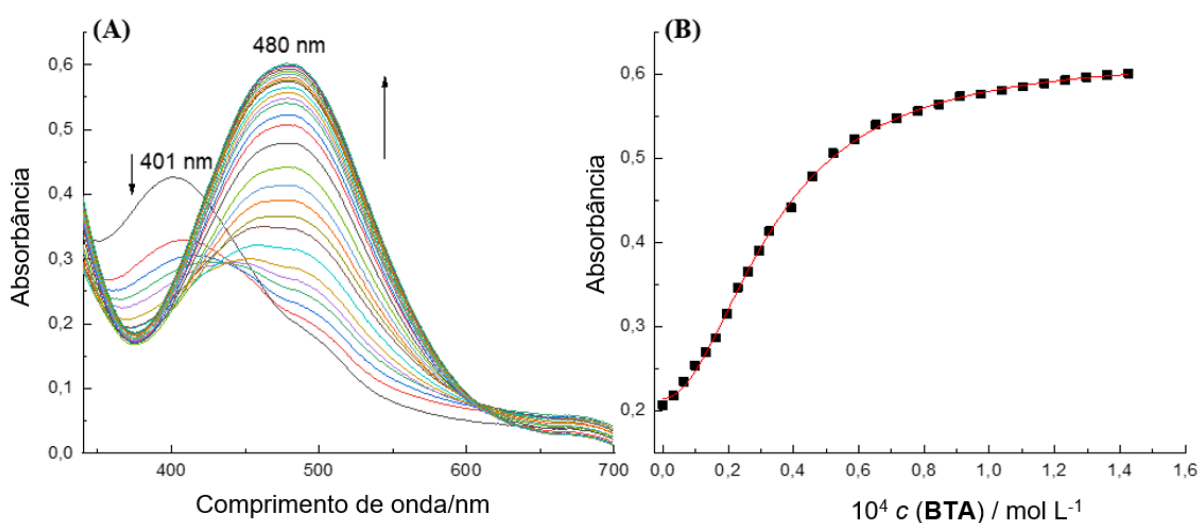


Figura S28. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **2a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com DEA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 480 nm. $K_{12} = (8,797 \pm 0,191) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $1,78 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,999$.

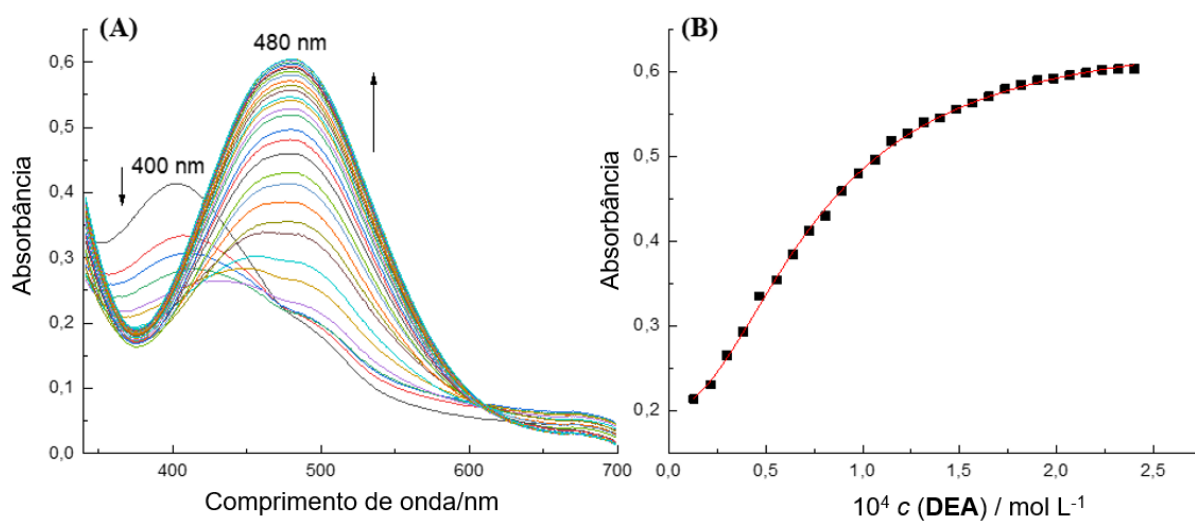


Figura S29. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **2a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com TEA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 480 nm. $K_{12} = (2,236 \pm 0,079) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $2,61 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

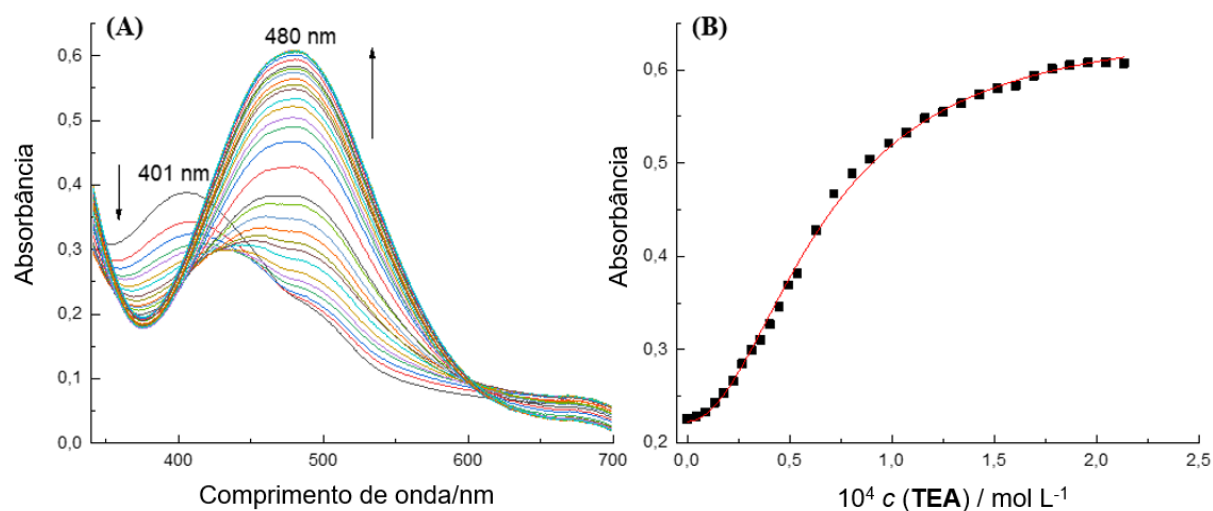


Figura S30. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 485 nm . $K_{12} = (1,721 \pm 0,044) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $2,62 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,999$.

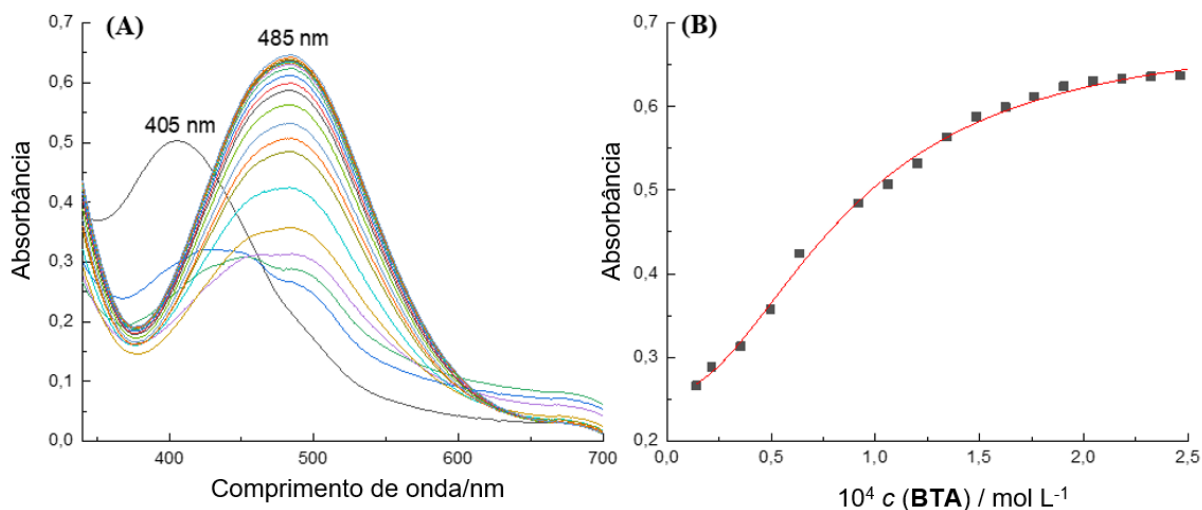


Figura S31. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com DEA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 485 nm . $K_{12} = (4,454 \pm 0,7518 \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $8,20 \times 10^{-2}$) e $R^2 = 0,980$.

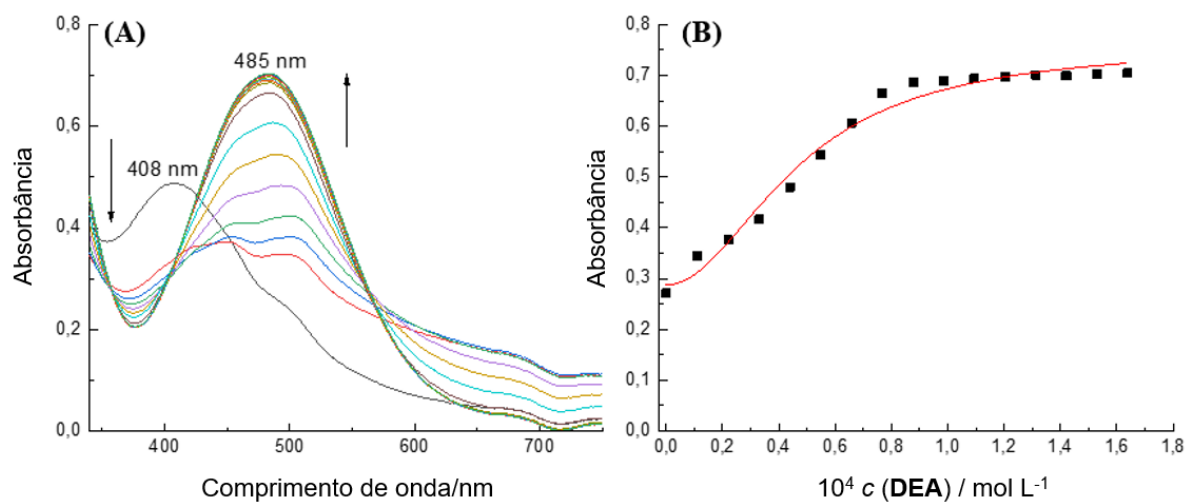


Figura S32. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **3a** ($4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com TEA em meio aquoso a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 478 nm . $K_{12} = (1,159 \pm 0,163) \times 10^9$ (S.D. = $1,43 \times 10^{-2}$) e $R^2 = 0,985$.

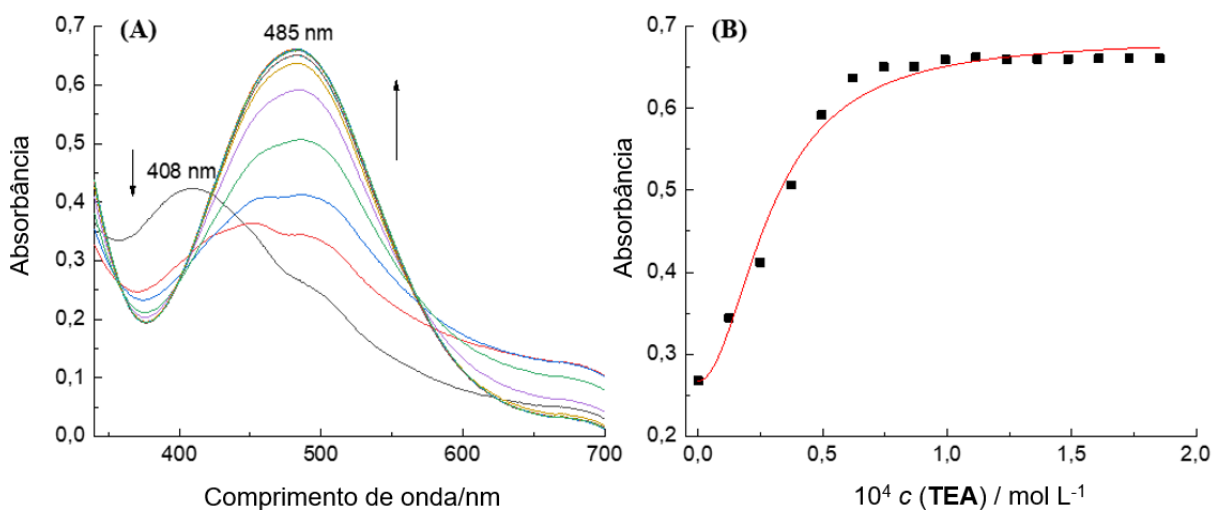


Figura S33. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 515 nm . $K_{12} = (1,162 \pm 0,050) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $4,63 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,997$.

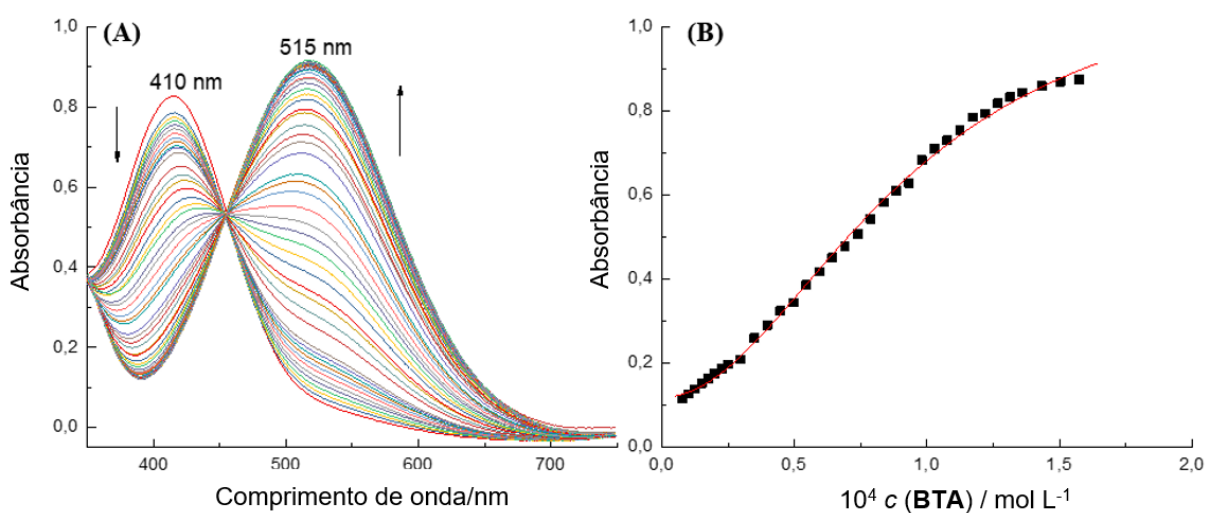


Figura S34. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com DEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 515 nm. $K_{12} = (1,781 \pm 0,106) \times 10^8$ (S.D. = $9,36 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,994$.

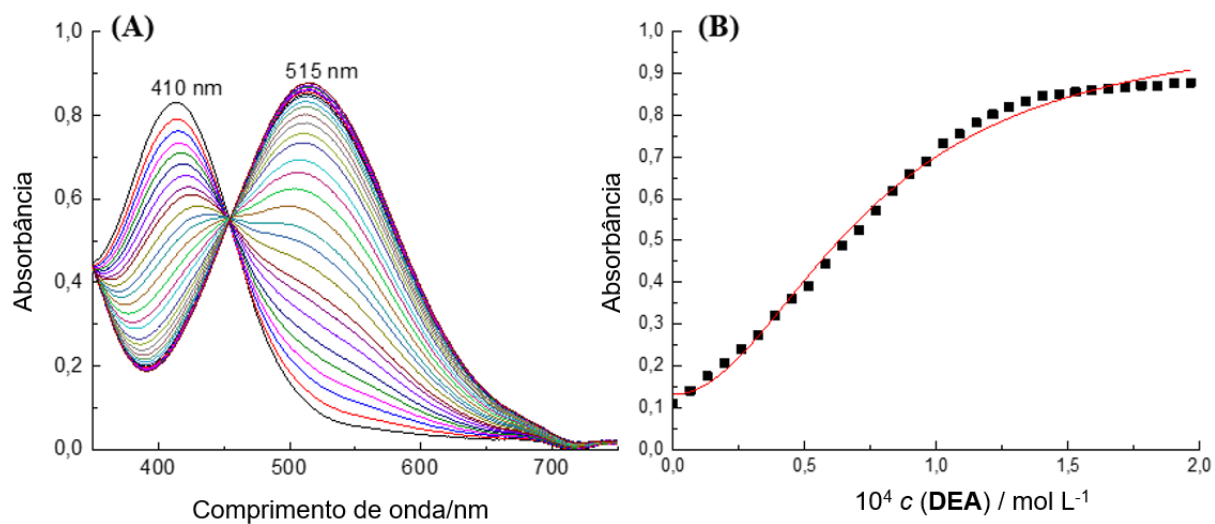


Figura S35. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com TEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 515 nm. $K_{12} = (8,511 \pm 0,262) \times 10^7 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ (S.D. = $3,29 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

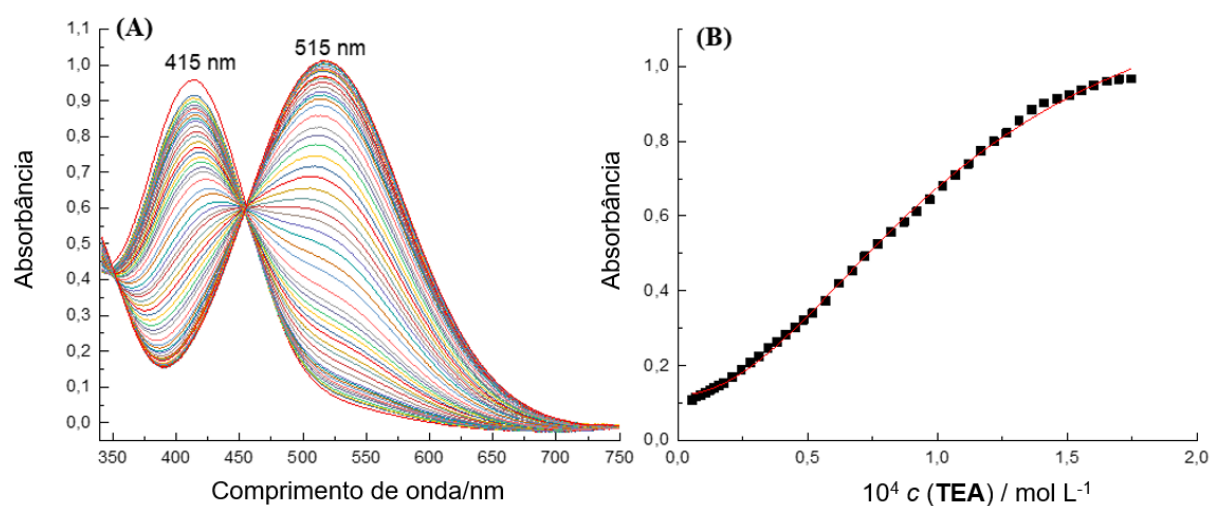


Figura S36. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **4a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com DEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 668 nm . $K_{12} = (1,240 \pm 0,279) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ e $K_{13} = (7,60 \pm 0,182) \times 10^4 \text{ L}^3 \text{ mol}^{-3}$ (S.D. = $6,17 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,997$.

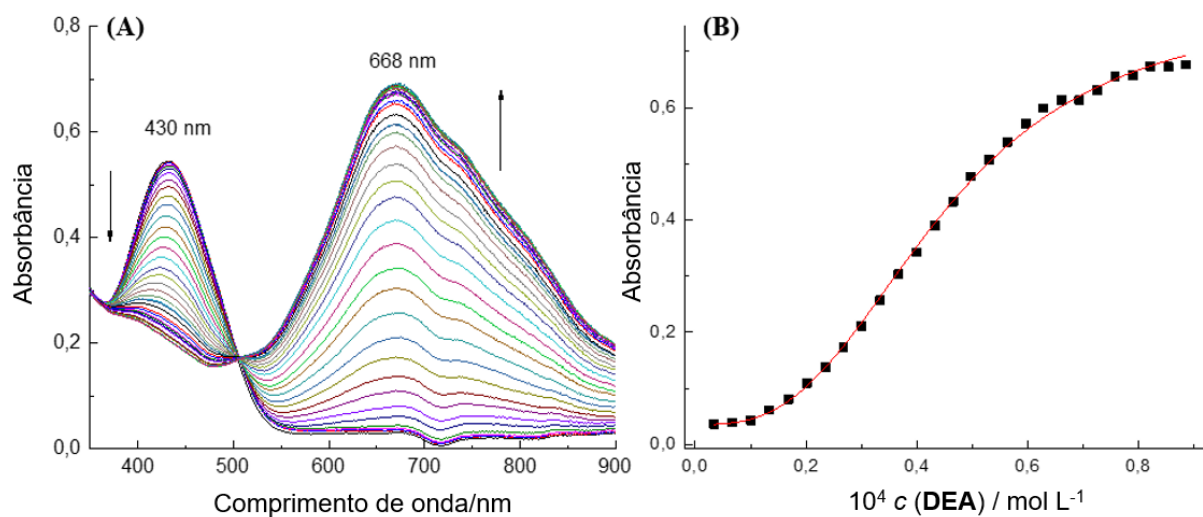


Figura S37. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **4a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com TEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 668 nm . $K_{12} = (1,844 \pm 0,325) \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ e $K_{13} = (7,780 \pm 1,099) \times 10^4 \text{ L}^3 \text{ mol}^{-3}$ (S.D. = $5,44 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

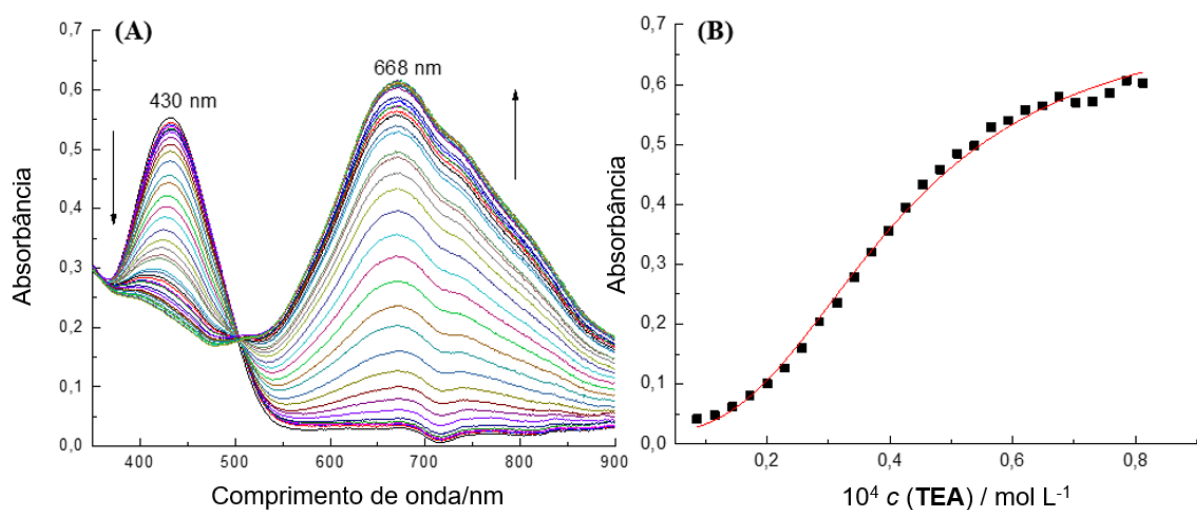


Figura S38. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **1a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com lidocaína em água a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm . $K_{11} = (2,091 \pm 0,007) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = $1,290 \times 10^{-3}$) e $R^2 = 0,998$.

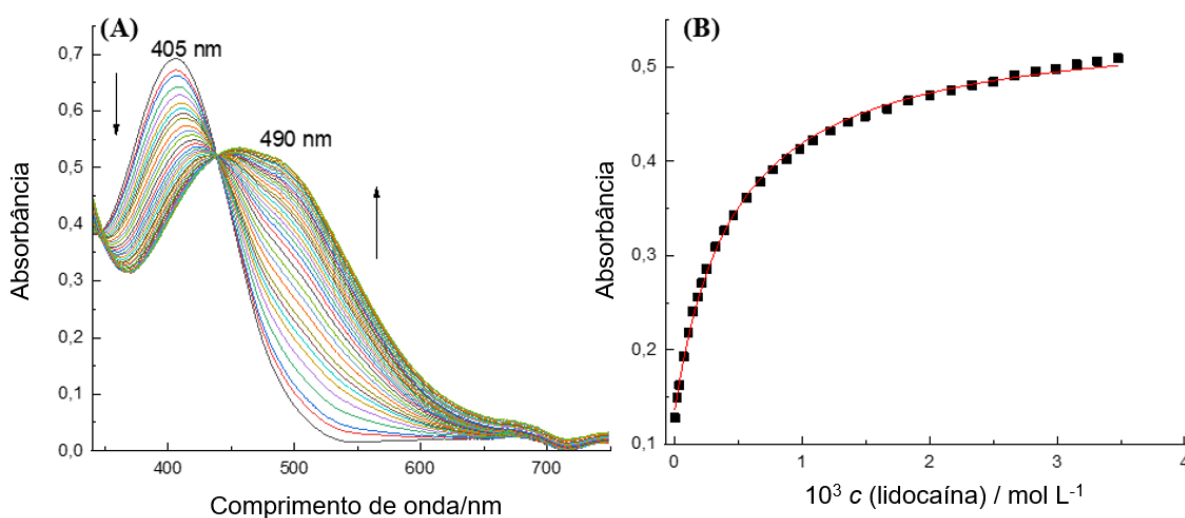


Figura S39. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **2a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com lidocaína em água a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorbâncias coletadas em 490 nm . $K_{11} = (1,688 \pm 0,099) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = $1,590 \times 10^{-4}$) e $R^2 = 0,993$.

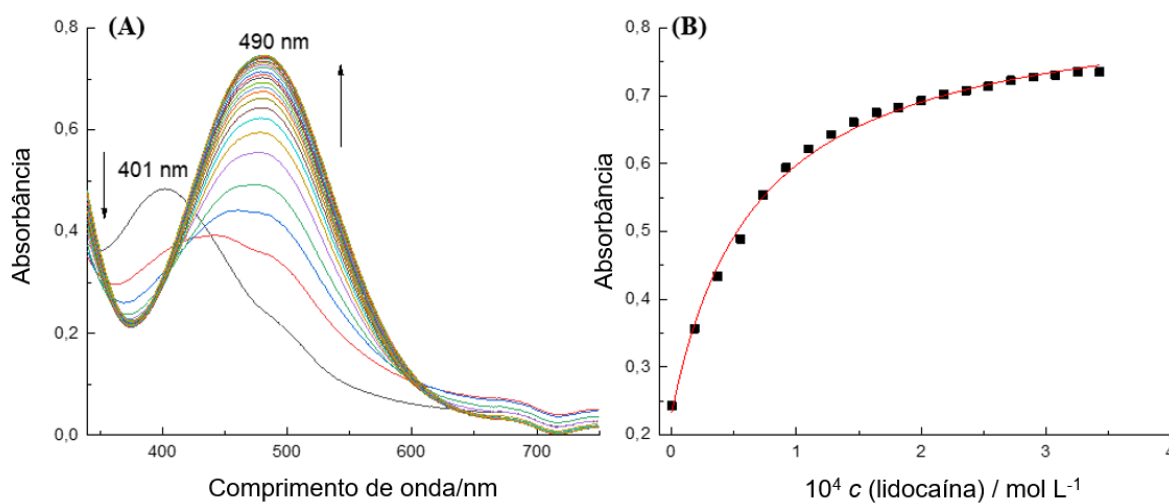
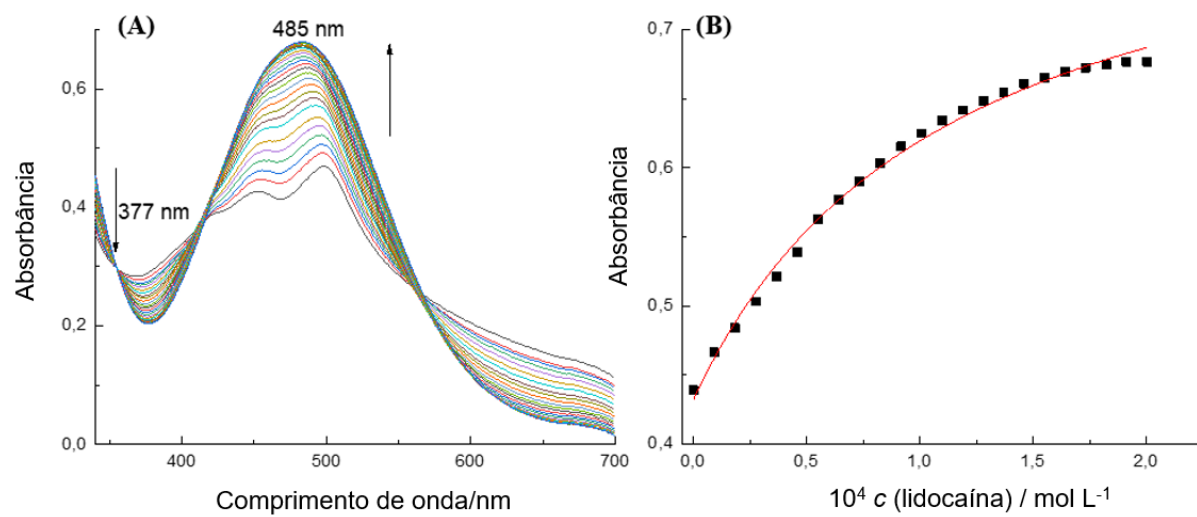


Figura S40. (A) Espectros de UV-vis para a titulação do composto **3a** ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) com lidocaína em água a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. (B) Curva de titulação correspondente, com as absorvâncias coletadas em 482 nm , $K_{11} = (1,070 \pm 0,103) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ (S.D. = $1,185 \times 10^{-4}$) e $R^2 = 0,991$.



APÊNDICE F – DETERMINAÇÃO DOS LIMITES DE DETECÇÃO (*LD*) E QUANTIFICAÇÃO (*LQ*)

Figura S41. Curva de titulação do composto **1a** e BTA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do *LD* e *LQ*. Dados: $LQ = 2,36 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 7,88 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,993$).

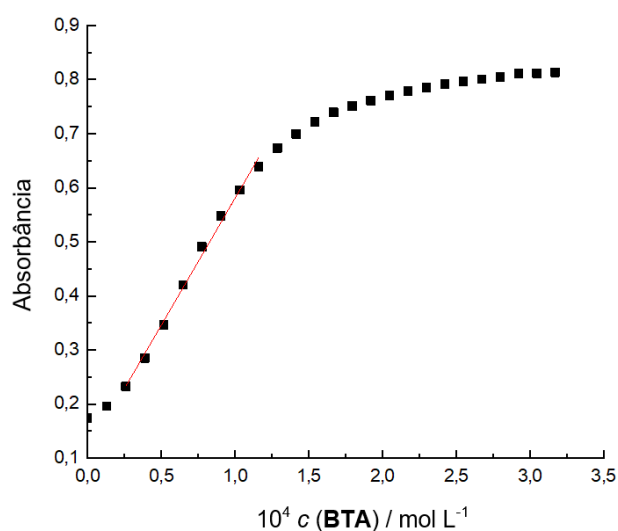


Figura S42. Curva de titulação do composto **1a** e DEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do *LD* e *LQ*. Dados: $LD = 1,61 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 5,36 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

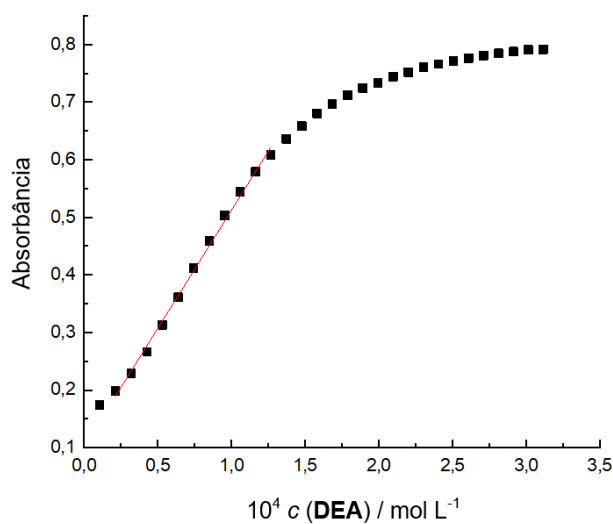


Figura S43. Curva de titulação do composto **1a** e TEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,45 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 4,18 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

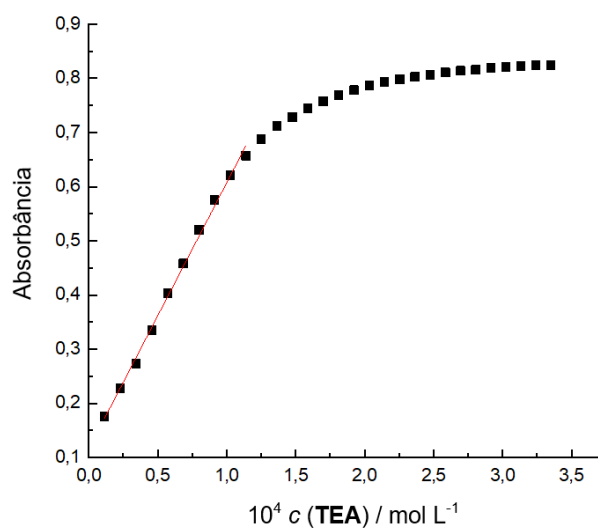


Figura S44. Curva de titulação do composto **2a** e BTA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 9,71 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 3,23 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,989$).

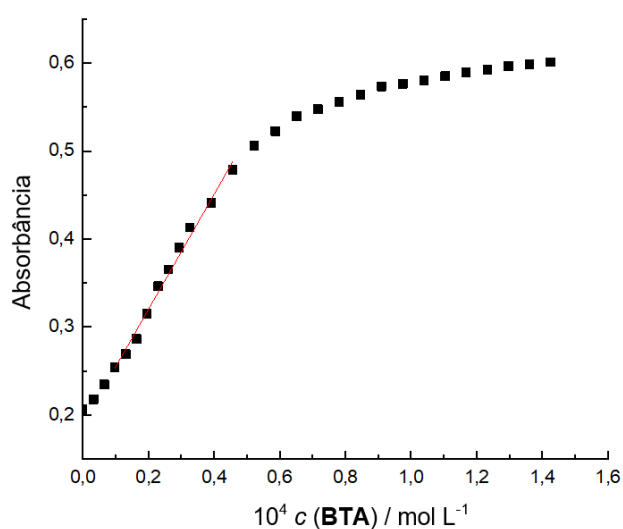


Figura S45. Curva de titulação do composto **2a** e DEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,84 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 6,54 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,999$).

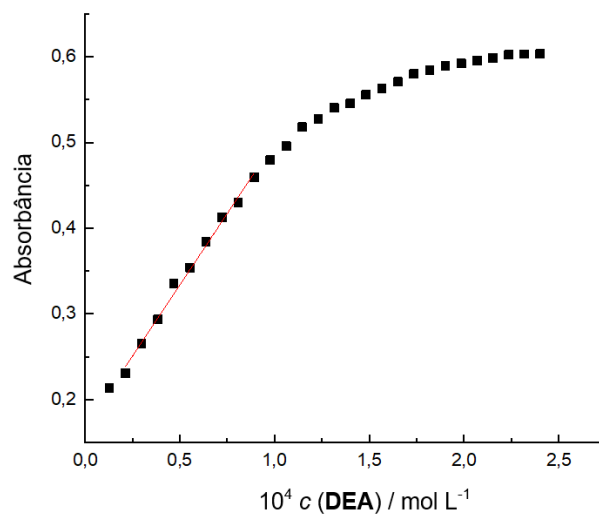


Figura S46. Curva de titulação do composto **2a** e TEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,42 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 4,75 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,991$).

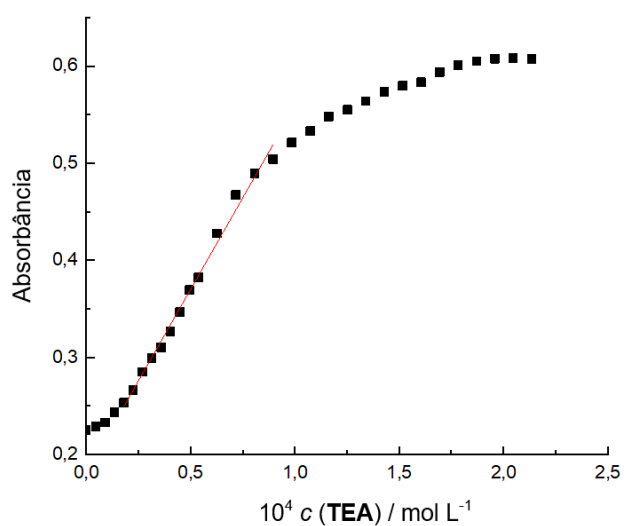


Figura S47. Curva de titulação do composto **3a** e BTA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,42 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 4,97 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,993$).

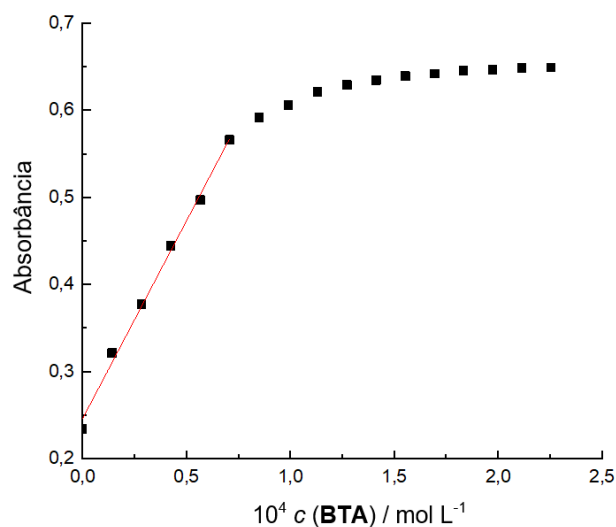


Figura S48. Curva de titulação do composto **3a** e DEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,09 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 3,65 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,997$).

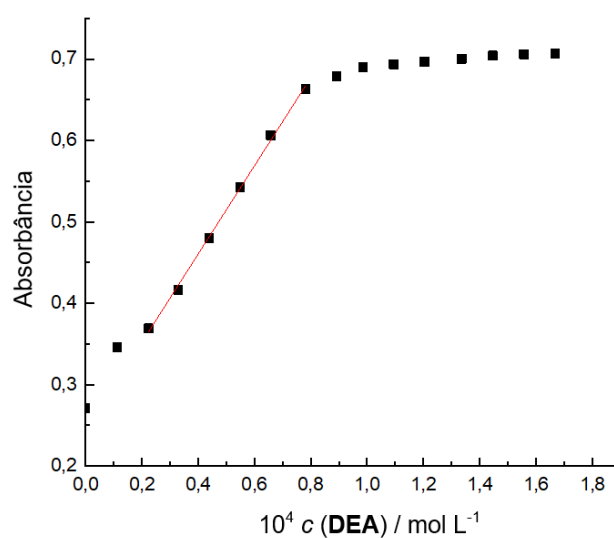


Figura S49. Curva de titulação do composto **3a** e TEA em meio aquoso. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 2,64 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 8,80 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,990$).

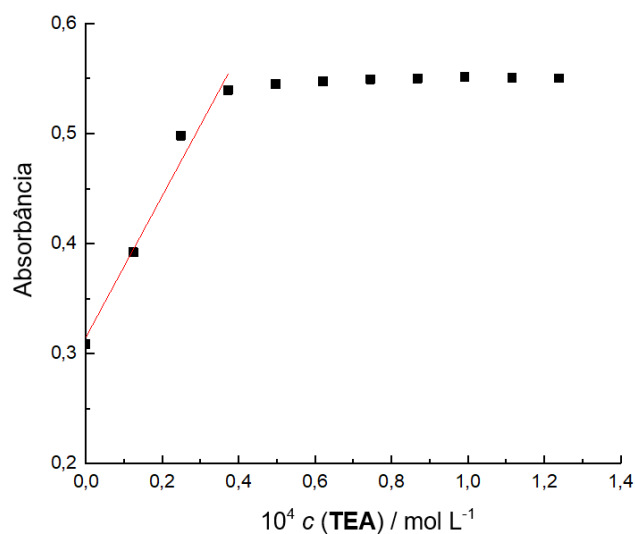


Figura S50. Curva de titulação do composto **1a** e BTA em meio aquoso contendo CTAB ($c (\text{CTAB}) = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 6,83 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 2,27 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

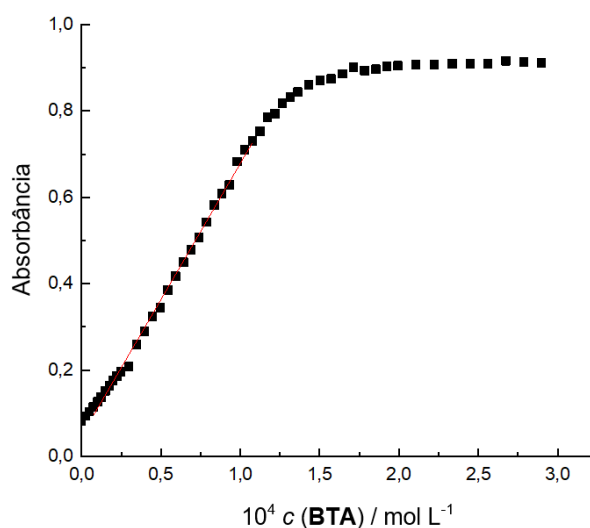


Figura S51. Curva de titulação do composto **1a** e DEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 9,32 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 3,10 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

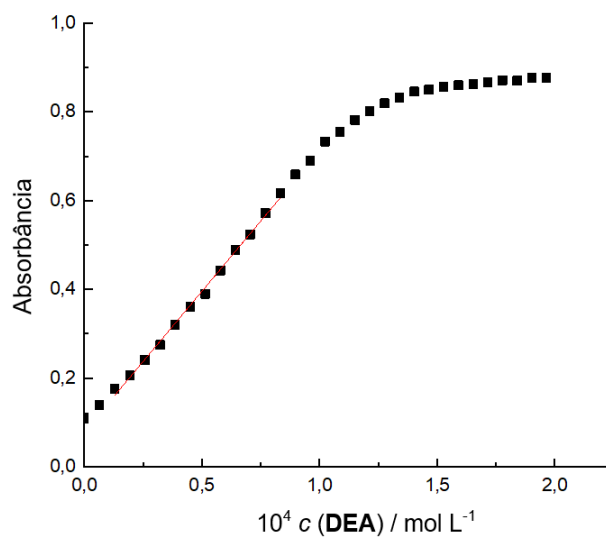


Figura S52. Curva de titulação do composto **1a** e TEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 5,4 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 1,81 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,998$).

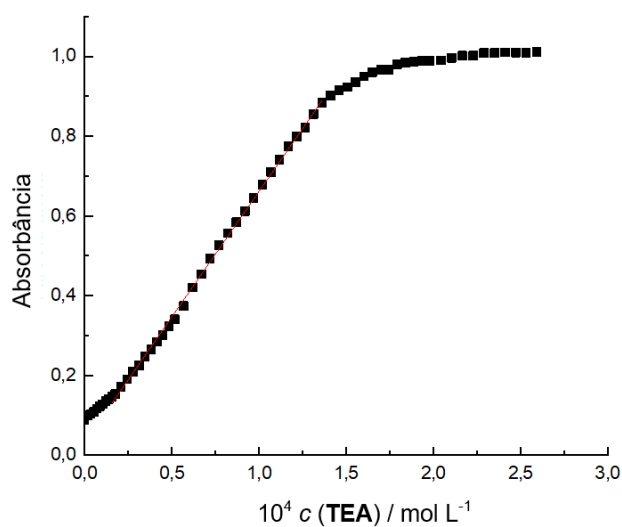


Figura S53. Curva de titulação do composto **4a** e BTA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 7,00 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 2,33 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,997$).

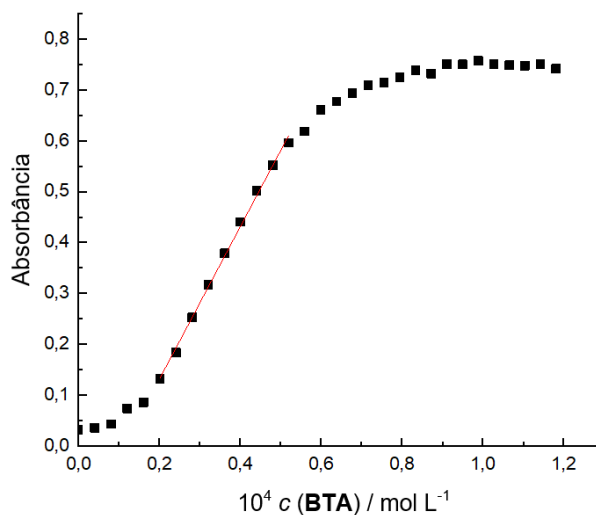


Figura S54. Curva de titulação do composto **4a** e DEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 7,43 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 2,47 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

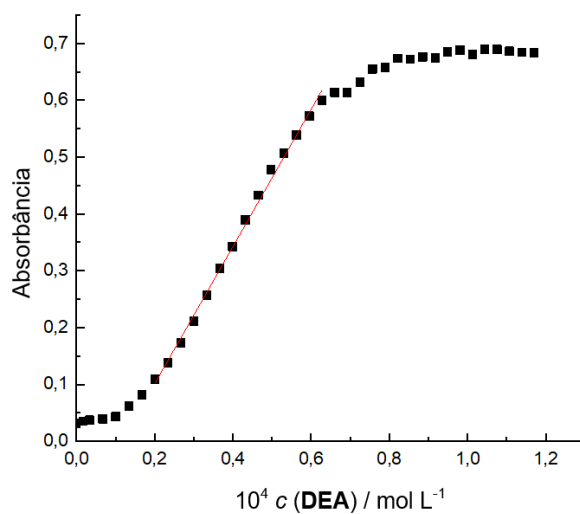


Figura S55. Curva de titulação do composto **4a** e TEA em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 5,93 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 1,97 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,997$).

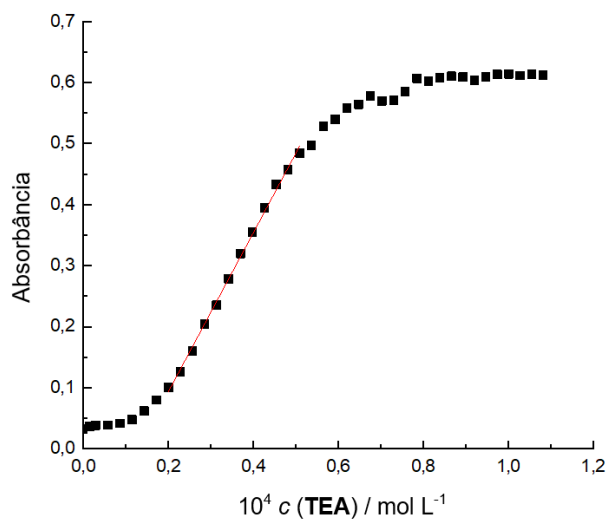


Figura S56. Curva de titulação do composto **1a** e lidocaína em água. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 3,37 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 1,12 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,991$).

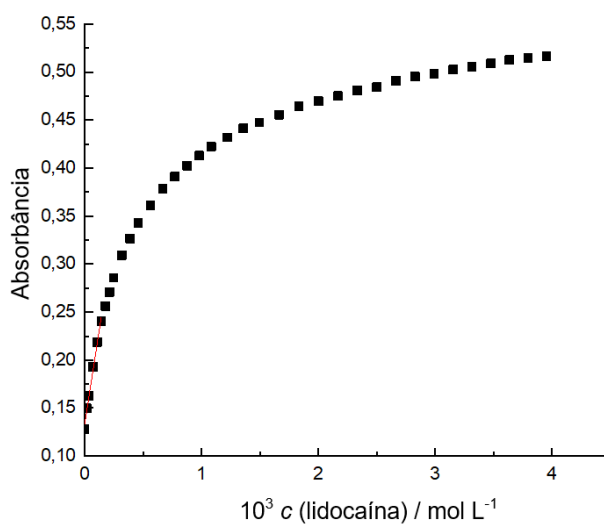


Figura S57. Curva de titulação do composto **2a** e lidocaína em água. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 3,57 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 1,19 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,989$).

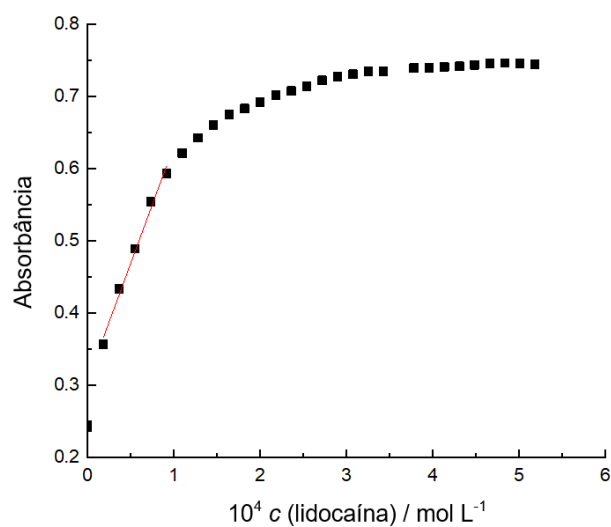


Figura S58. Curva de titulação do composto **3a** e lidocaína em água. Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 1,07 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 3,59 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,996$).

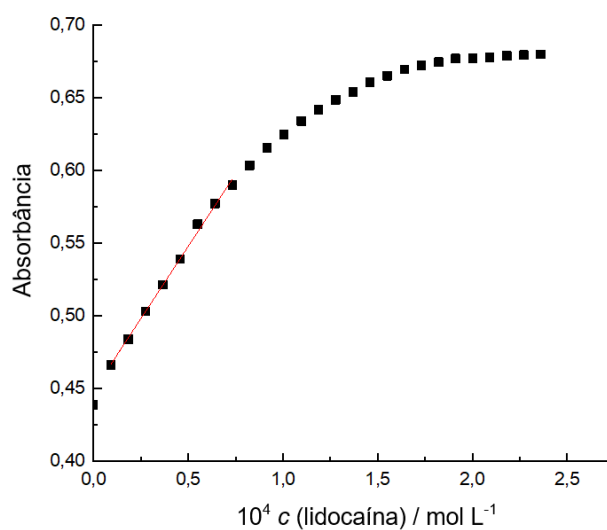
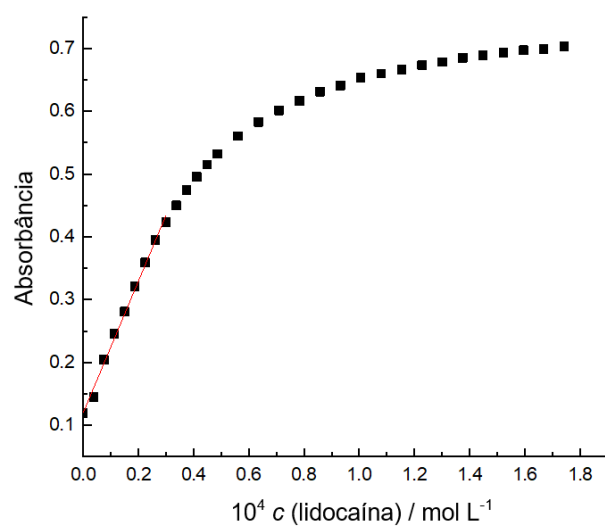


Figura S59. Curva de titulação do composto **1a** e lidocaína em meio aquoso contendo CTAB ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Segmento linear (—) utilizado para determinar os valores do LD e LQ . Dados: $LD = 4,77 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $LQ = 1,59 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,994$).



APÊNDICE G – CROMATOGRAMAS

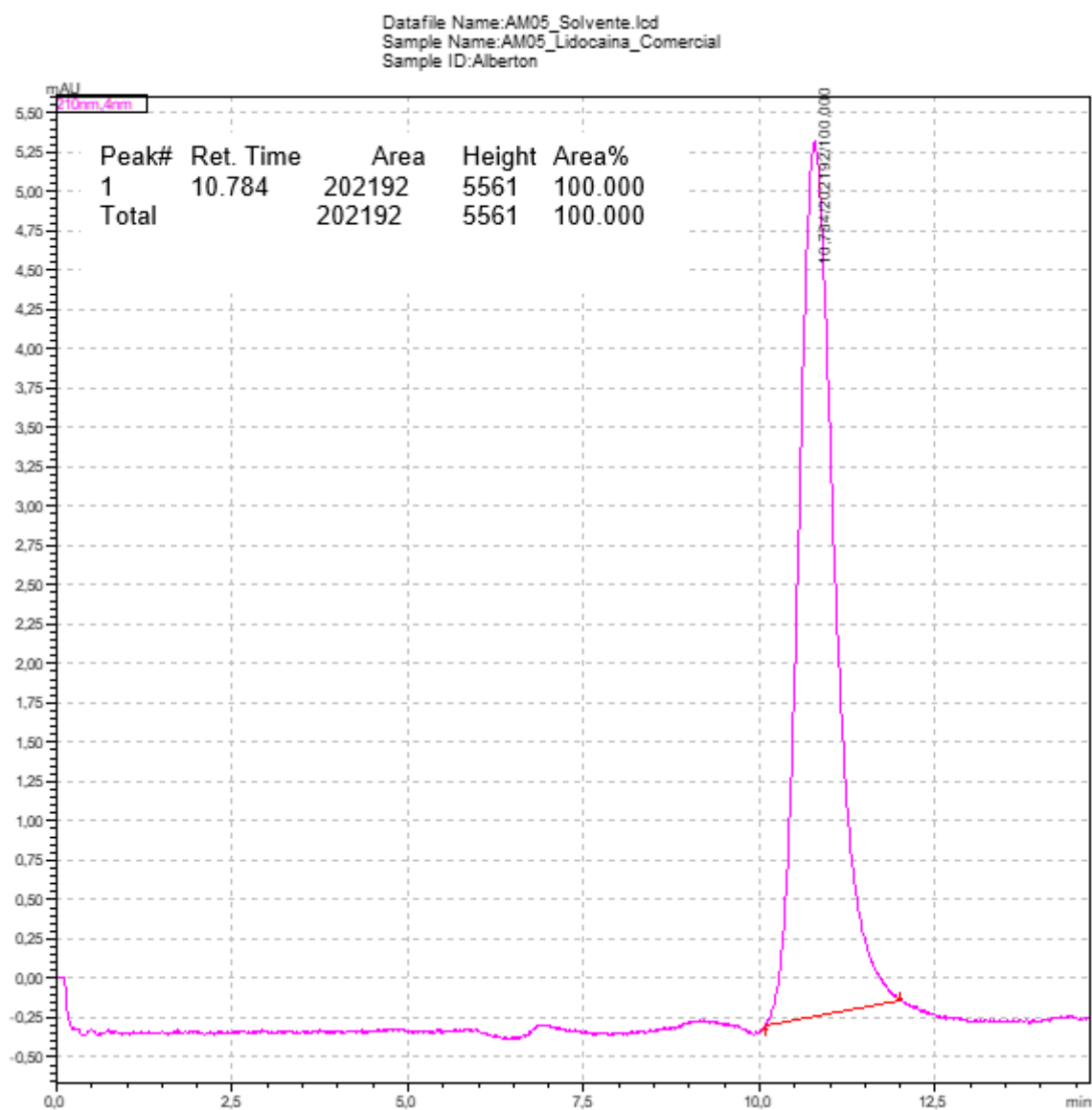
Figura S60. Cromatograma da lidocaína comercial ($c(\text{lidocaína}) = 2.5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Figura S61. Cromatograma do padrão farmacêutico da lidocaína (c (lidocaína) = $3,9 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹).

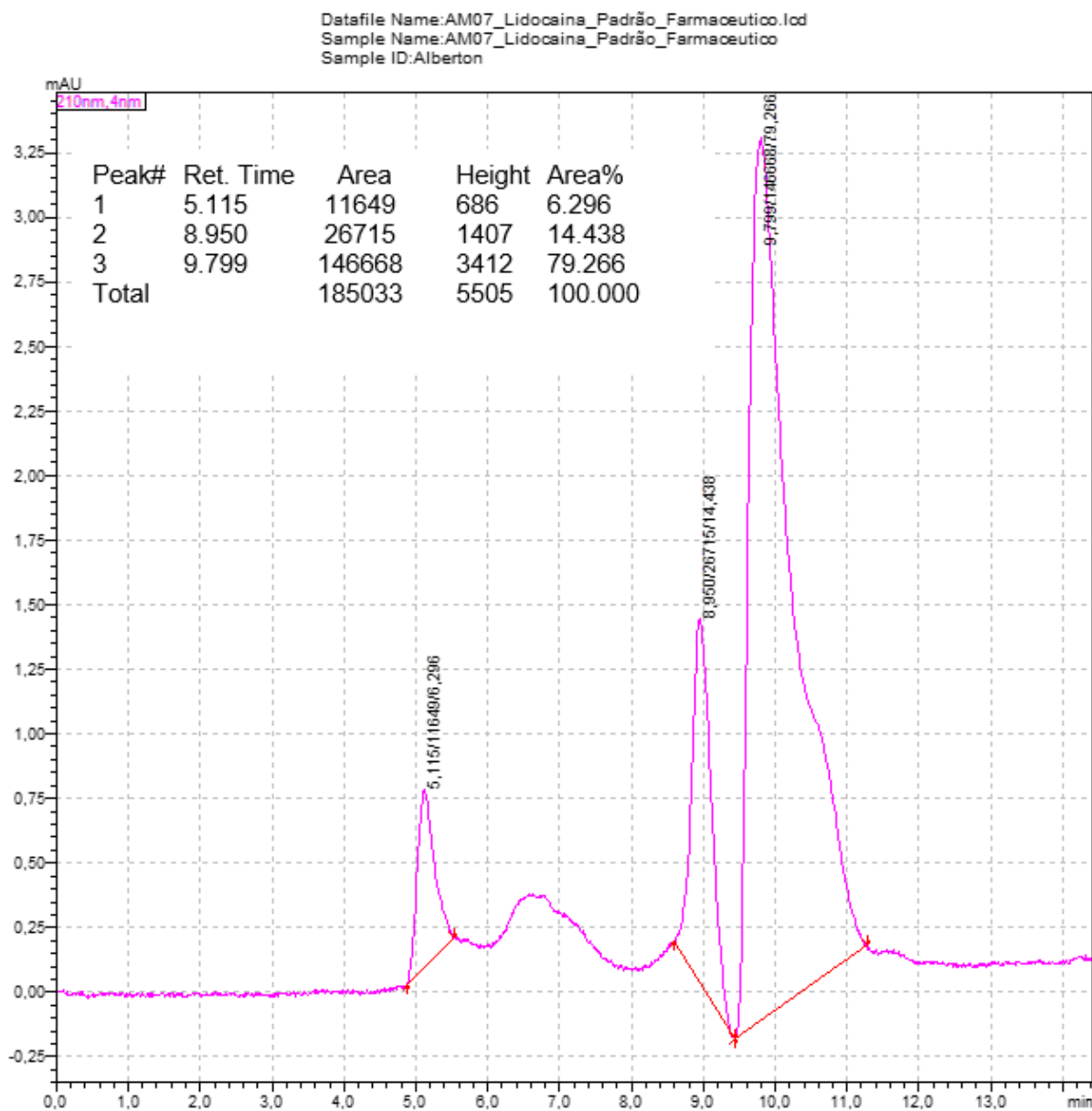


Figura S62. Cromatograma do padrão farmacêutico da lidocaína (c (lidocaína) = $1,9 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).

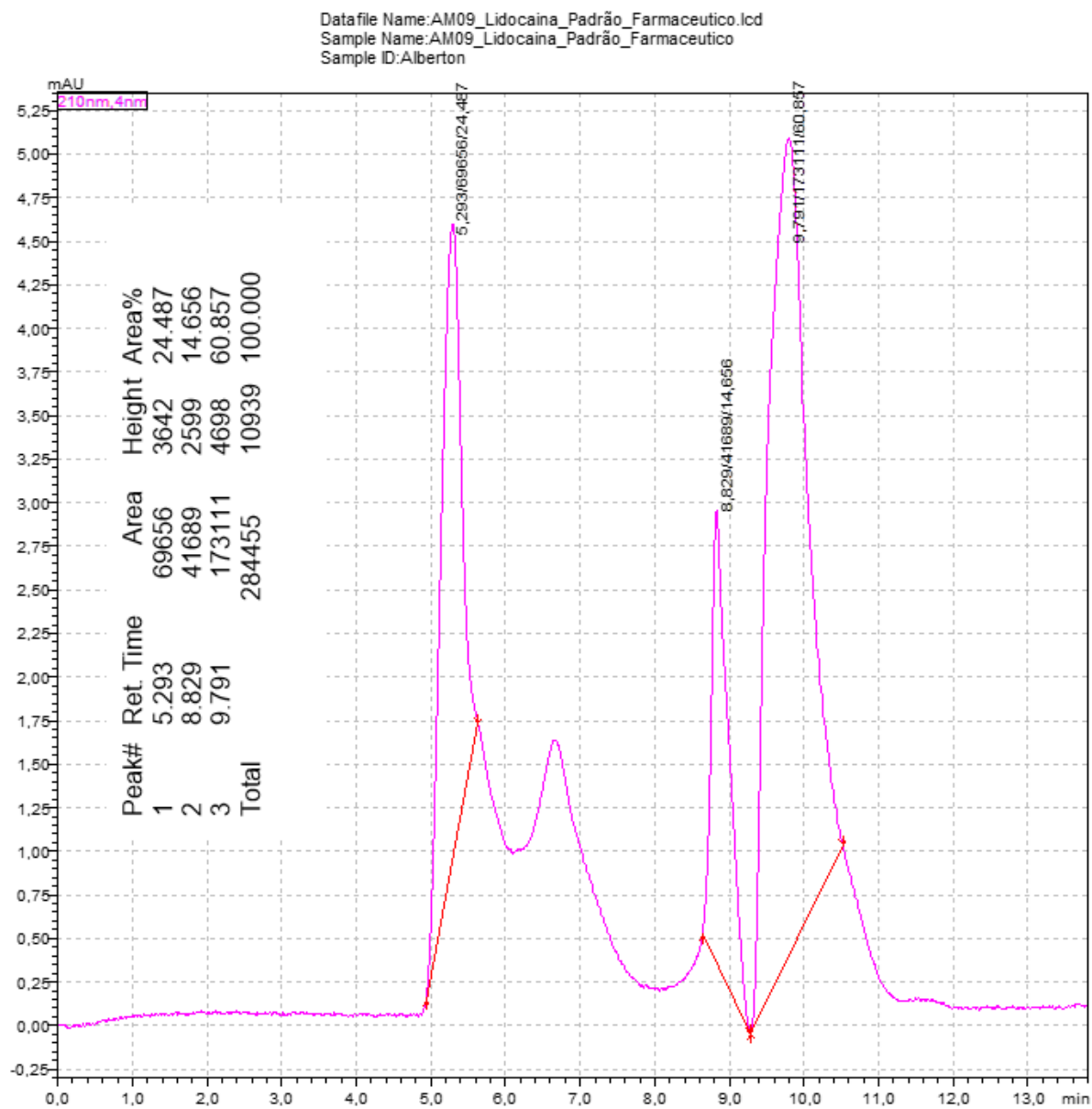
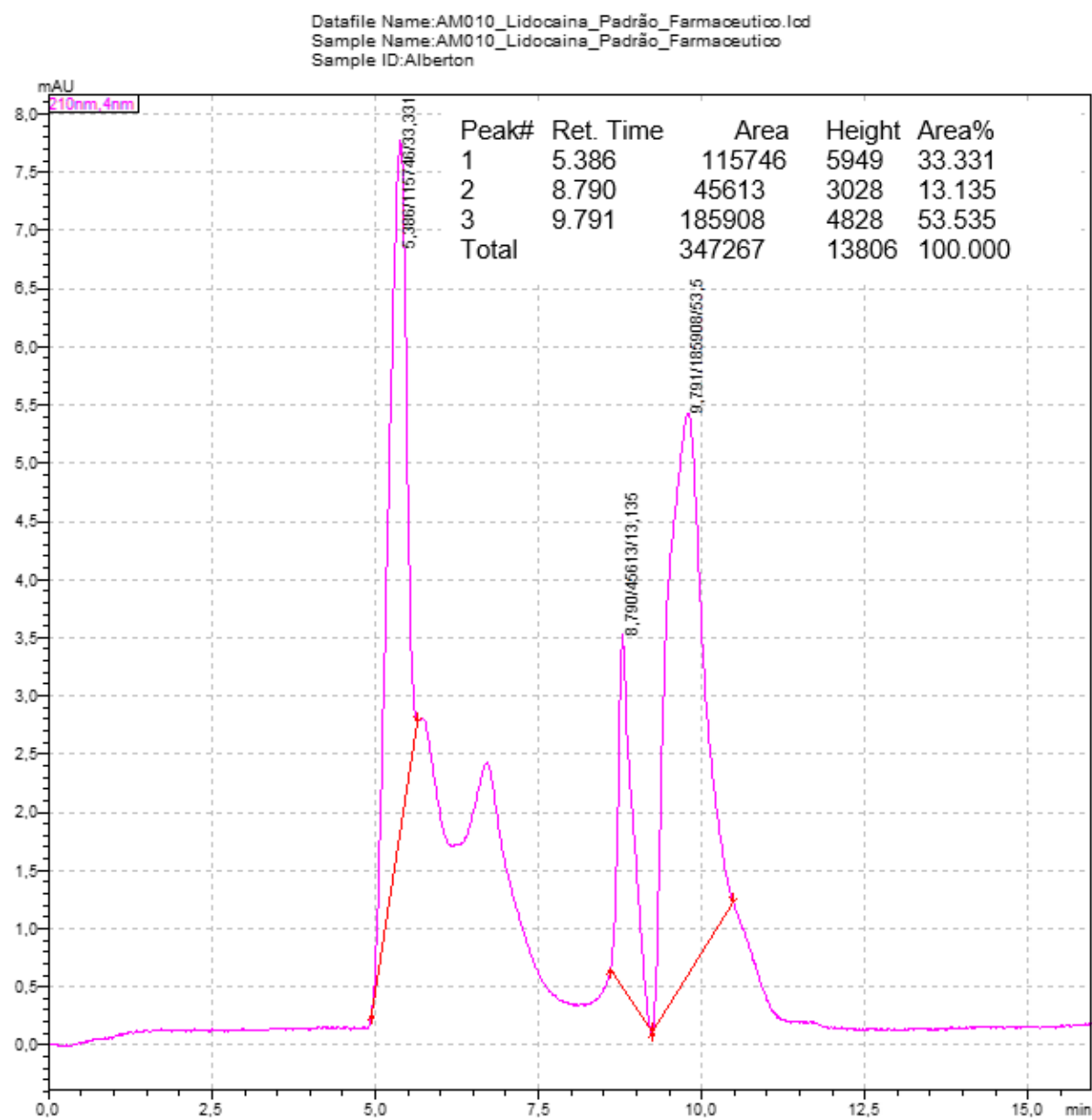


Figura S63. Cromatograma do padrão farmacêutico da lidocaína (c (lidocaína) = $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).



APÊNDICE H – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

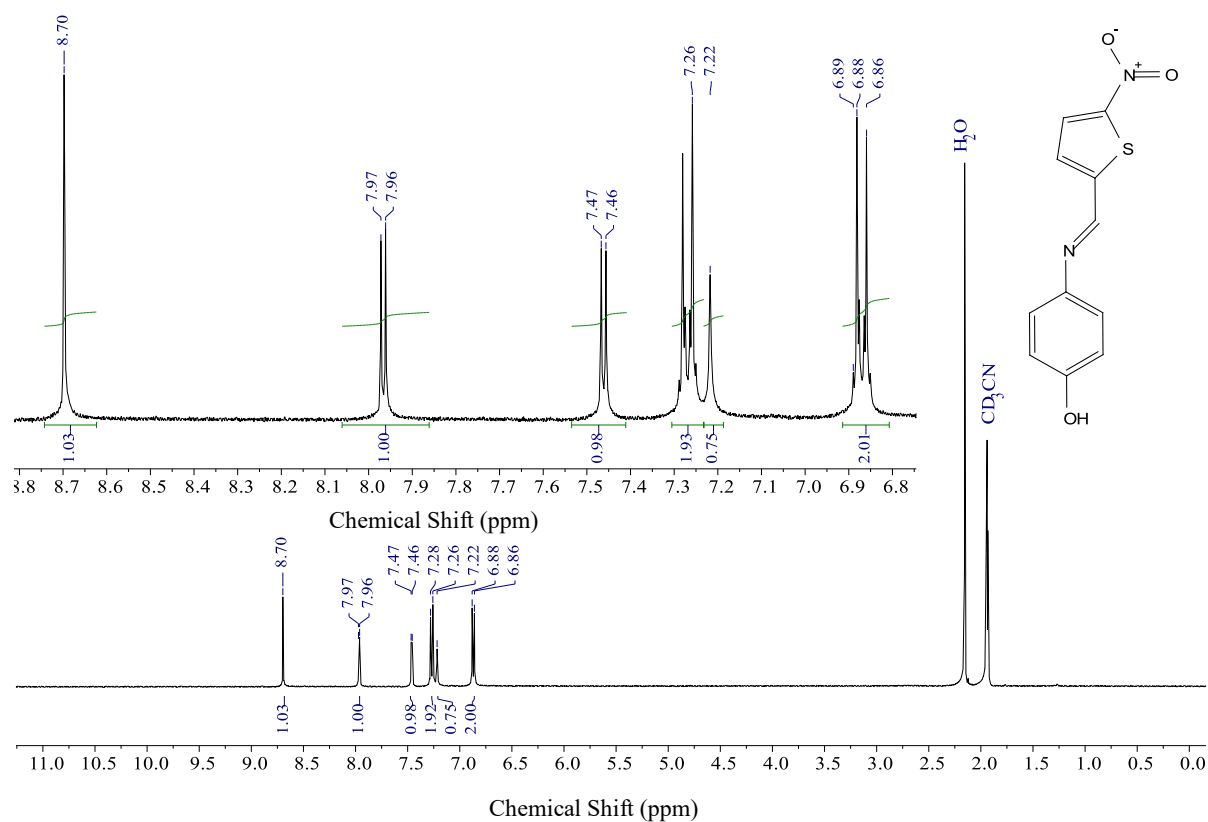
Figura S64. Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 400 MHz) do composto **1a**.

Figura S65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) do composto **2a**.

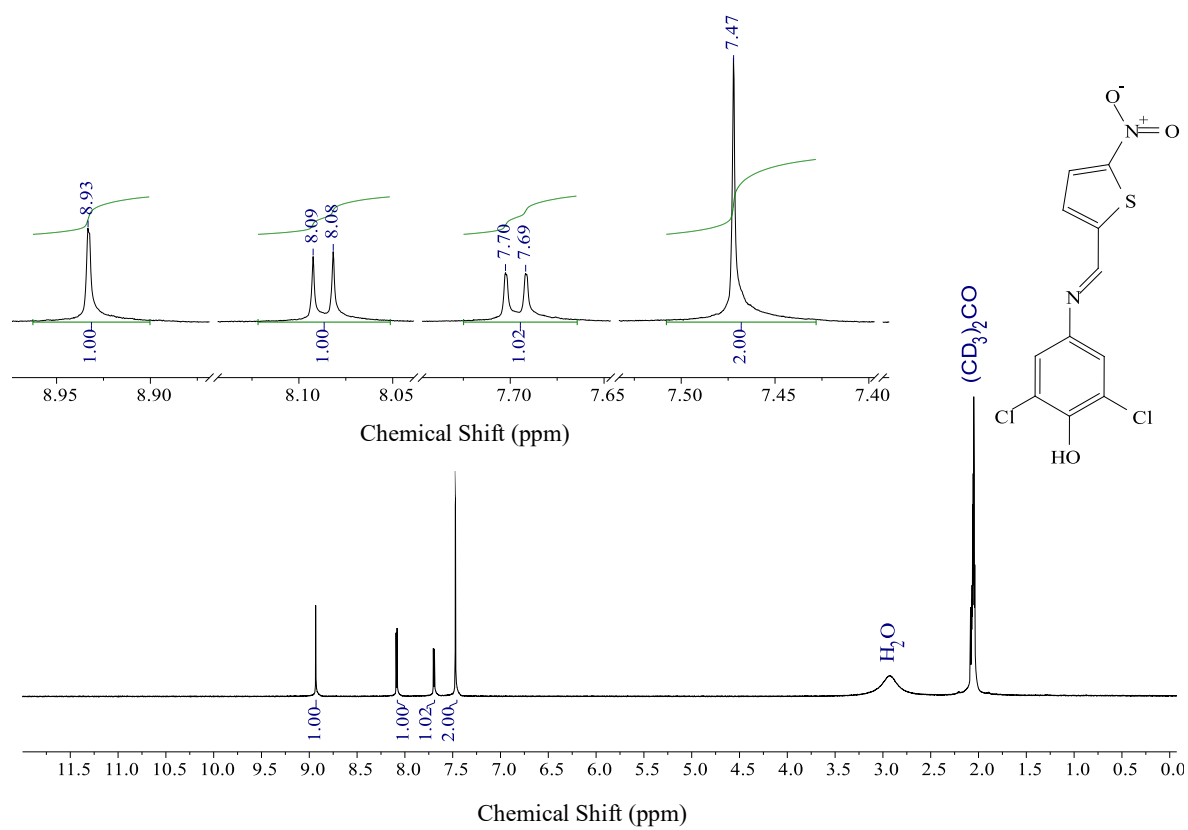
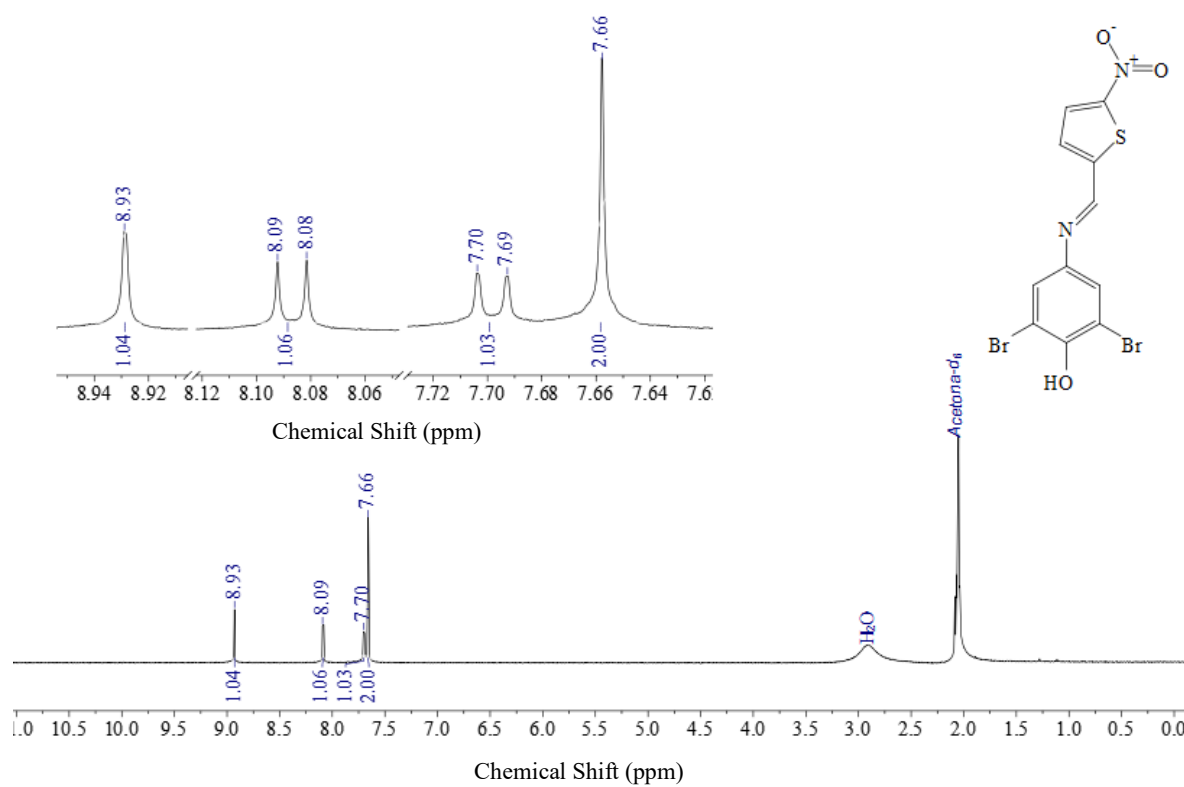


Figura S66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) do composto **3a**.

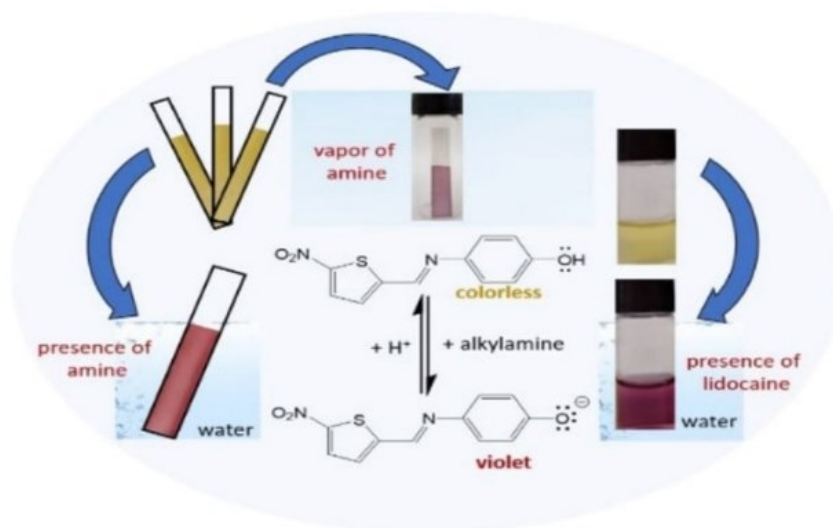


APÊNDICE I - ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO COM OS RESULTADOS
OBTIDOS NA PRESENTE TESE

Journal of the Brazilian Chemical Society

**Chromogenic Chemosensors Based on Phenolic Imines for the
Detection of Alkylamines and Lidocaine in Water and in the Vapor Phase**

*Eduardo A. Ribeiro^{a,b} and Vanderlei G. Machado^{*a}*



Three phenolic imines were used as chromogenic chemosensors to detect alkylamines in water. The system allows the detection of vapors of alkylamines and quantification of lidocaine in water.

<https://dx.doi.org/10.21577/0103-505326.20210089>

Chromogenic Chemosensors Based on Phenolic Imines for the Detection of Alkylamines and Lidocaine in Water and in the Vapor Phase

Eduardo A. Ribeiro^{a,b} and Vanderlei G. Machado^{✉*,a}

^a*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), 88040-900 Florianópolis-SC, Brazil*

^b*Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), 88813-600 Criciúma-SC, Brazil*

Three imines comprised of 5-nitrothiophen-2-yl as electron-accepting and phenols as electron-donating groups were synthesized and used as chromogenic chemosensors to detect alkylamines. The compounds are colorless in water, but their deprotonation by the alkylamines generates the corresponding colored phenolates, which can be used to detect those analytes. The addition of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) causes bathochromic shift of the perichromic band of the phenolates, indicating that the compounds are transferred into the micelles. In addition, CTAB lowers the pK_a of phenols and increases the stability of the phenolates, improving their performance as chemosensors. Applications were prospected with the chromogenic chemosensors adsorbed on strip papers to detect alkylamines in water and in the vapor phase. The compounds were also used in solution for the quantification of lidocaine in water. Thus, the versatility of the compounds studied allows to think about applications in industrial, environmental, and pharmaceutical areas.

Keywords: amines, chromogenic chemosensors, perichromism, vapochromism, volatile organic compounds, lidocaine

Introduction

Amines are among the most important neutral target analytes in terms of naked eye and quantitative detection. This is due to their roles in chemical, biochemical, and industrial processes.¹ For instance, the amino functional group is present in amino acids, which are the building blocks for the formation of protein chains. The biogenic amines, which are produced from the enzymatic decarboxylation of amino acids or in amination and transamination processes, are important for the evaluation of food quality.^{2,3} The degradation of fish and meat releases volatile amines. Many pharmaceutical drugs have amino substituents in their molecular structures. For instance, lidocaine has a tertiary amino group in its molecular structure, being one of the most utilized local anesthetics.⁴⁻⁷

The literature presents different methods of detection/quantification of amines, such as gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)⁸⁻¹⁰ and high-performance liquid chromatography (HPLC).^{11,12} Although these methods are recognized for their sensitivity and efficiency, they

have disadvantages, such as their availability, difficulties in their operation, high cost, and the analyses are time-consuming and laborious. The design of molecular and supramolecular optical devices for the detection of neutral analytes has recently been gaining importance.¹³⁻²¹ The detection of amines with the use of molecular and supramolecular devices has been intensively explored due to their simplicity, reliability, precision, and low cost.²²⁻³²

Thus, the design of chemosensors for the detection of amines is important for planning low cost and simple assays to verify the purity of chemical compounds, for setting up tests for clinical diagnostics, for monitoring levels of environmental pollutants, and to perform the quality control of foods and drugs. In this sense, the search for simple chromogenic chemosensors for the detection of amines in a purely aqueous medium represents a very important challenge.³³

A very interesting application for the chemosensors can be observed when exposed to vapors of volatile organic compounds (VOCs).³⁴⁻³⁸ These vapochromic systems in contact with VOCs change their optical properties, indicating the presence of the organic analyte. This strategy has been studied and aimed at vapors that are toxic or harmful to human health.

*e-mail: vanderlei.machado@ufsc.br

Merocyanines and merocyanine-like dyes are heterocyclic compounds recognized by their perichromic properties,³⁹⁻⁴¹ which have been utilized in recent years in the design of many detection optical devices. Classical examples of these compounds are provided by the pyridinium *N*-phenolate betaine dye **1** (Figure 1), better known as Reichardt's dye,^{40,42} and Brooker's merocyanine (**2**).⁴³ These and other perichromic dyes are capable to probe very small changes in their microenvironment, in the form of visually perceptible color changes, making them potentially attractive to be utilized in strategies for the detection of several analytes.^{42,44} These compounds can be utilized directly in solution (organic or aqueous medium)^{42,44} or associated with different materials, such as silica,⁴⁵ polymers,⁴⁶⁻⁵² hydrophobic porous membranes,^{53,54} polystyrene resins,^{55,56} organically modified silicas,^{57,58} mesoporous silica,^{59,60} glass previously treated with silanizing agents,^{61,62} and ionic liquids.⁶³

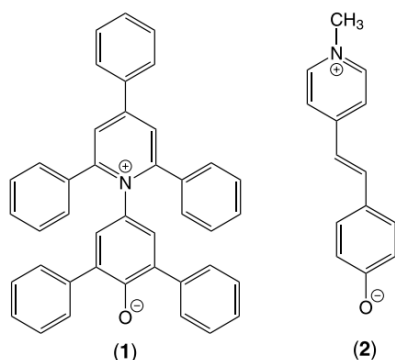


Figure 1. Molecular structures of dyes **1** and **2**.

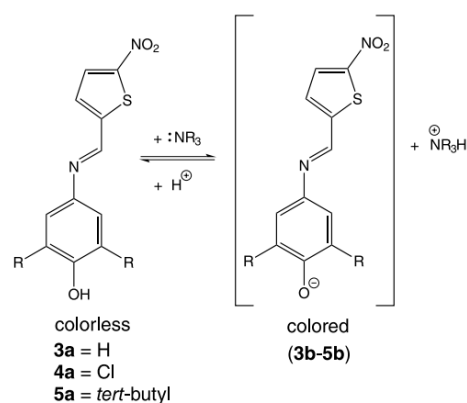
A very simple strategy to be designed for the detection of analytes using perichromic dyes involves the use of the protonated form of the dye, which is colorless, in solution^{44,64-68} or anchored/adsorbed in a polymeric matrix.^{49,50,56} If the system is brought into contact with an analyte that is sufficiently basic to cause the detection unit to deprotonate, the dye is generated. The appearance of color indicates the presence of the analyte in the medium, which can be visually detected and quantified. This strategy is based on the rationalization of Steiner that all hydrogen bonds (HBs) can be seen as occurring through incipient proton-transfer processes and in the case of strong HBs these processes are in a very advanced stage.⁶⁹

These observations led us to investigate whether it would be possible to use the same systems for the detection of amines in solution. Thus, the protonated form of compounds **1** and **2** were investigated in organic solvents (dichloromethane, acetonitrile, and dimethyl sulfoxide (DMSO)).⁷⁰ The two compounds were capable to detect

alkylated amines in the solvents, while aromatic amines did not cause any effect. The level of interaction of the protonated dyes with the amines revealed to be dependent on the basicity of the amine, on the molecular structure of the dye, and on the medium.⁷⁰ However, these systems could not be utilized in the investigation of amines in aqueous solution, due to practical problems related to the low solubility of the compounds used and to the fact that the acidity-basicity of the species involved does not show compatibility in those experimental conditions.

Thus, the research for compounds exhibiting better solubility in water and with compatible acidity to be deprotonated by the amines represents an interesting challenge for the development of detection strategies for those analytes in aqueous medium. In this sense, we have studied the solvatochromism of some families of merocyanine-like dyes.^{71,72} Some of these compounds are imine dyes comprised of 5-nitrothiophen-2-yl as electron acceptor and phenolate as electron donor group.⁷¹ These compounds are soluble in water and the acidity of their protonated form can be tuned by the insertion of substituents at the phenolate moiety.

Herein we describe the synthesis of compounds **3a-5a** (Scheme 1) and their use as chromogenic chemosensors for the detection of alkylamines in water. The rationale here is consider that compounds **3a-5a** are colorless in water, but their deprotonation by basic amines generates the corresponding colored species **3b-5b**, which can be used to detect those analytes. The differences in the use of this strategy in water in the absence and presence of a cationic surfactant were investigated. All findings were explained here in the light of a model that considers the molecular structure of the chemosensor, the micropolarity of the medium, and the basicity of the amine. Applications were prospected with the use of the chromogenic chemosensors adsorbed on strip papers in the detection of alkylamines in



Scheme 1. Molecular structures of compounds **3a-5a**, colorless in solution, and their deprotonation to generate the colored forms **3b-5b**.

vapor phase and in water, and in solution for the detection of lidocaine in water.

Experimental

Materials

All reagents were analytically pure and were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) and Vetec (Duque de Caxias, Brazil). The amines (*n*-butylamine (BTA), diethylamine (DEA), triethylamine (TEA), aniline (ANI), *N*-methylaniline (NMA), and *N,N*-dimethylaniline (NNDA)) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA), and distilled twice immediately before use. Lidocaine (pharmaceutical standard, > 99%) was purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Commercial lidocaine hydrochloride, at a 20 mg mL⁻¹ solution, stored in a 5 mL ampoule, and without the presence of vasoconstrictor, was obtained from Hypofarma (Ribeirão das Neves, Brazil). Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) was purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Ethanol (Honeywell, HPLC grade, Muskegon, USA) and acetone (Synth, Diadema, Brazil) were purified according to the procedure described in the literature^{73,74} and were stored on molecular sieves (4 Å, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA). Water used for all measurements was deionized, boiled, and bubbled with nitrogen and kept in a nitrogen atmosphere to avoid the presence of carbon dioxide.

Methods

The UV-Vis studies were performed using an Agilent Technologies Cary 60 and a Hewlett Packard 8452A diode array UV-Vis spectrophotometers (Palo Alto, USA). The temperature was kept at 25.0 °C in the cuvette in all measurements by coupling a thermostated water bath (MicroQuimica, model MQBTC 99-29, Palhoça, Brazil). Quartz cuvettes with 1 cm of optical path were used, being closed with a rubber septum, which was used to avoid contamination with CO₂.

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded with 200 MHz Bruker AC-200F and with 400 MHz Bruker Avance 400 spectrometers (Massachusetts, USA). Chemical shifts were recorded in ppm with the solvent resonance as the internal standard and data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet), integration, and coupling constants (Hz). Infrared (IR) spectra were obtained with an FT Varian 3100 spectrometer (Palo Alto, USA), by using KBr pellets. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a Bruker OTOF-Q II 10243 electrospray ionization-quadrupole time-of-flight

mass spectrometer (HR ESI-MS QTOF). The melting points were determined by means of differential scanning calorimetry (DSC) analysis, by using a Shimadzu DSC-50 apparatus (Oregon, USA). The samples were dried under vacuum for 24 h before analysis.

The determinations of p*K*_a values were performed at 25.0 ± 0.1 °C using a Kasvi bench pH meter, model K38-2014B (São José dos Pinhais, Brazil), with a combined glass electrode. The measurements were performed using buffer solutions, previously prepared, according to the p*K*_a of each compound.

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) measurements were performed using a LCMS-2020 single quadrupole liquid chromatography mass Shimadzu apparatus (Oregon, USA), with a Phenomenex C18 column (particle size = 5 μm; internal diameter = 4.6 mm; length = 150 mm). The sample of the compound was prepared in acetonitrile. The eluent used was an acetonitrile:water mixture (4:1; vol/vol) containing formic acid (1%), in a flow rate of 0.2 mL min⁻¹, and a column temperature of 27 °C.

Synthesis of the compounds

Compounds **3a** and **4a** were synthesized according with a previously described procedure.⁷¹ 4-Amino-2,6-di-*tert*-butylphenol was prepared in two steps. Firstly 2,6-di-*tert*-butylbenzo-1,4-quinone-4-oxime was prepared, according with Kharasch and Joshi,⁷⁵ which was further reduced, following the procedure of Uliana *et al.*,⁷⁶ to obtain the desired amine.

(*E*)-2,6-Di-*tert*-butyl-4-(((5-nitrothiophen-2-yl)methylene)amino)phenol (**5a**)

5-Nitrothiophene-2-carboxaldehyde (0.04 g, 0.25 mmol), 4-amino-2,6-di-*tert*-butylphenol (0.05 g, 0.25 mmol), and ethanol (5 mL) were placed in a round-bottomed flask and 2 drops of glacial acetic acid were added. The reaction mixture was refluxed at 70 °C for 2 h. After the end of the period of reaction, the system was cooled to room temperature and the precipitate formed was filtered. The obtained solid was recrystallized from *n*-hexane. The filtrate was washed with ice-cold *n*-hexane. Brown solid; yield 66%; mp obtained 178.1 °C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹ 3627 (OH_{free}), 3400 (OH), 3090, 2961 (CH), 1615 (C=N), 1497 (C=C), 1335 (CH₃), 1229 (C-O), 1146 (Ar-H), 889 (C=C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 5.37 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, *J* 4.4 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* 4.4 Hz), 8.55 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 149.9, 147.7, 141.4, 137.1, 128.8, 128.4,

118.7, 118.7, 77.5, 77.2, 76.8, 34.7, 30.4; HRMS (ESI, TOF) m/z , calcd. for $C_{19}H_{25}N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 361.1580, found: 361.1578.

Influence of CTAB on the studied systems

Firstly, a stock solution of CTAB (2.0×10^{-2} mol L⁻¹) in water was prepared. In a quartz cuvette, sealed with a rubber septum, 2 mL of a previously prepared solution containing both the chemosensor (4.0×10^{-5} mol L⁻¹) and BTA (4.0×10^{-4} mol L⁻¹) were placed. Then, increasing volumes of the CTAB stock solution were added to the cuvette with a microsyringe, until no changes in the Vis spectrum were verified. The absorbances in their maximum wavelength (λ_{max}) values for each experiment were plotted as a function of the concentration of CTAB.

Determination of pK_a values

A stock solution for each compound (**3a-5a**) was prepared at a concentration of 2.0×10^{-3} mol L⁻¹ in anhydrous acetone. Aliquots of these solutions were transferred to glass vials. The concentrations of these aliquots corresponded to 5.0×10^{-5} mol L⁻¹. Afterwards, distilled water at different pH values was added. The different pH values (3.0-13.5) were adjusted by dripping KOH or HCl solutions (0.1 mol L⁻¹ and/or 1.0 mol L⁻¹). The UV-Vis spectra were recorded at 25.0 °C for each solution at different pH values. The absorbance values in λ_{max} values for each experiment were plotted as a function of pH. With the application of a sigmoidal equation, the inflection point allowed collecting the pK_a values for each compound. In micellar systems, the pK_a values of the compounds were determined based on the same procedure already described, using CTAB at a concentration of 1.0×10^{-3} mol L⁻¹.

Self-aggregation assays

Studies were carried out observing the influence of the concentration of compounds **3a-5a** on the absorbance values at the wavelength maxima. Solutions of the compound (2.0×10^{-3} mol L⁻¹) in anhydrous acetone were prepared. Then, in a cuvette sealed with a rubber septum, 2.0 mL of distilled water were added and then BTA to a concentration of 5.0×10^{-3} mol L⁻¹. With the aid of a microsyringe, small volumes of the stock solution of the compound were added, generating a new spectrophotometric reading with each addition. The absorbance values corresponding to the maximum wavelengths in each solvent were collected and used to perform absorbance plots as a function of the

concentration of the compound. BTA in excess was added to ensure that the total concentration of the compound present in the medium was in the deprotonated form (**3b-5b**).

Study of the compounds as chromogenic chemosensors

Initially, a stock solution of each compound (**3a-5a**) was prepared in anhydrous acetone at a concentration of 2.0×10^{-3} mol L⁻¹. The same procedure was performed for the preparation of the stock solution of the different amines, but with a concentration of 3.0×10^{-2} mol L⁻¹. Then, aliquots of the stock solution of the compound were transferred to different volumetric flasks partially filled with water. After homogenizing the system, an aliquot of the stock solution of each amine was transferred to the flasks. The contents of the flasks were again homogenized, and the volumes were completed with water. The concentrations in the volumetric flasks were 5.0×10^{-5} mol L⁻¹ for the chemosensors and 5.0×10^{-4} mol L⁻¹ for the amines. Subsequently, the digital images of the solutions were made and the UV-Vis spectra were collected at 25.0 °C. The same procedure was followed for the studies containing CTAB, utilizing water in the stock solutions with c (surfactant) = 1.0×10^{-3} mol L⁻¹.

Stability of the compounds in aqueous and micellar medium

Firstly, a stock solution of the chemosensors at a concentration of 2.0×10^{-3} mol L⁻¹ in anhydrous acetone was prepared. In parallel, an aqueous solution of BTA (2.0×10^{-4} mol L⁻¹) was prepared. Then, 2 mL of the aqueous solution containing the amine were transferred to a quartz cuvette, which was properly sealed with a rubber septum. The cuvette was inserted into the spectrophotometer and a few minutes were waited until the thermal equilibrium had been reached.

An aliquot of the stock solution of the chemosensor was transferred to the cuvette, and the concentration of the compound in the cuvette was 4.0×10^{-5} mol L⁻¹. Then, several UV-Vis spectra were made at 25.0 °C during time intervals and the absorbance values were recorded at λ_{max} . The proportions between the compounds and the amine were kept constant in all stability tests. The micellar tests were carried out using the same procedure described above, but the water was replaced by an aqueous CTAB solution with a concentration of 1.0×10^{-3} mol L⁻¹.

Spectrophotometric titrations

The titration experiments were carried out at 25.0 °C with the amines that changed the color of the solutions of the compounds. Firstly, a stock solution of each compound

and another of the amine were prepared in anhydrous acetone. An aliquot of the stock solution of compound was used to prepare a diluted solution in an aqueous medium with a concentration on the order of $5.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Then, 2 mL were transferred to a quartz cuvette closed with a rubber septum and sealed with parafilm. Increasing volumes of the amine stock solution were then added repeatedly to the system, until no changes occurred in the absorbances at the λ_{max} corresponding to the deprotonated compounds. In the experiments with a surfactant, water was replaced by a stock solution containing CTAB ($c = 1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). In micellar systems, UV-Vis spectra were collected more than once to ensure that the system was in equilibrium.

The collected data were used to plot the titration curves with absorbance as a function of the concentration of the amine or anion.

Determination of equilibrium constants and stoichiometries

The equilibrium constants (K_{11} , K_{12} , and K_{13}) of compounds **3a-5a** with the amines were obtained using the mathematical model of Connors⁷⁷ through linear and non-linear regressions using the Origin 6.1[®] software.⁷⁸

Equations 1-3 were used to determine the equilibrium constants K_{11} , K_{12} , and K_{13} for the systems in which complexes were formed with stoichiometries 1:1, 1:2, and both 1:2 and 1:3 between the chemosensor and the amine, respectively.^{67,79}

$$\text{Abs} = \frac{\text{Abs}_0 + K_{11}c(\text{amine})}{1 + K_{11}(\text{amine})} \quad (1)$$

$$\text{Abs} = \frac{\text{Abs}_0 + \text{Abs}_{12}K_{12}(c(\text{amine}))^2}{1 + \text{Abs}_{12}K_{12}(c(\text{amine}))^2} \quad (2)$$

$$\text{Abs} = \frac{\text{Abs}_0 + \text{Abs}_{12}K_{12}(c(\text{amine}))^2 + \text{Abs}_{13}K_{12}K_{13}(c(\text{amine}))^3}{1 + K_{12}(c(\text{amine}))^2 + K_{12}K_{13}(c(\text{amine}))^3} \quad (3)$$

In these equations, Abs is the absorbance value after each addition of the amine, Abs_0 is the initial absorbance without the addition of the amine, Abs_{12} is the maximum absorbances obtained considering the interaction of 1 equiv of the compound for every 2 equiv of the amine, Abs_{13} is the maximum absorbances obtained considering the interaction of 1 equiv of the compound for every 3 equiv of the amine, and $c(\text{amine})$ corresponds to the concentration of the amine after each addition.

Job's method was also employed. Several volumes (0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 mL) of the solution of the compound ($4.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) were

placed in 5 mL volumetric flasks. The volume of each flask was completed with the corresponding amine solution ($4.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) and the solutions were homogenized. The UV-Vis spectra were collected at 25.0 °C and the absorbances were collected at λ_{max} corresponding to the dyes (**3b-5b**). Finally, the absorbance values were plotted as a function of the mole fraction of the amine.

Limits of detection and quantification

The linear segment obtained on the titration curve of each compound was used to calculate the LOD (limit of detection) and LOQ (limit of quantification) values. The procedure described in the literature⁸⁰⁻⁸² was applied, using equations 4 and 5.

$$\text{LOD} = 3 \times \text{Sb}_1/S \quad (4)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \text{Sb}_1/S \quad (5)$$

where Sb_1 represents the standard deviation of the blank solution and S is the slope of the calibration curve.

Tests with solid support

Symmetrical strips of Whatman[®] quantitative filter papers were cut out. The strips were dipped for 5 s in a previously prepared solution of compound **3a** ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) in anhydrous acetone. After the evaporation of the solvent, the strips were immersed in aqueous solutions containing different concentrations of BTA.

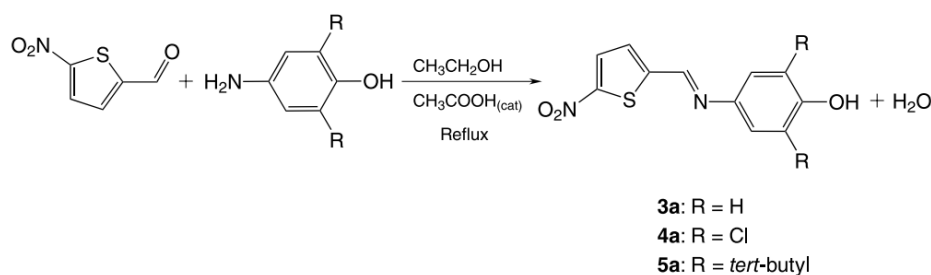
Detection of amines in the vapor phase

Glass vials were washed and dried under vacuum for 24 h. The previously prepared paper strips were placed inside the glass vials, which were immediately closed with a rubber septum. An argon (99.99%) flow was passed through each system for 20 s and different amounts of BTA were cautiously placed at the wall of the vials, with the aid of a microsyringe. The ratio between the amount of BTA and the volume of each vial was used to determinate the amine concentrations.

Assays with lidocaine

The assays with lidocaine were performed according to the procedures described above. The concentration of lidocaine in the stock solutions was $3.0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$.

For the assays using commercial lidocaine hydrochloride in solution the drug was neutralized using sodium



Scheme 2. Route for the synthesis of compounds **3a-5a**.

bicarbonate. Then, the aqueous solution was extracted with dichloromethane for three times. The extracts were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate, and the organic solvent was evaporated.

Results and Discussion

Synthesis of the compounds

Compounds **3a-5a** were synthesized as shown in Scheme 2, using a methodology described by Stock *et al.*,⁸³ through the condensation of 5-nitro-2-thiophenecarboxaldehyde with the corresponding amine in ethanol as the solvent and in the presence of acetic acid as the catalyst. Compounds **3a** and **4a** had already been synthesized and characterized by de Melo *et al.*⁷¹ Compound **5a** is a novel compound and was characterized using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS, and DSC techniques (Figures S3-S7, Supplementary Information (SI) section).

Interaction of the chemosensors with the amines

Figure 2 shows photographs for the solutions of compounds **3a-5a** in water in the absence and presence of aliphatic and aromatic amines. Only the alkylamines (BTA, DEA, and TEA) changed the color of the solutions of **3a** and **4a**, from colorless or pale yellow to red, while no color changes were verified for the solutions of **5a** with the addition of the amines. The UV-Vis spectra of the solutions were obtained, revealing that the colored species correspond to the deprotonated species **3b** and **4b** (Figures S8-S10,

SI section). Table 1 displays the λ_{\max} and the molar absorptivity coefficient (ϵ_{\max}) values for dyes **3b-5b** in water. For instance, compound **3b** has $\lambda_{\max} = 490$ nm and $\epsilon_{\max} = (1.804 \pm 0.006) \times 10^4$ L mol⁻¹ cm⁻¹ and dye **5b** has

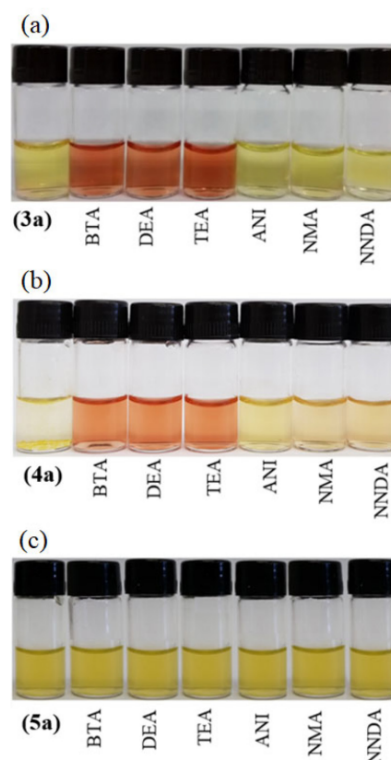


Figure 2. Solutions of compounds **3a** (a), **4a** (b), and **5a** (c) in water in the absence and after the addition of amines at 25.0 °C. The concentration of the amines was 2.0×10^{-4} mol L⁻¹.

Table 1. Values of λ_{\max} and ϵ_{\max} for dyes **3b-5b** in water at 25.0 °C in the absence and presence of CTAB (1.0×10^{-3} mol L⁻¹)

Compound	Water		Aqueous CTAB solution		$\Delta\lambda_{\max}^a$ / nm
	λ_{\max} / nm	ϵ_{\max} / (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} / nm	ϵ_{\max} / (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	
3b	490	$(1.804 \pm 0.006) \times 10^4$	515	$(1.833 \pm 0.001) \times 10^4$	+25
4b	480	$(1.719 \pm 0.003) \times 10^4$	508	$(1.415 \pm 0.012) \times 10^4$	+28
5b	615	$(1.774 \pm 0.012) \times 10^4$	668	$(1.785 \pm 0.001) \times 10^4$	+53

^a $\Delta\lambda_{\max} = \lambda_{\max}$ (aqueous CTAB solution) - λ_{\max} (water). CTAB: cetyltrimethylammonium bromide; λ_{\max} : maximum wavelength; ϵ_{\max} : molar absorptivity coefficient.

$\lambda_{\max} = 615 \text{ nm}$ and $\varepsilon_{\max} = (1.774 \pm 0.012) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Figures S11-S16, SI section), while **3a** and **5a** have λ_{\max} of 405 and 430 nm.

Compounds **3a-5a** act as chemosensors according to the acid-base strategy, therefore being sensitive to the pH of the medium in which the analyte is found. The use of these chemosensors in water will depend on the pH of the medium, in the absence of the amine, being below the pK_a of the compounds in the protonated form. Thus, it is crucial to determine the pK_a of each compound to define its range of action in solution. Table 2 displays the pK_a values for compounds **3a-5a** (Figures S17-S22, SI section). The pK_a value of **3a** in water is 9.12 ± 0.01 , while for dye **4a** the pK_a is lowered to 5.91 ± 0.01 , which is expected due to the presence of the chloro electron-withdrawing substituents. The presence of the *tert*-butyl groups, which are electron-donating substituents, increases the pK_a value to 12.25 ± 0.02 .

Table 2. Values of pK_a determined for compounds **3a-5a** in water at 25.0 °C in the absence and presence of CTAB

Compound	pK_a (without CTAB)	pK_a (with CTAB) ^a
3a	9.12 ± 0.01	8.57 ± 0.01
4a	5.91 ± 0.01	4.40 ± 0.01
5a	12.25 ± 0.02	10.08 ± 0.04

^ac (surfactant) = $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. CTAB: cetyltrimethylammonium bromide.

We verified previously that the pK_a of phenolic chemosensors is lowered with the addition of CTAB as surfactant above its critical micellar concentration (CMC).^{68,84} The CMC of CTAB in water is $9.8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ⁸⁵ and the concentration of surfactant used in the experiments was $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Table 2 shows that in micellar medium the pK_a values of all compounds studied were lowered. For instance, the pK_a of **3a** was lowered from 9.12 to 8.57, while compound **5a** had its pK_a lowered from 12.25 to 10.08.

The results obtained agree with data from the literature of pK_a values in water of different compounds, such as amines and phenols, in the presence of cationic surfactants.^{68,84,86-88} The changes in the pK_a values for the compounds in the presence of CTAB is explained by the influence of the micelle surface potential.⁸⁶ Another aspect to be pointed out is related to the reduction of the difference in free energy between the acid form of the compound and its conjugate base in the micelle.⁸⁸ Thus, the association of the chemosensor with the cationic micelle leads to a decrease in the free energy of the conjugate base in comparison with the free energy of the compound in its phenolic form, considering that the

anionic form is more polarizable and that it is interacting firmly with the positively charged groups of the surfactant molecules.⁸⁸

Another aspect to be considered is that species **3b-5b** are perichromic,⁷¹ exhibiting reverse solvatochromism. For example, for **3b**, changing from water to aqueous CTAB solution, a bathochromic shift from 490 to 515 nm occurs (Table 1), which corresponds to a shift of +25 nm. Comparing the results with those obtained by de Melo *et al.*,⁷¹ this would correspond to leaving water and going to a less polar microenvironment, which is situated between methanol and ethanol (493.8 and 524.6 nm, respectively). For compound **5b**, the value of λ_{\max} changes from 615 nm in water to 668 nm in aqueous CTAB solution. This then tells us that the compound must be incorporated inside the micelle. Moreover, the analysis of the UV-Vis spectra shows very clean, not enlarged bands, which suggest the incorporation of practically all the dye molecules inside the CTAB micelles.

The results obtained suggest that the reactivity of the compounds could be modified in a medium containing surfactant. Figure 3 exhibits photographs for the solutions of the chemosensors in aqueous CTAB solution. Data show that the solutions of **3a** are pale yellow in the absence and in the presence of the aromatic amines but are pale ruby in the presence of the alkyl amines. Differently from it was verified in purely aqueous medium, **4a** is colored even in absence of the amine. It means that the compound in

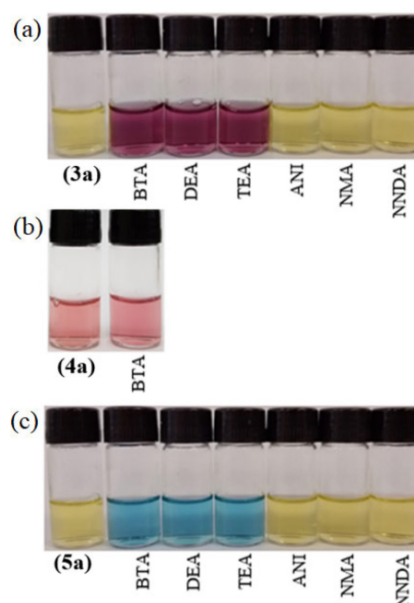


Figure 3. Solutions of compounds **3a** (a), **4a** (b), and **5a** (c) in aqueous CTAB solution in the absence and after the addition of aliphatic and aromatic amines at 25.0 °C. The concentrations of the amines and CTAB were 2.0×10^{-4} and $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, respectively.

CTAB medium is sufficiently acidic to be predominantly in the deprotonated form (see also Figure S23, SI section). Thus, the use of compound **4a** as chemosensor in this medium should be discarded. Other interesting result is that compound **5a**, pale yellow in aqueous CTAB solution, now is deprotonated if the alkylamines are added, generating blue colored solutions of **5b**. These observations are a result of the changes in the pK_a values of the compounds with the use of CTAB above its CMC.

Some experiments were performed to verify the stability of the compounds in water at pH = 7.0 and 25.0 °C in the absence and presence of CTAB. The tests showed that for compound **4b** the UV-Vis spectrum underwent little change as a function of time, which reflects the maintenance of color in the system (Figure S24, SI section). However, for compound **3b**, the absorbance value at 490 nm starts to decrease after 200 s, indicating the hydrolysis of the imine, thus showing the superior stability of imines replaced with chlorine substituent. Layer reported greater stability for imines replaced with electron withdrawing substituents when compared to electron donor groups.⁸⁹ The addition of CTAB caused an important influence on the stability of **3b**, as no changes in the λ_{max} at 515 nm were observed over an interval of 1800 s (Figure S25, SI section). Consequently,

micelles can contribute to reduce the reactivity of the imine group in the compounds, increasing the stability of these species in an aqueous medium. Thus, the surfactant could contribute by increasing the stability of the compounds and causing a decrease in the degradation of **3b** in water.

Figure 4a shows UV-Vis spectra of **3a** in the absence and presence of amines in aqueous CTAB solution. Compound **3a** exhibits a band with maximum at 410 nm. This band disappears if the alkylamines are added to the system, simultaneously with the appearance of other band with λ_{max} = 515 nm, being the latter related to the generation of **3b** species. The influence of the addition of the alkylamines on the UV-Vis spectrum of **5a** is shown in Figure 4b. The band with λ_{max} = 430 nm, associated with the protonated species is changed to other band with maximum at 668 nm related to **5b** species. Figures 4c and 4d show the relative absorbances for the appearance of the deprotonated compounds (**3b** and **5b**) after the addition of the amines on the solutions of the chemosensors, being verified that only the alkylamines deprotonate the compounds.

Figure 5a compares the pK_a values of **3a-5a** in water with those of the protonated amines used in this paper (Table S1, SI section).^{90,91} Data show that the protonated aromatic amines have pK_a values between 4.58-5.06, meaning that

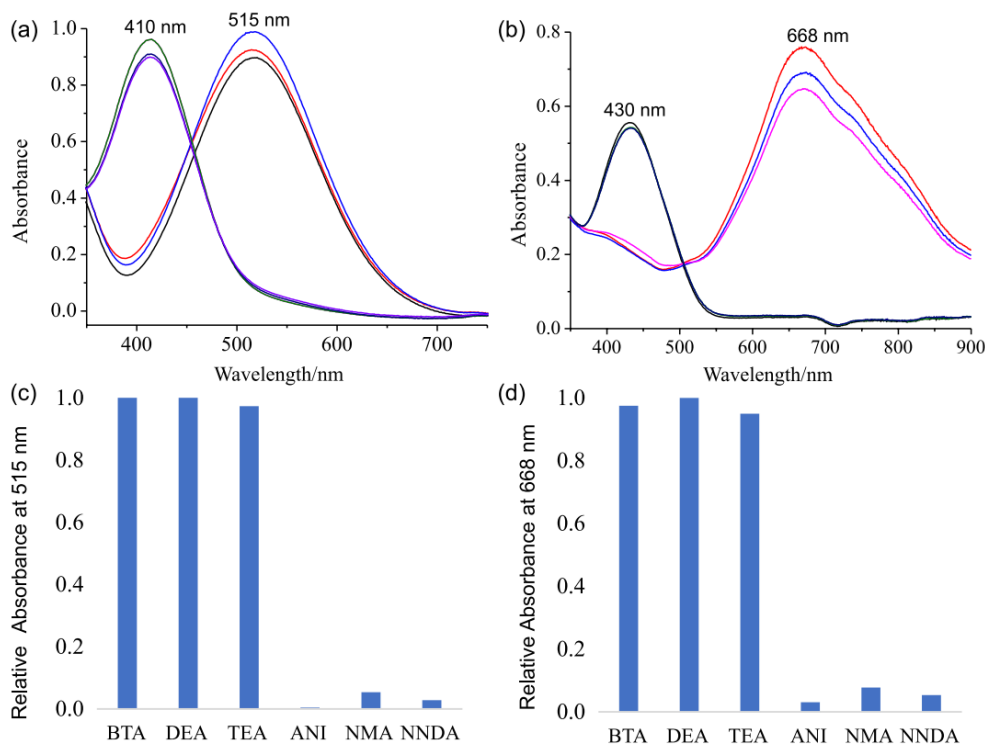


Figure 4. UV-Vis spectra for the aqueous solutions of **3a** (a) and **5a** (b) at 25.0 °C containing BTA, DEA, TEA, ANI, NMA, and NNDA. (c), (d) Corresponding relative absorbances at 515 and 668 nm for the appearance of **3b** and **5b**, respectively. The concentrations of the chemosensors and amines were 4.0×10^{-5} and 2.0×10^{-4} mol L⁻¹, respectively, and of CTAB was 1.0×10^{-3} mol L⁻¹.

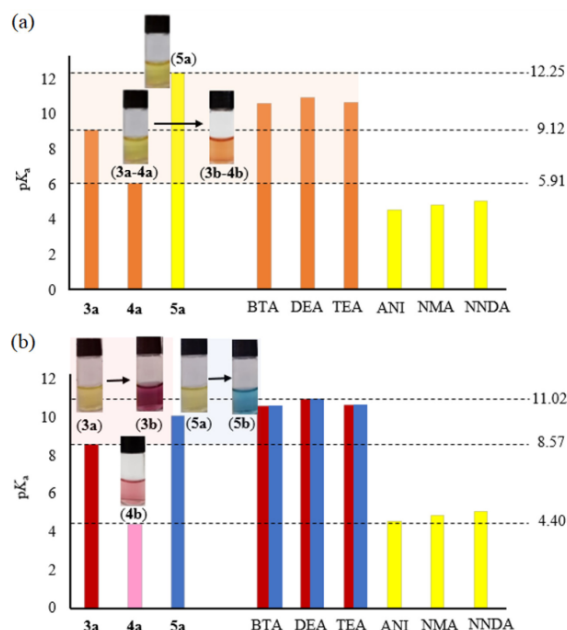


Figure 5. Values of pK_a at 25.0 °C of compounds **3a-5a** in (a) water and in (b) aqueous CTAB solution and comparison with the pK_a values of the protonated aliphatic and aromatic amines.

these amines are not sufficiently basic to deprotonate the chemosensors. However, the protonated alkylamines exhibit pK_a values between 10.59 and 10.98, being sufficiently basic to deprotonate **3a** and **4a**. Compound **5a** is not sufficiently acid to be deprotonated by the amines in these experimental conditions. On the other hand, in micellar medium (Figure 5b), **4b** is the predominant species even in the absence of the amines. The lowering in the pK_a of **5a** makes the compound able to act as chemosensor for the aliphatic amines in micellar medium. In these conditions, **3a** is also deprotonated by the aliphatic amines.

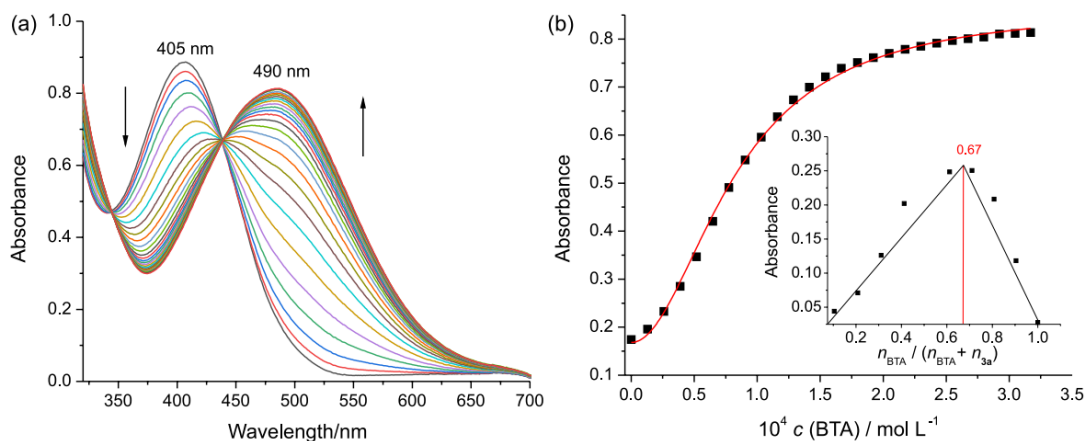


Figure 6. (a) UV-Vis spectra at 25.0 °C showing the behavior of **3a** ($4.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in water with the addition of increasing amounts of BTA and the corresponding titration curve (b). The final concentration of BTA was $3.17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ and the absorbance values were collected at 490 nm. The inset displays a Job plot for **3a** and the amine.

Titration of the chemosensors with the amines

The influence of the alkylamines on the UV-Vis spectra of the chemosensors in water and in aqueous CTAB solution was studied. These data allowed to obtain the equilibrium constants, which were used to understand the level of interaction of the chemosensors with the amines. Figure 6a shows UV-Vis spectra related to the titration of **3a** in water with increasing amounts of BTA. Data show that the amine addition led to a reduction in the absorbance values of the band with $\lambda_{\text{max}} = 405 \text{ nm}$ simultaneously with an increase in the absorbances of the band with a maximum of 490 nm. The bands at λ_{max} values of 405 and 490 nm are related to the protonated and non-protonated forms of the compound, respectively, and an isosbestic point occurs at 438 nm, suggesting an equilibrium between the two species. Figure 6b exhibits the corresponding titration curve, in the form of a plot of the absorbance values at $\lambda_{\text{max}} = 490 \text{ nm}$ as a function of $c(\text{BTA})$. The Job plot was obtained for **3a** and BTA (inset in Figure 6b), suggesting a 1:2 chemosensor:amine stoichiometry. The sigmoid shape in the titration curve corroborates the stoichiometry verified in the Job experiment.

Figure 7a shows the UV-Vis spectra for the titration of **5a** with BTA in aqueous CTAB solution. The band with maximum at 432 nm, related with **5a**, decreased on the addition of BTA, with the simultaneous appearance of the band at $\lambda_{\text{max}} = 668 \text{ nm}$, related with the formation of deprotonated species **6b**. An isosbestic point was verified at 505 nm. The corresponding titration curve shown in Figure 7b exhibits a sigmoidal shape, suggesting a 1:2 chemosensor:amine stoichiometry. The Job plot (inset in Figure 7b) exhibited a maximum at 0.71, which is between 0.67 (1:2 stoichiometry) and 0.75 (1:3 stoichiometry). This

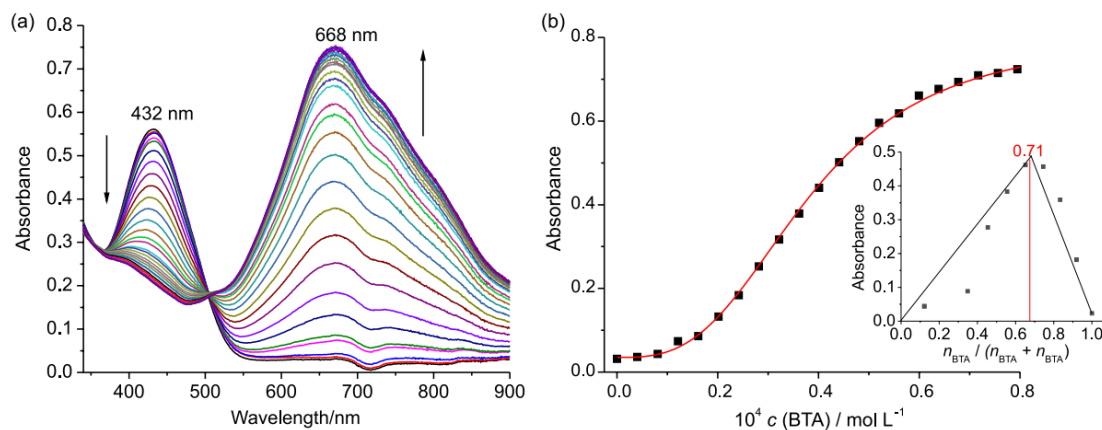


Figure 7. (a) UV-Vis spectra at 25.0 °C showing the behavior of **5a** (4.0×10^{-5} mol L $^{-1}$) in aqueous CTAB solution (1.0×10^{-3} mol L $^{-1}$) with the addition of increasing amounts of BTA. (b) Corresponding titration curve with BTA. The final concentration of BTA was 1.07×10^{-4} mol L $^{-1}$ and the absorbance values were collected at 668 nm. The inset displays a Job plot for **5a** and the amine.

suggests that the system is best represented as presenting 1:2 and 1:3 stoichiometries.

The trends verified in the titration curves shown in Figures 6 and 7 are typical for all titrations performed with **3a-5a** and the alkylamines in water and in aqueous CTAB solution (see also Figures S26-S38, SI section). The titration curves obtained allowed, with the use of equation 2, to calculate K_{12} values of **3a** and **4a** with the amines. The titration curves with **5a** in aqueous CTAB solution were fitted using equation 3, providing K_{12} and K_{13} values.

The results are given in Table 3 and show very good fits for all systems studied (standard deviation (SD) $< 9.818 \times 10^{-5}$). For instance, $K_{12} = (1.463 \pm 0.048) \times 10^8$ L 2 mol $^{-2}$ (determination coefficient (r^2) = 0.998 and SD = 5.02×10^{-3}) was obtained for **3a** with BTA in water while **5a** with the same amine in water/CTAB system provided $K_{12} = (8.959 \pm 0.219) \times 10^7$ L 2 mol $^{-2}$ and $K_{13} = (2.012 \pm 0.043) \times 10^5$ L 3 mol $^{-3}$ (r^2 = 0.997 and SD = 6.62×10^{-3}).

Scheme 3 summarizes the behavior of the chemosensors in the presence of the alkylamines, showing two possibilities. The alternative (a) indicates 2 equiv of amine to completely abstract the proton. This model is in consonance with several studies published by different research groups which have

investigated the influence of anionic species on chemosensors with an acidic H-atom in their molecular structure.^{67,70,79,84,92-94}

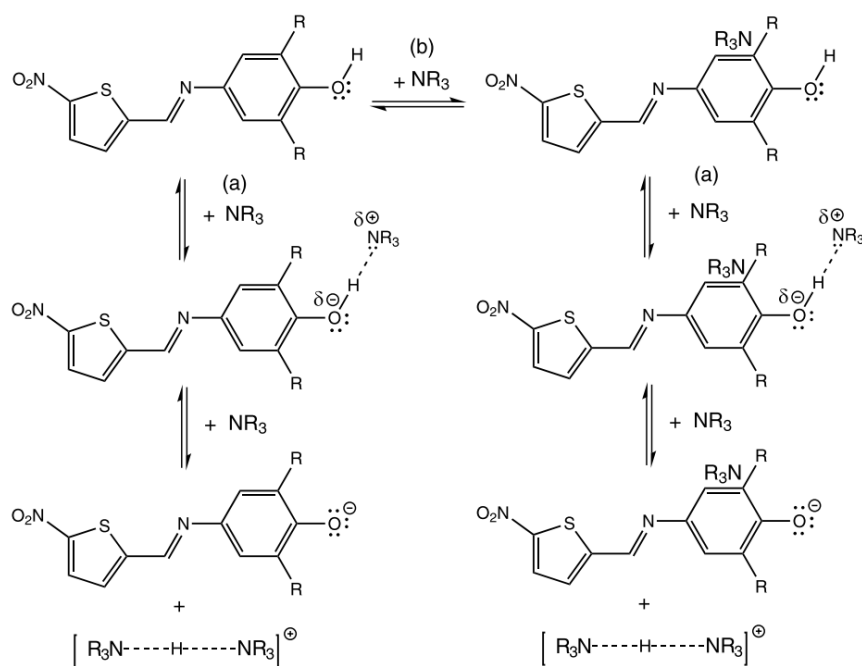
The abstraction of the proton with only 1 equiv of the amine requires a sufficiently strong base and a sufficiently acid chemosensor. However, 2 equiv of the amine (alternative (a)) may be required to deprotonate each equivalent of the chemosensor if the analyte is not a sufficiently strong base. Thus, the alternative (a) involves firstly 1 equiv of amine to interact with the phenolic moiety of the chemosensor through hydrogen bonding. This interaction weakens the O–H bond, and by adding a second equivalent of the amine the proton is abstracted, forming a $[R_3N^+ \cdots H \cdots NR_3]^+$ complex.

The titration curves of **5a** with the amines could be fitted only with the use of equation 3, suggesting that the amines can also interact with the chemosensor through the alternative (b). Compound **5a** is less acidic than compounds **3a** and **4a**. In addition, the compound has in its molecular structure lipophilic *tert*-butyl groups as substituents. Thus, the data suggest that, in addition to the CTAB's role in reducing the pK_a of **5a**, the first equivalent of the amine can interact with the phenolic moiety of the compound by hydrophobic effect. This interaction occurs previously to the addition of the 2 equiv of the amine required to the full abstraction of the proton.

Table 3. Values of equilibrium constants K_{12} for **3a-5a** and K_{13} for **5a** with the amines in water at 25.0 °C

Compound		BTA	DEA	TEA
3a	$K_{12} / (L^2 \text{ mol}^{-2})$	$(1.463 \pm 0.048) \times 10^8$	$(1.070 \pm 0.027) \times 10^8$	$(1.729 \pm 0.055) \times 10^8$
3a^a	$K_{12} / (L^2 \text{ mol}^{-2})$	$(1.162 \pm 0.050) \times 10^8$	$(1.173 \pm 0.049) \times 10^8$	$(8.511 \pm 0.262) \times 10^7$
4a	$K_{12} / (L^2 \text{ mol}^{-2})$	$(8.797 \pm 0.191) \times 10^8$	$(1.721 \pm 0.044) \times 10^8$	$(2.237 \pm 0.080) \times 10^8$
	$K_{12} / (L^2 \text{ mol}^{-2})$	$(8.959 \pm 0.219) \times 10^7$	$(1.240 \pm 0.279) \times 10^8$	$(1.844 \pm 0.325) \times 10^8$
5a^a	$K_{13} / (L^3 \text{ mol}^{-3})$	$(2.012 \pm 0.043) \times 10^5$	$(7.160 \pm 0.182) \times 10^4$	$(7.780 \pm 1.099) \times 10^4$

^aWith cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) 1.0×10^{-3} mol L $^{-1}$. BTA: *n*-butylamine; DEA: diethylamine; TEA: triethylamine.



Scheme 3. Proposed model for stoichiometries of the chemosensors with the amines in pure water and in aqueous CTAB solution. In (a) compounds **3a** and **4a** interact with the amines following a 1:2 chemosensor:amine stoichiometry while the 1:3 stoichiometry (b) occurs with **5a** in CTAB system in the presence of the alkylamines.

The titrations curves were used to estimate the values of LOD and LOQ for the systems (Table 4 and Figures S39-S53, SI section). The lowest LOD and LOQ values were obtained for compounds **3a** and **5a** in aqueous CTAB solution. For comparison, the values of LOD for the detection of BTA with **3a** were 2.36×10^{-6} and $6.89 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ in water and aqueous CTAB solution, respectively. The lowest value of LOD ($4.64 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$) was obtained for **5a** in the detection of BTA in aqueous CTAB solution. A compilation of LOD values for the detection of aliphatic amines in water using different techniques is shown in Table 5.^{10,11,95-102} The data show that the determinations obtained using the GC and HPLC techniques offer the lowest limits of detection, but the values reported here, using compounds **3a-5a**, are in general less than those obtained using other techniques. Thus, the results obtained here illustrate the interesting potential

for the application of these compounds considering the simplicity, versatility, and low cost of the technique used.

Applications

Compound **3a** was chosen to be used in three different applications involving detection of amines. Strips of Whatman® filter paper containing the compound were used for the analysis of BTA in water and in the form of vapor. Another potential application was the use of **3a** for the detection of lidocaine in water and for the quantification of lidocaine in a commercial sample.

Detection of vapors of amines

An assay was elaborated using paper strips containing **3a** to evaluate the potential of the system to act as

Table 4. Values of limit of detection (LOD) and quantification (LOQ) for compounds **3a-5a** with the amines in water at 25.0 °C

Compound	BTA		DEA		TEA	
	LOD / (mol L ⁻¹)	LOQ / (mol L ⁻¹)	LOD / (mol L ⁻¹)	LOQ / (mol L ⁻¹)	LOD / (mol L ⁻¹)	LOQ / (mol L ⁻¹)
3a	2.36×10^{-6}	7.88×10^{-6}	1.61×10^{-6}	5.36×10^{-6}	1.45×10^{-6}	4.18×10^{-6}
3a^a	6.89×10^{-7}	2.29×10^{-6}	5.29×10^{-7}	1.76×10^{-6}	6.27×10^{-7}	2.09×10^{-6}
4a	9.71×10^{-7}	3.23×10^{-6}	1.84×10^{-6}	6.54×10^{-6}	1.42×10^{-6}	4.75×10^{-6}
5a^a	7.00×10^{-7}	2.33×10^{-6}	6.99×10^{-7}	2.33×10^{-6}	5.08×10^{-7}	1.69×10^{-6}

^aWith cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. BTA: *n*-butylamine; DEA: diethylamine; TEA: triethylamine.

Table 5. Comparison between limits of detection (LOD) for the detection of aliphatic amines in water, obtained from the literature and for compounds **3a-5a**

Technique	LOD / (mol L ⁻¹)	Reference
HPLC	1.6×10^{-13}	95
GC-NPD ^a	7.7×10^{-11}	96
GC	9.0×10^{-11}	97
HPLC	6.8×10^{-9}	11
GC-MS	4.1×10^{-8}	10
Fluorescence	4.3×10^{-8} to 9.3×10^{-8}	32
Fluorescence	6.6×10^{-8}	98
UV-Vis spectrophotometry	1.0×10^{-7} to 1.0×10^{-6}	99
Electrophoresis	1.4×10^{-5} to 3.3×10^{-5}	100
UV-Vis spectrophotometry ^b	5.0×10^{-4} to 1.0×10^{-3}	101
Fluorescence	1.0×10^{-3}	102
3a and 4a (without CTAB)	9.71×10^{-7} - 2.36×10^{-6}	this work
3a and 5a (with CTAB)	5.08×10^{-7} - 7.00×10^{-7}	this work

^aGC with a nitrogen phosphorus detector; ^bamines in ionic liquids. HPLC: high performance liquid chromatography; GC: gas chromatography; GC-MS: gas chromatography mass spectrometry; CTAB: cetyltrimethylammonium bromide.

vapochromic chemosensors for the detection of amines. The strips were left in contact with the BTA vapors in a closed system. Figure 8 shows the images of the papers exposed to different concentrations of BTA. The strips containing **3a** had their color changed after the addition of BTA to the wall of the flask. The change in color of the paper allows to estimate concentrations of BTA vapors above 4.5×10^{-4} mol L⁻¹.

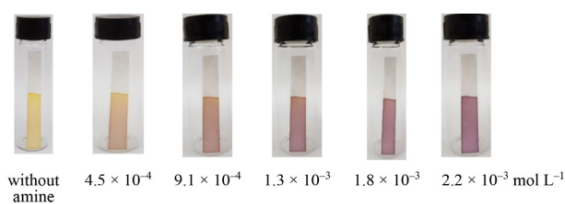


Figure 8. Photographs of test strips for **3a** in contact with vapors of BTA at different concentrations in argon atmosphere.

Detection of amines in water

The paper test strips containing **3a** were immersed in aqueous solutions containing BTA in different concentrations (Figure 9). The strips dipped in the solutions had their color changed, allowing qualitative detection of *c* (amine) > 1.0×10^{-4} mol L⁻¹. No leaching of the chemosensor from the paper to the solution was verified: the solution containing the amine remained colorless after the paper strip was dipped.

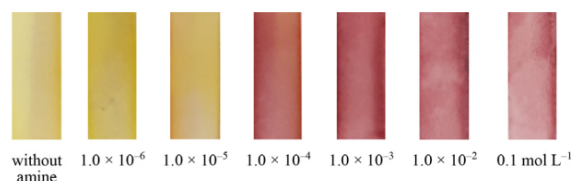


Figure 9. Photographs of test strips for **3a** in aqueous CTAB solution (1.0×10^{-3} mol L⁻¹) in the absence and presence of increasing amounts of BTA.

Detection of lidocaine

Figure 10 shows solutions of compound **3a** in the presence of lidocaine in water and in aqueous CTAB solution. The data show that lidocaine deprotonates **3a**, making the solutions colored, orange in water (Figure 10a) and pink in aqueous CTAB solution (Figure 10b).

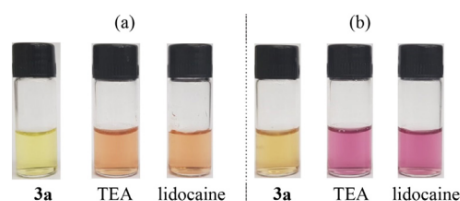


Figure 10. Solutions of **3a** (4.0×10^{-5} mol L⁻¹) in water in the absence (a) and presence of CTAB (1.0×10^{-3} mol L⁻¹) (b), without and after the addition of TEA and lidocaine at 25.0 °C, with *c* (TEA) = 2.0×10^{-4} mol L⁻¹ and *c* (lidocaine) = 3.0×10^{-3} mol L⁻¹.

Figure 11a shows UV-Vis spectra for the titration of **3a** in aqueous CTAB solution with increasing amounts of standard pharmaceutical lidocaine. The addition of the drug led to the reduction in the absorbances of the band with $\lambda_{\max} = 418$ nm, corresponding to **3a**, simultaneously with an increase in absorbance of the band with a maximum of 515 nm, related to the formation of **3b**. An isosbestic point was verified at 454 nm, which suggests an equilibrium between **3a** and **3b** in solution.

The absorbance values at $\lambda_{\max} = 515$ nm on each spectrum were plotted as a function of *c* (lidocaine) (Figure 11b). Equation 1 was used to fit the experimental data, providing $K_{11} = (2.333 \pm 0.004) \times 10^4$ L mol⁻¹ ($r^2 = 0.999$ and $SD = 4.805 \times 10^{-4}$). Values of LOD and LOQ were calculated (Figure S52, SI section), being equal to 5.35×10^{-6} and 1.78×10^{-5} mol L⁻¹, respectively. The Job plot (inset in Figure 11b) suggests also a 1:1 **3a**:lidocaine stoichiometry. The same stoichiometry was also verified in pure water (Figure S36, SI section). These observations disagree with what was verified for the same compound in the presence of the alkylamines in water.

Some experiments were carried out to compare the pH of aqueous CTAB solution, **3a**, and lidocaine at concentrations of 1.0×10^{-3} , 4.6×10^{-5} , and

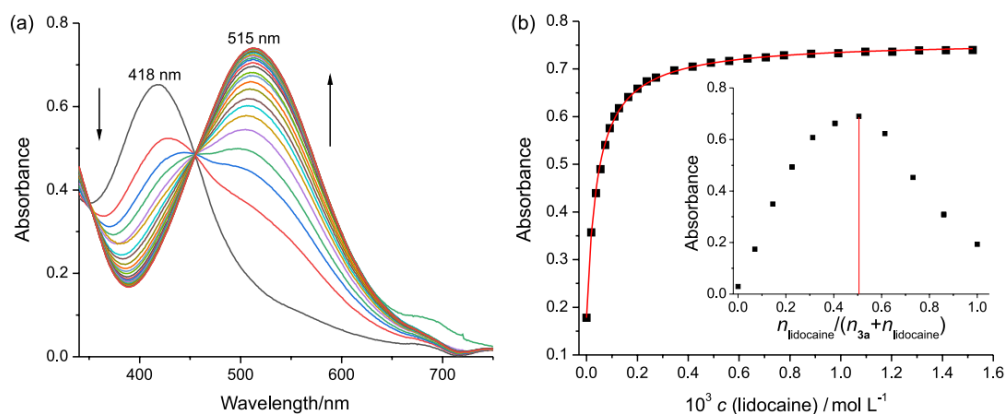
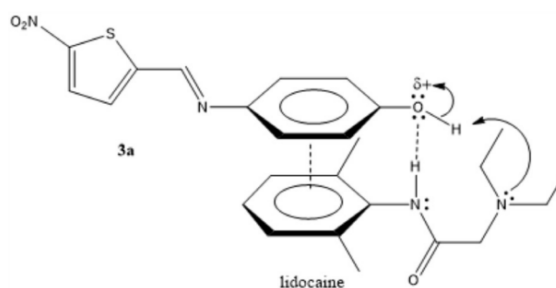


Figure 11. (a) Influence of the addition of increasing amounts of a standard pharmaceutical lidocaine on the UV-Vis spectrum of **3a** ($4.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in water containing CTAB ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) at $25.0 \text{ }^\circ\text{C}$. (b) Corresponding titration curve for the absorbances collected at 515 nm . The inset displays a Job plot for **3a** and lidocaine.

$3.3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, respectively. The starting pH for the distilled water used in the tests was equal to 5.9, the same being verified for an aqueous CTAB solution and for water containing both CTAB and **3a**. The pH of an aqueous CTAB solution of lidocaine was 9.1, while for the mixture of CTAB, **3a**, and lidocaine a value of 8.7 was obtained. Thus, the $\Delta(\text{pH}) = 0.4$ verified by comparing the lidocaine solutions in the absence and in the presence of the chemosensor is due to the neutralization of **3a**, with the formation of the colored species **3b**.

The $\text{p}K_a$ value of protonated lidocaine in water is 7.8 ,¹⁰³ being lesser than the $\text{p}K_a$ for protonated TEA (10.65). Data suggest that lidocaine has a molecular structure capable to make with **3a**, previously to the proton abstraction, a 1:1 complex by means of both hydrophobic effect (using its phenyl group) and hydrogen bonding. This complex could weaken the OH bond in the phenolic moiety of the chemosensor, which would facilitate the abstraction of the proton, such as suggested in Scheme 4.



Scheme 4. Proposal for the interaction of **3a** with lidocaine in solution.

Tests were carried out to verify the application of **3a** as a chromogenic chemosensor for commercial lidocaine samples. A calibration curve was obtained by LC-MS measurements (Figures S54-S58, SI section), using the standard pharmaceutical lidocaine, in order to find a comparison with the titration curve of Figure 11b. Figure 12A shows UV-Vis spectra for different concentrations of a commercial sample of lidocaine. The

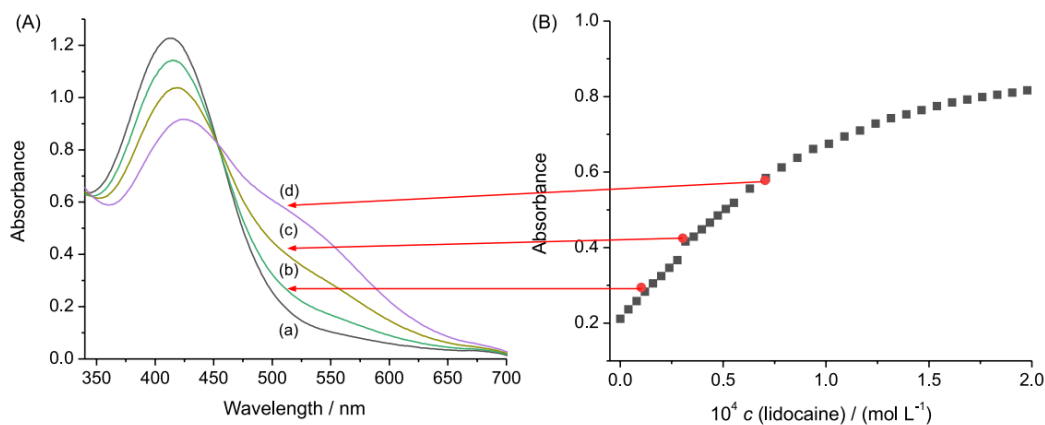


Figure 12. (A) UV-Vis spectra of **3a** in water with CTAB ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) at $25.0 \text{ }^\circ\text{C}$ without (a) and with 1.02×10^{-5} (b), 3.04×10^{-5} (c), and $6.99 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (d) of a commercial sample of lidocaine. (B) Titration curve at 515 nm for the titration of **3a** ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) with increasing amounts of a standard pharmaceutical lidocaine. The red circles correspond to the commercial samples of lidocaine.

absorbances at 515 nm were collected and the values were applied in the curve shown in Figure 12B (red points in the curve) to obtain the concentrations of lidocaine. Data were compared to the LC-MS calibration curve, showing a good agreement between the two techniques. The LOQ and LOD values were very close when both techniques were compared. Compound **3a** was also efficient in the evaluation of lidocaine in purely aqueous medium (Figure S59, SI section).

Conclusions

Compounds **3a-5a** were synthesized and studied as chromogenic chemosensors for the detection of alkylamines in water based on the acid-basic approach, in which the basicity of the analytes was used as a property to generate the colored phenolates in solution. The acidity of the compounds could be increased with addition of CTAB to water above its CMC, which enabled the use of compound **5a** as chromogenic chemosensor. Thus, the use of the compounds as chemosensors depends on the molecular structure of the phenols, the basicity of the amines, and the medium.

The studies performed in water in the presence of CTAB revealed that the compounds in their deprotonated form (**3b-5b**) are perichromic. The λ_{\max} values in the Vis region of the dyes are shifted to longer wavelengths if CTAB is added to the medium, indicating that the dyes are incorporated in less polar media than pure water. These data suggest that these compounds and other dyes with related molecular structures can be used as probes for the detection of surfactants in water. The addition of CTAB also increases the stability of phenolate **3b**, improving the performance of the system as chemosensor.

The titration curves obtained for the compounds and the alkylamines showed that compounds **3a** and **4a** interact with the amines in a 1:2 chemosensor:amine stoichiometry, requiring 1 equiv of amine to interact with the phenolic moiety of the chemosensor through hydrogen bonding, which weakens the O-H bond, and a second equivalent of the amine for the full abstraction of the proton. Data for **5a** show 1:2 and 1:3 chemosensor:amine stoichiometries, which was explained by a combination of two aspects, the lower acidity of the compound compared to the others and the presence of the lipophilic *tert*-butyl groups as substituents. In this case, one equivalent of the amine can interact with the compound, through hydrophobic effect, previously to the addition of the other 2 equiv of the amine required to abstract the proton.

The versatility of the compounds studied was demonstrated for the design of chemosensors for the naked-eye and quantitative detection of alkylamines in aqueous

and vapor phases. The systems were also applied for the quantitative detection of lidocaine in water. The use of the systems on solid support, as vapochromic chemosensors or for the detection of amines in water, allows to think about their applications in industrial, environmental, and pharmaceutical areas.

Supplementary Information

Supplementary data (characterization data; UV-Vis studies; self-aggregation assays; pK_a determinations; determination of equilibrium constants; determination of limits of detection and quantification; stability of compounds; and chromatography assays) is available free of charge at <http://jbcs.sbq.org.br> as PDF file.

Acknowledgments

The authors are grateful for the financial support of the Brazilian governmental agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Finance code 001), as well as the Laboratório Central de Biologia Molecular (CEBIME/UFSC), IFSC, and UFSC. We are also grateful to Dra Juliana P. Dreyer for her help in some experiments.

References

- Gao, T.; Tillman, E. S.; Lewis, N. S.; *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2904.
- Belitz, H.-D.; Grosch, W.; Schieberle, P.; *Food Chemistry*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2009.
- Sivamaruthi, B. S.; Kesika, P.; Chaiyasut, C.; *J. Food Sci. Technol.* **2020**, *58*, 1623.
- Zhang, Y.; Gao, Z. Y.; Zhang, W. Q.; Wang, W.; Chang, J. L.; Kai, J.; *Sens. Actuators, B* **2018**, *262*, 928.
- Ahmadpour, H.; Hosseini, S. M. M.; *Anal. Methods* **2019**, *11*, 851.
- Zhang, D.; Ye, D.; Jing, P. P.; Tan, X.; Qiu, L. X.; Li, T. T.; Shen, L. Y.; Sun, Y.; Hou, H. B.; Zhang, Y. S.; Tian, Q. P.; *Int. J. Pharm.* **2020**, *586*, 119415.
- Han, Y. Q.; Fang, Y. F.; Ding, X. T.; Liu, J.; Jin, Z. Y.; Xu, Y. H.; *Electrochem. Commun.* **2020**, *116*, 106760.
- Stillwell, W. G.; Bryant, M. S.; Wishnok, J. S.; *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **1987**, *14*, 221.
- Sachet, F.; Lenz, S.; Brauch, H.-J.; *J. Chromatogr. A* **1997**, *764*, 85.
- Akyüz, M.; Ata, Ş.; *J. Chromatogr. A* **2006**, *1129*, 88.

11. Lloret, S. M.; Legua, C. M.; Andrés, J. V.; Falcó, P. C.; *J. Chromatogr. A* **2004**, *1035*, 75.
12. Quan, Z.; Xie, G.; Peng, Q.; Shan, J.; Xing, W.; Zhang, J.; Li, S.; Chan, Z.; Chou, C.; Zou, H.; *Pol. J. Environ. Stud.* **2016**, *25*, 1669.
13. In *Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications*; Wang, B.; Anslyn, E. V., eds.; Wiley: Hoboken, USA, 2011.
14. James, T. D.; Shinkai, S.; *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 159.
15. Mohr, G. J.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1082.
16. Mohr, G. J.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 1201.
17. Royo, S.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Costero, A.; Parra, M.; Gil, M. S.; *Chem. Commun.* **2007**, 4839.
18. McDonagh, C.; Burke, C. S.; MacCraith, B. D.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 400.
19. Garcia, J. M.; Garcia, F. C.; Serna, F.; de la Pena, J. L.; *Polym. Rev.* **2011**, *5*, 1341.
20. Pradhan, T.; Jung, H. S.; Jang, J. H.; Kim, T. W.; Kang, C.; Kim, J. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4684.
21. Wu, D.; Sedgwick, A. C.; Gunnlaugsson, T.; Akkaya, E. U.; Yoon, J.; James, T. D.; *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7105.
22. Bell, J. W.; Hext, N. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 589.
23. Secor, K.; Plante, J.; Avetta, C.; Glass, T.; *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4073.
24. Korsten, S.; Mohr, G. J.; *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 969.
25. Gao, M.; Li, S. W.; Lin, Y. H.; Geng, Y.; Ling, X.; Wang, L. C.; Qin, A. I.; Tang, B. Z.; *ACS Sensors* **2016**, *1*, 179.
26. Kaur, N.; Chopra, S.; Singh, G.; Raj, P.; Bhasin, A.; Sahoo, S. K.; Kuwar, A.; Singh, N.; *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 4872.
27. Mastnak, T.; Lobnik, A.; Mohr, G. J.; Finsgar, M.; *Sensors* **2018**, *18*, 4361.
28. Yu, F. F.; Chen, Y.; Jiang, H.; Wang, X. M.; *Analyst* **2020**, *145*, 6769.
29. Garcia-Calvo, V.; Garcia-Calvo, J.; Fernandez-Espinosa, I.; Carbayo, A.; Rojo, M. J.; Rodriguez, M. T.; Garcia-Herbosa, G.; Torroba, T.; Cuevas, J. V.; *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *504*, 119409.
30. Gonzalez-Ceballos, L.; Melero, B.; Trigo-Lopez, M.; Vallejos, S.; Munoz, A.; Garcia, F. C.; Fernandez-Muino, M. A.; Sancho, M. T.; Garcia, J. M.; *Sens. Actuators, B* **2020**, *304*, 127249.
31. Liu, T.; Yang, L. J.; Feng, W.; Liu, K.; Ran, Q.; Wang, W. N.; Liu, Q.; Peng, H. N.; Ding, L.P.; Fang, Y.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 11084.
32. Yu, J.; Zhang, C.; *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 16463.
33. Kumpf, J.; Bunz, U. H. F.; *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 8921.
34. Brattoli, M.; de Gennaro, G.; de Pinto, V.; Lioiote, A. D.; Lovascio, S.; Penza, M.; *Sensors* **2011**, *11*, 5290.
35. Konvalina, G.; Haick, H.; *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 66.
36. Gutierrez, J.; Horrillo, M. C.; *Talanta* **2014**, *124*, 95.
37. Zhou, X.; Lee, S.; Xu, Z. C.; Yoon, J.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7944.
38. Ray, T. R.; Choi, J.; Bandodkar, A. J.; Krishnan, S.; Gutruf, P.; Tian, L. M.; Ghaffari, R.; Rogers, J. A.; *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5461.
39. Reichardt, C.; Welton, T.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010, ch. 6 and 7.
40. Reichardt, C.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319.
41. Mishra, A.; Behera, R. K.; Behera, P. K.; Mishra, B. K.; Behera, G. B.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1973.
42. Machado, V. G.; Stock, R. I.; Reichardt, C.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10429.
43. Brooker, L. G. S.; Keyes, G. H.; Heseltine, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5350.
44. Zimmermann-Dimer, L. M.; Machado, V. G.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2134.
45. Crowther, D.; Liu, X. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2445.
46. Krech, J. H.; Rose-Pehrsson, S. L.; *Anal. Chim. Acta* **1997**, *341*, 53.
47. Blum, P.; Mohr, G. J.; Matern, K.; Reichert, J.; Spichiger-Keller, U. E.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *432*, 269.
48. Koopmans, C.; Ritter, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3502.
49. Nandi, L. G.; Nicoletti, C. R.; Bellettini, I. C.; Machado, V. G.; *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 4653.
50. Nandi, L. G.; Nicoletti, C. R.; Marini, V. G.; Bellettini, I. C.; Valandro, S. R.; Cavalheiro, C. C. S.; Machado, V. G.; *Carbohydr. Polym.* **2017**, *157*, 1548.
51. Dreyer, J. P.; Stock, R. I.; Machado, V. G.; Volpato, H. A. M.; Bellettini, I. C.; Minatti, E.; *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 10586.
52. Dreyer, J. P.; Stock, R. I.; Nandi, L. G.; Bellettini, I. C.; Machado, V. G.; *Carbohydr. Polym.* **2020**, *236*, 115991.
53. Janzen, M. C.; Ponder, J. B.; Bailey, D. P.; Ingison, C. K.; Suslick, K. S.; *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 3591.
54. Suslick, K. S.; Bailey, D. P.; Ingison, C. K.; Janzen, M.; Kosal, M. E.; McNamara, W. B.; Rakow, N. A.; Sen, A.; Weaver, J. J.; Wilson, J. B.; Zhang, C.; Nakagaki, S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 677.
55. Nath, S.; Maitra, U.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3239.
56. Stock, R. I.; Dreyer, J. P.; Nunes, G. E.; Bechtold, I. H.; Machado, V. G.; *ACS Appl. Polym. Mater.* **2019**, *1*, 1757.
57. Rottman, C.; Grader, G. S.; de Hazan, Y.; Avnir, D.; *Langmuir* **1996**, *12*, 5505.
58. Dickert, F. L.; Geiger, U.; Lieberzeit, P.; Reutner, U.; *Sens. Actuators, B* **2000**, *70*, 263.
59. Onida, B.; Fiorilli, S.; Borello, L.; Viscardi, G.; Macquarrie, D.; Garrone, E.; *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 16617.
60. Fiorilli, S.; Onida, B.; Macquarrie, D.; Garrone, E.; *Sens. Actuators, B* **2004**, *100*, 103.
61. Li, Z.-Z.; Niu, C.-G.; Zeng, G.-M.; Liu, Y.-G.; Gao, P.-F.; Huang, G.-H.; Mao, Y.-A.; *Sens. Actuators, B* **2006**, *114*, 308.

62. Niu, C.-G.; Guan, A.-L.; Zeng, G.-M.; Liu, Y.-G.; Huang, G.-H.; Gao, P.-F.; Gui, X.-Q.; *Anal. Chim. Acta* **2005**, *547*, 221.
63. Essner, J. B.; Baker, G. A.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2018**, *410*, 4607.
64. Lee, D. H.; Lee, K. H.; Hong, J. I.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 5.
65. Reis, D. C.; Machado, C.; Machado, V. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9339.
66. Chen, C. H.; Leung, M. K.; *Tetrahedron* **2001**, *67*, 3924.
67. Nicoletti, C. R.; Marini, V. G.; Zimmermann, L. M.; Machado, V. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1488.
68. Buske, J. L. O.; Nicoletti, C. R.; Cavallaro, A. A.; Machado, V. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2507.
69. Steiner, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48; Steiner, T.; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50.
70. Ribeiro, E. A.; Sidooski, T.; Nandi, L. G.; Machado, V. G.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2011**, *81*, 745.
71. de Melo, C. E. A.; Nicoletti, C. R.; Rezende, M. C.; Bortoluzzi, A. J.; Heying, R. S.; Oliboni, R. S.; Caramori, G. F.; Machado, V. G.; *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 9364.
72. de Melo, C. E. A.; Dominguez, M.; Rezende, M. C.; Machado, V. G.; *Dyes Pigm.* **2021**, *184*, 108757.
73. Vogel, A. I.; Tatchell, A. R.; Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 1996.
74. Bradley, D.; Williams, G.; Lawton, M.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351.
75. Kharasch, M. S.; Joshi, B. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 651.
76. Uliana, M. P.; Servilha, B. M.; Alexopoulos, O.; de Oliveira, K. T.; Tormena, C. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6963.
77. Connors, K. A.; *Binding Constants - The Measurement of Molecular Complex Stability*, 1st ed.; Wiley: New York, USA, 1987, p. 21.
78. Origin 6.1[®]; OriginLab, Northampton, USA, 2000.
79. Zimmermann-Dimer, L. M.; Machado, V. G.; *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 187.
80. Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R.; *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 9th ed.; Cengage Learning: Belmont, USA, 2014, p. 187.
81. Isaad, J.; El Achari, A.; Malek, F.; *Dyes Pigm.* **2013**, *97*, 134.
82. Holstein, C. A.; Griffin, M.; Hong, J.; Sampson, P. D.; *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 9795.
83. Stock, R. I.; de Melo, C. E. A.; Schramm, A. D. S.; Nicoletti, C. R.; Bortoluzzi, A. J.; Heying, R. S.; Machado, V. G.; Rezende, M. C.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 32256.
84. Schramm, A. D. S.; Nicoletti, C. R.; Stock, R. I.; Heying, R. S.; Bortoluzzi, A. J.; Machado, V. G.; *Sens. Actuators, B* **2017**, *240*, 1036.
85. Okuda, H.; Imae, T.; Ikeda, S.; *Colloids Surf.* **1987**, *27*, 187.
86. Montal, M.; Gitler, C.; *J. Bioenerg.* **1973**, *4*, 363.
87. Minch, M. J.; Giaccio, M.; Wolff, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3766.
88. Garcia, M. E. D.; Sanz-Medel, A.; *Talanta* **1986**, *33*, 255.
89. Layer, R. W.; *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489.
90. Juranić, I.; *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 343.
91. Gohar, G. A.; Habeeb, M. M.; *Spectrosc. Int. J.* **2000**, *14*, 99.
92. Boiocchi, M.; del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507.
93. Wu, Y.; Peng, X.; Fan, J.; Gao, S.; Tian, M.; Zhao, J.; Sun, S.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 62.
94. Chen, C.-Y.; Lin, T.-P.; Chen, C.-K.; Lin, S.-C.; Tseng, M.-C.; Wen, Y.-S.; Sun, S.-S.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 900.
95. Cao, L. W.; Wang, H.; Li, J. S.; Zhang, H. S.; *J. Chromatogr. A* **2005**, *1063*, 143.
96. Ábalos, M.; Bayona, J. M.; Ventura, F.; *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3531.
97. Kamarei, F.; Ebrahimzadeh, H.; Yamini, Y.; *J. Hazard. Mater.* **2010**, *178*, 747.
98. Mallick, A.; El-Zohry, A. M.; Shekhah, O.; Yin, J.; Jia, J.; Aggarwal, H.; Emwas, A.-H.; Mohammed, O. F.; Eddaoudi, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7245.
99. Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Wang, K.; *Analyst* **1994**, *119*, 2809.
100. Matchett, W. H.; Brumley, W. C.; *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **1997**, *20*, 79.
101. Stark, A.; Braun, O.; Ondruschka, B.; *Anal. Sci.* **2008**, *24*, 681.
102. Mohr, G. J.; Klimant, I.; Spichiger-Keller, U. E.; Wolfbeis, O. S.; *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 1053.
103. Henry, R.; Patterson, L.; Avery, N.; Tanzola, R.; Tod, D.; Hunter, D.; Nickel, J. C.; Morales, A.; *J. Urol.* **2001**, *165*, 1900.

Submitted: April 22, 2021

Published online: June 18, 2021

