



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JOÃO PAULO WINIARSKI

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SILSESQUIOXANOS ORDENADOS E NÃO-
ORDENADOS COM O PRO-LIGANTE 4-(DIMETILAMINO)PIRIDINA:
DESENVOLVIMENTO DE NOVAS PLATAFORMAS ELETROQUÍMICAS PARA A
ELETROANÁLISE DE ANTI-HIPERTENSIVOS**

FLORIANÓPOLIS

2022

João Paulo Winiarski

**Síntese e caracterização de silsesquioxanos ordenados e não-ordenados com o pró-
ligante 4-(dimetilamino)piridina: Desenvolvimento de novas plataformas eletroquímicas
para a eletroanálise de anti-hipertensivos**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para
a obtenção do título de Doutor em Química.
Orientadora: Prof. Dra. Cristiane Luisa Jost
Coorientadora: Prof. Dra. Rosely Aparecida Peralta

FLORIANÓPOLIS

2022

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

Winiarski, João Paulo

Síntese e caracterização de silsesquioxanos ordenados e não-ordenados com o pró-ligante 4-(dimetilamino)piridina: Desenvolvimento de novas plataformas eletroquímicas para a eletroanálise de anti-hipertensivos / João Paulo Winiarski ; orientadora, Cristiane Luisa Jost, coorientadora, Rosely Peralta, 2022.

152 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Química. 2. Silsesquioxanos. 3. Sensores eletroquímicos. 4. Nifedipina. 5. Clonidina. I. Jost, Cristiane Luisa. II. Peralta, Rosely. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

João Paulo Winiarski

Síntese e caracterização de silsesquioxanos ordenados e não-ordenados com o pró-ligante 4-(dimetilamino)piridina: Desenvolvimento de novas plataformas eletroquímicas para eletroanálise de anti-hipertensivos

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

Profa. Leliz Ticona Arenas, Dra.

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Rodrigo Alejandro Abara Muñoz, Dr.

Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia

Profa. Christiana Andrade Pessôa, Dra.

Departamento de Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa

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 obtido pelo Programa de Pós-Graduação em Química

Prof. Dr. Giovani Caramori

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química

Profa. Dra. Cristiane Luisa Jost

Orientadora

Profa. Dra. Rosely A. Peralta

Coorientadora

Florianópolis, 2022

Muitos pesquisadores costumam dizer que tem como referência os ilustres Isaac Newton, Albert Einstein, Erwin Schroedinger, Alexander Fleming, entre outros. No entanto, a minha referência sempre será Rubia Helena Ribeiro Winiarski, uma professora de Educação Especial que me inspirou e inspira a ser quem eu sou hoje e me ensina todos os dias a ser uma pessoa melhor. Muito obrigado, **mamãe!**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Luis e Rubia por estarem ao meu lado em todas as minhas escolhas e sempre incentivarem a minha busca por conhecimento. Vocês fazem parte da maior conquista da minha vida até então. Amo vocês!

À minha orientadora, Prof^a Cristiane Jost, por confiar no meu trabalho e ter me acolhido de braços abertos nessa jornada. Obrigado pela parceria, aprendizados científicos e de vida... Obrigado, também, por dividir comigo todo o conhecimento, ser paciente e aceitar realizar todos os trabalhos e ideias que desenvolvemos nesses anos de doutorado.

À minha coorientadora, Prof^a Rosely Peralta, por ter aceitado a coorientação a qual escolhi a dedo, por ser uma profissional pela qual admiro muito e que me mostrou que os ‘por quês’ fazem toda a diferença nessa ciência exata que nos rodeia. Agradeço por toda a disponibilidade em qualquer hora do dia, além de trocarmos figurinhas (leia-se ‘artigos’) pelo WhatsApp.

Aos meus amigos que foram os pilares dessa jornada ter acontecido, que me trouxeram força, garra e determinação para continuar nessa caminhada, não só no laboratório, mas principalmente fora dele, nos momentos de descontração e risadas. Vocês... Edinho, Marília, Ray, Paola, Dudu, Ramps, Caio, Giles, Kelline, Fran, Daniel, Everton, Breno, Belle, Deon, Carina ... (os parceiros diários do laboratório) além dos não menos importantes... Marina Holtz, Marina Stüpp, Marina Vieira, Marcela, Fer, Bia, Gui Nunes, Dudinha, Claitera, Pãm, Sindy, Michi, Thuany, Sheila, Aninha... Cada um sabe o quão importante é para mim... Que maravilha ter amigos como vocês, sou muito privilegiado em tê-los na minha vida.

À Gabriela, minha parceira de apartamento na maior parte do doutorado, e também, parceira de vida, obrigado por fazer meus dias mais felizes e engraçados com todas as nossas “bobiças”, haha.

À Duda e Laiz, por mais que estejam longe, mas sempre tão perto nas trocas de carinho e amor em tempos difíceis, assim como, muita conversa jogada fora e risada no nosso “Xô Peppa”.

Ao Diogo que me fez enxergar a vida de uma maneira diferente, obrigado por me entregar o coração mais puro que já pude conhecer!

Ao Gláucio pelas análises computacionais realizadas nesse trabalho.

Ao Prof. Eduardo Chaves e ao Renan pelas análises cromatográficas dos ânions cloreto.

À Kelli e ao Prof. Carlos Maduro pela parceria gigantesca nas publicações que tivemos juntos e pelas análises de TEM e SAED que me ajudaram muito a entender a estrutura do material, além das análises de DRX e Raman.

Agradeço imensamente aos meus professores da Universidade Estadual de Ponta Grossa, por terem me apresentado o mundo da química de maneira tão fascinante, não fossem vocês eu não teria escolhido estar nesse mundo da pesquisa. Em especial, às minhas ex-orientadoras de iniciação científica Christiana Andrade Pessôa e Karen Wohnrath que me apresentaram o mundo da química dos materiais e a eletroquímica.

Em especial ao meu eterno orientador ao qual eu considerava meu pai científico, Sérgio Toshio Fujiwara (*in memoriam*) por todos de ensinamentos que me proporcionou, me provocando a curiosidade em buscar cada vez mais o mundo dos silsesquioxanos, ao qual eu realizei toda essa tese em cima desse tema... Meu eterno agradecimento!

Agradeço à banca examinadora deste trabalho, Prof^a Dr^a Leliz Ticona Arenas, Prof^o Dr. Rodrigo Muñoz e a Prof. Dr^a Christiana Andrade Pessôa. Obrigado pelas valiosas contribuições durante a defesa.

Agradeço às agências de fomento, CNPq e CAPES por terem proporcionado todo o apoio financeiro para a realização dessa e de todas as pesquisas e projetos que tive o prazer de realizá-los.

A UFSC e ao PPGQMC-UFSC pela estrutura e aconchego dado durante esses anos de doutorado. Eu me sinto muito honrado e muito feliz de ter concluído essa etapa em uma das melhores universidades e um dos melhores programas de pós-graduação em Química do Brasil.

LISTA DE ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO (2017-2021)

1. WINIARSKI, J.P.; TAVARES, B.F.; ULBRICH, K.F.; CAMPOS, C.E.M.; SOUZA, A.A.U.; SOUZA, S.M.A.G.U.; JOST, C.L. Development of a multianalyte electrochemical sensor for depression biomarkers based on a waste of the steel industry for a sustainable and one-step electrode modification. **Microchemical Journal**, v. 175, n. 107141, 2022.

2. BARROS, M. R.; BITTENCOURT, O.R.; CROCOMO, P.Z.; MAFRA, G.; CARASECK, E.; MAGOSSO, H. A.; JOST, C. L.; WINIARSKI, J. P. Adsorption of hazardous and noxious 4-nitrophenol by a silsesquioxane organic-inorganic hybrid material. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 99, p. 402 - 412, 2021.

3. BARROS, M. R.; WINIARSKI, J. P.; ELIAS, W.C.; CAMPOS, C.E.M.; JOST, C. L. Au-on-Pd bimetallic nanoparticles applied to the voltammetric determination and monitoring of 4-nitroaniline in environmental samples. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v.9, n. 105821, 2021.

4. MORAWSKI, F.; WINIARSKI, J. P.; CAMPOS, C. E. M.; PARIZE, A. L.; JOST, C. L. Sensitive simultaneous voltammetric determination of the herbicides diuron and isoproturon at a platinum/chitosan bio-based sensing platform. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 206, n. 111181, 2020.

5. ULBRICH, K. F.; WINIARSKI, J. P.; JOST, C. L.; CAMPOS, C. E. M. Green and facile solvent-free synthesis of NiTe₂ nanocrystalline material applied to voltammetric determination of antioxidant morin. **Materials Today Communications**, v.25, n. 101251, 2020.

6. WINIARSKI, J. P.; RAMPANELLI, R.; BASSANI, J. C.; MEZALIRA, D. Z.; JOST, C. L. Multi-walled carbon nanotubes/nickel hydroxide composite applied as electrochemical sensor for folic acid (vitamin B₉) in food samples. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 91, n. 103511, 2020.

7. WINIARSKI, J. P.; BARROS, M. R.; WECKER, G. S.; NAGURNIAK, G. R.; PARREIRA, R. L. T.; AFFELDT, R. F.; PERALTA, R. A.; JOST, C. L. A novel hybrid organic-inorganic silsesquioxane and cobalt(II) tetrasulphophthalocyanine material as an efficient electrochemical sensor for the simultaneous determination of the anti-hypertensive nifedipine and its metabolite. **Journal of Materials Chemistry C**, v.8. p. 6838 - 6850, 2020.

8. ULBRICH, K. F.; WINIARSKI, J. P.; JOST, C. L.; CAMPOS, C. E. M. Mechanochemical synthesis of a $\text{Ni}_{3-x}\text{Te}_2$ nanocrystalline composite and its application for simultaneous electrochemical detection of dopamine and adrenaline. **Composites Part B – Engineering**, v. 183, n. 107649, 2020.

9. VANONI, C. R.; WINIARSKI, J. P.; NAGURNIAK, G. R.; MAGOSSO, H. A.; JOST, C. L. A novel electrochemical sensor based on silsesquioxane/nickel(II) phthalocyanine for the determination of sulfanilamide in clinical and drug samples. **Electroanalysis**, v. 31, p. 867 - 875, 2019.

10. CROCOMO, P. Z.; WINIARSKI, J. P.; BARROS, M. R.; LATOCHESKI, E.; NAGURNIAK, G. R.; PARREIRA, R. L. T.; SIEBERT, D. A.; MICKE, G. A.; MAGOSSO, H. A.; JOST, C. L. Silver nanoparticles-silsesquioxane nanomaterial applied to the determination of 4-nitrophenol as a biomarker. **Electroanalysis**, v. 31, p. 2319 - 2329, 2019.

11. RIBICKI, A. C.; CHEMIN, B. G.; HAANDEL, V. J. V.; WINIARSKI, J. P.; ROZADA, T. C.; PESSOA, C. A.; ESTRADA, R. A.; FIORIN, B. C.; FUJIWARA, S. T. Sol-gel synthesis of 3-*n*-propyl(4-aminomethyl)pyridinium silsesquioxane chloride and the enhanced electrocatalytic activity of LbL films. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 87, p. 216 - 229, 2018.

12. WINIARSKI, J. P.; BARROS, M. R.; MAGOSSO, H. A.; JOST, C. L. Electrochemical reduction of sulfite based on gold nanoparticles/silsesquioxane-modified electrode. **Electrochimica Acta**, v. 251, p. 522 - 531, 2017.

*When you change the way you
look at things, the things you look at change.*

Max Planck

RESUMO

Dois novos materiais híbridos orgânico-inorgânicos, da classe dos silsesquioxanos, utilizando como pró-ligante a 4-(dimetilamino)piridina, foram sintetizados e totalmente caracterizados por técnicas espectroscópicas e morfológicas. O cloreto de 3-*n*-propil-4-(dimetilamino)piridínio silsesquioxano, designado como Si₄DMAP⁺Cl⁻, é um silsesquioxano com estrutura desordenada e foi utilizado como um suporte para a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto (II) para o desenvolvimento de uma nova plataforma eletroquímica. O novo sensor fabricado foi utilizado para a determinação de nifedipina, um anti-hipertensivo da classe das dihidropiridinas, e seu principal metabólito, dehidronifedipina. Esses fármacos podem ter pouca adesão ao organismo e, por isso, podem sofrer resistência à terapia anti-hipertensiva. Foram obtidos excelentes resultados no estudo individual e simultâneo desses dois compostos utilizando a voltametria de pulso diferencial em condições ótimas de pré-concentração em uma faixa linear de 0,015 – 1,8 μmol L⁻¹. Com uma separação entre picos de 0,2 V, obtiveram-se excelentes resultados em termos de sensibilidade e seletividade com valores de LOD de 6,2 nmol L⁻¹ e 4,5 nmol L⁻¹ para o fármaco nifedipina e o metabólito dehidronifedipina, respectivamente. A determinação destes dois analitos em amostras simuladas de soro e urina foram realizadas com sucesso sem nenhuma interferência da matriz, tornando-se um potencial teste biomédico para a determinação desse fármaco e o principal metabólito. O outro material silsesquioxano, também inédito na literatura, é um material com estrutura ordenada T₈, caracterizado pela formação de um cubo com oito átomos de silício e oito grupamentos orgânicos pendentes. Utilizando o mesmo pró-ligante do material desordenado, obteve-se o cloreto de octakis(3-*n*-propil-4-(dimetilamino)piridínio) octasilsesquioxano, designado como POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈. Esse material foi sintetizado e caracterizado com técnicas espectroscópicas e morfológicas e mostrou-se um material promissor para a estabilização de nanopartículas de paládio. As PdNPs foram caracterizadas por microscopia eletrônica de transmissão e apresentaram um tamanho médio de 3,0 nm. Utilizou-se o óxido de grafeno, GO, para a formação de um compósito ternário de Pd-NPs/POSS/GO. Este compósito formado serviu como uma nova plataforma eletroquímica para a criação de um novo método eletroanalítico para a determinação de um anti-hipertensivo da classe dos α-antagonistas, chamado clonidina e a determinação de norepinefrina, catecolamina que está atrelada à redução da sua produção após a ligação da clonidina aos receptores α₂. Utilizando a voltametria de onda-quadrada obteve-se uma faixa linear de 0,1 – 8,0 μmol L⁻¹ para ambos os analitos com valores de LOD de 42 e 11 nmol L⁻¹ para a norepinefrina e clonidina, respectivamente. O sensor proposto foi utilizado na determinação simultânea de norepinefrina e clonidina em amostras de soro e urina sintéticas. Obtiveram-se ótimos resultados na determinação dos dois analitos, confirmadas pela exatidão obtida através do método comparativo de espectrometria UV-Vis. Dessa maneira, verifica-se neste trabalho o desenvolvimento de dois novos métodos de monitoramento biomédico da eficácia medicamentosa de dois diferentes anti-hipertensivos.

Palavras-chave: Silsesquioxano. POSS. Ftalocianina de Cobalto. Nifedipina. Nanopartículas de Paládio. Óxido de Grafeno. Clonidina. Norepinefrina.

ABSTRACT

Two new organic-inorganic hybrid materials, from the silsesquioxane class, using 4-(dimethylamino)pyridine as pro-linker, were synthesized and fully characterized by spectroscopic and morphological techniques. 3-*n*-propyl-4-(dimethylamino)pyridinium chloride silsesquioxane, designated as Si4DMAP⁺Cl⁻, is a silsesquioxane with random structure and was used as a support for cobalt(II) tetrasulfonated phthalocyanine for the development of a new electrochemical platform. The new sensor was used for the determination of nifedipine, an antihypertensive of the dihydropyridine class, and its main metabolite, dehydronifedipine. These drugs may have poor adherence to the body and, therefore, may be resistant to antihypertensive therapy. Excellent results were obtained in the individual and simultaneous study of these two compounds using differential pulse voltammetry under optimal preconcentration conditions in a linear range of 0.015 – 1.8 μmol L⁻¹. With a peak separation of 0.2 V, excellent results were obtained in terms of sensitivity and selectivity with LOD values of 6.2 nmol L⁻¹ and 4.5 nmol L⁻¹ for the drug nifedipine and the metabolite dehydronifedipine, respectively. The determination of these two analytes in simulated serum and urine samples were successfully performed without any matrix interference, making them a potential biomedical test for the determination of this drug and the main metabolite. The other silsesquioxane material, also unpublished in the literature, is a material with an ordered structure T₈, characterized by the formation of a cube with eight silicon atoms and eight pendant organic groups. Using the same pro-linker of the disordered material, octakis(3-*n*-propyl-4-(dimethylamino)pyridinium) octasilsesquioxane chloride was then obtained, designated as POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈. This material was synthesized and characterized using spectroscopic and morphological techniques and proved to be a promising material for the stabilization of palladium nanoparticles. The PdNPs were characterized by transmission electron microscopy and had an average size of 3.0 nm. Graphene oxide, GO, was used to form a ternary composite of Pd-NPs/POSS/GO. This composite formed served as a new electrochemical platform for the creation of a new electroanalytical method for the determination of an antihypertensive of the α-antagonist class, called clonidine and the determination of norepinephrine, catecholamine which is linked to the reduction of its production after the binding of clonidine to α₂ receptors. Using square-wave voltammetry, a linear range of 0.1 – 8.0 μmol L⁻¹ was obtained for both analytes with LOD values of 42 and 11 nmol L⁻¹ for norepinephrine and clonidine, respectively. The proposed sensor was used in the simultaneous determination of norepinephrine and clonidine in synthetic serum and urine samples. Excellent results were obtained in the determination of the two analytes, confirmed by the accuracy obtained through the comparative method of UV-Vis spectrometry. Thus, it is possible to verify in this work the creation of two new methods for biomedical monitoring of the drug efficacy of two different antihypertensive drugs.

Keywords: Silsesquioxane. POSS. Cobalt Phthalocyanine. Nifedipine. Palladium nanoparticles. Graphene Oxide. Clonidine. Norepinephrine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Síntese e representação estrutural dos silsesquioxanos.....	29
Figura 2: Unidades estruturais das unidades de repetição encontradas em polissiloxanos e as correspondentes designações.....	29
Figura 3: Preparação de um silsesquioxano em forma de escada contendo grupo de cloreto de amônio com uma estrutura hexagonalmente empilhada obtida pelo método sol-gel.....	31
Figura 4: Preparação de um silsesquioxano em forma de POSS contendo grupo amônio com uma estrutura cúbica obtida pelo método sol-gel.....	31
Figura 5: Síntese do silsesquioxano do tipo escada e do tipo T_{12} utilizando catálise básica do íon carbonato e o monômero feniltrimetoxissilano.....	32
Figura 6: Síntese de silsesquioxanos iônicos a partir de diferentes condições de síntese e diferentes precursores.....	33
Figura 7: Sistema de obtenção de silsesquioxanos com estrutura desordenada utilizando os precursores TEOS e CPTMS.....	34
Figura 8: Obtenção de precursores mais reativos utilizando como partida o $\text{POSS}(\text{Cl})_8$	36
Figura 9: Estrutura dos POSS completa, incompletamente condensados e T_8 cluster.....	37
Figura 10: Esquemas reacionais para a formação de um POSS T_8 completamente condensado.....	39
Figura 11: Estrutura das (A) porfirinas comparadas às das (B) ftalocianinas.....	40
Figura 12: Estrutura da ftalocianina tetrassulfonada metalada.....	41
Figura 13: Esquema de estratégias de imobilização de ftalocianinas em suportes sólidos.....	41
Figura 14: Preparação do óxido de grafeno a partir do grafite.....	43
Figura 15: Montagem do eletrodo modificado com GO e POSS utilizando a técnica LbL para a determinação de 1-OHP.....	44
Figura 16: Esquema de síntese do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ modificado com grupamento bis-imidazol para aplicação como catalisador heterogêneo de reações de acoplamento C–C.....	46
Figura 17: Estrutura química da (A) nifedipina e (B) seu principal metabólito, dehidronifedipina.....	48
Figura 18: (A) Estrutura química a clonidina e (B) norepinefrina (noradrenalina).....	48
Figura 19: (A) Conformação da norepinefrina e da (B) clonidina.....	49
Figura 20: Estruturas de ressonância da molécula 4-(dimetilamino)piridina.....	59

Figura 21: Sobreposição dos espectros de infravermelho com transformada de Fourier do material de partida sem funcionalização e o material silsesquioxano funcionalizado com 4-DMAP ($\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$) obtidos em pastilha de KBr.	60
Figura 22: Análise termogravimétrica do (a) TEOS/CPTMS e do (b) $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	62
Figura 23: Espectros UV-Vis do (a) 4-DMAP e do (b) $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	62
Figura 24: Cromatograma iônico de análise de cloreto para o material $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	63
Figura 25: Espectros de ^1H NMR do (a) $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ e do (b) 4-DMAP. A referência interna foi o TMS nas condições normais de operação.	64
Figura 26: Espectros de NMR de ^{13}C do material $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ em D_2O , e para o 4-DMAP em CDCl_3 utilizando TMS como referencial interno.....	64
Figura 27: Espectro de NMR de ^{29}Si CP-MAS de estado sólido para $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$. A frequência de rotação para a atribuição das bandas laterais foi de 8.000 Hz. O tempo de contato foi de 10 ms e o intervalo de pulso aplicado foi de 2 s.	66
Figura 28: Difratoograma em pó do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	67
Figura 29: Espectro de fluorescência do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	67
Figura 30: Esquema de síntese do TEOS/CPTMS e do material $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	68
Figura 31: Esquema de modificação do eletrodo de carbono vítreo com (a) a solução de CoTsPc; (b) o recobrimento com $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ e (c) a plataforma eletroquímica pronta para a análise.....	73
Figura 32: Diagramas de Nyquist obtidos por espectroscopia de impedância eletroquímica para (A) GCE; (B) GCE/ $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ (C) GCE/CoTsPc- $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ utilizando a sonda $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ 5,0 mmol L^{-1} em KCl 0,2 mol L^{-1}	75
Figura 33: Voltamogramas cíclicos para 65 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF (pH 8,0), $\nu = 50 \text{ mV s}^{-1}$. (a) Eletrodo de carbono vítreo sem modificação; (b) modificado com o $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$; (c) com o CoTsPc-Nafion e (d) modificado com GCE/CoTsPc- $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$	77
Figura 34: (A) Voltamogramas cíclicos para 32 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF sobre o GCE/CoTsPc- $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ em tampão B-R 0,2 mol L^{-1} em diferentes valores de pH (2,0-8,0), $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ (B) Variação dos potenciais de pico de redução da NIF em função do pH do eletrólito.....	78
Figura 35: Voltamogramas cíclicos para NIF 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc- $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ em tampão B-R 0,2 mol L^{-1} e tampão PBS 0,2 mol L^{-1} (pH 8,0) com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1}	79

Figura 36: Voltamogramas cíclicos para a NIF 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ em diferentes concentrações de tampão PBS (pH 8,0) com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1}	80
Figura 37: (A) Voltamogramas cíclicos para a NIF 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ em tampão PBS 0,2 mol L^{-1} (pH 8,0) com variação da velocidade de varredura de 10 – 80 mV s^{-1} . (B) Gráfico de $\log I_{pc}$ vs. $\log v$	82
Figura 38: Correlação de E_{pr} vs. $\log v$ do GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ na presença de 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF.....	83
Figura 39: (A) Conformação geométrica da NIF e (B) dHNIF e (C) Mapas de potencial eletrostático molecular plotados em densidades BP86//6-311+G (d, p) de NIF e (D) dHNIF.	84
Figura 40. Mecanismo da reação de redução da NIF na superfície do GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻	85
Figura 41: à esquerda: Voltamogramas de pulso diferencial com a variação dos parâmetros experimentais e; à direita: dependência da corrente resultante com (A e B) a variação da velocidade de varredura; (C e D) variação do tempo de pulso e (E e F) variação da amplitude.	86
Figura 42: Voltamogramas de pulso diferencial com as variações de (A) potencial de deposição e (B) tempo de deposição; Gráfico de barras da correlação entre a corrente obtida com o (C) potencial de deposição aplicado e (D) tempo de deposição.....	88
Figura 43: (A) Voltamogramas de pulso diferencial da NIF e dHNIF para as variações de velocidade de pulso aplicadas com os parâmetros de pré-concentração otimizados (B) gráfico de barras das correntes obtidas com a variação da velocidade; (C) DPV para variação de tempo de pulso, (D) resposta das correntes obtidas com as variações dos tempos de pulso; (E) DPV com a variação da amplitude de pulso e (F) correntes obtidas com as variações das amplitudes de pulso.	89
Figura 44: (A) voltamogramas DP para NIF e (B) a curva de calibração. (C) voltamogramas DP para dHNIF e (D) a curva de calibração. (E) DP voltamogramas para NIF na presença de 0,025 $\mu\text{mol L}^{-1}$ dHNIF e (F) a curva de calibração. (G) voltamogramas DP para dHNIF na presença de 0,025 $\mu\text{mol L}^{-1}$ NIF e (H) a curva de calibração. (I) voltamogramas DP para NIF e dHNIF e (J) as curvas de calibração. Condições experimentais: GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ . Tampão PBS (0,2 mol L^{-1} , pH 8,0). $t_d = 5$ s; $E_d = -0,50$ V vs. SCE.	92
Figura 45: Síntese do POSS(Cl) ₈ a partir do CPTMS utilizando o catalisador dilaurato de di- <i>n</i> -butilestanho.....	99

Figura 46: Síntese do POSS(4DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ a partir do POSS(Cl) ₈	100
Figura 47: Sobreposição dos espectros FTIR do (a) POSS(Cl) ₈ e do (b) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ obtidos em modo ATR.	103
Figura 48: Cromatograma iônico de íons cloreto do POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈	104
Figura 49: Espectros UV-Vis da 4-DMAP, Si ₄ DMAP ⁺ Cl ⁻ e POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ obtidos em soluções aquosas.	105
Figura 50: Espectros de ¹ H NMR do (A) POSS(Cl) ₈ e (B) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ obtidos em CDCl ₃ e D ₂ O, respectivamente.....	106
Figura 51: Espectros de ¹³ C NMR para o (A) POSS(Cl) ₈ e (B) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ (a) sem o DEPT e (b) com o DEPT 135 obtidos em CDCl ₃ e D ₂ O respectivamente.	107
Figura 52: Espectro de ²⁹ Si NMR do (A) POSS(Cl) ₈ utilizando a técnica CP-MAS e (B) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ em D ₂ O.	108
Figura 53: Imagens de TEM do (A) POSSCl ₈ e (B) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈	109
Figura 54: Imagens de SEM do (A) POSS(Cl) ₈ e do (B) POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈ juntamente com os espectros EDS dos materiais.	110
Figura 55: Espectros UV-Vis do (a) Pd(OAc) ₂ e (b) Pd-POSS.....	111
Figura 56: Imagens de microscopia de transmissão das nanopartículas de paládio estabilizadas em POSS. Inserido: Histograma do tamanho médio das nanopartículas obtidas através da contagem de 230 partículas obtidas de diversas imagens de TEM.	112
Figura 57: Representação esquemática da estabilização das nanopartículas de paládio pelo POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl ⁻) ₈	113
Figura 58: Imagens de TEM (A) do GO (inserido: perfil SAED do GO); (B) Pd-POSS(4DMAP ⁺) ₈ /GO com magnificação em 10 x; (C e D) 200 x (E) Histograma da distribuição das nanopartículas de paládio no composto formado e (F) o perfil SAED das PdNPs no composto formado.	114
Figura 59: Espectro Raman para (a) GO; (b) POSS-GO e (c) Pd-POSS-GO.....	115
Figura 60: Espectros de Impedância Eletroquímica das diferentes plataformas eletródicas: (a) GCE; (b) GCE/POSS; (c) GCE/POSS/GO; (d) GCE/Pd-POSS; (e) GCE/Pd-POSS/GO. Inserido: Circuito equivalente onde: R _s = resistência da solução; R _{ct} = resistência a transferência de carga; Z _w = Impedância de Warburg e C _{dl} = capacitância da dupla camada.	120
Figura 61: Comportamento eletroquímico da NOR e CLO nas plataformas eletroquímicas: (a) GCE; (b) GCE/POSS; (c) GCE/POSS/GO; (d) GCE/Pd-POSS; (e) GCE/Pd-POSS/GO.	121
Figura 62: (A) Voltamogramas cíclicos e; (B) Gráfico de correlação entre o potencial de pico e o valor de pH para a CLO do pH 5 ao 10; (C) Voltamogramas cíclicos e (D) Gráficos de	

correlação entre o potencial de pico e o valor de pH para a NOR do pH 5 ao 8 Todas as medidas foram feitas em tampão B-R 0,1 mol L ⁻¹	123
Figura 63: (A) Voltamogramas cíclicos para NOR 25 μmol L ⁻¹ sobre GCE/Pd-POSS-GO em solução tampão B-R (pH 7,0) em diferentes velocidades de variação de potencial (10 – 200 mVs ⁻¹) e (B) relação entre log I _{pa} e I _{pc} vs. log ν.....	124
Figura 64: (A) Voltamogramas cíclicos para a CLO 20 μmol L ⁻¹ sobre GCE/Pd-POSS-GO em solução tampão (pH = 7,0) em diferentes velocidades de varredura de potencial; (B) Relação entre o log I _{pa} vs. log ν e (C) Relação entre E _{po} vs. ln ν.	125
Figura 65: (A) Voltamogramas cíclicos da NOR e CLO simultaneamente em diferentes velocidades de varredura; Relação entre log I vs. log ν para (B) o processo reversível da NOR; (C) o processo da CLO e (D) Relação entre o E _{po} vs. ln ν para a CLO.	126
Figura 66: Esquema de reação da (A) NOR e (B) CLO no GCE/Pd-POSS/GO de acordo com os dados obtidos.....	127
Figura 67: Otimização dos parâmetros da SWV. (A) frequência; (B) amplitude de pulso e (C) incremento de potencial.	128
Figura 68: Voltamogramas de onda quadrada para NOR e CLO sobre a plataforma eletroquímica GCE/Pd-POSS/GO em diferentes concentrações em solução tampão BR 0,1 mol L ⁻¹ (pH=7,0), f= 70 Hz, ΔEs = 6mV e a = 40 mV e (B) Curvas de calibração para NOR e CLO (n= 3).	129

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação no Capítulo 3.....	55
Quadro 2: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação no Capítulo 4.....	70
Quadro 3: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação do Capítulo 5.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Atribuições dos estiramentos observados no material Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ , xerogel e o 4-DMAP.....	61
Tabela 2: Atribuições de ¹³ C NMR do Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ e do 4-DMAP.....	65
Tabela 3: Otimização dos parâmetros experimentais para a determinação da NIF e dHNIF com os parâmetros de pré-concentração fixados ($E_d = -0,5$ V e $t_d = 5$ s).	90
Tabela 4: Comparação da performance de diversas arquiteturas eletródicas frente ao GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ para a determinação de NIF.....	93
Tabela 5: Determinação de NIF e dHNIF simultaneamente em soro e urina sintética utilizando o a plataforma eletroquímica GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻ .*	95
Tabela 6: Determinação de NOR e CLO em urina e soro sintéticos por voltametria e espectrometria UV-Vis.....	130

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1-OHP – 1-hidroxipireno

4-DMAP – 4-(dimetilamino)piridina

APTMS – 3-aminopropiltrimetoxissilano

CLO – clonidina

CME – eletrodos quimicamente modificados (do inglês, *chemically modified electrodes*)

CoTsPc – ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II)

CPTMS – 3-cloropropiltrimetoxissilano

CV – voltametria cíclica (do inglês, *cyclic voltammetry*)

DABCO – 1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano

dHNIF – dehidronifedipina

DLS – espalhamento de luz dinâmico (do inglês, *dynamic light scattering*)

DPV – voltametria de pulso diferencial (do inglês, *differential pulse voltammetry*)

EIS – espectroscopia de impedância eletroquímica (do inglês, *electrochemical impedance spectroscopy*)

FTIR – espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (do inglês, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

GCE – eletrodo de carbono vítreo (do inglês, *glassy carbon electrode*)

GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ – eletrodo de carbono vítreo modificado com a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II) e o cloreto de 3-*n*-propil(4aminometilpiridínio)silsesquioxano

GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻ – eletrodo de carbono vítreo modificado com o polímero cloreto de 3-*n*-propil(4aminometilpiridínio)silsesquioxano

GCE/POSS – eletrodo de carbono vítreo modificado com cloreto de octakis(3-*n*-propil(4aminometilpiridínio) octa silsesquioxano

GCE/Pd-POSS – eletrodo de carbono vítreo modificado com nanopartículas de paládio estabilizadas no cloreto de octakis(3-*n*-propil(4aminometilpiridínio) octa silsesquioxano

GCE/Pd-POSS/GO – eletrodo de carbono vítreo modificado com nanopartículas de paládio estabilizadas no cloreto de octakis(3-*n*-propil(4aminometilpiridínio) octa silsesquioxano e óxido de grafeno

GCE/POSS/GO – eletrodo de carbono vítreo modificado com cloreto de octakis(3-*n*-propil(4aminometilpiridínio) octa silsesquioxano e óxido de grafeno

GO – óxido de grafeno (do inglês, *graphene oxide*)

Ipa – corrente de pico anódico

Ipc – corrente de pico catódico

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*)

LbL – técnica de formação de filmes camada por camada (do inglês, *layer-by-layer*)

LOD – limite de detecção (do inglês, *limit of detection*)

LOQ – limite de quantificação (do inglês, *limit of quantification*)

LSV – voltametria de varredura linear (do inglês, *linear sweep voltammetry*)

SEM – microscopia eletrônica de varredura (do inglês, *scanning electronic microscopy*)

NIF – nifedipina

NMR – ressonância magnética nuclear (do inglês, *Nuclear Magnetic Resonance*)

NOR – norepinefrina

PAHs – hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (do inglês, *polycyclic aromatic hydrocarbons*)

Pcs – ftalocianinas (do inglês, *phthalocyanines*)

PdNPs – nanopartículas de paládio

POSS – poliedro oligomérico silsesquioxano (do inglês, *Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane*)

POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ – cloreto de octakis(3-*n*-propil(4-aminometilpiridínio) octasilsesquioxano

POSS(Cl)₈ – octakis(3-cloropropil) octasilsesquioxano

PTMS – feniltrimetoxissinalo

Rct – resistência à transferência de carga

SCE – eletrodo de calomelano saturado (do inglês, *saturated calomel electrode*)

Si4DMAP⁺Cl⁻ – cloreto de 3-*n*-propil(4-aminometilpiridínio)silsesquioxano

Si4Pic⁺Cl⁻ – cloreto de 3-*n*-propil(4-metilpiridínio) silsesquioxano

SWV – voltametria de onda quadrada (do inglês, *square wave voltammetry*)

TEM – microscopia eletrônica de transmissão (do inglês, *transmission electron microscopy*)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	25
CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
1.1 MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO – INORGÂNICOS.....	27
1.2 SILSESQUIOXANOS.....	28
1.2.1 Silsesquioxanos iônicos	33
1.2.2 Silsesquioxano Poliédrico Oligomérico (POSS).....	36
1.3 FTALOCIANINAS METÁLICAS	39
1.4 ÓXIDO DE GRAFENO E SEUS DERIVADOS.....	42
1.5 NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO	45
1.6 PLATAFORMAS ELETROQUÍMICAS NA ELETROANÁLISE DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS.....	46
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS	52
2.1 OBJETIVO GERAL.....	52
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
2.2.1 Síntese e caracterização de um silsesquioxano com o pró-ligante 4-DMAP..	52
2.2.2 Construção de uma plataforma eletroquímica com Si4DMAP e CoTsPc	52
2.2.3 Síntese e caracterização do POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ e síntese de PdNPs	53
2.2.4 Determinação de clonidina e norepinefrina utilizando o material ternário Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈/GO	53
CAPÍTULO 3 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO SILSESQUIOXANO DE ESTRUTURA DESORDENADA COM O PRÓ-LIGANTE 4-(DIMETILAMINO)PIRIDINA.....	55
3.1 INTRODUÇÃO.....	55
3.2 PARTE EXPERIMENTAL.....	55
3.2.1 Reagentes e Soluções.....	55
3.2.2 Procedimentos Experimentais de Síntese.....	56
<i>3.2.2.1 Síntese do material de partida/xerogel.....</i>	<i>56</i>

3.2.2.2	<i>Síntese do Si⁴DMAP⁺Cl⁻</i>	56
3.2.2.3	<i>Síntese da Ftalocianina Tetrassulfonada de Cobalto(II) – CoTsPc</i>	56
3.2.3	Caracterização dos materiais sintetizados	57
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
CAPÍTULO 4 – CONSTRUÇÃO DE UMA PLATAFORMA ELETROQUÍMICA BASEADA EM SILSESQUIOXANO E FTALOCIANINA DE COBALTO (II) PARA DETERMINAÇÃO DE NIFEDIPINA E O SEU PRINCIPAL METABÓLITO.....		
4.1	INTRODUÇÃO.....	70
4.2	PARTE EXPERIMENTAL.....	70
4.2.1	Reagentes e Soluções.....	70
4.2.2	Síntese e caracterização da dHNIF	71
4.2.3	Modificação de eletrodos de carbono vítreo	72
4.2.4	Eletroanálise de nifedipina e dehidronifedipina	73
4.2.5	Métodos Computacionais	74
4.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	74
4.3.1	Caracterização eletroquímica dos eletrodos modificados	74
4.3.2	Comportamento eletroquímico da nifedipina sobre a superfície dos eletrodos.	76
4.3.3	Efeito do pH no comportamento eletroquímico da NIF	77
4.3.4	Influência do eletrólito de suporte na redução da NIF	78
4.3.5	Influência da velocidade de varredura.....	80
4.3.6	Estudo computacional.....	84
4.3.7	Otimização dos parâmetros experimentais da voltametria de pulso diferencial	86
4.3.8	Curva de Calibração.....	90
4.3.9	Determinação de NIF e dHNIF em amostras de urina e soro simuladas.....	94

CAPÍTULO 5 – SÍNTESE DE UM SILSESQUIOXANO ORDENADO E FORMAÇÃO DO COMPÓSITO DE NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO E ÓXIDO DE GRAFENO

.....	97
5.1	INTRODUÇÃO..... 97
5.2	PARTE EXPERIMENTAL..... 97
5.2.1	Reagentes e Soluções..... 97
5.2.2	Procedimentos de síntese e caracterização dos materiais..... 98
5.2.2.1	<i>Síntese do POSS(Cl)₈ e POSS(4DMAP⁺)₈(Cl)₈..... 98</i>
5.2.2.2	<i>Síntese de nanopartículas de paládio estabilizadas pelo POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl)₈..</i> 100
5.2.2.3	<i>Síntese do óxido de grafeno 101</i>
5.2.2.4	<i>Obtenção do material ternário Pd-POSS-GO..... 101</i>
5.2.2.5	<i>Caracterizações dos materiais 101</i>
5.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 102
5.3.1	Síntese e caracterização do cloreto de octakis(3- <i>n</i> -propil(4-dimetilamino)piridínio) octasilsesquioxano – (POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl) ₈)..... 102
5.3.2	Síntese de nanopartículas de paládio estabilizadas em POSS(4-DMAP ⁺) ₈ (Cl) ₈ 110
5.3.3	Obtenção do material ternário PdNPs/POSS/GO 113
CAPÍTULO 6 – DETERMINAÇÃO SIMULTÂNEA DE CLONIDINA E NOREPINEFRINA UTILIZANDO MATERIAL TERNÁRIO Pd/POSS/GO 117	
6.1	INTRODUÇÃO..... 117
6.2	PARTE EXPERIMENTAL..... 117
6.2.1	Materiais e Métodos..... 117
6.2.2	Construção das plataformas eletroquímicas utilizando Pd-POSS(4DMAP ⁺) ₈ (Cl) ₈ e GO..... 118
6.2.3	Eletroquímica da clonidina e norepinefrina 118
6.2.4	Método comparativo: Espectrometria UV-Vis..... 119

6.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	119
6.3.1	Caracterização eletroquímica das diferentes plataformas eletroquímicas..	119
6.3.2	Comportamento eletroquímico da NOR e CLO nas plataformas eletroquímicas	120
6.3.3	Estudo de pH na resposta eletroquímica da NOR e CLO	122
6.3.4	Estudo da Velocidade de Varredura	124
6.3.5	Otimização dos parâmetros da voltametria de onda quadrada (SWV).....	128
6.3.6	Características Analíticas	129
6.3.7	Determinação da NOR e CLO em amostras de soro e urina sintéticas	130
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
	REFERÊNCIAS.....	132
	APÊNDICE A – Conformação dos Orbitais de Fronteira da NIF e dHNIF.....	148
	APÊNDICE B – Mapas de Potencial Eletrostático da NIF e dHNIF	150
	APÊNDICE C – Mapas de Densidade de Spin da NIF e dHNIF	152

INTRODUÇÃO

Materiais híbridos orgânico-inorgânicos têm tido um crescente interesse pelos pesquisadores, haja vista sua grande abrangência de aplicações em vários campos da ciência, além de suas propriedades que associam características de ambos os materiais: orgânicos e inorgânicos. Os silsesquioxanos, em especial, são uma classe de materiais híbridos orgânico-inorgânicos que possuem uma matriz inorgânica baseada em ligações Si–O–Si, que por sua vez é rodeada por grupos orgânicos que conferem funcionalidade e processabilidade ao material final. A escolha de um grupo orgânico para funcionalizar o material é de extrema importância, pois é esta característica que vai comandar a maior parte das propriedades estruturais e físico-químicas do material resultante.

A matriz inorgânica dos silsesquioxanos, quando covalentemente ligada aos grupos orgânicos pendentos, gera materiais com características inéditas que não são obtidas apenas com os precursores. A possibilidade de modular as propriedades físico-químicas do material final alterando apenas tempo de reação e o precursor utilizado faz com que a aplicação dos silsesquioxanos seja aprofundada em diferentes áreas, tais como eletroquímica, biologia, ciência dos nanomateriais, catálise e adsorção, tornando esse tipo de material multifuncional.

A Tese está estruturada em seis capítulos, apresentados a seguir. O Capítulo 1 apresenta a revisão bibliográfica dos temas englobados no trabalho. O Capítulo 2 apresenta-se o objetivo geral e os objetivos específicos do trabalho. Já no Capítulo 3, apresenta-se a síntese e a caracterização de um novo silsesquioxano com estrutura aleatória utilizando o pró-ligante 4-(dimetilamino)piridina. No Capítulo 4, a formação de uma nova plataforma eletroquímica utilizando o silsesquioxano e a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II) para a determinação de nifedipina e o principal metabólito. No Capítulo 5, apresenta-se a síntese e caracterização de um novo silsesquioxano poliédrico (POSS) utilizando o mesmo pró-ligante e a formação de nanopartículas de paládio utilizando o POSS como estabilizante e por fim, a junção desse material para a formação de um compósito com óxido de grafeno. No Capítulo 6, apresenta-se a aplicação dos diferentes materiais sintetizados no capítulo 5 na determinação de norepinefrina e clonidina em amostras biológicas simuladas.

CAPÍTULO 1

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO – INORGÂNICOS

O termo ‘material híbrido’ é definido pela IUPAC (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) como ‘material composto de uma mistura de componentes inorgânicos, orgânicos ou ambos os tipos de componentes’, sendo que ‘os componentes se interpenetram em escalas menores que $1\mu\text{m}$ ’ [1,2]. Em uma definição mais comum e específica, sugerida por Kickelbick [3] ‘um material híbrido consiste em pelo menos dois componentes – usualmente um componente inorgânico e um componente orgânico – que são molecularmente dispersos no material’. Seguindo esta definição, os materiais híbridos classificam-se como um caso especial de compósitos apresentando uma mistura de diferentes componentes em escala molecular.

Os materiais híbridos podem apresentar propriedades aditivas quando comparadas com suas contrapartes individuais, onde um material inorgânico pode desempenhar várias funções tais como: aumentar a estabilidade mecânica e térmica, modular o índice de refração, fornecer uma rede porosa acessível e interconectada que favorece a detecção ou processos de catalise heterogênea, ou contribuir com propriedades magnéticas, eletrônicas, redox, ou químicas específicas. Os componentes orgânicos, por sua vez, estendem muito a gama de matrizes disponíveis para funcionalização. Dessa forma, podem oferecer oportunidades para modificar as propriedades mecânicas que permitem a produção de filmes e fibras, controlar a porosidade e conectividade das redes e ajustar o equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico. Os componentes orgânicos também podem contribuir com alguma propriedade física ou química específica incluindo características elétricas ou ópticas, comportamento eletroquímico, reatividade química ou bioquímica, etc [4–7].

O silício é, provavelmente, o elemento mais utilizado como matriz inorgânica na formação de materiais híbridos orgânico-inorgânicos. Devido à baixa acidez de Lewis do silício, a ligação Si–C é bastante estável e, desta maneira, há muitas possibilidades de modular as funcionalizações orgânicas no material híbrido de interesse [8]. Quando se compara a ligação Si–C com a ligação C–C (ambos elementos pertencentes ao mesmo grupo da tabela periódica), verifica-se que a primeira é considerada uma ligação forte e só apenas um pouco mais fraca que a segunda ($316,4\text{ kJ mol}^{-1}$ vs. $366,9\text{ kJ mol}^{-1}$). Uma vez que a ligação Si–C é mais longa que a ligação C–C ($1,89\text{ \AA}$ vs. $1,54\text{ \AA}$), o átomo de silício é menos desimpedido com relação ao

carbono. Entretanto, o carbono é mais eletronegativo que o silício, o que manifesta uma polaridade de ligação $\text{Si}(\delta^+)\text{H}(\delta^-)$ reversa com o relação ao carbono $\text{C}(\delta^-)\text{H}(\delta^+)$. Isso faz com que os substituintes das ligações tanto no Si quanto no C afetem a polaridade e a estabilidade da ligação Si-C [9].

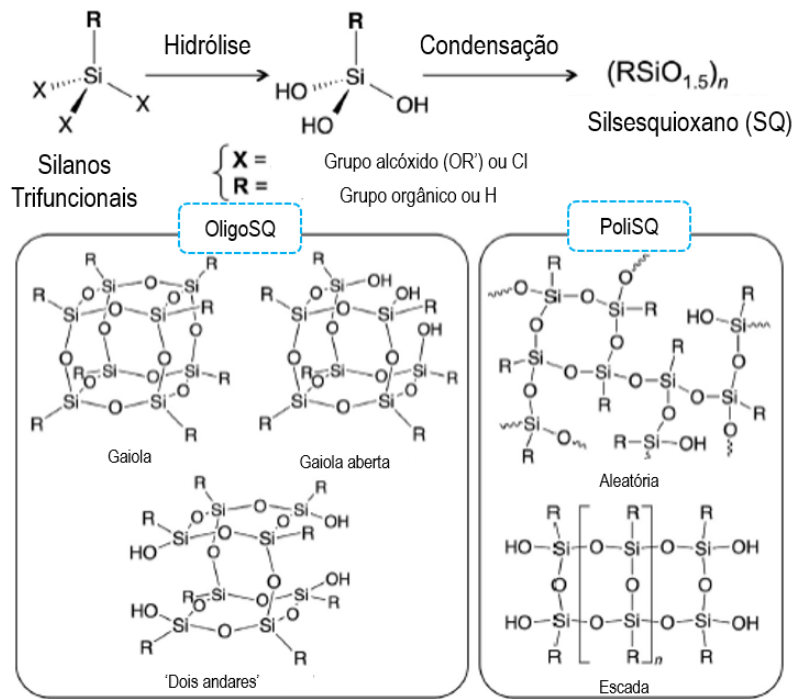
As diferenças estruturais entre as ligações Si-O e C-O são maiores. O comprimento da ligação Si-O é pouco menor que C-O. Outra propriedade interessante é que o átomo de O na ligação siloxano possui uma basicidade não usual, uma vez que é considerada bastante aniônica. Atribui-se que esta basicidade reduzida esteja atrelada à conjugação $d\pi-p\pi$, a ionicidade da ligação Si-O e ao aumento da hiper conjugação dos pares isolados do oxigênio em orbitais antiligantes adjacentes [9].

Dentre os materiais híbridos que apresentam uma rede composta pelo silício como componente inorgânico, há uma variada gama de recentes aplicações em diferentes áreas, tais como adsorventes de variadas espécies [10–13], revestimentos contra corrosão [14], sensores eletroquímicos [15–17], suporte para catalisadores de reações orgânicas [18–20] e conversão de CO_2 [21,22], membranas para células a combustível [23] dentre outros, aos quais uma classe específica de materiais de sílica, os silsesquioxanos, vem sendo aplicados em todos esses campos.

1.2 SILSESQUIOXANOS

Dentre a classe de materiais híbridos orgânico-inorgânicos que se destacam estão os silsesquioxanos. O termo *sesqui* tem origem do Latim e significa ‘um e meio’, representando o número de átomos de oxigênio para cada átomo de silício, ou seja, o compartilhamento de três átomos de oxigênio por meio de pontes oxo (Si-O-Si, também conhecida como ligação siloxano) em um ambiente tetraédrico [24,25]. A fórmula geral dos silsesquioxanos é $(\text{RSiO}_{1,5})_n$ (R sendo H ou um grupo orgânico e n o número de unidades de repetição). Os prefixos *oligo-* e *poli-* são usados para indicar pequenas ou grandes quantidades de unidades de silício, respectivamente [8]. Os oligosilsesquioxanos são caracterizados pela variedade de padrões estruturais cíclicos e ordenados, geralmente chamados de POSS (do inglês, *Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane*). Os polisilsesquioxanos variam desde estruturas aleatórias ramificadas até do tipo escada, como pode ser observado na Figura 1, juntamente com o esquema sintético das reações. [24].

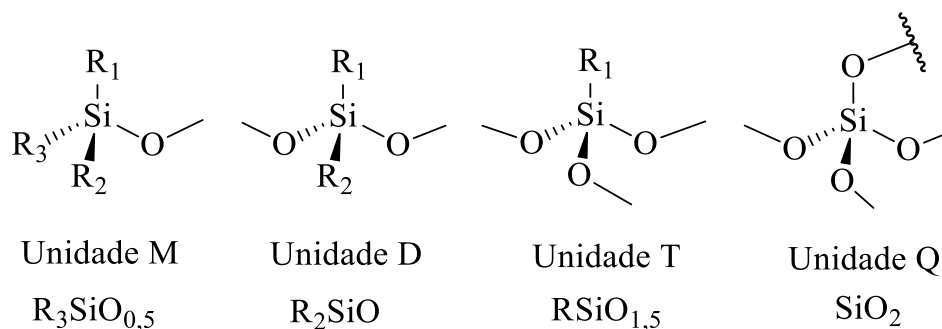
Figura 1: Síntese e representação estrutural dos silsesquioxanos.



Fonte: Adaptado de KANEKO, 2018. Copyright, 2021, Elsevier.

Diversas estruturas silsesquioxano podem ser formadas, dependendo das condições reacionais aplicadas. De acordo com o grau de funcionalidade do oxigênio ao redor de um átomo de silício, que se refere ao grau de substituição do oxigênio, pode-se classificar o átomo de silício como mono (M), di (D), tri (T) ou quaternário (Q). Essas unidades estão ilustradas na Figura 2 [8]. Silsesquioxanos têm trifuncionalidade (tipo T) em sua estrutura. Estas unidades são verificadas com análises de ressonância magnética nuclear de ^{29}Si NMR (do inglês, *Nuclear Magnetic Resonance*) [26]

Figura 2: Unidades estruturais das unidades de repetição encontradas em polissiloxanos e as correspondentes designações.



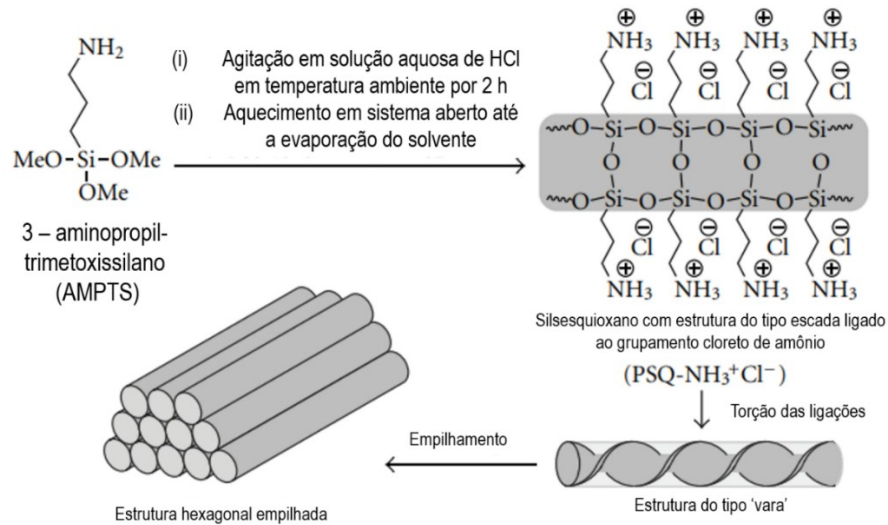
Fonte: Adaptado de JENNINGS, IACONO e MABRY, 2018. Copyright, 2021, Springer.

A organização variável das estruturas dos chamados blocos de construção (ou *building blocks*, termo em inglês), além das características químicas e estéricas dos grupamentos R fazem com que se obtenham uma gama de propriedades e aplicações no material híbrido final. A obtenção dos diferentes tipos de estruturas mostradas na Figura 1 é através do processo sol-gel a partir de reações de hidrólise e condensação com precursores organossilanos. Os precursores são trialcóxissilanos, de fórmula geral $R'Si(OR)_3$ (R' sendo um grupo orgânico funcional e R geralmente metil ou etil), ou ainda triclorossilanos, que também são comumente explorados [26]. Durante o processo sol-gel, grupos silanóis ($Si-OH$) e siloxanos são formados. A ligação $Si-OH$ possui um impedimento estérico menor que a ligação $Si-OR$, portanto, espera-se que a velocidade da hidrólise aumente proporcionalmente com o número de grupos alcóxidos hidrolisados. Inversamente, as ligações $Si-O-Si$, criadas pela condensação, aumentam o volume da molécula, como consequência dos processos de hidrólise e condensação, concomitantemente. Além disso, as características do grupo orgânico R' em termos de efeitos estéricos e eletrônicos têm forte influência na velocidade da hidrólise e condensação dos organoalcóxissilanos, com relevantes consequências nas propriedades estruturais e físico-químicas do material final [7,8].

Há diferentes processos sintéticos para a obtenção das diversificadas estruturas. A natureza do precursor, a estequiometria dos reagentes, o tipo de catalisador e temperatura utilizada são alguns dos principais parâmetros que podem ser ajustados para a síntese de tais estruturas [8]. A síntese de silsesquioxanos com catálise ácida é a mais utilizada pela comunidade científica por sua facilidade de execução e por fornecer estruturas principalmente do tipo escada e em gaiola, utilizando $R'Si(OR)_3$ como precursores. Dependendo da natureza da função orgânica R' , a condensação hidrolítica ácida tem sido aplicada com diferentes tipos de ácidos inorgânicos e orgânicos com diferentes valores de pK_a , tais como HCl, HNO_3 , CF_3COOH , $HCOOH$, CH_3COOH e HF [8].

Kaneko *et al.* sintetizaram um silsesquioxano iônico auto-organizado [27]. Este material possui uma estrutura do tipo escada e foi obtido através da policondensação hidrolítica do 3-aminopropiltrimetoxissilano (APTMS) em solução de HCl. Quando a razão de HCl/silano for maior que 1,0 teve a formação de uma estrutura do tipo escada. A partir da protonação dos grupos amino, as estruturas do tipo escada atingem conformação secundária em forma de bastão, como consequência de uma torção e por fim, uma organização supramolecular empilhada hexagonalmente é obtida. Os detalhes desse processo estão ilustrados na Figura 3.

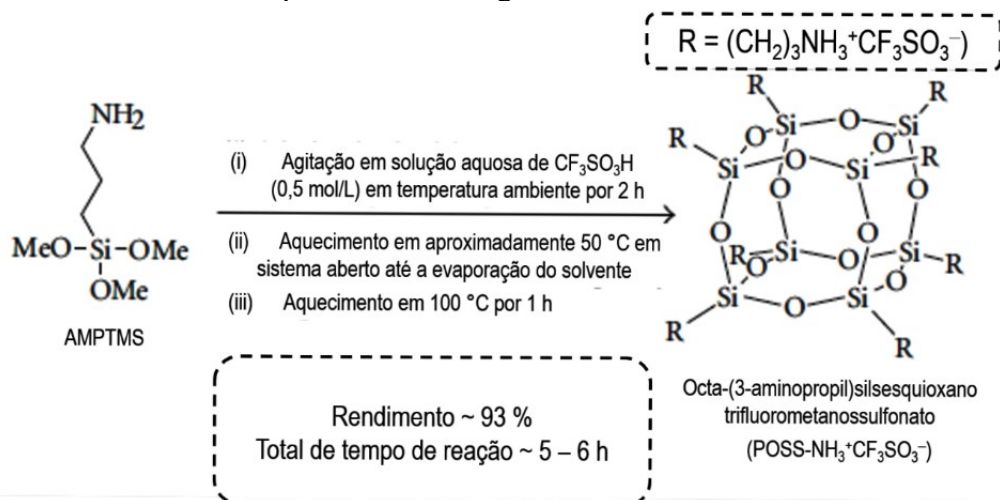
Figura 3: Preparação de um silsesquioxano em forma de escada contendo grupo de cloreto de amônio com uma estrutura hexagonalmente empilhada obtida pelo método sol-gel.



Fonte: Adaptado de KANEKO et al., 2012. Copyright, 2021, Hindawi.

Kaneko *et al.* [28] demonstraram o uso de um superácido como catalisador, o CF₃SO₃H (pK_a = -13) [29]. Os autores observaram que a condensação hidrolítica do mesmo precursor (APTMS) levou à formação de uma estrutura organizada do tipo POSS com alto rendimento (93%) e com tempo de reação de 5-6 horas, como mostrado no esquema reacional da Figura 4. Os pioneiros da síntese desse mesmo composto POSS, Feher e Wyndham [30] reportaram que a obtenção do material cristalino utilizando o APTMS como precursor, em HCl e MeOH, leva seis semanas para a formação da rede e com rendimento de 30%.

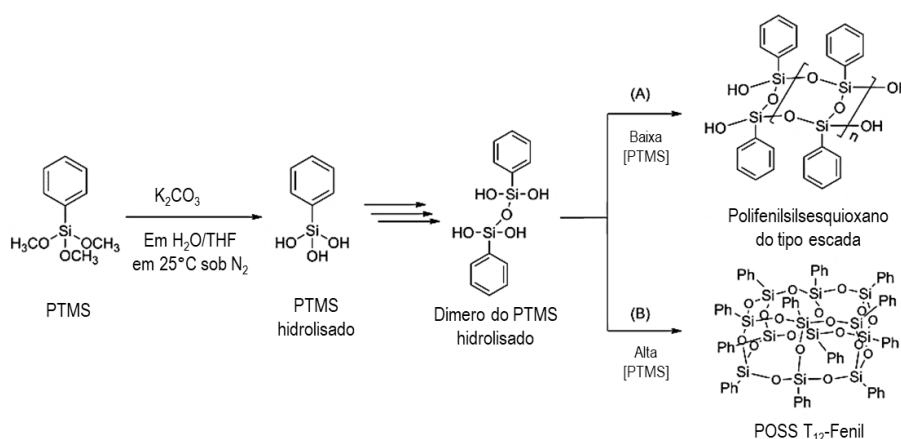
Figura 4: Preparação de um silsesquioxano em forma de POSS contendo grupo amônio com uma estrutura cúbica obtida pelo método sol-gel.



Fonte: Adaptado de KANEKO, 2012. Copyright, 2021, Royal Society of Chemistry.

Quando se utilizam catalisadores básicos inorgânico, a hidrólise e a policondensação dos diferentes precursores organossilanos geralmente leva a misturas de variadas estruturas de silsesquioxanos. Portanto, a purificação e a re-precipitação são necessárias para a obtenção dos materiais puros. Choi et al. utilizaram o precursor feniltrimetoxissilano (PTMS) e catálise básica com K_2CO_3 para as reações de hidrólise e condensação. Os autores já haviam verificado que com catálise básica do ânion carbonato, formavam-se duas fases com dois tipos estruturais de silsesquioxanos [31]. Em outro trabalho mais recente, diferentes proporções de PTMS foram verificadas, com formação de duas estruturas. Quando se utilizou uma alta concentração do precursor, verificou-se a formação de estruturas do tipo escada, enquanto que com concentrações mais baixas de PTMS formavam-se estruturas do tipo T_{12} , como pode ser observado na Figura 5 [32].

Figura 5: Síntese do silsesquioxano do tipo escada e do tipo T_{12} utilizando catálise básica do íon carbonato e o monômero feniltrimetoxissilano.



Fonte: Adaptado de CHOI et al., 2015. Copyright, 2021, American Chemical Society.

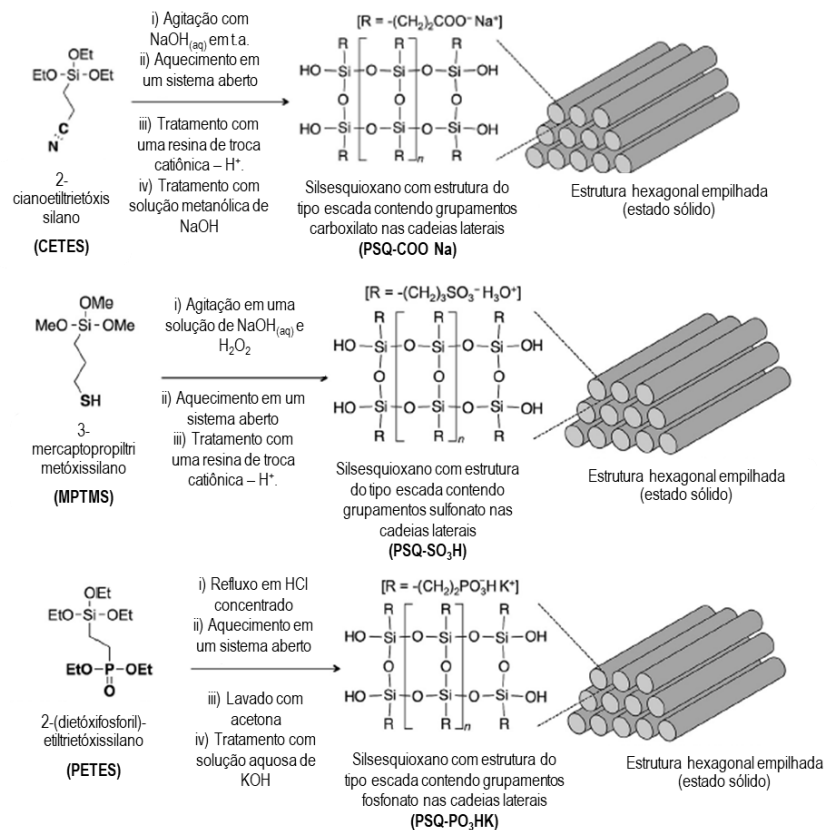
A principal vantagem dos silsesquioxanos é que eles possuem características de compostos tanto inorgânicos quanto orgânicos, tais como a alta estabilidade térmica e química, originada a partir da ligação siloxano, com altas energias de ligação quando comparadas com a ligação C–C em compostos e polímeros orgânicos [33]. Além disso, os silsesquioxanos apresentam alta compatibilidade com moléculas orgânicas e múltiplas funções devido à grande variedade de grupamentos orgânicos que podem ser formados nas cadeias laterais [34].

Frente aos variados tipos de silsesquioxanos relatados na literatura, com as variadas aplicações, os silsesquioxanos iônicos merecem destaque pelas inúmeras funcionalidades de modificadores orgânicos e aplicações que podem ter, merecendo atenção para um excelente artigo de revisão recentemente publicado por Kaneko (2018) na revista *Polymer* [24].

1.2.1 Silsesquioxanos iônicos

O grupamento pendente R da estrutura dos silsesquioxanos, $\mathbf{R}(\text{SiO}_{1,5})_n$, é do tipo iônico quando derivados amínicos, tais como, alquil-amino, piridina, 3-picolina, 4-picolina, imidazol, 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (dabco) reagem com um organoalcoxissilano que possa sofrer uma reação de substituição nucleofílica, tal como o 3-cloropropiltrimetoxissilano (CPTMS) [35–39]. Outros grupamentos, tais como carboxilato, são obtidos a partir da hidrólise básica de organoalcoxissilanos com grupos ciano [40]. Os grupamentos sulfonato e fosfonato são obtidos a partir de silanos com grupos mercapto e dietoxifosforil, respectivamente [41,42]. A Figura 6 ilustra as reações e estruturas dos últimos grupamentos citados. Esses grupos funcionais são convertidos em grupos iônicos durante a reação e a obtenção desses diversos materiais ocorre de diferentes maneiras, formando estruturas finais do tipo escada e empilhadas hexagonalmente.

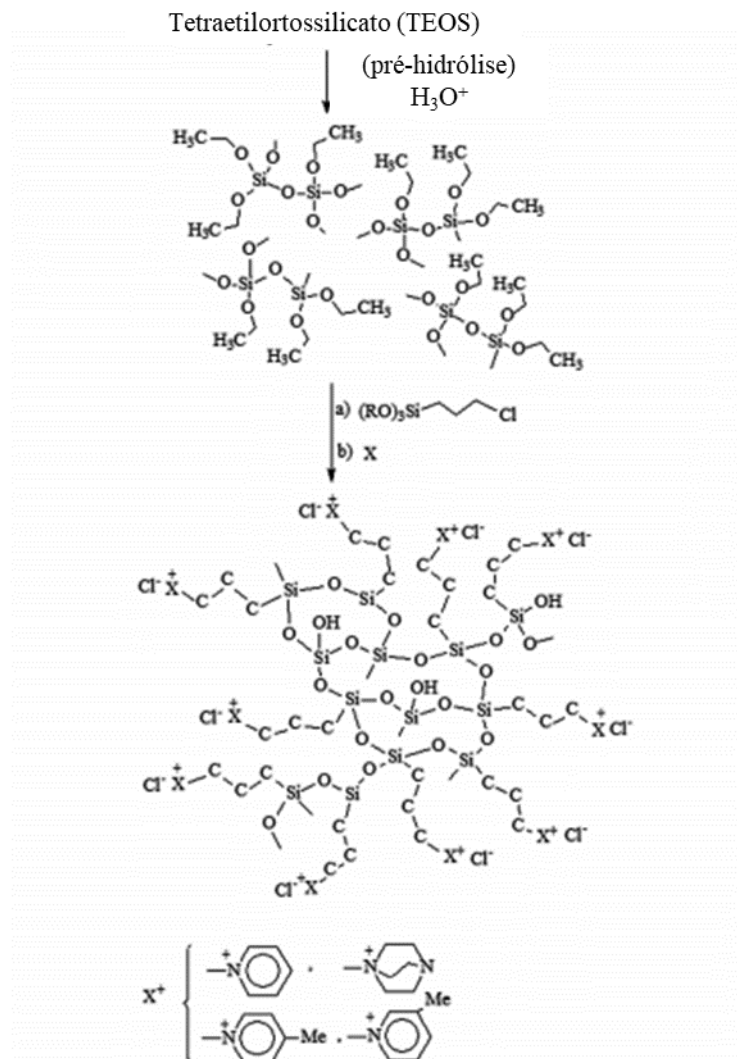
Figura 6: Síntese de silsesquioxanos iônicos a partir de diferentes condições de síntese e diferentes precursores.



Fonte: Adaptado de KANEKO, 2018. Copyright, 2021, Elsevier.

A obtenção de silsesquioxanos com estrutura desordenada e do tipo escada com grupamentos iônicos é bastante consolidada em variados grupos científicos de pesquisa; com diversas rotas sintéticas que foram sendo aperfeiçoadas ao longo dos anos, como a utilização de catálise ácida, básica ou a partir do ânion fluoreto [43]. Nesse tipo de síntese, além do precursor organoalcoxissilano, há uma pré hidrólise de um alcoxissilano, geralmente o tetraetilortossilicato (TEOS), para a formação de uma rede de sílica mais rígida. O xerogel formado, possui grupamentos pendentes que podem sofrer reações de substituição nucleofílica e, desta maneira, funcionalizar o xerogel com grupamentos de interesse por meio de uma reação de enxerto [43]. A síntese desse tipo de material está mostrada na Figura 7 ilustrando o processo de pré hidrólise do TEOS e a conseguinte reação com o CPTMS, formando o xerogel.

Figura 7: Sistema de obtenção de silsesquioxanos com estrutura desordenada utilizando os precursores TEOS e CPTMS.

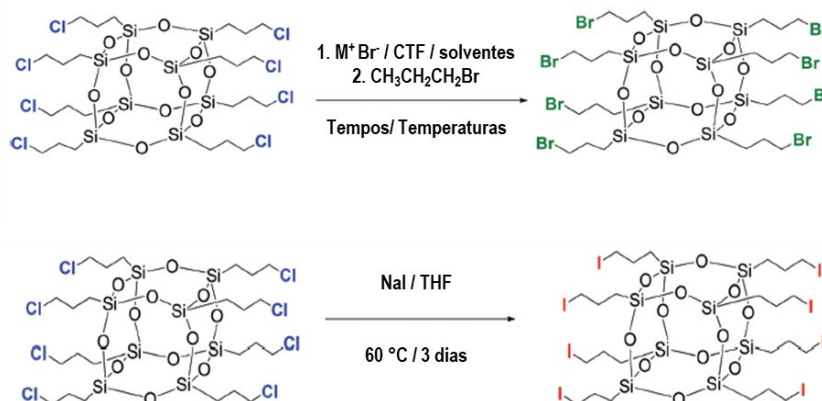


Fonte: Adaptado de BENVENUTI, GUSHIKEM, 2008. Copyright, 2021, De Gruyter.

Uma vantagem de se utilizar a rota sintética descrita na Figura 7 está na variedade de as características físico-químicas do material final como solubilidade e estabilidade térmica podem ser alteradas de acordo com o tempo de reação entre os grupamentos orgânicos e o xerogel (material formado a partir da reação do CPTMS e TEOS). Magosso et. al. sintetizaram um silsesquioxano com estrutura aleatória reagindo a 4-metilpiridina com o xerogel durante 2 horas. O material final obtido é insolúvel em solventes de alta constante dielétrica, que nesse caso pôde ser aplicado como adsorvente de complexos aniônicos [44]. Em contrapartida, Winiarski et. al. verificaram que com maior tempo de reação há um aumento na quantidade de grupamentos 4-picolínicos na superfície da matriz inorgânica e, como resultado, o material tornou-se solúvel em solventes com alta constante dielétrica, como água e etanol [17]. Outros exemplos dessa mesma classe de materiais que sofrem os mesmos efeitos de tempo de reação e quantidade de grupamentos orgânicos ancorados na matriz, são reportados na literatura [45,46].

O precursor mais utilizado para a síntese de xerogéis com grupos orgânicos reativos pendentes é o CPTMS. Este precursor pode sofrer reações de substituição nucleofílica com aminas terciárias, e desta maneira, pode-se sintetizar novos compostos catiônicos com o cloreto como contra-íon. Entretanto, algumas aminas terciárias não são reativas o suficiente para reagir com o carbono nucleofílico da ligação C-Cl, pois o cloro não é um bom grupo de saída. Embora os precursores alcóxidos com bromo e iodo (3-bromopropiltrimetoxissilano e 3-iodopropiltrimetoxissilano) estejam disponíveis comercialmente, os mesmos são relativamente caros (cerca de seis a dez vezes mais que o precursor CPTMS) e, portanto, não são viáveis para realizar sínteses com grandes quantidades de material. Dessa maneira, Ervithayasuporn et al. propuseram uma rota de troca halogênica do cloro por bromo e iodo no octakis(3-cloropropil)octasilsesquioxano ($(POSS(Cl)_8)$), para tornarem materiais precursores mais reativos. As sínteses foram otimizadas utilizando diferentes solventes, tempos de reação e catalisadores de troca de fase. A obtenção desses precursores faz com que os grupos de saída sejam mais favoráveis para a geração de outros diversificados compostos com aminas menos reativas [47]. Os esquemas das sínteses estão mostrados na Figura 8 que mostram a troca dos cloros por bromo e iodo, utilizando condições brandas de síntese.

Figura 8: Obtenção de precursores mais reativos utilizando como partida o POSS(Cl)₈.



*CTF – catalisador de troca de fase podendo ser 18-coroa-6; ou brometo de tetrabutilamônio.;
 **Solventes: Acetona ou THF . M⁺ - Na⁺, Li⁺. Tempos e Temperatura variando entre 1 a 5 dias.

Fonte: Adaptado de ERVITHAYASUPORN, 2013. Copyright, 2021, Royal Society of Chemistry.

Embora essas duas rotas sintéticas tenham sido aplicadas para os POSS, elas podem ser aplicadas para qualquer tipo estrutural de silsesquioxano, uma vez que a troca halogênica ocorre nos precursores silícicos e pode não afetar a estrutura final do material.

A aplicação dos silsesquioxanos iônicos nos diversos campos da ciência, como eletroquímico, adsorativo, cromatográfico, catalítico, biológico, de células à combustível vem crescendo cada vez mais devido às propriedades tanto inorgânicas quanto orgânicas desses materiais [55-58]. Outra aplicação tecnológica recente são os silsesquioxanos iônicos que estão sendo utilizados como dispersantes de nanotubos de carbono. As propriedades térmicas e formadoras de filme em junção com os nanotubos de carbono são as principais características que podem ser verificadas na geração dessas dispersões [48,49]. Silsesquioxanos iônicos são utilizados também como adsorventes de complexos aniônicos em solução aquosa, tais como as ftalocianinas metaladas, na superfície de silsesquioxanos catiônicos e utilizados em estudos catalíticos e eletroanalíticos [50] e merece um foco de atenção no presente trabalho.

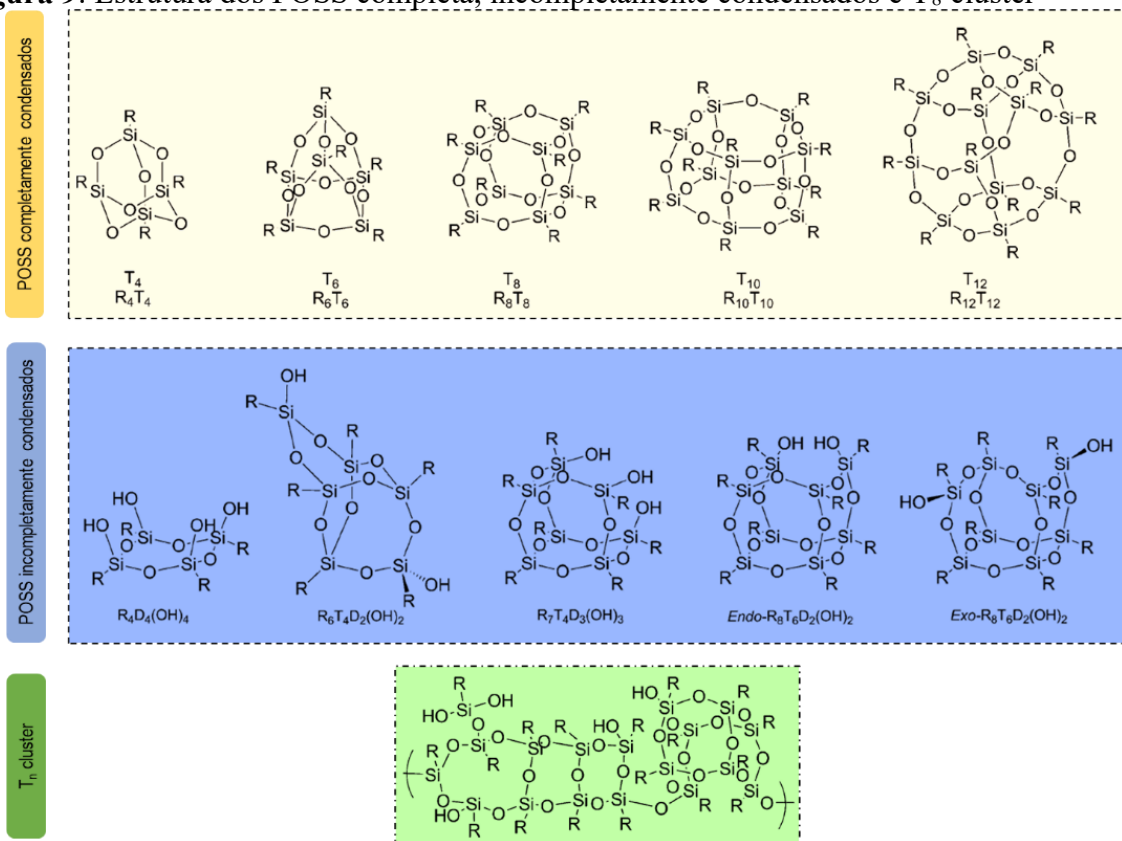
1.2.2 Silsesquioxano Poliédrico Oligomérico (POSS)

Os silsesquioxanos podem ter diversificadas estruturas, como visto na Figura 1, que se diferem em um material oligomérico ou polimérico, ambas com a fórmula química RSiO_{1,5} [51]. Até a seção anterior procurou-se demonstrar as diferentes propriedades de materiais silsesquioxanos poliméricos. Nesta seção, serão avaliadas as propriedades de materiais

oligoméricos, do tipo gaiola, os chamados Silsesquioxanos Poliedrais Oligoméricos, mais conhecido pela comunidade científica somente pela abreviação POSS. Esses materiais têm atraído cada vez mais pesquisadores de diversas áreas por possuírem estruturas definidas e apresentarem propriedades em vários campos da química, ciência dos materiais e biologia [34,52,53].

Os POSS são sílicas moleculares tendo diversos anéis conectados em uma estrutura confinada tridimensional. São classificados como siloxanos trifuncionais e podem se apresentar completo ou incompletamente condensados incluindo conformações do tipo gaiolas, escadas e aleatórias. A síntese desses materiais depende da implementação de catálise ácida ou básica na hidrólise de silanos reativos. Ajustando as condições reacionais tais como concentração dos reagentes, solvente, pH, temperatura, tempo de reação e catalisador, as estruturas (do tipo gaiola, escada e aleatória) dos POSS resultantes podem ser alteradas, como pode ser visto na Figura 9.[54]

Figura 9: Estrutura dos POSS completa, incompletamente condensados e T_8 cluster

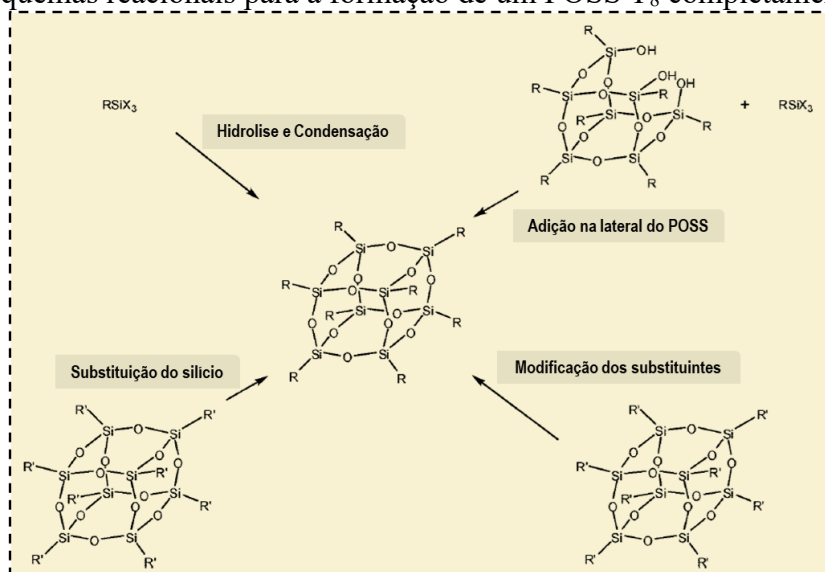


Fonte: Adaptado de JENNINGS et al, 2018. Copyright 2021, Springer.

Os POSS completamente condensados são estruturas do tipo gaiola que são representados pela notação T_n ou R_nT_n , como visto na Figura 9. São conhecidas e isoladas estruturas com $n = 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14$ e 16 . Entretanto, a mais conhecida e a mais estável é a estrutura T_8 , com simetria O_h , cúbica que consiste em um núcleo de Si–O–Si contendo oito grupos orgânicos. Devido ao alto grau de simetria O_h eles são comumente encontrados como produtos cristalinos, levando à formação de estruturas cúbicas compactadas [55]. Em contraste, as gaiolas T_{10} e T_{12} são moléculas de menor simetria, de grupo de ponto D_{5h} e D_{2d} [56], respectivamente, que tendem a ter uma estrutura de empacotamento indefinido e permanecer na mistura da solução.

Segundo Cordes *et al.* existem muitas rotas sintéticas para a obtenção de materiais do tipo POSS, entretanto, as rotas sintéticas podem ser simplificadas em dois tipos, como mostrado na Figura 10: i) espécies reativas de POSS a partir de precursores com menos de oito átomos de silício para formar um T_8 e; ii) modificar quimicamente os grupos funcionais existentes para dar um derivado POSS T_8 . Cada uma dessas reações pode ser dividida em duas subcategorias. Dentro da fabricação de núcleos T_8 , há a hidrólise e condensação de cloro- ou alcoxissilanos simples, ou a adição de um cloro- ou alcoxissilano a uma espécie de cubo truncado de canto $R_7Si_7O_9(OH)_3$ (ou um derivado metálico), enquanto para a modificação de funcionalidades em um núcleo T_8 , ocorre a substituição de grupos funcionais em um ou mais dos átomos de canto de Si ou a modificação de um ou mais dos grupos funcionais. Um certo grau de variação nestes é possível para a síntese de espécies T_8 com substituições diferentes, T_8R_7R' sendo o mais comum, e $T_8R_6R'_2$, $T_8R_6R'R''$, $T_8R_5R'_3$ e $T_8R_4R'_4$ também são conhecidos. No entanto, não há até o momento nenhuma maneira de controlar ou dirigir a formação de isômeros substitucionais particulares da gaiola T_8 ao introduzir dois ou mais substituintes diferentes [57].

Figura 10: Esquemas reacionais para a formação de um POSS T₈ completamente condensado.



Fonte: Adaptado de CORDES et al. 2010. Copyright 2021, American Chemical Society.

Como já mencionado na seção anterior, os principais precursores POSS podem ser rearranjados para tornarem-se mais reativos e isso possibilita uma gama de possibilidades de funcionalização. Por exemplo, Ervithayasuporn et al. sintetizaram e caracterizaram um POSS funcionalizado com grupamento azido (N_3^-) [58]. Desde a sua síntese, esse material e seus derivados POSS estão sendo explorados pela facilidade e aplicabilidade através das reações ‘click’ [59], que são reações de ciclo-adição específicas e seletivas.

Frente as diversas possibilidades de funcionalização, os POSS tem atraído diversos campos da ciência, pois são materiais versáteis que podem ser explorados como suportes para sondas fluorescentes [60], na adsorção de metais e corantes [61], catalisador para conversão de CO_2 [62], como material de retardamento de chamas [63], material sequestrante de íons radioativos [64], entre outros.

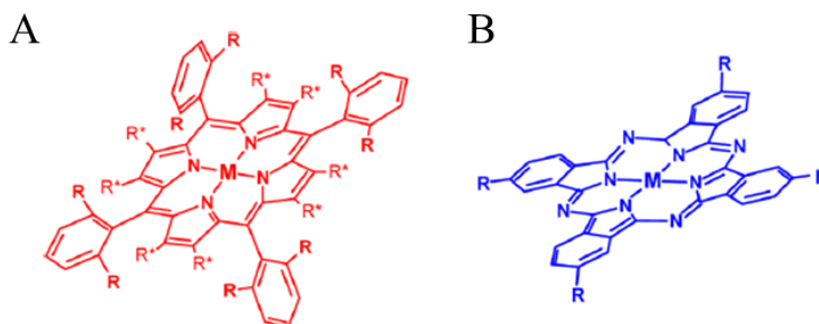
Frente ao exposto, pode-se verificar a versatilidade desses materiais em diversos campos da ciência, o que pode tornar esses materiais, como os os ‘*building blocks*’ feitos com silício, mais utilizados pela comunidade científica.

1.3 FTALOCIANINAS METÁLICAS

As ftalocianinas (Pcs, do inglês *phthalocyanines*) são macrociclos aromáticos planares com quatro unidades isoindol que apresentam 18 elétrons- π deslocalizados num arranjo de átomos de carbono e nitrogênio alternados [65]. Esse tipo de composto é análogo

estruturalmente às porfirinas, como pode ser visto na Figura 11. As porfirinas são amplamente usadas pela natureza como centros ativos de enzimas que são responsáveis por catalisar reações de oxidação, redução, além do transporte de oxigênio. Contudo, as ftalocianinas, ligantes puramente sintéticos, podem ser relacionadas à química bioinspirada dos complexos porfirínicos [66].

Figura 11: Estrutura das (A) porfirinas comparadas às das (B) ftalocianinas.



Fonte: Adaptado de SOROKIN, 2013. American Chemical Society.

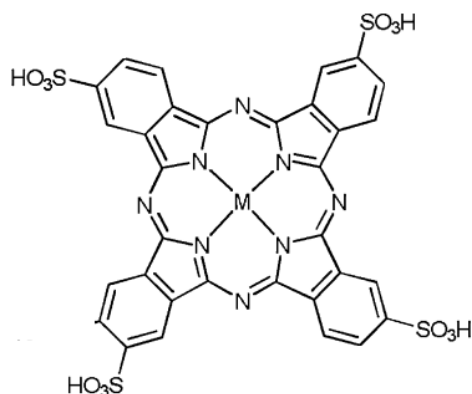
Por muitos anos, as Pcs têm sido um importante artigo comercial para corantes têxteis e tintas, como consequência da sua coloração verde-azul escura. Os espectros eletrônicos das Pcs mostram, de fato, uma banda Q intensa na região do visível, geralmente centralizada em 620-700 nm. Em função desta propriedade, houve um aumento significativo nas aplicações desses compostos e seus complexos metálicos na construção de novos materiais moleculares utilizados na eletrônica e optoeletrônica. As numerosas propriedades se devem à deslocalização eletrônica que fazem desses compostos bastante promissores para diferentes campos da ciência e tecnologia [67].

A flexibilidade química das ftalocianinas permite a preparação de diversificadas estruturas, conseqüentemente, pode-se ajustar as propriedades físicas, eletrônicas e óticas. A estrutura intrínseca desses compostos os faz, quando não substituídos, insolúveis em quase todos os solventes. Como o macrociclo das ftalocianinas é um sistema hidrofóbico, a adição de diferentes grupos deve ser realizada para formar um sistema balanceado e a solubilidade do material vai depender do balanço anfifílico da molécula resultante, além de outros parâmetros tais como a formação de agregados, a natureza do meio aquoso em termos de pH, força iônica, entre outros [68].

Substituintes aniônicos são comumente utilizados para conferir a solubilidade em meio aquoso das ftalocianinas. As ftalocianinas tetrassulfonadas de alguns metais de transição

(M(II)TsPc, M(II) = Fe, Co, Ni, Cu, Ru) são exemplos de complexos solúveis em meio aquoso, pois suas posições periféricas e não periféricas são constituídas de grupamentos sulfônicos [69], como pode ser visto na Figura 12, os quais conferem a solubilidade desses complexos em água.

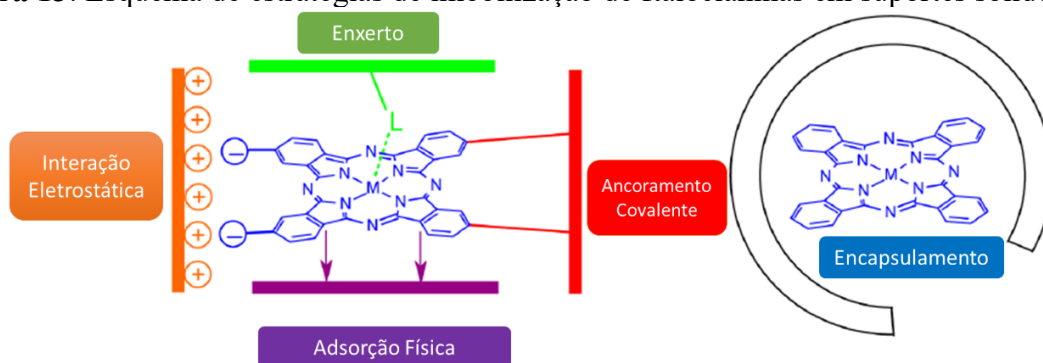
Figura 12: Estrutura da ftalocianina tetrassulfonada metalada.



Fonte: Adaptado de DUMOULIN, 2010. Copyright, 2021, Elsevier.

As ftalocianinas tetrassulfonadas metaladas, ou complexos ftalocianínicos, podem ser utilizadas para a catálise homogênea de reações [70]. Entretanto, os mesmos podem ser imobilizados em suportes sólidos para que possam servir como catalisadores heterogêneos para facilitar a separação da mistura reacional. Sólidos inorgânicos e polímeros orgânicos têm sido utilizados para a imobilização de ftalocianinas tetrassulfonadas [62,64]. A sílica amorfa é a mais utilizada entre os sólidos inorgânicos, além da zircônia, zeólitas e alumina. Entretanto, o método de preparação do catalisador suportado em termos de distribuição de sítios ativos na superfície e sua acessibilidade são os principais fatores a ser considerados. Algumas estratégias para a imobilização de ftalocianinas metálicas são similares às tradicionais usadas para complexos organometálicos e podem ser observadas na Figura 13.

Figura 13: Esquema de estratégias de imobilização de ftalocianinas em suportes sólidos.



Fonte: Adaptado de SOROKIN, 2013. Copyright, 2021, American Chemical Society.

Dentre os métodos de imobilização, os métodos físico, de enxerto e o eletrostático são os que oferecem a maneira mais fácil e menos trabalhosa na modificação. Silsesquioxanos catiônicos podem servir de suporte desses complexos sem a alteração da atividade catalítica [71,72], e em algumas vezes, pode até ajudar a catalisar as reações desejadas. Vanoni et al. utilizaram um silsesquioxano catiônico com o grupamento 3-picolina e imobilizaram a ftalocianina tetrassulfonada de níquel (II). O material foi utilizado como um modificador de eletrodos de pasta de carbono e aplicado na detecção de sulfanilamida em fluidos biológicos e medicamentos. O efeito sinérgico obtido pelo complexo e o material fez aumentar a resposta de corrente obtida pelo eletrodo além de ser observado com potencial de pico mais negativo quando comparado ao eletrodo de pasta sem modificação [73].

Dentre as diversas metaloftalocianinas tetrassulfonadas, a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II) (CoTsPc) é muito utilizada e merece atenção nos campos eletroquímico e catalítico. A estabilidade dos pares redox Co(II)/Co(III) e Co(II)/Co(I) faz que reações sejam electrocatalisadas e possam ser alvo de diversificadas aplicações eletroanalíticas [36,74–76].

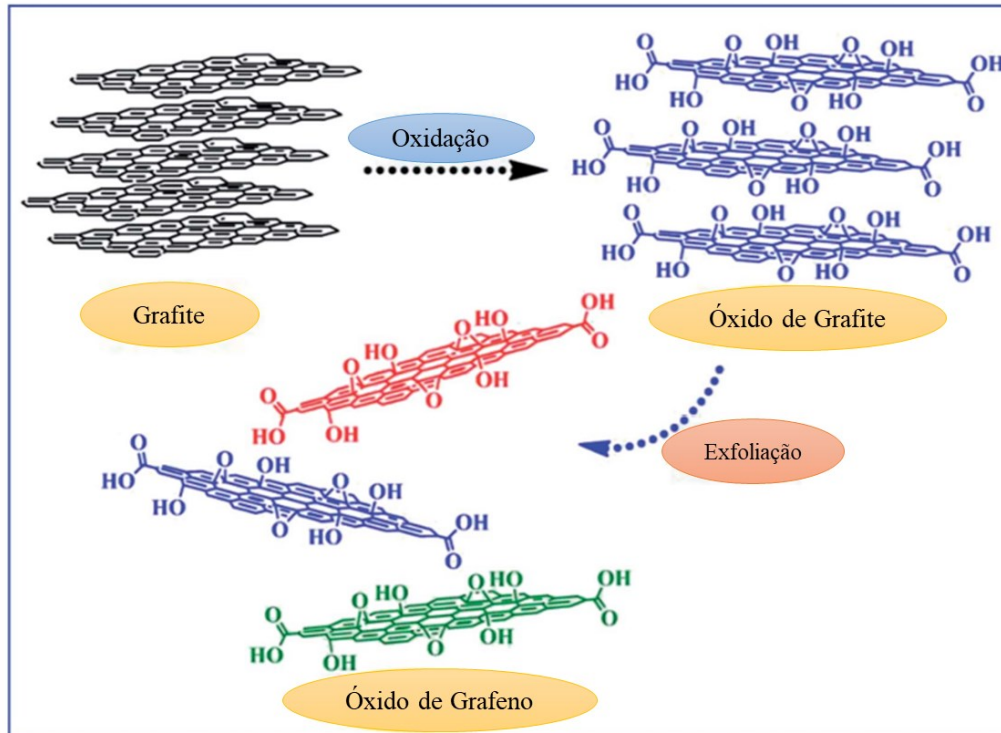
1.4 ÓXIDO DE GRAFENO E SEUS DERIVADOS

O grafeno tem uma estrutura de rede hexagonal plana de átomos de carbono. O carbono possui 4 elétrons de valência, incluindo 3 diferentes níveis de energia onde os elétrons estão situados (elétron 2s, elétron 2p_x e elétron 2p_y), formando uma geometria trigonal plana. O elétron do orbital p_z forma uma ligação π e esse elétron pode se mover livremente no plano. Por isso o grafeno e o óxido de grafeno (GO, do inglês, *graphene oxide*) apresentam excelentes propriedades elétricas, mecânicas e térmicas; devido às suas características estruturais e morfológicas únicas. Como um material de carbono bidimensional, o GO tem uma única camada e o tamanho de suas folhas é polidisperso. Em comparação com o grafeno, existem muitos grupos funcionais contendo oxigênio na camada da folha de GO, tendo maiores possibilidades de funcionalização devido aos variados grupamentos e diversos pK_as envolvidos [77,78]. Lerf e Klinowski elaboraram o modelo estrutural do GO, denominado modelo L–K [79,80]. Esse modelo indica que os grupos hidroxila e epóxi são distribuídos aleatoriamente no plano basal da folha de GO, enquanto os grupos carboxila e carbonila são introduzidos nas partes periféricas (bordas) da folha.

Como o GO possui muitos grupamentos que possuem oxigênio, o material é hidrofílico e facilmente disperso em água, diferentemente do grafeno, que é hidrofóbico. Além disso, o GO contém os domínios aromático (sp²) e alifáticos (sp³), o que leva a um aumento no tipo de

interações que podem ocorrer em sua superfície, ou seja, é constituída de anéis benzênicos não oxidados e uma região com anéis de seis membros alifática oxidada, e o tamanho relativo dessas duas regiões depende do grau de oxidação e distribuição deles na folha. A Figura 14 ilustra o processo geral de obtenção do GO a partir do grafite [81–83].

Figura 14: Preparação do óxido de grafeno a partir do grafite.



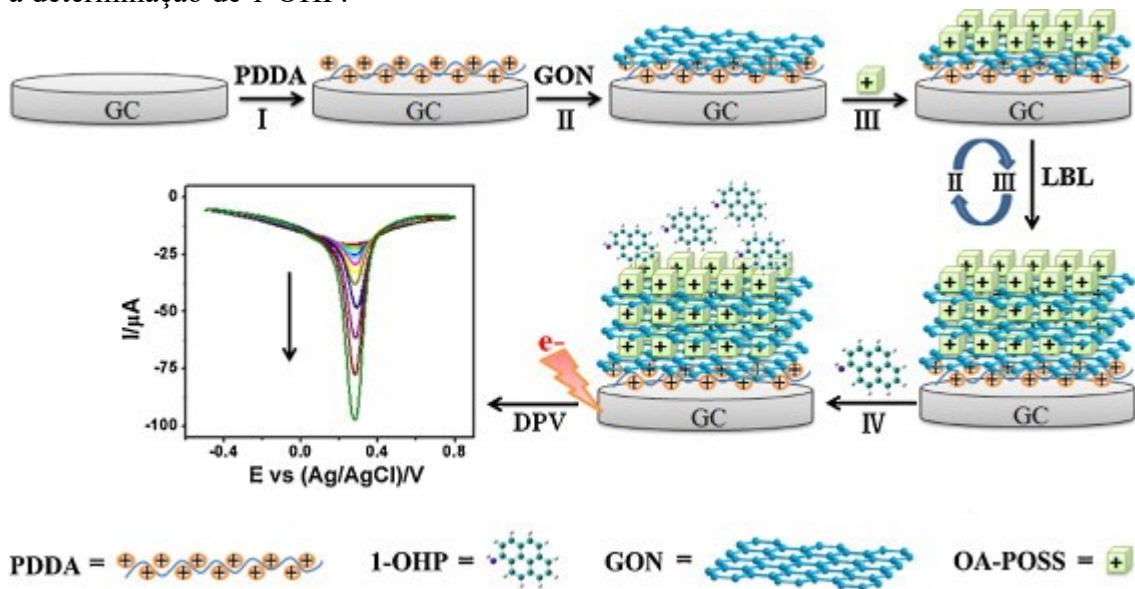
Fonte: Adaptado de YU *et al.*, 2020. Copyright, 2021, Royal Chemical Society.

A junção do grafeno (ou GO) em polímeros tem impulsionado o desenvolvimento de nanocompósitos à base de grafeno com propriedades interessantes, como condutividade elétrica, armazenamento de energia, catalisadores, etc [84]. O uso de materiais do tipo POSS enxertados com GO como um nano-aditivo em compósitos poliméricos tem sido cada vez mais estudado pela comunidade científica. Têm-se o interesse em tornar a combinação POSS-GO uma parte integrante da cadeia polimérica para preparar materiais compósitos de alto desempenho com propriedades térmicas e mecânicas aprimoradas além de propriedades funcionais melhoradas [85–87].

Xue *et al.* funcionalizaram o GO com um POSS contendo o ligante $-NH_2$ e verificaram que os nanopreenchimentos obtidos pela junção dos dois materiais ajudaram a aumentar a temperatura de transição vítrea e temperatura de decomposição para polímeros [88].

Shen *et. al.* desenvolveram um sensor para a determinação de 1-hidroxipireno (1-OH) que é um metabólito onipresente nos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs) e tem sido amplamente utilizado como biomarcador para avaliação da exposição humana aos PAHs. Dessa forma, utilizando GO e um POSS catiônico, modificaram um substrato de carbono vítreo e formaram um sensor utilizando a técnica camada-por-camada (LbL, do inglês, *layer-by-layer*). As gaiolas de POSS fizeram com que as camadas de GO ficassem mais estruturadas para melhorar o contato entre GO e 1-OHP através de interações π - π *stacking*. Verificou-se que quando o 1-OHP foi pré-concentrado no eletrodo modificado o sinal de resposta e a estabilidade de adsorção foram aumentados significativamente. O sensor possuiu um limite de detecção de $0,04 \mu\text{mol L}^{-1}$ e obteve um ótimo desempenho na determinação do analito em fluidos biológicos [89]. A Figura 15 ilustra o processo de fabricação do eletrodo mencionado.

Figura 15: Montagem do eletrodo modificado com GO e POSS utilizando a técnica LbL para a determinação de 1-OHP.



Fonte: Adaptado de Shen *et. al.*, 2012, Copyright, 2021, Elsevier.

Como pode ser observado, o GO e variados tipos de POSS podem sofrer uma junção e atribuir características inéditas não observadas com os materiais de partida. Dessa maneira, pode-se explorar as mais diversificadas áreas utilizando desses materiais, tais como os materiais nanoparticulados, que possuem características interessantes nas áreas de eletroquímica e eletroanalítica.

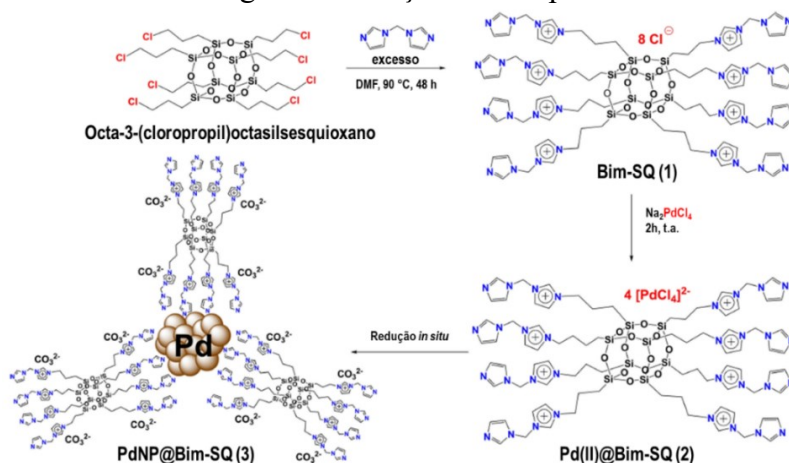
1.5 NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO

As nanopartículas de metais de transição, em geral, têm se tornado alvo de diversificadas aplicações em os mais variados campos do conhecimento. Dessa maneira, a síntese de novas estruturas e o estudo das suas propriedades torna-se interessante no ponto de vista científico e tecnológico.

Em especial, as nanopartículas de paládio (PdNPs) são aplicadas em várias áreas da química, bioquímica, ciência dos materiais etc. Por apresentarem excelentes propriedades físico-químicas, como alta estabilidade térmica, estabilidade química, notável atividade fotocatalítica, propriedades eletrônicas, propriedades ópticas e baixo custo [90], as mesmas são exploradas na síntese de acoplamento orgânico [91,92], células à combustível [93], biomedicina [94,95], detecção/determinação de diversificados analitos [96–98]. Assim, as PdNPs podem ser sintetizados com uma ampla gama de tamanhos e formas, e também podem ser revestidas com biopolímeros ou moléculas para criar nanopartículas biocompatíveis com propriedades desejadas. Dessa forma, o agente estabilizante é imprescindível para a formação dessas nanopartículas.

Somjit *et al.* desenvolveram um catalisador heterogêneo para reações de acoplamento C–C. O material é um POSS com grupamentos imidazólicos ancorados nas superfícies da matriz silsesquioxano. Como o material é catiônico, a ancoragem do sal tetracloropaladato ($[\text{PdCl}_4]^{2-}$) foi através de interações eletrostáticas e serviu como catalisador para dois tipos de reações de acoplamento carbono-carbono. Primeiramente o catalisador foi utilizado para reações de Suzuki-Miyaura e, desta reação, formaram-se *in situ* nanopartículas de paládio na superfície do material. Dessa maneira, o material resultante foi utilizado como catalisador heterogêneo de reações de Heck em meio aquoso e reutilizado durante cinco ciclos catalíticos. O esquema da síntese do catalisador e as reações envolvidas estão mostrados na Figura 16 que mostra a rota sintética do precursor POSS-bis-imidazólico que adsorve o complexo de paládio e utilizado como catalisador para as duas reações de acoplamento C–C [99].

Figura 16: Esquema de síntese do POSS(Cl)₈ modificado com grupamento bis-imidazol para aplicação como catalisador heterogêneo de reações de acoplamento C–C



Fonte: Adaptado de Somjit *et al.*, 2018. Copyright, 2021. Wiley Library.

Verificada a vasta aplicação dos sais de paládio e das nanopartículas de paládio em catalisadores de reações orgânicas, tem-se como perspectiva, a utilização de PdNPs no campo eletroanalítico. Sensores com finalidades de diagnóstico e monitoramento biomédico vem crescendo devido à facilidade e baixo custo relativo à análise. Dessa maneira, nanomateriais com propriedades que possam integrar plataformas inéditas e de baixo custo são bem-vindas para o desenvolvimento de novas metodologias de monitoramento de fármacos, doenças e anomalias.

1.6 PLATAFORMAS ELETROQUÍMICAS NA ELETROANÁLISE DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

A hipertensão arterial é um dos fatores de risco mais comuns e importantes para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Embora exista terapia medicamentosa eficaz, o controle satisfatório da pressão arterial não é atingido em uma grande proporção de pacientes hipertensos. Isso acarreta ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e doenças renais para o indivíduo, bem como ao aumento do custo para a sociedade. A má aderência aos medicamentos anti-hipertensivos é frequentemente negligenciada como causa de falha do tratamento, uma vez que as informações anamnésicas não são confiáveis e os médicos tendem a superestimar a adesão do paciente ao tratamento [100]. A falha em identificar corretamente a baixa adesão como principal razão da falha do tratamento pode levar ao diagnóstico inadequado de hipertensão resistente à terapia e, conseqüentemente, encaminhamentos desnecessários para assistência médica especializada, tornando procedimentos e diagnósticos desnecessários. Às

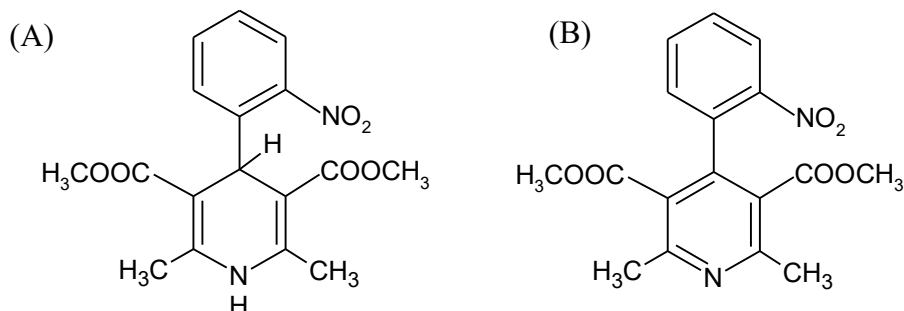
vezes, o termo “hipertensão pseudo-resistente à terapia” é usado para significar falha do tratamento que, de fato, é causada pela não-adesão total ou parcial ao tratamento médico [101].

Os anti-hipertensivos são divididos em várias classes. Dentre elas estão os alfa- e beta-bloqueadores, os diuréticos e os bloqueadores dos canais de cálcio. Os bloqueadores de canais de cálcio são uma classe heterogênea de drogas que incluem benzodiazepínicos, fenilalquilaminas e dihidropiridinas [102]. As dihidropiridinas, em especial, são as que mais atuam na célula muscular lisa, diminuem as resistências vasculares periféricas, porém, atuam poderosamente no sistema venoso, aumentando a acumulação de sangue nas veias, o chamado *pooling venoso*. Ao produzirem dilatação periférica provocam taquicardia reflexa e podem desencadear crises de extrassístoles e taquiarritmias. Isto faz aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio e agrava uma angina de peito. Os medicamentos dihidropiridínicos mais utilizados são a Amlodipina, Lercanidipina, Manidipina, Nicardipina, Nifedipino, Nitrendipina, Nimodipina, Nisoldipina.

Os anti-hipertensivos dihidropiridínicos são geralmente determinados por técnicas cromatográficas e eletroforéticas [103,104]. Entretanto, quando se observa alguns aspectos estruturais da Nifedipina, por exemplo, e do seu principal metabólito, dehidronifedipina, mostrados na Figura 17, verifica-se que ambas as moléculas são eletroativas. A estrutura molecular apresenta dois centros que apresentam propriedades redox. O grupo nitro (-NO₂) e o grupo dihidropiridina, o primeiro oferece a possibilidade de redução enquanto o outro a oxidação. Dessa maneira, as técnicas eletroanalíticas tornam-se uma alternativa viável, de baixo custo, e que pode ser realizada *in loco*, para diagnósticos que precisam de certa urgência.

Dada essa perspectiva, métodos objetivos para avaliar e monitorar a adesão ao medicamento são necessários [105]. A medição da concentração de fármacos anti-hipertensivos no soro ou em outras matrizes biológicas surgiu como uma ferramenta objetiva e viável durante a última década. A detecção de um fármaco e/ou de seu metabólito principal em uma amostra de pacientes é uma indicação direta da ingestão de drogas, enquanto a ausência do medicamento/metabólito pode indicar baixa adesão.

Figura 17: Estrutura química da (A) nifedipina e (B) seu principal metabólito, dehidronifedipina.

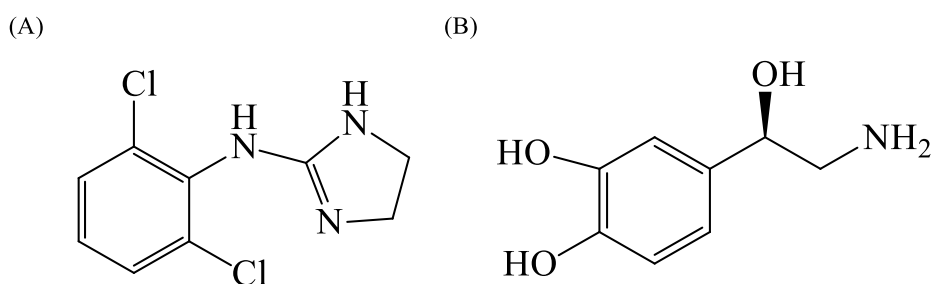


Fonte: O autor.

Outra classe de medicamentos anti-hipertensivos são os chamados bloqueadores adrenérgicos alfa. Dentre eles, o fármaco que mais merece atenção é a Clonidina, nomeada pela IUPAC como cloridrato de *N*-(2,6-diclorofenil)-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-amina, como pode ser observado sua estrutura química na Figura 18A. Inicialmente, este fármaco foi testado como descongestionante nasal. Após a administração endovenosa da clonidina, observou-se rápida elevação da pressão arterial, seguida de queda pressórica muito mais prolongada. Além disso, este fármaco promove sedação, hipnose e analgesia, dessa maneira, começou a ser utilizada por anestesiológicos europeus, no início da década de 1990, na medicação pré-anestésica, na anestesia geral e em anestésias raquídeas [106,107].

A clonidina é um derivado imidazólico. A ação hipertensora inicial do medicamento ocorre devido à estimulação periférica dos receptores adrenérgicos. Ao passar a barreira hematoencefálica, a clonidina age na medula cerebral se ligando aos receptores imidazólicos, os quais também podem mediar a ação hipotensora. A clonidina é um anti-hipertensivo eficaz e possui ação estimulante sobre os receptores periféricos de noradrenalina. Na realidade, a ação anti-hipertensiva da clonidina está relacionada à redução da produção da norepinefrina após a ligação da clonidina aos receptores α_2 .

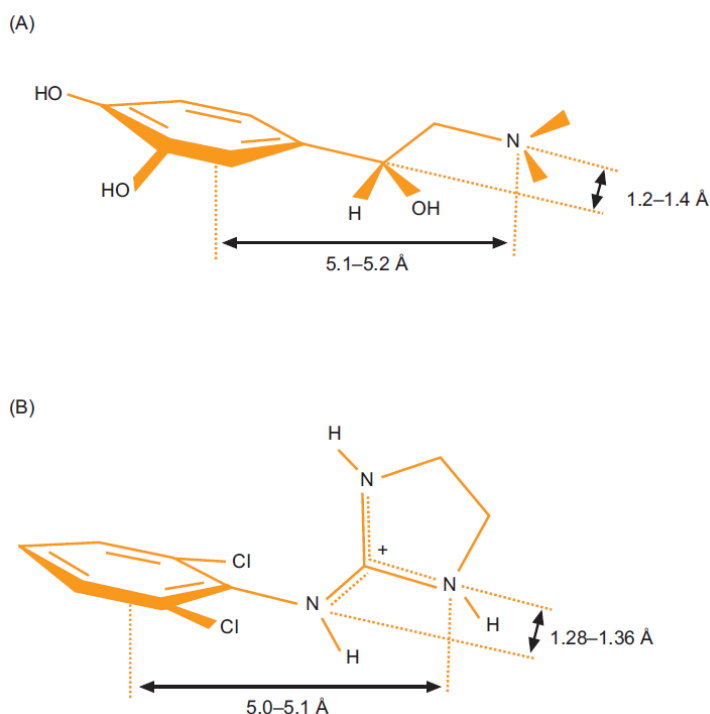
Figura 18: (A) Estrutura química a clonidina e (B) norepinefrina (noradrenalina).



Fonte: O autor.

Os efeitos α -adrenérgicos da clonidina e outros compostos imidazolínicos podem ser explicados com base em uma sobreposição estrutural entre clonidina e norepinefrina. Este último pode ser considerado um exemplo de uma substância que atua no receptor α . De acordo com Pullman e Coubeils, a distância entre o centro amínico e o centro do anel aromático da noradrenalina está entre 5,1 e 5,2 Å, enquanto o nitrogênio está situado entre 1,2 e 1,4 Å acima do plano do núcleo aromático (Figura 19A). Na clonidina, as distâncias intramoleculares correspondentes na conformação não-plana foram calculadas em aproximadamente $5,0 \pm 5,1$ Å e $1,28 \pm 1,36$ Å (Figura 19B). Isso combina bastante com o modelo do α -adrenoceptor derivado das medidas das distâncias interatômicas calculadas para a noradrenalina. Além disso, em contraste com a noradrenalina, que pode assumir várias conformações em sua interação com o receptor α -adrenérgico, a clonidina pode alterar sua conformação com muito menos facilidade devido à presença da substituição orto, orto', -dicloro, impedindo a rotação livre dos dois anéis. Isso pode contribuir para o melhor quadro complementar apresentado no receptor α -adrenérgico pela clonidina do que pela noradrenalina [108].

Figura 19: (A) Conformação da norepinefrina e da (B) clonidina.



Fonte: Adaptado de Stahle, 2000. Copyright 2021 Harcourt.

A clonidina é determinada por métodos cromatográficos [109–111], potenciométricos [112,113] e espectroscópicos [114]. Apesar desses métodos analíticos serem muito bem representados com relação à seletividade e sensibilidade, sabe-se que são trabalhosos e com custos de análises elevados. Dessa forma, os eletrodos quimicamente modificados (CME, do inglês, *chemically modified electrodes*) oferecem vantagens na resposta eletroquímica e analítica, tais como a catálise de reações redox de espécies que apresentam altos valores de potencial em eletrodos não modificados e o aumento da sensibilidade e seletividade na aplicação desejada [54,115].

O principal objetivo da modificação é pré-estabelecer e controlar a natureza físico-química da interface eletrodo-solução como uma forma de alterar a reatividade e seletividade do sensor base, favorecendo o desenvolvimento de eletrodos para vários fins e aplicações [116]

A escolha do material de trabalho na modificação de eletrodos eletroquímicos é fundamental, uma vez que a utilização de um CME deve ser justificada pelo aumento da sensibilidade e/ou seletividade numa determinação eletroanalítica [117].

Com relação à clonidina, até então, não existe nenhum método voltamétrico ou amperométrico relatado na literatura. Dessa forma, para verificar a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos, tanto a nifedipina, quanto a clonidina, propõe-se a criação de novos dois métodos eletroanalíticos que oferecem a seletividade adequada e também a sensibilidade e confiança de determinar o analito em questão e seu metabólito, com relação a nifedipina e o ligante dos receptores α , a norepinefrina, no caso da clonidina.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade de uso de novos materiais do tipo silsesquioxano com o grupo orgânico modificador, 4-(dimetilamino)piridina na construção de novas plataformas eletroquímicas para a eletroanálise de fármacos anti-hipertensivos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Síntese e caracterização de um silsesquioxano com o pró-ligante 4-DMAP

- Sintetizar o material híbrido orgânico-inorgânico cloreto de 3-*n*-propil(4-dimetilamino)piridínio silsesquioxano (Si₄DMAP⁺Cl⁻);
- Caracterizar o material sintetizado com técnicas espectroscópicas, tais como espectroscopia na região do ultravioleta-visível, UV-Vis, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR, do inglês *Fourier-transform infra red spectroscopy*), análise termogravimétrica (TGA, do inglês *thermogravimetric analysis*) ¹H, ¹³C, e ²⁹Si NMR, cromatografia de íons cloreto e análise elementar (CHN) e difratometria de raios-x (XRD, do inglês *X-ray diffraction*)
- Sintetizar a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II) (CoTsPc)

2.2.2 Construção de uma plataforma eletroquímica com Si₄DMAP e CoTsPc

- Construir diferentes plataformas eletroquímicas baseadas em CoTsPc e Si₄DMAP⁺Cl⁻ e caracterizar as diferentes arquiteturas por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS, do inglês, *electrochemical impedance spectroscopy*), voltametria cíclica, (CV, do inglês, *cyclic voltammetry*) e técnicas voltamétricas;
- Estudar o comportamento eletroquímico da NIF e dHNIF no eletrodo que apresentar o melhor compromisso entre resposta de corrente e perfil voltamétrico;

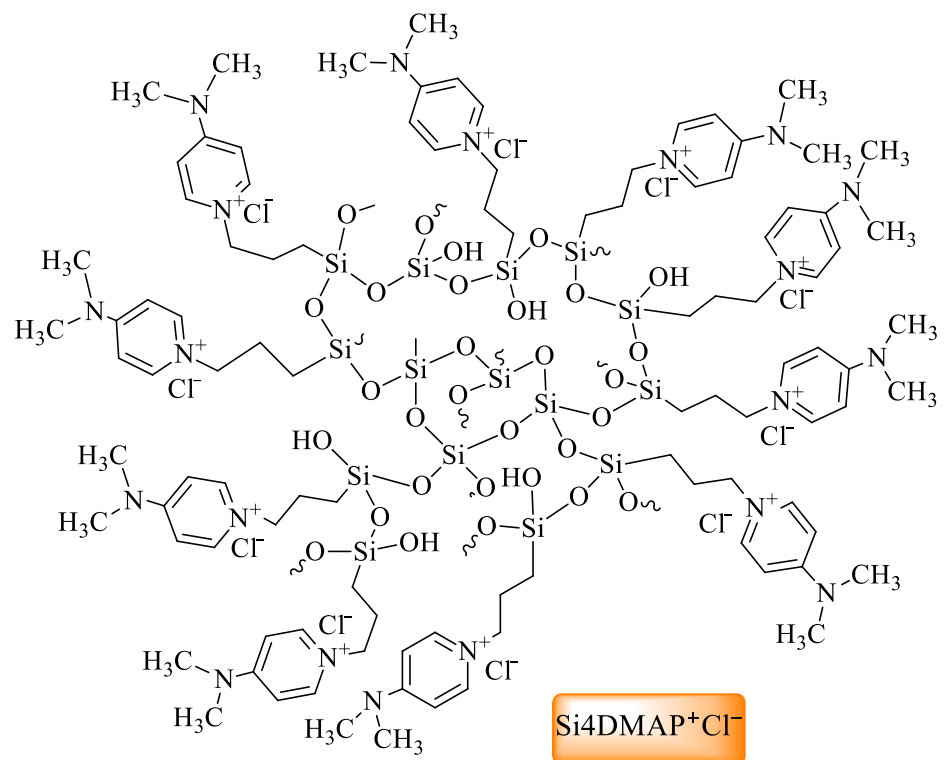
- Criar um método eletroanalítico para a determinação individual e simultânea de da NIF e dHNIF;
- Aplicar o método proposto para a determinação de NIF e dHNIF em amostras de urina e soro sintéticos;

2.2.3 Síntese e caracterização do POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ e síntese de PdNPs

- Sintetizar o material cloreto de octakis(4-dimetilamino)piridínio poliedro oligomérico octasilsesquioxano [POSS(4-DMAP)₈(Cl⁻)₈]
- Caracterizar o novo material por técnicas espectroscópicas tais como, FTIR, UV-Vis, ¹H, ¹³C e ²⁹Si NMR, cromatografia de íons cloreto, SAED, e também por técnicas morfológicas tais como SEM e TEM;
- Sintetizar nanopartículas de paládio utilizando o POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ como agente estabilizante;
- Formar um material ternário juntamente com o GO;
- Caracterizar as PdNPs juntamente com o material ternário por TEM, ζ-potencial, SAED e espectroscopia Raman.

2.2.4 Determinação de clonidina e norepinefrina utilizando o material ternário Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈/GO

- Caracterizar as diferentes plataformas eletroquímicas formadas e avaliar a que se apresenta mais promissora para a detecção da CLO e NOR;
- Estudar o comportamento eletroquímico da CLO e NOR individual e simultaneamente;
- Avaliar as condições experimentais que apresentam melhor compromisso entre sinal voltamétrico e resposta de corrente para ambos os analitos;
- Criar um método inédito de determinação de CLO e NOR para aplicação em matrizes clínicas focando na aplicação biomédica.



CAPÍTULO 3

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO SILSESQUIOXANO DE ESTRUTURA DESORDENADA COM O PRÓ-LIGANTE 4-(DIMETILAMINO)PIRIDINA

**CAPÍTULO 3 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO
SILSESQUIOXANO DE ESTRUTURA DESORDENADA COM O PRÓ-LIGANTE
4-(DIMETILAMINO)PIRIDINA**

Publicado em *Journal of Materials Chemistry C*, v. 8, p. 6838 – 6850, 2020

3.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo tem como foco a síntese e caracterização de um novo silsesquioxano de estrutura desordenada, utilizando como pró-ligante 4-DMAP. Dar-se-á um foco no contexto da escolha desse ligante para a síntese do novo material, assim como a caracterização completa por técnicas espectroscópicas.

3.2 PARTE EXPERIMENTAL

3.2.1 Reagentes e Soluções

Todos os reagentes empregados para os processos de síntese e aplicações são de grau analítico. As soluções aquosas foram todas preparadas com água ultrapura, obtidas em um sistema Milli-Q (Millipore, EUA) com resistividade de 18,2 MΩ cm. No **Quadro 1** estão descritos os reagentes utilizados durante o trabalho.

Quadro 1: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação no Capítulo 3.

Reagentes e Solventes	Fórmula	Procedência	Pureza
Tetraetilortossilicato	(CH ₃ CH ₂ O) ₄ Si	Sigma-Aldrich	98,0%
(3-cloropropil)trimetoxissilano	Cl(CH ₂) ₃ Si(OCH ₃) ₃	Sigma-Aldrich	≥ 97,0%
Tolueno	C ₆ H ₅ CH ₃	Across Organics	99,8%
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Vetec	≥99,5%
4-(dimetilamino)piridina	(CH ₃) ₂ NC ₅ H ₄ N	Sigma-Aldrich	98,0%
Ácido clorídrico	HCl	Synth	37,0%*
Ácido 4-sulfoftálico trissódico	NaO ₃ SC ₆ H ₃ -1,2-(CO ₂ Na) ₂	Sigma-Aldrich	95%
Cloreto de amônio	NH ₄ Cl	Vetec	99,5%
Molibdato (VI) de amônio	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ .4 H ₂ O	Sigma-Aldrich	99,0%
Ureia	CH ₄ N ₂ O	Vetec	97,0%
Cloreto de cobalto (II)	CoCl ₂ .6 H ₂ O	Vetec	99,0%
Hidróxido de Sódio	NaOH	Vetec	≥ 99,0%
Cloreto de sódio	NaCl	Vetec	≥ 99,0%
Metanol	CH ₃ OH	Dinâmica	≥ 98,0%

*Teor dissolvido em água

3.2.2 Procedimentos Experimentais de Síntese

3.2.2.1 Síntese do material de partida/xerogel

Em um balão de 500 mL contendo 150 mL de etanol, foram adicionados 80 mL de tetraetilortossilicato (TEOS) sendo o conteúdo agitado por alguns minutos. Em seguida, adicionaram-se 15,0 mL de uma solução HCl 1,0 mol L⁻¹ para a pré-hidrólise do precursor. A mistura foi mantida à temperatura ambiente por 2,5 h, sob agitação constante. Posteriormente, foram adicionados 104 mL de CPTMS e o conteúdo deixado sob agitação à temperatura ambiente por mais 2 h. A mistura foi transferida para um béquer e aquecida a 55°C em banho de glicerina por mais 60 h. Após este período, houve a formação de um gel duro. Este gel foi quebrado em um almofariz com pistilo e levado à estufa à temperatura de 110 °C por mais 52 h. Formou-se um xerogel em pedaços com aspecto vítreo. O material final foi macerado e passado em peneira de 60 e 250 mesh.

3.2.2.2 Síntese do Si₄DMAP⁺Cl⁻

A funcionalização do material de partida com o pró-ligante 4-DMAP foi realizada em um balão de três bocas de 100 mL, contendo 80 mL de tolueno. Adicionaram-se 3,5 g de xerogel e deixou-se agitando durante 10 minutos. 1,6 g de 4-DMAP foram adicionados ao balão e deixados em refluxo durante 24 h em agitação mecânica constante. A partir da decantação do material, foram feitas quatro lavagens com aproximadamente 300 mL de etanol, filtrou-se e o material seco em rotaevaporador a 50 °C. Designou-se o material como Si₄DMAP⁺Cl⁻.

3.2.2.3 Síntese da Ftalocianina Tetrassulfonada de Cobalto(II) – CoTsPc

A síntese da ftalocianina tetrassulfonada de cobalto(II) (C₃₂H₁₂N₈Na₄CoO₁₂S₄) foi realizada seguindo o procedimento adotado por Weber and Busch em 1965 [118] assim como Scott et al. com algumas modificações [119]. Em uma reação do estado sólido, em um cadinho, adicionou-se 6,6 g (21 mmol) de ácido 4-sulfoftálico trisódico, 0,75 g (14 mmol) de cloreto de amônio, 0,13 g (0,1 mmol) de molibdato (VI) de amônio tetrahidratado, 8,7 g (142 mmol) de ureia, 3,3 g (25 mmol) de cloreto de cobalto e aquecidos em uma mufla até 300 °C até a completa fusão dos reagentes (aproximadamente 10 min). O produto foi adicionado a 50 mL de HCl 1 mol L⁻¹ saturada com NaCl e aquecida a temperatura de ebulição, resfriada à

temperatura ambiente e filtrada. O sólido resultante foi dissolvido em 35 mL de NaOH 0,1 mol L⁻¹ e aquecido a 80 °C e as impurezas insolúveis foram separadas por filtração simples (a quente). Após isso, 6,75 g de NaCl foram adicionados à solução, agitada e aquecida a 80 °C até completa evolução de amônia. Cessou-se a síntese quando a precipitação do produto ocorre, o qual foi filtrado e reprecipitado mais uma vez. Finalmente, o sólido foi lavado com etanol absoluto e seco em estufa.

3.2.3 Caracterização dos materiais sintetizados

Os espectros de ¹H e ¹³C NMR no estado líquido foram obtidos através de um espectrômetro de ressonância magnética nuclear 400 MHz da VARIAN modelo NMR AS 400 solubilizando-se 15 mg do Si₄DMAP⁺Cl⁻ em D₂O, 15 mg de 4-DMAP em CDCl₃ e tetrametilsilano (TMS) como referência interna com temperatura de sonda mantida em 25 °C nas condições típicas de operação.

O espectro de ²⁹Si NMR foi realizado em um espectrômetro Bruker AC 300P com a técnica de polarização cruzada com rotação em torno do ângulo mágico CP/MAS (do inglês, *Cross Polarization Magic Angle Spinning*) acoplada. Foi aplicado uma sequência de pulso com tempo de contato de 1 ms, intervalo de pulso de 2 s e tempo de aquisição de 133 ms.

O espectro UV-Vis do Si₄DMAP⁺Cl⁻ foi realizado solubilizando-se o material em água ultrapura e do 4-DMAP em metanol, e as medidas feitas em cubeta de quartzo com caminho ótico de 1 cm. O espectrofotômetro utilizado foi da marca Shimadzu UV-1800 conectado ao software UVProbe (versão 2.50).

Os espectros de fluorescência foram obtidos em um fluorímetro Infinite M200 com os dados sendo processados no software Magellan (versão 7.0). Os experimentos foram realizados com uma solução do Si₄DMAP⁺Cl⁻ em uma cubeta de quartzo com caminho ótico de 1,0 cm. Os espectros de emissão foram coletados na faixa de 330 a 600 nm. Fixou-se o comprimento de onda da excitação para coletar o espectro de emissão.

Os espectros de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier dos materiais foram feitos em pastilha de KBr seco e realizadas num espectrofotômetro da marca Perkin Elmer Spectrum 100, na região de 4000 a 500 cm⁻¹

As análises elementares para determinação das quantidades de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes no material foi realizada em um analisador elementar de CHNS/O da marca Perkin Elmer, modelo 2400 Series II.

A determinação de cloreto do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ foi realizada em um cromatógrafo iônico modelo 761 Compact IC (Metrohm, Suíça) equipado com coluna cromatográfica modelo Metrosep A Supp 5 – 150/4,0 mm (Metrohm) com fase estacionária composta por álcool polivinílico com grupos de amônia quaternária (NR_4^+) e pré-coluna modelo Metrosep A Supp 4/5 Guard (Metrohm), detector de condutividade e um sistema de supressão química. Como eluente (fase móvel) foi utilizado uma solução composta por Na_2CO_3 3,2 mmol L^{-1} (CRQ, Brasil) e NaHCO_3 1,0 mmol L^{-1} (Merck, Alemanha). Durante as análises foi utilizado um fluxo do eluente de 0,7 mL min^{-1} e volume de injeção de 20 μL . Para o preparo da amostra utilizou-se balança analítica modelo M254Ai (Bel Engineering, Itália), banho ultrassônico modelo 30LTS (Thornton – Inpec Eletrônica S.A., Brasil) e vórtex, modelo Vórtex 1 (IKA®, Alemanha). Para separação das fases das amostras foi utilizado uma centrífuga microprocessada modelo Q222TM216 (QUIMIS).

A estrutura do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ foi investigada com um difratômetro multiuso PanAnalytical Xpert na geometria Bragg-Brentano, equipado com uma fonte $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 0,15418 \text{ nm}$), fendas de 0,04 rad sollar, 1° divergente fixo e 1° fendas anti-dispersão (ou ¼ o e ½ o, ou ½ o e 1°, respectivamente) e um monocromador de grafite acoplado a um detector rápido de estado sólido (Xcelerator). Configurações do gerador: 45 kV, 40 mA. Após o alinhamento, as medições foram realizadas no intervalo 2θ de 4–93 ° com um tamanho de etapa de 0,05 ° e tempo de contagem de 600 s por etapa.

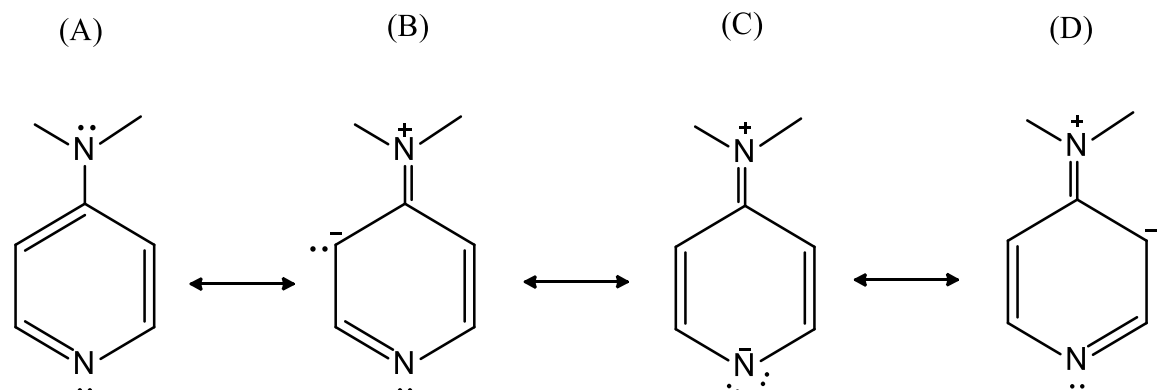
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha do 4-DMAP como pró-ligante da matriz silsesquioxano foi instigada pelo potencial material resultante, que, por semelhança estrutural aos ligantes de materiais silsesquioxanos já conhecidos na literatura (piridina, 4-metilpiridina, 3-metilpiridina, dabco, 4,4'-bipiridina, 4-aminometilpiridina) [35,38,39,120,121], ofereceram variadas aplicações em estudos eletroquímicos, adsorptivos, de síntese de nanopartículas metálicas e na formação de filmes finos. Além disso, o 4-DMAP apresenta fluorescência [122], é utilizado como estabilizante de nanopartículas metálicas [123] bem como catalisador de reações orgânicas [124]. Dessa maneira, esse composto poderia se apresentar como um candidato favorável ao processo de síntese de um novo material, visto que não há nenhum material dessa classe

reportado na literatura que em junção com a matriz inorgânica, podem resultar em um material híbrido com novas propriedades e conseqüentemente, inúmeras aplicações que podem reger variados campos da química. Observando-se as estruturas moleculares ressonantes do 4-DMAP mostradas na Figura 20, pode-se verificar que a estrutura em (C) torna-se favorável a uma reação S_N2 , pois o nitrogênio mais básico das quatro estruturas apresentadas é o nitrogênio piridínico, sendo o *N*-amínico o grupamento da molécula que age como um π -doador.

Grupos de aminas conjugadas influenciam a basicidade de uma amina existente. Embora a 4-DMAP possa parecer ser uma base similar em força à piridina ou à *N,N*-dimetilanimilina, ela é na verdade mais de dez mil vezes mais forte, graças à deslocalização da carga no seu ácido conjugado ($pK_a = 5,2$ (piridina); $pK_a = 9,2$ (4-DMAP))[125].

Figura 20: Estruturas de ressonância da molécula 4-(dimetilamino)piridina.



Fonte: O autor.

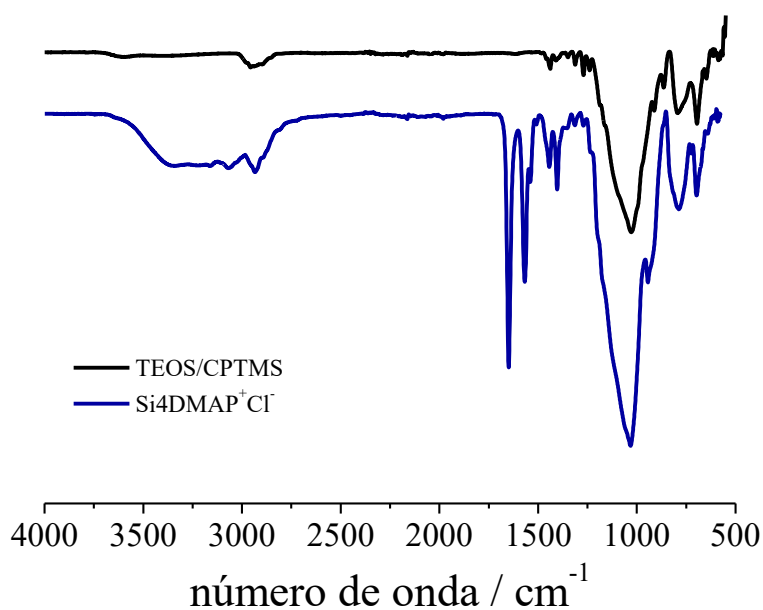
Como mencionado anteriormente, as aplicações dos materiais silsesquioxanos variam com a solubilidade de acordo com os solventes que possuem diferentes constantes dielétricas. O tempo de reação e a proporção do pró-ligante orgânico utilizado na funcionalização do xerogel de partida são os parâmetros-chave para a obtenção de um material final com características estruturais e físico-químicas diferentes, o que permite a diversificada aplicação em diferentes campos.

Desta maneira, optou-se por realizar uma síntese com um tempo reacional alto e bastante quantidade do pró-ligante para que a funcionalização do material de partida fosse alcançada. Com base em outras sínteses de silsesquioxano utilizando aminas terciárias [17,126], optou-se por uma reação de 24 horas. A síntese ocorre, primeiramente, com a hidrólise e condensação do precursor TEOS com catálise ácida. Nesta etapa da síntese, há a formação de uma rede de sílica que servirá de matriz inorgânica para a incorporação da parte orgânica no

material. A adição do organossilano CPTMS ocorre posteriormente, para que os grupos orgânicos reativos fiquem expostos na superfície da matriz, como visto na Figura 7 da seção 1.2.1. Desta maneira, esses grupamentos estarão disponíveis para sofrer reações de substituição nucleofílica com diversas moléculas. O xerogel formado sofre reação com a 4-DMAP e os materiais obtidos são sólidos de coloração branca.

A espectroscopia de infravermelho foi utilizada para a caracterização da incorporação da 4-DMAP na estrutura da matriz silsesquioxano. Como pode ser visto na Figura 21, as principais bandas do xerogel não funcionalizado são referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos da ligação oxo Si–O–Si observadas na região de 1028 cm^{-1} . Estiramentos da ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$ foram observados em 2956 e 2892 cm^{-1} , além do estiramento --OH dos grupos silanóis em 3621 cm^{-1} e C--Cl em 695 cm^{-1} . Quando ocorre a funcionalização do xerogel com a 4-DMAP, há o aparecimento de bandas de estiramento em 3026 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} e 1570 cm^{-1} referentes aos estiramentos $\nu(\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H})$, $\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$, respectivamente, além das bandas já presentes no material de partida sem a funcionalização. Entretanto, verifica-se que a banda referente ao estiramento C--Cl em 697 cm^{-1} não está presente, indicando que todos os grupamentos *n*-propilcloro foram trocados por *N*-piridínicos do 4-DMAP.

Figura 21: Sobreposição dos espectros de infravermelho com transformada de Fourier do material de partida sem funcionalização e o material silsesquioxano funcionalizado com 4-DMAP ($\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$) obtidos em pastilha de KBr.



A Tabela 1 apresenta os valores de número de onda com suas respectivas atribuições para o pró-ligante, o silsesquioxano com e sem funcionalização.

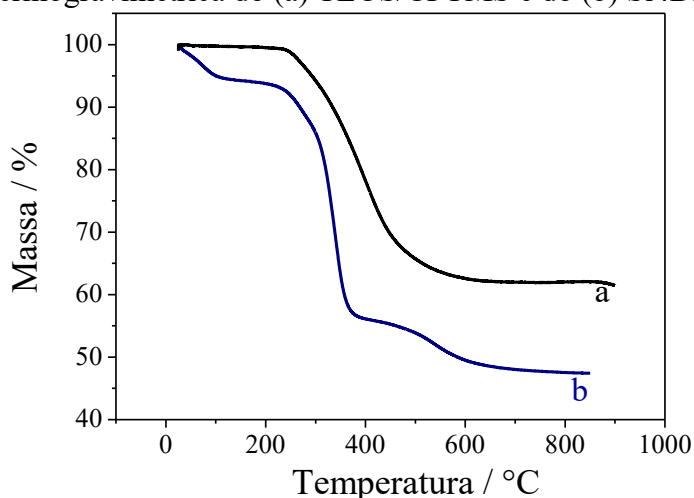
Tabela 1: Atribuições dos estiramentos observados no material $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, xerogel e o 4-DMAP.

<i>Atribuição</i>	<i>4DMAP</i> <i>cm⁻¹[127]</i>	<i>Si4DMAP⁺Cl⁻</i> <i>cm⁻¹</i>	<i>Xerogel</i> <i>cm⁻¹</i>
ν (O–H)	-	3430	3621
ν (Csp ² – H) do CH	3032	3026	---
ν_{as} (Csp ³ – H) do CH ₃	2995	2964	---
ν_{s} (Csp ³ – H) do CH ₃	2864	2869	
ν_{s} (Csp ³ – H) do CH ₂	-	2892	2956 e 2892
ν (C≡C)	1602	1651	---
ν (C≡N)	1536	1570	---
δ_{tes} (C–H) do CH ₂	1445	1475	1437
ν (Si–O–Si)	-	1130-1070	1028
ν (C–Cl)	-	-	697

ν = estiramento; δ = deformação; as = assimétrico; s= simétrico; tes = tesoura.

Foram realizados ensaios termogravimétricos para a verificação do comportamento térmico do material resultante $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, assim como do TEOS/CPTMS conforme mostrado na Figura 22. Pelo termograma do TEOS/CPTMS, verifica-se a primeira perda de massa na região de 290 °C referente ao grupamento cloropropil e após em torno de 700°C referente à desidroxilação da rede de sílica. No silsesquioxano verificou-se a presença de água na estrutura que está associada à perda de, aproximadamente, 2% de massa, de 30 a 160 °C. Pode-se observar que a curva apresenta mais três estágios de perda de massa: entre 250 e 376 °C há uma perda de 27% de massa que pode estar associada a perda do grupo *n*-cloropropil; entre 377 e 570 °C a perda de 9% de massa refere-se ao grupo 4-DMAP; e por fim, entre 571 e 850 °C a perda de 4% de massa está associada ao processo de desidroxilação da rede de sílica [126]. Dessa maneira pode-se verificar que o silsesquioxano e o xerogel são estáveis termicamente até aproximadamente 220 °C, mas a partir de 300°C até 600 °C é atribuída a perda de decomposição orgânica e desidroxilação da rede da sílica no $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$.

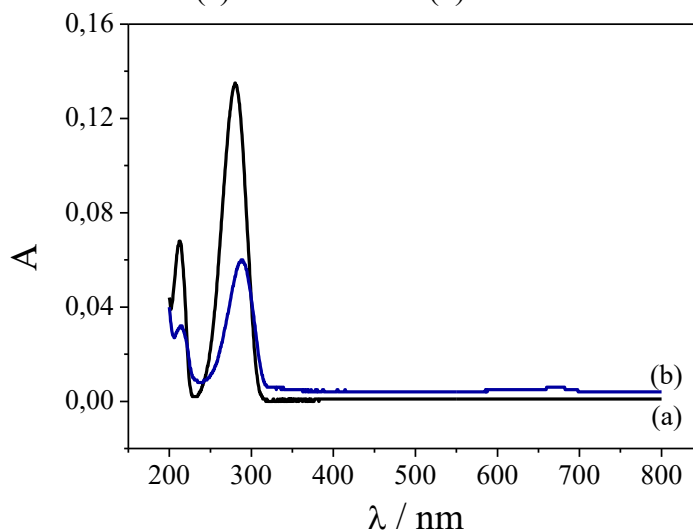
Figura 22: Análise termogravimétrica do (a) TEOS/CPTMS e do (b) Si₄DMAP⁺Cl⁻



Fonte: O autor.

O espectro UV-Vis do Si₄DMAP⁺Cl⁻ (Figura 23) apresentou duas bandas na região do ultravioleta, uma de menor energia na região de 256 nm referente à transição $\pi-\pi^*$ do anel piridínico [128] e outra em 220 nm, de maior energia, atribuída à transição do tipo $\pi-\pi$ *stacking* dos diversos grupamentos piridínicos presentes no material. Esta atribuição foi feita devido à proximidade destes grupamentos orgânicos no material final. O mesmo já foi observado por Doshi et al. em complexos de cobre tetranucleares com os grupamentos piridina e pentafluorofenil [129]. Além disso, o espectro UV-Vis de Si₄DMAP⁺Cl⁻ mostra um deslocamento batocrômico quando comparado à banda de 4-DMAP relacionada à transição $\pi-\pi^*$ do anel da piridina. Isso pode estar associado à carga positiva após a incorporação da matriz de silsesquioxano que afeta a energia de transição eletrônica para regiões de comprimento de onda mais elevados.

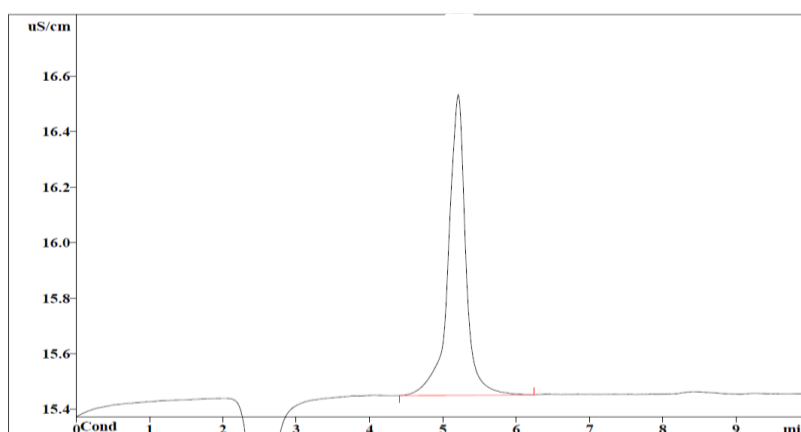
Figura 23: Espectros UV-Vis do (a) 4-DMAP e do (b) Si₄DMAP⁺Cl⁻



Fonte: O autor.

A quantidade de grupamentos 4-DMAP incorporados na estrutura silsesquioxano foi verificada indiretamente através das análises de cloreto através de cromatografia iônica. Verificou-se que a quantidade de cloretos presentes como contra-íon do material foi de $3,91 \pm 0,22$ mmol Cl^-/g material ($n=3$), como mostra o cromatograma da Figura 24. Esse resultado corrobora com as análises de nitrogênio através da análise elementar, que foi de 7,86 mmol N/g material. Como a molécula de 4-DMAP possui dois centros de N, verifica-se que a proporção de nitrogênio catiônico corrobora com a quantidade de cloretos como contra-íon presentes no material. Na literatura, outros silsesquioxanos catiônicos com grupamentos piridínicos, utilizando a mesma rota sintética, obtiveram um resultado similar de funcionalização [17,121].

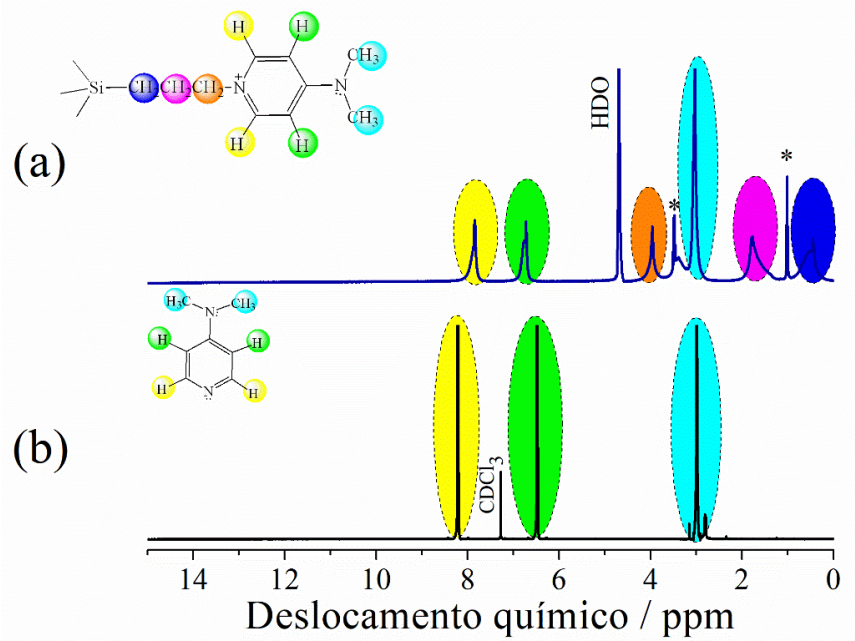
Figura 24: Cromatograma iônico de análise de cloreto para o material $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$



Fonte: O autor.

No espectro de ^1H NMR do silsesquioxano, Figura 25a, verifica-se dois tripletos referentes aos grupamentos metilênicos do grupamento *n*-propil (δ 0,72 ppm e δ 3,98 ppm) e um multiplete em δ 1,79 ppm do outro grupamento $-\text{CH}_2$ do *n*-propil. Dois dupletos do anel piridínico são observados com deslocamentos químicos em δ 6,62 ppm e δ 7,85 ppm. Os grupamentos metil ligados ao N terciário encontram-se em δ 3,02 ppm. Os sinais com * podem estar relacionados aos hidrogênios dos grupamentos etóxi do TEOS que não foram hidrolisados, assim como podem se referir ao etanol residual não evaporado após a lavagem do material (δ 1,00 ppm e 3,02 ppm). Os sinais corroboram com o espectro de ^1H NMR do 4-DMAP (Figura 25b) entretanto com hidrogênios adjacentes ao N^+ em regiões mais desblindadas, o que verifica à influência dessa carga positiva na absorção desses hidrogênios.

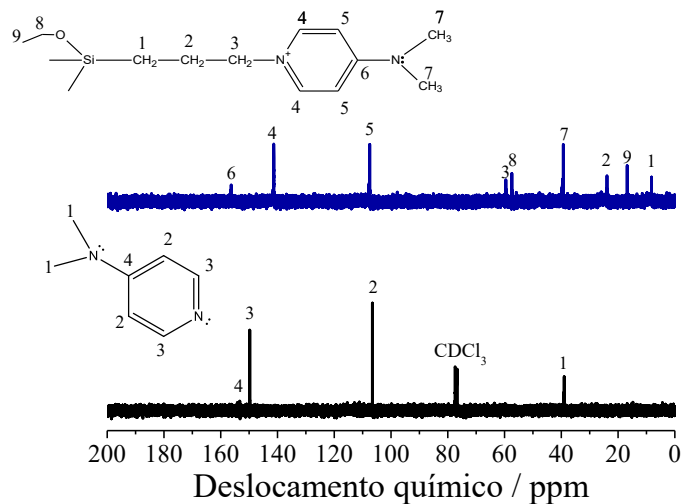
Figura 25: Espectros de ^1H NMR do (a) $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ e do (b) 4-DMAP. A referência interna foi o TMS nas condições normais de operação.



Fonte: O autor.

O espectro de ^{13}C NMR do $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, Figura 26, mostra que a incorporação da 4-DMAP à matriz do TEOS/CPTMS foi realizada com sucesso. O sinal em 59,5 ppm indica que houve a reação do nitrogênio piridínico com o C- α do grupamento *n*-propil. Isto é confirmado mediante a ausência do sinal referente à ligação C-Cl, que aparece em torno de 47 ppm do CPTMS [130].

Figura 26: Espectros de NMR de ^{13}C do material $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ em D_2O , e para o 4-DMAP em CDCl_3 utilizando TMS como referencial interno.



Fonte: O autor.

Além disso, a carga positiva do nitrogênio confere um deslocamento dos sinais dos carbonos do anel piridínico, deslocando-se em torno de 4 a 10 ppm quando comparado a 4-(dimetilamino)piridina isolada [127].

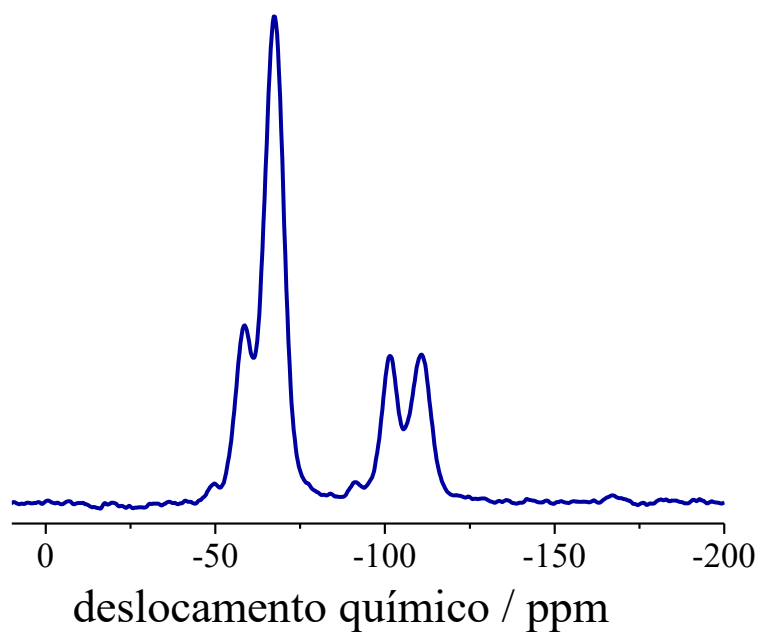
A Tabela 2 mostra os deslocamentos químicos do $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ comparado com o pro-ligante 4-DMAP.

Tabela 2: Atribuições de ^{13}C NMR do $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ e do 4-DMAP.

Atribuição do carbono	$\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ $\delta / \text{ppm (D}_2\text{O)}$	4DMAP $\delta / \text{ppm (CDCl}_3)$
C ₁	8,2	-
C ₂	23,9	-
C ₃	59,5	-
C ₄	141,3	149,7
C ₅	107,5	106,4
C ₆	156,4	154,4
C ₇	39,3	38,9
C ₈	57,4	-
C ₉	16,9	-

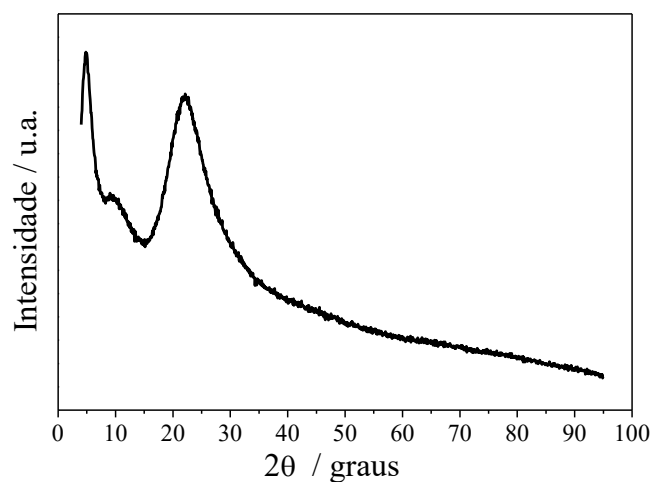
A Figura 27 mostra o espectro de ^{29}Si NMR CP-MAS para $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$. Os dados relativos à estrutura e aos ambientes dos átomos de silício da estrutura do silsesquioxano e dos grupos pendentes de ligação foram verificados. O sinal em -110 ppm é atribuído a unidades Q^4 , também conhecidas como unidades de silicato, ligadas a quatro frações $-\text{OSi}\equiv$, $[(\equiv\text{SiO})_4\text{Si}]$. Em -101 ppm, o sinal é atribuído a átomos de silício ligados a um grupo $-\text{OH}$ e três frações $-\text{OSi}\equiv$, que correspondem a unidades Q^3 . Um sinal proeminente em aproximadamente -67 ppm foi atribuído a unidades T^3 ($\text{C}-\text{SiO}_{1,5}$), característica de materiais de estrutura silsesquioxano. O ombro em -58 ppm corresponde às unidades T^2 , $\text{C}-\text{Si}(\text{OSi}\equiv)_2\text{OH}$ [131]. A ausência de espécies T^1 e as intensidades de pico mais altas para T^2 e T^3 quando comparadas às espécies Q sugerem um maior grau de reticulação entre o cloropropil polimérico e o precursor de sílica hidrolisada [132].

Figura 27: Espectro de NMR de ^{29}Si CP-MAS de estado sólido para $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$. A frequência de rotação para a atribuição das bandas laterais foi de 8.000 Hz. O tempo de contato foi de 10 ms e o intervalo de pulso aplicado foi de 2 s.



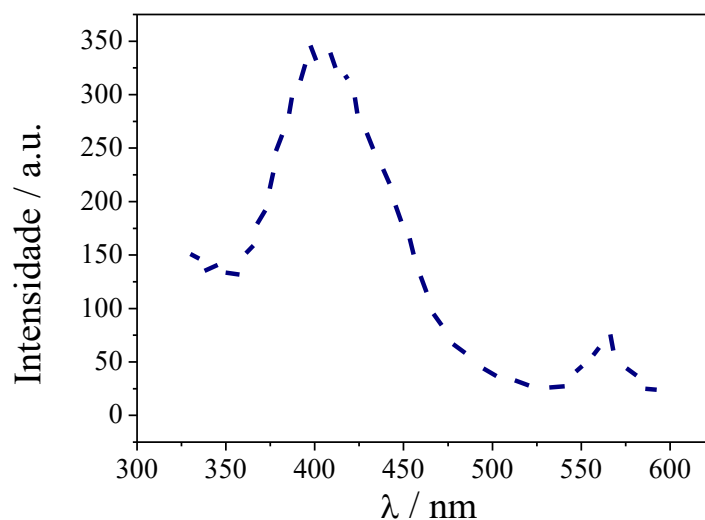
Fonte: O autor.

Um difratograma foi obtido para confirmar a natureza estrutural do material. Observa-se na Figura 28 um pico em regiões de angulação baixa que ($4,96^\circ$) que podem estar associados às reflexões características de compostos silsesquioxanos com sílica lamelar [121]. Na região de 22° , observa-se o característico halo da sílica amorfa. Resultados similares foram observados por Ribicki et al. na síntese de um silsesquioxano com o ligante 4-(aminometil)piridina.

Figura 28: Difratoograma em pó do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$.

Fonte: O autor.

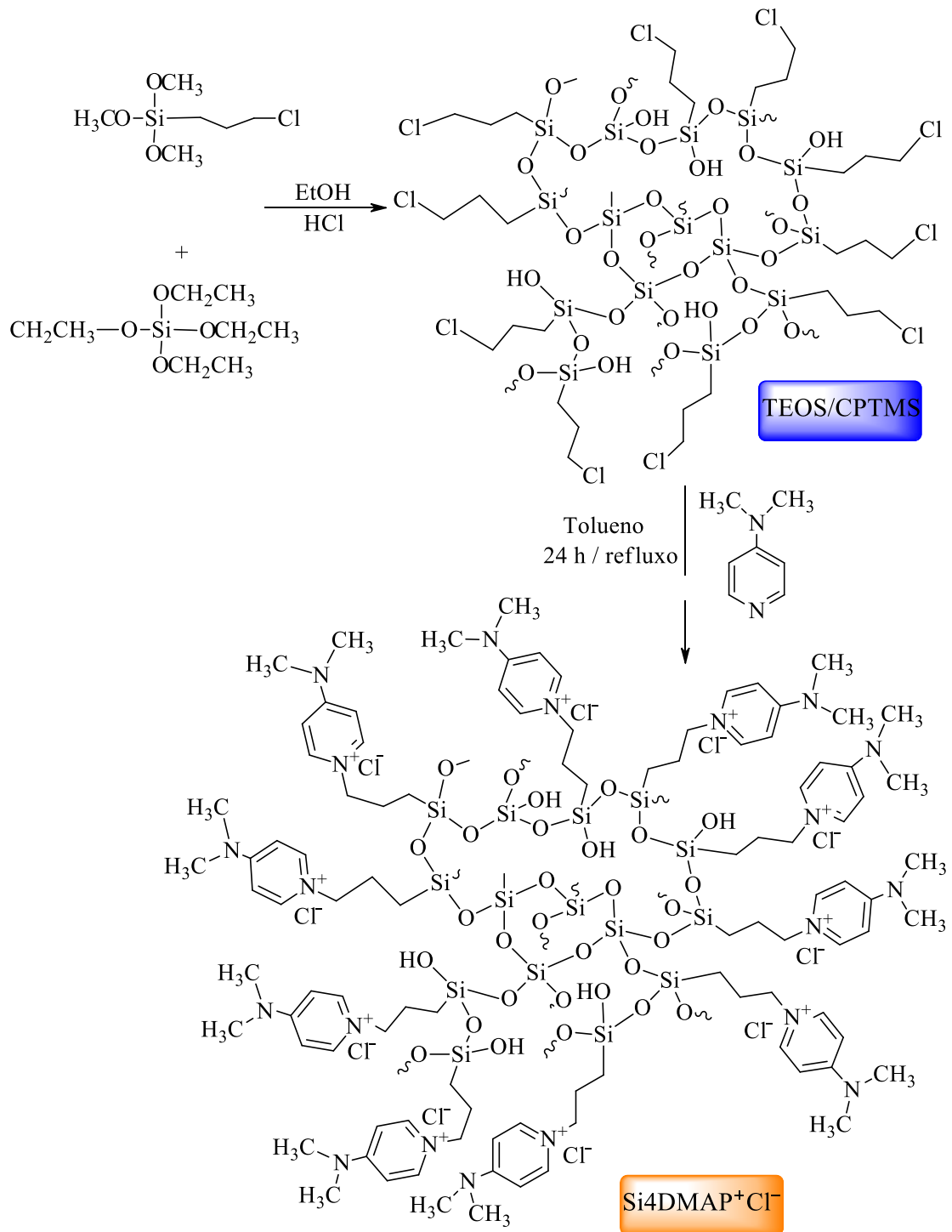
Além disso, a descoberta sem precedentes é que este novo material mostra propriedades fluorescentes, como pode ser visto na Figura 29. Duas bandas foram observadas em 400 e 530 nm, característico das emissões do grupamento 4-DMAP. Como já relatado na literatura, o 4-DMAP possui propriedades fluorescentes duais [133,134]. Isso foi observado no material resultante. Essa descoberta pode ser uma nova perspectiva para o material em atuar como sensor fluorescente de algum analito alvo que precisa ser estudado com mais cautela.

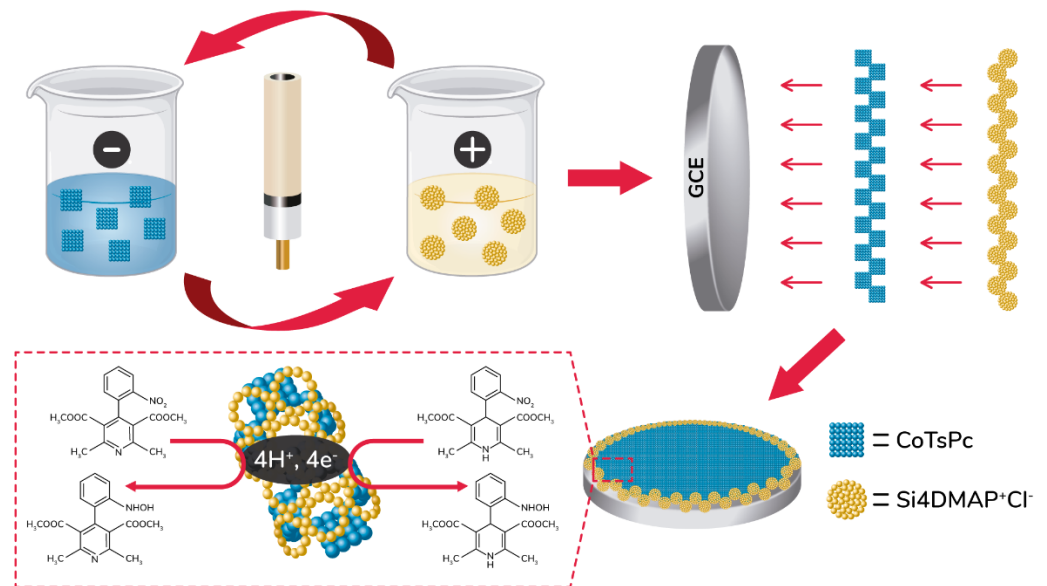
Figura 29: Espectro de fluorescência do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ 

Fonte: O autor.

Dessa maneira, pode-se prever a estrutura do material formado, como ilustrado na Figura 30, junto com o esquema de síntese realizado para o xerogel e o silsesquioxano obtido.

Figura 30: Esquema de síntese do TEOS/CPTMS e do material $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$.





CAPÍTULO 4

CONSTRUÇÃO DE UMA PLATAFORMA ELETROQUÍMICA BASEADA EM SILSESQUIOXANO E FTALOCIANINA DE COBALTO (II) PARA DETERMINAÇÃO DE NIFEDIPINA E O SEU PRINCIPAL METABÓLITO

**CAPÍTULO 4 – CONSTRUÇÃO DE UMA PLATAFORMA ELETROQUÍMICA
BASEADA EM SILSESQUIOXANO E FTALOCIANINA DE COBALTO (II) PARA
DETERMINAÇÃO DE NIFEDIPINA E O SEU PRINCIPAL METABÓLITO.**

Publicado em *Journal of Materials Chemistry C*, v. 8, p. 6838 – 6850, 2020

4.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo irá abordar a aplicação do silsesquioxano sintetizado e caracterizado no capítulo anterior na modificação de eletrodos de carbono vítreo, juntamente com a ftalocianina tetrassulfonada de cobalto (II), como dois materiais versáteis para a aplicação de uma nova plataforma eletroquímica para a determinação inédita de um fármaco anti-hipertensivo nifedipina, juntamente com o seu principal metabólito, dehidronifedipina. O material serviu como um material catiônico, formador de filme, recobridor de espécies eletroativas aniônicas, tais como a CoTsPc.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1 Reagentes e Soluções

Os reagentes utilizados são todos de grau analítico e estão listados no Quadro 2.

Quadro 2: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação no Capítulo 4.

Reagentes e Solventes	Fórmula	Procedência	Pureza
Nifedipina	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	Merck	98,0%
Ferrocianeto de potássio	$K_4[Fe(CN)_6]$	Sigma-Aldrich	99,0%
Ferricianeto de potássio	$K_3[Fe(CN)_6]$	Sigma-Aldrich	98,5%
Metanol	CH_3OH	Dinâmica	$\geq 98,0\%$
Cloreto de sódio	$NaCl$	Vetec	$\geq 99,0\%$
Bicarbonato de sódio	$NaHCO_3$	Dinâmica	99,7%
Glicina	$C_2H_5NO_2$	Sigma-Aldrich	$\geq 99,0\%$
Triptofano	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	Sigma-Aldrich	99,0%
Tirosina	$4-(HO)C_6H_4CH_2CH(NH_2)CO_2H$	Sigma-Aldrich	$\geq 98,0\%$
Serina	$HOCH_2CH(NH_2)CO_2H$	Sigma-Aldrich	$\geq 98,0\%$
Fenilalanina	$C_6H_5CH_2CH(NH_2)CO_2H$	Sigma-Aldrich	$\geq 98,0\%$
Lisina hidratada	$H_2N(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2H \cdot xH_2O$	Sigma-Aldrich	$\geq 97,0\%$
Histidina	$C_6H_9N_3O_2$	Sigma-Aldrich	$\geq 99,0\%$
Ácido aspártico	$HOOCCH_2CH(NH_2)COOH$	Sigma-Aldrich	$\geq 98,0\%$

Arginina monohidroclorídrico	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ .HCl	Sigma-Aldrich	≥ 98,0%
Alanina	C ₃ H ₇ NO ₂	Sigma-Aldrich	≥ 98,0%
Cisteína	HSCH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H	Sigma-Aldrich	≥ 97,0%
Urina Sintética	Surine™	Sigma-Aldrich	-
Metanol	CH ₃ OH	Dinâmica	≥ 98,0%

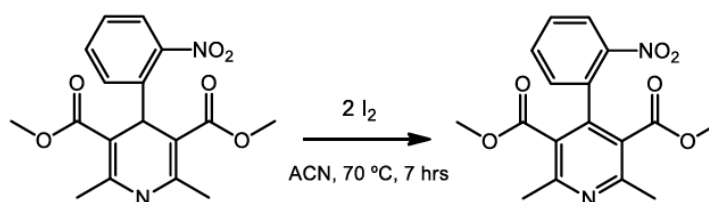
A amostra de soro sanguíneo sintética foi preparada de acordo com um protocolo estabelecido na literatura [135]. Os reagentes foram todos adicionados em um balão volumétrico de 250 mL: NaCl (1,3 g), NaHCO₃ (0,16 g), glicina 52 (2,3 mg), triptofano (3,5 mg), tirosina (3,7 mg), serina (3,2 mg), fenilalanina (6,6 mg), lisina (9,1 mg), histidina (6,3 mg), ácido aspártico (0,029 g), arginina (10 mg), alanina (9,1 mg) e cisteína (7,0 mg). Todos os aminoácidos utilizados foram utilizados como isômeros L.

A urina sintética utilizada foi a Surine™ Negative Urine Control, um material de referência certificado (Sigma-Aldrich).

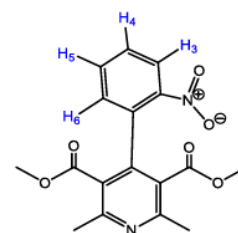
O metabólito dHNIF foi obtido em parceria com a aluna Giovana Wecker e o professor Dr. Ricardo Affeldt do Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (Lacfi – UFSC).

4.2.2 Síntese e caracterização da dHNIF

O padrão da dHNIF não é conhecida comercialmente. Portanto, foi feita a síntese da molécula partindo-se da NIF adaptando-se a síntese de acordo com Affeldt et. al. [136]. Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 48,3 mg (0,14 mmol) de nifedipina e 10 mL de acetonitrila. Em seguida foram adicionados 74,8 mg de iodo molecular (0,29 mmol) e a mistura reacional foi refluxada em banho de óleo por 7 horas. Após o refluxo, a acetonitrila foi rotaevaporada obtendo um óleo de coloração avermelhada. Este óleo foi solubilizado em aprox. 50 mL de acetato de etila e transferido para um funil de separação. Foram adicionados 50 mL de solução de tiosulfato de sódio (0,1 mol L⁻¹) para remoção do iodo em excesso. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (8 x 50 mL). A fase orgânica recuperada foi seca com sulfato de sódio anidro e rotaevaporada, obtendo cristais amarelo pálido. Rendimento: 89,5%.

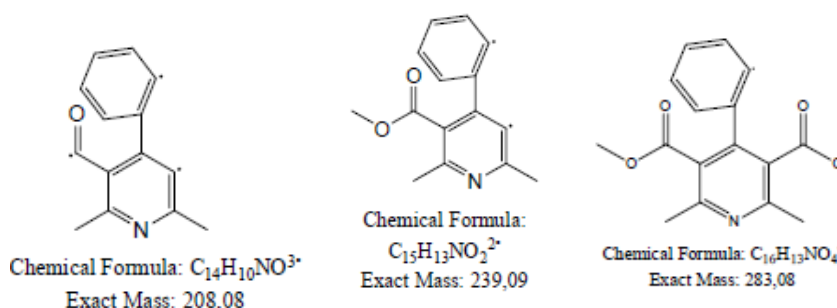


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 2,65 (s, 6H, CH_3); 3,50 (s, 4H, OCH_3); 7,56 (m, $J_{43} = 8$ Hz, $J_{45} = 10$ Hz, 2H, \mathbf{H}_4 ; 7,65 (m, $J_{56} = 6$ Hz, $J_{54} = 8$ Hz, 2H, \mathbf{H}_5); 8,16 (ddd, $J_{34} = 8$ Hz, $J_{35} = 2$ Hz, 1H, \mathbf{H}_3) ppm. O H_6 não foi identificado devido à sobreposição de seu sinal com o do solvente utilizado em 7,2 ppm (CDCl_3).



^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 167,89 (C=O éster); 159,18; 147,78; 146,52; 134,08; (CH); 130,63 (CH); 129,25 (CH); 124,42 (CH); 120,62 (CH); 52,19 (OCH_3); 24,51 (CH_3) ppm.

GC-MS (CH_2Cl_2 HPLC): O cromatograma contém um sinal com tempo de retenção de 14,32 min. Os fragmentos mais intensos no espectro de massas estão atribuídos abaixo:

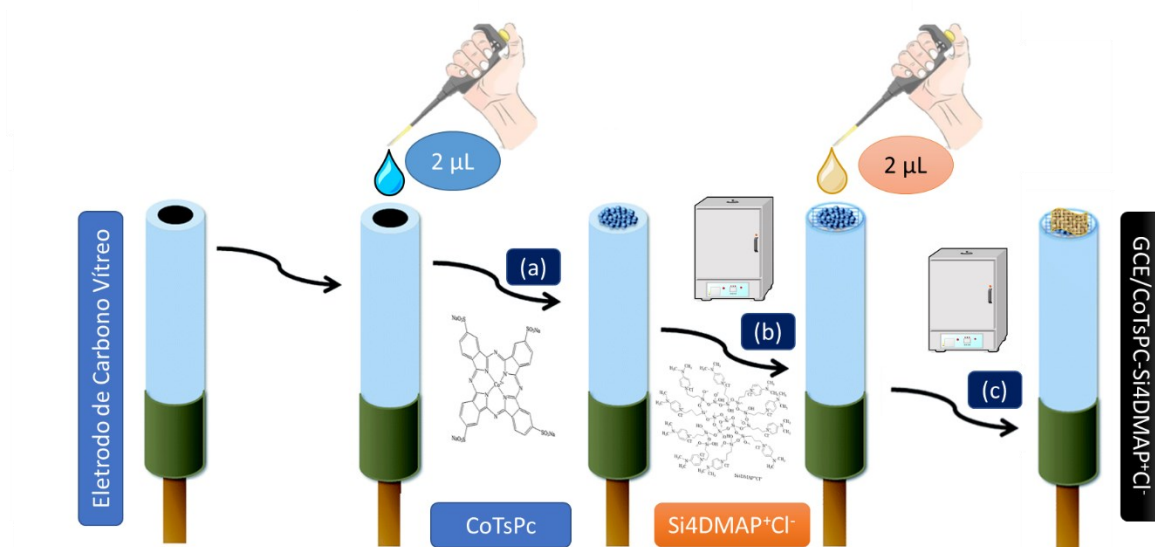


UV-Vis e Fluorescência: O dHNIF foi analisado de forma qualitativa em acetonitrila, apresentando bandas de absorção em 225 nm, 265 nm e 350 nm (bem pouco intensa). Ao excitar a solução em 308 nm, foi obtido espectro de fluorescência com um máximo de emissão em 420 nm [137].

4.2.3 Modificação de eletrodos de carbono vítreo

Para a preparação dos eletrodos modificados foi utilizado o método *drop-coating*. Um eletrodo de carbono vítreo (GCE, do inglês *glassy carbon electrode*) foi empregado como substrato (área geométrica de $0,031 \text{ cm}^2$). Uma alíquota de $2 \mu\text{L}$ de CoTsPc (2 g L^{-1}) foi gotejada no GCE até secar ($T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$, $t = 5 \text{ min}$). Para fins de recobrimento e evitar a lixiviação da CoTsPc, gotejou-se uma alíquota de $2 \mu\text{L}$ de $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ (4 g L^{-1}) e deixou-se secar em estufa à mesma temperatura e tempo. O eletrodo modificado final foi designado como GCE/CoTsPc-Si4DMAP $^+\text{Cl}^-$. Para fins de comparação, o GCE limpo e os eletrodos modificados somente com $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ (GCE/Si4DMAP $^+\text{Cl}^-$) e com o polímero Nafion $^\circledR$ (GCE/CoTsPc-Nafion) foram preparados nas mesmas condições. A Figura 31 ilustra o processo de preparo dos eletrodos esquematicamente.

Figura 31: Esquema de modificação do eletrodo de carbono vítreo com (a) a solução de CoTsPc; (b) o recobrimento com Si4DMAP⁺Cl⁻ e (c) a plataforma eletroquímica pronta para a análise.



Fonte: O autor.

4.2.4 Eletroanálise de nifedipina e dehidronifedipina

Medidas de voltametria foram realizadas com GCE, GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻, GCE/CoTsPc-Nafion e GCE/CoTsPc/Si4DMAP⁺Cl⁻, em uma célula contendo 10,0 mL de eletrólito de suporte e metanol (80:20), na faixa de pH compreendida entre 2,0 e 8,0 à temperatura ambiente (23 ± 1 °C). A fim de evitar a interferência de oxigênio molecular nas análises, N₂ gasoso foi borbulhado durante 10 minutos. Foram realizados estudos de velocidade de varredura, efeito de pH e diferentes técnicas voltamétricas. Os parâmetros da técnica voltamétrica escolhida foram otimizados e utilizados na construção de curvas de calibração para NIF e dHNIF.

As soluções estoque de NIF e dHNIF foram preparadas diariamente antes da realização das medidas eletroquímicas. As soluções de 1×10^{-3} mol L⁻¹ foram preparadas em metanol.

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato EmStat2[®] (Palm Instruments BV, The Netherlands), interfaceado a um computador com o software PSTrace versão 5.3 para a aquisição e processamento de dados. Uma célula eletroquímica convencional de três eletrodos foi utilizada, sendo o eletrodo de calomelano saturado, SCE (do inglês, *saturated calomel electrode*) como eletrodo de referência; fio de

platina (Pt) como contra eletrodo, e os eletrodos de trabalho GCE, GCE/Si4PDMAP⁺Cl⁻, GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ e GCE/CoTsPc/Nafion

A determinação de NIF e dHNIF em amostras sintéticas de urina e soro foi realizada de acordo com o seguinte procedimento: uma alíquota de 1,0 mL da amostra foi diluída em PBS (pH 8,0) com uma concentração conhecida de NIF e dHNIF. Então, uma alíquota de 100 µL foram adicionados à célula eletroquímica. A quantificação foi realizada por condições voltamétricas de pulso diferencial otimizadas com adições sucessivas de soluções padrão NIF e dHNIF.

4.2.5 Métodos Computacionais

As geometrias das moléculas de NIF e da dHNIF foram otimizadas sem restrições no pacote Gaussian 16 (Rev B.01) [138] O modelo de solvatação baseado na densidade (SMD) [139] foi usado para reproduzir o ambiente químico exibido pelo solvente (água). As geometrias foram obtidas pela resolução das equações de Kohn-Sham implementadas no funcional de correlação de troca de Becke e Perdew (BP86) [140,141], e usando o conjunto de base Pople (6-311+G(d, p)) [142–146]. O potencial molecular eletrostático, MEP (do inglês, *molecular electrostatic potential*) foi processado no pacote Avogadro 1.1.1.[147]. A energia de ionização (I) e a afinidade eletrônica (E_{ae}) foram calculadas de forma adiabática; assim, as diferenças de energia entre as geometrias relaxadas dos estados iônicos e a geometria relaxada do estado fundamental das estruturas NIF e dHNIF foram calculadas.

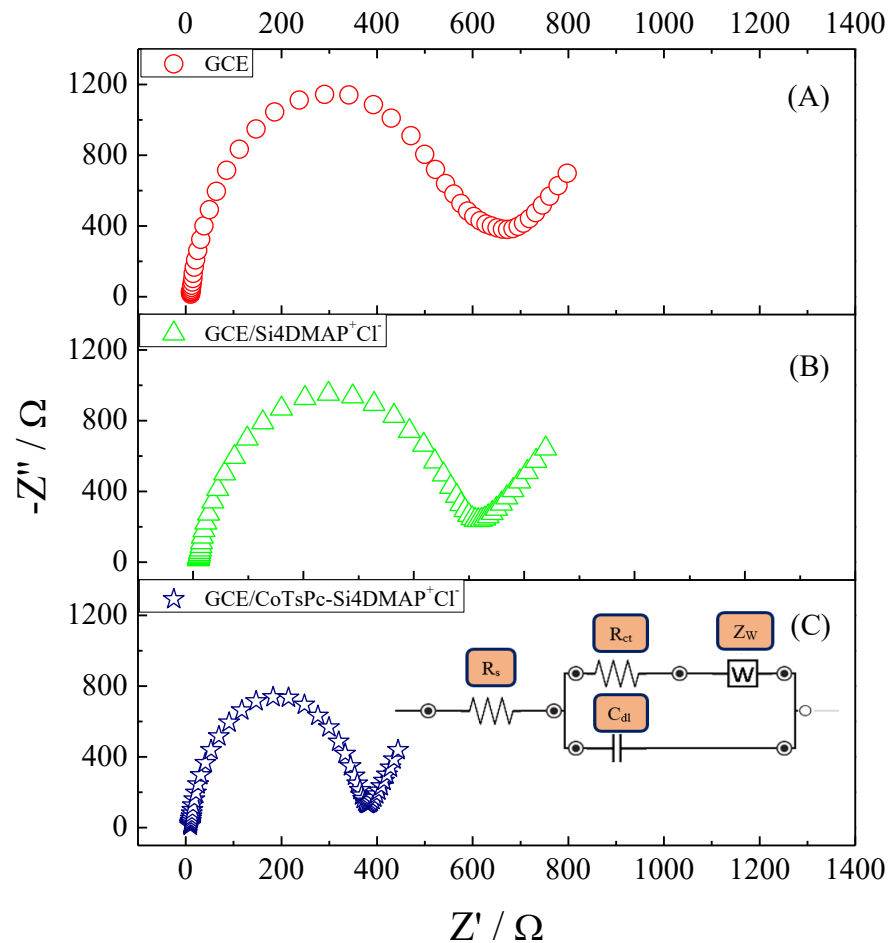
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Caracterização eletroquímica dos eletrodos modificados

O Si4DMAP⁺Cl⁻ foi utilizado como um formador de filme de um eletrodo de carbono vítreo, uma vez que consegue estabilizar espécies ativas, tais como a CoTsPc, e apresenta propriedades redox que podem facilitar o processo de transferência eletrônica. Dessa forma, para investigar as propriedades elétricas da interface eletrodo-solução em diferentes arquiteturas de eletrodos realizaram-se medidas de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS). A Figura 32 mostra os diagramas de Nyquist (-Z'' vs. Z') para (a) GCE, (b) GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻ e (c) GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ utilizando K₃Fe(CN)₆/K₄Fe(CN)₆ como sonda redox. Os valores de resistência à transferência de carga (R_{ct}) obtidos para os três

diferentes eletrodos foram: GCE (673 Ω); GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻ (522 Ω) e GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ (385 Ω). Observa-se que após a incorporação do silsesquioxano, a resistência à transferência de carga diminui, o que pode estar associado ao grupo orgânico presente, devido às ligações π presentes no material, tornando o eletrodo mais condutor. Na presença da ftalocianina, a diminuição da R_{ct} é ainda maior, devido às propriedades condutoras do complexo atribuídas à deslocalização eletrônica da estrutura das ftalocianinas, que em conjunto com o polímero, fazem com que o eletrodo se torne ainda menos resistivo.

Figura 32: Diagramas de Nyquist obtidos por espectroscopia de impedância eletroquímica para (A) GCE; (B) GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻ (C) GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ utilizando a sonda K₃Fe(CN)₆/K₄Fe(CN)₆ 5,0 mmol L⁻¹ em KCl 0,2 mol L⁻¹.

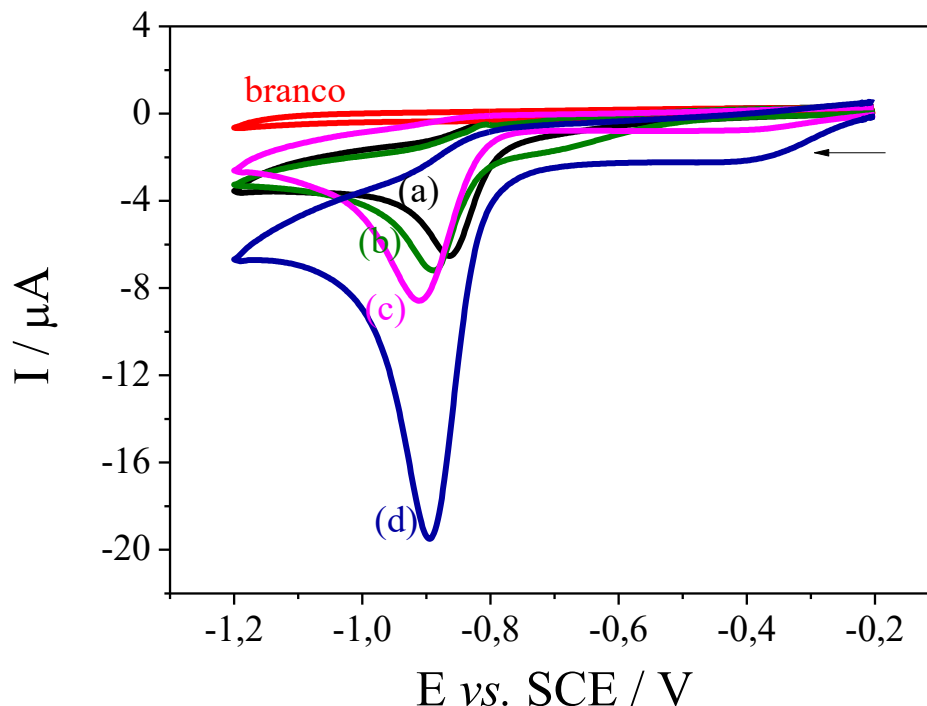


Fonte: O autor

4.3.2 Comportamento eletroquímico da nifedipina sobre a superfície dos eletrodos

O comportamento eletroquímico da NIF, um dos fármacos mais utilizados no tratamento de hipertensão e de grande relevância, foi realizado através de CV. Com uma concentração de NIF de $65 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão B-R (pH 8,0) sobre a superfície das diferentes plataformas eletroquímicas construídas: (a) GCE; (b) GCE/Si4DMAP⁺Cl⁻; (c) GCE/CoTsPc-Nafion e (d) GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ com uma velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} , os voltamogramas obtidos para as diferentes arquiteturas de eletrodos são apresentados na Figura 33. Na faixa de potencial entre $-0,2 \text{ V}$ e $-1,2 \text{ V}$ verifica-se um processo irreversível com um pequeno pico de redução em $-0,85 \text{ V}$ para o GCE. Ao modificar o eletrodo com o polímero, observa-se o mesmo pico de redução com um aumento na resposta da corrente de pico, em um potencial mais negativo ($-0,87 \text{ V}$). A partir da modificação com o complexo de cobalto verifica-se um pico mais definido, com um sinal de corrente mais pronunciado no potencial de $-0,89 \text{ V}$ mostrando que a CoTsPc em conjunto com o material Si4DMAP⁺Cl⁻ presentes na superfície do GCE aumentam a intensidade do sinal voltamétrico para a NIF. Como pode ser observado, a incorporação do CoTsPc potencializa a resposta eletroquímica para a NIF, conforme já confirmado pelos dados do EIS. No entanto, quando o polímero de camada de recobrimento mais usado relatado na literatura, Nafion, é recoberto em uma camada de CoTsPc, o sinal de redução do NIF é afetado. Essa resposta pode estar relacionada à repulsão [148] causada tanto pelo CoTsPc quanto pelo Nafion carregados negativamente, o que compromete a estabilidade do filme. Portanto, Si4DMAP⁺Cl⁻ também se apresenta como um agente de recobrimento para espécies eletroativas aniônicas. Exemplos semelhantes foram encontrados na literatura com outras ftalocianinas metaladas e polímeros do tipo silsesquioxano. Dessa forma, o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ foi escolhido como a arquitetura eletródica para os testes subsequentes.

Figura 33: Voltamogramas cíclicos para $65 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF (pH 8,0), $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$. (a) Eletrodo de carbono vítreo sem modificação; (b) modificado com o $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$; (c) com o CoTsPc-Nafion e (d) modificado com $\text{GCE/CoTsPc-Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$



Fonte: O autor.

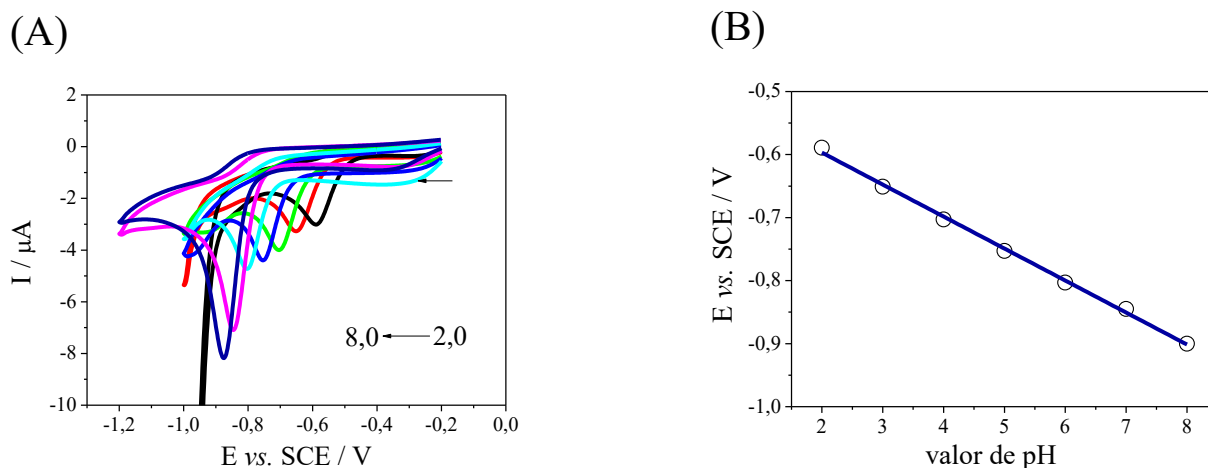
4.3.3 Efeito do pH no comportamento eletroquímico da NIF

Para verificar o efeito do pH no comportamento eletroquímico da NIF e propor um mecanismo de reação para tal analito na superfície do $\text{GCE/CoTsPc-Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, foi realizado um estudo utilizando voltametria cíclica, com tampão B-R $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, em uma faixa de valores de pH entre 2,0 e 8,0.

Pelos voltamogramas apresentados na Figura 34A, observa-se um deslocamento do potencial de pico de redução da NIF para valores mais negativos quando se aumenta o valor de pH. Verifica-se a obtenção de uma resposta mais acentuada de corrente em pH 8,0. Os valores de pH acima de 8,0 não foram estudados, uma vez que há uma possibilidade de quebra da rede de sílica do $\text{Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, portanto, esta foi a faixa limite de trabalho. Ressalta-se que os próximos estudos foram realizados em pH 8,0. No gráfico que relaciona potencial e valor de pH, mostrado na Figura 34B, verifica-se uma relação linear representada pela equação da reta $E \text{ (V)} = -0,051 \text{ pH} - 0,049$ ($R^2 = 0,990$). Observa-se um valor de coeficiente angular (51 mV)

próximo ao característico de processos que envolvam o mesmo número de prótons e elétrons (59,2 mV), sugerindo então um processo com n prótons e n elétrons [149].

Figura 34: (A) Voltamogramas cíclicos para $32 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ em tampão B-R $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes valores de pH (2,0-8,0), $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ (B) Variação dos potenciais de pico de redução da NIF em função do pH do eletrólito.

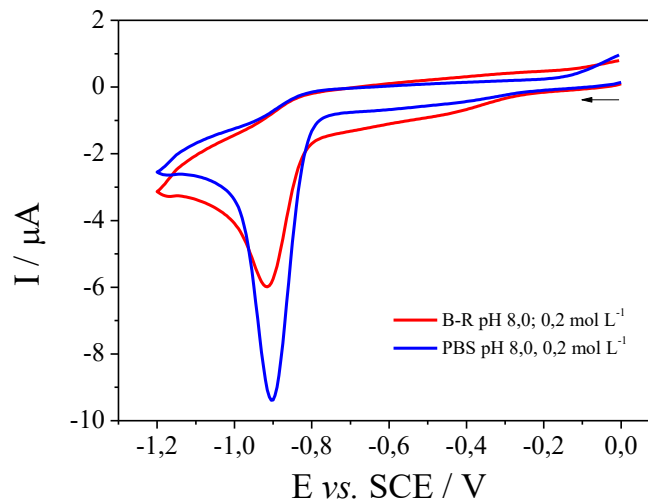


Fonte: O autor.

4.3.4 Influência do eletrólito de suporte na redução da NIF

Fez-se o estudo da influência do eletrólito de suporte e da concentração do mesmo sobre a resposta eletroquímica da NIF com o eletrodo GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻. Na Figura 35, podem ser observados os voltamogramas cíclicos referentes à redução da NIF no tampão B-R $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ e no tampão PBS $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, ambos em pH 8,0. Verifica-se que a resposta que apresenta melhor compromisso entre intensidade de corrente e definição do pico de redução é obtida em PBS $0,2 \text{ mol L}^{-1}$.

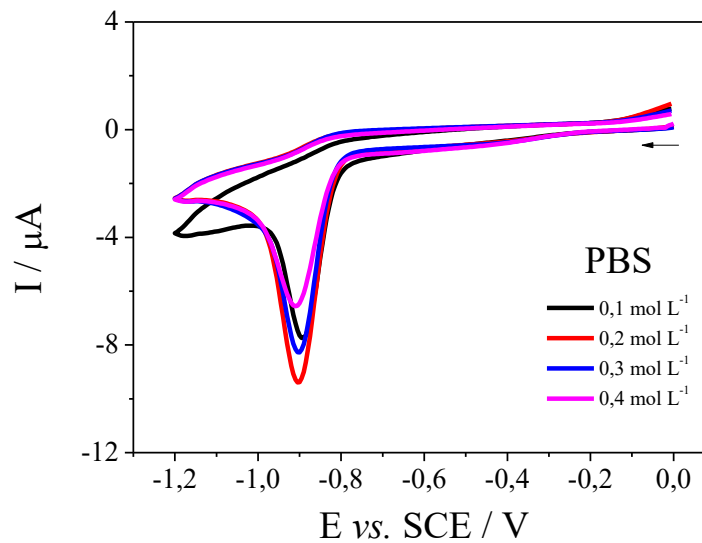
Figura 35: Voltamogramas cíclicos para NIF $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ em tampão B-R $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ e tampão PBS $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 8,0) com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .



Fonte: O autor.

Visto que o tampão PBS é o que confere maior resposta de corrente para a NIF, fez-se um estudo variando a concentração do eletrólito de suporte de $0,1$ até $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão PBS, mostrado na Figura 36. Verificou-se que em concentração de $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, a resposta eletroquímica da NIF é mais pronunciada. A partir do momento que se aumenta a concentração do eletrólito para $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ a resposta de corrente decai. Isso pode estar associado à alteração da viscosidade da solução aquosa e ao próprio raio da molécula (admitindo uma forma esférica). Fatores estes que afetam o coeficiente de difusão da espécie de acordo com o modelo de Stokes-Einsten [150] e, conseqüentemente a intensidade de corrente.

Figura 36: Voltamogramas cíclicos para a NIF $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ em diferentes concentrações de tampão PBS (pH 8,0) com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .



Fonte: O autor.

4.3.5 Influência da velocidade de varredura

Para avaliar o processo de transporte de massa da NIF para a superfície do eletrodo modificado, o estudo de velocidade de varredura foi realizado por voltametria cíclica em uma faixa de 10 a 80 mV s^{-1} , em tampão PBS $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 8,0) com concentração fixa de $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF. Observa-se na Figura 37A um deslocamento no sentido de potenciais mais negativos à medida que a velocidade de varredura aumenta.

Uma maneira de determinar se o processo de redução da NIF na superfície do GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ é controlado por difusão ou adsorção, consiste na correlação do duplo logaritmo entre a corrente de pico catódica (I_{pc}) e a velocidade de varredura, v , assim como demonstrado por Shih e colaboradores, seguindo uma metodologia baseada nas seguintes deduções [151].

- (i) Processos irreversíveis controlados por difusão [$I_{pc} \propto v^{1/2}$] são descritos pela equação:

$$I_{pc} = (2,99 \times 10^5) z(\alpha n_a)^{\frac{1}{2}} A D^{\frac{1}{2}} C v^{\frac{1}{2}} \quad \text{Equação 1}$$

Aplicando-se o logaritmo de base 10 na equação (1) obtém-se:

$$\log(I_{pc}) = \log[(2,99 \times 10^5) z(\alpha n_a)^{\frac{1}{2}} AD^{\frac{1}{2}} C] + \log(v^{\frac{1}{2}}) \quad \text{Equação 2}$$

Esta equação pode ser reduzida a:

$$\log(I_{pc}) = \text{constante} + \frac{1}{2} \log(v) \quad \text{Equação 3}$$

Aplicando-se derivadas parciais e rearranjando, obtém-se:

$$\text{inclinação} = \frac{\partial \log(I_{pc})}{\partial \log v} = 0,5 \quad \text{Equação 4}$$

(ii) Processos controlados por adsorção [$I_{pc} \propto v$] são descritos pela equação:

$$\log(I_{pc}) = \log\left(\frac{z^2 F^2}{4RT} A \Gamma\right) + \log v \quad \text{Equação 5}$$

$$\log I_{pc} = \text{constante} + \log v \quad \text{Equação 6}$$

$$\text{inclinação} = \frac{\partial \log(I_{pc})}{\partial \log v} = 1,0 \quad \text{Equação 7}$$

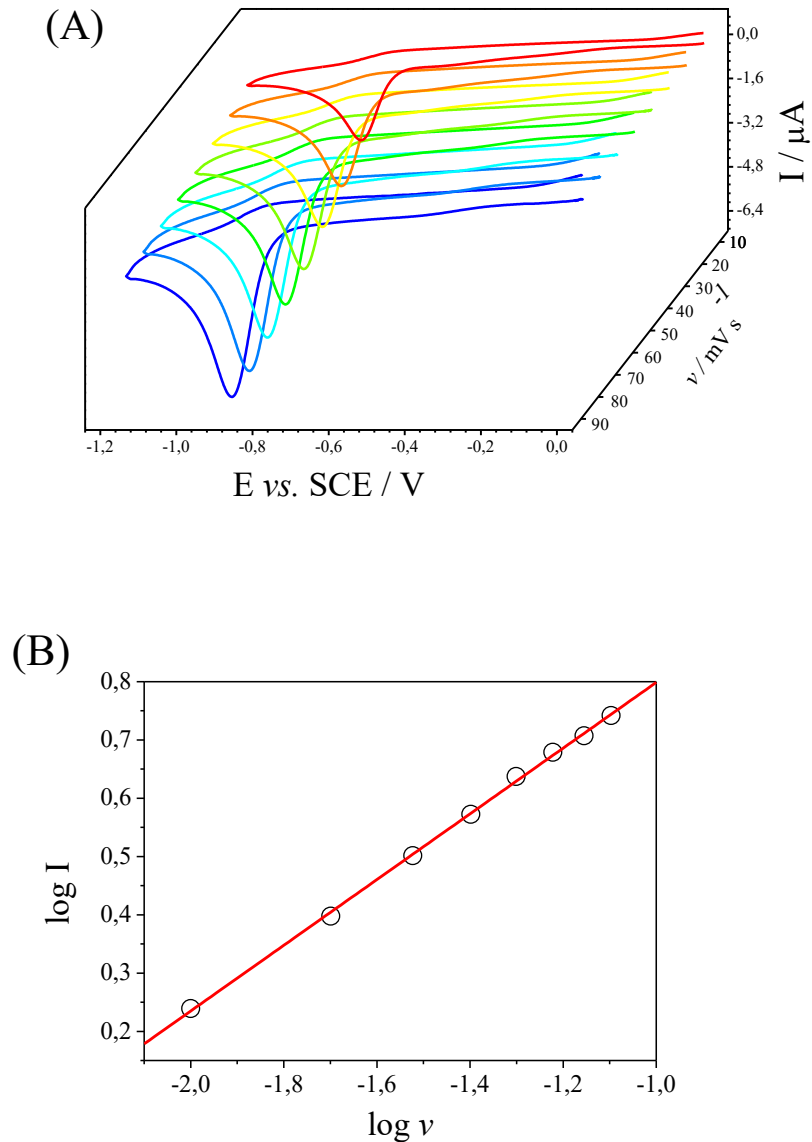
Sendo z o número de elétrons envolvidos no processo, A a área eletroativa e D o coeficiente de difusão para uma dada espécie.

Portanto, segundo as deduções demonstradas, em processos difusionais a inclinação do gráfico de $\log I_{pc}$ vs. $\log v$ é igual a 0,5, enquanto para processos adsorptivos, é obtida inclinação de 1,0 para o mesmo gráfico. Entretanto, inclinações com valores entre 0,5 e 1,0 indicam a ocorrência de processos mistos, controlados tanto por difusão quanto por adsorção [149].

Plotando-se um gráfico da correlação entre o $\log I_{pc}$ vs. $\log v$, mostrado na Figura 37B, verifica-se a equação da reta como $\log I_{pc} = 1,363 + 0,563 \log v$ ($R^2 = 0,998$). O valor do

coeficiente angular (0,56) próximo a 0,5 confirma o processo difusional do analito NIF para a superfície do eletrodo proposto.

Figura 37: (A) Voltamogramas cíclicos para a NIF $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ em tampão PBS $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 8,0) com variação da velocidade de varredura de $10 - 80 \text{ mV s}^{-1}$. (B) Gráfico de $\log I_{pc}$ vs. $\log v$.



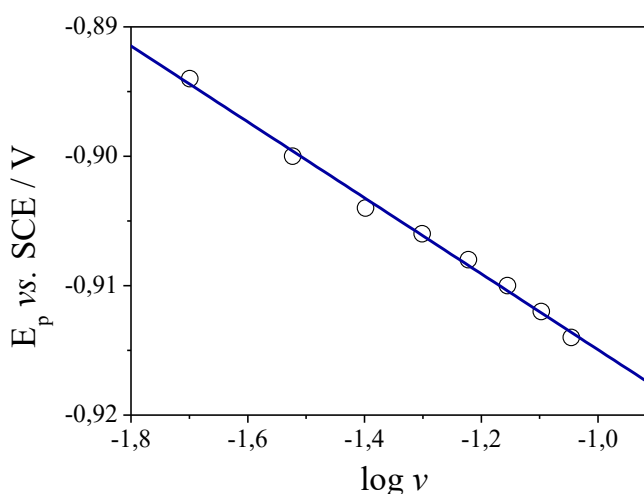
Fonte: O autor.

De acordo com a Equação de Laviron [152] para uma reação eletroquímica irreversível, a relação entre o potencial de pico de redução (E_{pr}) e o $\log v$ é expresso por:

$$E_{pr} = E^0 + \left(\frac{2,303RT}{\alpha zF}\right) \log \left(\frac{RTk^0}{\alpha zF}\right) + \left(\frac{2,303RT}{\alpha zF}\right) \log v \quad \text{Equação 8}$$

Onde E^0 é o potencial de redução padrão, k^0 é a constante de velocidade da reação, α é o coeficiente de transferência de elétrons, z é o número de elétrons envolvidos na etapa determinante da reação, R , T e F são notações padrões ($R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $T = 296,15 \text{ K}$, $F = 96485 \text{ C mol}^{-1}$). De acordo com a correlação linear de E_{pr} vs. $\log v$ (Figura 38) o coeficiente angular de $-0,02935$, é igual a $2,303RT/\alpha zF$. Considerando uma reação irreversível, $\alpha = 0,5$, desta maneira pôde-se determinar o número de elétrons (z) envolvidos na semirreação de redução da NIF sobre a superfície do $\text{GCE/CoTsPc-Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$, sendo z igual a 3,98, i.e, um valor muito próximo a 4. Assim, considera-se que $z = 4$ elétrons estão envolvidos na semirreação de redução da NIF.

Figura 38: Correlação de E_{pr} vs. $\log v$ do $\text{GCE/CoTsPc-Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ na presença de $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF.



Fonte: O autor.

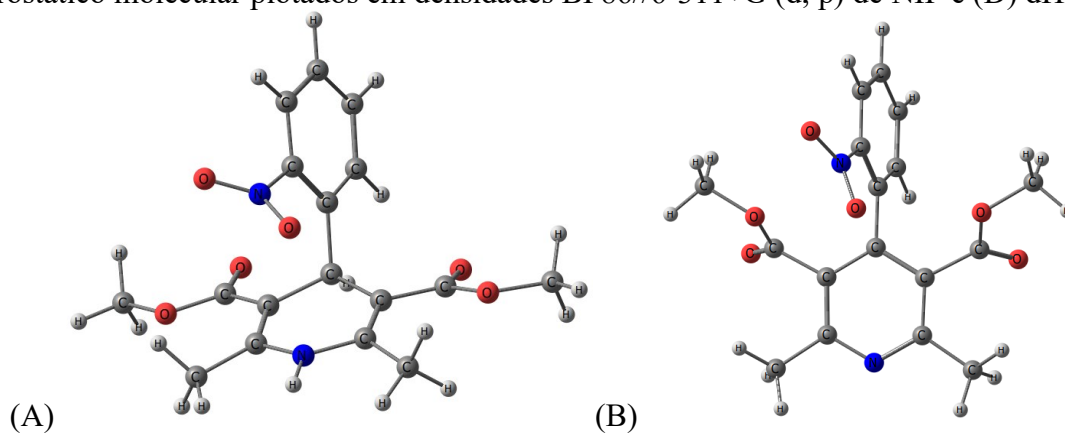
Como visto na Figura 34, que indica que o número de elétrons envolvidos na semirreação de redução é igual ao número de prótons envolvidos, sendo z igual a 4, sugere-se que o mecanismo de redução da NIF na superfície do $\text{GCE/CoTsPc-Si4DMAP}^+\text{Cl}^-$ envolve 4 prótons e 4 elétrons. Como já havia sido observado por Mokhtari et al. [153].

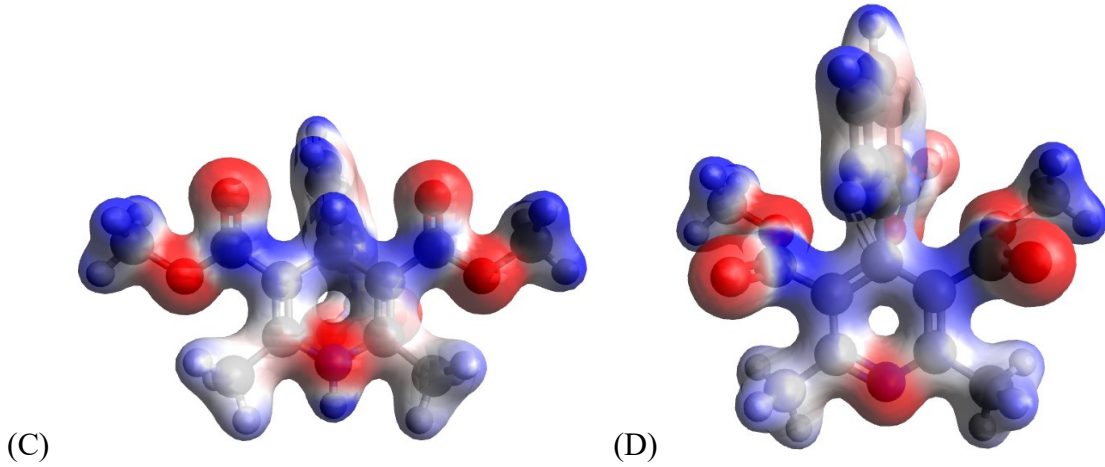
4.3.6 Estudo computacional

De acordo com cálculos teóricos, as perdas dos dois hidrogênios no anel dihidropiridino afetam a nitro-reatividade e permitem a determinação simultânea de NIF e dHNIF (Figura 39A e B). Há fortes evidências de quão lábil a estrutura da dHNIF deve ser reduzida, em comparação com a estrutura da NIF. A energia liberada no processo de redução, medida pelos valores E_{ac} , mostrou que dHNIF ($85,51 \text{ kcal mol}^{-1}$) tem um valor E_{ac} maior que NIF ($79,31 \text{ kcal mol}^{-1}$). Esta diferença ($6,20 \text{ kcal mol}^{-1}$) é bastante semelhante aos valores obtidos tomando o valor negativo do orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO) como o E_{ac} , onde $85,55 \text{ kcal mol}^{-1}$ foi obtido para a NIF e $90,17 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a dHNIF.

Outra característica molecular está relacionada com o processo de oxidação, que foi mais favorável em NIF ($I = -122,86 \text{ kcal mol}^{-1}$) do que em dHNIF ($I = -152,61 \text{ kcal mol}^{-1}$). A conformação dos orbitais moleculares de fronteira de ambas as estruturas (APENDICE A) mostrou que não há diferenças significativas entre os locais onde estão localizados em ambas as moléculas. Assim, apenas a diferença de energia entre eles é um descritor putativo para descrever o potencial redox nas estruturas da NIF e dHNIF. Como a localização e conformação dos orbitais moleculares de fronteira não apresentam diferenças significativas, outros parâmetros quânticos também se mostraram semelhantes em ambas as estruturas, conforme demonstrado pelo potencial eletrostático (Figura 39C e D e APÊNDICE B) e mapas de densidade de spin (APÊNDICE C).

Figura 39: (A) Conformação geométrica da NIF e (B) dHNIF e (C) Mapas de potencial eletrostático molecular plotados em densidades BP86//6-311+G (d, p) de NIF e (D) dHNIF.

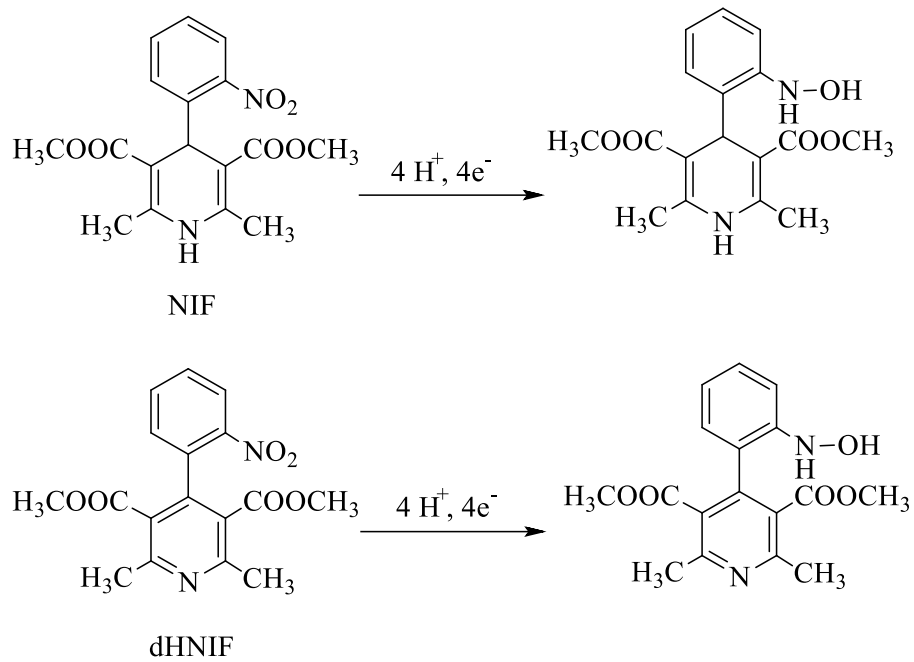




Fonte: O autor.

Com todas as evidências, pode-se verificar na Figura 40 o mecanismo proposto para a redução da NIF e dHNIF na superfície do GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻.

Figura 40. Mecanismo da reação de redução da NIF na superfície do GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻.

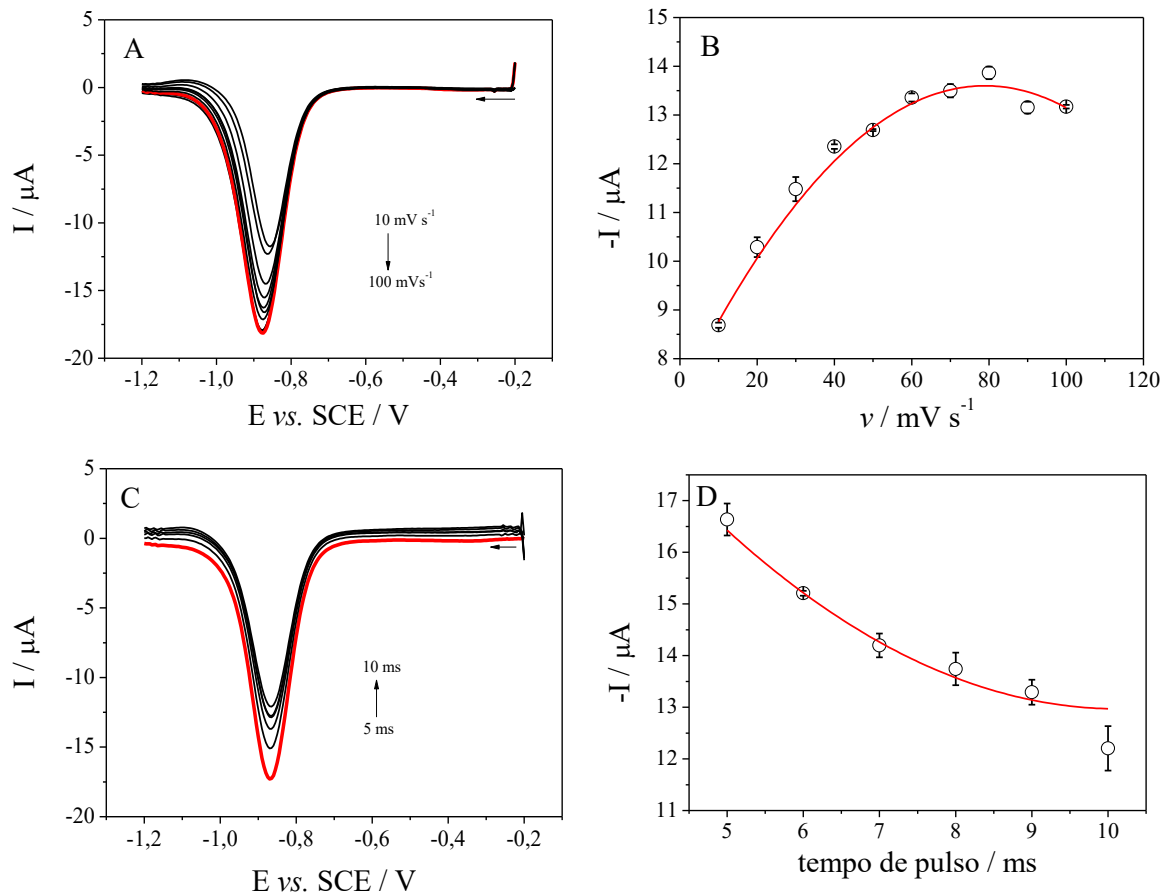


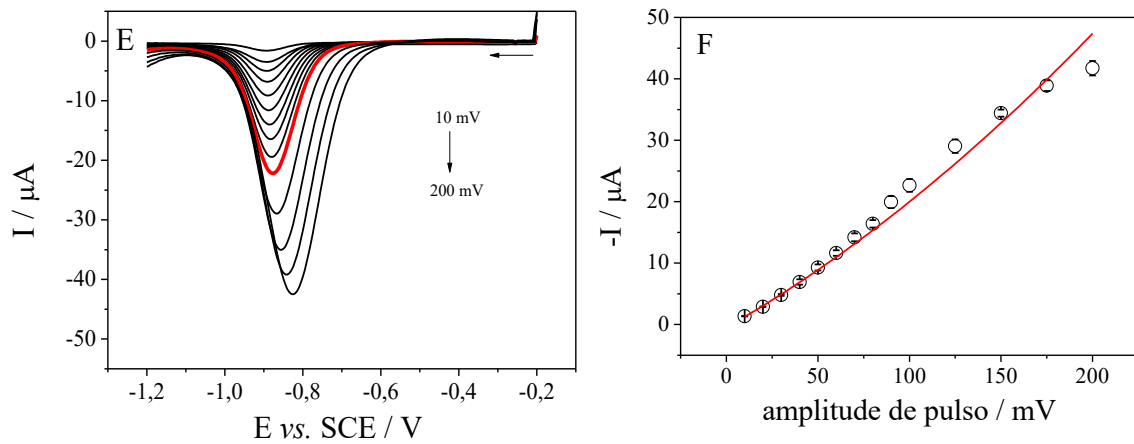
Fonte: O autor.

4.3.7 Otimização dos parâmetros experimentais da voltametria de pulso diferencial

Com a técnica de DPV, escolhida para a determinação da NIF, otimizou-se os parâmetros experimentais, sendo eles: velocidade de varredura (v : 10 – 100 mV s^{-1}), tempo de aplicação do pulso (t_p = 5-10 ms) e amplitude de potencial de pulso (E_{pulse} : 10 – 200 mV). O efeito dos parâmetros foi investigado utilizando 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIF, em tampão PBS 0,2 mol L^{-1} (pH 8,0). Como podem ser observados na Figura 41, os sinais voltamétricos mais bem definidos e com maior intensidade de corrente foram obtidos em velocidade de varredura de 80 mV s^{-1} , tempo de pulso de 5 ms e amplitude de 100 mV.

Figura 41: à esquerda: Voltamogramas de pulso diferencial com a variação dos parâmetros experimentais e; à direita: dependência da corrente resultante com (A e B) a variação da velocidade de varredura; (C e D) variação do tempo de pulso e (E e F) variação da amplitude.

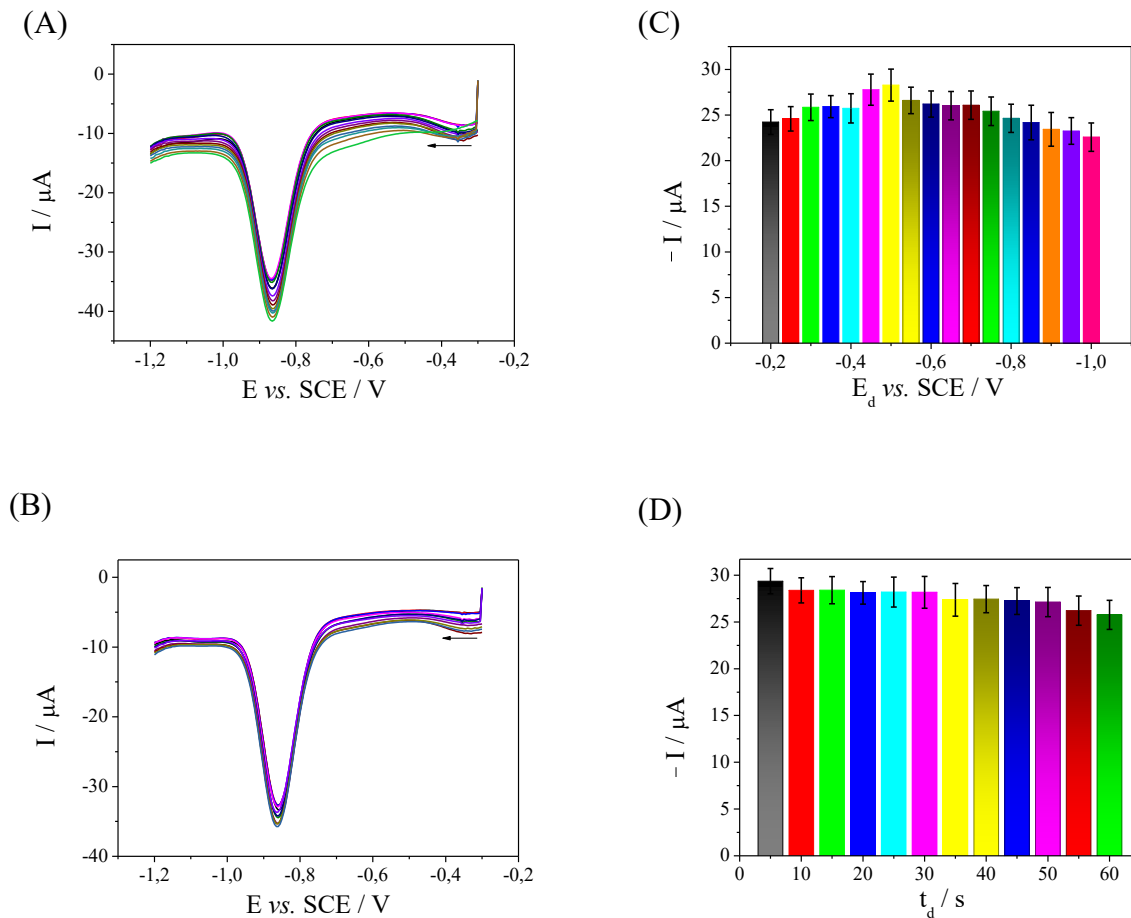




Fonte: O autor.

Com os parâmetros otimizados verificou-se que com a construção da curva de calibração os valores de limite de detecção e quantificação ficaram com valores que não seriam atrativos para aplicação prática. Dessa maneira, utilizou-se da técnica de pré-concentração do analito na superfície do eletrodo para a obtenção de valores de LOD e LOQ menores. Utilizando as condições voltamétricas da DPV otimizadas anteriormente, fez-se a otimização do potencial de deposição e tempo de deposição para a NIF utilizando GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻. Pode-se verificar nas Figura 42A e B que o potencial de deposição (E_d) que apresentou maior sinal de corrente foi o de $-0,50$ V. Utilizando esse parâmetro fixo, fez-se a otimização do tempo de deposição, verificando o tempo de 5 s o que se obteve a maior resposta de corrente frente os outros tempos estudados, como visto em Figura 42C e D.

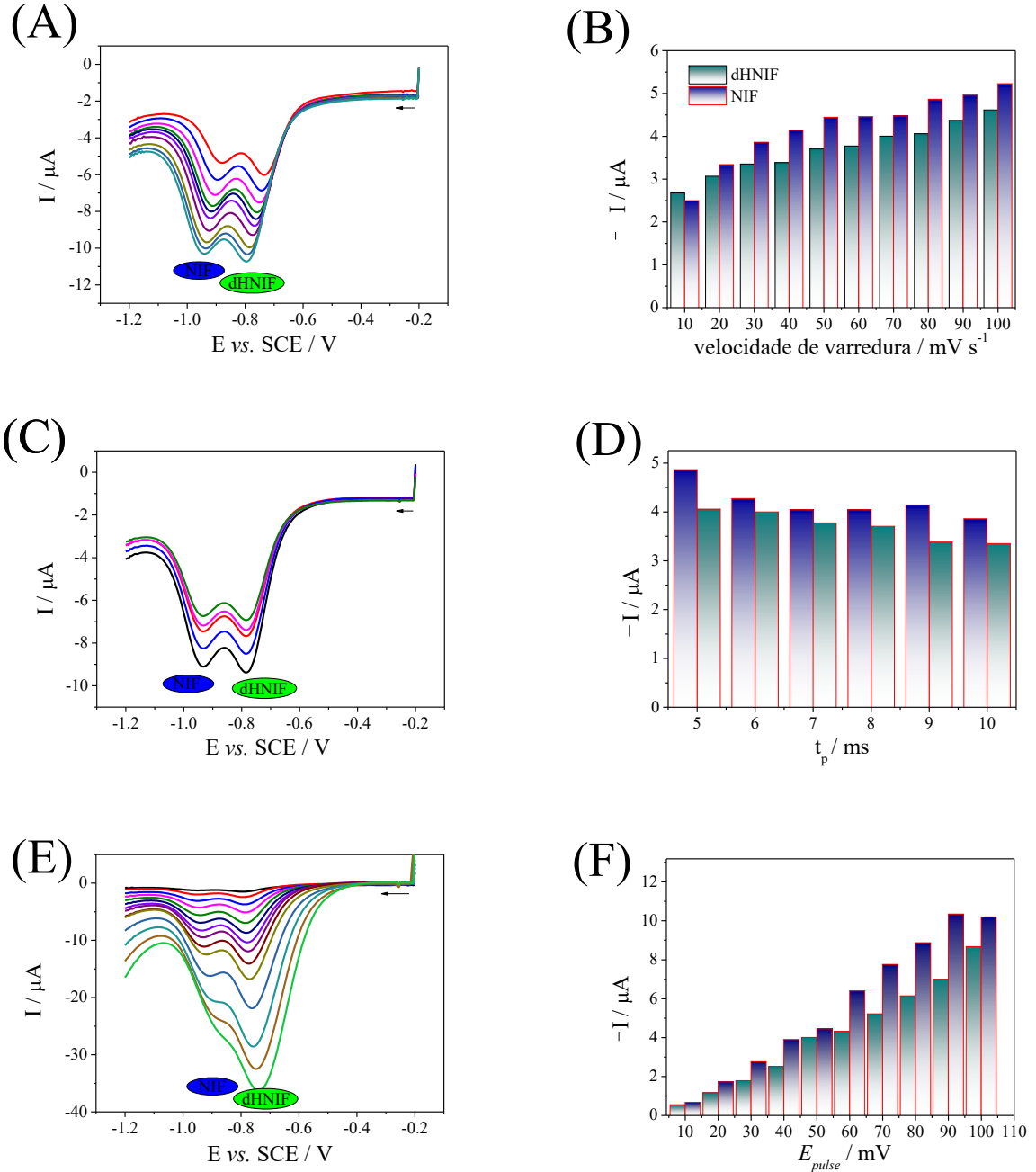
Figura 42: Voltamogramas de pulso diferencial com as variações de (A) potencial de deposição e (B) tempo de deposição; Gráfico de barras da correlação entre a corrente obtida com o (C) potencial de deposição aplicado e (D) tempo de deposição.



Fonte: O autor.

Dessa forma, a determinação da NIF individualmente pode ser utilizada com esses parâmetros voltamétricos e de pré-concentração. Uma vez que a determinação da NIF juntamente com o principal metabólico dHNIF é de grande relevância, fez-se a otimização dos parâmetros da DPV utilizando a NIF e a dHNIF simultaneamente para verificar a influência de outro analito frente a determinação da NIF, utilizando já os parâmetros previamente otimizados da pré-concentração. A Figura 43 mostra os resultados obtidos para a otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial para a aplicação simultânea da NIF e dHNIF.

Figura 43: (A) Voltamogramas de pulso diferencial da NIF e dHNIF para as variações de velocidade de pulso aplicadas com os parâmetros de pré-concentração otimizados (B) gráfico de barras das correntes obtidas com a variação da velocidade; (C) DPV para variação de tempo de pulso, (D) resposta das correntes obtidas com as variações dos tempos de pulso; (E) DPV com a variação da amplitude de pulso e (F) correntes obtidas com as variações das amplitudes de pulso.



Fonte: O autor.

Os parâmetros experimentais otimizados para serem utilizados na determinação de NIF e dHNIF estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Otimização dos parâmetros experimentais para a determinação da NIF e dHNIF com os parâmetros de pré-concentração fixados ($E_d = -0,5$ V e $t_d = 5$ s).

Parâmetro	Intervalo	Valor escolhido
pH	2,0 – 8,0	8,0
Velocidade de varredura (v)	10 – 100 mV s ⁻¹	70 mVs ⁻¹
Amplitude de pulso (a)	10 – 200 mV	80 mV
Tempo de pulso (t)	5 – 10 ms	5 ms

4.3.8 Curva de Calibração

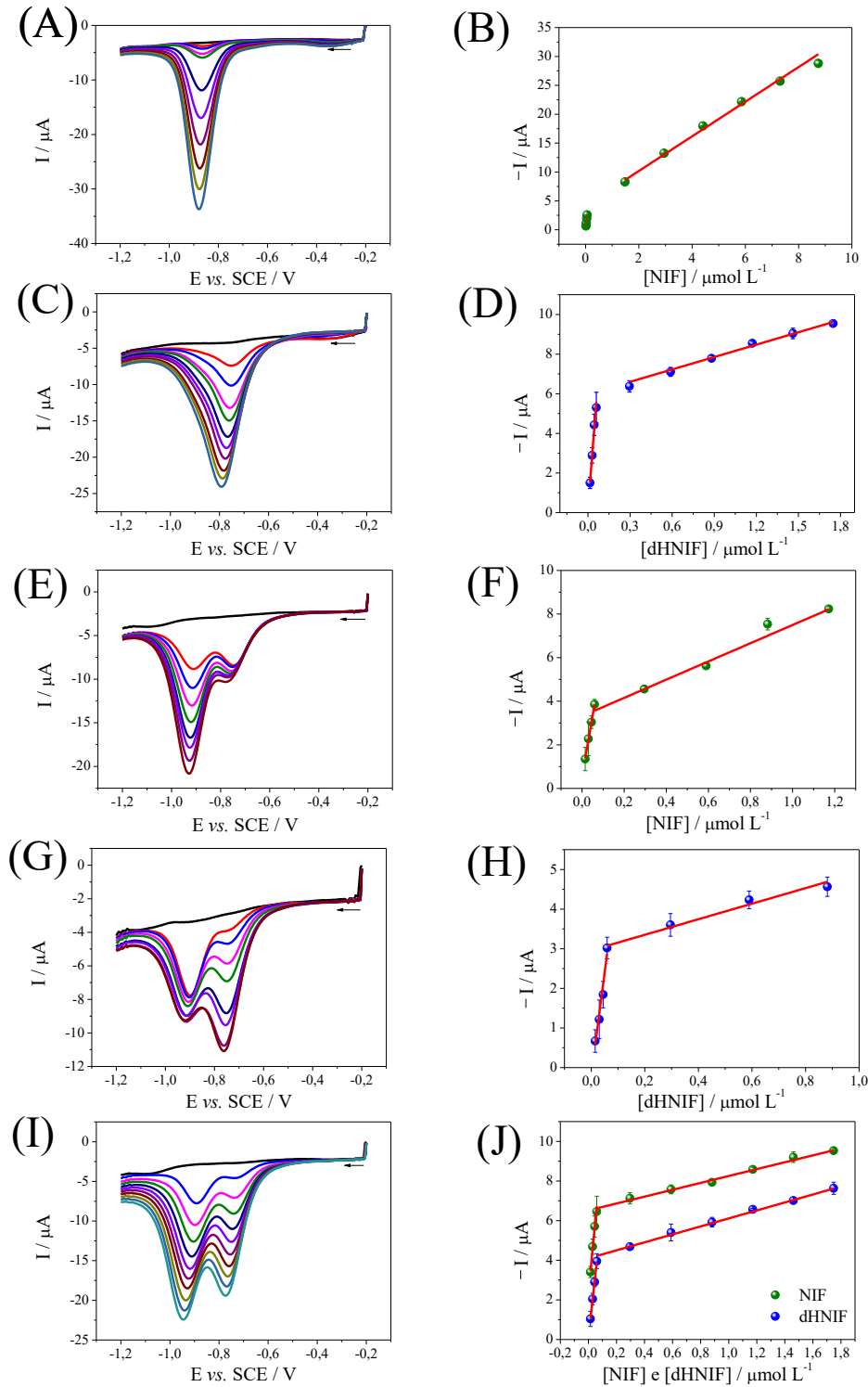
Condições otimizadas da DPV foram empregadas ($v = 70$ mV s⁻¹; $a = 80$ mV, $t_p = 5$ ms). Os voltamogramas correspondentes obtidos para diferentes concentrações de NIF usando GCE/CoTsPc–Si4DMAP⁺Cl⁻ são mostrados na Figura 44A. Além disso, usando um tempo de deposição (t_d) de 5 s em uma deposição potencial (E_d) de $-0,50$ V, um pico bem definido foi observado em aproximadamente $-0,85$ V. Como pode ser visto, a corrente aumenta com o aumento das concentrações de NIF. As curvas de calibração para NIF foram construídas a partir das correntes de pico *vs.* concentrações de NIF e são descritas a seguir: $I / \mu\text{A} = 85,50 [\text{NIF}] - 1,81 \times 10^{-7}$ ($R^2 = 0,987$) e $I / \mu\text{A} = 5,99 [\text{NIF}] - 8,35 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,996$) (Figura 44B). Da mesma forma, as curvas de calibração individual para dHNIF foram construídas a partir de um gráfico das correntes de pico *vs.* concentrações de dHNIF, expressas por: $I / \mu\text{A} = 61,5 [\text{dHNIF}] + 1,55 \times 10^{-7}$ ($R^2 = 0,986$) e $I / \mu\text{A} = 2,08 [\text{dHNIF}] + 5,97 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,983$) (Figura 44D).

Devido às aplicações clínicas, o foco principal foi a determinação de NIF na presença de dHNIF. A Figura 44E mostra as adições consecutivas de NIF no intervalo de 0,015-1,75 $\mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de 0,023 $\mu\text{mol L}^{-1}$ dHNIF. A redução da corrente de pico do NIF foi quase constante com um RSD de 6,7%. A relação linear entre a corrente de pico e as adições de NIF pode ser descrita como segue: $I / \mu\text{A} = 66,15 [\text{NIF}] + 5,32 \times 10^{-7}$ ($R^2 = 0,999$) e $I / \mu\text{A} = 4,17 [\text{NIF}] + 3,31 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,983$), como mostrado na Figura 44F. A resposta para dHNIF no mesmo intervalo de concentração e na presença de 0,025 mmol L⁻¹ NIF está representada na Figura 44G. O pico de redução da corrente de NIF permaneceu quase constante com RSD = 6,3%. A avaliação da altura do pico com o aumento da concentração de dHNIF é representada como $I / \mu\text{A} = 52,0 [\text{dHNIF}] + 2,03 \times 10^{-7}$ ($R^2 = 0,985$) e $I / \mu\text{A} = 1,96 [\text{dHNIF}] + 2,95 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,987$) (Figura 44H). Esses resultados revelaram que não há interferência significativa de cada analito na determinação de seu par. Desta forma, a determinação voltamétrica individual de NIF e dHNIF é adequada. É importante notar que os processos de redução eletroquímica de NIF e dHNIF na superfície do eletrodo são independentes. Além disso, tanto o NIF quanto o dHNIF foram determinados alterando simultaneamente suas concentrações. Como pode ser

visto na Figura44I, o eletrodo modificado proposto foi capaz de detectar NIF e dHNIF simultaneamente; o primeiro a $-0,89$ V e o último a $-0,73$ V. A separação entre os potenciais de pico foi de $0,16$ V. O pico de redução tanto do fármaco anti-hipertensivo quanto de seu metabólito aumentou com concentrações crescentes na faixa de $0,015$ a $1,75 \mu\text{mol L}^{-1}$, como mostrado na Figura44J. Para NIF, as regressões lineares são expressas por $I / \mu\text{A} = 73,58 [\text{NIF}] + 2,35 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,983$) e $I / \mu\text{A} = 1,73 [\text{NIF}] + 6,51 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,989$), enquanto que para dHNIF as equações são $I / \mu\text{A} = 64,25 [\text{dHNIF}] + 8,38 \times 10^{-8}$ ($R^2 = 0,996$) e $I / \mu\text{A} = 2,01 [\text{dHNIF}] + 4,09 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,997$). Os resultados obtidos indicam que mesmo quando ambos os analitos estão presentes na amostra nenhuma interferência mútua é observada e a determinação simultânea é mantida, de fato.

Considerando o limite de detecção (LOD) como três vezes o desvio padrão do intercepto/inclinação e o limite de quantificação (LOQ) como dez vezes o desvio padrão da intercepto/inclinação [154], os valores de LOD e LOQ foram calculados para determinação simultânea como sendo $6,2$ e 22 nmol L^{-1} para NIF e $4,5$ e 15 nmol L^{-1} para dHNIF, respectivamente. Resultados anteriores relatados na literatura [100,155,156] destacam que a concentração plasmática típica de NIF e dHNIF após uma dose oral de 30 mg de NIF (formulação de controle liberado) varia de 1 a aproximadamente 100 ng mL^{-1} [157] (que corresponde a $2,88 \text{ nmol L}^{-1}$ a $0,288 \mu\text{mol L}^{-1}$). Desta forma, o novo sensor apresenta a sensibilidade necessária para aplicações clínicas.

Figura 44: (A) voltamogramas DP para NIF e (B) a curva de calibração. (C) voltamogramas DP para dHNIF e (D) a curva de calibração. (E) DP voltamogramas para NIF na presença de $0,025 \mu\text{mol L}^{-1}$ dHNIF e (F) a curva de calibração. (G) voltamogramas DP para dHNIF na presença de $0,025 \mu\text{mol L}^{-1}$ NIF e (H) a curva de calibração. (I) voltamogramas DP para NIF e dHNIF e (J) as curvas de calibração. Condições experimentais: GCE/CoTsPc–Si4DMAP⁺Cl⁻. Tampão PBS ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 8,0). $t_d = 5 \text{ s}$; $E_d = -0,50 \text{ V vs. SCE}$.



Fonte: O autor.

O único trabalho na literatura que faz a determinação simultânea desses dois analitos utiliza do sinal redox da oxidação do produto da redução da NIF e dHNIF [158]. Dessa maneira, a interferência de compostos tais como ácido ascórbico, dopamina e o ácido úrico, comumente presente em matrizes reais, é evitada utilizando o novo sensor criado. Além disso, o GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ apresenta um dos melhores desempenhos em comparação com as demais arquiteturas de eletrodos, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Comparação da performance de diversas arquiteturas eletródicas frente ao GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻ para a determinação de NIF.

Arquitetura Eletródica	Faixa Linear $\mu\text{mol L}^{-1}$	Processo Eletroquímico	LOD $\mu\text{mol L}^{-1}$	Referência
CPE/MWCNTs/ β -CD	0,07 – 15	RED	0,025	[159]
GCE/GRs-IL-hPdAg	0,1 – 4,0	RED	0,004	[160]
BDDE	3,98 – 107	OXI	0,612	[161]
CNTPE/ β -CD	0,047 – 20	OXI	0,0148	[162]
SPCE/MgO	0,2 – 104	OXI	0,032	[163]
GCE/MWCNTs	0,1 – 100	RED	0,017	[158]
GCE/Polyfurfural	0,01 – 7,0	RED	0,005	[164]
HMDE	0,002 – 0,02	RED	0,000342	[165]
CPE/PVP	0,075 – 50	OXI	0,020	[166]
SPCE/SrCeO ₃ NPs	0,02 – 174	RED	0,0064	[167]
ITO/MWCNT/PANI	1,0 – 100	OXI	1,00	[168]
m-AgSAE	0,2 – 20,0	RED	1,2	[169]
GCE/AgNPs	0,8 – 60,0	RED	0,72	[170]
GCE/CoTsPc-Si4DMAP ⁺ Cl ⁻	0,015 – 1,8	RED	0,0062	Este trabalho

CPE/MWCNTs/ β -CD – Eletrodo de pasta de carbono modificado com nanotubos de carbono e β -ciclodextrina;
 GCE/GRs-IL-hPdAg – Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanofitas de grafeno, brometo de 1-(3-aminopropil)3-metilimidazolio e liga de paládio e prata;
 BDDE – Eletrodo de diamante dopado com boro;
 CNTPE/ β -CD – Eletrodo de pasta de nanotubos de carbono modificado com β -ciclodextrina;
 SPCE/MgO – Eletrodo impresso de carbono modificado com nanopartículas de óxido de magnésio;
 GCE/MWCNTs – Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubos de carbono de paredes múltiplas;
 GCE/Polyfurfural – Eletrodo de carbono vítreo modificado com filme do polímero polifurfural;
 HMDE – Eletrodo gotejante de mercúrio;
 CPE/PVP – Eletrodo de pasta de carbono modificado com polivinilpirrolidona;
 SPCE/SrCeO₃NPs – Eletrodo impresso de carbono modificado com nanopartículas de cerato de estrôncio;
 ITO/MWCNT/PANI – Eletrodo de óxido de estanho dopado com índio modificado com nanotubos de carbono de paredes múltiplas e polianilina;
 m-AgSAE – Eletrodo sólido de amalgama de mercúrio e prata;
 GCE/AgNPs – Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanopartículas de prata estabilizadas em *p-terc*-butilcalix[4]areno.

A seletividade foi investigada a fim de verificar a potencial interferência de espécies coexistentes [171–173] de componentes das matrizes na resposta durante a detecção de NIF e dHNIF. Para este fim, concentrações de glicose em excesso de 50 vezes e alguns aminoácidos como triptofano, arginina, alanina, ácido aspártico, cisteína, glicina, histidina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, tirosina além de NaHCO_3 e NaCl , todos presentes em a matriz da amostra de soro, foram investigados. Não se observou nenhuma interferência dessas espécies, uma vez que nenhuma possui centros que podem sofrer redução, dessa maneira não influenciando no potencial de pico da NIF e dHNIF. Além disso, cinco eletrodos foram modificados e usados em medições sucessivas no mesmo dia e medições consecutivas por cinco dias usando uma concentração fixa dos analitos (ambos $0,3 \mu\text{mol L}^{-1}$). Um RSD de 5,2 % foi obtido no sinal voltamétrico de cada analito. Os resultados mostraram repetibilidade e reprodutibilidade aceitáveis dos eletrodos modificados para o anti-hipertensivo e seu metabólito.

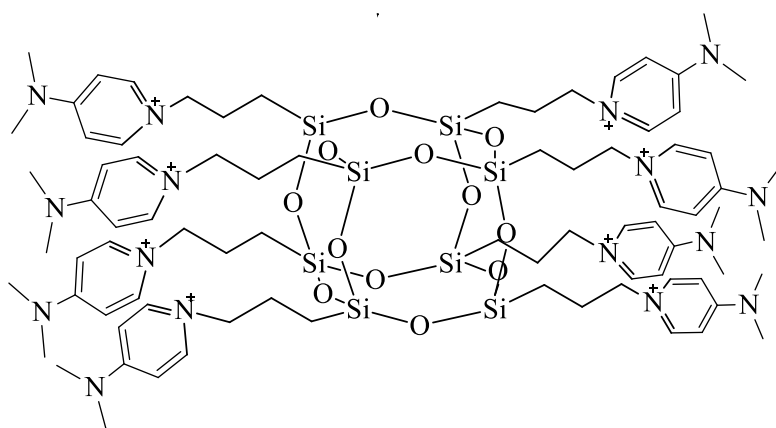
4.3.9 Determinação de NIF e dHNIF em amostras de urina e soro simuladas

Amostras sintéticas de urina e soro enriquecidas com NIF e dHNIF foram analisadas para validar o procedimento proposto por meio do método de adição padrão (diluídas $100 \times$). Dessa forma, diferentes concentrações de NIF e dHNIF foram adicionadas às duas amostras clínicas, em três níveis (Tabela 5). As correntes de pico de redução foram medidas por condições voltamétricas de pulso diferencial otimizadas (como visto na seção 4.3.7). Os dados foram obtidos em triplicata para ambas as amostras utilizando o eletrodo proposto. Testes de recuperação foram realizados. O percentual de recuperação variou de 101 a 108% (Tabela 5), demonstrando resultados satisfatórios de acordo com o diagrama de Horwitz [174].

Tabela 5: Determinação de NIF e dHNIF simultaneamente em soro e urina sintética utilizando o a plataforma eletroquímica GCE/CoTsPc-Si4DMAP⁺Cl⁻.*

<i>Amostra</i>	<i>NIF</i>		<i>dHNIF</i>		<i>Recuperação</i>	
	$\mu\text{mol L}^{-1}$		$\mu\text{mol L}^{-1}$		%	
	Adicionado	Encontrado	Adicionado	Encontrado	NIF	dHNIF
Urina	0,85	0,91±0,04	0,88	0,94±0,08	107	106
	0,98	1,03±0,06	1,04	1,08±0,12	105	104
	1,32	1,34±0,09	1,36	1,43±0,11	102	105
Soro	0,85	0,93±0,05	0,88	0,97±0,07	109	110
	0,98	0,99±0,03	1,04	1,09±0,11	101	105
	1,32	1,36±0,12	1,36	1,48±0,14	103	108

* $n = 3$. Com a técnica de DPV



CAPÍTULO 5

SÍNTESE DE UM NOVO MATERIAL TERNÁRIO COMPOSTO POR POSS, NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO E ÓXIDO DE GRAFENO

CAPÍTULO 5 – SÍNTESE DE UM SILSESQUIOXANO ORDENADO E FORMAÇÃO DO COMPÓSITO DE NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO E ÓXIDO DE GRAFENO

5.1 INTRODUÇÃO

Assim como o silsesquioxano com estrutura desordenada, o silsesquioxano com estrutura ordenada do tipo T₈-POSS, foi modificado com o pró-ligante 4-DMAP. Ambos os materiais são inéditos na literatura e por possuírem características interessantes em campos da química e da ciência dos materiais, são materiais atrativos e que podem ser explorados nas mais diversas áreas. Nesse capítulo, sintetizou-se um material de estrutura do tipo poliédrica com oito átomos de silício rodeados em uma estrutura definida com oito grupamentos pendentes 4-DMAP, que assim como o Si₄DMAP⁺Cl⁻, forma um material catiônico. O material cloreto de octakis(3-*n*-propil(4-dimetilamino)piridínio) silsesquioxano designado como POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ serviu como um estabilizante nanoreator de nanopartículas de paládio. A formação de um compósito com o óxido de grafeno também foi preparado para que possa ser utilizado como um material modificador de eletrodos, descrito no Capítulo 6.

5.2 PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1 Reagentes e Soluções

Todos os reagentes empregados para os processos de síntese e aplicações são de grau analítico. As soluções aquosas foram todas preparadas com água ultrapura, obtidas em um sistema Milli-Q (Millipore, EUA) com resistividade de 18,2 MΩ cm. No **Quadro 3** estão descritos os reagentes a serem utilizados durante o trabalho.

Quadro 3: Reagentes utilizados nos processos de síntese e aplicação do Capítulo 5.

Reagentes e Solventes	Fórmula	Procedência	Pureza
(3-cloropropil)trimetoxissilano	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	Sigma-Aldrich	$\geq 97,0\%$
Tolueno	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	Across Organics	99,8%
Etanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Vetec	$\geq 99,5\%$
4-(dimetilamino)piridina	$(\text{CH}_3)_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}$	Sigma-Aldrich	98,0%
Ácido clorídrico	HCl	Synth	37,0%*
Ácido sulfúrico	H_2SO_4	Vetec	98%
Acetato de Paládio (II)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Sigma-Aldrich	98%
Dilaurato de di- <i>n</i> -butilestanho	$\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Sn}$	Sigma-Aldrich	95%
Diclorometano	CH_2Cl_2	Vetec	99,5%
Borohidreto de sódio	NaBH_4	Vetec	99%
Metanol	CH_3OH	Dinâmica	96%
Grafite	C	Sigma-Aldrich	99,99%
Nitrato de sódio	NaNO_3	Dinâmica	99%
Permanganato de potássio	KMnO_4	Sigma-Aldrich	$\geq 99,0\%$
Peróxido de hidrogênio	H_2O_2	Dinâmica	35%v/v
Acetonitrila	CH_3CN	Merck	99,9%

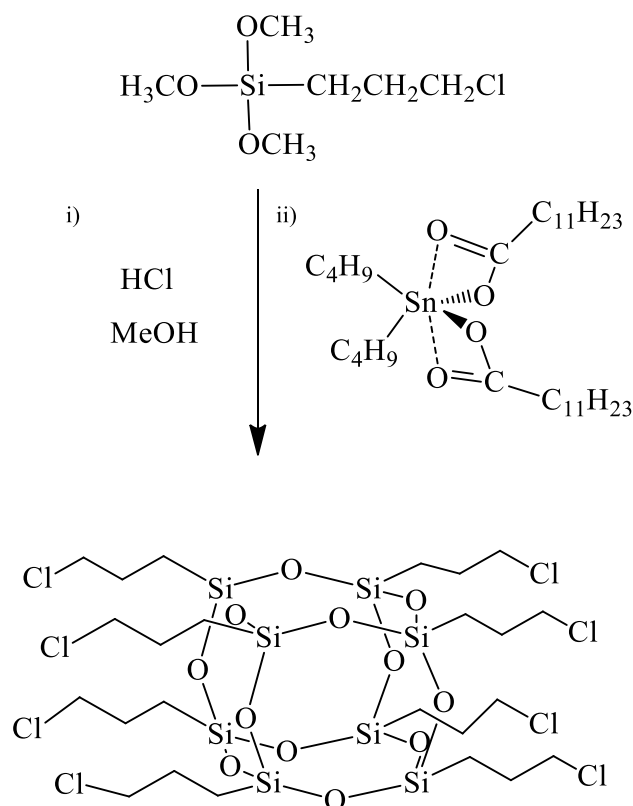
*Teor dissolvido em água

5.2.2 Procedimentos de síntese e caracterização dos materiais

5.2.2.1 Síntese do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ e $\text{POSS}(4\text{DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$

O $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ foi sintetizado de acordo com Marciniec et al. [97]. Em um balão de duas bocas, 150 mL de metanol e 5 mL de HCl concentrado foram adicionados e agitados durante dez minutos. À esta solução foram adicionados, gota a gota, 14 mL de CPTMS durante o período de dez minutos sob agitação. A agitação foi continuada em temperatura ambiente por mais 48 h. Após este período 0,15 g de dilaurato de di-*n*-butilestanho foram adicionados como catalisador de condensação. A mistura foi mantida em temperatura ambiente por mais dois dias até um sólido cristalino branco surgir. A solução foi filtrada e os cristais foram coletados, lavados com metanol e secos à vácuo. A Figura 45 ilustra o esquema reacional.

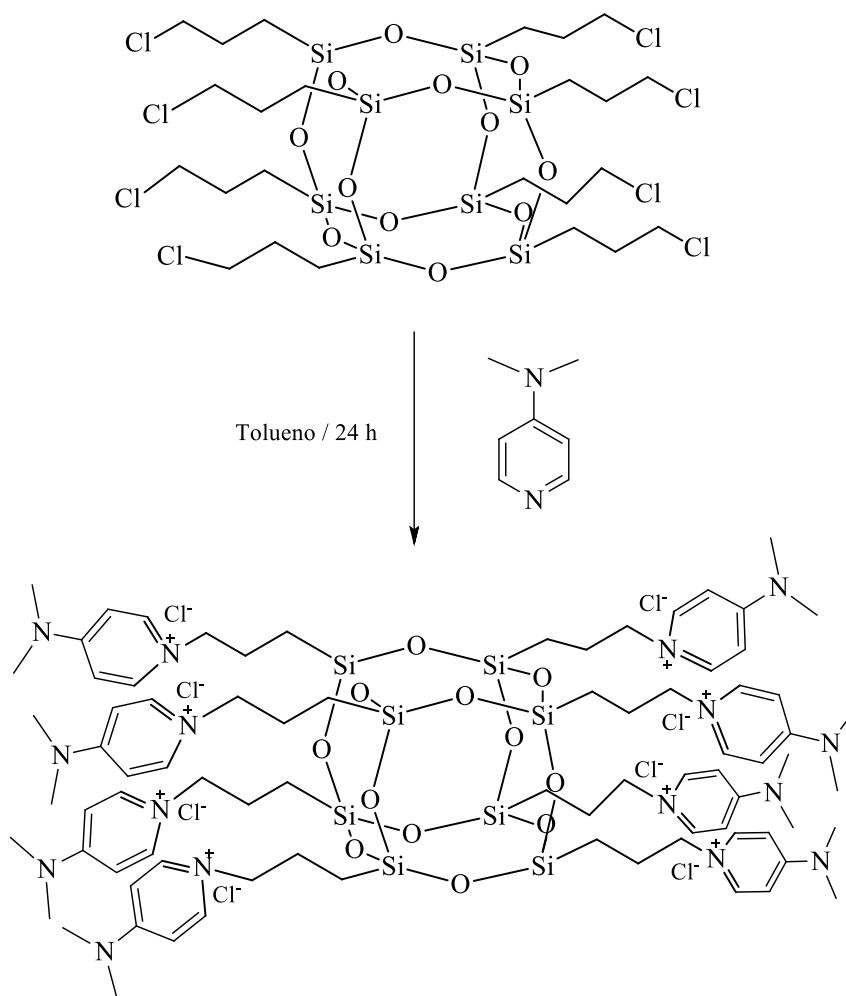
Figura 45: Síntese do POSS(Cl)₈ a partir do CPTMS utilizando o catalisador dilaurato de di-*n*-butilestanho.



Fonte: O autor.

A reação do POSS(Cl)₈ com o 4-DMAP foi feita em tolueno (solúvel tanto para o 4-DMAP quanto ao POSS(Cl)₈), seguindo alguns procedimentos experimentais aos quais já utilizaram o POSS(Cl)₈ como material de partida para a síntese de POSS catiônicos com o pró-ligante 1-metilimidazol [91,175,176]. 0,4 g (0,4 mmol) de POSS(Cl)₈ foram adicionados com 15 mL de tolueno em um balão de fundo redondo com agitação magnética por três minutos. Após 1,16 g (9,5 mmol) de 4-DMAP foi adicionado ao balão em atmosfera de nitrogênio em refluxo em um banho de óleo. Houve a formação de um sólido viscoso com aspecto de cera de coloração transparente, o qual foi lavado com CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) e seco em estufa a 50°C. O material final ficou com o mesmo aspecto viscoso e com coloração rosa pálido. A reação envolvida está apresentada na Figura 46.

Figura 46: Síntese do POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ a partir do POSS(Cl)₈.



Fonte: O autor.

5.2.2.2 Síntese de nanopartículas de paládio estabilizadas pelo POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈

A síntese das nanopartículas de paládio foi realizada utilizando 1 mL de uma solução de Pd(OAc)₂ 4 mmol L⁻¹ em ACN e adicionados a 5 mL de uma solução aquosa de POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ de concentração 12,6 g L⁻¹ (3,7 mmol L⁻¹). Deixou-se agitando por 10 minutos e adicionou-se 5 mL de NaBH₄ 0,02 mol L⁻¹ de uma vez só. A coloração laranja da solução desapareceu para a formação de uma suspensão de coloração marrom claro, que caracteriza a formação de nanopartículas de paládio [177].

5.2.2.3 Síntese do óxido de grafeno

O óxido de grafeno foi sintetizado pelo método de Hummers modificado [178–180]. Em um balão de fundo redondo, utilizou-se 46,00 mL de H₂SO₄ concentrado contendo 2,014 g de grafite em pó e 1,017 g de NaNO₃. A mistura ficou mantida em banho de gelo durante 15 minutos. Após isso, 6,017 g de KMnO₄ foram adicionados lentamente ao sistema e a mistura resultante foi mantida sob agitação magnética durante 75 minutos. Após, 92 mL de água ultrapura foi adicionada ao sistema e após 10 minutos mais 280 mL de água ultrapura quente (~100 °C) foi adicionada ao sistema. Para finalizar, 10 mL de uma solução aquosa de H₂O₂ 30 % (v/v) foi adicionada ao sistema e manteve-se em agitação por mais 30 minutos. O sólido resultante foi separado por filtração, lavado com água ultrapura durante diversas vezes até o pH ficar neutro. O sólido foi seco a 60 °C em estufa por 24 horas.

5.2.2.4 Obtenção do material ternário Pd-POSS-GO

O compósito ternário obtido a partir da mistura do GO com o Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ foi realizado com a dispersão de 3,0 mL de GO e 3,0 mL de Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ e deixados em banho de ultrassom durante 30 minutos. Observou-se a formação de uma suspensão homogênea que ficou estável durante pelo menos um ano.

5.2.2.5 Caracterizações dos materiais

Os espectros de UV-Vis foram coletados em uma faixa de comprimento de onda de 800 a 200 nm em um espectrofotômetro ultravioleta-visível da marca Shimadzu modelo UV-1800 conectado ao software UVProbe (versão 2.50). As cubetas utilizadas nas medidas foram de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm.

As medidas de espectroscopia na região do infravermelho foram realizadas em um espectrofotômetro da marca Perkin-Elmer, modelo Spectrum-100 na faixa de 550 a 4000 cm⁻¹. Os espectros foram coletados utilizando a reflectância total atenuada (ATR, do inglês, *attenuated total reflectance*) utilizando 0,01 g de cada amostra para a coleta de dados.

Os espectros de ¹H, ¹³C e ²⁹Si NMR foram coletados em um espectrômetro de ressonância magnética nuclear 400 MHz da marca Varian modelo NMR AS 400 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencial interno e temperatura de sonda mantida a 25 °C nas

condições típicas de operação. Solubilizou-se 40 mg de cada composto em D₂O ou CDCl₃. O espectro de ²⁹Si NMR foi coletado utilizando um tubo de Teflon ao invés de vidro.

A dispersão de PdNPs estabilizadas em Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ foram caracterizadas por ζ-potencial utilizando um espectrômetro ZetaSizer Nano ZS da marca Malvern Instruments em temperatura de 25°C, utilizando uma cubeta com eletrodos de ouro.

As amostras de Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ e Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈-GO foram dispersas ultrassonicamente em etanol e uma gota foi revestida em grades de cobre com filme de carbono para caracterizações de TEM. Imagens de TEM e medições de Difração de Elétrons de Área Seleccionada (SAED, do inglês *selected area electron diffraction*) foram realizadas em um microscópio eletrônico de transmissão JEOL JEM-1011 com uma tensão de aceleração de 100 kV. O software de simulação de microscopia eletrônica JEMS foi usado para simular o padrão de difração de elétrons de Pd a partir dos dados da base de dados de estruturas cristalinas (ICSD, do inglês, *Inorganic Crystal Structure Database*) com o código 648676. O software de análise ImageJ foi usado para determinar o diâmetro das nanopartículas usando imagens TEM.

Os espectros Raman foram realizados utilizando um espectrômetro dispersivo com janela espectral de 180 a 2000 cm⁻¹, resolução de 6 cm⁻¹ para excitação com a linha 785 nm de um laser com potência desde 5 até 300 mW. Detector CCD TE-cooled. Modelo PeakSeeker PRO-785 (Agiltron/Raman Systems).

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

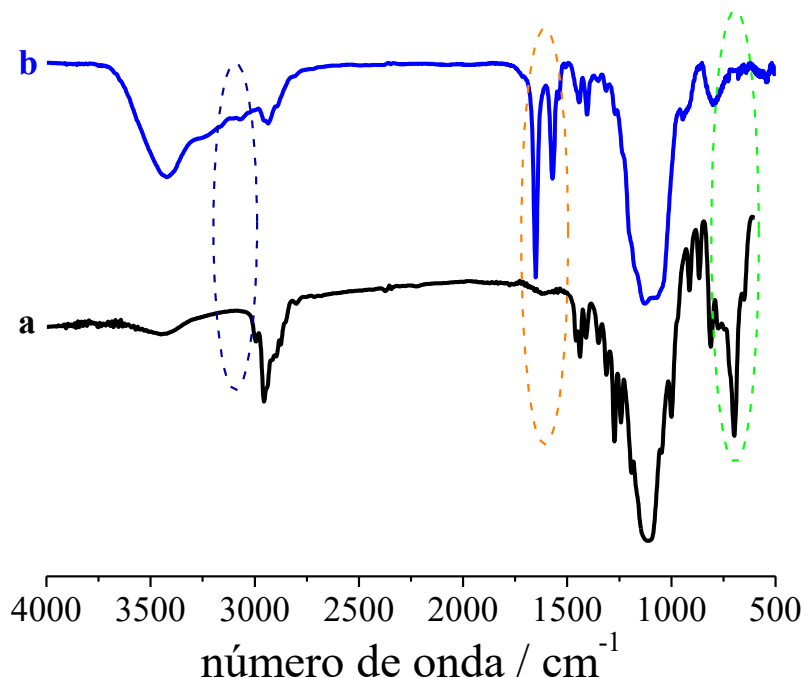
5.3.1 Síntese e caracterização do cloreto de octakis(3-*n*-propil(4-dimetilamino)piridínio) octasilsesquioxano – (POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈)

A síntese do POSS(Cl)₈ é muito conhecida na literatura através de um processo de condensação do precursor CPTMS em metanol e catálise ácida. Entretanto essa síntese é relativamente demorada e gera um rendimento de aproximadamente 37 %. Em 2008, Marciniak et al. verificaram que a síntese do POSS(Cl)₈ pode ser realizada com um tempo muito menor utilizando um catalisador de estanho, já reportado em outras sínteses de diversos materiais que utilizam a metodologia sol-gel [181]. Dessa maneira, a síntese foi obtida com sucesso, em um tempo de quase nove vezes menor e com rendimento de síntese muito parecido (35 % vs. 27% da síntese pioneira [182]). Desde então, a síntese desse precursor POSS ficou muito conhecida pela comunidade científica [183]. A vantagem dessa metodologia frente as já conhecidas, é que se obtêm o produto puro sem a formação de oligômeros do tipo T₁₀ e T₁₂, por exemplo.

Técnicas espectroscópicas de UV-Vis, FTIR, ^1H , ^{13}C e ^{29}Si NMR além das morfológicas tais como SEM e TEM foram utilizadas para a caracterização do novo POSS sintetizado.

O cloreto de octakis(3-*n*-propil(4-dimetilamino)piridínio) octasilsesquioxano $[\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8]$ foi sintetizado a partir do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$. A Figura 47 mostra o espectro de FTIR do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ e do $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$. Verifica-se que na região de 1568 e 1649 cm^{-1} há o aparecimento dos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N}^+)$ e $\nu(\text{C}=\text{C})$ referentes à incorporação do 4-DMAP na estrutura T_8 , como pode ser observado nas indicações azul e laranja da Figura. O deslocamento observado em ambas as bandas do 4-DMAP livre ($\nu(\text{C}=\text{N})$: 1518 cm^{-1} e $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1602 cm^{-1}) [127,184] é indicativo de que houve a reação no N_{py} e não no N_{Me} . Além disso, pode-se perceber que a banda em 696 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ não é observado no espectro do $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$. Dessa maneira, pode-se inferir que todos os cloretos presentes na estrutura do material reagente foram substituídos pelos grupamentos N_{py}^+ do 4-DMAP.

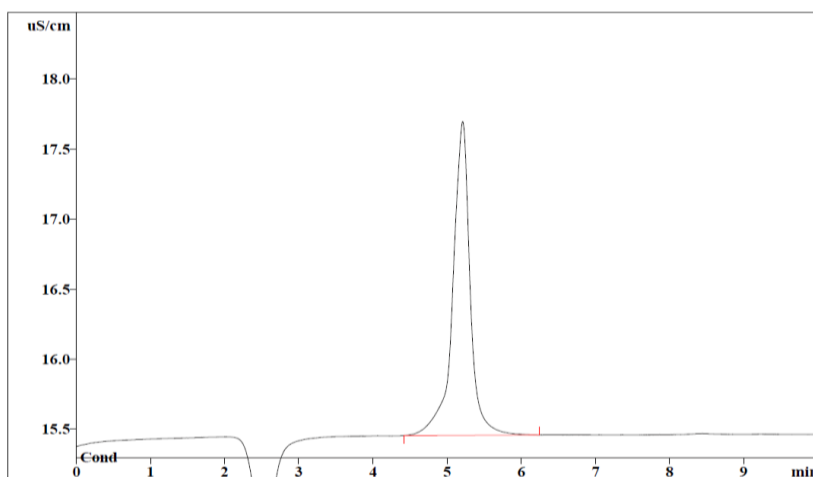
Figura 47: Sobreposição dos espectros FTIR do (a) $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ e do (b) $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$ obtidos em modo ATR.



Fonte: O autor.

A quantidade de cloretos, contra-íons presentes no material final, foi obtida a partir de análise de cromatografia iônica de íons cloreto, como pode ser visto no cromatograma na Figura 48. A quantidade de cloretos determinada por grama de material foi de $2,36 \pm 0,02$ mmol de Cl^- /g. Este resultado corrobora com uma quantidade de 8 mols de cloreto por mol do material ($\text{MM}_{\text{cal}} = 3372$ g/mol). Desta forma, pode-se inferir que os oito grupos pendentes do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ foram trocados por grupamentos 4-DMAP em uma reação de substituição.

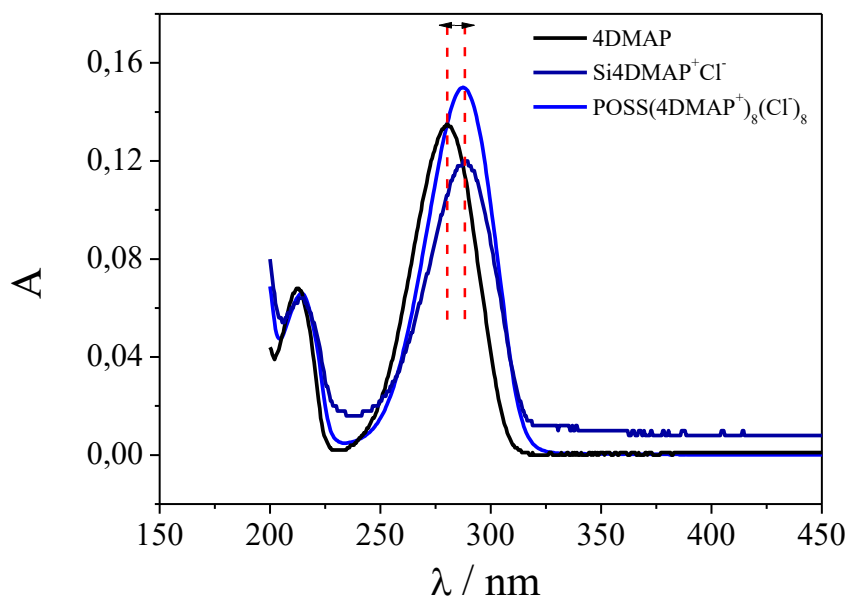
Figura 48: Cromatograma iônico de íons cloreto do $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$.



Fonte: O autor.

Na Figura 49, pode-se verificar os espectros na região do UV-Vis da 4-DMAP, $\text{Si}4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ e $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$. Comparando o espectro do material sintetizado no capítulo 3 com o POSS desse capítulo, pode-se verificar que não há diferença das bandas de transição situadas em 288 nm referentes à transição $\pi\text{-}\pi^*$, indicando que o material resultante possui em sua estrutura as cargas positivas que estão penduradas sob os oito grupos pendentes na estrutura T_8 .

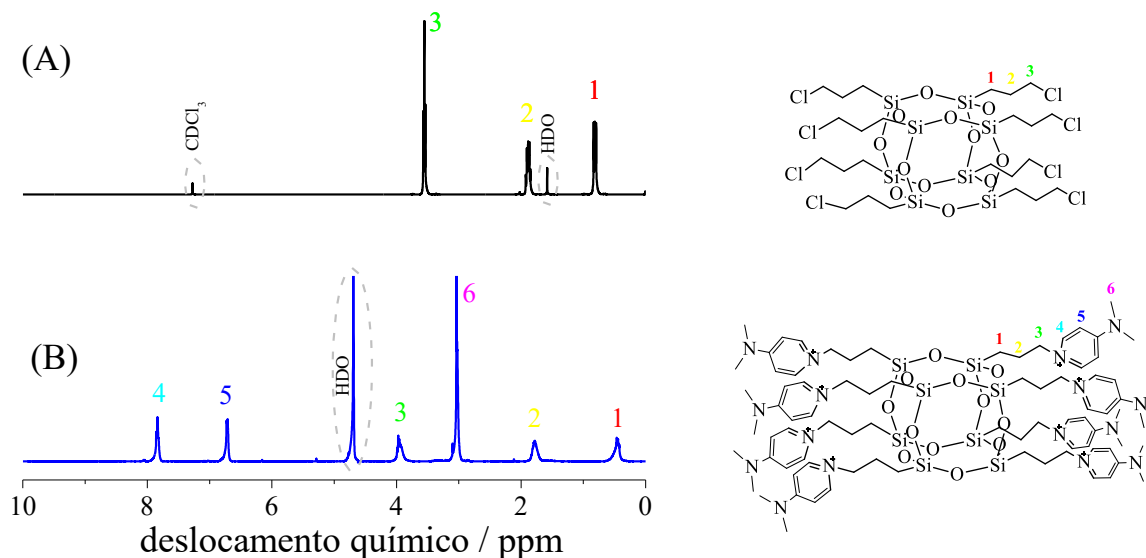
Figura 49: Espectros UV-Vis da 4-DMAP, $\text{Si}4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ e $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$ obtidos em soluções aquosas.



Fonte: O autor.

Os espectros de ^1H NMR do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ e do $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$ estão mostrados na Figura 50. Os hidrogênios referentes ao grupamento cloropropil estão indicados pelos números 1, 2 e 3 da Figura 50A. Os deslocamentos químicos observados em 0,78-0,81 ppm com um tripleto (16 H, Si-CH_2-); 1,88-1,84 ppm com um quintupletto (16 H; $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_2-$) e 3,53-3,51 ppm com um tripleto (16 H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$). A reação do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ com o 4-DMAP foi verificada e outros três sinais apareceram ao espectro de ^1H NMR, referentes aos hidrogênios do pró-ligante 4-DMAP, como pode ser visto na Figura 50B. Os deslocamentos químicos referente ao grupamento *n*-propil diretamente ligado ao silício estão em $\delta(0,42\text{-}0,47$ ppm, 16 H); $\delta(1,74\text{-}1,79$ ppm, 16 H); $\delta(3,93\text{-}3,97$ ppm, 16 H). Os sinais observados para os hidrogênios adjacentes ao N_{py}^+ encontram-se em regiões mais desblindadas $\delta(7,87\text{-}7,83$ ppm, 16 H) e $\delta(6,74\text{-}6,70$ ppm, 16 H), enquanto os hidrogênios dos dois grupamentos metil, diretamente ligados ao nitrogênio, aparecem em $\delta(3,03\text{-}3,01$ ppm 32 H). A mudança nos valores dos sinais de ressonância do material sintetizado comparados aos valores do 4-DMAP puro revelam o sucesso no processo sintético do $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$.

Figura 50: Espectros de ^1H NMR do (A) POSS(Cl) $_8$ e (B) POSS(4-DMAP $^+$) $_8$ (Cl $^-$) $_8$ obtidos em CDCl $_3$ e D $_2$ O, respectivamente.

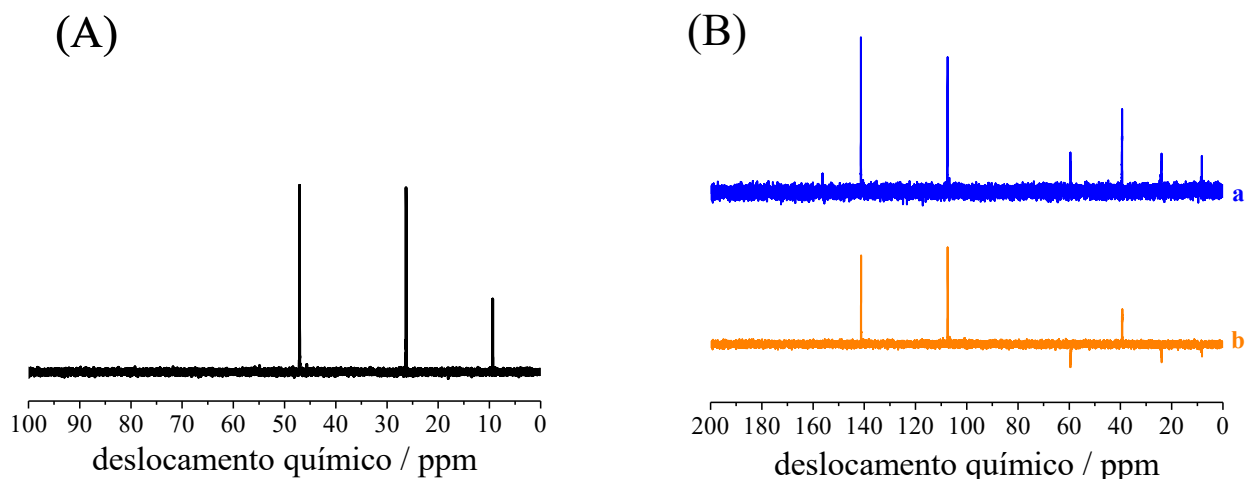


Fonte: O autor.

Os três sinais observados no espectro de ^{13}C NMR do POSS(Cl) $_8$ (Figura 51A) referem-se aos três carbonos metilênicos presentes nos oito grupamentos pendentes da estrutura T $_8$ do POSS com deslocamentos químicos em 9,35 ppm (Si-CH $_2$ -), 26,26 ppm (Si-CH $_2$ -CH $_2$ -) e 47,07 ppm (Si-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -Cl). Após a reação do POSS(Cl) $_8$ com o 4-DMAP, a formação do POSS(4-DMAP $^+$) $_8$ (Cl $^-$) $_8$ é confirmada a partir dos deslocamentos químicos observados em 59,56 ppm referente ao carbono ligado ao N $_{\text{py}}^+$, confirmando a reação, e os sinais dos carbonos do anel piridínico que sofreram deslocamentos químicos quando comparados ao 4-DMAP livre. Enquanto o carbono 4 sofre um deslocamento para regiões mais blindadas, o carbono-5 deslocou-se para regiões mais desblindadas, o que pode ser explicado pelo efeito da carga positiva no N $_{\text{py}}$ que deslocou a densidade de carga no anel, para os carbonos adjacentes. Na Figura 51B(b) verifica-se o espectro de DEPT (do inglês, *distortionless enhancement by polarization transfer*) realizado com ângulo de 135 $^\circ$, do NMR de ^{13}C do POSS(4-DMAP $^+$) $_8$ (Cl $^-$) $_8$. Tal técnica foi projetada para melhorar a sensibilidade de análises de NMR para núcleos de ^{13}C e de ^{15}N , e é comumente utilizada para determinar multiplicidades de carbono, onde no experimento de DEPT 135 $^\circ$, por exemplo, grupos CH e CH $_3$ apresentam sinais positivos, grupos CH $_2$ apresentam sinal negativo e carbonos quaternários não apresentam sinal [185]. Observa-se pela Figura 51B(b), que o sinal em 156 ppm, referente ao carbono quaternário do anel piridínico não pode ser observado no espectro de DEPT 135 $^\circ$. Além disso, todos os sinais de carbono metilênicos apresentam sinais negativos com os mesmos

deslocamentos químicos observados anteriormente. Os sinais do carbono do anel e as metilas ligadas ao nitrogênio, estão em posição positiva no espectro, confirmando, portanto, os sinais observados pelo espectro de ^{13}C NMR (Figura 51B(a)).

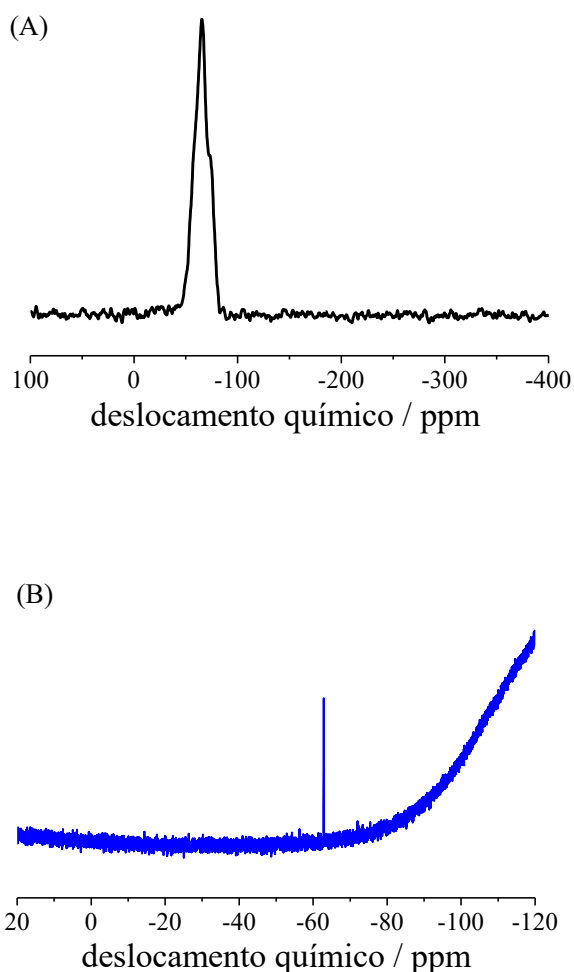
Figura 51: Espectros de ^{13}C NMR para o (A) POSS(Cl)₈ e (B) POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ (a) sem o DEPT e (b) com o DEPT 135 obtidos em CDCl₃ e D₂O respectivamente.



Fonte: O autor.

O ambiente químico do silício tanto no POSS(Cl)₈ quanto no POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ foram confirmados através do ^{29}Si NMR. Para o POSS(Cl)₈ a análise foi realizada em estado sólido utilizando a técnica CP-MAS, uma vez que o composto foi obtido na forma sólida. Já para o POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ não foi possível a obtenção do mesmo na forma cristalina, portanto a análise precisou ser feita em estado líquido, em D₂O. Verifica-se que o ambiente silícico do material resultante não se alterou após a funcionalização, observado pelo único sinal no RMN, como pode ser visto na Figura 52. Esse sinal em -66 ppm, é característico de um ambiente químico da unidade T³ do silício.

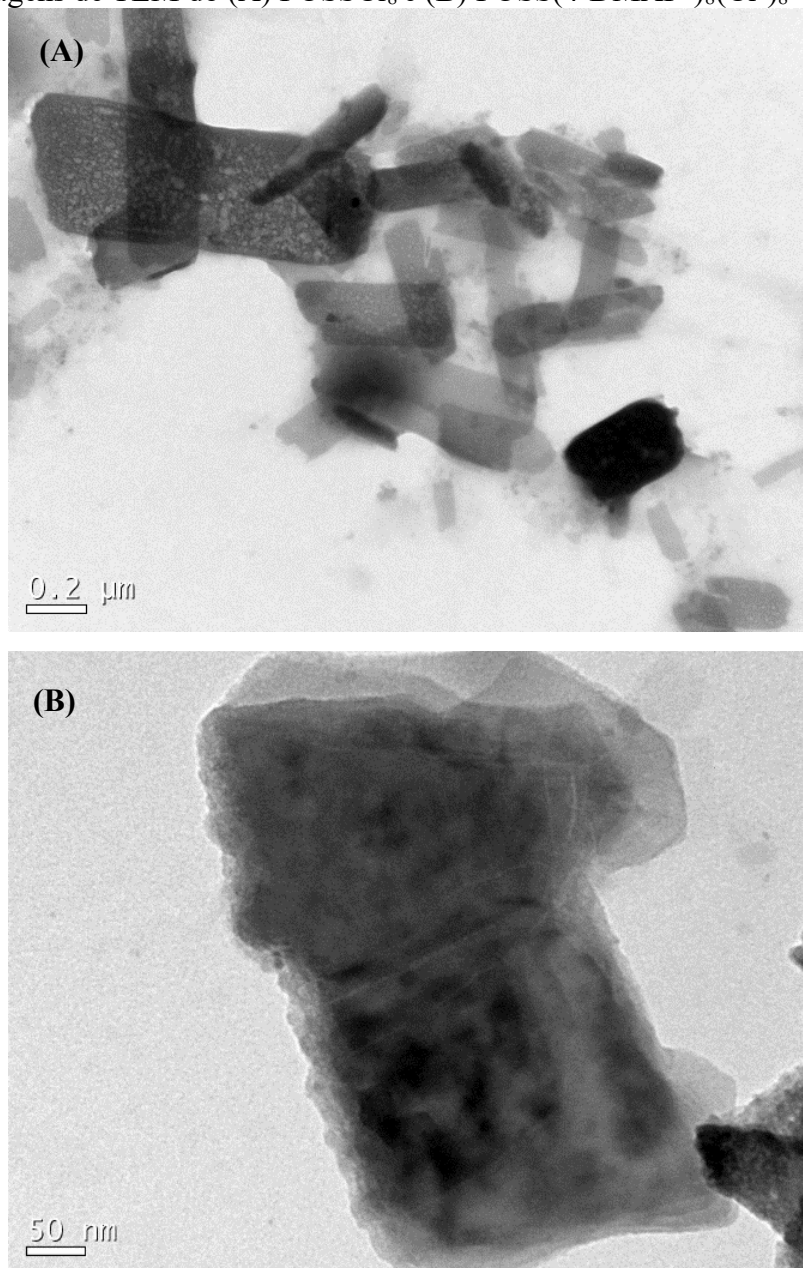
Figura 52: Espectro de ^{29}Si NMR do (A) POSS(Cl) $_8$ utilizando a técnica CP-MAS e (B) POSS(4-DMAP $^+$) $_8$ (Cl $^-$) $_8$ em D $_2$ O.



Fonte: O autor.

As imagens de TEM do POSS(Cl) $_8$ quanto do POSS(4-DMAP $^+$) $_8$ (Cl $^-$) $_8$ estão mostradas na Figura 53. As imagens de TEM mostram zonas escuras que representam zonas ricas em POSS (devido à presença de átomos de silício, as densidades eletrônicas são maiores) [186]. As gaiolas de POSS têm uma área de superfície específica e energia de superfície maiores, fazendo com que o POSS esteja em um estado de alta ativação, formando agregados de POSS [187]. A análise de imagem das micrografias TEM mostrou a estrutura interna dos clusters POSS. A morfologia lamelar foi preservada, mesmo após a modificação do precursor com o grupamento 4-DMAP [188].

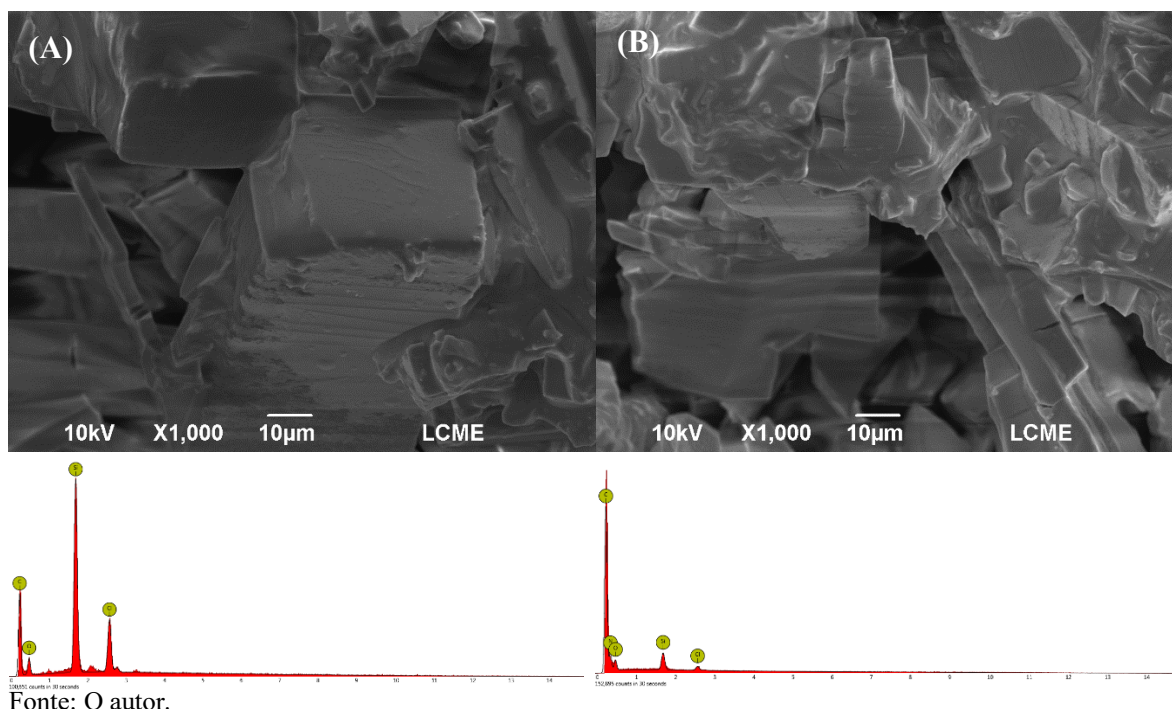
Figura 53: Imagens de TEM do (A) POSSCl_8 e (B) $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$



Fonte: O autor.

As imagens de SEM, juntamente com os espectros de EDS do $\text{POSS}(\text{Cl})_8$ quanto no $\text{POSS}(4\text{-DMAP}^+)_8(\text{Cl}^-)_8$ estão mostradas na Figura 54. Nessa magnitude, pode-se observar que o material inicial de síntese possui morfologia compacta aglomerada de lamelas cúbicas (Figura 54A). Além disso o espectro de EDS mostra as energias de ligação referentes ao Si, O, C e Cl. O material modificado, mostrado na Figura 54B não perde a essência do POSS inicial. Não se observa diferença significativa na morfologia dos materiais, dessa maneira, mantendo-se a morfologia final de um material do tipo POSS.

Figura 54: Imagens de SEM do (A) POSS(Cl)₈ e do (B) POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ juntamente com os espectros EDS dos materiais.



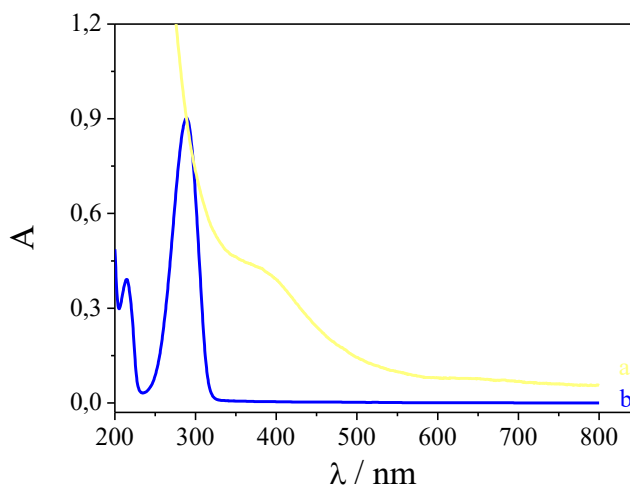
5.3.2 Síntese de nanopartículas de paládio estabilizadas em POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈

O material com estrutura resolvida na seção anterior foi utilizado como um agente estabilizante de nanopartículas de paládio. Exemplos de POSS existentes na literatura que também utilizam dessa estrutura para a estabilização de nanopartículas são bastante relatadas [99,189,190].

Dentre os precursores de sais de paládio disponíveis, o PdCl₂ foi escolhido em um primeiro momento. Portanto, a estratégia inicial foi preparar PdNPs utilizando o POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ como agente estabilizante e PdCl₂ como fonte de íons Pd²⁺. A redução do Pd²⁺ para Pd⁰ ocorreu com a mudança de coloração da solução do precursor metálico, de laranja claro, para marrom, característico de PdNPs. Infelizmente, a dispersão ficou instável no decorrer de duas horas e voltou a sua coloração laranja claro (que é característico do precursor de paládio). Isso pode ser explicado pela alta constante total de estabilidade do complexo [PdCl₄]²⁻ (log β₄= 11,54) [191]. Como o cloreto é o contra-íon da solução de POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈, os cloretos presentes na solução deslocam o equilíbrio do sal de paládio para a formação do complexo tetracloropaladato(II), tornando a dispersão instável.

Dessa maneira, utilizou-se outro precursor de paládio para a realização da síntese. O acetato de paládio foi escolhido para essa finalidade, uma vez que a constante de equilíbrio do acetato de paládio é menor, e por isso, a redução do paládio no meio da suspensão de POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ portanto, poderia ficar mais estável. Isso é o que foi observado e verificado pela espectroscopia UV-Vis. Observa-se o desaparecimento da banda d-d do precursor de paládio (Pd²⁺) após a redução, formando Pd⁰, que não apresenta nenhuma banda plasmônica. As únicas bandas presentes no espectro da dispersão de Pd-POSS é a do estabilizante, como já verificado na Figura 55 com as devidas atribuições. Dessa maneira, tem-se o indicativo de que o paládio foi reduzido e está estabilizado pelo material POSS formando uma dispersão estável, evidenciado pela coloração marrom claro.

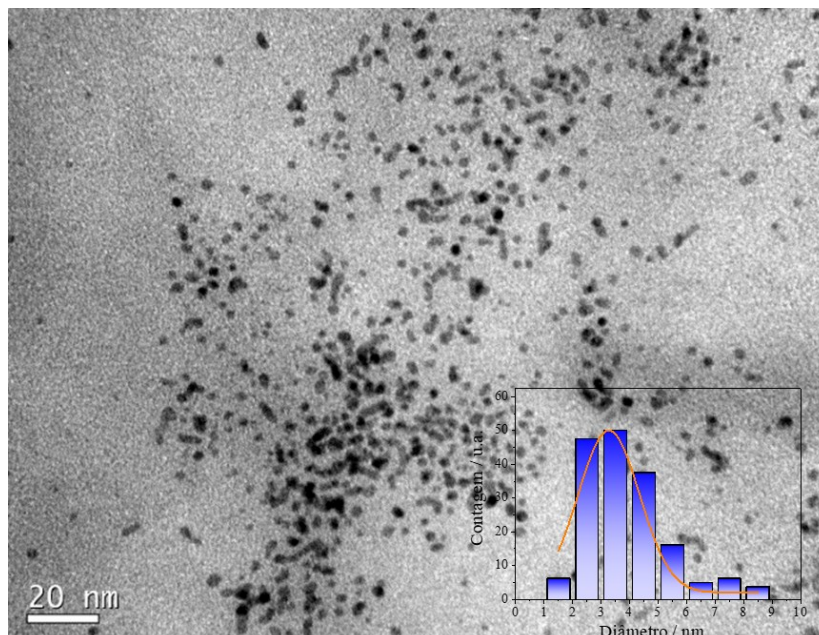
Figura 55: Espectros UV-Vis do (a) Pd(OAc)₂ e (b) Pd-POSS



Fonte: O autor.

A Figura 56 mostra o TEM e o histograma do tamanho das nanopartículas da dispersão das PdNPs estabilizadas pelo POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈. Verifica-se que as nanopartículas têm formato esférico e encontram-se dispersas no POSS. O tamanho médio das nanopartículas foi de $3,03 \pm 0,53$ nm, de acordo com o histograma de distribuição das nanopartículas, inserido na Figura 56. Dessa maneira, pode-se concluir que o POSS sintetizado tem habilidade de estabilizar nanopartículas sem aglomerar, sendo estável em pelo menos 14 meses (desde o início da primeira síntese).

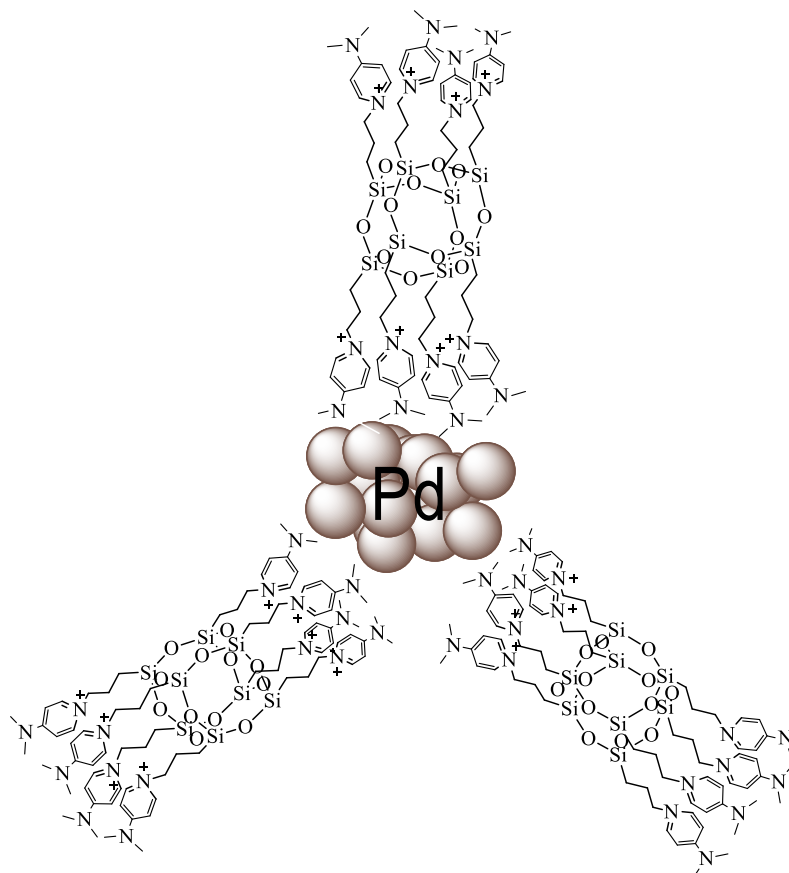
Figura 56: Imagens de microscopia de transmissão das nanopartículas de paládio estabilizadas em POSS. Inserido: Histograma do tamanho médio das nanopartículas obtidas através da contagem de 230 partículas obtidas de diversas imagens de TEM.



Fonte: O autor.

Com a realização de medidas de potencial- ζ pode-se estimar o tipo de estabilização e a estabilidade da dispersão de PdNPs. Desta maneira, realizou-se o ensaio somente do POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ e da dispersão Pd-POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈. Os valores obtidos foram de +26,7 mV para o material POSS e de +33,9 mV para a suspensão das nanopartículas. Estes resultados sugerem que as nanopartículas estão com cargas positivas em sua superfície, e desta maneira podem minimizar a agregação devido à repulsão eletrostática. A Figura 57 mostra um esquema de como as nanopartículas podem estar sendo estabilizadas no silsesquioxano.

Figura 57: Representação esquemática da estabilização das nanopartículas de paládio pelo POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈



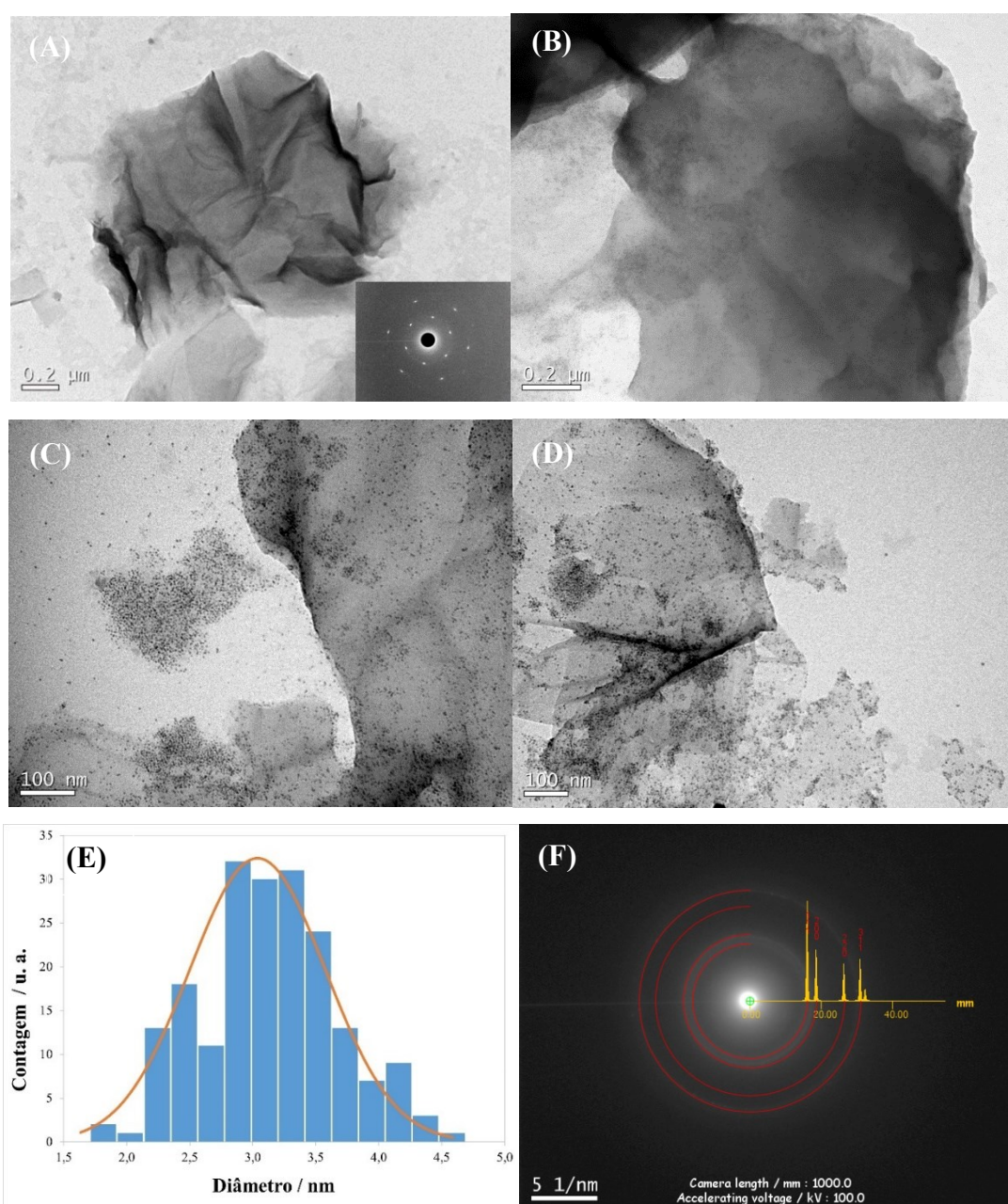
Fonte: O autor.

5.3.3 Obtenção do material ternário PdNPs/POSS/GO

As características morfológicas e estruturais das PdNPs estabilizadas em POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ juntamente com o GO foram examinadas por TEM e SAED. Na Figura 58A pode-se visualizar a morfologia das folhas ultrafinas de GO, a formação de camadas semelhantes a folhas de grafeno bem esfoliadas e dispersas apresentando amassamentos parciais. Inserido à Figura está o padrão SAED do GO. Quando GO é adicionado à suspensão de Pd-POSS(4-DMAP⁺)₈(Cl⁻)₈ verifica-se que as nanopartículas não sofrem alteração na morfologia e tamanho, como pode ser visto nas Figura 58B, C e D, em diferentes magnificações. A distribuição do tamanho das nanopartículas de Pd foi obtida com base nas imagens de TEM (Figura 58E), selecionando-se aleatoriamente cerca de 200 nanopartículas, utilizando o programa de processamento de imagens ImageJ. O tamanho médio das nanopartículas de Pd é de cerca de $3,04 \pm 0,58$ nm. A natureza policristalina das nanopartículas

de Pd foi observada a partir do padrão SAED. Além disso, a investigação estrutural foi realizada para confirmar a presença de Pd pelas simulações de difração de elétrons usando um software de análise JEMS. A Figura 58F demonstra os padrões de difração de elétrons simulados com índices de Miller marcados e intensidades de anel. Como os resultados das simulações, o padrão de difração de elétrons investigado combina bem com a estrutura cúbica de face centrada do paládio [192].

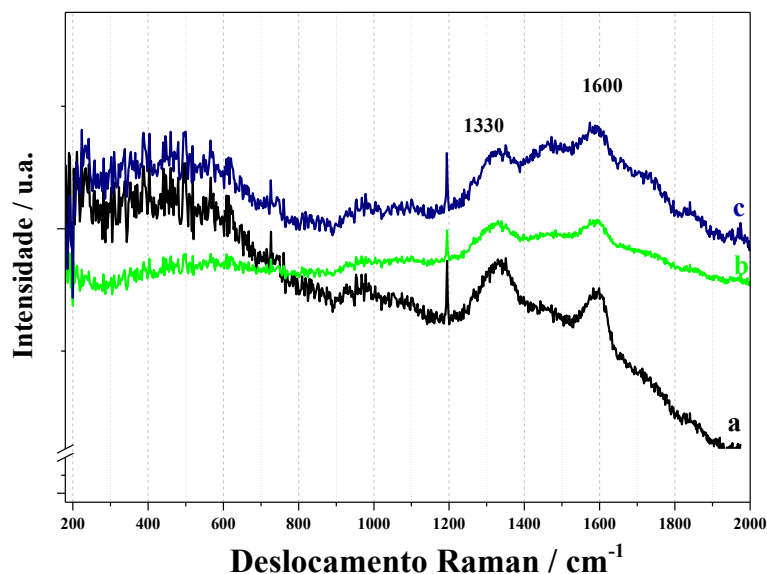
Figura 58: Imagens de TEM (A) do GO (inserido: perfil SAED do GO); (B) Pd-POSS(4DMAP⁺)₈/GO com magnificação em 10 x; (C e D) 200 x (E) Histograma da distribuição das nanopartículas de paládio no composto formado e (F) o perfil SAED das PdNPs no composto formado.



Fonte: O autor.

O GO apresenta duas bandas características no espectro Raman, mostrado na Figura 59. Uma banda G situada em 1600 cm^{-1} e uma banda D em 1330 cm^{-1} . Essas duas bandas são atribuídas à vibração em fase da rede do GO e às desordens estruturais nas bordas da folha de GO, respectivamente. A banda D está relacionada aos defeitos devido aos átomos de carbono tetraédricos, a banda G é atribuído à vibração dos hexágonos formados pelos carbonos trigonais sp^2 . Essas bandas que correspondem à vibração em fase ativa de Raman dos átomos de carbono ligados sp^2 e estão intimamente relacionadas à tensão com diferentes camadas gráficas. A razão I_D/I_G é uma medida da densidade dos defeitos da folha de GO e grau de desordem das estruturas de carbono. A relação I_D/I_G para GO foi de 1,24, enquanto para o POSS-GO foi de 1,06 e para o Pd-POSS-GO 0,96, o que implica que as cargas positivas do POSS estão interagindo e impondo um grau estrutural maior para o compósito, assim como as nanopartículas de paládio, diminuindo ainda mais o valor da razão, deixando o material mais organizado estruturalmente.

Figura 59: Espectro Raman para (a) GO; (b) POSS-GO e (c) Pd-POSS-GO.



Fonte: O autor.

CAPÍTULO 6

**DETERMINAÇÃO SIMULTÂNEA DE CLONIDINA E
NOREPINEFRINA UTILIZANDO O MATERIAL TERNÁRIO
Pd/POSS/GO**

CAPÍTULO 6 – DETERMINAÇÃO SIMULTÂNEA DE CLONIDINA E NOREPINEFRINA UTILIZANDO MATERIAL TERNÁRIO PD/POSS/GO

6.1 INTRODUÇÃO

Nesse capítulo será abordada a determinação inédita do fármaco clonidina juntamente com a catecolamina/norepinefrina. A determinação simultânea desses dois analitos também é de suma importância, uma vez que a clonidina compete com a norepinefrina para se ligar ao receptor α -adrenérgico, fazendo com que a determinação simultânea dos dois analitos tragam respostas ao tratamento anti-hipertensivo de pacientes que tenham resistência ao medicamento, tornando um diagnóstico biomédico rápido, preciso e de confiança.

6.2 PARTE EXPERIMENTAL

6.2.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados são todos de grau analítico comprados pela Merck/Sigma-Aldrich: Clonidina ($C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$, Sigma-Aldrich, $\geq 98,0\%$), (-)-Norepinefrina ($C_8H_{11}NO_3$, Sigma-Aldrich, 98%), hexacianoferrato(II) de potássio (Sigma-Aldrich, 99,0%), hexacianoferrato(III) de potássio (Sigma-Aldrich, 98,5%).

A amostra de soro sanguíneo sintética foi preparada de acordo com um protocolo estabelecido na literatura [135]. Os reagentes foram todos adicionados em um balão volumétrico de 250 mL: NaCl (1,3 g), $NaHCO_3$ (0,16 g), glicina 52 (2,3 mg), triptofano (3,5 mg), tirosina (3,7 mg), serina (3,2 mg), fenilalanina (6,6 mg), lisina (9,1 mg), histidina (6,3 mg), ácido aspártico (0,029 g), arginina (10 mg), alanina (9,1 mg) e cisteína (7,0 mg). Todos os aminoácidos utilizados foram utilizados como isômeros L.

A urina sintética utilizada foi a SurineTM Negative Urine Control, um material de referência certificado (Sigma-Aldrich).

6.2.2 Construção das plataformas eletroquímicas utilizando Pd-POSS(4DMAP⁺)₈(Cl)₈ e GO

As diferentes plataformas eletroquímicas foram construídas pelo método drop-coating. No total foram cinco plataformas eletroquímicas construídas para o estudo comparativo da resposta eletroquímica da NOR e CLO frente a estas diferentes arquiteturas: GCE, GCE/POSS; GCE/POSS/GO; GCE/Pd-POSS e GCE/Pd-POSS/GO. Para todas as arquiteturas eletródicas estudadas gotejou-se 5 µL sobre a superfície do carbono vítreo e deixou-se secar durante 10 minutos em estufa a 40°C.

6.2.3 Eletroquímica da clonidina e norepinefrina

Medidas de voltametria foram realizadas nas cinco diferentes plataformas eletroquímicas citadas no item 6.2.2. Todas as medidas foram realizadas em uma célula contendo 10,0 mL de eletrólito de suporte, na faixa de pH compreendida entre 5,0 a 10,0 para a CLO e 5,0 a 8,0 para a NOR, todos à temperatura ambiente (23 ± 1 °C). Foram realizados estudos de velocidade de varredura, efeito de pH e o tratamento de dados foi obtido a partir dessas medidas. Os parâmetros da técnica voltamétrica escolhida foram otimizados e utilizados na construção de curvas de calibração para NOR e CLO.

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato EmStat2[®] (Palm Instruments BV, The Netherlands), interfaceado a um computador com o software PStTrace versão 5.3 para a aquisição e processamento de dados. Uma célula eletroquímica convencional de três eletrodos foi utilizada, sendo o eletrodo de calomelano saturado, SCE (do inglês, *saturated calomel electrode*) como eletrodo de referência; fio de platina como contra-eletrodo, e os eletrodos de trabalho, os cinco citados anteriormente.

A determinação de NOR e CLO em amostras sintéticas de urina e soro foi realizada de acordo com o seguinte procedimento: uma alíquota de 100 µL da amostra foi adicionada em tampão B-R (pH 7,0) com uma concentração conhecida de NOR e CLO. A quantificação foi realizada por condições voltamétricas de onda quadrada otimizadas com adições sucessivas de soluções padrão de NOR e CLO.

6.2.4 Método comparativo: Espectrometria UV-Vis

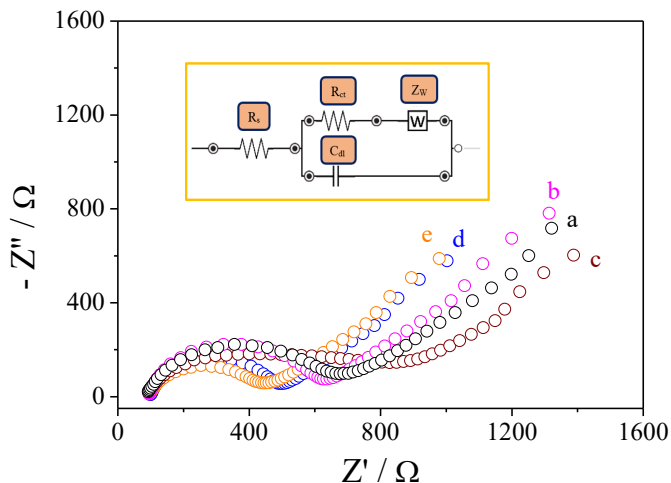
A espectrometria na região do UV-Vis foi escolhida como o método comparativo para avaliar a exatidão do novo método proposto. Para isso, foi utilizado um Espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Japão) com largura de banda espectral de 0,2 nm e resolução de 1,0 nm, controlado por computador com software UVProbe (versão 2.50). A análise foi realizada em uma célula de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Para a análise, as amostras foram submetidas ao mesmo tratamento e diluição descritos na seção anterior. Diferentes alíquotas das amostras enriquecidas e 2,5 mL de tampão B-R (pH 7,0) foram adicionados à célula e os espectros foram coletados em uma faixa de comprimento de onda de 200-400 nm. A absorbância máxima foi monitorada em um comprimento de onda de 254 nm para a CLO como já reportado [109], assim como em 279 nm para a NOR.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.3.1 Caracterização eletroquímica das diferentes plataformas eletroquímicas

Diferentes plataformas eletroquímicas foram construídas e avaliadas frente a EIS. A Figura 60 mostra os espectros de impedância eletroquímica para as cinco diferentes plataformas eletroquímicas frente à sonda $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ em KCl 0,1 mol L⁻¹ juntamente com o circuito obtido. Observa-se que o comportamento à resistência a transferência de carga da plataforma eletroquímica contendo Pd-POSS/GO é o menor de todas as arquiteturas eletródicas estudadas ($R_{ct} = 344 \Omega$), seguida da Pd-POSS ($R_{ct} = 392 \Omega$), verificando que as PdNPs tem forte influência em facilitar a transferência de carga. Além disso, o eletrodo somente com POSS teve pouca influência frente ao GCE não modificado. Entretanto, quando modificado com POSS em junção com o GO, teve-se um aumento em 135 Ω com relação ao GCE limpo, que pode estar relacionado à repulsão das cargas da sonda e as cargas negativas do GO fazendo com que a transferência de carga fosse dificultada entre o eletrodo e a sonda redox. Além disso, o filme formado na superfície do eletrodo pode não estar homogeneamente disperso e pode dificultar a transferência eletrônica.

Figura 60: Espectros de Impedância Eletroquímica das diferentes plataformas eletródicas: (a) GCE; (b) GCE/POSS; (c) GCE/POSS/GO; (d) GCE/Pd-POSS; (e) GCE/Pd-POSS/GO. Inserido: Circuito equivalente onde: R_s = resistência da solução; R_{ct} = resistência a transferência de carga; Z_w = Impedância de Warburg e C_{dl} = capacitância da dupla camada.

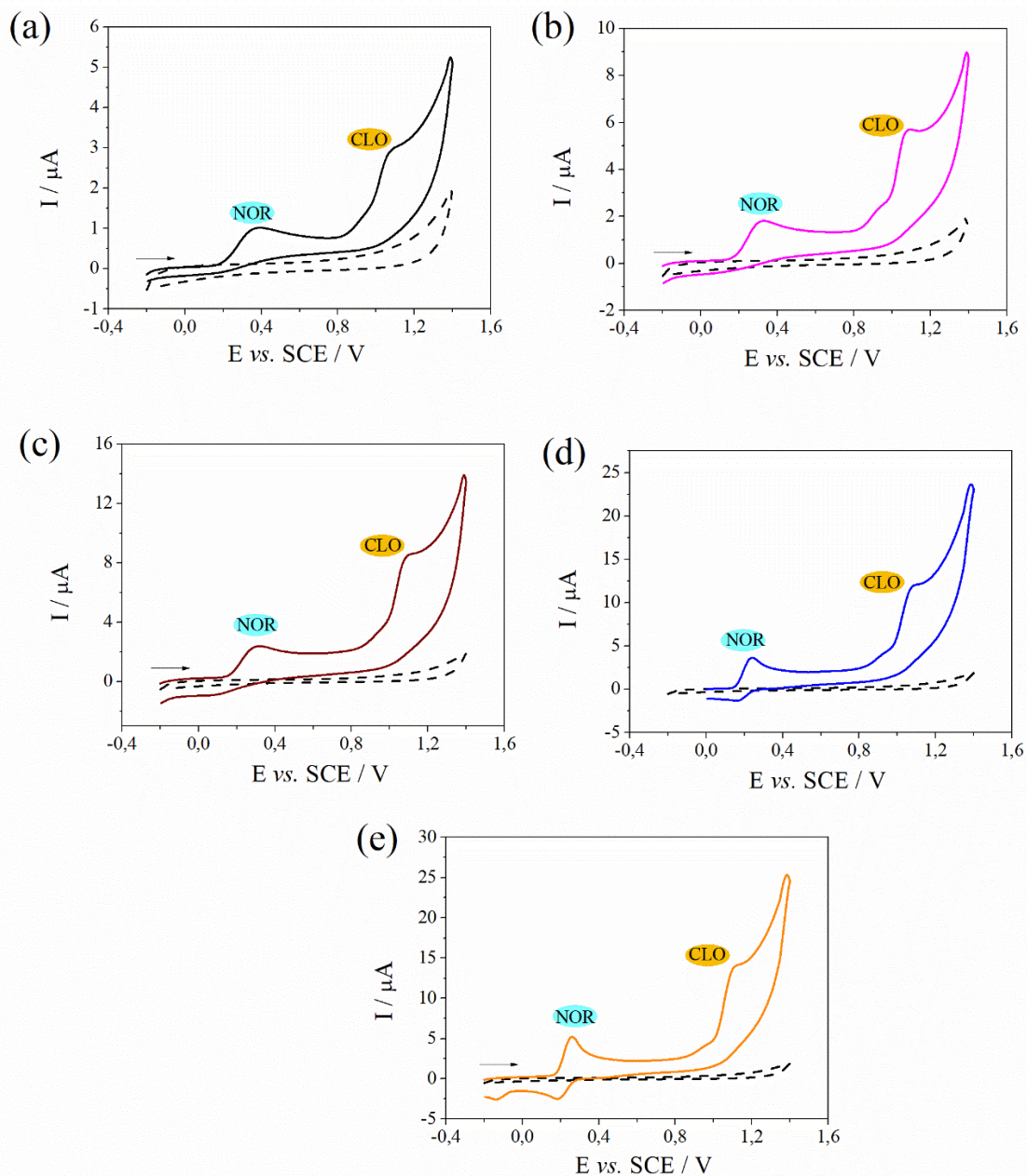


Fonte: O autor.

6.3.2 Comportamento eletroquímico da NOR e CLO nas plataformas eletroquímicas

Ensaio voltamétrico foram realizados para verificar a influência de cada material na resposta eletroquímica da NOR e CLO, desta forma, foram testadas as mesmas arquiteturas eletródicas estudadas na impedância. Na Figura 61 são mostrados os voltamogramas cíclicos das diferentes plataformas utilizando o tampão B-R pH 7,0 com $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NOR e $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ de CLO, em uma janela de potencial de $-0,1 \text{ V}$ até $1,4 \text{ V}$, pode-se observar que utilizando a arquitetura eletródica GCE/Pd-POSS-GO, a NOR apresentou um par de picos reversível e um pico irreversível para a CLO. Além disso, essa mesma plataforma apresentou sinais mais definidos e a maior resposta de corrente de ambos os analitos. O GCE/Pd-POSS foi a plataforma que, em seguida, apresentou maior definição nos sinais da voltametria cíclica para a NOR e CLO, mostrando a eficácia das PdNPs nessa resposta. As demais plataformas apresentaram sinais menos pronunciados para a CLO e NOR, além de uma menor definição no sinal voltamétrico para a NOR (comportamento quase-irreversível).

Figura 61: Comportamento eletroquímico da NOR e CLO nas plataformas eletroquímicas: (a) GCE; (b) GCE/POSS; (c) GCE/POSS/GO; (d) GCE/Pd-POSS; (e) GCE/Pd-POSS/GO.



Fonte: O autor.

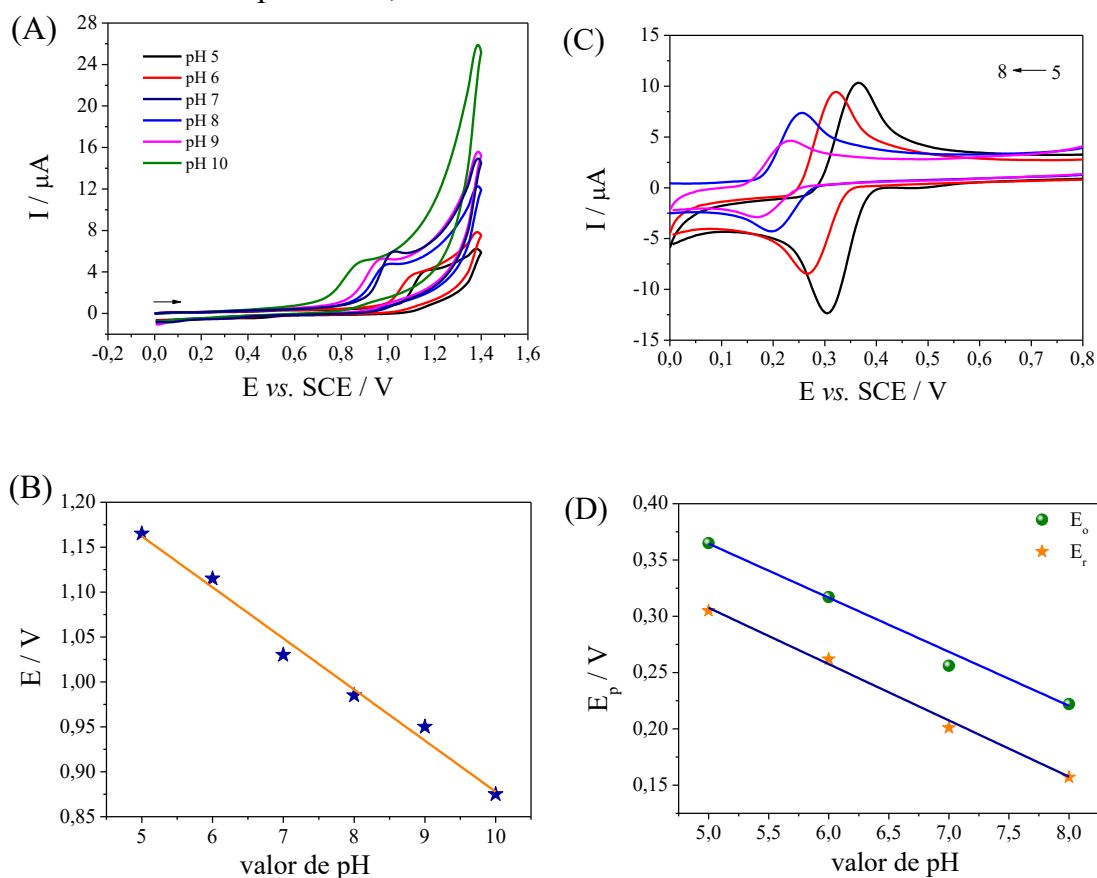
Pela análise da Figura 61 é possível observar diferentes comportamentos eletroquímicos para NOR, porém o mesmo comportamento irreversível para a CLO. Na literatura são observados diferentes comportamentos para a NOR, dependendo do sensor proposto. Jaiswal e Tiwari (2021) verificaram um comportamento irreversível para a NOR, indicando que a reversibilidade do processo pode estar sendo influenciada pelo material que foi modificado, nesse caso com quantum dots de grafeno dopados com enxofre [193]. Em

contrapartida, Zhang et al. (2009) observaram um comportamento reversível da NOR atrelado ao processo de oxidação dos grupamentos fenólicos presentes no analito utilizando um material supramolecular, calix[4]arene 4-étercoroa [194]. Dessa forma, a plataforma eletroquímica que apresentou o melhor compromisso entre o perfil voltamétrico e a intensidade de corrente foi GCE/Pd-POSS/GO. O desempenho eletroquímico aprimorado das interações Pd-POSS/GO formada pela junção dos três materiais e a formação do compósito que podem ser atribuídos à condutividade do GO, rápida transferência de elétrons das PdNPs e capacidade de reutilização e propriedades de alta estabilidade do material POSS. Portanto, os próximos estudos foram conduzidos com a plataforma eletroquímica GCE/Pd-POSS/GO.

6.3.3 Estudo de pH na resposta eletroquímica da NOR e CLO

Para avaliar o efeito do pH na resposta eletroquímica da CLO e NOR sobre a superfície do GCE/Pd-POSS/GO, variou-se os valores de pH de ambos os analitos individualmente, de 5 até 10 para a CLO, e de 5 até 8 para a NOR. Na Figura 62, verifica-se os voltamogramas cíclicos da NOR e CLO. Pode-se verificar que o aumento dos valores de pH faz com que os potenciais de pico sejam deslocados para valores mais negativos. A CLO possui um valor de pK_a de 7,7 [195], enquanto que a NOR possui três valores de pK_a : $pK_{a1} = 8,64$ ($H_3NA^+ \rightleftharpoons H_2NA$); $pK_{a2} = 9,70$ ($H_2NA \rightleftharpoons HNA^-$) e $pK_{a3} = 13,0$ ($HNA^- \rightleftharpoons NA^{2-}$) [196]. O sinal de corrente vai diminuindo à medida que se aumenta os valores de pH quanto mais próximo se chega ao valor de pK_a de cada analito. Isso pode ser explicado pelas espécies que estão disponíveis para sofrer as reações de oxirredução naquele intervalo de potencial aplicado, ou seja, a porcentagem de espécies eletroquimicamente ativas.

Figura 62: (A) Voltamogramas cíclicos e; (B) Gráfico de correlação entre o potencial de pico e o valor de pH para a CLO do pH 5 ao 10; (C) Voltamogramas cíclicos e (D) Gráficos de correlação entre o potencial de pico e o valor de pH para a NOR do pH 5 ao 8 Todas as medidas foram feitas em tampão B-R 0,1 mol L⁻¹



Fonte: O autor.

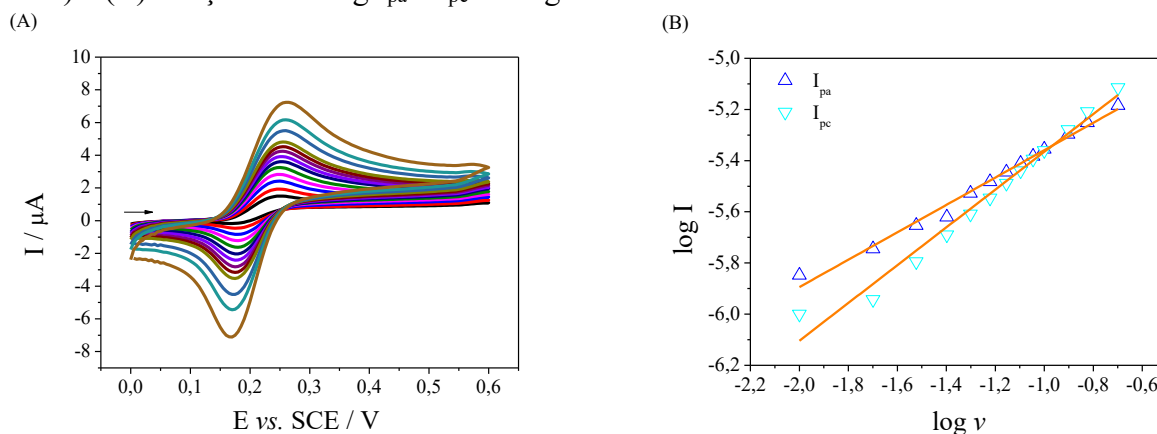
A relação entre o potencial de pico e os valores de pH são mostradas na Figura 62B para a CLO. Ocorre uma relação linear entre o potencial de pico de oxidação da CLO estabelecida pela equação da reta: $E_{po} = -0,0568 \text{ pH} + 1,44$ ($R^2 = 0,984$). Assim como na Figura 62D, a variação dos potenciais de pico de oxidação e redução da NOR sofrem variações descritos pelas equações: $E_{po} = -0,048 \text{ pH} + 0,604$ ($R^2 = 0,986$) e $E_{pr} = -0,050 \text{ pH} + 0,557$ ($R^2 = 0,985$). Verifica-se que para ambos os casos os potenciais de pico sofrem variação negativa com o aumento dos valores de pH. As inclinações de $56,8 \text{ mV pH}^{-1}$ para a CLO e de 48 mV pH^{-1} e $50,0 \text{ mVpH}^{-1}$ para a NOR descrevem o comportamento Nerstiano [197,198], indicando o mesmo número de mols de elétrons e prótons transferidos nas reações de oxirredução de ambos os analitos. Como o foco do trabalho é determinação de CLO e NOR simultaneamente, de acordo com os voltamogramas mostrados na Figura 62, a resposta apropriada que define

potencial de pico e resposta de corrente para ambos é o valor de pH 7,0. Por isso os próximos estudos foram conduzidos nesse valor de pH no eletrólito tampão B-R 0,1 mol L⁻¹.

6.3.4 Estudo da Velocidade de Varredura

Os comportamentos eletroquímicos da NOR e CLO foram estudados individual e simultaneamente sobre a superfície do GCE/Pd-POSS-GO sob diferentes velocidades de varredura. Os voltamogramas referentes a NOR estão apresentados na Figura 63A. Verifica-se o comportamento reversível da NOR, com potenciais de pico de oxidação em +0,25 V e de pico de redução +0,18 V. Observa-se que os potenciais de pico de oxidação e de redução não se alteram com a variação da velocidade de varredura, característico de processos eletroquímicos reversíveis [149]. As correntes de pico anódica e catódica aumentam linearmente com o aumento da velocidade de varredura na faixa de 10 a 200 mV s⁻¹. A partir desses dados, plotando-se os gráficos de logaritmo da corrente de pico anódica ($\log I_{pa}$) e logaritmo da corrente de pico catódica ($\log I_{pc}$) versus o logaritmo da velocidade de varredura ($\log v$) (Figura 63B), observa-se um comportamento linear com equações das retas representadas por: $\log I_{pa} = 0,535 \log v - 4,823$ ($R^2 = 0,985$) e $\log I_{pc} = 0,738 \log v - 4,627$ ($R^2 = 0,982$) para a NOR_{ox} e NOR_{red}, respectivamente. Utilizando das mesmas deduções observadas na seção 4.3.5, verifica-se que o processo de oxidação da NOR é difusional, observado pelo coeficiente angular próximo de 0,5, enquanto o processo de redução há uma mistura de difusão e adsorção ($a = 0,73$). Dessa maneira, de forma individual, tem-se que a etapa determinante da velocidade da reação da NOR sob a superfície do eletrodo modificado é difusional com contribuição da adsorção. Alguns exemplos na literatura relatam esse mesmo comportamento misto de transporte de massa [199,200].

Figura 63: (A) Voltamogramas cíclicos para NOR 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ sobre GCE/Pd-POSS-GO em solução tampão B-R (pH 7,0) em diferentes velocidades de variação de potencial (10 – 200 mVs⁻¹) e (B) relação entre $\log I_{pa}$ e I_{pc} vs. $\log v$.

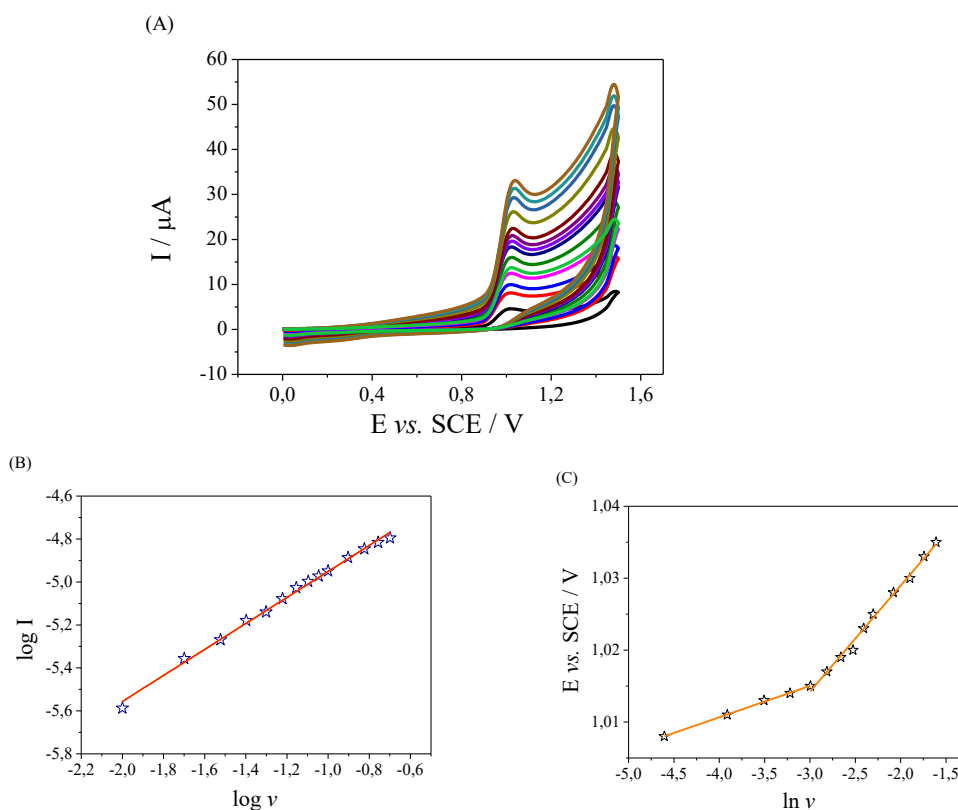


Fonte: O autor.

O mesmo estudo foi feito para a CLO, utilizando o eletrodo GCE/Pd-POSS-GO, individualmente. Observa-se pela Figura 64A os voltamogramas cíclicos do processo de oxidação irreversível da CLO, sendo que a corrente de pico anódico aumenta com o aumento da velocidade de varredura. Fazendo o tratamento de dados, na Figura 64B observa-se que o $\log I_{pa}$ vs. $\log v$ é linear com equação da reta representada por: $\log I_{pa} = 0,605 \log v - 4,345$ ($R^2 = 0,995$). Dessa maneira, pode-se concluir que o processo difusional é a etapa limitante da reação de oxidação da CLO sobre a superfície do eletrodo modificado.

Com relação ao tratamento de dados obtidos com os potenciais de pico de oxidação e o logaritmo neperiano da velocidade de varredura, pode-se verificar na Figura 64C que o potencial varia com o $\ln v$ em duas regiões lineares. A regressão linear obtida para na primeira faixa é expressa por: $E_{po} / V = 0,0436 \ln v + 1,03$ ($R^2 = 0,998$). Correlacionando com a equação de Laviron [152], para uma reação irreversível, utilizando o valor de 0,5 para o coeficiente de transferência de elétrons, obtém-se que o número elétrons transferidos na reação de oxidação da CLO é igual a 1,17, ou seja, aproximadamente 1.

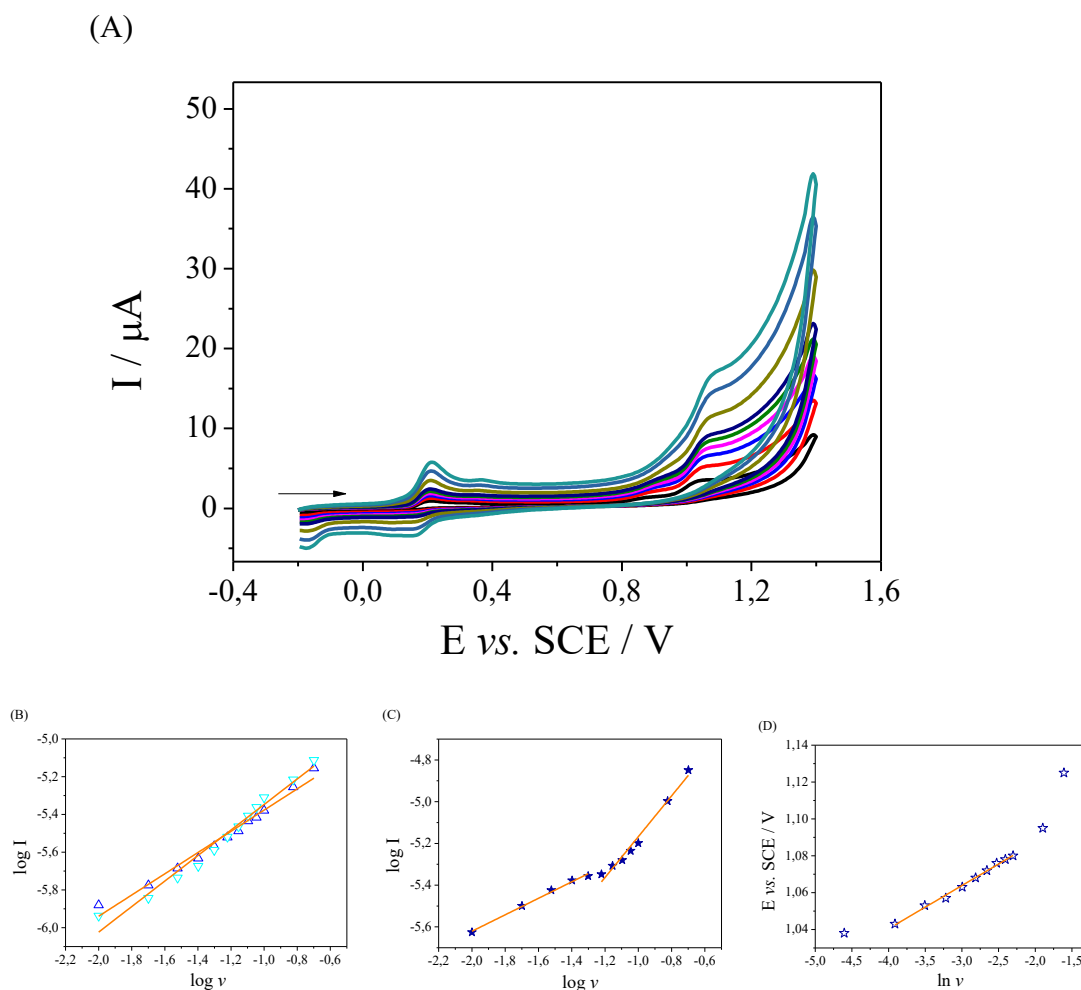
Figura 64:(A) Voltamogramas cíclicos para a CLO $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre GCE/Pd-POSS-GO em solução tampão (pH = 7,0) em diferentes velocidades de varredura de potencial; (B) Relação entre o $\log I_{pa}$ vs. $\log v$ e (C) Relação entre E_{po} vs. $\ln v$.



Fonte: O autor.

Quando se faz o estudo da velocidade de varredura da NOR e CLO simultaneamente, verifica-se que ambos os comportamentos individuais permanecem, ou seja, cada analito permanece com as mesmas características eletroquímicas de transporte de massa, como pode ser observado na Figura 65. Os potenciais de pico de ambos sofrem pequenas variações, mas que não alteram o comportamento reversível da NOR e nem o irreversível da CLO sobre o GCE/Pd-POSS/GO. Dessa maneira, pode-se dizer que ambos os analitos não influenciam na resposta eletroquímica um do outro quando estudados simultaneamente.

Figura 65: (A) Voltamogramas cíclicos da NOR e CLO simultaneamente em diferentes velocidades de varredura; Relação entre $\log I$ vs. $\log v$ para (B) o processo reversível da NOR; (C) o processo da CLO e (D) Relação entre o E_{po} vs. $\ln v$ para a CLO.



Fonte: O autor.

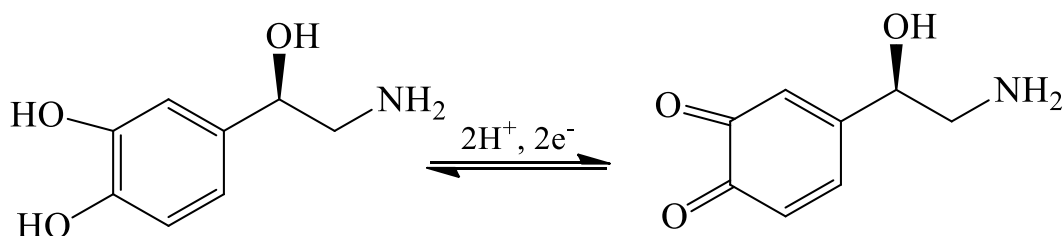
Comparando os resultados obtidos nessa seção com os obtidos na seção anterior, que mostra que o mesmo número de mols de prótons e elétrons estão envolvidos na reação de cada espécie química de interesse, pode-se afirmar que a NOR sofre uma reação reversível com a

transferência de 2H^+ e 2e^- e a CLO com a transferência de 1H^+ e 1e^- . Portanto, as reações propostas que ocorrem na superfície do eletrodo GCE/Pd-POSS/GO estão mostradas na Figura 66.

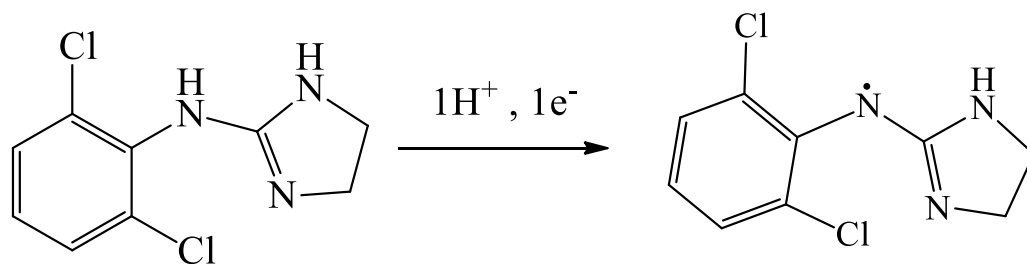
Os resultados observados para a NOR corroboram com a literatura existente para esse analito [201,202]. Entretanto, para a CLO, como é um estudo eletroquímico inédito, não se tem informação sobre o mecanismo que realmente pode ocorrer. Propõe-se nesse trabalho a saída do próton e um elétron da unidade $-\text{NH}$ que está mais perto do centro aromático e dos dois centros retiradores de elétrons (grupos $-\text{Cl}$). Dessa maneira, há a formação de CLO radical, como mostrado na Figura 66B. Não se sabe se espécie formada pode ser reativa e formar um dímero. Assim como, não se encontrou na literatura estudos eletroquímicos com essa classe de fármacos para que se tenha uma noção sobre o mecanismo esperado. Vale ressaltar que esse estudo é uma suposição, uma vez que mais estudos atrelados a um espectrômetro de massas, coulometria /ou espectroeletroquímica devem ser feitos para a confirmação desse mecanismo de oxidação.

Figura 66: Esquema de reação da (A) NOR e (B) CLO no GCE/Pd-POSS/GO de acordo com os dados obtidos.

(A)



(B)

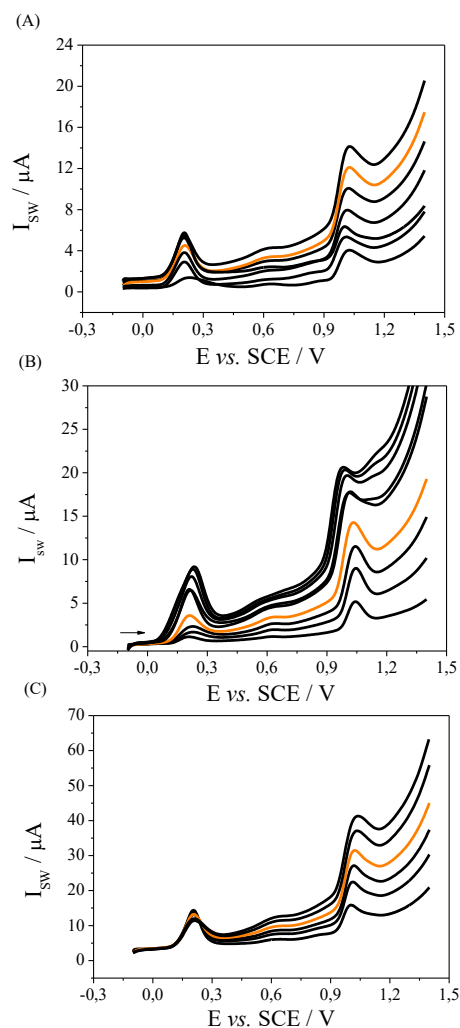


Fonte: O autor.

6.3.5 Otimização dos parâmetros da voltametria de onda quadrada (SWV)

Escolheu-se a SWV como técnica voltamétrica para o desenvolvimento do método de determinação da NOR e CLO simultaneamente. A otimização dos parâmetros experimentais da técnica tais como frequência, amplitude de pulso e incremento de potencial, foram verificadas e estão plotadas na Figura 67. Variando-se a frequência de 20-80 Hz; o incremento de potencial de 5-10 mV; e a amplitude de pulso de 10-90 mV, escolheu-se os valores de $f = 70$ Hz; $a = 40$ mV; $\Delta E_s = 6$ mV. Pelos voltamogramas obtidos, pode-se verificar que as respostas de corrente e o perfil voltamétrico influenciaram muito na escolha desses valores otimizados.

Figura 67: Otimização dos parâmetros da SWV. (A) frequência; (B) amplitude de pulso e (C) incremento de potencial.



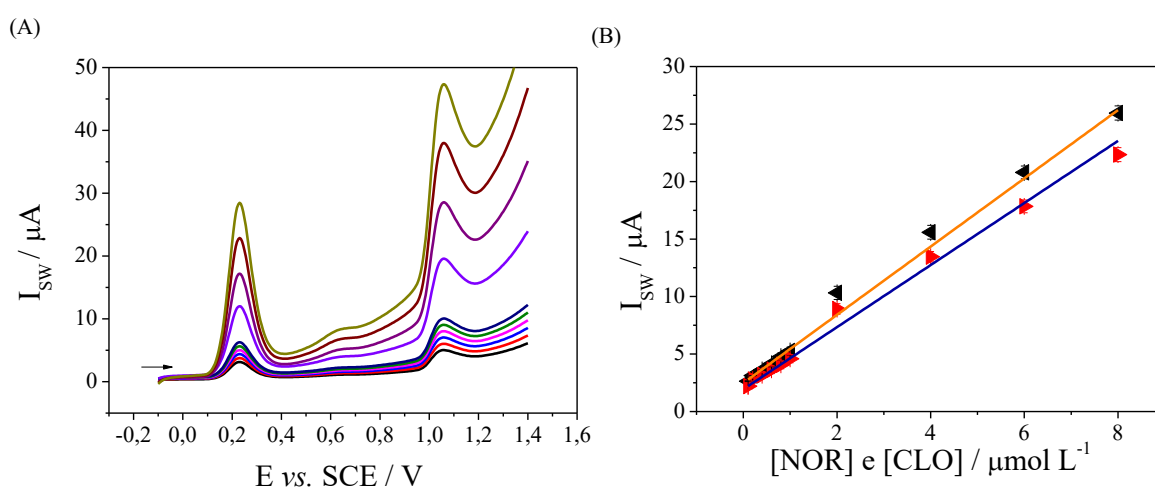
Fonte: O autor.

6.3.6 Características Analíticas

Com os parâmetros da SWV otimizados, construiu-se curvas de calibração para a NOR e CLO simultaneamente mediante adições de alíquotas de solução padrão ao eletrólito de suporte. A Figura 68A apresenta os voltamogramas de onda quadrada da curva de calibração simultânea de NOR e CLO. Foram observados picos voltamétricos definidos em +0,23 V e +1,10 V para a NOR e CLO, respectivamente. Observou-se que as intensidades de corrente aumentam proporcionalmente com o aumento da concentração para ambos os analitos no intervalo de 0,1 a 8,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$. As curvas de calibração estão plotadas na Figura 68B.

Para a NOR, obteve-se a regressão linear através da equação $I_{\text{SW}} / \mu\text{A} = 2,96 [\text{NOR}] + 2,47 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,983$), enquanto para a CLO a regressão linear é expressa por $I_{\text{SW}} / \mu\text{A} = 2,69 [\text{CLO}] + 1,94 \times 10^{-6}$ ($R^2 = 0,990$). Os valores de LOD e LOQ de ambos os analitos foram calculados segundo as recomendações da IUPAC, obtendo-se para a NOR 42 e 143 nmol L^{-1} respectivamente. Para a CLO, os valores calculados de LOD e LOQ foram de 11 e 112 nmol L^{-1} , respectivamente. Os valores obtidos são bastante promissores para as aplicações desejadas.

Figura 68: Voltamogramas de onda quadrada para NOR e CLO sobre a plataforma eletroquímica GCE/Pd-POSS/GO em diferentes concentrações em solução tampão BR 0,1 mol L^{-1} (pH=7,0), $f = 70$ Hz, $\Delta E_s = 6\text{mV}$ e $a = 40$ mV e (B) Curvas de calibração para NOR e CLO ($n = 3$).



Fonte: O autor.

Com a finalidade de aplicar a nova plataforma eletroquímica em amostras de soro simulado e urina sintética, fez a determinação de ambos os analitos na próxima seção.

6.3.7 Determinação da NOR e CLO em amostras de soro e urina sintéticas

A determinação voltamétrica da NOR e CLO foi realizada com adição de padrão em amostras de soro e urina sintética enriquecidas com os dois analitos. Dessa forma, diferentes concentrações de NOR e CLO foram adicionadas às duas amostras clínicas, em três níveis (Tabela 6). As correntes de pico foram medidas por condições voltamétricas de onda quadrada otimizadas. Os dados foram obtidos em triplicata para ambas as amostras utilizando a plataforma GCE/Pd-POSS/GO. Como método comparativo, fez-se a determinação individual de ambos os analitos por espectrometria UV-Vis.

Tabela 6: Determinação de NOR e CLO em urina e soro sintéticos por voltametria e espectrometria UV-Vis.

<i>Amostra</i>	<i>μmol L⁻¹</i>	<i>NOR</i>		<i>CLO</i>		<i>Erro relativo</i>	
		<i>μmol L⁻¹</i>		<i>μmol L⁻¹</i>		<i>%</i>	
	Adicionado	SWV	UV-Vis	SWV	UV-Vis	NOR	CLO
Urina	0,5	0,52±0,02	0,51±0,03	0,55±0,08	0,52±0,02	1,96	5,76
	2,5	2,54±0,13	2,53±0,06	2,51±0,06	2,52±0,04	0,40	0,40
	3,5	3,48±0,14	3,50±0,06	3,56±0,14	3,55±0,09	0,60	0,28
Soro	0,5	0,54±0,03	0,51±0,01	0,55±0,10	0,51±0,03	5,88	7,84
	2,5	2,47±0,04	2,56±0,08	2,62±0,16	2,60±0,12	3,51	0,77
	3,5	3,45±0,06	3,52±0,12	3,55±0,23	3,57±0,13	1,98	-0,57

**n* = 3.

Erro relativo = [(SWV – UV-Vis) / UV-Vis] × 100

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste presente trabalho foi apresentado a síntese e caracterização de dois novos materiais do tipo silsesquioxano, em duas estruturas diferentes, utilizando um pró-ligante em comum, 4-(dimetilamino)piridina. Ambos são inéditos na literatura e foram aplicados como materiais modificadores de eletrodos de carbono vítreo para a construção de novas plataformas eletroquímicas.

O cloreto de 3-*n*-propil(4-aminometil)piridínio silsesquioxano apresentou uma estrutura desordenada e obteve-se excelentes propriedades formadoras de filme mostrando-se um material bastante versátil no desenvolvimento de novos sensores eletroquímicos.

A arquitetura eletródica do $\text{Si}_4\text{DMAP}^+\text{Cl}^-$ juntamente com a CoTsPc apresentou propriedades eletroquímicas superiores às outras arquiteturas estudadas para a determinação do fármaco anti-hipertensivo nifedipina e seu principal metabólito, simultaneamente. Atingiu-se sensibilidade e seletividade frente aos principais interferentes propostos, além de limites de detecção e quantificação comparáveis aos métodos cromatográficos.

O cloreto de octakis(3-*n*-propil(4-aminometil)piridínio) octasilsesquioxano foi obtido em sua forma ordenada do tipo POSS. Esse material apresentou sucesso na versatilidade na formação de nanopartículas de paládio estáveis e de tamanho pequeno, além da formação de um composto ternário com o óxido de grafeno.

O composto ternário formado foi utilizado na formação de um novo sensor para a determinação simultânea do fármaco anti-hipertensivo clonidina e para a norepinefrina, uma catecolamina que compete com a clonidina para se ligar ao receptor α -adrenérgico. O novo método eletroanalítico proposto foi sensível e seletivo aos fluídos biológicos simulados estudados, verificado pelos baixos valores de limites de detecção e quantificação, além da verificação da exatidão do método, aplicada por espectrometria UV-Vis.

Tais estudos mostram a potencialidade dos materiais silsesquioxanos na formação de novas arquiteturas eletródicas na fabricação de novos sensores para monitoramento e avaliação biomédica de fármacos anti-hipertensivos e seus principais metabólitos verificados no ciclo bioquímico de cada um.

REFERÊNCIAS

- [1] J. Alemán, A. V. Chadwick, J. He, M. Hess, K. Horie, R.G. Jones, P. Kratochvíl, I. Meisel, I. Mita, G. Moad, S. Penczek, R.F.T. Stepto, Definitions of terms relating to the structure and processing of sols, gels, networks, and inorganic-organic hybrid materials (IUPAC recommendations 2007), *Pure Appl. Chem.* 79 (2007) 1801–1829.
- [2] E.P. Collar, J.-M. García-Martínez, *Organic- Inorganic Hybrid Materials*, *Polymers (Basel)*. 13 (2021) 1–5.
- [3] G. Kickelbick, *Hybrid Materials – Past, Present and Future.*, *Hybrid Mater.* 1 (2014) 39–51.
- [4] S.H. Mir, L.A. Nagahara, T. Thundat, P. Mokarian-Tabari, H. Furukawa, A. Khosla, Review—Organic-Inorganic Hybrid Functional Materials: An Integrated Platform for Applied Technologies, *J. Electrochem. Soc.* 165 (2018) B3137–B3156.
- [5] K. Tanaka, Y. Chujo, Unique properties of amphiphilic POSS and their applications, *Polym. J.* 45 (2013) 247–254.
- [6] F. Dong, C.S. Ha, Silsesquioxane-based hierarchical and hybrid materials, *New Polym. Mater. Based Elem.* (2018) 95–120.
- [7] A.E. Danks, S.R. Hall, Z. Schnepf, The evolution of “sol-gel” chemistry as a technique for materials synthesis, *Mater. Horizons.* 3 (2016) 91–112.
- [8] L. Klein, M. Aparicio, A. Jitianu, *Handbook of sol-gel science and technology*, Second Edi, Springer, 2018.
- [9] M.C. Kung, M. V. Rioski, M.N. Missaghi, H.H. Kung, Organosilicon platforms: bridging homogeneous, heterogeneous, and bioinspired catalysis, *Chem. Commun.* 50 (2014) 3262–3276.
- [10] Y. Chen, Y. Fang, J. Yu, W. Gao, H. Zhao, X. Zhang, A silsesquioxane-porphyrin-based porous organic polymer as a highly efficient and recyclable absorbent for wastewater treatment, *J. Hazard. Mater.* 406 (2021) 124769.
- [11] R. Majumdar, C. Wannasiri, M. Sukwattanasinitt, V. Ervithayasuporn, Porous silsesquioxane cage and porphyrin nanocomposites: Sensing and adsorption for heavy metals and anions, *Polym. Chem.* 12 (2021) 3391–3412.
- [12] Z. Chen, D. Wang, S. Feng, H. Liu, An Imidazole Thione-Modified Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane for Selective Detection and Adsorptive Recovery of Au(III) from Aqueous Solutions, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 13 (2021) 23592–23605.
- [13] W. Zhao, Y. Huang, R. Chen, H. Peng, Y. Liao, Q. Wang, Facile preparation of thioether/hydroxyl functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxanes hybrid polymer for ultrahigh selective adsorption of silver(I) ions, *React. Funct. Polym.* 163 (2021) 104899.
- [14] Q. Liu, X. Zhang, Y. Sang, A. Du, R. Ma, X. Zhao, Y. Fan, X. Cao, Corrosion resistance and adhesion behavior of an octa-(aminopropyl) polyhedral oligomeric silsesquioxane-

- modified graphene oxide-incorporated conversion coating for hot-dip galvanized steel, *Surf. Coatings Technol.* 409 (2021).
- [15] R. Mossanha, C.A. Erdmann, C.S. Santos, K. Wohnrath, S.T. Fujiwara, C.A. Pessoa, Construction of a biosensor based on SAM of thiolactic acid on gold nanoparticles stabilized by silsesquioxane polyelectrolyte for catechol determination, *Sensors Actuators, B Chem.* 252 (2017) 747–756.
- [16] C.S. Santos, R.T. Ferreira, C.M.F. Calixto, J.L. Rufino, J.R. Garcia, S.T. Fujiwara, K. Wohnrath, C.A. Pessoa, The influence of organization of LbL films containing a silsesquioxane polymer on the electrochemical response of dopamine, *J. Appl. Electrochem.* 44 (2014) 1047–1058.
- [17] J.P. Winiarski, M.R. de Barros, H.A. Magosso, C.L. Jost, Electrochemical reduction of sulfite based on gold nanoparticles/silsesquioxane-modified electrode, *Electrochim. Acta.* 251 (2017) 522–531.
- [18] E.G. Vieira, R.O. Silva, E.F. Junior, N.L. Dias Filho, Synthesis, characterization and catalytic application of a new organometallic oligomer based on polyhedral oligomeric silsesquioxane, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017) 1–13.
- [19] L.A. Bivona, O. Fichera, L. Fusaro, F. Giacalone, M. Buaki-Sogo, M. Gruttadauria, C. Aprile, A polyhedral oligomeric silsesquioxane-based catalyst for the efficient synthesis of cyclic carbonates, *Catal. Sci. Technol.* 5 (2015) 5000–5007.
- [20] C. Calabrese, C. Aprile, M. Gruttadauria, F. Giacalone, POSS nanostructures in catalysis, *Catal. Sci. Technol.* 10 (2020) 7415–7447.
- [21] C. Calabrese, L.F. Liotta, F. Giacalone, M. Gruttadauria, C. Aprile, Supported Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane-Based (POSS) Materials as Highly Active Organocatalysts for the Conversion of CO₂, *ChemCatChem.* 11 (2019) 560–567.
- [22] C. Calabrese, L. Fusaro, L.F. Liotta, F. Giacalone, A. Comès, V. Campisciano, C. Aprile, M. Gruttadauria, Efficient Conversion of Carbon Dioxide by Imidazolium-Based Cross-Linked Nanostructures Containing Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Building Blocks, *Chempluschem.* 84 (2019) 1536–1543.
- [23] V. Elumalai, S. Dharmalingam, Octa-imidazolium POSS/quaternized polysulfone composite anion exchange membrane for alkaline fuel cell, *Polym. Compos.* 40 (2019)
- [24] Y. Kaneko, Ionic silsesquioxanes: Preparation, structure control, characterization, and applications, *Polymer (Guildf).* 144 (2018) 205–224.
- [25] G. Kickelbick, Silsesquioxanes, *Struct. Bond.* 155 (2013) 1–28.
- [26] G. Kickelbick, Introduction to Hybrid Materials, in: *Hybrid Mater. Charact. Appl.*, 2007: pp. 225–254.
- [27] Y. Kaneko, H. Toyodome, M. Shoiriki, N. Iyi, Preparation of ionic silsesquioxanes with regular structures and their hybridization, *Int. J. Polym. Sci.* 2012 (2012).

- [28] Y. Kaneko, M. Shoiriki, T. Mizumo, Preparation of cage-like octa(3-aminopropyl)silsesquioxane trifluoromethanesulfonate in higher yield with a shorter reaction time, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 14475–14478.
- [29] Y.P. Zhu, F.C. Jia, M.C. Liu, L.M. Wu, Q. Cai, Y. Gao, A.X. Wu, I₂-CF₃SO₃H synergistic promoted sp³ C-H bond diarylation of aromatic ketones, *Org. Lett.* 14 (2012) 5378–5381.
- [30] F.J. Feher, K.D. Wyndham, Amine and ester-substituted silsesquioxanes: Synthesis, characterization and use as a core for starburst dendrimers, *Chem. Commun.* (1998) 323–324.
- [31] S.S. Choi, A.S. Lee, H.S. Lee, H.Y. Jeon, K.Y. Baek, D.H. Choi, S.S. Hwang, Synthesis and characterization of UV-curable ladder-like polysilsesquioxane, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 49 (2011) 5012–5018.
- [32] S.S. Choi, A.S. Lee, S.S. Hwang, K.Y. Baek, Structural Control of Fully Condensed Polysilsesquioxanes: Ladderlike vs Cage Structured Polyphenylsilsesquioxanes, *Macromolecules.* 48 (2015) 6063–6070.
- [33] F. Weinhold, R. West, The Nature of the Silicon - Oxygen Bond, *Organometallics.* 30 (2011) 5815–5824.
- [34] F. Chen, F. Lin, Q. Zhang, R. Cai, Y. Wu, X. Ma, Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane Hybrid Polymers: Well-Defined Architectural Design and Potential Functional Applications, *Macromol. Rapid Commun.* 40 (2019) 1–20.
- [35] G.N. Calaça, C.A. Erdmann, A.L. Soares, C.A. Pessôa, S.T. Fujiwara, J.R. Garcia, M. Vidotti, K. Wohnrath, Layer-by-Layer AuNPs-SiPy⁺/Prussian blue nanoparticles modified electrodes: characterization and electrocatalytic effects, *Electrochim. Acta.* 249 (2017) 104–112.
- [36] J. Arguello, H.A. Magosso, R. Landers, Y. Gushikem, Electrocatalytic applications of a sol-gel derived cobalt phthalocyanine-dispersed carbon-ceramic electrode, *J. Electroanal. Chem.* 617 (2008) 45–52.
- [37] S. Kataoka, S. Banerjee, A. Kawai, Y. Kamimura, J.C. Choi, T. Kodaira, K. Sato, A. Endo, Layered hybrid perovskites with micropores created by alkylammonium functional silsesquioxane interlayers, *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015) 4158–4163.
- [38] C.G. De Jesus, V. Dos Santos, C.D. Canestraro, V. Zucolotto, S.T. Fujiwara, Y. Gushikem, K. Wohnrath, C.A. Pessoa, Silsesquioxane as a new building block material for modified electrodes fabrication and application as neurotransmitters sensors, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 11 (2011) 3499–3508.
- [39] Í.A. Simon, B.B. Vacaro, M.R. Nunes, E. V. Benvenutti, S.L.P. Dias, Y. Gushikem, J. Arguello, Electrochemical Behavior of Gold Nanoparticles Generated In Situ on 3-(1-Imidazolyl)propyl-silsesquioxane, *Electroanalysis.* 25 (2013) 2501–2506.
- [40] H. Toyodome, Y. Kaneko, K. Shikinaka, N. Iyi, Preparation of carboxylate group-containing rod-like polysilsesquioxane with hexagonally stacked structure by sol-gel reaction of 2-cyanoethyltriethoxysilane, *Polymer (Guildf).* 53 (2012) 6021–6026.

- [41] Y. Kaneko, H. Toyodome, T. Mizumo, K. Shikinaka, N. Iyi, Preparation of a sulfo-group-containing rod-like polysilsesquioxane with a hexagonally stacked structure and its proton conductivity, *Chem. - A Eur. J.* 20 (2014) 9394–9399.
- [42] A. Harada, K. Shikinaka, J. Ohshita, Y. Kaneko, Preparation of a one-dimensional soluble polysilsesquioxane containing phosphonic acid side-chain groups and its thermal and proton-conduction properties, *Polymer (Guildf)*. 121 (2017) 228–233.
- [43] Y. Gushikem, E. V. Benvenuti, Y. V. Kholin, Synthesis and applications of functionalized silsesquioxane polymers attached to organic and inorganic matrices, *Pure Appl. Chem.* 80 (2008) 1593–1611.
- [44] H.A. Magosso, A. V. Panteleimonov, Y. V. Kholin, Y. Gushikem, Synthesis, characterization and metal adsorption properties of the new ion exchanger polymer 3-n-propyl(4-methylpyridinium) silsesquioxane chloride, *J. Colloid Interface Sci.* 303 (2006) 18–24.
- [45] L.T. Arenas, A.C. Pinheiro, J.D. Ferreira, P.R. Livotto, V.P. Pereira, M.R. Gallas, Y. Gushikem, T.M.H. Costa, E. V. Benvenuti, Anisotropic self-organization of hybrid silica based xerogels containing bridged positively charged 1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane chloride group, *J. Colloid Interface Sci.* 318 (2008) 96–102.
- [46] E.W. de Menezes, E.C. Lima, B. Royer, F.E. de Souza, B.D. dos Santos, J.R. Gregório, T.M.H. Costa, Y. Gushikem, E. V. Benvenuti, Ionic silica based hybrid material containing the pyridinium group used as an adsorbent for textile dye, *J. Colloid Interface Sci.* 378 (2012) 10–20.
- [47] V. Ervithayasuporn, N. Pornsamutsin, P. Prangyoo, K. Sammawutthichai, T. Jaroentomeechai, C. Phurat, T. Teerawatananond, One-pot synthesis of halogen exchanged silsesquioxanes: Octakis(3-bromopropyl)octasilsesquioxane and octakis(3-iodopropyl) octasilsesquioxane, *Dalt. Trans.* 42 (2013) 13747–13753.
- [48] T. Arake, K. Shikinaka, T. Sugioka, H. Hashimoto, Y. Sumida, Y. Kaneko, Dispersion of multi-walled carbon nanotube using soluble polysilsesquioxane containing alkylammonium side chains and triiodide counterions, *Polymer (Guildf)*. 54 (2013) 5643–5647.
- [49] P.R. Silva, V.O. Almeida, G.B. MacHado, E. V. Benvenuti, T.M.H. Costa, M.R. Gallas, Surfactant-based dispersant for multiwall carbon nanotubes to prepare ceramic composites by a sol-gel method, *Langmuir*. 28 (2012) 1447–1452.
- [50] M. Deon, E.M. Caldas, D.S. da Rosa, E.W. de Menezes, S.L.P. Dias, M.B. Pereira, T.M.H. Costa, L.T. Arenas, E.V. Benvenuti, Mesoporous silica xerogel modified with bridged ionic silsesquioxane used to immobilize copper tetrasulfonated phthalocyanine applied to electrochemical determination of dopamine, *J. Solid State Electrochem.* 19 (2015) 2095–2105.
- [51] Q. Liu, X. Zhang, Y. Sang, A. Du, R. Ma, X. Zhao, Y. Fan, X. Cao, Corrosion resistance and adhesion behavior of an octa-(aminopropyl) polyhedral oligomeric silsesquioxane-

- modified graphene oxide-incorporated conversion coating for hot-dip galvanized steel, *Surf. Coatings Technol.* 409 (2021).
- [52] N. Mehrban, J. Bowen, A. Tait, A. Darbyshire, A.K. Virasami, M.W. Lowdell, M.A. Birchall, Silsesquioxane polymer as a potential scaffold for laryngeal reconstruction, *Mater. Sci. Eng. C* 92 (2018) 565–574.
- [53] X. Guo, M. Chen, L. Jing, J. Li, Y. Li, R. Ding, X. Zhang, Porous polymers from octa(amino-phenyl)silsesquioxane and metalloporphyrin as peroxidase-mimicking enzyme for malathion colorimetric sensor, *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 207 (2021) 112010.
- [54] N. Baig, M. Sajid, T.A. Saleh, Recent trends in nanomaterial-modified electrodes for electroanalytical applications, *TrAC - Trends Anal. Chem.* 111 (2019) 47–61.
- [55] N. Prigyai, S. Chanmungkalakul, M. Sukwattanasinitt, V. Ervithayasuporn, Symmetry driven: the synthesis of co-substituent octasilsesquioxanes, *New J. Chem.* 45 (2021) 14141–14148.
- [56] T. Jaroentomeechai, P.K. Yingsukkamol, C. Phurat, E. Somsook, T. Osotchan, V. Ervithayasuporn, Synthesis and reactivity of nitrogen nucleophiles-induced cage-rearrangement silsesquioxanes, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 12266–12272.
- [57] D.B. Cordes, P.D. Lickiss, F. Rataboul, Recent developments in the chemistry of cubic polyhedral oligosilsesquioxanes, *Chem. Rev.* 110 (2010) 2081–2173.
- [58] V. Ervithayasuporn, X. Wang, Y. Kawakami, Synthesis and characterization of highly pure azido-functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS), *Chem. Commun.* (2009) 5130–5132.
- [59] Y. Li, X.H. Dong, Y. Zou, Z. Wang, K. Yue, M. Huang, H. Liu, X. Feng, Z. Lin, W. Zhang, W. Bin Zhang, S.Z.D. Cheng, Polyhedral oligomeric silsesquioxane meets “click” chemistry: Rational design and facile preparation of functional hybrid materials, *Polymer (Guildf)* 125 (2017) 303–329.
- [60] N. Yang, H. Liu, Tetraphenylpyrene-bridged silsesquioxane-based fluorescent hybrid porous polymer with selective metal ions sensing and efficient phenolic pollutants adsorption activities, *Polymer (Guildf)* 230 (2021) 124083.
- [61] Q. Ge, H. Liu, Tunable amine-functionalized silsesquioxane-based hybrid networks for efficient removal of heavy metal ions and selective adsorption of anionic dyes, *Chem. Eng. J.* 428 (2022) 131370.
- [62] Y. Zhang, K. Liu, L. Wu, H. Huang, Z. Xu, Z. Long, M. Tong, Y. Gu, Z. Qin, G. Chen, POSS and imidazolium-constructed ionic porous hypercrosslinked polymers with multiple active sites for synergistic catalytic CO₂ transformation, *Dalt. Trans.* 50 (2021) 11878–11888.
- [63] S. Li, Y. Liu, Y. Liu, Q. Wang, Synergistic effect of piperazine pyrophosphate and epoxy-octavinyl silsesquioxane on flame retardancy and mechanical properties of epoxy resin, *Compos. Part B Eng.* 223 (2021) 109115.

- [64] M. Rethinasabapathy, S.K. Hwang, S.M. Kang, C. Roh, Y.S. Huh, Amino-functionalized POSS nanocage-intercalated titanium carbide (Ti₃C₂T_x) MXene stacks for efficient cesium and strontium radionuclide sequestration, *J. Hazard. Mater.* 418 (2021) 126315.
- [65] T.T. Gema de la Torre, Giovanni Bottari, Uwe Hahn, Functional Phthalocyanines: Synthesis, Nanostructuring, and Electro-Optical Applications, in: *Funct. Phthalocyanine Mol. Mater.*, 2010: pp. 1–44.
- [66] A.B. Sorokin, Phthalocyanine metal complexes in catalysis, *Chem. Rev.* 113 (2013) 8152–8191.
- [67] C.G. Claessens, U. Hahn, T. Torres, Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications, *Chem. Rec.* 8 (2008) 75–97.
- [68] F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, T. Nyokong, Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 2792–2847.
- [69] K. Sakamoto, E. Ohno-Okumura, Syntheses and functional properties of phthalocyanines, *Materials (Basel)*. 2 (2009) 1127–1179.
- [70] A. Vashurin, A. Filippova, S. Znoyko, A. Voronina, O. Lefedova, I. Kuzmin, V. Maizlish, O. Koifman, A new water-soluble sulfonated cobalt(II) phthalocyanines: Synthesis, spectral, coordination and catalytic properties, *J. Porphyr. Phthalocyanines*. 19 (2015) 983–996.
- [71] C.G. deJesus, C.M. SampaioForte, K. Wohnrath, C. AndradePessôa, J.E. DeSásoares, S.T. Fujiwara, P. deLima-Neto, A. NunesCorreia, Electroanalytical Performance of (SiPy+Cl-/CuTsPc)₅ LbL Film for Detecting Promethazine Hydrochloride, *Electroanalysis*. 23 (2011) 1814–1820.
- [72] C.G. De Jesus, D. Lima, V. Dos Santos, K. Wohnrath, C.A. Pessôa, Glucose biosensor based on the highly efficient immobilization of glucose oxidase on layer-by-layer films of silsesquioxane polyelectrolyte, *Sensors Actuators, B Chem.* 186 (2013) 44–51.
- [73] C.R. Vanoni, J.P. Winiarski, G.R. Nagurniak, H.A. Magosso, C.L. Jost, A Novel Electrochemical Sensor Based on Silsesquioxane/Nickel (II) Phthalocyanine for the Determination of Sulfanilamide in Clinical and Drug Samples, *Electroanalysis*. 31 (2019) 867–875.
- [74] R. Devasenathipathy, C. Karuppiah, S.M. Chen, S. Palanisamy, B.S. Lou, M.A. Ali, F.M.A. Al-Hemaid, A sensitive and selective enzyme-free amperometric glucose biosensor using a composite from multi-walled carbon nanotubes and cobalt phthalocyanine, *RSC Adv.* 5 (2015) 26762–26768.
- [75] S. Eyele-Mezui, P. Vialat, C. Higy, R. Bourzami, C. Leuvrey, N. Parizel, P. Turek, P. Rabu, G. Rogez, C. Mousty, Electrocatalytic properties of metal phthalocyanine tetrasulfonate intercalated in metal layered simple hydroxides (Metal: Co, Cu, and Zn), *J. Phys. Chem. C*. 119 (2015) 13335–13342.
- [76] B.R. Kozub, N. V. Rees, R.G. Compton, Electrochemical determination of nitrite at a

- bare glassy carbon electrode; why chemically modify electrodes?, *Sensors Actuators, B Chem.* 143 (2010) 539–546.
- [77] E.S. Orth, J.G.L. Ferreira, J.E.S. Fonsaca, S.F. Blaskiewicz, S.H. Domingues, A. Dasgupta, M. Terrones, A.J.G. Zarbin, PKa determination of graphene-like materials: Validating chemical functionalization, *J. Colloid Interface Sci.* 467 (2016) 239–244.
- [78] Y. Lu, L. Huang, Y. Guo, X. Yang, Theoretical insights into origin of graphene oxide acidity and relating behavior of oxygen-containing groups in water, *Carbon N. Y.* 183 (2021) 355–361.
- [79] A. Lerf, H. He, M. Forster, J. Klinowski, Structure of graphite oxide revisited, *J. Phys. Chem. B.* 102 (1998) 4477–4482.
- [80] H. He, T. Riedl, A. Lerf, J. Klinowski, Solid-state NMR studies of the structure of graphite oxide, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 19954–19958.
- [81] S. Pan, I.A. Aksay, Factors controlling the size of graphene oxide sheets produced via the graphite oxide route, *ACS Nano.* 5 (2011) 4073–4083.
- [82] W. Yu, L. Sisi, Y. Haiyan, L. Jie, Progress in the functional modification of graphene/graphene oxide: A review, *RSC Adv.* 10 (2020) 15328–15345.
- [83] P.P. Brisebois, M. Sij, Harvesting graphene oxide-years 1859 to 2019: A review of its structure, synthesis, properties and exfoliation, *J. Mater. Chem. C.* 8 (2020) 1517–1547.
- [84] J.R. Potts, D.R. Dreyer, C.W. Bielawski, R.S. Ruoff, Graphene-based polymer nanocomposites, *Polymer (Guildf).* 52 (2011) 5–25.
- [85] A. Lungu, A.I. Cernencu, G.M. Vlasceanu, N.M. Florea, M. Ionita, H. Iovu, 3D POSS cages decorated 2D graphenic sheets: A versatile platform for silicon-carbonaceous nano-additives design, *Compos. Part B Eng.* 207 (2021) 108578.
- [86] M. Janeta, Ł. John, J. Ejfler, T. Lis, S. Szafert, Multifunctional imine-POSS as uncommon 3D nanobuilding blocks for supramolecular hybrid materials: Synthesis, structural characterization, and properties, *Dalt. Trans.* 45 (2016) 12312–12321.
- [87] L. Qu, Y. Sui, C. Zhang, P. Li, X. Dai, B. Xu, D. Fang, POSS-functionalized graphene oxide hybrids with improved dispersive and smoke-suppressive properties for epoxy flame-retardant application, *Eur. Polym. J.* 122 (2020) 109383.
- [88] Y. Xue, Y. Liu, F. Lu, J. Qu, H. Chen, L. Dai, Functionalization of graphene oxide with polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) for multifunctional applications, *J. Phys. Chem. Lett.* 3 (2012) 1607–1612.
- [89] X. Shen, Y. Cui, Y. Pang, H. Qian, Graphene oxide nanoribbon and polyhedral oligomeric silsesquioxane assembled composite frameworks for pre-concentrating and electrochemical sensing of 1-hydroxypyrene, *Electrochim. Acta.* 59 (2012) 91–99.
- [90] A. Chen, C. Ostrom, Palladium-Based Nanomaterials: Synthesis and Electrochemical Applications, *Chem. Rev.* 115 (2015) 11999–12044.

- [91] L.A. Bivona, F. Giacalone, E. Carbonell, M. Gruttadauria, C. Aprile, Proximity Effect using a Nanocage Structure: Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane-Imidazolium Tetrachloro- palladate Salt as a Precatalyst for the Suzuki-Miyaura Reaction in Water, *ChemCatChem*. 8 (2016) 1685–1691.
- [92] P.P. Mpungose, Z.P. Vundla, G.E.M. Maguire, H.B. Friedrich, The current status of heterogeneous palladium catalysed Heck and Suzuki cross-coupling reactions, *Molecules*. 23 (2018) 1–24.
- [93] E. Antolini, Palladium in fuel cell catalysis, *Energy Environ. Sci.* 2 (2009) 915–931.
- [94] T.T.V. Phan, T.C. Huynh, P. Manivasagan, S. Mondal, J. Oh, An up-to-date review on biomedical applications of palladium nanoparticles, *Nanomaterials*. 10 (2020).
- [95] S.B. Yaqoob, R. Adnan, R.M. Rameez Khan, M. Rashid, Gold, Silver, and Palladium Nanoparticles: A Chemical Tool for Biomedical Applications, *Front. Chem.* 8 (2020) 1–15.
- [96] Y.E. Silina, N. Apushkinskaya, N. V. Talagaeva, M.G. Levchenko, E. V. Zolotukhina, Electrochemical operational principles and analytical performance of Pd-based amperometric nanobiosensors, *Analyst*. 146 (2021) 4873–4882.
- [97] S. Bozkurt, B. Tosun, B. Sen, S. Akocak, A. Savk, M.F. Ebeoğlugil, F. Sen, A hydrogen peroxide sensor based on TNM functionalized reduced graphene oxide grafted with highly monodisperse Pd nanoparticles, *Anal. Chim. Acta*. 989 (2017) 88–94.
- [98] S. Renjini, P. Abraham, T.J. Kumar, V.A. Kumary, P.G. Chithra, Graphene oxide supported palladium nanoparticle as an electrochemical sensor for epinephrine, *AIP Conf. Proc.* 2162 (2019).
- [99] V. Somjit, M. Wong Chi Man, A. Ouali, P. Sangtrirutnugul, V. Ervithayasuporn, Heterogeneous Pd/POSS Nanocatalysts for C–C Cross-Coupling Reactions, *ChemistrySelect*. 3 (2018) 753–759.
- [100] P.O.M. Gundersen, A. Helland, O. Spigset, S. Hegstad, Quantification of 21 antihypertensive drugs in serum using UHPLC-MS/MS, *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 1089 (2018) 84–93.
- [101] O. Jung, J.L. Gechter, C. Wunder, A. Paulke, C. Bartel, H. Geiger, S.W. Toennes, Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis, *J. Hypertens.* 31 (2013) 766–774.
- [102] K. Traylor, H. Gurgle, J. Brockbank, Antihypertensive Drugs, *Side Eff. Drugs Annu.* 40 (2018) 263–267.
- [103] X. Pan, S. Zhou, Q. Fu, X. Hu, J. Wu, Determination of nifedipine in dog plasma by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection, *Biomed. Chromatogr.* 28 (2014) 1036–1040.
- [104] A. De Nicolò, V. Avataneo, F. Rabbia, G. Bonifacio, J. Cusato, C. Tomasello, E. Perlo,

- P. Mulatero, F. Veglio, G. Di Perri, A. D'Avolio, UHPLC–MS/MS method with protein precipitation extraction for the simultaneous quantification of ten antihypertensive drugs in human plasma from resistant hypertensive patients, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 129 (2016) 535–541
- [105] B.C.H. van der Nagel, J. Versmissen, S. Bahmany, T. van Gelder, B.C.P. Koch, High-throughput quantification of 8 antihypertensive drugs and active metabolites in human plasma using UPLC–MS/MS, *J. Chromatogr. B.* 1060 (2017) 367–373.
- [106] M. Bello, S. Oger, S. Bedon-Cardé, C. Vielstadte, F. Leo, C. Zaouter, A. Ouattara, Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study, *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 38 (2019) 499–505.
- [107] M.M. Mendonça, A.N. Costa, G.C.A. Moraes, G.M. Martins, A.F. Almeida, G.C.N. Rincon, J.P.R. Siqueira, D.M. Padilha, M.I. Moya, M.L. Ferreira-Neto, R.M. Gomes, G.R. Pedrino, M.A.P. Fontes, E. Colombari, C.C. Crestani, J.O. Fajemiroye, C.H. Xavier, Centrally acting antihypertensives change the psychogenic cardiovascular reactivity, *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2021) 1–14.
- [108] H. Stähle, A historical perspective: Development of clonidine, *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 14 (2000) 237–246.
- [109] S.M. Walters, D.B. Stonys, Determination of chlorthalidone and clonidine hydrochloride in tablets by HPLC, *J. Chromatogr. Sci.* 21 (1983) 43–45.
- [110] T. Wenzl, E.P. Lankmayr, R. Wintersteiger, A. Sadjak, R. Likar, D. Zakel, Determination and quantification of clonidine in human blood serum, *J. Biochem. Biophys. Methods.* 53 (2002) 131–139.
- [111] H. AlRabiah, S.M. Attia, N.S. Al-Shakliah, G.A.E. Mostafa, Development and validation of an HPLC-UV detection Assay for the determination of clonidine in mouse plasma and its application to a pharmacokinetic study, *Molecules.* 25 (2020).
- [112] M.R. Ganjali, S. Karimi, S.J. Shahtaheri, P. Norouzi, Determination of clonidine by potentiometry using PVC membrane electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.* 8 (2013) 1999–2008.
- [113] H. AlRabiah, A. Al-Majed, M. Abounassif, G.A.E. Mostafa, Two novel potentiometric sensors for determination of clonidine in some pharmaceutical formulation, *Int. J. Electrochem. Sci.* 11 (2016) 6761–6774.
- [114] F. Basyoni Salem, Spectrophotometric and Fluorimetric Determination of Clonidine Hydrochloride, *Analyst.* 111 (1986) 477–478.
- [115] J.M. Pingarrón, J. Labuda, J. Barek, C.M.A. Brett, M.F. Camões, M. Fojta, D.B. Hibbert, Terminology of electrochemical methods of analysis (IUPAC Recommendations 2019), *Pure Appl. Chem.* 92 (2020) 641–694.
- [116] L. Qian, S. Durairaj, S. Prins, A. Chen, Nanomaterial-based electrochemical sensors and biosensors for the detection of pharmaceutical compounds, *Biosens. Bioelectron.* 175 (2021) 112836.

- [117] X. Liu, L. Huang, K. Qian, Nanomaterial-Based Electrochemical Sensors: Mechanism, Preparation, and Application in Biomedicine, *Adv. NanoBiomed Res.* 1 (2021) 2000104.
- [118] J.H. Weber, D.H. Busch, Complexes Derived from Strong Field Ligands. XIX. Magnetic Properties of Transition Metal Derivatives of 4,4',4'',4'''-Tetrakisulfophthalocyanine, *Inorg. Chem.* 4 (1965) 469–471.
- [119] D.W. Scott, D.L. Myers, H. Hill, O. Omadoko, Sodium cobalt(II) tetrakisulfophthalocyanine and catalytic oxidation of ethanethiol, *Fuel.* 242 (2019) 573–579.
- [120] H.A. Magosso, R.C.S. Luz, Y. Gushikem, Preparation and properties of the hybrid material n-propyl(3-methylpyridinium)silsesquioxane chloride. application in electrochemical determination of nitrite, *Electroanalysis.* 22 (2010) 216–222.
- [121] A.C.A.C. Ribicki, B.G.B.G. Chemin, V.J.V.J. van Haandel, J.P.J.P. Winiarski, T. de Castro Rozada, C.A.C.A. Pessoa, R.A.R.A. Estrada, B.C.B.C. Fiorin, S.T.S.T. Fujiwara, Sol gel synthesis of 3-n-propyl(4-aminomethyl)pyridinium silsesquioxane chloride and the enhanced electrocatalytic activity of LbL films, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 87 (2018) 216–229.
- [122] S. Mishina, M. Takayanagi, M. Nakata, J. Otsuki, K. Araki, Dual fluorescence of 4-dimethylaminopyridine and its derivatives, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 141 (2001) 153–158.
- [123] S.K. Ghosh, Spectroscopic evaluation of 4-(dimethylamino)pyridine versus citrate as stabilizing ligand for gold nanoparticles, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 371 (2010) 98–103.
- [124] S. Klemenc, 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis, *Forensic Sci. Int.* 129 (2002) 194–199.
- [125] A. Mostafa, G. Benjamin Cieslinski, H.S. Bazzi, Preparation, spectroscopic and thermal characterization of charge-transfer molecular complexes formed in the reaction of 4-dimethylaminopyridine with π -electron acceptors, *J. Mol. Struct.* 1081 (2015) 136–145.
- [126] P.Z. Crocomo, J.P. Winiarski, M.R. de Barros, E. Latocheski, G.R. Nagurniak, R.L.T. Parreira, D.A. Siebert, G.A. Micke, H.A. Magosso, C.L. Jost, Silver Nanoparticles-Silsesquioxane Nanomaterial Applied to the Determination of 4-Nitrophenol as a Biomarker, *Electroanalysis.* 31 (2019) 2319–2329.
- [127] N. Sundaraganesan, S. Kalaichelvan, C. Meganathan, B.D. Joshua, J. Cornard, FT-IR, FT-Raman spectra and ab initio HF and DFT calculations of 4-N,N'-dimethylamino pyridine, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 71 (2008) 898–906.
- [128] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, T.R. Rao, S. Sunkari, Synthesis, structure, UV-Vis-IR spectra, magnetism and theoretical studies on $\text{CuII}[(2\text{-aminomethyl)pyridine}](\text{thiocyanate})_2$ and comparisons with an analogous CuII complex, *Polyhedron.* 30 (2011) 754–763.

- [129] A. Doshi, A. Sundararaman, K. Venkatasubbaiah, L.N. Zakharov, A.L. Rheingold, M. Myahkostupov, P. Piotrowiak, F. Jäkle, Pentafluorophenyl copper-pyridine complexes: Synthesis, supramolecular structures via cuprophilic and π -stacking interactions, and solid-state luminescence, *Organometallics*. 31 (2012) 1546–1558.
- [130] L.M.L.A. Auler, C.R. Silva, K.E. Collins, C.H. Collins, New stationary phase for anion-exchange chromatography, *J. Chromatogr. A*. 1073 (2005) 147–153.
- [131] T. Kovalchuk, H. Sfihi, L. Kostenko, V. Zaitsev, J. Fraissard, Preparation, structure and thermal stability of onium- and amino-functionalized silicas for the use as catalysts supports, *J. Colloid Interface Sci.* 302 (2006) 214–229.
- [132] J.J. Yang, I.M. El-Nahhal, I.S. Chuang, G.E. Maciel, Synthesis and solid-state NMR structural characterization of polysiloxane-immobilized amine ligands and their metal complexes, *J. Non. Cryst. Solids*. 209 (1997) 19–39.
- [133] J. Herbich, J. Waluk, Excited charge transfer states in 4-aminopyrimidines, 4-(dimethylanilino)pyrimidine and 4-(dimethylamino)pyridine, *Chem. Phys.* 188 (1994) 247–265.
- [134] C. Cazeau-Dubroca, G. Nouchi, M. Ben Brahim, M. Pesquer, D. Grose, P. Cazeau, Dual fluorescence of 4-N,N-dimethylaminopyridine. Role of hydrogen-bonded complex in the ground state, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 80 (1994) 125–133.
- [135] C.P. Pau, G.A. Rechnitz, Bound cofactor/dual enzyme electrode system for l-alanine, *Anal. Chim. Acta*. 160 (1984) 141–147.
- [136] R.F. Affeldt, R.S. Iglesias, F.S. Rodembusch, D. Russowsky, Photophysical properties of a series of 4-aryl substituted 1,4-dihydropyridines, *J. Phys. Org. Chem.* 25 (2012) 769–777.
- [137] D.L. Savigni, D. Wege, G.S. Cliff, M.L.H. Meesters, E.H. Morgan, Iron and transition metal transport into erythrocytes mediated by nifedipine degradation products and related compounds, *Biochem. Pharmacol.* 65 (2003) 1215–1226.
- [138] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J. V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Gaussian[®]16 Revision B.01, (2016).
- [139] A. V Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions, *J. Phys. Chem. B*. 113 (2009) 6378–6396.

- [140] A.D. Becke, Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior, *Phys. Rev. A*. 38 (1988) 3098–3100.
- [141] J.P. Perdew, Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev. B*. 33 (1986) 8822–8824.
- [142] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 650–
- [143] A.D. McLean, G.S. Chandler, Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, $Z=1118$, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 5639–5648.
- [144] J.-P. Blaudeau, M.P. McGrath, L.A. Curtiss, L. Radom, Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 5016–5021.
- [145] L.A. Curtiss, M.P. McGrath, J.-P. Blaudeau, N.E. Davis, R.C. Binning, L. Radom, Extension of Gaussian-2 theory to molecules containing third-row atoms GaKr, *J. Chem. Phys.* 103 (1995) 6104–6113.
- [146] T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P.V.R. Schleyer, Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F, *J. Comput. Chem.* 4 (1983) 294–301.
- [147] M.D. Hanwell, D.E. Curtis, D.C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G.R. Hutchison, Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform, *J. Cheminform.* 4 (2012) 17.
- [148] L. Chen, E. Kätelhön, R.G. Compton, Particle-modified electrodes: General mass transport theory, experimental validation, and the role of electrostatics, *Appl. Mater. Today*. 18 (2020) 100480.
- [149] Allen J. Bard, Larry R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd Edition, 2001.
- [150] F.G. Thomas, G. Henze, *Introduction to Voltammetric Analysis: Theory and Practice*, 2001.
- [151] Y. Shih, J.M. Zen, A.S. Kumar, P.Y. Chen, Flow injection analysis of zinc pyrithione in hair care products on a cobalt phthalocyanine modified screen-printed carbon electrode, *Talanta*. 62 (2004) 912–917.
- [152] E. Laviron, Adsorption, autoinhibition and autocatalysis in polarography and in linear potential sweep voltammetry, *J. Electroanal. Chem.* 52 (1974) 355–393.
- [153] B. Mokhtari, D. Nematollahi, H. Salehzadeh, Electrochemical simultaneous determination of nifedipine and its main metabolite dehydronifedipine using MWCNT modified glassy carbon electrode, *J. Mol. Liq.* 264 (2018) 543–549.
- [154] M. Thomson. Recommendations for the definition, estimation and use of the detection limit, *Analyst*. 112 (1987) 199–204.

- [155] A. Grigoriev, A. Nikitina, I. Yaroshenko, A. Sidorova, Development of a HPLC–MS/MS method for the simultaneous determination of nifedipine and lidocaine in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 131 (2016) 13–19.
- [156] Y. Guo, J. Dai, G. Qian, N. Guo, Z. Ma, X.J. Guo, Determination of nifedipine in human plasma and its use in bioequivalence study, *Int. J. Pharm.* 341 (2007) 91–96.
- [157] B. StreeL, C. Zimmer, R. Sibenaler, A. Ceccato, Simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 720 (1998) 119–128.
- [158] B. Mokhtari, D. Nematollahi, H. Salehzadeh, Electrochemical simultaneous determination of nifedipine and its main metabolite dehydronifedipine using MWCNT modified glassy carbon electrode, *J. Mol. Liq.* 264 (2018) 543–549.
- [159] K. Kor, K. Zarei, β -Cyclodextrin incorporated carbon nanotube paste electrode as electrochemical sensor for nifedipine, *Electroanalysis*. 25 (2013) 1497–1504.
- [160] L. Shang, F. Zhao, B. Zeng, Highly dispersive hollow PdAg alloy nanoparticles modified ionic liquid functionalized graphene nanoribbons for electrochemical sensing of nifedipine, *Electrochim. Acta.* 168 (2015) 330–336.
- [161] J. Scremin, E.R. Sartori, Simultaneous determination of nifedipine and atenolol in combined dosage forms using a boron-doped diamond electrode with differential pulse voltammetry, *Can. J. Chem.* 96 (2017) 1–7.
- [162] R.R. Gaichore, A.K. Srivastava, Voltammetric determination of nifedipine using a β -cyclodextrin modified multi-walled carbon nanotube paste electrode, *Sensors Actuators, B Chem.* 188 (2013) 1328–1337.
- [163] M. Khairy, A.A. Khorshed, F.A. Rashwan, G.A. Salah, H.M. Abdel-Wadood, C.E. Banks, Simultaneous voltammetric determination of antihypertensive drugs nifedipine and atenolol utilizing MgO nanoplatelet modified screen-printed electrodes in pharmaceuticals and human fluids, *Sensors Actuators, B Chem.* 252 (2017) 1045–1054.
- [164] Q. Zeng, T. Wei, M. Wang, X. Huang, Y. Fang, L. Wang, Polyfurfural film modified glassy carbon electrode for highly sensitive nifedipine determination, *Electrochim. Acta.* 186 (2015) 465–470.
- [165] M.M. Ghoneim, A. Tawfik, P.Y. Khashaba, Cathodic adsorptive stripping square-wave voltammetric determination of nifedipine drug in bulk, pharmaceutical formulation and human serum, *Anal. Bioanal. Chem.* 375 (2003) 369–375.
- [166] X. Yang, D. Sun, X. Xie, H. Zhang, Sensitive and rapid determination of nifedipine using polyvinylpyrrolidone-modified carbon paste electrode, *Russ. J. Electrochem.* 50 (2013) 453–457.
- [167] P. Sundaresan, R. Karthik, S.-M. Chen, J. Vinoth Kumar, V. Muthuraj, E.R. Nagarajan, Ultrasonication-assisted synthesis of sphere-like strontium cerate nanoparticles (SrCeO₃ NPs) for the selective electrochemical detection of calcium channel antagonists nifedipine, *Ultrason. Sonochem.* 53 (2019) 44–54.

- [168] Q. Wang, R. Zhao, S. Wang, H. Guo, J. Li, H. Zhou, X. Wang, X. Wu, Y. Wang, W. Chen, W. Zhang, A highly selective electrochemical sensor for nifedipine based on layer-by-layer assembly films from polyaniline and multiwalled carbon nanotube, *J. Appl. Polym. Sci.* 133 (2016) 1–9.
- [169] M.D.H. Wirzal, A.R.M. Yusoff, J. Zima, J. Berek, Voltammetric Determination of Nifedipine at a Hanging Mercury Drop Electrode and a Mercury Meniscus Modified Silver Amalgam Electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.* 10 (2015) 4571–4584.
- [170] M. Baghayeri, M. Namadchian, H. Karimi-Maleh, H. Beitollahi, Determination of nifedipine using nanostructured electrochemical sensor based on simple synthesis of Ag nanoparticles at the surface of glassy carbon electrode: Application to the analysis of some real samples, *J. Electroanal. Chem.* 697 (2013) 53–59.
- [171] Q. He, J. Liu, X. Liu, G. Li, D. Chen, P. Deng, J. Liang, A promising sensing platform toward dopamine using MnO₂ nanowires/electro-reduced graphene oxide composites, *Electrochim. Acta.* 296 (2019) 683–692.
- [172] Y. Wu, P. Deng, Y. Tian, F. Magesa, J. Liu, G. Li, Q. He, Construction of effective electrochemical sensor for the determination of quinoline yellow based on different morphologies of manganese dioxide functionalized graphene, *J. Food Compos. Anal.* 84 (2019) 103280.
- [173] Y. Wu, P. Deng, Y. Tian, Z. Ding, G. Li, J. Liu, Z. Zuberi, Q. He, Rapid recognition and determination of tryptophan by carbon nanotubes and molecularly imprinted polymer-modified glassy carbon electrode, *Bioelectrochemistry.* 131 (2020) 107393.
- [174] J.-M. Mermet, M. Otto, M. Valcárcel Cases, *Analytical chemistry : a modern approach to analytical science*, Wiley-VCH, 2004.
- [175] V. Ervithayasuporn, S. Chanmungkalakul, N. Churinthorn, T. Jaroentomeechai, S. Hanpravit, R. Sodkhomkhum, P. Kaewpijit, S. Kiatkamjornwong, Modifying interlayer space of montmorillonite with octakis(3-(1-methylimidazolium)propyl) octasilsesquioxane chloride, *Appl. Clay Sci.* 171 (2019) 6–13.
- [176] J. Tan, D. Ma, X. Sun, S. Feng, C. Zhang, Synthesis and characterization of an octaimidazolium-based polyhedral oligomeric silsesquioxanes ionic liquid by an ion-exchange reaction, *Dalt. Trans.* 42 (2013) 4337–4339.
- [177] I. Saldan, Y. Semenyuk, I. Marchuk, O. Reshetnyak, Chemical synthesis and application of palladium nanoparticles, *J. Mater. Sci.* 50 (2015) 2337–2354.
- [178] W.S. Hummers, R.E. Offeman, Preparation of Graphitic Oxide, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 1339.
- [179] D.C. Marcano, D. V. Kosynkin, J.M. Berlin, A. Sinitskii, Z. Sun, A. Slesarev, L.B. Alemany, W. Lu, J.M. Tour, Improved synthesis of graphene oxide, *ACS Nano.* 4 (2010) 4806–4814.
- [180] D.C. Marcano, D. V Kosynkin, J.M. Berlin, A. Sinitskii, Z. Sun, A.S. Slesarev, L.B.

- Aleman, W. Lu, J.M. Tour, Correction to: Improved Synthesis of Graphene Oxide, *ACS Nano*. 12 (2018) 2078.
- [181] C. Zhao, J. Li, Z. Jiang, C. Chen, Measurement of the infinite dilution diffusion coefficients of small molecule solvents in silicone rubber by inverse gas chromatography, *Eur. Polym. J.* 42 (2006) 615–624.
- [182] U. Dittmar, B.J. Hendan, U. Flörke, H.C. Marsmann, Funktionalisierte octa-(propylsilsesquioxane) (3- XC_3H_6) $_8$ (Si_8O_{12}) modellverbindungen für oberflächenmodifizierte kieselgele, *J. Organomet. Chem.* 489 (1995) 185–194.
- [183] B. Marciniak, M. Dutkiewicz, H. Maciejewski, M. Kubicki, New, effective method of synthesis and structural characterization of octakis(3-chloropropyl)octasilsesquioxane, *Organometallics*. 27 (2008) 793–794.
- [184] B.B. Koleva, T. Kolev, R.W. Seidel, T. Tsanev, H. Mayer-Figge, M. Spiteller, W.S. Sheldrick, Spectroscopic and structural elucidation of 4-dimethylaminopyridine and its hydrogensquarate, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 71 (2008) 695–702.
- [185] H. Primasova, P. Bigler, J. Furrer, *The DEPT Experiment and Some of Its Useful Variants*, 1st ed., Elsevier Ltd., 2017.
- [186] Y. Wang, F. Liu, X. Xue, Morphology and properties of UV-curing epoxy acrylate coatings modified with methacryl-POSS, *Prog. Org. Coatings*. 78 (2015) 404–410..
- [187] W. Wang, X. Sun, L. Huang, Y. Gao, J. Ban, L. Shen, J. Chen, Structure-property relationships in hybrid dental nanocomposite resins containing monofunctional and multifunctional polyhedral oligomeric silsesquioxanes, *Int. J. Nanomedicine*. 9 (2014) 841–852.
- [188] N.Z. Tomić, M.M. Vuksanović, V. Djokić, M. Mitrić, M.R. Simić, V. Pavlović, R.M. Jančić Heinemann, A.D. Marinković, Synthesis and characterization of nanocrystalline polyhedral oligo silsesquioxanes (POSS) with cross-linkable functionalities, *Polyhedron*. 171 (2019) 299–304.
- [189] S. Xia, Y. Yang, C. Lü, Quaternized POSS modified rGO-supported Pd nanoparticles as a highly efficient catalyst for reduction and Suzuki coupling reactions, *New J. Chem.* 43 (2019) 18601–18610.
- [190] H. Zou, Q.W. Li, Q.L. Wu, W.Q. Liang, X.H. Hou, L. Zhou, N. Liu, Z.Q. Wu, POSS-based starlike hybrid helical poly(phenyl isocyanide)s: Their synthesis, self-assembly, and enantioselective crystallization ability, *Polym. Chem.* 12 (2021) 3917–3924.
- [191] L.I. Elding, Palladium(II) halide complexes. I. Stabilities and spectra of palladium(II) chloro and bromo aqua complexes, *Inorganica Chim. Acta*. 6 (1972) 647–651.
- [192] D.S. Sheny, D. Philip, J. Mathew, Rapid green synthesis of palladium nanoparticles using the dried leaf of *Anacardium occidentale*, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 91 (2012) 35–38.
- [193] N. Jaiswal, I. Tiwari, Sulphur nanodots decorated graphene oxide nanocomposite for

- electrochemical determination of norepinephrine in presence and absence of 4-aminophenol, acetaminophen and tryptophan, *J. Electroanal. Chem.* 881 (2021) 114956.
- [194] H.L. Zhang, Y. Liu, G.S. Lai, A.M. Yu, Y.M. Huang, C.M. Jin, Calix[4]arene crown-4 ether modified glassy carbon electrode for electrochemical determination of norepinephrine, *Analyst.* 134 (2009) 2141–2146.
- [195] R.R. Ruffolon Jr., E.L. Yaden, J.E. Waddell, J.S. Ward, Receptor Interactions of Imidazolines, *Pharmacology.* 25 (1982) 187–201.
- [196] R. Álvarez-Diduk, A. Galano, Adrenaline and noradrenaline: Protectors against oxidative stress or molecular targets?, *J. Phys. Chem. B.* 119 (2015) 3479–3491.
- [197] R.J. Klingler, J.K. Kochi, Electron-transfer kinetics from cyclic voltammetry. Quantitative description of electrochemical reversibility, *J. Phys. Chem.* 85 (1981) 1731–1741.
- [198] A.J. Bard, M. Stratmann, Volume 3 - Instrumentation and electroanalytical chemistry, Vol. 3., Germany, 2003.
- [199] G.G. Gerent, A. Spinelli, Environmentally-friendly in situ plated bismuth-film electrode for the quantification of the endocrine disruptor parathion in skimmed milk, *J. Hazard. Mater.* 308 (2016) 157–163.
- [200] G.G. Gerent, A. Spinelli, Magnetite-platinum nanoparticles-modified glassy carbon electrode as electrochemical detector for nitrophenol isomers, *J. Hazard. Mater.* 330 (2017) 105–115.
- [201] F. de M. Morawski, B.B. Xavier, A.H. Virgili, K. dos S. Caetano, E.W. de Menezes, E.V. Benvenuti, T.M.H. Costa, L.T. Arenas, A novel electrochemical platform based on mesoporous silica/titania and gold nanoparticles for simultaneous determination of norepinephrine and dopamine, *Mater. Sci. Eng. C.* 120 (2021) 111646.
- [202] N.F. Atta, A. Galal, S.M. Azab, Electrochemical Determination of Neurotransmitters Using Gold Nanoparticles on Nafion/Carbon Paste Modified Electrode, *J. Electrochem. Soc.* 159 (2012) H765–H771.

APÊNDICE A – Conformação dos Orbitais de Fronteira da NIF e dHNIF

Fig. A1: Orbitais de fronteira da NIF, (A) HOMO-1, (B) HOMO, (C) LUMO, (D) LUMO+1.

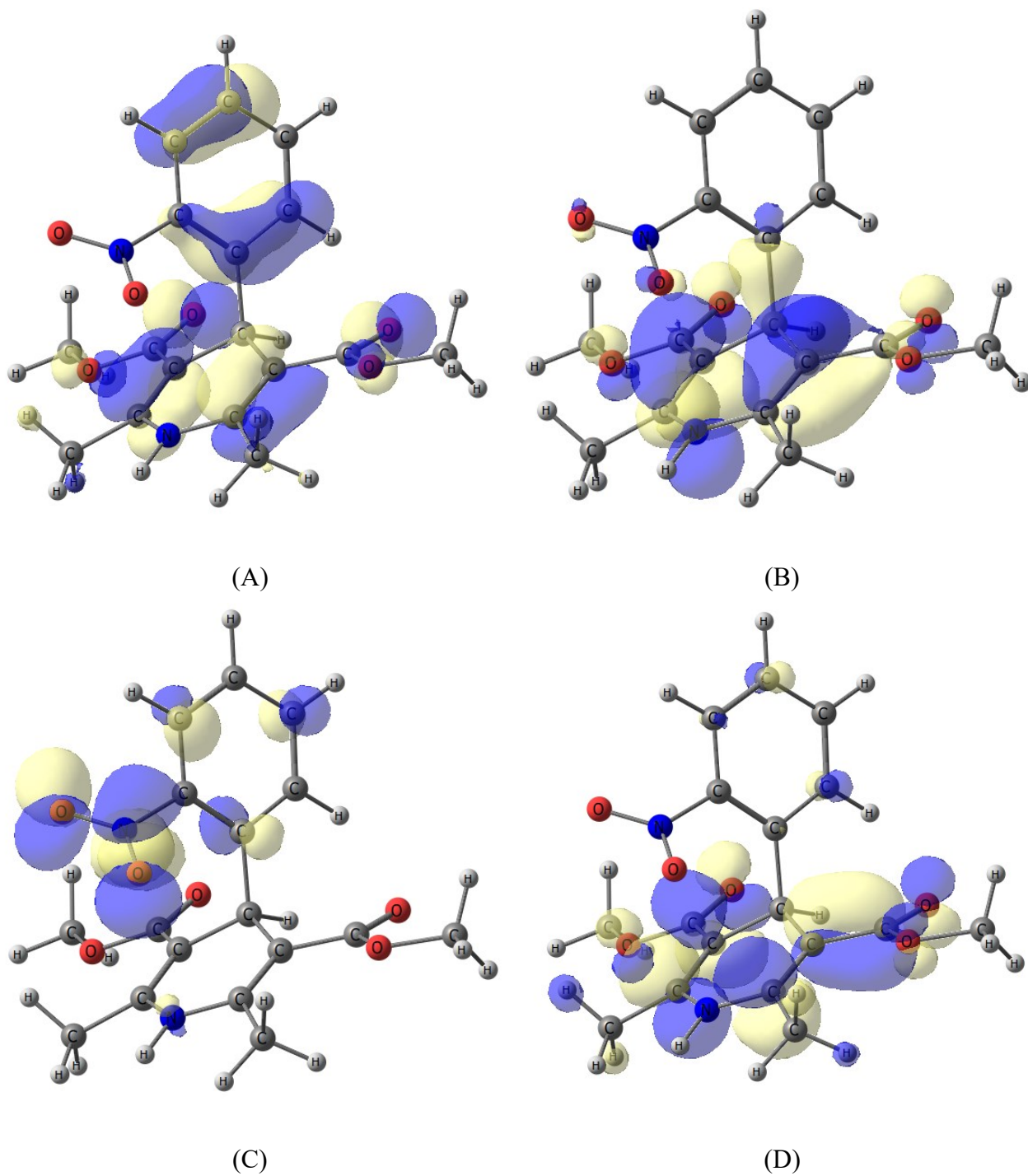
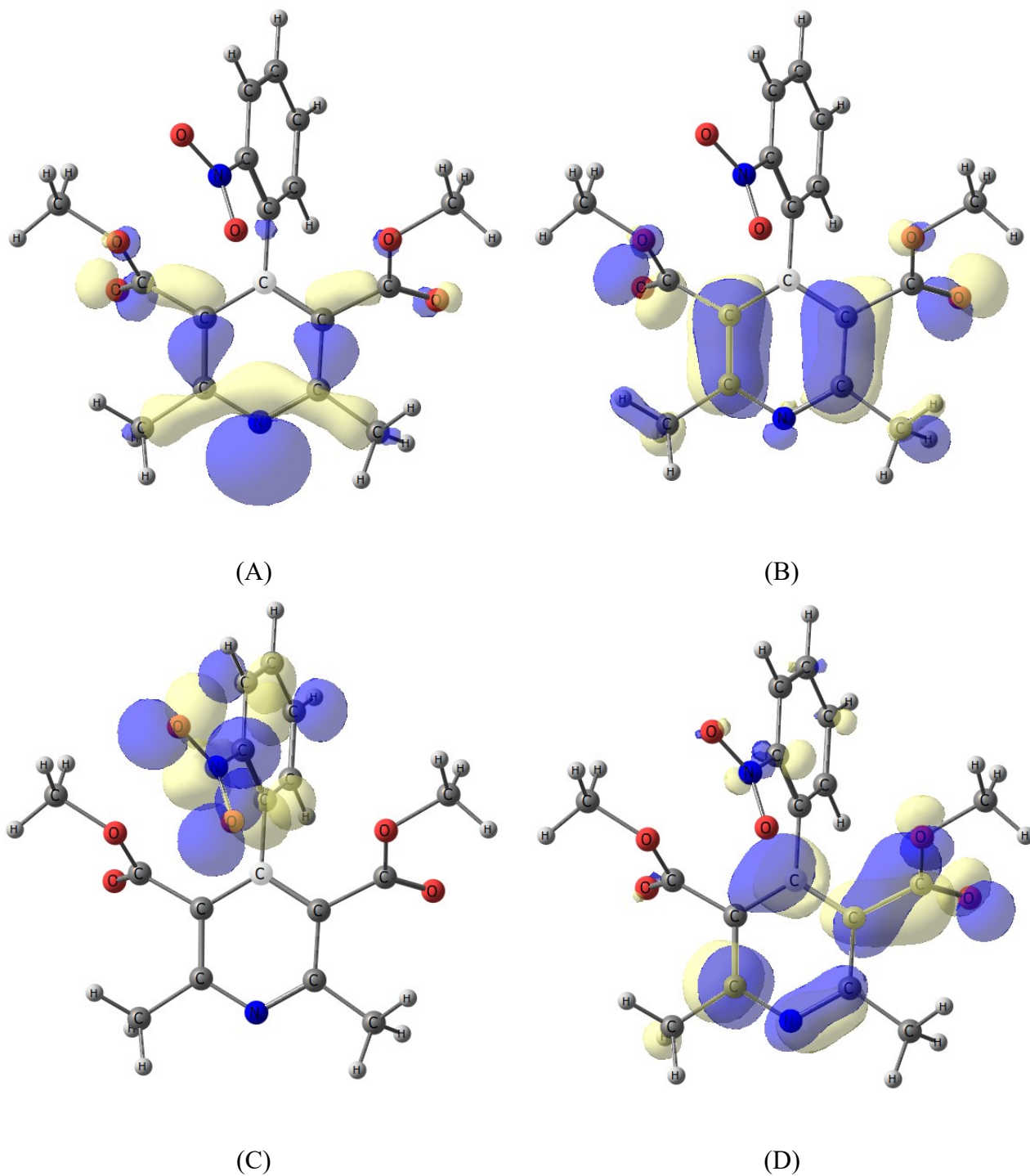


Fig. A2: Orbitais de fronteira da dHNIF, (A) HOMO-1, (B) HOMO, (C) LUMO, (D) LUMO+1.



APÊNDICE B – Mapas de Potencial Eletrostático da NIF e dHNIF

Fig. B1: Mapa de potencial eletrostático da NIF (vista traseira) (A), (vista lateral) (B), estado oxidado (vista frontal) (C), (vista lateral) (D), estado reduzido (vista traseira) (E), e (vista lateral) (F).

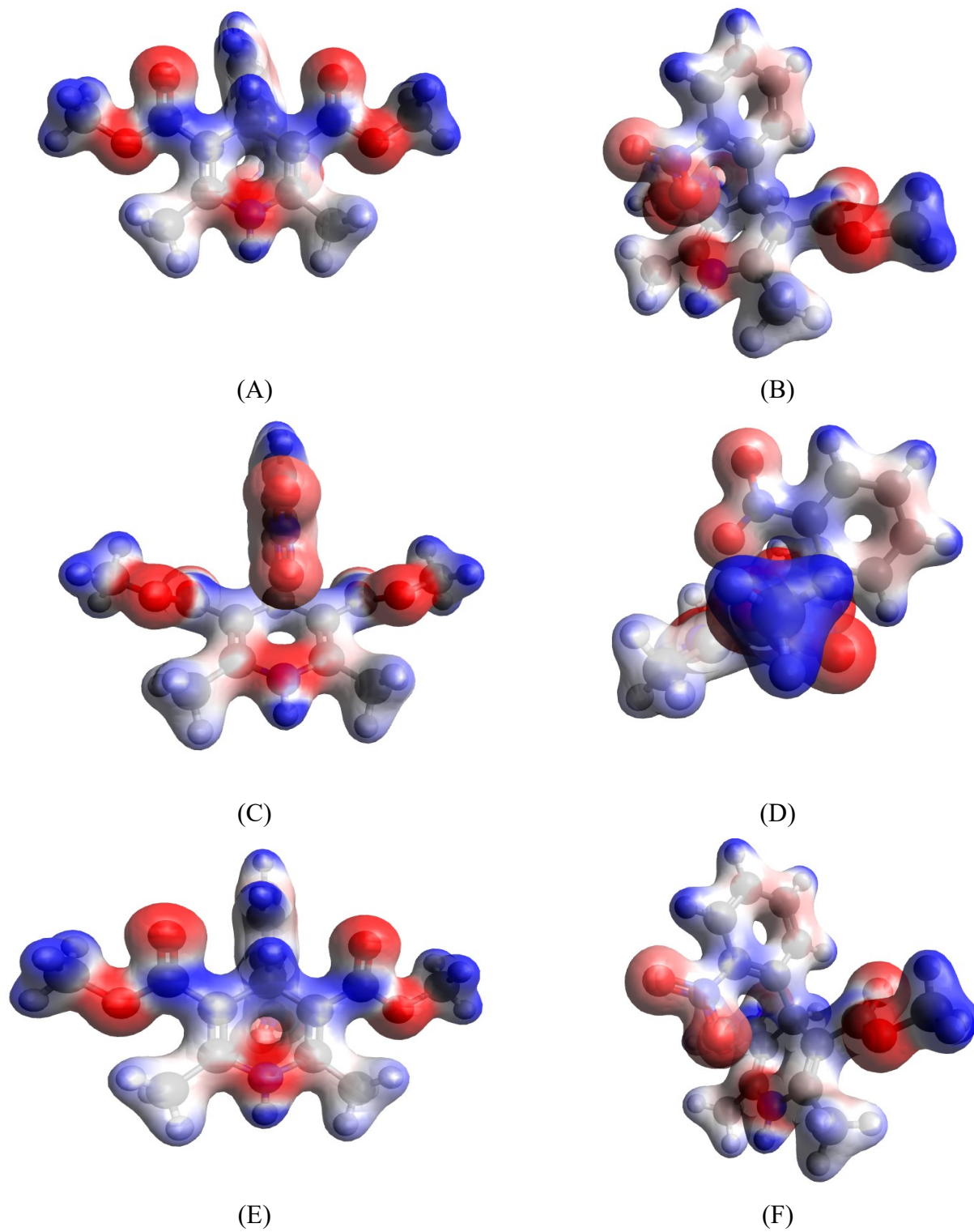
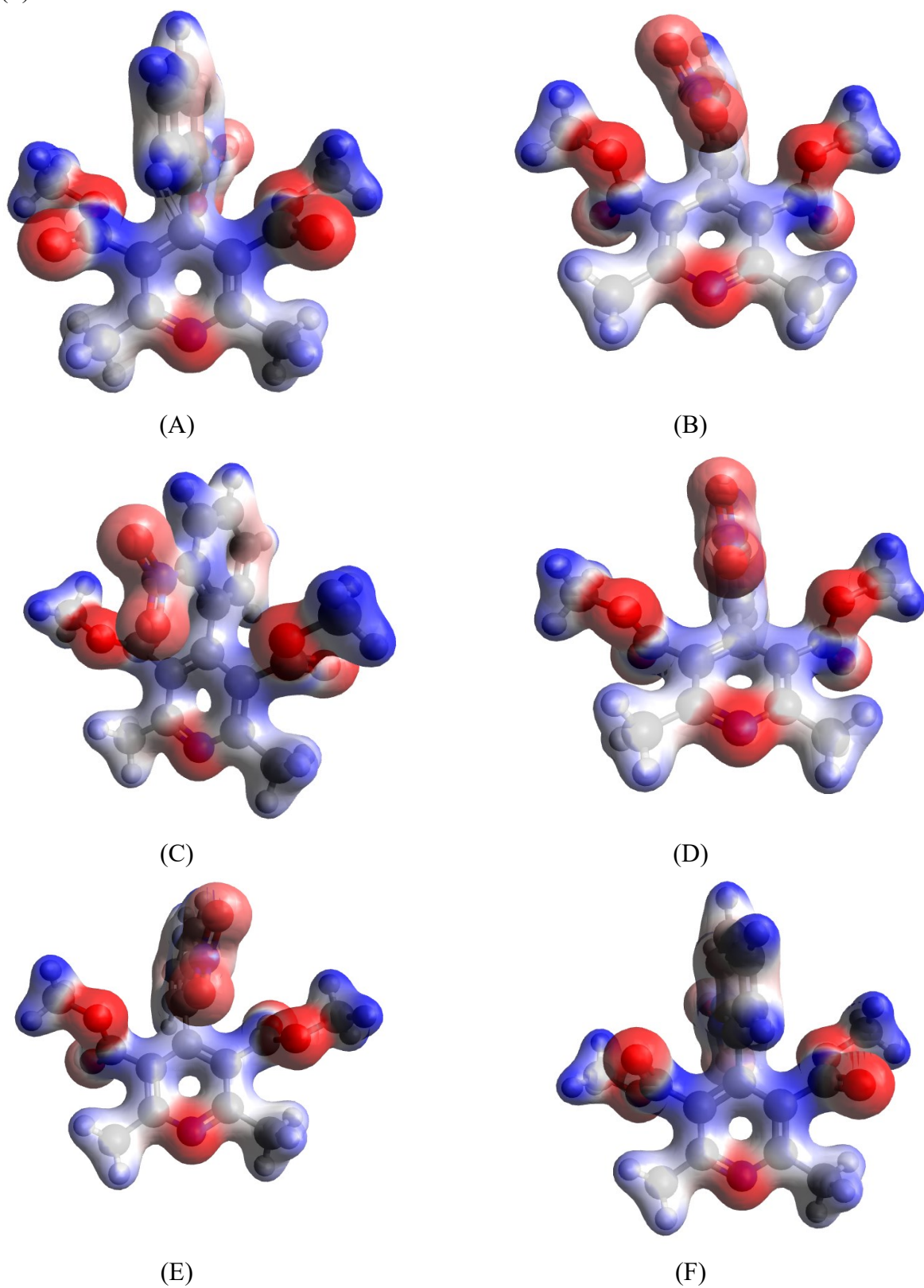


Fig. B2: Mapa de potencial eletrostático da dHNIF ((vista traseira) (A), (vista lateral) (B), estado oxidado (vista frontal) (C), (vista lateral) (D), estado reduzido (vista traseira) (E), e (vista lateral) (F).



APÊNDICE C – Mapas de Densidade de Spin da NIF e dHNIF

Fig. C1: Densidade de spin da NIF no estado oxidado (A), NIF no estado reduzido (B), dHNIF no estado oxidado (C) e dHNIF no estado reduzido (D).

