

Review

Ensaio analítico baseado em quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para a detecção de cianeto

Vanderléia Gava Marini, Lizandra Maria Zimmermann e Vanderlei Gageiro Machado*

Departamento de Química, Universidade Regional de Blumenau, CP 1507, Blumenau, SC, Brasil, 89010-971.

Received: 21 November 2009; revised: 14 March 2010; accepted: 05 April 2010.
Available online: 29 April 2010.

Analytical assays based on chromogenic and fluorogenic chemosensors for the detection of cyanide

ABSTRACT: Cyanide (CN^-) is an anion well-known for its toxicity, being a chemical agent often related to cases of homicide and suicide. Despite being responsible for the toxicity of many animals and plants, it is used in several industrial activities, with innumerable implications in terms of the environment. Due to its high toxicity, the maximum level of CN^- concentration allowed by the World Health Organization in potable water is $1.7 \mu\text{mol/L}$. This low concentration limit requires methods of visual detection and quantitative determination which are ever more sensitive, simple, reliable, and economical. Advancements in the field of chromogenic and fluorogenic chemosensors for anionic analytes have led to the development of several methodologies for the detection of CN^- . Therefore, this review aims to present the main strategies that have been used in the study of quantitative and naked-eye detection of CN^- by means of chromogenic and fluorogenic chemosensors. Aspects related to CN^- , such as its reactivity, toxicity, applications, and implications in different domains of knowledge, are presented. Recent work involving the development of chemosensors for CN^- based on acid-base reactions, chemodosimeters, chromoreactands, and competition assays is also described. In addition, recent studies that make use of nanotechnology to develop strategies for the detection of CN^- are also discussed, as well as the prospects envisioned in this field.

Keywords: cyanide; supramolecular analytical chemistry; chemosensors

Introdução

Nos últimos anos, uma larga variedade de quimiossensores, baseados na química

* Corresponding author. E-mail: gageiro@furb.br

supramolecular e em ferramentas nanotecnológicas, tem sido desenvolvida com o intuito de solucionar problemas analíticos ligados à detecção visual e quantitativa de diferentes espécies químicas com importância em diversas áreas, tais como em processos químicos, industriais, em ciências biomédicas e do meio ambiente [1–19]. A concepção de um quimiossensor para uma determinada espécie química a ser analisada fundamenta-se no estudo de uma unidade receptora adequada, ligada por meio de um espaçador, ou interagindo por meio do uso de alguma estratégia não-covalente, a uma unidade sinalizadora. Enquanto na unidade receptora ocorre o reconhecimento do analito-alvo, o sítio de sinalização é responsável pela detecção da espécie reconhecida. Se o sítio de sinalização é um grupo cromóforo, verifica-se que a complexação do analito à unidade receptora do quimiossensor perturba a unidade cromofórica, causando uma alteração no sinal óptico original, ou seja, uma mudança de coloração na solução. Essa mudança permite assim a detecção visual e mesmo quantitativa da espécie que se deseja analisar. Caso a unidade sinalizadora seja um fluoróforo, o analito, ao se ligar ao quimiossensor modificará a sua capacidade para fluorescer.

A utilização de estratégias analíticas para a detecção de analitos por meio de quimiossensores cromogênicos vem sendo extensivamente utilizada por causa da simplicidade, confiabilidade e do baixo custo da técnica empregada enquanto os quimiossensores fluorogênicos apresentam também a vantagem adicional de permitirem a detecção quantitativa de analitos em concentrações bastante reduzidas. Assim, a ampla variedade de estratégias que vem sendo investigada tem permitido a detecção de analitos em diferentes situações, tais como: (a) de intermediários-chave em processos catalíticos; (b) de poluentes ambientais; (c) de espécies biologicamente relevantes para seu monitoramento na corrente sanguínea; (d) na sinalização de eventos bioquímicos e para o acompanhamento de espécies em tempo real; e (e) no controle de qualidade de bebidas e de alimentos.

A área dos quimiossensores tem recebido uma influência muito forte da química supramolecular [20], que pode ser definida como a química dos sistemas informados [21, 22], e tem por base os estudos, inspirados em processos biológicos, que vêm sendo explorados sistematicamente desde o fim da década de sessenta sobre os complexos do tipo receptor-substrato. A área faz ainda bastante proveito de outra vertente supramolecular que tem interessado a muitos grupos de pesquisa na atualidade, que envolve a noção de que é possível a construção em escala molecular e nanométrica de dispositivos moleculares e supramoleculares que apresentam aptidão para executar uma série de funções. Assim, a síntese orgânica pode ser empregada como ferramenta para a formação de blocos de construção moleculares que encerram em sua estrutura a informação necessária para o exercício de várias funções integradas, as quais no presente caso envolvem não apenas o reconhecimento de uma espécie (ou mesmo o

reconhecimento simultâneo de várias espécies), como ainda, em seguida, a um evento de sinalização da(s) espécie(s) que se deseja(m) detectar. O enorme interesse atual por esse campo do conhecimento levou, recentemente, Anslyn a cunhar o termo “Química Analítica Supramolecular” [23], o qual abrangeria todo o corpo de conhecimento que envolve a pesquisa por dispositivos que interagem seletivamente com um determinado analito, simultaneamente à mudança em um sinal óptico (Figura 1).

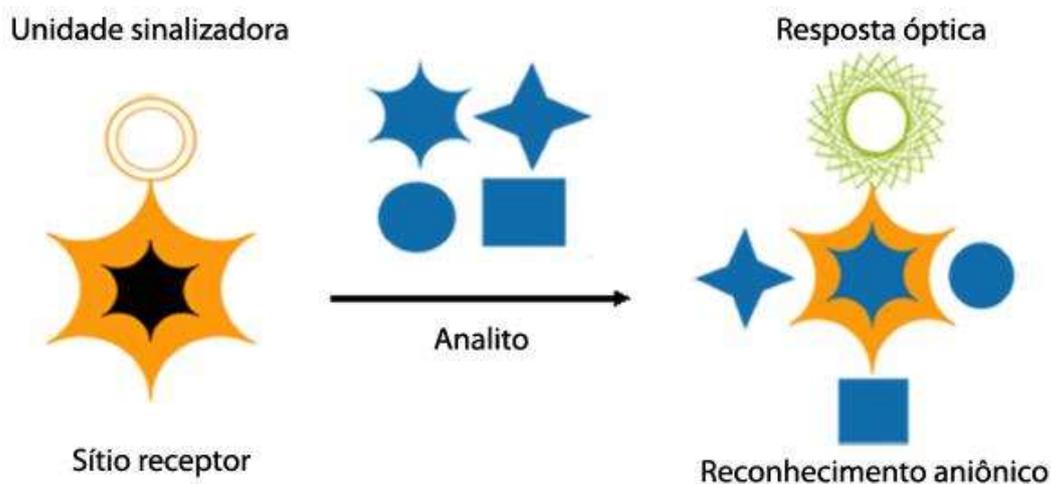


Figura 1—Representação geral para o funcionamento de um quimiossensor cromogênico ou fluorogênico.

Dentre os diversos analitos-alvo para os quais os métodos de análise fundamentados em quimiossensores têm sido planejados, merece destaque as espécies aniônicas, devido à sua importância para os mais diversos campos de conhecimento. A química do reconhecimento e detecção dos ânions começou a ser desenvolvida sistematicamente em anos recentes, muito tempo após os estudos pioneiros relativos aos estudos similares relacionados com os cátions. São diversas as razões que podem ser apontadas e todas elas remetem para a maior complexidade da química dos ânions, tais como a sua topologia mais complexa, pois diferentemente da maioria dos cátions comumente encontrados, os ânions podem apresentar as mais variadas geometrias. Muitas espécies aniônicas dependem do pH para existirem (por exemplo: HSO_4^- e SO_4^{2-} ; HCO_3^- e CO_3^{2-} ; H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} e PO_4^{3-}). Merece ser salientado que os receptores que vêm sendo classicamente planejados para os cátions não puderam ser empregados como receptores para os ânions, o que levou e tem levado os grupos de pesquisa da área a um esforço maior no planejamento de receptores adequados para as diferentes classes de ânions.

O íon cianeto (CN^-) é um ânion bastante reconhecido pela sua toxidez, a qual o

transformou em um agente químico bastante empregado pelos vilões em livros de literatura policial, além de compor o cenário de capítulos trágicos da História, tais como durante a Segunda Guerra Mundial, quando foi empregado nos assassinatos em campos de concentração. Encontra-se presente em muitos dramas pessoais, em casos de morte por homicídio e suicídio. A sua letalidade levou vários estados norte-americanos a adotá-lo para a execução de criminosos nas câmaras de gás. Além de ser responsável pela toxidez de muitas plantas e animais, ele é utilizado em inúmeras atividades industriais, naturalmente com inúmeras implicações ao meio ambiente.

Devido à alta toxicidade do CN^- , o limite de concentração permitido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de $1,7 \mu\text{mol/L}$ de CN^- no abastecimento de água potável [24]. Os baixos limites exigidos demandam métodos de detecção e determinação cada vez mais sensíveis. Desde a metade do século passado, têm sido propostos e testados muitos métodos analíticos para a determinação qualitativa e quantitativa de CN^- [24]. As desvantagens são os laboriosos pré-tratamentos das amostras, a utilização de condições especiais para a reação, bem como a baixa tolerância para a presença de outros ânions. Além disso, a maioria desses métodos é demorada e necessita de laboratórios bem equipados [24]. Os testes mais recentes para a detecção de CN^- usam a técnica da voltametria, fundamentada na reação que acontece no eletrodo, com a oxidação do mercúrio e a formação imediata de um íon solúvel. Assim, uma onda voltamétrica é obtida com uma corrente de difusão proporcional à concentração do CN^- [25]. Também já são conhecidos testes com respostas colorimétricas baseados em reações de CN^- na presença de formadores de quelatos para gerar, com ácido pícrico e em sistemas fechados para evitar erros por perdas de ácido cianídrico, um complexo colorido que pode ser medido espectrofotometricamente [26]. Mesmo aparelhos medidores de CN^- podem ser encontrados, tais como fotômetros eletrônicos, baseados em um método clássico da piridina-pirazolona disposto no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, pelo qual a reação entre o reagente e o CN^- produz uma coloração azul. A resposta óptica é então detectada por uma fotocélula e traduzida quantitativamente no visor, de modo prático e rápido, em concentrações dadas em mg/L [27]. No entanto, as pesquisas na área de detecção aniônica têm contribuído para o aprimoramento das técnicas de modo a se tornarem cada vez mais práticas, com um número reduzido de equipamentos, de mais baixo custo e confiáveis do ponto de vista analítico.

O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão das principais estratégias que vêm sendo utilizadas para a detecção visual e quantitativa de CN^- no campo dos quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos. Serão apresentados trabalhos recentes envolvendo a área dos quimiossensores baseados em reações do tipo ácido-base, quimiossímetros, cromorreagentes e em ensaios de competição. Estudos recentes

que façam uso da nanotecnologia para a montagem de estratégias de detecção para o ânion também serão abordados, assim como as perspectivas para a área. A seguir, serão traçadas considerações sobre aspectos do ânion CN^- , tais como a sua reatividade, toxidez, aplicações e implicações em diferentes áreas.

O cianeto: toxidez, ocorrência, aplicações e implicações

O ser humano, no seu dia-a-dia, está exposto a baixas concentrações de CN^- . A exposição a esse ânion, em baixas concentrações, pode acontecer pela ingestão de alimentos cianogênicos e pela inalação da fumaça do cigarro ou proveniente da queima de alguns plásticos [28]. Por exemplo, a concentração de CN^- no sangue total é aproximadamente 2,5 vezes maior, em média, nos fumantes do que em não-fumantes [29]. Os efeitos combinados do CN^- e do monóxido de carbono, formados em incêndios, contribuem para a hipóxia tecidual por diferentes mecanismos, sendo as principais causas de mortes em vítimas de incêndios [29]. Uma vez que a exposição ao CN^- é inevitável, muitos organismos vivos, incluindo o ser humano, desenvolveram vias metabólicas que lhes permitem fazer a desintoxicação dessa espécie química [29]. A eliminação do CN^- pode ocorrer pela sua detoxificação ao ser metabolizado no fígado, por meio da sua transformação em tiocianato, em presença da enzima rodanase. O tiocianato formado é menos tóxico, sendo eliminado por via renal com um tempo de meia-vida de eliminação de 2,5 dias em pacientes com função renal normal [28]. Outra via de menor metabolização envolve a ligação do CN^- à hidroxocobalamina para formação da cianocobalamina (vitamina B_{12}), que é excretada na urina. Pequenas quantidades de CN^- que ainda não foram metabolizadas podem ser excretadas pela respiração, urina e transpiração. O CN^- não metabolizado tem um odor de amêndoas amargas que às vezes é detectado no ar ou no conteúdo gástrico da vítima por envenenamento [29]. Esses mecanismos podem desintoxicar apenas quantidades pequenas de CN^- , 0,017 mg/kg do peso corporal médio por minuto [29].

A concentração de CN^- entre 0,5–3,5 mg/kg de massa corpórea é letal para os seres humanos dependendo fortemente da forma de exposição, absorção e distribuição. A sua absorção ocorre através dos pulmões, trato gastrointestinal e pela pele [24]. Com a exposição a concentrações elevadas de CN^- , ocorre hiperpnéia inicial (15 segundos após a exposição), devido ao efeito do CN^- sobre os órgãos quimiorreceptores, seguido de perda de consciência (30 segundos após a exposição). Esse quadro evolui para a apnéia (3–5 minutos após a exposição), cessação da atividade cardíaca (5–8 minutos após a exposição) e morte. Em exposição a baixas concentrações ou quantidades letais via oral ou percutânea, os efeitos são mais lentos para se desenvolver. Por exemplo, após a ingestão de uma dose letal de CN^- , o acidentado pode ter 15 a 30 minutos de tempo de sobrevivência durante o qual pode ser administrado um antídoto [29]. A razão

para a toxidez do CN^- se deve ao fato de que ele, ao ser absorvido, forma um complexo com os íons Fe^{3+} presentes no centro ativo da enzima citocromo-oxidase. A ligação do CN^- à enzima interrompe a cadeia de transporte de elétrons, o que interfere na capacidade dos tecidos para utilizar o oxigênio e, conseqüentemente, formar o trifosfato de adenosina (ATP) [28, 29]. Desse modo, o CN^- impede o bom funcionamento das mitocôndrias. Com a deficiência no mecanismo de utilização de oxigênio, as células são forçadas a recorrer ao metabolismo anaeróbico. O metabolismo aeróbico produz uma grande quantidade de ATP através da cadeia de transporte de elétrons, enquanto o metabolismo anaeróbico produz apenas uma pequena quantia, levando à redução da disponibilidade de ATP, resultando em disfunção celular e morte [29]. Assim, os tecidos com os mais elevados requisitos de oxigênio (cérebro, coração e pulmões) são os mais afetados pela intoxicação aguda [30]. O tratamento da intoxicação com o CN^- precisa ser rápido para ser eficaz. Ele é dirigido no sentido da reversão da ligação do ânion com a citocromo-oxidase com o uso de antídoto que contém nitrito de sódio, tiosulfato de sódio e nitrito de amila [28, 29], a fim de que a desintoxicação ocorra rapidamente.

O CN^- é amplamente utilizado em áreas industriais devido às suas excelentes propriedades químicas. Estima-se que anualmente sejam manufaturados mundialmente cerca de 2,6 milhões de toneladas de produtos à base de CN^- . Aproximadamente 20% da produção mundial de CN^- , ou seja, cerca de 0,6 milhões de toneladas, é utilizada na mineração. Cerca de 95% dessa parte da produção é empregada na lixiviação de ouro e prata [31]. No caso da mineração do ouro, o ânion forma um complexo estável com o metal, $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$, que é solúvel em água, de acordo com a reação representada a seguir (Eq. 1):



O ouro presente na solução pode assim ser recuperado por adsorção sobre carbono, atendendo às necessidades da metalurgia [30]. Os 5% restantes da parte empregada em mineração são utilizados em grande parte como agente depressor em operações de flotação, visando à separação de metais como cobre, chumbo, molibdênio e zinco.

A maior parte da produção mundial de CN^- , cerca de 80%, é utilizada na indústria de corantes, quelantes, tintas e pigmentos, indústrias de plásticos, fibras e detergentes, na produção de fármacos, pesticidas e herbicidas, galvanoplastia e como fumigante [29, 31].

A aplicação de CN^- na pesca, embora proibida na maioria dos países, devido aos graves impactos sobre o meio ambiente e os pescadores, ainda ocorre em muitos países [32], sendo usada para a captura de peixes vivos para serem colocados em aquários ornamentais e de restaurantes, por ser uma técnica simples e eficaz [33]. A utilização de

CN^- é extremamente destrutiva, uma vez que este íon envenena não apenas o peixe, como também todo o ecossistema dos recifes de corais. Assim, a pesca com CN^- provoca a destruição de milhares de hectares de recife de corais a cada ano [33] e, além das preocupações ambientais, essa prática também se encontra associada a um grave impacto sobre a saúde dos pescadores. Muitos deles têm sofrido de paralisia e/ou morreram em consequência dos seus esforços para perseguir peixes valiosos em águas profundas [32]. Considerando-se todas as implicações que cercam esse artifício ilegal utilizado para a pesca, os governos estão cada vez mais à procura de meios para fazer valer a legislação e regulamentar testes para a detecção de CN^- . É preciso ressaltar que a detecção do CN^- em peixes é bastante difícil, pois, uma vez incorporado pelo peixe, é rapidamente convertido em tiocianato e excretado. A meia-vida do CN^- é extremamente curta no metabolismo dos peixes. Assim, urge encontrar metodologias confiáveis e ultrasensíveis para a detecção de CN^- em peixes [33].

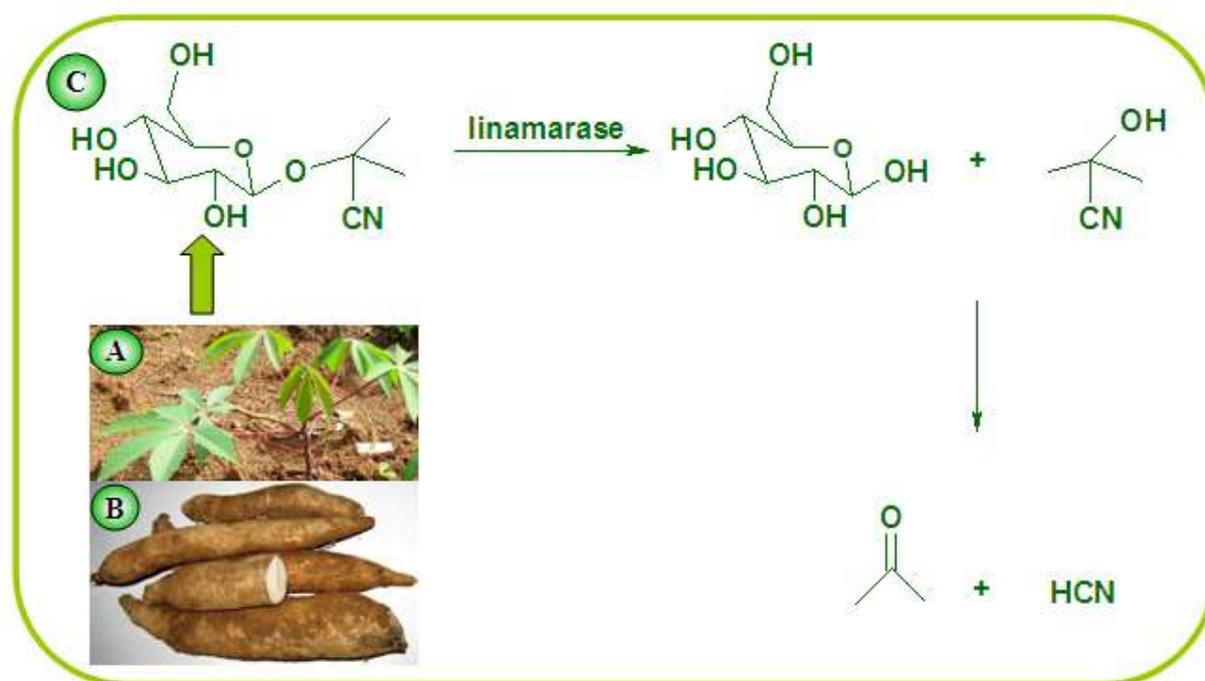


Figura 2 – Mandioca: (A) planta, (B) raízes e (C) representação esquemática para a rota de liberação do CN^- por meio da hidrólise dos glicosídeos cianogênicos presentes nas raízes.

Outro grande problema de intoxicação por CN^- está no consumo de alimentos com concentrações elevadas desse ânion. Mais de 2000 espécies têm sido demonstradas serem cianogênicas [34]. A mandioca é provavelmente a mais conhecida das plantas cianogênicas em razão de sua ampla distribuição em países tropicais, sendo o nome dado a uma planta do gênero *Manihot* largamente conhecida por apresentar raízes comestíveis [24, 35–38]. Os glicosídeos cianogênicos (linamarina e lotaustralina) presentes nos tecidos da planta, ao sofrerem hidrólise por ação enzimática da linamarase endógena ou

microbiana, liberam o ácido cianídrico [24, 39], conforme mostrado na Figura 2.

Na sua forma bruta, pode atingir concentrações de CN^- acima de 100 mg/kg [40]. As diversas variedades da planta dividem-se, de acordo com o teor de CN^- , em *M. utilissima* (aipim) e em *M. esculenta* (mandioca brava). Enquanto o aipim, por apresentar muito baixos teores de CN^- é consumido cozido ou frito, a mandioca brava é imprópria para ser consumida diretamente, podendo atingir concentrações de CN^- acima de 100 mg/kg [40] e deve ser processada a fim de remover das raízes o HCN fixado na forma de cianidrina. O seu beneficiamento leva a uma variedade importante de produtos, tais como o álcool combustível, a farinha, o polvilho, a tapioca e a fécula. A mandioca representa um alimento de importância fundamental para mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma fonte de calorias por excelência. A mandioca também tem um excelente potencial como alimento para o gado, na indústria farmacêutica e na indústria química, na produção de materiais têxteis, madeira compensada, papel e cerveja, entre outros produtos [24, 41]. Segundo dados de 2008, o Brasil produz cerca de 26 milhões de toneladas de mandioca por ano, sendo o segundo produtor mundial, atrás da Nigéria [36]. As famílias brasileiras com faixa de renda de menos de um salário mínimo despendem em torno de 10% da despesa anual em alimentação no consumo de mandioca e seus derivados, dado esse que vem a ratificar a importância do produto para as classes de renda mais baixa [40]. Na África subsaariana, a falta de recursos para a saúde e a alimentação, a baixa escolaridade e a falta de informações em geral levam a um quadro em que a mandioca e seus derivados são os principais alimentos, fazendo com que a maioria dos problemas de saúde seja fortemente relacionada com o seu consumo [39]. As conseqüências das intoxicações por glicosídeos cianogênicos são diversas. Uma delas atinge o sistema nervoso e é chamada de neuropatia atáxica tropical (NAT), sendo observada em certas áreas da Nigéria e Tanzânia. Essa síndrome é representada por uma mielopatia, atrofia óptica bilateral, surdez bilateral e polineuropatia. Acompanhando a NAT podem ocorrer a doença de Parkinson, degeneração cerebelar, psicoses e demência [34]. Outro grande problema que é ocasionado pela intoxicação grave pelo CN^- são os surtos de uma paralisia debilitante e irreversível dos membros inferiores em crianças e em mulheres na idade fértil, que recebe a denominação de Konzo. Além disso, alguns indivíduos afetados ocasionalmente podem queixar-se de visão desfocada e, em alguns casos extremos pode sobrevir a morte [42, 43]. Esses problemas são mais observados nas regiões da África onde se concentram populações mais expostas ao CN^- veiculado pelos alimentos e com níveis sócio-econômicos mais baixos, principalmente com os grupos humanos que enfrentam quadros de desnutrição [39]. Por outro lado, nos países da América Latina, onde há grande consumo de mandioca para a alimentação humana e animal, a situação é muito diferente e mesmo nas regiões em que ocorrem bolsões de desnutrição os casos

comprovados de intoxicação por consumo de mandioca e seus derivados são raros e a sua comprovação é discutível [39].

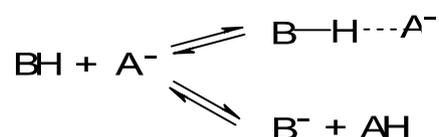
A mandioca brava precisa ser tratada por meio de uma série de etapas que envolvem o seu cozimento em água, imersão em água por longo tempo e secagem, justamente para remover o seu caráter tóxico. Realizado o procedimento, uma quantidade impressionante de resíduos é gerada, a chamada manipueira, que é um líquido de cor amarelada com alto teor de CN^- [24, 37]. Estima-se que cerca de 250 L de manipueira são gerados para cada tonelada de mandioca processada [24]. O despejo da manipueira nos rios representa um fator de poluição preocupante pela sua toxidez, levando à intoxicação de seres humanos e à morte de peixes e outros seres vivos. Assim, o desenvolvimento de metodologias simples e confiáveis de análise de CN^- ganha importantes contornos, sendo fundamental para a detecção visual e quantitativa de CN^- : (a) na raiz da mandioca, para verificar de forma simples, sem testes dispendiosos, se a mesma trata-se da mandioca mansa ou brava; (b) nos alimentos processados, tais como a farinha e a fécula, para avaliar se os alimentos produzidos são seguros para serem consumidos; e (c) na avaliação do teor de CN^- na manipueira a fim de dar um tratamento correto à mesma e também para utilizá-la de forma mais adequada, considerando-se que ela é bastante promissora, por exemplo, como inseticida, praguicida, fertilizante, na produção de vinagre, tijolos e sabão.

Normalmente, os níveis de CN^- em fontes naturais de água são insignificantes, mas o tratamento inadequado de efluentes pode representar uma fonte importante de contaminação. Assim, mais de 30 grandes emissões acidentais de efluentes contendo CN^- foram relatadas em todo o mundo desde 1975, representando uma ameaça para o meio ambiente [31, 44, 45]. No Brasil, podem ser relatados os problemas de poluição: (a) da baía de Babitonga, localizada próxima ao pólo industrial em Joinville (SC), onde indústrias de galvanoplastia descartaram efluentes com elevados teores de metais pesados e CN^- ; (b) do córrego de Jacu (MG), que foi contaminado pela lavra da Serra Luís Soares e (c) a geração de 9,0 toneladas/dia de lama contendo CN^- e metais pesados de cerca de 300 indústrias de galvanoplastia na cidade de Limeira (SP) [31].

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

Uma importante classe de quimiossensores para o reconhecimento e detecção seletiva de ânions é baseada em interações por ligações de hidrogênio (LH) entre a unidade receptora no quimiossensor e a espécie aniônica [18, 24]. Esses quimiossensores apresentam em sua estrutura grupos doadores de prótons como OH, NH e SH, com os quais os ânions podem interagir fortemente, por transferência completa de próton, ou mais fracamente, por meio de LH, conforme ilustrado por Bioichi et al.

(Esquema 1) [46]. Em ambas as situações, a interação quimiossensor-ânion provoca mudanças de coloração ou de fluorescência que sinalizam a presença do analito. Essa estratégia de detecção faz uso das observações feitas por Steiner [47] de que os processos envolvendo LH podem ser interpretados como processos de transferência de próton incipientes e que para LH fortes essas reações encontram-se em um estado muito avançado. Considerando-se que os ânions apresentam diferentes basicidades, é razoável supor que cada ânion vá interagir de forma diferente com o quimiossensor, levando a respostas ópticas diferenciadas. É comum que nesses processos ocorra transferência de próton em duas etapas distintas, sendo que na primeira etapa ocorre a interação por LH do quimiossensor com o ânion e a partir de um segundo equivalente do ânion obtém-se a desprotonação da unidade de sinalização, constituindo a segunda etapa do processo, sendo que nesse caso são formadas espécies do tipo $[AHA]^-$, cuja formação e estabilidade têm sido relatadas por meio de estudos teóricos [48].

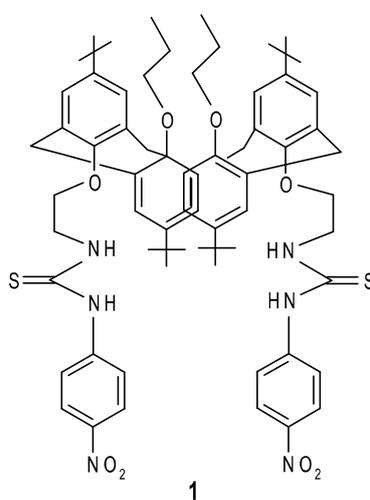


Esquema 1

Muitos dos quimiossensores para o CN^- estudados até o presente momento fazem uso de interações quimiossensor-ânion por meio de LH e, como consequência, apresentam seletividade pequena em relação a outros ânions [49]. A fim de que a seletividade seja atingida faz-se necessário que se considere a capacidade diferenciada do CN^- para interagir com o quimiossensor planejado em comparação com outros ânions, tais como sua basicidade, a sua maciez e a sua energia de hidratação. Além disso, modificações estruturais podem ser feitas no quimiossensor com o objetivo de modificar a sua acidez, o que sem dúvida alterará a sua capacidade para interagir com os ânions.

Babu et al. [50] sintetizaram o composto **1**, baseado no calix[4]areno, apresentando em sua estrutura um sítio de reconhecimento composto por quatro grupos tiouréia doadores de elétrons e dois grupos aceitadores de elétrons do tipo *p*-nitrofenil como unidades sinalizadoras. A presença dos grupos aceitadores de elétrons aumenta a acidez dos prótons nas tiouréias e, conseqüentemente, aumenta a interação com o ânion através de LH. Foi mostrado que as soluções do composto **1** em tetraidrofurano apresentam uma banda com λ_{max} em 343 nm. Quando a solução foi tratada com CN^- , apareceu uma nova banda apresentando um λ_{max} igual a 476 nm, o que corresponde ao aparecimento de uma coloração vermelha na solução. Do mesmo modo, uma nova banda apresentando $\lambda_{\text{max}} = 443$ nm foi observada no caso do ânion AcO^- , levando a solução a

apresentar uma coloração amarela. Isso indica que os ânions CN^- e AcO^- interagiram com o quimiossensor **1** de modo diferente. A capacidade de ligação de **1** com esses ânions foi investigada por meio de titulações do quimiossensor com cada ânion e acompanhando-se pela técnica de UV-vis. Com a adição do CN^- sobre a solução de **1**, o máximo de absorção em 343 nm diminuiu e surgiu uma nova banda com máximo em 476 nm, com um ponto isobéstico em 403 nm. Quando o CN^- entra em contato com o composto **1**, ocorre transferência intermolecular de próton do nitrogênio da tiouréia para o ânion. Já para o AcO^- , ao entrar em contato com o composto **1** ocorre somente formação de LH. A estequiometria pelo método de variação contínua confirma a formação de LH do complexo **1**: AcO^- , obtendo-se uma estequiometria 1:2. Com adição de água ao sistema, o quimiossensor torna-se seletivo para o CN^- [50].

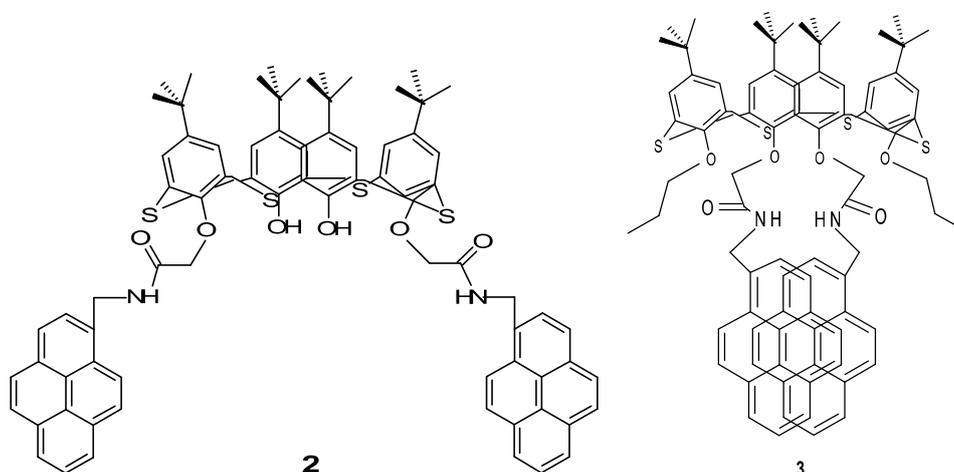


Em outro trabalho, os quimiossensores fluorogênicos **2** e **3** foram sintetizados com base no tiocalix[4]areno possuindo na estrutura o pireno como fluoróforo. Todos os experimentos foram feitos usando-se soluções dos quimiossensores em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, v/v), para as quais foram acrescentados diferentes cátions e ânions. Dentre os vários analitos estudados, os sistemas foram capazes de detectar seletivamente o Cu^{2+} e o CN^- . Assim, os compostos **2** e **3** podem ser considerados quimiossensores fluorogênicos com potencial bifuncional para Cu^{2+} e CN^- [51].

Recentemente, foi demonstrado que os corantes **4a-6a** são coloridos em acetonitrila e mediante protonação as soluções tornam-se incolores para os corantes **5a** e **6a** e amarelo-pálido para a solução do corante **4a** [52]. O quimiossensor **5b** diante de uma série de ânions apresentou mudança de coloração para CN^- , F^- e com menor extensão para H_2PO_4^- . Para os quimiossensores cromogênicos **4b** e **6b**, somente o CN^- e F^- foram responsáveis pelo reaparecimento da cor original dentre vários ânions estudados. A maior eficiência de **4b** e **6b** se deve à sua menor acidez.

O planejamento de quimiossensores para ânions, incluindo F^- e CN^- , geralmente

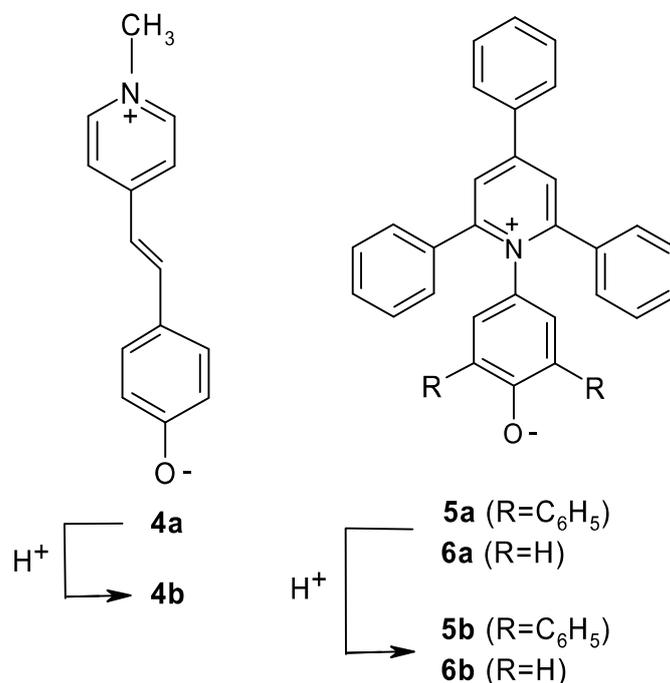
apresentam resposta qualitativa muito semelhante para os dois ânions. É conhecido que o F^- , o $H_2PO_4^-$ e o AcO^- apresentam altas energias de hidratação ($\Delta G^0_{hidr} = -465$ kJ/mol para o F^- e $H_2PO_4^-$ e $\Delta G^0_{hidr} = -365$ kJ/mol para o acetato), enquanto o CN^- apresenta um menor valor de energia de hidratação ($\Delta G^0_{hidr} = -295$ kJ/mol) [53, 54]. Assim, a seletividade pode ser atingida aumentando-se a polaridade do meio com adições de água ao sistema, pois se pode esperar que ânions como o F^- , o AcO^- e o $H_2PO_4^-$ tenham uma maior redução no seu potencial nucleofílico ou de basicidade comparado com o CN^- em um meio de maior polaridade. Assim, com a adição de pequenas quantidades de água às soluções dos compostos **4b–6b**, conseguiu-se atingir a seletividade para o ânion CN^- em relação aos outros ânions também detectados em acetonitrila, devido à forte solvatação preferencial do F^- e $H_2PO_4^-$ pela água através de LH, que os impede de atuar eficientemente como bases [52].



Os compostos **4b–6b** também foram estudados em triclorometano com a mesma série de ânions [55]. No entanto, a mudança no microambiente de solvatação das espécies com o uso de um solvente fracamente doador de LH modifica o perfil das titulações. Isso se deve ao fato de que os grupos piridínico e fenólico dos compostos na sua forma protonada tornam-se menos solvatados pelo solvente. Os sistemas ficam coloridos diante da adição de CN^- e F^- para os compostos **4b–6b** e com $H_2PO_4^-$ para a solução contendo o composto **5b** e com menor intensidade na solução do composto **6b**, sugerindo dessa forma que **4b** é menos ácido do que os piridíniofenolatos protonados **5b** e **6b**. Isso pode estar relacionado com o fato da merocianina **4a** e os piridíniofenolatos **5a** e **6a** serem estruturalmente diferentes, embora com os mesmos grupos doadores e aceitadores de elétrons em sua estrutura. Em um solvente como o triclorometano, o papel da estrutura da base conjugada é fundamental, a fim de promover a estabilização da carga negativa sobre o grupo fenolato [55].

O sistema em triclorometano foi ainda utilizado para avaliar se um dos compostos (**4b–6b**) apresentaria viabilidade para a detecção de CN^- em meio aquoso [55]. O

composto **6b** foi o que melhor atendeu às exigências para um quimiossensor funcionar em sistema bifásico ($\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$). O conjunto foi capaz de detectar seletivamente CN^- em meio aquoso.



O composto 2,4-dinitrodifenilamina (**7**) foi estudado em DMSO na presença de vários ânions [56]. Entre os vários ânions estudados, ocorre mudança de cor para F^- , CN^- , AcO^- e H_2PO_4^- . Somente os quatro ânions básicos foram capazes de desprotonar o quimiossensor, causando o reaparecimento da banda original em 498 nm, sendo que para uma mesma concentração dos ânions o F^- provocou o retorno total da banda na forma desprotonada do corante. Um efeito semelhante ocorre com o CN^- , mas com uma pequena diminuição no efeito máximo de absorbância, seguido pelo AcO^- e depois pelo H_2PO_4^- . Com adição de 4,3% de água ao meio, atingiu-se seletividade alta para o CN^- , entre os quatro ânions, como pode ser visto na Figura 3 [56].

Sun et al. sintetizaram uma série de seis nitroanilidas (**8–13**), modificando a posição dos grupos elétron-retiradores [49]. Realizou-se o estudo do composto **8** em diferentes misturas DMSO: H_2O [9:1, 8:2, 7:3, 6:4 e 1:1 (v/v)]. Para a mistura DMSO: H_2O 9:1, o composto **8** apresenta uma banda de absorção com máximo em 441 nm para os ânions CN^- , F^- e AcO^- . A maior seletividade para o CN^- só é atingida com a solução de **8** em DMSO: H_2O 1:1. Isso indica que a seletividade para o CN^- é muito influenciada pela água. Em DMSO: H_2O (1:1), ânions como o F^- e AcO^- interagem através de LH com a água e essa solvatação leva a uma diminuição da sua capacidade para atuarem como bases. Já o CN^- tem uma capacidade relativamente fraca para formar LH comparado ao F^- e AcO^- e uma forte capacidade nucleofílica. A fim de obter o

conhecimento sobre o efeito de grupos substituintes sobre a interação e seletividade para o CN^- , estudos foram feitos utilizando-se os compostos **9–12** em sistema DMSO:H₂O (1:1). De forma semelhante ao observado anteriormente para **8**, uma alta seletividade ocorreu para CN^- . No entanto, constantes de ligação de menor magnitude foram obtidas para as amidas **9–12** na presença de CN^- em comparação com **8**, indicando uma pobre sensibilidade destes compostos para o CN^- . Para o composto **13** não houve mudança espectral diante dos ânions estudados [49].

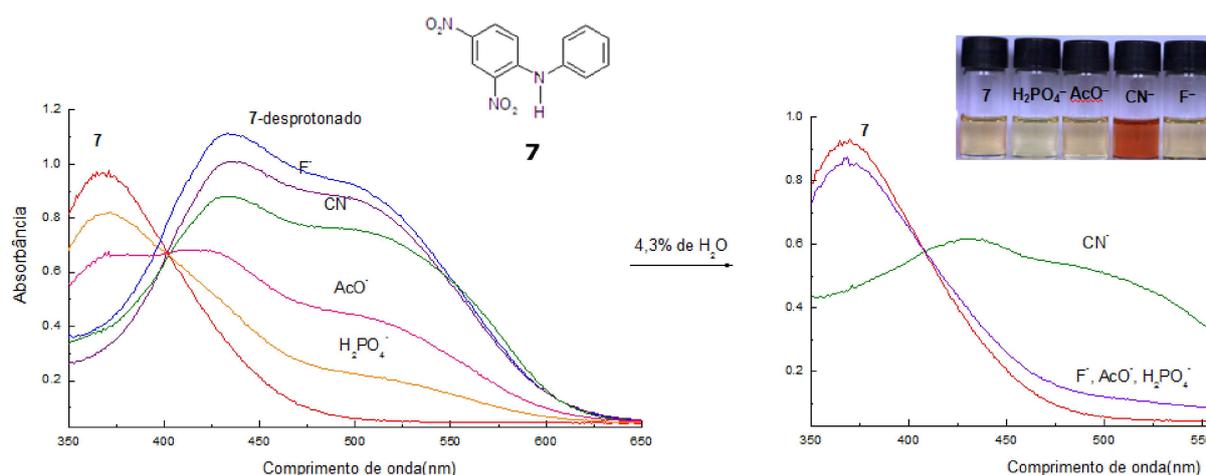
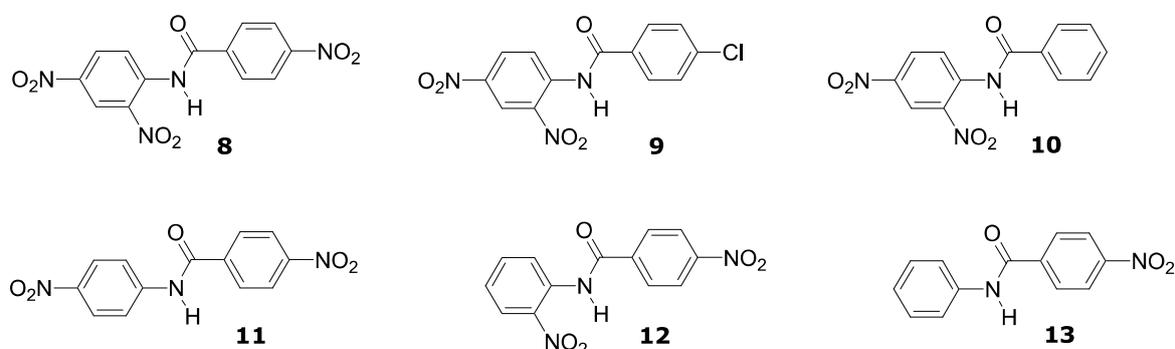
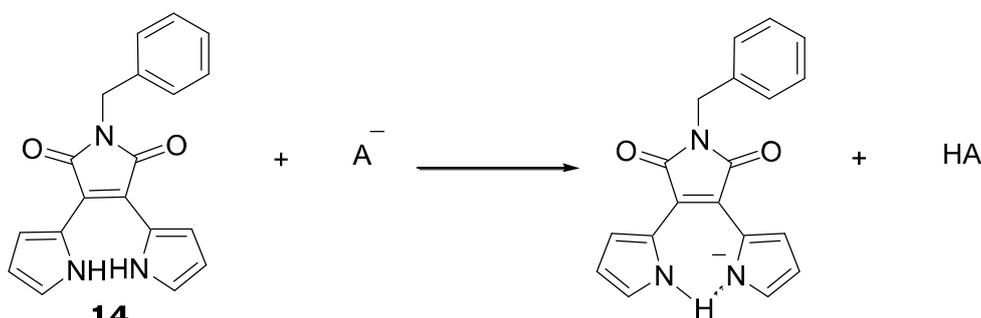


Figura 3 – Conjunto de espectros no UV-vis do composto **7** com a adição dos ânions em DMSO e com 4,3% de água.



Lin et al. sintetizaram o quimiossensor **14**, que apresenta dois grupos pirróis, a fim de examinar o efeito da estrutura do quimiossensor sobre a capacidade para detectar espécies aniônicas [57]. O composto **14** apresenta três grandes bandas de absorção na região de 250–550 nm. A transição eletrônica que ocorre em uma faixa de energia mais baixa, entre 455 e 520 nm, é do tipo $n\text{-}\pi^*$, apresentando transferência de carga significativa. A transição eletrônica de HOMO para LUMO ocorre devido à presença dos grupos doadores de elétrons (pirróis) e aceptores de elétrons (carbonilas da maleimida). Ao mesmo tempo, verifica-se que **14** é fluorescente com um máximo de intensidade de emissão de fluorescência em 646 nm e um rendimento quântico (ϕ) de

7%. No espectro de emissão de **14**, a intensidade da banda em 646 nm diminuiu gradualmente com o aumento da concentração do ânion F^- . Na presença de 25 equivalentes de F^- , a intensidade de emissão de **14** reduz para <10% do valor inicial. Na presença de CN^- , a solução do composto **14** apresentou uma mudança de cor de vermelha para azul, muito semelhante ao observado para o F^- . A banda de absorção no λ_{max} em 580 nm aumentou junto com a diminuição no λ_{max} em 516 nm. A banda de emissão de fluorescência em 646 nm foi efetivamente extinta pelo CN^- . A forte basicidade dos ânions F^- e CN^- levou à abstração de um próton do grupo NH pirrólico em **14**, com formação de um monoânion estabilizado por LH intramolecular (Esquema 2) [57].



Esquema 2

Um aspecto comum aos quimiossensores cromogênicos baseados em estratégias do tipo ácido-base está relacionado ao fato de que a estrutura do composto pode ser alterada para modificar a sua acidez a fim de que ânions mais básicos possam ser reconhecidos e detectados. É importante ainda observar que os efeitos observados com esses sistemas não estão limitados a certo ânion, mas também podem ser causados por espécies agindo como bases suficientemente fortes, o que poderia ser considerado como sendo uma limitação no emprego desses sistemas [55].

Cromorreagentes e fluororreagentes para o CN^-

Uma estratégia que vem recebendo atenção nos últimos anos, para a detecção de CN^- , envolve o uso de cromo e fluororreagentes, os quais se baseiam em reações reversíveis do quimiossensor com o analito [58]. Dois princípios de transmissão óptica são observados nessa estratégia (Figura 4): **(A)** a ligação covalente reversível entre o cromorreagente e o analito aniônico provoca mudanças na deslocalização eletrônica do cromóforo e, conseqüentemente, alterações na coloração; **(B)** quando um grupo fluoróforo está ligado ao reagente por um espaçador, ocorre efeito de fluorescência mediante o bloqueio da transferência eletrônica fotoinduzida (TEF) [18, 58].

Uma grande parte dos cromo e fluororreagentes para a detecção seletiva de ânions, como o CN^- , envolve a formação de ligação covalente reversível entre um

ionóforo e um ânion. Kim et al. desenvolveram um sistema baseado na trifluoroacetofenona para a detecção de CN^- [59]. O sistema detecta o ânion pela formação de uma ligação covalente reversível, envolvendo a formação de um aduto entre o ânion e um ionóforo, que é estabilizado por uma LH intramolecular (Esquema 3) [59].

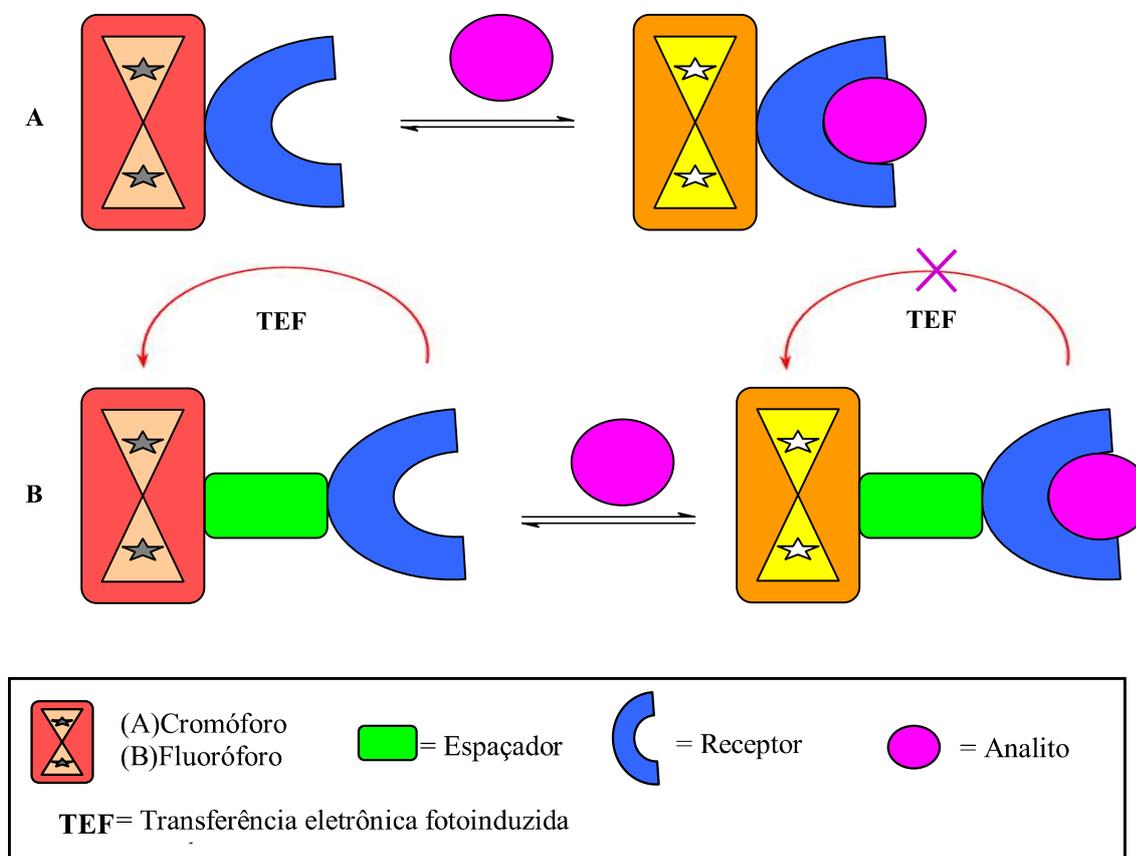
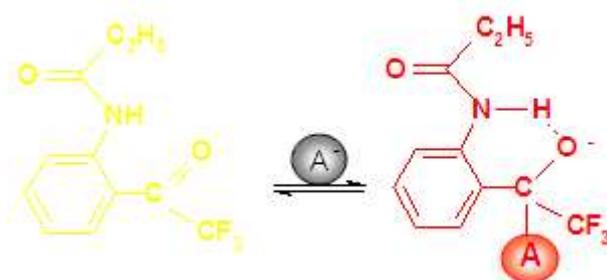


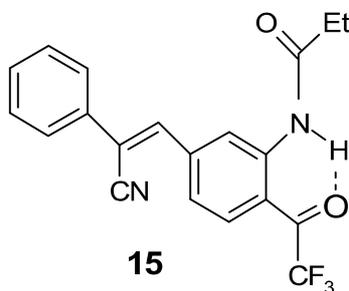
Figura 4– Representação esquemática para o funcionamento de **(A)** um cromorreagente e **(B)** um fluororreagente fundamentado no bloqueio da TEF se um analito é adicionado ao meio.



Esquema 3

Em outro trabalho do mesmo grupo de pesquisa, o quimiossensor **15** foi utilizado em acetonitrila, obtendo-se uma emissão de fluorescência com $\lambda_{\text{max}} = 476 \text{ nm}$ [60]. Com a adição de uma série de ânions, observou-se maior mudança na intensidade de fluorescência para o CN^- , seguido por AcO^- e F^- , com alteração espectral muito pequena para outros ânions. Assim, o quimiossensor **15** detecta ânions através de um processo

reversível envolvendo a formação de um aduto entre **15** e o ânion. A seletividade para o CN^- pode ser obtida usando-se um solvente doador de LH, nesse caso uma mistura metanol: H_2O (9:1). Como os ânions F^- e AcO^- têm uma grande capacidade para serem solvatados pelo meio doador de LH, a seletividade para o CN^- é facilmente atingida [60].



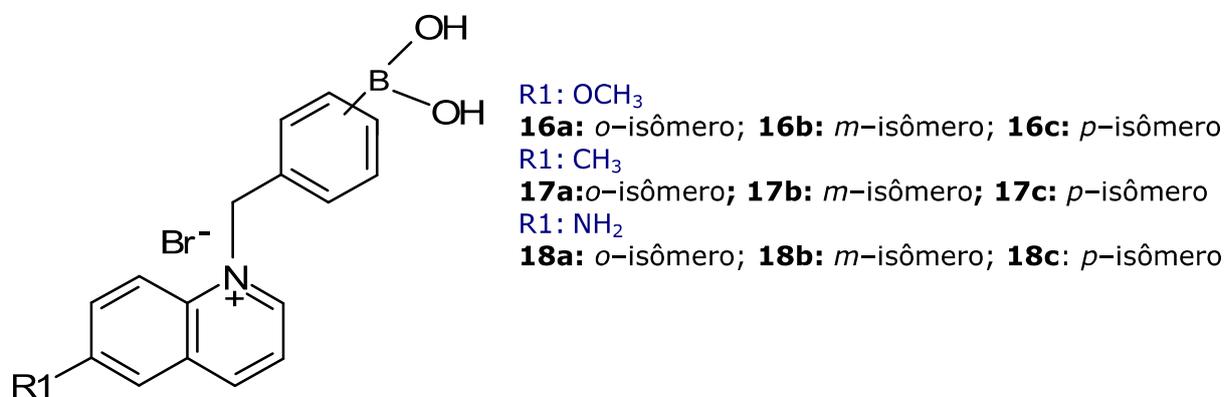
Os ácidos borônicos são unidades de reconhecimento eficientes, em especial para monossacarídeos e para o ânion CN^- [61, 62]. A capacidade do grupo ácido borônico de interagir com uma base, como o CN^- , envolve a formação de um complexo formado pela ligação covalente do ânion com o átomo de boro no ácido borônico. Muitos trabalhos têm utilizado ácidos borônicos como unidades de reconhecimento em quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para CN^- [61–64]. Badugu et al. estudaram uma série de compostos contendo o grupo ácido borônico para detecção de CN^- em sistemas aquosos, com sensibilidade para a detecção por fluorescência em concentrações nos níveis fisiologicamente letais ($< 20 \mu\text{mol/L}$). O quimiossensor planejado foi capaz de detectar o ânion na faixa de $1\text{--}30 \mu\text{mol/L}$, mesmo na presença de interferentes em meio aquoso. A funcionalidade do quimiossensor se explica pelo fato do CN^- complexar-se com moléculas derivadas de ácidos borônicos e essa complexação acarreta a diminuição da transferência de carga intramolecular que ocorre na unidade de sinalização fluorescente [63, 64].

O mesmo grupo de pesquisa estudou nove quimiossensores fluorogênicos para o CN^- contendo o ácido borônico em sua estrutura molecular. Todos os sistemas foram preparados em meio aquoso. Os quimiossensores **16a–c** foram excitados em 345 nm e com a adição de CN^- a um valor máximo de $100 \mu\text{mol/L}$ foi observado que a intensidade de emissão de fluorescência na região de 450 nm diminuiu. O isômero **16b** mostrou uma resposta muito mais forte para CN^- , com uma mudança de intensidade de emissão de fluorescência de 10 vezes com $20 \mu\text{mol/L}$ de CN^- . Essas respostas são muito encorajadoras e sugerem o uso desses isômeros para a detecção de CN^- em níveis fisiológicos. Além disso, **16b** pode encontrar aplicações para a detecção quantitativa de CN^- em vítimas de incêndio, onde os níveis desse analito excedem o limite de concentração letal de $20 \mu\text{mol/L}$.

Da mesma forma que os quimiossensores **16a–c**, os compostos **17a–c**

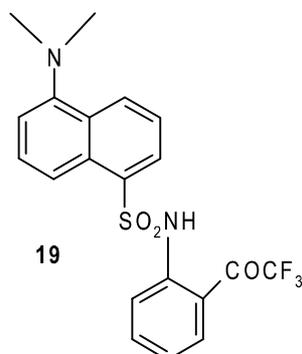
mostraram uma diminuição notável na intensidade de fluorescência com concentrações muito pequenas de CN^- . O composto **17b** mostra diminuição na intensidade de emissão de fluorescência em cerca de 12 vezes na presença de $30 \mu\text{mol/L}$ de CN^- , sendo ideal para o monitoramento de CN^- livre em níveis fisiológicos, com constantes de dissociação de 16,7, 16,9 e $15,9 \mu\text{mol/L}$ para **17a**, **17b** e **17c**, respectivamente. Curiosamente, a resposta óptica para **16b** com $75 \mu\text{mol/L}$ de CN^- é duas vezes melhor quando comparada com aquela obtida para o quimiossensor **17b**. O melhor resultado para **16b** pode ser atribuído à diferença na capacidade de doar elétrons entre os grupos metil e metoxi na posição seis do anel quinoléico e à carga eletrônica resultante no centro de nitrogênio quaternário heterocíclico. Isso também se reflete nos rendimentos quânticos dos quimiossensores, pois **16b** tem $\phi = 0,51$, enquanto o isômero **17b** apresenta $\phi = 0,025$.

Para o quimiossensor **18a**, com o aumento da concentração de CN^- a absorvância para a banda com máximo em 388 nm diminui, enquanto aumenta o valor da absorvância para a banda com máximo em 340 nm. Todos os três isômeros **18a-c** apresentaram respostas semelhantes para o CN^- [64]. Com o aumento da concentração do ânion, diminui a banda de emissão de fluorescência em 546 nm e ocorre um aumento na banda de emissão com máximo em 450 nm, que é atribuída à emissão do complexo quimiossensor: CN^- . Os quimiossensores **18a-c** podem ser utilizados para a determinação de CN^- em concentrações menores que $20 \mu\text{mol/L}$ [63, 64].



O quimiossensor **19** apresenta um grupo trifluoroacetil (TFA) como unidade receptora e um grupo dansil (5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfonil) como unidade sinalizadora [65]. Suas propriedades fotofísicas foram avaliadas em acetonitrila, exibindo uma emissão de fluorescência com máximo em 530 nm. A seletividade do quimiossensor foi examinada pela adição de diferentes ânions, tendo sido observado que o CN^- induziu um aumento na intensidade de fluorescência em cinco vezes em relação ao quimiossensor livre, o que ainda foi acompanhado de uma mudança hipsocrômica. Já para o AcO^- e F^- foi verificado um aumento na intensidade de fluorescência em um fator de duas vezes, com a mesma mudança hipsocrômica, enquanto o H_2PO_4^- produziu um

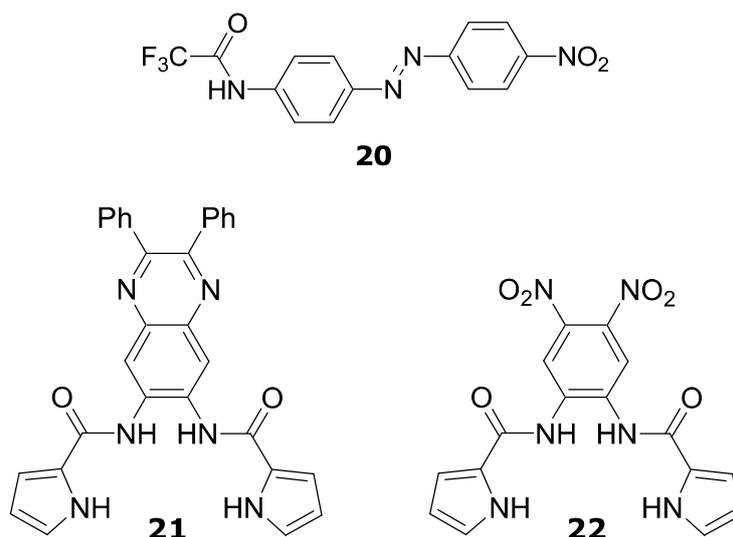
aumento muito pequeno na intensidade de fluorescência e outros ânions testados não produziram quaisquer mudanças espectrais. A fluorescência observada é atribuída à formação de um aduto receptor:ânion, estabilizado por LH intramolecular [65].



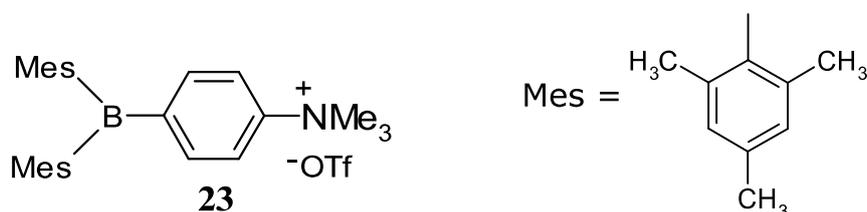
Niu et al. desenvolveram um quimiossensor cromogênico baseado no composto **20** [66]. A mudança de cor, em acetonitrila, foi possível pela adição dos ânions nucleofílicos CN^- , F^- , AcO^- , H_2PO_4^- e HSO_4^- , os quais atacam o carbono eletrofílico da carbonila. Para atingir a seletividade por CN^- , o sistema foi investigado em misturas de acetonitrila com água. Assim, respostas diferenciadas foram obtidas quando da adição de 2,5%, 7,5% e 10% de água. Em acetonitrila, cinco dos doze ânions testados (CN^- , F^- , AcO^- , H_2PO_4^- e HSO_4^-) provocaram mudança de cor no meio, de incolor para alaranjada. Com 2,5% de água a mudança de cor ocorreu somente para os sistemas contendo CN^- , F^- e AcO^- . Com 5% de água foi possível inibir a interferência de F^- e AcO^- e com 7,5 e 10% a seletividade para o CN^- se tornou ainda maior, mesmo com um excesso dos ânions que poderiam ser interferentes. A explicação está baseada na forte habilidade dos ânions F^- , AcO^- , H_2PO_4^- e HSO_4^- para estabelecerem LH com a água e, por isso, sofrerem uma redução significativa na atividade nucleofílica. Por outro lado, o CN^- manteve as constantes de ligação, relativamente altas, mesmo com 10% de água. Os resultados mostraram que o limite de detecção fica abaixo de $5 \mu\text{mol/L}$ quando o CN^- se encontra em misturas entre 2,5 e 5% de água em acetonitrila, evidenciando que o quimiossensor é seletivo e apresenta sensibilidade para detectar CN^- em meio aquoso [66].

A capacidade de **21** e **22** para complexar espécies aniônicas foi testada por meio das técnicas de UV-vis e de fluorescência em uma solução de acetonitrila:H₂O (9:1, v/v). Dentre 12 ânions testados para **21** e **22**, ocorreu resposta espectral apenas para o CN^- com uma mudança de coloração para o quimiossensor **21** de incolor para amarela e mudança de fluorescência de azul para verde. Para o composto **21**, com adição de CN^- , ocorreram três novas bandas em 299, 372 e 428 nm e três pontos isobésticos em 293, 360 e 391 nm indicando uma conversão completa em todo processo da titulação e o máximo de fluorescência de **21** mostrou um deslocamento batocrômico de 425 nm para 476 nm com um ponto isobéstico em 476 nm. Para o composto **22** a absorção espectral

com adição de CN^- surgiu em 465 nm. Através de estudos com análise pela técnica de Job para os compostos **21** e **22** constatou-se uma estequiometria quimiossensor:ânion do tipo 1:2. O composto **22** também foi estudado com adição de água à acetonitrila, sendo que a resposta colorimétrica para o CN^- persistiu até 50% de água. A seletividade superior para o CN^- em meio semi-aquoso é promissora para a detecção do ânion em amostras aquosas [66].



Uma solução do composto **23** foi preparada em $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ 60:40 (v/v) em pH 7, apresentando uma banda de absorção com máximo em 320 nm ($\epsilon_{320} = 9104 \text{ L/mol cm}$). Com a adição de diversos ânions, ocorreu a seletividade para o CN^- . A análise da curva de titulação indicou que a constante de ligação de **23** com CN^- foi igual a $(3,9 \pm 0,1) \times 10^8 \text{ L/mol}$. As propriedades incomuns da ligação do CN^- com **23** podem ser atribuídas aos efeitos coulômbicos favoráveis, que aumentam a acidez de Lewis do átomo de boro e levam ao fortalecimento da interação do quimiossensor com o CN^- [67].



Ahn et al. recentemente estudaram o quimiossensor **24a**, que usa um grupo 3,4-dinitrofenil como cromóforo e um grupo *o*-CATFA como receptor para o reconhecimento aniônico através de ligação covalente reversível [68]. Quando o composto **24a** foi tratado com CN^- em acetonitrila, apareceram duas novas bandas apresentando λ_{max} em 433 nm e 533 nm com mudança de cor de incolor para laranja. Já os ânions F^- , AcO^- e H_2PO_4^- apresentaram uma pequena absorção se comparados com o CN^- e com mudança

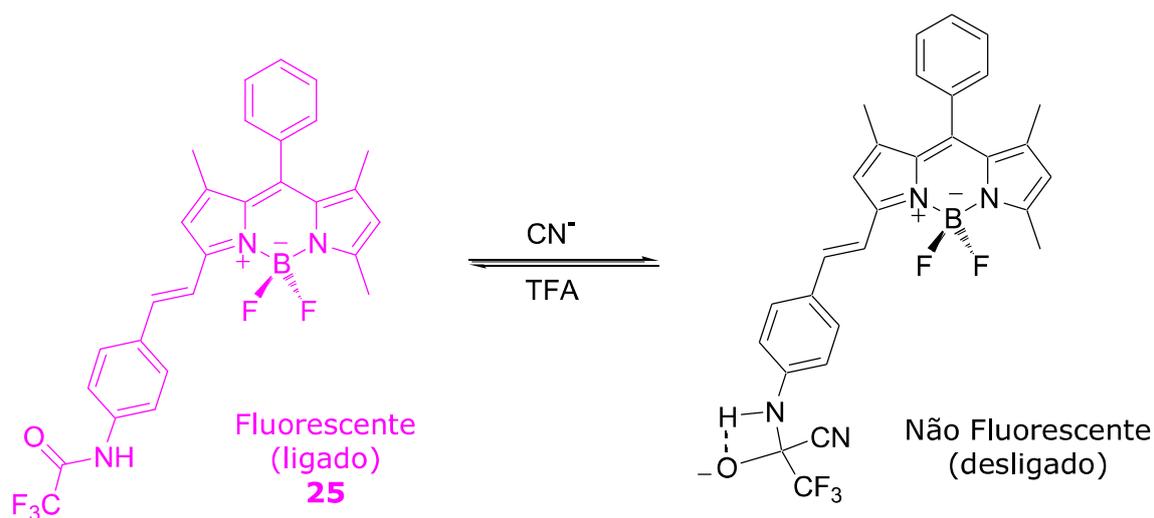
de cor para laranja e os ânions como HSO_4^- , SCN^- , Cl^- e Br^- não apresentaram qualquer alteração de cor. Um resultado mais interessante para a detecção do CN^- foi alcançado usando-se uma mistura de solventes $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10:1), sendo que nesse meio outros ânions concorrentes como F^- , AcO^- e H_2PO_4^- são completamente discriminados, pois formam fortes LH com o meio que os solvata, ficando, portanto, incapazes de formar o aduto correspondente. Já o CN^- , por ser um pobre aceitador de LH e apresentar forte afinidade com o carbono da carbonila do grupo TFA, resultou na mudança de coloração. A formação do aduto entre **24a** e cada um dos ânions foi acompanhada por espectroscopia de RMN de ^1H . Como esperado, o sinal referente ao aduto decresce na ordem $\text{CN}^- > \text{F}^- > \text{AcO}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^-$, que está de acordo com os resultados obtidos pelos espectros de absorção. A formação do aduto foi também verificada por espectrofotometria no infravermelho. Para obter os parâmetros termodinâmicos para o processo de ligação entre **24a** e as espécies aniônicas, foi realizada a titulação calorimétrica isotérmica. Os dados sugerem que todos os processos de ligação são regidos por mudança de entalpia favorável, acompanhados por menor variação de entropia, conforme a formação do aduto covalente nas mesmas condições. Os dados mostram uma estequiometria 1:1 para o CN^- . Para avaliar **24a** como quimiossensor cromogênico para o CN^- , foi realizada titulação na região do UV-vis em metanol: H_2O (10:1). O resultado mostrou que o limite de detecção de CN^- por **24a** foi estimado ser cerca de $3 \mu\text{mol/L}$. Uma modificação sintética foi efetuada ao se introduzir uma cadeia de poli(etilenoglicol), que é solúvel em solventes orgânicos usuais e também em água, à estrutura molecular do composto. Obteve-se assim o sistema polimérico **24b**, que também mostrou uma mudança significativa no espectro do UV-vis apenas para CN^- e mudança muito pequena para outros ânions em uma solução aquosa tamponada (pH 8,2, tampão Tris). Os resultados demonstraram seu potencial para ser aplicado no desenvolvimento de novos dispositivos ópticos para a detecção visual de CN^- [68].



Os boradiazaindacenos (BODIPY) são fluoróforos bem conhecidos pelos seus elevados rendimentos quânticos e grandes absorvidades molares, atraindo a atenção especialmente pelo seu potencial para a detecção de ânions [69]. Assim, muitos trabalhos têm sido desenvolvidos com derivados dos corantes BODIPY como unidades de detecção em quimiossensores cromogênicos e em especial fluorogênicos.

Akkaya et al. sintetizaram um quimiossensor cromo e fluorogênico derivado de

BODIPY para a detecção e seletividade do CN^- [69]. A adição desse ânion à solução do composto **25** em acetonitrila resultou na mudança de coloração com o aparecimento de uma banda com máximo de absorvância em 594 nm e uma diminuição na intensidade de emissão de fluorescência em 571 nm (Esquema 4). A emissão de fluorescência só foi restaurada pela adição do ácido trifluoroacético (TFA). A interação do quimiossensor com CN^- também foi demonstrada em uma matriz polimérica, representando uma nova estratégia para a detecção de CN^- em materiais poliméricos [69].



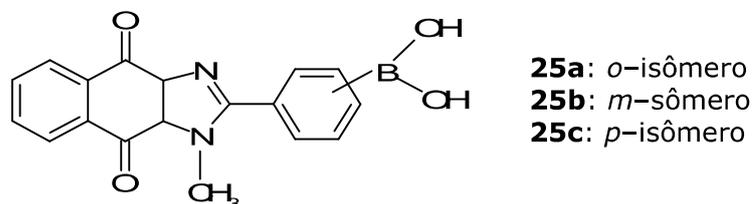
Esquema 4

A associação de uma naftoquinona, um sítio de sinalização, com um ácido borônico, por meio de um espaçador imidazólico, forneceu os isômeros **25a-c** [69]. Na mistura DMSO:H₂O (50% HEPES pH 7,4, em 0,1 mol/L de NaCl) os quimiossensores **25a-c** formaram uma solução amarela, com máximos de absorção em 338 e 387 nm. Além disso, todos os quimiossensores apresentaram luminescência característica com máximos de emissão diferentes em 562, 565 e 572 nm para os isômeros orto, meta e para, respectivamente. Com a adição de 500 equivalentes de uma série de ânions a cada um dos três compostos, foi observada uma banda de emissão de fluorescência com alta intensidade em 460 nm com a adição de CN^- para os quimiossensores **25b** e **25c**, enquanto o composto **25a** mostrou uma pequena resposta óptica na presença do CN^- . Os compostos **25a-c** também foram estudados em um sistema micelar com CTAB. Pela adição de 50 $\mu\text{mol/L}$ de uma série de ânions foi verificada a detecção de CN^- em baixas concentrações (50 $\mu\text{mol/L}$) para **25b** e **25c** [70].

Planejamento de quimiossensores para a detecção do CN^-

As possibilidades e estratégias para a detecção do CN^- vão se ampliando, considerando as vantagens e desvantagens de cada processo, sempre visando aperfeiçoar a condição de sensibilidade e seletividade. A ideia de um quimiossensor está baseada na combinação de um ânion altamente nucleofílico, tal como o CN^- , com

um sítio de ligação deficiente de elétrons em uma molécula ou sistema supramolecular, ocasionando uma reação química irreversível (Figura 5). Os fatores determinantes para o monitoramento de tal processo são as mudanças na coloração ou na emissão de fluorescência do sistema [5, 18].



Três tipos de quimiodosímetros podem ser estabelecidos conforme a interação do CN^- com o quimiossensor: (a) o ânion pode se ligar covalentemente ao quimiodosímetro, levando a uma variação na coloração ou na banda de emissão; (b) o ânion interage com o quimiodosímetro, catalisando uma reação química que conduz à variação espectral e (c) o ânion reage com o quimiodosímetro liberando um grupo de saída cromogênico ou fluorogênico [5, 18].

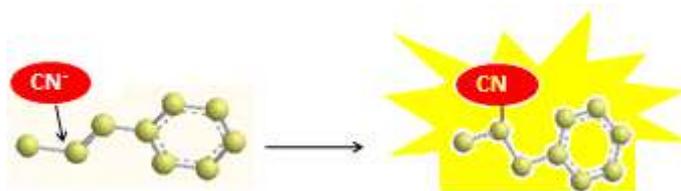


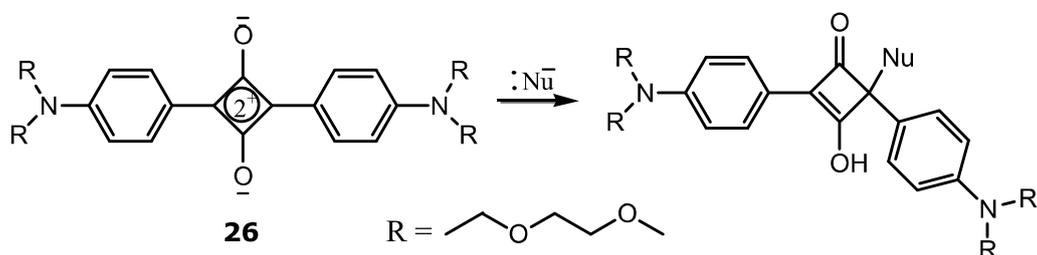
Figura 5. Modelo de um quimiodosímetro, pelo qual o CN^- ataca o quimiossensor formando uma ligação química irreversível, o que provoca mudanças espectrais.

A estratégia via reação química reduz substancialmente a competição em meio aquoso, constituindo-se em uma potencialidade para a detecção de ânions nesse meio. Além disso, apresenta vantagem em relação à seletividade, por envolver reações rápidas nas condições experimentais, produzindo respostas específicas de coloração ou fluorescência com um efeito cumulativo relacionado com a concentração do analito.

Os quimiodosímetros para a detecção de CN^- apresentados em trabalhos recentes estão baseados em estruturas derivadas de esquaraínas [71], sais de pirílio [72, 73], subftalocianinas [74], oxazinas [75], triazinas [65], rearranjo do grupo benzil [76], e outros quimiossensores que apresentam potencial para a transferência de próton intramolecular, estabilizando o composto que contém a ligação com CN^- [77–79], como é o caso de cumarinas com grupos salicilaldeído para o reconhecimento aniônico [78].

As esquaraínas agem seletivamente na detecção do CN^- , o que é explicado pela sua atuação nucleofílica diante de centros elétron-deficientes na estrutura do quimiossensor **26** (Esquema 5). O composto forma uma solução azul em acetonitrila, a

qual se torna incolor somente na presença de CN^- . Os demais ânions testados não modificaram a coloração do meio. O CN^- também deixa a solução incolor em sistema $\text{H}_2\text{O}:\text{acetonitrila}$ 80:20 v/v em pH 9,5, com um limite de detecção na faixa de 0,1 ppm [71].



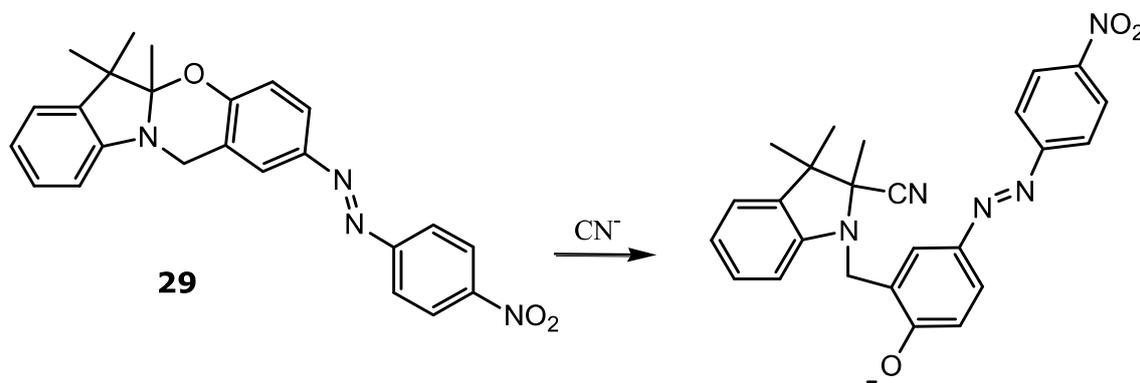
Esquema 5

O quimiossensor **27a-c** é um sal de pirílio que pode ser usado para a preparação de quimiodosímetros para a detecção de ânions com características nucleofílicas, devido à presença de um grupo aceitador de elétrons [73]. Em meio básico, o anel de pirílio rompe-se, dando origem a uma dicetona. Esse processo pode ser reversibilizado em meio ácido (Esquema 6) [72]. Por isso, resultados interessantes foram obtidos para CN^- , ânion de reconhecida nucleofilicidade, por meio de reação de adição nucleofílica a diferentes estruturas de sais de pirílio, inclusive com estruturas poliméricas (**27c**) em meio aquoso. O CN^- rompe o anel de pirílio, provocando mudança de coloração no meio [73].

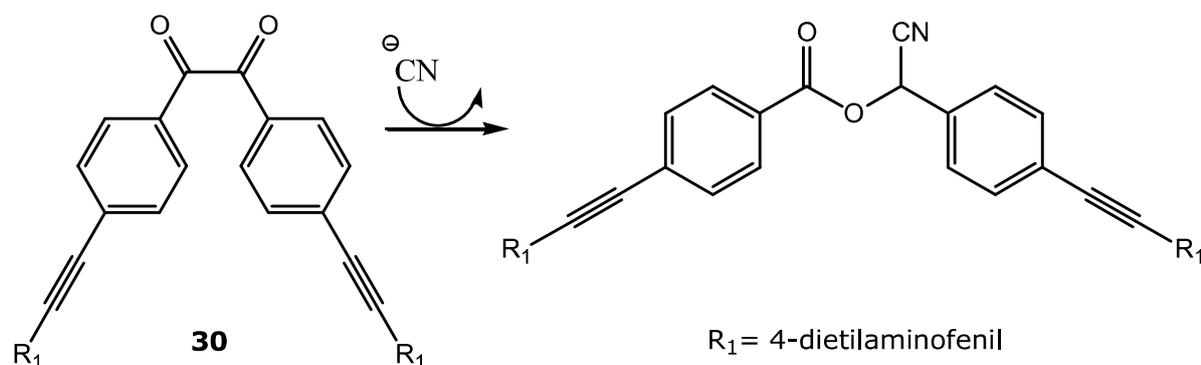
Os quimiossensores também podem detectar um maior número de ânions com características nucleofílicas semelhantes. É o caso do quimiossensor **28**, derivado de uma subftalcianina, que se mostrou capaz para detectar F^- , CN^- , H_2PO_4^- e o AcO^- em acetonitrila, deixando o meio incolor. Entretanto, a seletividade para o CN^- é atingida com adição de 1 a 5% de água. Em última análise, com 5% de água o sistema torna-se específico para o CN^- . Isso acontece porque as constantes de ligação são drasticamente reduzidas por efeito de solvatação por meio de LH, mesmo com pequenas quantidades de água, para os ânions F^- , H_2PO_4^- e AcO^- [74].

Considerando-se que muitos ânions apresentam funções de natureza química e biológica, principalmente em meios aquosos, é de fundamental importância o avanço no desenvolvimento de quimiossensores que atendam a essa necessidade. Assim, foram planejados ensaios em sistemas bifásicos usando-se o composto **29** em fase orgânica. O princípio de funcionamento desse quimiossensor é baseado no ataque do ânion CN^- , rompendo o anel oxazínico, dando origem a um produto solúvel em solvente orgânico que apresenta em sua estrutura molecular um grupo 4-nitrofenilazofenolato colorido (Esquema 7). O ânion, em fase aquosa na forma de NaCN , foi detectado quando

comparados [76].



Esquema 7

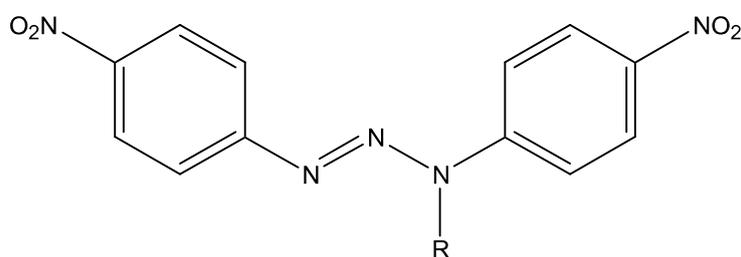


Esquema 8

Uma reação de substituição acíclica nucleofílica, envolvendo o composto **31** com ânions nucleofílicos, como o CN^- e F^- , fez o sistema em acetonitrila mudar de amarelo para púrpura intensa. Os ânions AcO^- e H_2PO_4^- também mudaram a coloração do meio, mas com menor intensidade. A explicação para o resultado obtido está fundamentada na afinidade dos ânions nucleofílicos pelo grupo *N*-acetil da triazina (**31**). A discriminação dos ânions F^- e CN^- foi alcançada usando-se uma mistura de solventes doadores de LH metanol: H_2O (10:1), sendo que nesse meio somente o CN^- provoca mudanças de coloração, uma vez que o F^- , o H_2PO_4^- e o AcO^- têm o seu potencial nucleofílico reduzido pelas interações que estabelecem com o meio [65].

Um grande avanço na detecção de CN^- está no desenvolvimento de quimiossensores do tipo desliga-liga ("off-on") que apresentam mudanças colorimétricas e de fluorescência em sistemas microfluídicos [77, 80]. Tais sistemas constituem-se em uma alternativa interessante para o monitoramento de processos químicos em células vivas. Há um crescente interesse no acompanhamento de reações químicas em

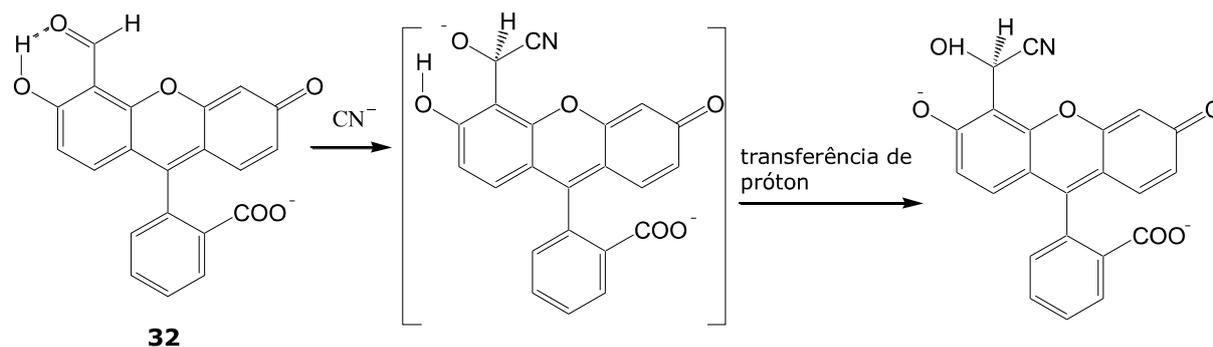
dispositivos microfluídicos, os quais apresentam um ou mais canais com dimensão inferior a 1 mm, de modo que se possa ter uma condição para fluxo laminar [77]. Dentre as vantagens na elaboração desses sistemas está o baixo consumo do fluido, um melhor controle dos processos, menor dispêndio de tempo e a elaboração de sistemas compactos e paralelos [77, 81]. Kwon et al. [77] discutem que um dos grandes desafios nos sistemas de fluxo laminar é a obtenção de uma mistura rápida e eficiente já que depende do lento processo de difusão molecular. Por isso, novos tipos de dispositivos para micromisturas têm sido desenvolvidos para aperfeiçoar os sistemas de microfluidos [81]. Essas técnicas reforçam a ideia do planejamento de microlaboratórios, também conhecidos como "laboratórios em um chip", muito em voga no meio científico da atualidade.



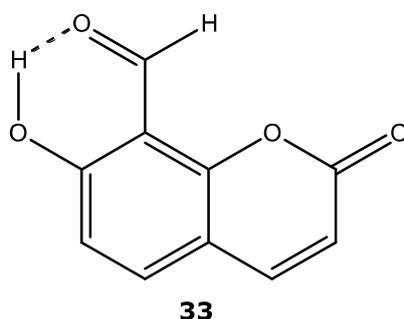
31 R = COCH₃

Uma proposta de plataforma microfluídica seletiva para o CN⁻ é apresentada baseando-se na resposta fluorescente do quimiodosímetro **32**. Vários ânions foram testados em acetonitrila:H₂O (9:1, v/v, HEPES, pH = 7,4) e constatou-se que somente o CN⁻ provocou um grande aumento na intensidade de fluorescência do composto **32**. Tal seletividade é explicada pela nucleofilicidade do CN⁻ para atacar o grupo aldeído no quimiossensor [77], uma vez que o grupo carbonila pode ser estabilizado por LH intramolecular pela hidroxila vizinha, conforme o Esquema 9.

O sistema foi analisado em meio aquoso e uma mudança na emissão em 500 nm do tipo desliga-liga foi observada. Além de o CN⁻ provocar uma resposta seletiva (fluorescência verde), também provocou mudanças de coloração no meio [77]. A aplicação para a obtenção de imagens em células vivas é resultado da pesquisa. Assim, uma linha de células humanas, os queratinócitos, HaCaT, foi incubada com 20 μmol/L do quimiossensor **32** por uma hora a 37 °C. Após a lavagem com solução salina tamponada (pH fisiológico) e tratamento com 20 μmol/L de NaCN observaram-se imagens de fluorescência, de contraste por interferência diferencial (DIC) e a fusão de ambas as técnicas de imagens. A resposta de fluorescência verde, obtida das imagens, foi resultado da interação do composto **32** com o CN⁻ presente nas células HaCaT. Sequencialmente, os estudos foram conduzidos em dispositivos microfluídicos, comprovando o potencial para a detecção de CN⁻ em células vivas [77].

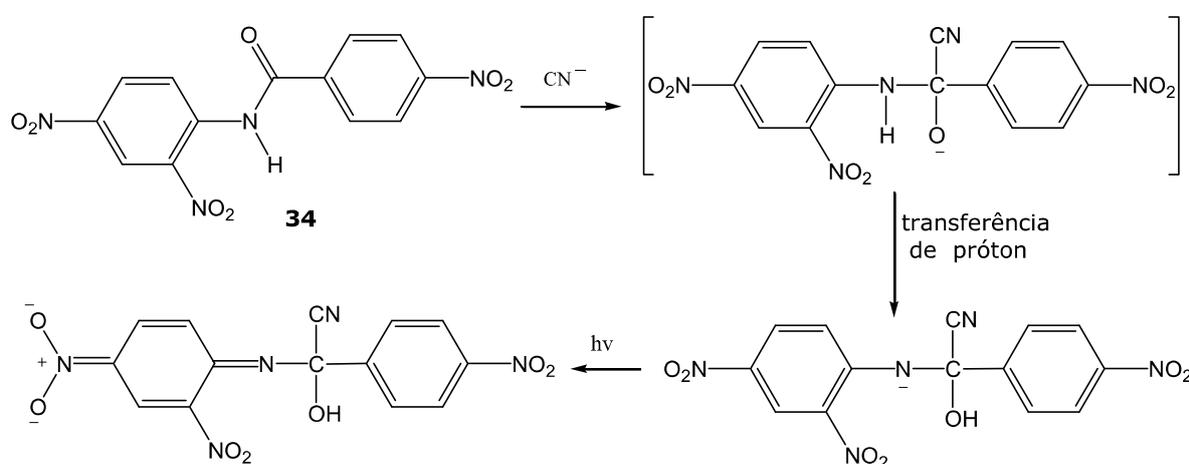


A ideia de adição nucleofílica do CN^- em uma estrutura molecular que tem uma hidroxila vizinha a uma carbonila de aldeído também foi explorada por Hong et al. em uma cumarina modificada sinteticamente como um quimiossímulo (33). O ânion alcóxido, formado após a adição do CN^- , é em seguida protonado por transferência de próton intramolecular, sendo intensamente fluorescente [78]. Assim, o ataque nucleofílico do CN^- foi acompanhado de um efeito hipercrômico e pelo aumento da fluorescência em $\lambda_{\text{em}} = 450 \text{ nm}$, tendo sido observado experimentalmente através de titulação com o composto 33 em meio aquoso (HEPES, pH 7,4). Através de estudos com análise pela técnica de Job, constatou-se uma estequiometria quimiossímulo:ânion do tipo 1:1. Considerando-se que vários outros ânions também foram testados em meio aquoso, conclui-se que a elevada seletividade obtida para o CN^- deve-se a sua capacidade nucleofílica distinta nesse meio. A detecção visual também produziu uma resposta seletiva para o CN^- (fluorescência verde) quando o quimiossímulo foi excitado em 365 nm. Estudos adicionais *in vivo* em microplacas levaram à obtenção de imagens fluorescentes em células vivas tratadas com CN^- na presença do composto 33 [78].



Os trabalhos realizados em meio aquoso ganham força no campo da detecção aniônica e, tratando-se de adição nucleofílica, o CN^- apresenta respostas espectrais muito semelhantes para diferentes sistemas quimiossímulo com características desejáveis no planejamento de um quimiossensor aniônico eficiente: uma resposta específica e competição reduzida do meio aquoso. É o que tem constatado Guo et al. [79] com o estudo de quimiossensores que apresentam grupos cromóforos nitroanilínicos

e um grupamento amida ativado para a detecção de CN^- , como o composto **34**. O sistema foi investigado em $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ 1:1. A elevada afinidade do CN^- pelo grupo carbonila resultou em uma reação de adição nucleofílica, seguida de transferência de próton intramolecular (Esquema 10). A formação do aduto foi confirmada por espectrometria de massa. Os estudos quantitativos foram realizados pela técnica de UV-vis acompanhando-se o decréscimo da banda de absorção com máximo em 305 nm e aparecimento simultâneo de uma banda com máximo em 405 nm, com formação de um ponto isobéstico, atingindo o efeito máximo com vinte equivalentes de CN^- . Os estudos de Job indicaram uma estequiometria quimiossensor:ânion do tipo 1:1. O limite de detecção foi de $1,74 \mu\text{mol/L}$ e, assim, a estratégia apresentada pode ser útil para o monitoramento de CN^- em amostras de água.

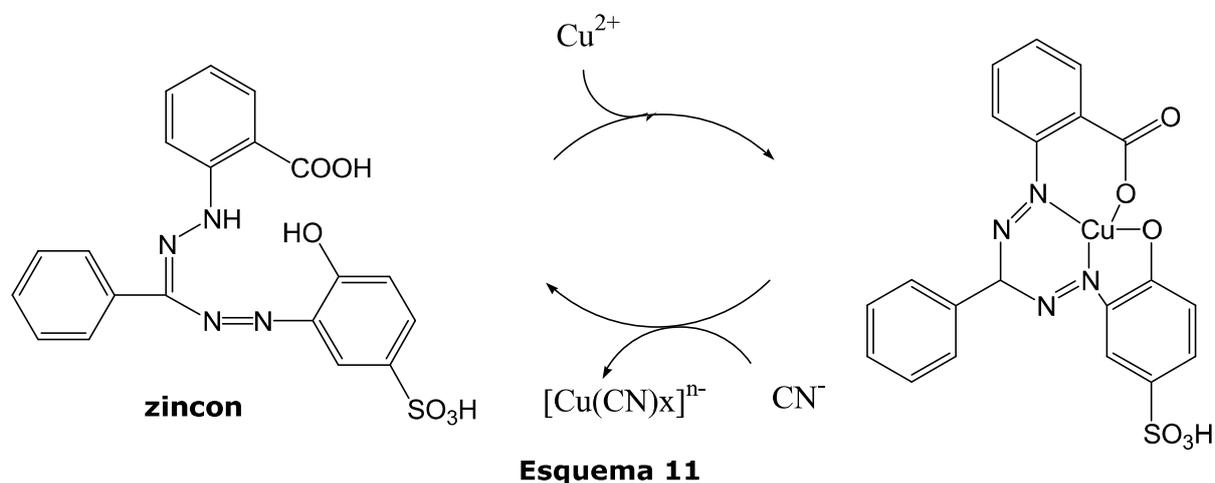


Esquema 10

Quimiossensores baseados em ensaios de competição

Outra estratégia que vem sendo investigada está baseada na propriedade do CN^- para atuar como ligante em complexos constituídos por vários metais de transição. Nesse caso, o metal forma, inicialmente, um complexo com uma espécie que atua como unidade sinalizadora que é responsável por mudanças de coloração ou fluorescência em solução [82, 83]. A funcionalidade se justifica quando a constante de estabilidade do complexo entre CN^- e o íon metálico for maior quando comparada àquela entre o metal e a molécula indicadora [82]. Fica assim estabelecido um cenário de competição entre a molécula indicadora e o CN^- pelo íon metálico presente, o que leva ao desenvolvimento de ensaios analíticos supramoleculares de competição ou de deslocamento [5, 17, 18]. Assim, um composto conhecido como *zincon*, que forma complexos com cobre e zinco, foi investigado diante da adição de Cu^{2+} e CN^- , constatando-se um processo de conversão cíclica acompanhado de mudança na cor, conforme o Esquema 11. A adição de Cu^{2+} a uma solução aquosa de *zincon* provocou mudanças no espectro de UV-vis. À medida que aumenta a quantidade de Cu^{2+} diminui a banda de absorção com máximo

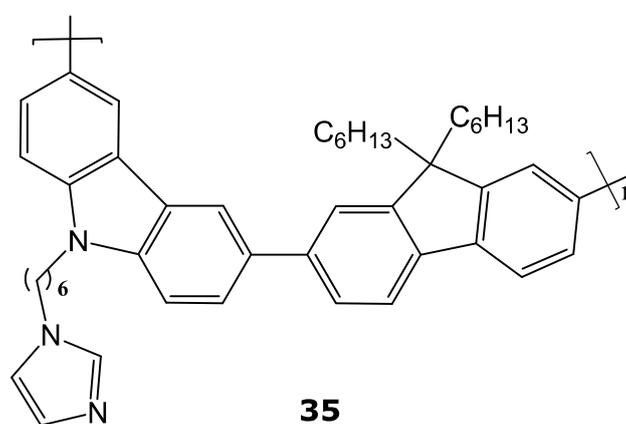
em 463 nm, enquanto aumenta a absorvância em 600 nm. A banda em 463 nm desaparece completamente quando a concentração de Cu^{2+} atinge $2,2 \times 10^{-5}$ mol/L, indicando a formação do complexo com o íon metálico. O ciclo se reverte pela adição de CN^- provocando uma variação na absorvância ($A - A_0$) de 0,345 quando a concentração do ânion atinge um valor de 1,04 ppm (40 $\mu\text{mol/L}$).



A ideia acima descrita apresenta várias vertentes e diferentes estudos têm sido realizados a fim de se obter uma detecção de CN^- com maior sensibilidade e seletividade. Por isso, pesquisas recentes apresentam inúmeras alternativas, tais como quimiossensores que contêm polímeros conjugados que exibem resposta de fluorescência [83]. Nessa ótica, um polifluoreno funcionalizado com um grupo imidazol (**35**) foi testado como quimiossensor aniônico. O composto **35** apresenta uma forte emissão luminescente quando em solução de THF, vindo a sofrer um efeito de supressão na intensidade de emissão de fluorescência diante da adição de Cu^{2+} . Os resultados mostraram que o grupo imidazol, ligado à cadeia polimérica principal, transfere energia de forma eficiente, a partir do polímero conjugado, para os íons Cu^{2+} , constituindo um quimiossensor polimérico para íons metálicos. A detecção aniônica, nesse caso, é dada pelo efeito desliga-liga, uma vez que o CN^- reverte a luminescência inicial devido à formação de um complexo com íons Cu^{2+} com constante de estabilidade maior que aquela do metal com o composto **35**. Nesse trabalho, também foi verificado que o limite de detecção de CN^- foi abaixo de 0,31 ppm (11,9 $\mu\text{mol/L}$), o que torna essa estratégia viável para aplicações práticas.

Pelo princípio de detecção aniônica do tipo desliga-liga outro trabalho desenvolvido por Chung et al. foi planejado para a detecção de CN^- em meio aquoso em pH 7,4 [80]. Inicialmente, o quimiossensor (derivado da fluoresceína) forma complexo com o Cu^{2+} através de grupos carboxilato e fenolato, com a ocorrência de supressão da fluorescência [80]. A reversibilidade do efeito de fluorescência acontece pela adição de

CN⁻, que se liga ao Cu²⁺ para a formação de Cu(CN)₂ e a espécie fluorescente é deixada livre no meio. Estudos adicionais foram realizados com o quimiossensor fluorescente em plataformas microfluídicas para análises ambientais de baixo custo dentro e fora do laboratório. Assim, o complexo fluoresceína-Cu²⁺ foi introduzido em microcanais de fluxo laminar. Imagens de fluorescência verde foram obtidas à medida que o CN⁻ era misturado com o complexo formado pelo quimiossensor com o metal. Para a aplicação *in vivo*, o nematódeo *Caenorhabditis elegans* foi incubado. Esses nematódeos são usados em estudos de toxicidade do meio aquático, uma vez que habitam a água intersticial do solo, sendo por isso considerados organismos ideais para testar a toxicidade de resíduos industrial e municipal em meio aquático. Os nematódeos, previamente incubados somente com o quimiossensor e Cu²⁺, não apresentaram fluorescência, enquanto que uma fluorescência de elevada intensidade foi constatada com a adição de 12,48 até 124,8 μmol/L de CN⁻ [80].



Smith et al. [84] observaram que o CN⁻ e o F⁻ são produzidos em reações de hidrólise de gases de guerra como é o caso de uma subclasse de agentes neurotóxicos organofosfatados [85], conhecidos como agentes G, dentre os quais se destacam o *Soman* que produz F⁻ e o *Tabun* que produz CN⁻. A proposta dos pesquisadores é baseada em um polímero éter difluorovinileno aromático que incorpora com periodicidade unidades cromóforas quelantes de metal a partir de 5,5'-diestiril-2,2'-bipiridina. Este polímero apresenta um forte efeito ionocrômico e ionoluminescente em resposta a metais de transição. O metalopolímero com Zn²⁺ age como um indicador fluorescente seletivo para o F⁻, enquanto que o metalopolímero com Cu²⁺ produz um aumento na intensidade de fluorescência diante da adição de F⁻ e CN⁻ em um meio de THF [84].

Estratégias de detecção de CN⁻ ligadas à nanotecnologia

A nanotecnologia tem contribuído enormemente na melhoria dos padrões de detecção de espécies iônicas e moléculas neutras, delineando novas concepções, perspectivas e superando problemas desafiadores com o planejamento de

quimiossensores altamente especializados [86], inclusive para ânions [87–89]. Apontam para esse caminho os estudos de Jiang e Yu [88], que destacam técnicas baseadas em nanopartículas de prata para a detecção, com sensibilidade e seletividade, de ânions inorgânicos em água, a partir de uma concentração de $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L.

Uma vasta linha de trabalhos com quimiossensores tem sido explorada com uso de nanopartículas metálicas, tais como o ouro e a prata. Já é bem conhecido que a solubilidade em água desses metais pode ser atingida com a adição de CN^- , devido à formação de complexos solúveis, sendo por isso uma estratégia largamente utilizada em setores da hidrometalurgia, em práticas já tidas como convencionais. Mais recentemente, o CN^- também tem sido adotado em áreas como a nanociência para diversos fins, dentre eles a preparação de polímeros revestidos por nanoestruturas [90, 91].

Shang et al. [90] desenvolveram um método fluorescente simples, capaz de detectar CN^- pela dissolução da Rodamina B, adsorvida em nanopartículas de ouro, por um processo de decapagem, resultado da adição de CN^- ao sistema. A Rodamina B é um fluoróforo que exibe forte efeito de fluorescência, é fotoestável, solúvel em água e ainda, quando positivamente carregada, pode ser facilmente adsorvida em superfícies de nanopartículas de ouro estabilizadas por citrato, via interação eletrostática. Quando as nanopartículas de ouro ficam envoltas pela Rodamina B, o sistema fluoresce fracamente devido à eficiência na transferência de energia do fluoróforo para as nanopartículas de ouro. O efeito de filtro interno também contribui para a diminuição da fluorescência, mas em menor extensão. Na presença de CN^- , as nanopartículas são gradualmente dissolvidas e a fluorescência é restaurada. Estudos mostraram que diante de concentrações baixas de CN^- , a fluorescência aumentou significativamente, mas nenhuma mudança na forma do espectro de emissão foi constatada, o que indica que a fluorescência é resultado da Rodamina B livre e não de algum efeito causado pelo CN^- sobre a Rodamina B, na ausência de nanopartículas de ouro. Vários outros ânions foram testados e nenhum provocou efeito semelhante ao CN^- [90].

Em outro trabalho, Dong e Shang [91] apresentaram um ensaio fluorescente para CN^- e peróxido de hidrogênio baseado no efeito de filtro interno, causado por nanopartículas de metais. Foi destacado que as nanopartículas de ouro apresentam grande eficiência para provocar supressão de fluorescência através de processos de transferência de energia ou de elétrons. Igualmente, as nanopartículas de metais, como ouro e prata, também podem provocar aumento na intensidade de emissão, desde que seja mantida certa distância entre as nanoestruturas do metal e o fluoróforo. Assim, seja por efeito de supressão ou realce de fluorescência é necessário que haja conexão, com distância e geometria favoráveis, entre as nanopartículas e o grupo que fluoresce. Nessa perspectiva, os autores destacam que os ensaios fluorescentes com nanopartículas

têm sido planejados de forma que essas nanoestruturas estejam diretamente ou indiretamente ligadas ao fluoróforo. Entretanto, isso torna o processo mais lento e complicado, limitando suas aplicações. A alternativa proposta é fundamentada no efeito de filtro interno das nanopartículas de metais, as quais modulam a emissão de fluorescência do fluoróforo, absorvendo a energia de excitação e/ou emissão, dispensando a necessidade de o fluoróforo estar ligado à espécie moduladora de absorção, tornando o sistema mais simples e flexível. Uma vez que as alterações na absorbância são traduzidas em mudanças exponenciais na fluorescência do fluoróforo, há que se considerar que ocorre um aumento na sensibilidade do método somente pelo acompanhamento da absorbância. O ensaio fluorescente consiste de dois modos, liga e desliga, sendo o primeiro resultado da adição de CN^- sobre um sistema com o fluoróforo envolto por nanopartículas de ouro. O ânion complexa-se com as nanopartículas do metal, causando a decapagem da molécula fluorescente, diminuindo a absorbância das nanopartículas de ouro e, conseqüentemente do efeito de filtro interno. No segundo modo (desliga), acontece o efeito oposto, porque o analito, H_2O_2 , provoca o crescimento catalítico das nanopartículas de ouro em torno da molécula fluorescente [91].

Conclusões e Perspectivas

A utilização generalizada do CN^- levanta uma série de preocupações ambientais, pelo fato desse ânion não ser decomposto facilmente no meio ambiente. A necessidade de detecção do CN^- se justifica, dentre outras razões, pela sua elevada toxicidade para os seres vivos, sendo uma espécie química que se encontra ligada a situações de suicídio, assassinatos e ações terroristas, constituindo-se em um verdadeiro perigo industrial e ocupacional, mesmo em pequenas quantidades. A exposição ao CN^- , em baixas concentrações, pode acontecer pela ingestão de alimentos cianogênicos e pela inalação da fumaça do cigarro ou proveniente da queima de alguns plásticos [28].

A necessidade de baixos níveis de CN^- em água a fim de garantir a sua potabilidade torna necessário o desenvolvimento de métodos para a detecção desse ânion em meios aquosos [60–64, 92, 93]. Esses métodos requerem que o CN^- presente não seja mascarado por outras espécies químicas com características semelhantes, como é o caso do F^- [67, 94–96]. Daí o desafio para o desenvolvimento de quimiossensores que possam discriminar, dentre os analitos que estejam no mesmo ambiente, o que se deseja detectar de forma seletiva [75]. É preciso ainda ser apontado que o HCN apresenta um pK_a de 9,22 [97], o que faz com que os sais apresentando CN^- em sua estrutura formem em água HCN caso o pH do meio seja neutro ou ácido. Esse aspecto representa assim uma dificuldade adicional para o desenvolvimento de quimiossensores ópticos para a detecção desse ânion.

Uma das áreas que tem avançado bastante nos últimos anos nos âmbitos

analíticos de detecção é a química forense, uma vez que ela exige testes rápidos e confiáveis [98]. É comum, por exemplo, órgãos de investigação disporem de kits para a detecção de substâncias narcóticas através de testes que produzam respostas colorimétricas. Assim, o desenvolvimento de testes de detecção de CN^- , que sejam rápidos, simples, confiáveis e fundamentados em resposta colorimétrica ou fluorimétrica, são de grande importância para a elucidação de diversos casos da alçada criminal.

Nos últimos anos, muitas ações de alcance mundial têm sido tomadas no campo da segurança pública no sentido de neutralizar a ação de grupos terroristas, que dentre outros métodos de combate poderiam fazer uso de artefatos da guerra química contra alvos civis. Assim, o desenvolvimento de métodos fluorogênicos e cromogênicos para a detecção de CN^- tem apresentado interesse adicional pelo potencial para a detecção não apenas de HCN, mas também de gases neurotóxicos de guerra [85, 99] como no exemplo do *Tabun*, um conhecido agente organofosforado, que leva à formação de CN^- ao ser hidrolisado [100].

Os quimiossensores, considerando-se aspectos como funcionalidade e versatilidade, devem permitir o desenvolvimento de estratégias para facilitar a detecção de ânions em sistemas biológicos, em análises físico-químicas, ambientais e outras [9, 10, 14, 67]. As possibilidades vão se expandindo e é notável um apelo à interdisciplinaridade na explicação da funcionalidade e na projeção de técnicas de caráter mais prático e viável, apontando para inúmeras perspectivas no que se refere ao estudo de quimiossensores aniônicos com elevada especificidade e seletividade, qualidade e segurança nos resultados, conforme as exigências contemporâneas [94, 101, 102]. Além disso, com os avanços no entendimento da química das estruturas iônicas, torna-se mais fácil explicar os comportamentos dos novos materiais, bem como concebê-los, levando-se em consideração as especificidades envolvendo as atrações iônicas e a estabilidade energética [103], o que esclarece a funcionalidade de sistemas biológicos, por exemplo, no que tange à existência de pares iônicos e o respectivo efeito de solvatação [104]. Nessa perspectiva, os ensaios de laboratório para quimiossensores cromo e fluorogênicos progrediram para os mais diversos campos, com importantes contribuições analíticas que vão desde os simples indicadores de pH [105] até os atuais e sofisticados testes que funcionam em escala nanométrica [106], em sistemas planejados em nível molecular e supramolecular [13, 23, 107–109].

Pode-se dizer que os grandes avanços no desenvolvimento de quimiossensores baseados na nanotecnologia buscam inspirações na capacidade sensorial natural dos seres vivos. Por isso, as técnicas reafirmam idéias há muito tempo conhecidas como a do modelo “chave e fechadura” de Emil Fischer, baseadas no princípio da complementaridade, mas inovam no que tange à capacidade de detecção de várias

espécies a partir de uma mesma matriz, cada qual com um sinal óptico ou eletrônico diferenciado. Para tanto, novas técnicas vão se consolidando para a interpretação dos dados obtidos, com o uso dos recursos da quimiometria [23, 110, 111]. Os quimiossensores aniônicos dispostos em matrizes poliméricas têm se tornado uma opção interessante, considerando a praticidade e a confiabilidade dos resultados [84, 106], para serem utilizados em diversas áreas.

Concluindo, a Química Analítica Supramolecular, com seu enfoque multidisciplinar, segue o seu crescimento vertiginoso, por meio do desenvolvimento de estratégias analíticas ancoradas nos princípios da Química Supramolecular e nas ferramentas nanotecnológicas. O conhecimento sempre maior sobre as interações receptor–substrato e sobre as propriedades ópticas de novos materiais, aliado à compreensão crescente da química no plano nanométrico e dos métodos quimiométricos, tem dotado os pesquisadores de um arsenal de informações que têm permitido a detecção das mais diversas espécies com interesse analítico, como é o caso do CN^- , com potencial de aplicação em diversas áreas, tais como em indústria, medicina, bioquímica, química forense e meio ambiente.

Agradecimentos

Os autores desejam expressar o seu agradecimento à Capes, ao CNPq e à FAPESC pelas bolsas concedidas e também à FURB e ao INCT–Catálise pelo apoio financeiro.

Referências

- [1] Löhr, H. G.; Vögtle, F. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 65.
- [2] *Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition*, Czarnik, A. W. (Ed.), ACS Symposium Series 538, Washington: American Chemical Society, **1993**.
- [3] Machado, V. G.; Machado, C.; Nascimento, M. da G.; Rezende, M. C. *Quim. Nova* **1996**, *19*, 523.
- [4] Wiskur, S. L.; Ait–Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 963.
- [5] Martínez–Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419.
- [6] Martínez–Máñez, R.; Sancenón, F. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 267.
- [7] Martínez–Máñez, R.; Sancenón, F. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3081.
- [8] Suksai, C.; Tuntulani, T. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 192.
- [9] Mohr, G. J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1082.
- [10] Mohr, G. J. *Anal. Biochem. Chem.* **2006**, *386*, 1201.
- [11] Suksai, C.; Tuntulani, T. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 163.
- [12] Prodi, L. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 20.
- [13] Kubik, S.; Reyheller, C.; Stüwe, S. J. *Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, *52*, 137.
- [14] Gunnlaugsson, T.; Glynn, M.; Tocci, G. M.; Kruger, P. E.; Pfeffer, F. M. *Coord.*

- Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3094.
- [15] Callan, J.F.; de Silva, A. P.; Magri, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551.
- [16] Magri, D. C.; Vance, T. P.; de Silva, A. P. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 751.
- [17] Nguyen, B. T.; Anslyn, E. V. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3118.
- [18] Zimmermann–Dimer, L. M.; Machado, V. G. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2134.
- [19] Cho, D. G.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1647.
- [20] Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*. Wiley–VCH Verlag, 1996.
- [21] Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4763.
- [22] Lehn, J. M. *Rep. Prog. Phys.* **2004**, *67*, 249.
- [23] Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 687.
- [24] Zelder, F. H.; Mannel–Croisé, C. *Chimia* **2009**, *63*, 58.
- [25] Seffrin, R. C. A. S.; Costa, E. C.; Borges, L.; Borges, V. C.; do Nascimento, P. C.; Dequech, S. T. B.; Sausen, C. D. *Biotemas* **2008**, *21*, 143.
- [26] Wolf, H.; Bilger E. *Processo para determinação colorimétrica da concentração de cianeto em soluções aquosas*. PI8706527-0, 1987. Disponível em: <http://www.patentesonline.com.br/processo-para-determinacao-colorimetica-da-concentracao-em-cianeto-de-solucoes-aquosas-33298.html#more>. Acesso em 25/11/2009.
- [27] Disponível em: http://www.hannabrasil.com/produtos?page=shop.browse&category_id=1110 Acesso em 25/11/2009.
- [28] Nelson, L. J. *Emerg. Nurs.* **2006**, *32*, S8.
- [29] Baskin, S. I.; Brewer, T. G.; In: *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, Sidell, F.; Takafuji, E. T.; Franz, D. R. (Eds.), Washington: TMM publications, **1997**, cap. 10.
- [30] Donato, D. B; Nichols, O.; Possingham, H.; Moore, M.; Ricci, P. F.; Noller, B. N. *Environ. Internat.* **2007**, *33*, 974.
- [31] Dutra, A. J. B.; Sobral, L. G. S.; Lemos, F. de A.; dos Santos, F. H. S. *REM – Revista Escola de Minas* **2002**, *55*, 267.
- [32] Halim, A. *Ocean & Coastal Management* **2002**, *45*, 313.
- [33] Mak, K. K. W.; Yanase, H.; Renneberg, R. *Biosensors and Bioelectronics* **2005**, *20*, 2581.
- [34] Midio, A. F.; Martins, D. I. *Toxicologia de alimentos*. 1ª ed., São Paulo: Varela, **2000**, cap. 2.
- [35] Agatemor, C. *Electronic J. Environ. Agric. Food Chem.* **2009**, *8*, 189.
- [36] Disponível em: <http://cepa.epagri.sc.gov.br/>. Acesso em 25/11/2009.
- [37] Cartilha SEBRAE: O aproveitamento sustentável da manipueira (Disponível em: <http://www.rts.org.br/noticias/destaque-2/arquivos/cartilha.pdf>. Acesso em 25/11/2009).
- [38] Formentini, H. M. Manipueira no controle de *Meloidogyne incognita* e no rendimento da figueira (*Ficus carica* L.) cv. Roxo de Valinhos no oeste paranaense. Dissertação de mestrado, UNIOESTE, Marechal Cândido Rondon, Paraná, 2009.

- [39] Coultate, T. P. *Alimentos: a química de seus componentes*. 3ª. ed., traduzido por: Frazzon, J.; Soares, L. H. B.; Medina, L. F. C.; Heck, J. X., Porto Alegre: Artmed, **2004**, cap. 10.
- [40] Chisté, R. C.; Cohen, K. O.; Oliveira, S. S. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* **2007**, *27*, 437.
- [41] Furtado, J. L. B.; Bezerra, C. W. B.; Marques, E. P.; Marques, A. L. B. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* **2007**, *27*, 694.
- [42] Maziya-Dixon, B.; Dixon, A. G. O.; Adebowale, A. R. A. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2007**, *42*, 969.
- [43] Cumbana, A.; Mirione, E.; Cliff, J.; Bradbury, J. H. *Food Chemistry* **2007**, *101*, 894.
- [44] Männel-Croisé, C.; Zelder, F. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1272.
- [45] Gavin, H.; Monhemius, A. J. *Journal of Cleaner Production* **2006**, *14*, 1158.
- [46] Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbri, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507.
- [47] Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48 [*Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50].
- [48] Gronert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10258.
- [49] Sun, Y.; Wang, G.; Guo, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3480.
- [50] Babu, J. N.; Bhalla, V.; Kumar, M.; Singh, H. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 787.
- [51] Kumar, R.; Bhalla, V.; Kumar, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8095.
- [52] Zimmermann-Dimer, L. M.; Machado, V. G.; *Dyes Pigments* **2009**, *82*, 187.
- [53] Marcus, Y. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995.
- [54] Dickins, R. S.; Parker, D.; In: Gloe, K. (Ed.), *Macrocyclic Chemistry: Current Trends and Future Perspectives*, Dordrecht: Springer, **2005**, p. 121.
- [55] Zimmermann-Dimer, L. M.; Reis, D. C.; Machado, C.; Machado, V. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4239.
- [56] Marini, V. G.; Zimmermann-Dimer, L. M.; Machado, V. G. *Spectrochim. Acta, Part A* **2010**, *75*, 799.
- [57] Lin, Z.; Chen, H. C.; Sun, S. S.; Hsu, C. P.; Chow, T. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5216.
- [58] Mohr, G. J. *Sens. Actuators, B* **2005**, *107*, 2.
- [59] Kim, Y. K.; Lee, Y. H.; Lee, H. Y.; Kim, M. K.; Cha, S.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4003.
- [60] Lee, H.; Chung, Y. M.; Ahn, K. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5544.
- [61] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *Dyes Pigments* **2005**, *64*, 49.
- [62] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3635.
- [63] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *Anal. Chim. Acta* **2004**, *522*, 9.
- [64] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *Anal. Biochem.* **2004**, *327*, 82.
- [65] Chung, Y. M.; Raman, B.; Kim, D. S.; Ahn, K. H. *Chem. Commun.* **2006**, 186.
- [66] Niu, H. T.; Jiang, X.; He, J.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6521.
- [67] Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11978.
- [68] Kim, D. S.; Chung, Y. M.; Jun, M.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4849.
- [69] Ekmekci, Z.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461.
- [70] Jamkratoke, M.; Ruangpornvisuti, V.; Tumcharern G.; Tuntulani T.;

- Tomapatanaget, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3919.
- [71] Ros-Lis, J. V.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J. *Chem. Commun.* **2002**, 2248.
- [72] Jiménez, D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Ros-Lis, J. V.; Benito, A.; Soto, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9000.
- [73] García, F.; García, J. M.; García-Acosta, B.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J. *Chem. Commun.* **2005**, 2790.
- [74] Ros-Lis, J. V.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J. *Chem. Commun.* **2005**, 5260.
- [75] Tomasulo, M.; Sortino, S.; White, A. J. P.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 744.
- [76] Sessler, J. L.; Cho, D. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 73.
- [77] Kwon, S. K.; Kou, S.; Kim, H. N.; Chen, X.; Hwang, H.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Swamy, K. M. K.; Park, S.; Yoon, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4102.
- [78] Lee, K. S.; Kim, H. J.; Kim, G. H.; Shin, I.; Hong, J. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 49.
- [79] Sun, Y.; Wang, G.; Guo, W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 3480.
- [80] Chung, S. Y.; Nam, S. W.; Lim, J.; Park, S.; Yoon, J. *Chem. Commun.* **2009**, 2866.
- [81] Nguyen, N.; Wu, Z. *J. Micromech. Microeng.* **2005**, *15*, R1.
- [82] Lou, X.; Zhang, L.; Qin, J.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2008**, 5848.
- [83] Li, Z.; Lou, Z.; Yu, H.; Li, Z.; Qin, J. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7433.
- [84] He, S.; Iacono, S. T.; Budy, S. M.; Dennis, A. E.; Smith, D. W. Jr.; Smith, R. C. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1970.
- [85] Giusti, L. A.; Machado, V. G. *Orbital* **2009**, *1*, 101.
- [86] Liu, J.; Lu, Y. *Nature Protocols* **2006**, *1*, 246.
- [87] Youk, K. S.; Kim, K. M.; Chatterjee, A.; Ahn, K. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3652.
- [88] Jiang, X. C.; Yu, A. B. *Langmuir* **2008**, *24*, 4300.
- [89] Minami, T.; Kaneko, K.; Nagasaki, T.; Kubo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 432.
- [90] Shang, L.; Jin, L.; Dong, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3077.
- [91] Shang, L.; Dong, S. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 1465.
- [92] Yang, Y. K.; Tae, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5721.
- [93] Chow, C. F.; Lam, M. H. W.; Wong, W. Y. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 8387.
- [94] Kim, S. Y.; Hong, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3109.
- [95] Anzenbacher, P. Jr.; Tyson, D. S.; Jursíková, K.; Castellano, F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6232.
- [96] Miyaji, H.; Sessler, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 154.
- [97] Albert, A.; Serjeant, E. P. *The determination of ionization constants: A laboratory manual*, 3^a ed., Nova York: Chapman e Hall, **1984**, cap. 9, p.163.
- [98] Brettell, T. A.; Rudin, N.; Saferstein, R. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 2877.
- [99] Delfino, R. T.; Ribeiro, T. S.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 407.
- [100] Yang, Y. C.; Baker, J. A.; Ward, J. R. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1729.
- [101] García-Acosta, B.; García, F.; García, J. M.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; San-José, N.; Soto, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2429.
- [102] Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68.

- [103]McCarty, R. S.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2188.
- [104]Collins, K. D.; Neilson, G. W.; Enderby, J. E. *Biophys. Chem.* **2007**, *128*, 95.
- [105]Gouveia–Matos, J. A. M. *Química Nova na Escola* **1999**, *10*, 6.
- [106]Coll, C.; Casasús, R.; Aznar, E.; Marcos, M. D.; Martínez–Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Amorós, P. *Chem. Commun.* **2007**, 1957.
- [107]Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T. *Science* **1991**, *254*, 1312.
- [108]Machado, V. G.; Baxter, P. N. W.; Lehn, J. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 431.
- [109]Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304.
- [110]Correia, P. R. M.; Ferreira, M. M. C. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 481.
- [111]Teófilo, R. F.; Ferreira, M. M. C. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 338.