

O Mecanismo do Desempenho Eletroanalítico dos Derivados Triazólicos de Ferroceno e Polímeros Condutores na Eletrodeteção de Fármacos e Pesticidas e a Sua Descrição Matemática

Volodymyr Valentynovych Tkach^a, Reza Ojani^b, Michel O. G. Espínola^c, Montserrat Blanes^c, Olga Yelenich^a, Petro Yagodynets^a

^aUniversidade Nacional de Chernivtsi, Ucrânia.

^bUniversidade de Mazandarã, República Islâmica do Irã.

^cUniversidade Nacional de Assunção, República do Paraguai.

Article history: Received: 22 January 2015; revised: 17 March 2016; accepted: 10 April 2016. Available online: 07 July 2016.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17807/orbital.v8i4.690>

Abstract: A mechanism was suggested for the electroanalytic function of triazolic ferrocene derivatives in the electrochemical detection of pesticides and drugs, with the emphasis on the behavior of triazole ring. The suggested mechanism was mathematically represented, by form of analysis (by means of linear stability theory and bifurcation analysis) and development of a mathematical model. The result of the modeling has been compared with the result of experimental observations.

Keywords: ferrocene; triazole; conducting polymers; electrochemical sensors; linear stability theory

1. INTRODUÇÃO

O ferroceno (Fig. 1) e seus derivados são compostos orgânicos aromáticos, pertencendo aos chamados “compostos sanduíche”. Por serem compostos conjugados, ativos e facilmente modificáveis, o seu comportamento eletroquímico é variável, o que lhes dá um amplo espectro de uso [1-11].

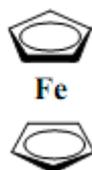
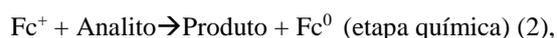


Figura 1.

Um dos aspectos mais importantes de uso dos derivados ferrocênicos é o seu uso em sensores e biossensores. O seu desempenho, geralmente, consiste em duas etapas:



sendo a etapa (1), cinética e dinamicamente, independente do pH.

Por outro lado, o 1,2,3-triazol (Fig. 2) é um composto heterocíclico aromático, cujo comportamento também atrai interesse [12]. Não sendo substituído no átomo de nitrogênio, apresenta duas formas de tautomeria:

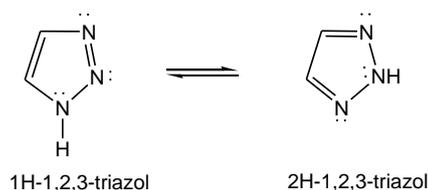


Figura 2.

Possuindo os heteroátomos de nitrogênio de diferentes configurações (o átomo 1 é pirrólico e os átomos 2 e 3 são piridínicos), este composto heterocíclico tende à anfoteriedade, sendo um ácido mais forte que o pirrol, e, ao mesmo tempo, uma base, o que faz o seu comportamento dependente do pH.

No trabalho [13] foi descrito um sensor de

vários compostos com propriedades farmacêutica e pesticida, baseado num derivado triazólico de ferroceno. Este sensor mostrou a sua atividade eletroanalítica, comparável com a dos outros derivados de ferroceno, bem como com a dos polímeros condutores [14-20]. Na descrição do seu desempenho, a maior atenção se pôs no anel ferrocênico, dando-se pouca ênfase ao comportamento do anel triazólico.

No entanto, sendo o anel triazólico eletroquimicamente ativo, a sua atuação dá um impacto forte no desempenho eletroanalítico do sensor, principalmente na sua afinidade com o analito pesticida ou fármaco. Destarte, o objetivo geral deste trabalho é a continuação do estudo, desenvolvido em [13] e o desenvolvimento de um mecanismo do desempenho do sensor, que inclua o comportamento do anel triazólico.

Isto é uma tarefa atual – não só do ponto de vista de química de materiais, mas também do ponto de vista de química orgânica dos derivados triazólicos.

O processo de oxidação eletroquímica de compostos orgânicos (inclusive a eletropolimerização dos compostos heterocíclicos) pode ser acompanhado por instabilidades eletroquímicas (como oscilações em potencial e corrente) [14-20]. Tais instabilidades, tradicionalmente, obtêm uma explicação fenomenológica, que, apesar de ser baseada em argumentos lógicos, carece de fundamento rígido teórico. Destarte, o desenvolvimento de um modelo matemático, capaz de descrever adequadamente o comportamento do sistema e fornecer conclusões, válidas não só para o sistema concreto, mas também para semelhantes (segundo o terceiro teorema de semelhança), é um passo muito importante para esta investigação e, assim, será descrito neste trabalho.

Antes, foram feitas várias tentativas de descrever matematicamente o desempenho eletroanalítico dos polímeros condutores e compósitos [21-22], ferroceno [23], nanopartículas do óxido de cobre (II) [24] na eletrodetecção de vários analitos. Também foram feitas as tentativas de descrever matematicamente o processo de eletropolimerização dos compostos heterocíclicos em condições diferentes. [25 – 28]. Assim sendo, um dos objetivos específicos deste trabalho será a comparação teórica do comportamento deste sistema com o dos análogos [21-28].

2. MATERIAL E MÉTODOS

O mecanismo e a sua representação matemática

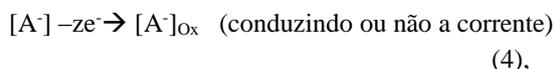
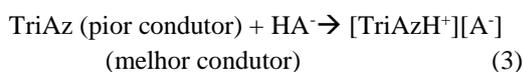
Em geral, o desempenho do anel ferrocênico é descrito pelas equações 1 e 2. No entanto, no caso da derivação com o fragmento triazólico, as propriedades do modificador alterar-se-ão, conforme o descrito abaixo.

1,2,3-triazol é um ácido N-H mais forte que pirrol e diazóis, aproximando-se a sua acidez à dos fenóis. Como consequência, ele pode reagir com substâncias básicas, sendo a reação realizada no átomo 1.

Por outro lado, os átomos piridínicos de nitrogênio (2 e 3) reagem com uma variedade de substâncias de natureza ácida e eletrofílica, inclusive os derivados halogênicos (como algumas pesticidas), formando sais que conduzem corrente elétrica melhor que os triazóis iniciais. Isto pode ser usado como sinal eletroquímico nos sensores que utilizam a condutometria.

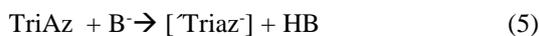
Quando ligado ao composto mediador por meio de uma ligação (seja covalente, ou de coordenação), o analito oxida-se mais eficientemente, e o anel triazólico serve imobilizá-lo. Às vezes [13], para tal, podem ser usados compostos ligantes, como líquidos iônicos. O seu desempenho pode ser incluso no presente modelo (no caso do meio neutro), ou descrito num separado, o que se fará na próxima etapa da pesquisa.

Quando o analito é ácido, ele reage com um dos átomos de nitrogênio piridínicos (2, ou 3), e o desempenho do anel triazólico no sensor descreve-se como:



podendo o composto formado ser uma substância neutra, análoga ao ânion, ou um outro ânion (especialmente nos casos dos ácidos carboxílicos derivados).

No caso de um composto básico, o triazol forma sais, entrando na reação o átomo de nitrogênio piridílico (1):



Neste sistema, as bases fortes inorgânicas são vistas apenas como meio de reação, substância modificadora, ou ligante e não como analito.

No caso de o analito ser derivado halogênico, o que acontece no caso de vários fármacos e,

especialmente, pesticidas, forma-se o sal quaternário, cujo fragmento, ligado à superfície do eletrodo, modificado pelo composto, é mais fácil de oxidar-se eletroquimicamente.



Haja vista o exposto acima, para descrever matematicamente o desempenho do sensor eletroquímico, baseado num composto ferrocênico, modificado por um anel triazólico, utilizamos as três variáveis.

c – a concentração do analito (fármaco, ou pesticida);

θ – a concentração superficial do composto triazólico modificado (derivado ferrocênico, ou polímero condutor);

e – a concentração superficial do composto ativo, presente na solução (prótons, hidroxila, ou outro).

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (e assim dá para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (e assim é possível menosprezar o fluxo de migração). Também é suposto que a camada pré-superficial tenha o perfil concentracional linear, e a espessura, constante, igual a δ .

O analito entra na camada pré-superficial por meio da sua difusão e sai dela, reagindo com a molécula do composto sensível (seja com o fragmento não triazólico, ou com o triazólico), bem como com a substância ativa, presente na solução. Assim sendo, a equação de balanço dele será descrita como:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_1 - r_2 \right) \quad (8),$$

sendo Δ o coeficiente de difusão do analito, c_0 a sua concentração no interior da solução, r_1 a velocidade da reação dele com o composto que contém o anel triazólico e r_2 , a velocidade a reação dele com o composto ativo, presente na solução.

O composto triazólico modifica-se, reagindo tanto com o analito, quanto com a substância interferente, sendo posteriormente oxidado por meio de uma reação eletroquímica. Destarte, a sua equação de balanço será descrita como:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{F} (r_1 + r_3 - r_4) \quad (9),$$

em que Γ é a concentração máxima do composto, r_3 a velocidade de reação entre o composto inicial e a substância ativa, presente na solução e r_4 a velocidade da reação de oxidação.

A substância ativa entra na camada pré-superficial por meio da sua difusão. É possível, também, a sua formação durante a reação eletroquímica (especialmente no caso dos prótons e alguns outros íons ativos). Ela é capaz de reagir tanto com o analito, quanto com o composto sensitivo. Nesta ordem de idéias, a sua equação de balanço descrever-se-á sob a forma de:

$$\frac{de}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (e_0 - e) + r_4 - r_3 - r_2 \right) \quad (10),$$

Sendo D o coeficiente da sua difusão, e_0 a sua concentração no interior da solução.

As velocidades das reações podem ser calculadas como:

$$\begin{aligned} r_1 &= k_1 c (1 - \theta) & r_2 &= k_2 c e \\ r_3 &= k_3 e (1 - \theta) & r_4 &= k_4 \theta \exp\left(\frac{nF\phi_0}{RT}\right) \end{aligned} \quad (11-14)$$

Sendo os parâmetros k as constantes de velocidades das respectivas reações, n , o número de elétrons transferidos (vide, por exemplo, a equação (7)), F o número de Faraday, ϕ_0 o salto do potencial do ânodo, relativo ao potencial da carga zero, R a constante universal de gases e T a temperatura absoluta.

Vê-se claramente que o desempenho do composto triazólico em meios diferentes pode ser matematicamente descrito por um sistema de equações diferenciais, muito parecido aos dos casos dos compostos que não têm o anel de triazol [21 – 24]. No entanto, haja vista a flexibilidade das propriedades químicas do anel, do ponto de vista de química computacional o comportamento do composto nos meios ácido e básico é igualmente complexo, o que faz diferença com os sistemas não triazólicas de ferroceno (cujo comportamento não depende do pH) e polímeros condutores (cujo comportamento em meio básico é menos complicado que em meio fortemente ácido). Discutir-se-á o comportamento do composto triazólico do ponto de vista do modelo na seção embaixo, (10)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para analisar o comportamento do sistema do desempenho do sensor de pesticidas ou fármacos, baseado nos derivados do triazol, vamos analisar o sistema de equações diferenciais (8-10) por meio da

teoria de estabilidade linear, haja vista também as relações algébricas (11 – 14). A matriz funcional de Jacobi, cujos elementos são calculados para o estado estacionário vê-se como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (15)$$

Sendo:

$$\begin{aligned} a_{11} &= \frac{2}{\delta} \left(-k_1(1 - \theta) - k_2e - \frac{D}{\delta} \right) & a_{12} &= \frac{2}{\delta} (k_1c) & a_{13} &= \frac{2}{\delta} (-k_2c) \\ a_{21} &= \frac{1}{\Gamma} (k_1(1 - \theta)) \\ a_{22} &= \frac{1}{\Gamma} \left(-k_1c - k_3e - k_4 \exp\left(\frac{nF\phi_0}{RT}\right) - \alpha k_4 \exp\left(\frac{nF\phi_0}{RT}\right) \right) \\ a_{23} &= \frac{1}{\Gamma} k_3(1 - \theta) \\ a_{31} &= \frac{2}{\delta} (-k_2e) & a_{32} &= \frac{2}{\delta} \left(k_4 \exp\left(\frac{nF\phi_0}{RT}\right) + \alpha k_4 \exp\left(\frac{nF\phi_0}{RT}\right) + k_3e \right) \\ a_{33} &= \frac{2}{\delta} \left(-\frac{D}{\delta} - k_2c - k_3(1 - \theta) \right) \end{aligned} \quad (16-24)$$

A fim de simplificar a análise, vamos introduzir as novas variáveis, de modo que o Jacobiano obtenha a forma:

$$\frac{4}{\Gamma\delta^2} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - \Lambda_1 - E_1 & \Lambda_2 & -E_2 \\ \Lambda_1 & -\Lambda_2 - \Pi_1 - \Sigma & \Pi_2 \\ -E_1 & \Pi_1 + \Sigma & -E_2 - \Pi_2 - \kappa_2 \end{vmatrix} \quad (25)$$

$$-\kappa_1 - \Lambda_1 - E_1 < \frac{\Lambda_1(\Pi_1 E_2 - \Sigma E_2 - \Lambda_2 E_2 - \Lambda_2 \Pi_2 - \Lambda_2 \kappa_2) + E_1(\Lambda_2 \Pi_2 - \Lambda_2 E_2 - \Pi_1 E_2 - \Sigma E_2)}{\Sigma E_2 + \Lambda_2 E_2 + \Pi_2 E_2 + \Sigma \kappa_2 + \Pi_1 \kappa_2 + \Lambda_2 \kappa_2} \quad (26)$$

A inequação (26) poderia interpretar-se de seguinte maneira: A estabilidade de estado estacionário é favorecida pelo alto valor dos parâmetros Λ_1 e E_1 , que determinam as reações do analito com o composto triazólico e com o composto interferente. Neste caso, a expressão do lado esquerdo da inequação obtém valores mais negativos. Ao mesmo tempo, as influências do processo eletroquímico na dupla camada elétrica (DEL) não devem ser significantes (positividade do parâmetro Σ), e a velocidade da difusão do composto interferente deve ser inferior à da difusão do analito. Como a difusão é um processo mais devagar e, por conta dele, se acumulam as concentrações do analito, bastantes para encimar os valores dos parâmetros Λ_1 e E_1 , no caso das concentrações baixas do composto interferente, a estabilidade de estado estacionário será controlada pela difusão. Já no caso da alta concentração do composto interferente, outro fator determinante será o seu

comportamento. Usando o critério de estabilidade de Routh e Hurwitz e a inequação, que se deriva dele ($\text{Det } J < 0$), poderemos obter a condição de estabilidade de estado estacionário (e da zona, correspondente ao trecho linear na curva parâmetro eletroquímico – concentração do analito), expressa sob a forma:

comportamento. Isto vai ao encontro do descrito no trabalho [13] e explica a melhor eficiência do sensor em meio neutro, que em meio básico e ácido – tanto o ácido, como a base, interfere fortemente no desempenho do sensor, o que leva o estado estacionário à instabilidade, ou à ineficiência eletroanalítica.

No entanto, a curva pH – valor eletroquímico do pico, correspondente à intensidade do sinal analítico deve ficar mais próxima da simetria, que as curvas nos casos, descritos em [21 – 24], haja vista o comportamento amfotérico do anel triazólico. Em alguns casos, a simetria ainda pode ser conseguida, haja vista a desativação de um dos átomos piridínicos de nitrogênio, posterior à reação do primeiro átomo.

No valor crítico, correspondente à inequação (26), realizar-se-á a instabilidade monotônica, cuja condição é:

$$-\kappa_1 - \Lambda_1 - E_1 = \frac{\Lambda_1(\Pi_1 E_2 - \Sigma E_2 - \Lambda_2 E_2 - \Lambda_2 \Pi_2 - \Lambda_2 \kappa_2) + E_1(\Lambda_2 \Pi_2 - \Lambda_2 E_2 - \Pi_1 E_2 - \Sigma E_2)}{\Sigma E_2 + \Lambda_2 E_2 + \Pi_2 E_2 + \Sigma \kappa_2 + \Pi_1 \kappa_2 + \Lambda_2 \kappa_2} \quad (27)$$

Como nos casos análogos do desempenho de sensores, baseados em ferroceno e polímeros condutores [21-28], a condição só é satisfeita no caso das influências significantes do processo eletroquímico na estrutura da dupla camada.

A instabilidade oscilatória, a condição de cuja aparição é regulada pela da bifurcação de Hopf, é possível para este sistema, bem como para os análogos [14-15, 21-24]. Também é possível para os casos da eletropolimerização dos compostos heterocíclicos [16-20, 25-28].

Para a sua ocorrência, é preciso haver elementos positivos na diagonal principal da matriz funcional de Jacobi. Não sendo o processo autocatalítico, o único elemento, capaz de ser positivo, é o $-\Sigma$, o que acontece apenas no caso das influências fortes do processo eletroquímico na capacitância da dupla camada.

Caso do comportamento autocatalítico. Os sistemas com a eletrooxidação podem tender à autocatálise. Neste caso é mais provável a reação autocatalítica do composto interferente que, participando da reação eletroquímica, se forma aquando dela. Assim, o modelo é alterado, por conta da expressão alterada da velocidade da reação eletroquímica:

$$r_4 = k_4 e^{\theta} \exp\left(\frac{nF\varphi_0}{RT}\right) \quad (28)$$

As alterações no comportamento deste modelo, comparado ao anterior, são análogas às já mostradas, por exemplo, em [21 – 35] e a autocatálise será mais uma causa do comportamento oscilatório neste sistema.

A utilização de um líquido iônico em excesso. Este modelo pode descrever o caso da participação do líquido iônico no processo da eletrodeteção (como é o caso do [13]). A descrição exata, não generalista, dependerá do desempenho detalhado do líquido iônico, bem como da natureza do próprio.

Quando o líquido iônico é “ligante”, ou seja, estabelece a ligação (covalente ou de coordenação) entre o analito e o triazol, estando ele em excesso, será alterado o modelo e a descrição matemática do tal comportamento será um dos nossos próximos passos na pesquisa.

Outras observações acerca do modelo: Não sendo características algumas reações, mencionadas no modelo “generalista”, para o interferente concreto, anular-se-ão as suas velocidades nos modelos

“concretistas”. Assim mesmo, não havendo um interferente, a terceira equação sairá do sistema das equações (8-9), transformando-se no sistema, análogo ao descrito em [21].

4. CONCLUSÃO

1. O comportamento do anel triazólico faz papel importante no desempenho dos sensores, baseados em compostos e polímeros, modificados pelo triazol. Além de contribuir na condutividade, ele tem capacidade de retenção do analito (sozinho, ou com o apoio de um ligante) e compostos interferentes.

2. Como sendo o composto de comportamento flexível, o comportamento dos compostos, modificados por triazol, é igualmente complicado (do ponto de vista de química computacional) tanto no meio ácido, como no básico, o que não é o caso dos típicos sensores, baseados em ferroceno e polímeros condutores.

3. Na ausência ou na influência mínima do composto interferente, a estabilidade do estado estacionário, e assim, o desempenho do sensor é controlado pela difusão. Havendo, porém as influências fortes do composto, será também dependente delas. O gráfico de dependência entre o pico do parâmetro eletroquímico e o pH deve ter centro (e pico) no pH=7 e sendo mais próximo de ter simetria, que no caso do ferroceno e polímeros condutores.

4. As instabilidades oscilatória e monotônica para o sistema são possíveis, sendo causadas pelas influências do processo oxidativo eletroquímico na dupla camada elétrica e autocatálise (caso a haja)

5. REFERÊNCIAS E NOTAS

- [1] Hosseinzadeh, R.; Ojani, R.; Shabani, L. *Curr. Chem. Lett.* **2014**, 3, 37. [\[CrossRef\]](#)
- [2] Raoof, J. B.; Ojani, R.; Karimi, H. *et. al. Anal. Meth.* **2011**, 3, 2637. [\[CrossRef\]](#)
- [3] Togni, A.; Hayashi, T. *Ferrocenes: Homogeneous catalysis, organic synthesis, materials science*, VCH, Weinheim, 1995.
- [4] Brielbeck, B.; Frede, M.; Stechhan, E. *Biocatal.* **1994**, 10, 49. [\[CrossRef\]](#)
- [5] Kingston, J. E.; Ashford, L.; Beer, P. D.; *et. al. J. Chem. Soc. Dalton. Trans* **1999**, 2, 251. [\[CrossRef\]](#)
- [6] Beer, P. D.; Cadman, J.; Llois, J. M.; *et. Al. J. Chem. Soc. Dalton. Trans* **2000**, 3, 1805. [\[CrossRef\]](#)
- [7] Valerio, C.; Alonso, E.; Ruiz, J.; *et. al. Angew. Chem* **1999**, 111, 1855. [\[CrossRef\]](#)

- [8] Moutet, J. C.; Saint-Aman, E.; Ungureanu, M.; Visan, T. *J. Electroanal. Chem.* **1996**, *410*, 79. [[CrossRef](#)]
- [9] Naji, A.; Cretin, M.; Persin, M.; Sarrazin, J. *J. Appl. Pol. Sci.* **2004**, *91*, 3947. [[CrossRef](#)]
- [10] Horwitz, C.; Suhu, N.; Dailey, G. C. J. Synthesis, Characterization, and Electropolymerization of Ferrocene Substituted Anilines. 1991. Disponível em: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a240866.pdf>
- [11] Li, G.; Wang, Y.; Xu, H. *Sensors* **2007**, *7*, 239. [[CrossRef](#)]
- [12] Mondino, M. G. Compostos heterocíclicos. Estudo e Aplicações Sintéticas. Editora Atheneu, São Paulo, SP, 2014.
- [13] Tajik, S.; Taher, M. A.; Beitollahi, H. *Electroanal.* **2013**, *26*, 796. [[CrossRef](#)]
- [14] De Andrade, V. M. Confeção de biossensores através da imobilização de biocomponentes por eletropolimerização de pirrol. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre. UFRGS, 2006. [[Link](#)]
- [15] Ramanavicius, A.; Ramanaviciene, A.; Malinauskas, A. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 6025. [[CrossRef](#)]
- [16] Das, I.; Agrawal, N. R.; Ansari, S. A.; Gupta, S. K. *Ind. J. Chem.* **2008**, *47A*, 1798.
- [17] Ba-Shammakh, M. S. Electropolymerization of pyrrole on mild steel for corrosion protection. [Doctoral dissertation]. Dharan, Saudi Arabia: King Fahd University of Petroleum and Minerals, 2003.
- [18] Sazou, D. *Synth. Met.* **2002**, *130*, 45. [[CrossRef](#)]
- [19] Castagno, K. R. L. Eletropolimerização de pirrol sobre liga de alumínio 1100. [Doctoral dissertation]. Porto Alegre, Brasil: UFRGS, 2007. [[Link](#)]
- [20] Bazzaoui, M.; Bazzaoui, E. A.; Martins, L.; Martins, J. I. *Synth. Met.* **2002**, *130*, 73. [[CrossRef](#)]
- [21] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Anal. Bioanal. Electrochem.* **2014**, *6*, 273.
- [22] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **2013**, *42*, 215.
- [23] Tkach, V.; Ojani, R.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Orbital: Electron. J. Chem.* **2014**, *6*, 142.
- [24] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Med. J. Chem.* **2015**, *3*, 1122.
- [25] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Cien. Tecn. Mat.* **2012**, *24*, 54.
- [26] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Proc. Quím.* **2014**, *8*, 49.
- [27] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Tecn. Met. Mat. Min.* **2013**, *10*, 249. [[CrossRef](#)]
- [28] Tkach, V.; Nechyporuk, V.; Yagodynets', P. *Avan. Quím.* **2013**, *8*, 9.