

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Preparação e aplicação de eletrodos de pasta de carbono modificados com ditiocarbamatos para análise de fármacos

Rita de Cássia da Silva

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências (Química Analítica).

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

São Carlos
2006

“E nossa estória não estará pelo avesso, assim, sem final feliz. Teremos coisas bonitas para contar... e até lá, vamos viver, temos muito ainda por fazer... não olhe para trás, apenas começamos. O mundo começa agora...”
(Renato Russo)

Aos meus bens mais preciosos,
meus pais, **Maria Tereza e**
Raimundo, o meu amor, minha
admiração e muito obrigada por tudo
que sou e tenho.

Ao **Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavaleiro**, meu carinho e muito obrigada pela amizade, pelos “puxões de orelha”, pela confiança e pela orientação desde minha iniciação científica até a conclusão deste trabalho.

- ❖ Ao Prof. **Eduardo Neves**, meu respeito e admiração por sua sabedoria em mostrar a Química como algo prazeroso.
- ❖ Ao Prof. **Gilberto Chierice**, meu respeito e amizade.
- ❖ Ao **Luiz**, muito obrigada por toda a ajuda, paciência e pela amizade.
- ❖ Ao Prof. **“Mané” Carrilho**, muito obrigada por todas as conversas e pela amizade..
- ❖ Às minhas amigas **“Luluzinhas”** (Pri, Sócia, Bärbie, Queguida, Cididulce e Amanda) o meu carinho e minha amizade para toda vida.
- ❖ Meu carinho e meu agradecimento, por todo apoio e carinho em todos os momentos, às **Famílias do Lateqs e do GQATP**: Éder, Luiz, Toni, Puff, Felipe, Royal, André, Paulo, Rafael, Priscila, Milena, Ivana, Juliana, Amanda, Luciana, Júnia, Graziela, Isabel, Carolina, Gilberto, Salvador, Toninho, Bruno, Érica e Sandra.
- ❖ Meu carinho também à **turma das “antigas”** do laboratório, quando o Lateqs ainda era na UFSCar: Cláudia, Andréa, Deborah, Márlon, Rogerinho, Léo, João, José Estrela, Função, Fernando, Ninja e Jovino. E também depois que o Lateqs transferiu-se para o IQSC-USP: Naíse, Natilene, Mouchereck, Mariano, Mônica, Juliana, Aline “1”, Aline “2”, Glimaldo, Fabiano e Ana Paula.
- ❖ Às amigas de **República**, Ju, Dani, Jor, Mi “1” e Mi “2”, por todas as pizzas, brigadeiros altas horas da noite e palquinhos na Federal.
- ❖ À algumas amigades que fiz ao longo destes anos: Ana Flávia (essa é de antes da faculdade, hein!), Angerson, Fabiana, Vanessa, Carlos Alexandre, Paula, Milena (GMEME), Soninha, Poliana, Willy, Elias, Fred,

Rodrigo, Hebert, William, Gustavo, Andrey, Prof. Csaba Novak, Fátima, Karina e Sandra (Setor de eventos), Andréia e Silvia (da secretaria da Pós-Graduação).

- ❖ *Aos meus amigos “extra São Carlos” de todas as horas, Luciana, Tchelo, Márcio, Well, Mariana e Ricardo.*
- ❖ *Aos meus primos Ana e Renato, muito obrigada por todo apoio e carinho que me deram em vários momentos.*
- ❖ *Ao IQSC-USP pela infra-estrutura para a realização deste trabalho.*
- ❖ *À CAPES pela bolsa concedida.*



Dedico este trabalho a Deus por toda força, determinação e, principalmente, por ter colocado todas estas pessoas na minha vida para torná-la mais feliz.



Sumário

<i>Lista de figuras</i>	I
<i>Lista de tabelas</i>	III
<i>Lista de abreviaturas</i>	IV
<i>Resumo</i>	V
<i>Abstract</i>	VI
<i>Capítulo I. Introdução e objetivo</i>	1
1. Ditiocarbamatos	2
1.1. Aplicações	3
2. Análise Térmica	12
2.1. Fatores que afetam as curvas termogravimétricas	13
2.2. Termogravimetria	13
3. Eletrodos compósitos	14
4. Eletrodos de pasta de carbono	15
5. Eletrodos modificados quimicamente	16
6. Eletrodos de pasta de carbono modificados	16
7. Voltametria Cíclica	19
8. Carbamazepina	22
9. Objetivos do trabalho	25
<i>Capítulo II. Parte experimental</i>	26
1. Síntese dos ligantes e dos complexos de DTC	27
2. Caracterização dos complexos de DTC	28
2.1. Análise elementar	28
2.2. Espectrometria vibracional na região do infravermelho	28
2.3. Termogravimetria	28
2.4. Espectrometria de massas	29

3. Preparo das pastas de carbono	29
4. Montagem dos eletrodos	30
5. Avaliação eletroquímica dos EPCM	30
5.1. <i>Influência do intervalo útil de potenciais</i>	31
5.2. <i>Efeito da composição</i>	31
5.3. <i>Efeito do eletrólito suporte</i>	31
5.4. <i>Influência da velocidade de varredura de potenciais</i>	31
5.5. <i>Influência do pH</i>	31
5.6 <i>Estudo comparativo entre os DTC</i>	31
6. Estudos com a carbamazepina	32
6. 1. <i>A influência da velocidade</i>	33
6. 2. <i>A influência do pH</i>	33
6.3. <i>Curva analítica</i>	33
6.4. <i>Adições de padrão em urina sintética</i>	33
6.5 <i>Adição e recuperação</i>	33
6.6. <i>Interferentes: Paracetamol e Ácido Ascórbico</i>	34
6.7. <i>Método comparativo: UV-vis</i>	35
Capítulo III. Resultados e Discussões	36
1. Caracterização dos complexos de DTC	37
1.1. <i>Análise Elementar</i>	37
1.2. <i>Espectrometria vibracional na região do infravermelho</i>	37
1.3. <i>Termogravimetria</i>	40
1.4. <i>Espectrometria de massas</i>	44
2. Estudos eletroanalíticos	44
2.1. <i>Efeito da composição da pasta</i>	47
2.2. <i>Efeito do eletrólito suporte</i>	50
2.3. <i>Influência do intervalo útil de potenciais</i>	51
2.4. <i>Influência da velocidade de varredura de potenciais</i>	53
2.5. <i>Influência do pH</i>	55

2.6. Estudo comparativo entre os DTC	56
3. Estudos com a Carbamazepina	58
3.1. A influência da velocidade	59
3.2. A influência do pH	60
3.3. Curva analítica	63
3.4. Adições de padrão em urina sintética	64
3.5 Adição e recuperação	65
3.6. Interferentes: Paracetamol e Ácido Ascórbico	66
3.7. Método comparativo: UV-vis	67
Capítulo IV. Conclusões e sugestões para trabalhos futuros	70
Capítulo V. Referências Bibliográficas	73

Lista de Figuras

- Figura 1.** Representação das configurações dos compostos ditiolato.....8
- Figura 2.** Esquema representativo para energia dos orbitais moleculares para ligantes insaturados “ π -ímpar” e “ π -par” (X = O, NR ou S).....9
- Figura 3.** Isômeros α (I) e β (II) do *bis*(*N,N*-disubstituído ditiocarbamato)- μ -*tris*(*N,N*-disubstituído ditiocarbamato)-dirutênio(III).....11
- Figura 4.** Esquema de construção do eletrodo de pasta de carbono modificado.....30
- Figura 5.** Espectros de infravermelho para os complexos Ru-Pyr, Ru-Pip e Ru-Mor em CsI 1:100 (m/m).....38
- Figura 6.** Curvas TG (—) DTG (---) para os complexos investigados neste trabalho. Massa de amostra em torno de 7,0 mg, suporte de amostra de alumina, aberto, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar seco com vazão de 100 mL min⁻¹....42
- Figura 7.** Curvas TG (—) DTA (---) para os complexos investigados neste trabalho. Massa de amostra em torno de 7,0 mg, suporte de amostra de alumina, aberto, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar seco com vazão de 100 mL min⁻¹.....43
- Figura 8.** Fragmentogramas do [Ru₂Mor₅.4H₂O]⁻ para variação das energias de colisão (a) 10; (b) 20; (c) 30; (d) 35; (e) 40; (f) 45 eV.....45
- Figura 9.** Fragmentogramas dos complexos [Ru₂Mor₅.4H₂O]⁻, [Ru₂Pip₅.1,5H₂O]⁻ e [Ru₂Pyr₅.2H₂O]⁻.....46
- Figura 10.** Voltamogramas cíclicos obtidos para EPCM com (a) 2,5%; (b) 5,0%; (c) 7,5% e (d) 10% (m/m) de [Ru₂Mor₅]⁺. Tampão ftalato (pH 4) com velocidade de 100 mV s⁻¹ ..49
- Figura 11.** Voltamogramas cíclicos do EPCM-RuMor 5% (m/m) para os eletrólitos de suporte (a) acetato 0,10 mol L⁻¹ pH 4,75; (b) fosfato 0,10 mol L⁻¹ pH 6,9 e (c) ftalato 0,10 mol L⁻¹ pH 4,00. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹.....50
- Figura 12.** Voltamogramas obtidos para os EPC (I) e EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl (II) 5% (m/m) nos intervalos (a) -0,2 a 0,7 V; (b) -0,1 a 0,7 V e (c) 0 a 0,7 V (*vs.* ECS).Tampão ftalato pH 4,0, velocidade de varredura 100 mV s⁻¹.....52
- Figura 13.** Voltamogramas cíclicos de EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl mostrando o (a) efeito da velocidade de varredura sobre o perfil voltamétrico e (b) dependência das correntes anódicas e catódicas com a raiz quadrada da velocidade de varredura. Tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹ (pH 4), intervalo de potenciais de -0,2 a 0,7 V (*vs.* ECS).....54

Figura 14. Efeito do pH sobre a resposta voltamétrica para o EPCM-RuMor contendo 5,0% (m/m) do modificador em soluções de ftalato em soluções de ftalato 0,1 mol L ⁻¹ no intervalo de pH 3,0-7,0 e velocidade de varredura de 100 mVs ⁻¹	55
Figura 15. Voltamogramas cíclicos em tampão ftalato 0,10mol L ⁻¹ (pH 4,0) para (a)RuMor; (b) RuPip; (c) RuPyr	56
Figura 16. Voltamogramas cíclicos em tampão ftalato (pH 4,0) para o EPC (I) e EPCM (II) com adição de [CBZ] 1,0 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹	58
Figura 17. (a) Efeito da velocidade de varredura de potenciais sobre o perfil voltamétrico e (b) dependência entre as correntes de pico anódico e catódico com a raiz quadrada das velocidades de varredura de potenciais para o EPCM-RuPip em tampão ftalato 0,10 mol L ⁻¹ , pH 4,0 com intervalo de potenciais entre -0,2 e 0,7 V (<i>vs.</i> ECS) na presença de [CBZ] 1,0 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹	60
Figura 18. Voltamogramas cíclicos obtidos em EPC e EPCM em presença (vermelho) e ausência (preto) de carbamazepina em concentração de 6,62 x 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ : em pH (a) 3, (b) 4, (c) 6 e (d) 8. Velocidade de varredura de 100 mV s ⁻¹ .. Velocidade de varredura de 100 mV s ⁻¹	62
Figura 19. Curva analítica do EPCM-Ru-Pip em solução de tampão ftalato 0,10 mol L ⁻¹ para diferentes concentrações de carbamazepina. No detalhe a região linear descrita no texto.....	64
Figura 20. Voltamogramas cíclicos e a curva analítica de adição de padrão de CBZ 1,0 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹ em urina sintética.....	65
Figura 21. Espectros de absorção para a carbamazepina em urina sintética.....	68
Figura 22: Curva analítica para determinação da carbamazepina.....	69

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Resultados experimentais (exp.) e calculados (calc.) de análise elementar para os elementos presentes nos complexos sintetizados.....37
- Tabela 2.** Principais bandas de absorção no infravermelho dos compostos sintetizados...39
- Tabela 3.** Atribuições dos intervalos de temperatura, perda de massa e eventos térmicos observados nas curvas TG e os picos observados nas curvas DTA, para os complexos em estudo, sob atmosfera de ar.....40
- Tabela 4.** Resumo das melhores condições de uso para os Ru-DTC como modificadores da pasta de carbono.....57
- Tabela 5:** Coeficientes de recuperação para carbamazepina em experimentos de adição e recuperação.....66
- Tabela 6.** Valores percentuais de interferência do ácido ascórbico e do paracetamol na resposta voltamétrica do EPCM-RuPip para CBZ $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.....67
- Tabela 7.** Parâmetros para comparação entre voltametria cíclica e UV-vis.....69

Lista de abreviaturas ou siglas

AE	Análise Elementar
Calc.	Calculado
CV	Voltametria Cíclica
CBZ	Carbamazepina
DTC	Ditiocarbamato
DRX	Difração de Raios-X
E	Potencial
ECS	Eletrodo de Calomelano Saturado
EM	Espectrometria de Massas
E_{pa}	Potencial de Pico Anódico
EPC	Eletrodo de Pasta de Carbono
E_{pc}	Potencial de Pico Catódico
EPCM	Eletrodo de Pasta de Carbono Modificado
Exp.	Experimental
I	Corrente
I_{pa}	Corrente de Pico Anódico
I_{pc}	Corrente de Pico Catódico
IV	Espectrometria vibracional na região do Infravermelho
MDTC	Complexo Metal com Ditiocarbamato
Mol L⁻¹	mol por litro
Mor	Morfolinoditiocarbamato
mV	MiliVolt
Pip	Piperidinoditiocarbamato
Pyr	Pirrolidinoditiocarbamato
r	Coefficiente de Correlação
RuDTC	Ditiocarbamato Genérico de Rutênio
RuMor	Morfolinoditiocarbamato de rutênio III
RuPip	Piperidinoditiocarbamato de rutênio III
RuPyr	Pirrolidinoditiocarbamato de rutênio III
TG	Termogravimetria
V	Volt

Resumo

O morfolinoditiocarbamato (Mor); o piperidinoditiocarbamato (Pip) e o pirrolidinoditiocarbamato (Pyr) de rutênio derivados respectivamente da morfolina, piperidina e pirrolidina, três aminas alifáticas cíclicas foram preparados e caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectrometria de massa e análise térmica (termogravimetria – TG e análise térmica diferencial – DTA).

A análise elementar mostrou que os compostos de fórmula geral $Ru_2DTC_5.XH_2O$ foram obtidos (DTC = Mor, Pip e Pyr e X = 4, 1,5 e 2 respectivamente); assim como a IV revelou que os complexos são monodentados, com duas bandas de absorção em torno de 1000 cm^{-1} .

A espectrometria de massas mostrou as estruturas moleculares e a estabilidade dos complexos, pois requerem alta energia de colisão para fragmentarem-se; alguns fragmentos puderam ser identificados.

A análise térmica mostrou que após desidratação os DTC decompõem-se gerando sulfato e óxido de rutênio (III), dependendo da temperatura.

Após caracterização, os complexos foram usados com modificadores na preparação de eletrodos de pasta de carbono modificados e seu desempenho avaliado por voltametria cíclica em diferentes meios e intervalos de potencial e em diferentes composições do material do eletrodo. Com base na melhor definição dos picos referentes aos processos anódicos e catódicos, assim como pela menor corrente residual, optou-se em usar como modificador o $Ru_2Pip_{5.1,5}H_2O$, na proporção de 10% (m/m) na pasta.

Eletrodos preparados com este modificador foram usados na determinação voltamétrica de carbamazepina (CBZ), usando CV. Na presença do analito a corrente do modificador aumenta proporcionalmente à concentração de CBZ no intervalo de $1,30 \times 10^{-8}$ e $6,62 \times 10^{-6}\text{ mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $3,18 \times 10^{-7}\text{ mol L}^{-1}$. O método foi aplicado na determinação de CBZ em urina sintética, usando procedimento de adição de padrão com recuperação da ordem de 97 – 104% e concordância com o método espectrofotométrico recomendado pela farmacopéia brasileira no intervalo de confiança de 95%.

Abstract

The morpholinedithiocarbamate (Mor); piperidinedithiocarbamate (Pip) and pirrolidinedithiocarbamate (Pyr), three cyclic amines derived respectively from morpholine, piperidine and pirrolidine complex of Ruthenium (III) were synthesized and characterized by elemental analysis, infra-red spectroscopy, mass spectrometry and thermal analysis (thermogravimetry – TG – and differential thermal analysis – DTA).

Elemental analysis showed that complexes of general formula $Ru_2DTC_5.XH_2O$ ((DTC = Mor, Pip e Pyr e X = 4, 1,5 e 2 respectively) were obtained. IR spectra revealed that the ligand behaves as a monodentate one with a duplet around 1000 cm^{-1} .

Mass spectrometry showed the molecular structures and the stability of the complexes, therefore they require high energy of collision to be broken up; some fragments could have been identified.

Thermal analysis showed that after dehydration the complexes decomposed generating $Ru_2(SO_4)_3$ and Ru_2O_3 as residues depending on the temperature, according to XDR analysis.

After characterization the complexes were used as modifiers in the preparation of carbon paste electrodes. The performance of the modified electrodes (MCPE) was evaluated by cyclic voltammetry at different electrode composition and supporting electrolytes and potential intervals.

On basis of peak definition and background current, the MCPE- $Ru_2Pip_{5.1,5}H_2O$, containing 10% of the complex, was chosen for further studies.

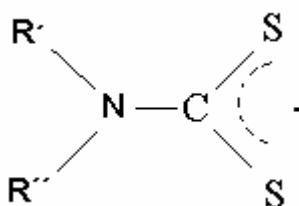
The electrode was used in the determination of carbamazepine (CBZ) cyclic voltammetry. In the presence of CBZ the modifier current increased proportionally, to the analyte concentration in the $1,30 \times 10^{-8}$ and $6,62 \times 10^{-6}\text{ mol L}^{-1}$. The method was applied in the determination of CBZ in synthetic urine sample spikes with the analyte with recoveries of 97 – 104%. When compared with a standart spectrophotometric procedure the results of the prposed method agreeded within 95% of confidence, according to the *t*-Student test.

Capítulo I.

Introdução

I.1. Ditiocarbamatos

Os ditiocarbamatos (DTC) são produtos da reação entre aminas primárias ou secundárias e dissulfeto de carbono em meio básico. Estes compostos não são de origem recente, tendo sido estudados desde 1850*, quando a primeira síntese foi descrita por Debus. Os DTC podem ser representados pela seguinte fórmula geral:



na qual R' e R'' podem representar o hidrogênio e/ou cadeias alifáticas abertas ou fechadas contendo ou não heteroátomos ¹.

A estabilidade dos DTC em solução é dependente do pH e foi investigada por vários autores ^{2,3}. CHAKRABARTI *et al.*, após estudos exaustivos propuseram um intermediário de decomposição protonado ^{4,5}. Estes autores observaram que a grande vantagem de DTC cíclicos é sua estabilidade em solução, quando comparados aos derivados de aminas alifáticas ⁵.

Os derivados de aminas cíclicas, nos quais o nitrogênio é o heteroátomo do anel amínico, apresentam maior estabilidade em solução que os derivados monossubstituídos, sugerindo que derivados de pirrolidina, piperidina, morfolina entre outros sejam promissores quanto ao seu uso como modificadores de eletrodos, pois estes poderiam ser usados em uma faixa mais ampla de pH ⁶.

As propriedades complexantes dos ditiocarbamatos estão diretamente ligadas à presença dos átomos de enxofre doadores de elétrons, os quais determinam a natureza dos metais a que podem ligar-se e à força do complexo formado. Além da característica

de formar complexos com muitos metais ^{7,8}, os ditiocarbamatos representam um capítulo muito importante na química, sendo utilizados em várias áreas, tais como, na indústria, na agricultura e na medicina, e na preparação de novos materiais.

O comportamento do ditiocarbamato é determinado pelo seu substituinte amínico, que pode ser alifático ou cíclico ¹.

I.1.1. Aplicações

Atualmente, o interesse neste compostos foi renovado pela proposta de sua utilização como auxiliar no tratamento de AIDS ^{9,10}. Entretanto, já foram também utilizados como coadjuvantes no tratamento de câncer ¹¹, tuberculose ¹² e na remoção de metais pesados de organismos vivos ⁷.

Na indústria, os ditiocarbamatos são aplicados como agentes de vulcanização da borracha, bem como em materiais fotográficos; na agricultura, por sua vez, estes são utilizados como pesticidas apresentando, em alguns casos, eficiência de até 100% ¹³.

Na química, os ditiocarbamatos são usados para sínteses de tioésteres, tiurandissulfetos e moléculas sulfuradas complexas ⁸.

A aplicabilidade destes compostos já foi objeto de várias revisões bibliográficas ⁷⁻¹³ que deixam evidente a importância de estudos que contribuam para desenvolver conhecimentos sobre esta classe tão versátil de compostos.

* DEBUS, H. Justus Liebigs **Ann. Chem.**, v.73, p.26, 1850. **Apud** SHARMA, A. K. Thermal Behavior of Metal-Dithiocarbamates **Thermochim. Acta**, v. 104, p.339, 1986.

Além destes trabalhos de revisão bibliográfica, há uma grande quantidade de artigos descrevendo diversos aspectos da química e das aplicações dos DTC. Nesta sessão será feita uma breve abordagem sobre síntese, caracterização, comportamento térmico e eletroquímico dos ditocarbamatos.

EAGLE *et al.* ¹⁴, em 1999 publicaram um trabalho que descreve a síntese e caracterização do trisdietilditiocarbamato de cobalto (III) a partir do dietilditiocarbamato de sódio com cloreto de cobalto. O objetivo do trabalho foi utilizar o DTC como um instrumento para que estudantes de um curso de Química pudessem entrar em contato com as técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IR), ressonância magnética nuclear (RMN) e voltametria cíclica, uma vez que complexos metálicos de DTC geralmente são de fácil preparo em elevado grau de pureza e rendimento.

CAVALHEIRO *et al.* ¹⁵, em 2000, propuseram a correlação entre a decomposição térmica e os espectros de infravermelho de complexos de Pip e Pyr de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Hg(II). O trabalho demonstra que, sob atmosfera de nitrogênio, a decomposição térmica de monodentados (Pip) ocorre em uma única etapa, diferente dos complexos bidentados (Pyr) que se decompõem em duas etapas, formando tiocianato com intermediário de decomposição. Em atmosfera de ar seco ambos decompõem-se em única etapa, gerando os óxidos correspondentes.

BERNAL *et al.* ¹⁶, em 2001, publicaram um trabalho sobre a decomposição térmica de complexos de piperidinoditiocarbamato (Pip) e pirrolidinoditiocarbamato (Pyr) de Ag(I), Mn(II), Fe(II) e Fe(III). Os intermediários e produtos finais foram caracterizados por difração de raios X. A decomposição térmica dos complexos de Pyr

(bidentados) ocorre envolvendo maior número de etapas que a dos complexos de Pip (monodentados). Os complexos decompuseram-se sem perda de água gerando óxidos como resíduos tanto em atmosfera de nitrogênio quanto em ar seco.

ALVARADO *et al.* ¹⁷, em 2002, publicaram um estudo eletroquímico de dissulfeto de tetrametiluram e de dimetilditiocarbamato de cobre (II), em acetonitrila. Pelas técnicas de varredura de potencial pôde-se saber que o ligante apresenta um processo irreversível de oxidação, diferente do seu complexo de Cu (II) que passa por um processo redox Cu (II)/Cu (III), com transferência de um elétron. A espécie formada no processo de oxidação do complexo é estável durante todo o tempo do experimento voltamétrico. Os processos de oxidação tanto do ligante quanto do complexo metálico é controlado por difusão. Aumento da concentração do ligante no intervalo de 0,10 a 10×10^{-3} mol L⁻¹ provoca um incremento na corrente sugerindo que a presença de possíveis produtos de reação do complexo não afetam a superfície do eletrodo.

FARAGLIA *et al.* ¹⁸, em 2004, apresentaram um trabalho que descrevia a síntese de complexos de pirrolidinoditiocarbamato de paládio (II) (PdPyr₂). A reação entre o ditioéster (1-pirrolidinoditiocarbamato metil ester) e cloreto de paládio(II) permitiu que o ligante ora formasse quelato com ambos átomos de enxofre (bidentado), ora se comportasse como monodentado através do enxofre da tiocarbonila. Os autores afirmam que a degradação térmica do complexo resultou em espécies intermediárias que, em presença de íons doadores, geraram outros compostos. Além disso, o PdPyr₂ quando reagiu com outros DTC de paládio [PdCl(DTC)]_n formou uma espécie mista, cuja degradação térmica gerou o complexo [Pd(DTC)(CH₂)₄NCS₂]. O trabalho

também descreve que os complexos obtidos foram caracterizados por IV, RMN e análise térmica (TG e DTA).

SINGHAL *et al.* ¹⁹, em 2004, publicaram um trabalho sobre a decomposição térmica de alguns metais de transição (Co, Ni, Cu e Zn). Os complexos foram caracterizados por análise elementar e IV. A decomposição térmica dos complexos acontece em duas ou três etapas, sendo a primeira rápida com 65-70% de perda de massa. Em todos os casos o produto final é o óxido metálico exceto para o cobalto, que resulta em Co metálico. Durante a decomposição do complexo de cobre foram-se inicialmente CuS, que é convertido a CuSO₄ e finalmente forma-se o CuO. Porém, em atmosfera inerte há formação de CuS como produto final. A energia de ativação varia bastante entre 33.8–188.3 mol⁻¹ de kJ, sendo mínimo para o complexo de cobre e máximo para o de zinco, possivelmente devido a configuração de d¹⁰. Valores negativos de ΔS^\ddagger sugerem que o processo de decomposição envolve rearranjo da molécula.

SHARMA e KAUSHIK ²⁰, em 2004 publicaram um trabalho sobre estudos térmicos de alguns complexos organoestanosos com piperidino e 2-aminopiridinoditiocarbamatos. Os complexos foram caracterizados por IV, UV e RMN. Foram feitos estudos térmicos, tais como termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). A partir das curvas TG obteve-se a energia de ativação. Os estudos térmicos foram relacionados com alguns aspectos estruturais dos complexos.

LIEDER ²¹, em 2004, publicou um trabalho sobre a estrutura molecular e propriedades eletroquímicas de sais de ditiocarbamatos de lítio, em solução 0,1 mol L⁻¹ de LiClO₄/DMSO. Os estudos voltamétricos mostraram que a oxidação é irreversível,

porém reproduzível, quando se variou a velocidade de varredura entre 0,01-0,5 V s⁻¹. A cronoamperometria e experimentos com eletrodo de disco rotatório confirmaram o consumo de 1 elétron. Mudando de eletrodo de Pt para carbono vítreo, o autor observou uma discreta mudança no perfil anódico. Isto sugere que os materiais dos eletrodos não participam diretamente na formação de radicais de ditiocarbamatos. Cálculos mostraram a reorganização de estrutura dos ânions de ditiocarbamato separados. Isto se deve a localização do elétron desemparelhado nos átomos de enxofre; favorecendo cineticamente a formação de tiuramdisulfeto pela dimerização homogênea rápida dos radicais de ditiocarbamato.

BOND e MARTIN ²², em 1984, apresentaram uma revisão bibliográfica sobre o comportamento eletroquímico dos complexos metálicos dos DTC com metais de transição. Neste trabalho os autores apresentam 192 referências bibliográficas descrevendo o comportamento eletroquímico dos complexos metálicos de DTC em solução usando várias técnicas eletroquímicas. Foram utilizados eletrodos de Pt e Hg e os complexos foram DTC de V(III), Cr(III), Mo(IV), W(IV), Co(III), Ni(II), Pd(II), Pt(II) e Cu(II). Também foram relatados trabalhos com complexos de DTC de Mn (III), Fe(III), Ru(II, III e IV) e Os(III), que apresentaram comportamento redox bem definido.

Segundo BOND e MARTIN, as bases teóricas do comportamento redox de ditiolatos foram propostas por SCHRAUZER ²³⁻²⁵, que relacionou estas propriedades com a alta covalência e o tipo de delocalização eletrônica referente ao estado fundamental destes complexos.

SCHRAUZER ²⁴ afirmou que a delocalização resulta da interação entre orbitais moleculares π de menor energia, ocupados, dos ligantes e os orbitais π simetricamente

arranjados do metal, gerando um orbital molecular que fica com a menor energia entre todos, estando delocalizado sobre o complexo.

As configurações típicas dos ditiolatos são representadas na Figura 1.

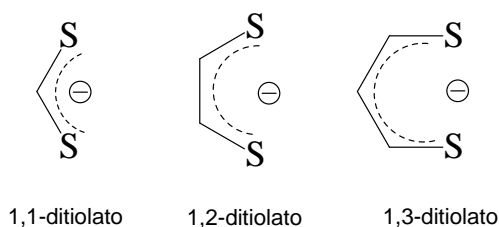


Figura 1. Representação das configurações dos compostos ditiolato.

A classificação de SCHRAUZER ²³ surgiu em função das dificuldades em definir os números de oxidação de íons metálicos em complexos do tipo $[M(S_2C_2R_2)_2]^{0,-1,-2}$. Tais dificuldades seriam comuns a todos os complexos de ligantes contendo um número par de orbitais π verticais.

Quando o ligante contém um número ímpar de orbitais π tais dificuldades não aparecem, pois todo sistema ligante insaturado contendo número ímpar de orbitais π , tende a existir como um monoânion, apresentando um orbital molecular ligante no seu diagrama de energia. Uma vez que não há orbitais moleculares π de mais baixa energia, os ligantes ímpares usualmente não aceitam elétrons adicionais e, portanto se comportam da maneira prevista.

Uma representação esquemática dos níveis de energia dos orbitais moleculares para sistemas ligantes insaturados “ π -pares” e “ π -ímpares” é dada na Figura 2.

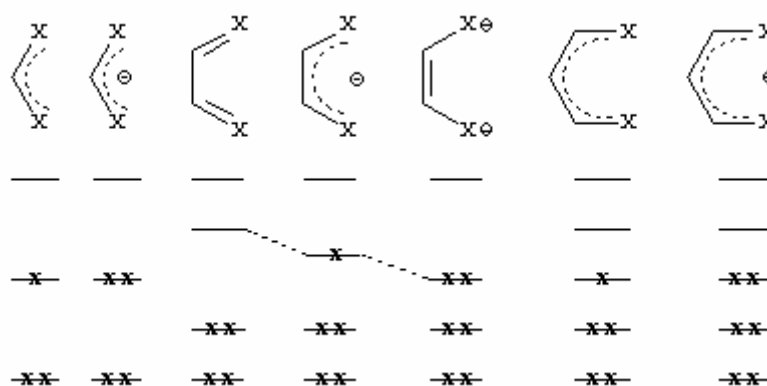


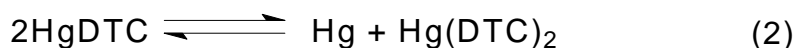
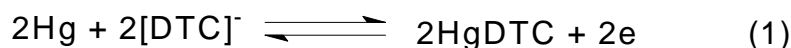
Figura 2. Esquema representativo para energia dos orbitais moleculares para ligantes insaturados “ π -ímpar” e “ π -par” ($X = O, NR$ ou S).

Nos sistemas pares de 4 átomos, o orbital molecular π mais baixo desocupado é apenas fracamente antiligante, se há dois átomos de enxofre nas posições 1 e 4 do modelo de butadieno. Tal sistema poderia existir como ligante neutro, mono ou diânion. A real configuração só pode ser definida com maiores evidências experimentais para complexos metálicos com estes ligantes.

Os DTC pertencem aos ligantes do tipo 1,1-ditiotatos e, segundo a classificação de SCHRAUZER²³, são ligantes ímpares e não apresentam dificuldades de se envolver em reação de transferência, segundo este critério.

A real natureza dos processos redox envolvendo ditiolatos deve levar em consideração tanto a classificação π -ímpar ou π -par de SCHRAUZER e os efeitos dos substituintes, quanto a relevância da reversibilidade da reação, além do centro metálico.

Os DTC não complexados, ou seja, os ligantes livres apresentam processos redox, que dependem da natureza do eletrodo de trabalho. Usando eletrodo de mercúrio, este se complexa com o ligante de acordo com as Eq. 1 e 2:

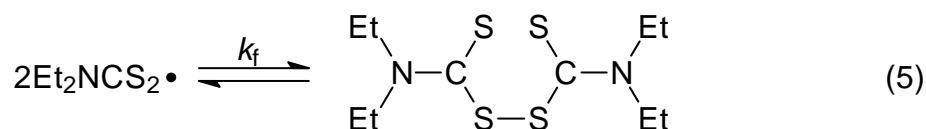


Em meio ácido deve-se considerar a protonação do ligante, que influencia no comportamento eletroquímico conforme a Eq. 3:



Sobre o eletrodo de platina (ou outro material inerte), os ligantes se oxidam, e predominam as reações de formação de dímeros ou outras reações de formação de ligações S-S^{26,27}.

A dimerização do dietilDTC para a formação de tiuramdissulfeto é irreversível, sobre eletrodo de Pt em meio de acetonitrila, com constante de velocidade estimada em $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ ²⁸, Eq. 4 e 5.



Há outros caminhos além da dimerização via radical para formar o tiuramdissulfeto, entretanto, não há dúvidas de que este seja o produto final.

A eletroquímica convencional não seria capaz de distinguir os mecanismos de oxidação para reações tão rápidas. Em um trabalho mais recente, POTTEAU *et al.*²⁹, mostraram, usando resultados experimentais e simulações computacionais, que o sistema é reversível e compostos por pares redox.

Em eletrodos de pasta de carbono, o tiuramdissulfeto também é o principal produto da oxidação dos DTC ³⁰.

Na revisão feita por BOND e MARTIN ²² os autores afirmam que o comportamento eletroquímico dos complexos metálicos de DTC com rutênio é coerente com a química do elemento, isto é,

“rica no número e natureza de compostos que podem ser formados e na variedade de interconversões possíveis.”

O primeiro complexo de Ru(III) de DTC, o *tris*-DTC [Ru(R₂dtc)₃], foi descrito por MALATESTTA ³¹ em 1938. Estudos posteriores revelaram que os complexos seriam dímeros de rutênio (III) bis(N,N-disubstituído DTC)- μ -*tris*(N,N-disubstituído DTC)-dirutênio(III) de fórmula geral [Ru₂(R₂dtc)₅]⁺ ³². Tais dímeros existem em duas formas isoméricas, α e β , representadas na Figura 3. A forma β pode ser obtida a partir da reação do [Ru₂(R₂dtc)₃] com BF₃ na presença de ar, enquanto a forma α é preparada pela reação de RuCl₃ com [R₂dtc]⁻ em solução aquosa ³³.

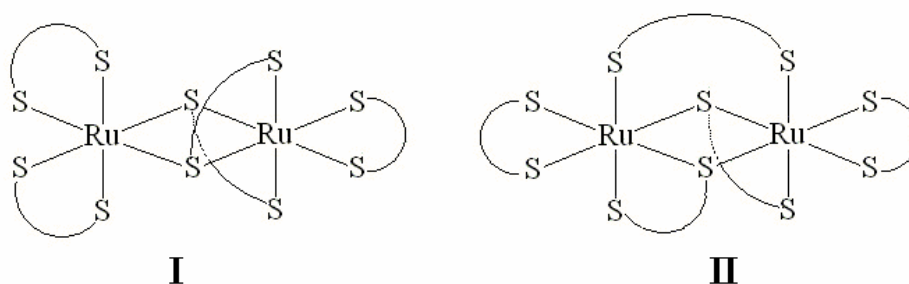
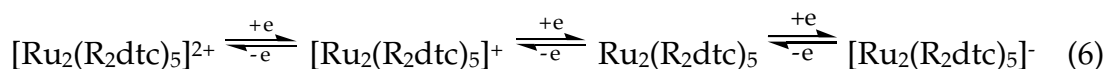


Figura 3. Isômeros α (I) e β (II) do *bis*(N,N-disubstituído ditiocarbamato)- μ -*tris*(N,N-disubstituído ditiocarbamato)-dirutênio(III).

Em meio de acetonitrila e na superfície do eletrodo de platina MATTSON *et al.*³⁴ propuseram a seqüência de reações de transferência de um elétron em cada etapa para a forma β , Eq. 6:



Os complexos metálicos de DTC com rutênio (III) apresentam baixa solubilidade em água, deste modo, não foram encontrados estudos sobre o comportamento eletroquímico dos complexos em meio aquoso.

I. 2. Análise Térmica

A Análise Térmica foi definida por Mackenzie como sendo

*“Um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância é medida em função da temperatura quando esta é submetida a um programa controlado de temperatura.”*³⁵

As vantagens da Análise Térmica são muitas, pois há consumo de pequena quantidade de amostra para os experimentos, apresenta variedade de resultados em um único gráfico, normalmente não há necessidade de preparo da amostra e apresenta aplicação em diversas áreas, tais como alimentos, catálise, polímeros, farmacêuticas entre outras.

I. 2.1. Fatores que afetam as curvas termogravimétricas ³⁶⁻³⁸

Os fatores que podem influenciar o aspecto das curvas TG de uma amostra pertencem a dois grandes grupos: fatores instrumentais e fatores ligados às características da amostra. Estes fatores, respectivamente, extrínsecos e intrínsecos com relação à amostra, costumam ser chamados parâmetros experimentais e podem ser assim resumidos:

Fatores instrumentais: razão de aquecimento; velocidade do registrador ou do papel; atmosfera do forno; geometria do suporte da amostra e do forno, entre outros.

Características da amostra: quantidade de amostra; solubilidade dos gases libertados na própria amostra; tamanho das partículas; calor da reação; compactação da amostra; natureza da amostra; condutividade térmica da amostra, entre outros.

O conhecimento detalhado, por parte do operador, da ação destes fatores é muito importante, pois permite tirar o máximo de proveito das curvas obtidas.

I. 2.2. Termogravimetria - TG

Em termogravimetria são obtidas curvas de perda ou ganho de *massa* em função de uma programação de *temperatura*.

Embora a termogravimetria dependa estritamente de inúmeros parâmetros experimentais ³⁹, é uma técnica extremamente útil; quando associada a outras técnicas instrumentais adquire aplicabilidade muito ampla, fornecendo meios para investigar com detalhes e com objetividade a estrutura das mais variadas substâncias e materiais.

Dentre as muitas aplicações da termogravimetria destacam-se as seguintes:

1. Estudo detalhado da decomposição térmica de substâncias orgânicas e inorgânicas;

2. Determinação de unidade e conteúdo de cinzas dos mais variados materiais;
3. Estudo da destilação e evaporação de líquidos e da sublimação de sólidos;
4. Estudo e desenvolvimento de técnicas analíticas gravimétricas;
5. Pirólise de carvão, madeiras e petróleo;
6. Estudos sobre corrosão de metais em diferentes atmosferas e a várias temperaturas;
7. Estudos sobre a degradação térmica oxidativa de polímeros;
8. Estudos de reação em estado sólido;
9. Estudos de composição de materiais explosivos;
10. Estudos sobre cinética das reações;
11. Descoberta de novos compostos.

I.3. Eletrodos compósitos ⁴⁰

Compósitos são formados pela combinação de duas ou mais fases de natureza diferente, com características próprias sendo que a mistura pode apresentar novas características.

Pelo fato de apresentarem características condutoras os compósitos podem ser utilizados no desenvolvimento de eletrodos para eletroquímica.

Os dois eletrodos compósitos de carbono mais comuns e mais utilizados em análises são eletrodo impregnado de grafite (EIG) e o eletrodo de pasta de carbono (EPC).

Estes eletrodos compósitos consistem em duas fases – uma fase de carbono (eletroquimicamente ativa) e outra inerte (não condutora).

Os EIG e o EPC podem ser distinguidos pela estrutura física do carbono. No EIG a fase de carbono é continuamente sólida que contém pequenos poros que são impregnados com líquidos ou graxas. No EPC a fase de carbono é um pó, que é suportada junto a fase líquida devido às forças de viscosidade ou capilaridade.

Uma importante vantagem destes eletrodos sobre outros eletrodos sólidos para estudos voltamétricos é o procedimento simples de preparação de uma nova superfície que não é afetada pela “história previa” do eletrodo. Além disso estes eletrodos apresentam custo relativamente baixo e são fáceis de preparar. Exibem baixa corrente residual quando comparados ao grafite pirolítico e ao carbono vítreo.

I. 4. Eletrodo de pasta de carbono (EPC)

A primeira proposta foi atribuída a ADAMS ⁴¹ em 1958, quando esse pesquisador tentava preparar um eletrodo gotejante de grafite para ser utilizado em potenciais mais positivos, nos quais o mercúrio metálico apresenta oxidação. Estes eletrodos são feitos pela mistura física de pó de grafite e um líquido para produzir a pasta.

Pelo fato dos EPC apresentarem contato com o eletrólito em uma célula eletroquímica, ele deve ter baixa volatilidade, baixa solubilidade no meio de trabalho e alta pureza para evitar qualquer espécie eletroativa indesejada. Em soluções não aquosas os EPC tendem a desintegrar-se por dissolução do líquido impregnante. Este problema é resolvido pela adição de um agente de superfície ativa assim que o grafite é igualmente homogeneizado com solvente não aquoso e um líquido impregnante.

I. 5. Eletrodos modificados quimicamente (CME)

Esta terminologia foi aplicada pela primeira vez por Murray ⁴², na década de 1970, para descrever um eletrodo com grupos químicos imobilizados em sua superfície. Desde então os CME têm sido objeto de estudo e considerável interesse porque representam eletrodos que são racionalmente desenhados para alterar propriedades eletroquímicas. Por exemplo, uma modificação química pode melhorar as propriedades eletrocatalíticas de um eletrodo ou mudar sua seletividade por meio de espécies eletroativas.

As moléculas eletrocataliticamente ativas (mediadores) são ligadas à superfície de eletrodos e agem como pontes de transferência de elétrons entre o eletrodo e a espécie eletroativa na solução.

I. 6. Eletrodos de pasta de carbono modificados (EPCM) ⁴³

O eletrodo de pasta de carbono modificado (EPCM) faz parte das classes dos eletrodos modificados por incorporação de substâncias que promovam melhoria de sensibilidade e/ou seletividade em compósitos.

Os compósitos com características condutoras podem ser utilizados no desenvolvimento de sensores eletroquímicos. A construção desses eletrodos é geralmente feita pela mistura de pó de grafite, um aglutinante não condutor e, eventualmente um modificador.

O pó de grafite, utilizado na preparação do compósito deve apresentar alta pureza química, baixa capacidade de adsorção de oxigênio e de impurezas eletroativas, e apresentar uma distribuição granulométrica uniforme.

O aglutinante, cuja função é dar consistência à mistura e também preencher os interstícios entre as partículas de grafite, deve ser eletroinativo, quimicamente inerte, imiscível com água, apresentar baixa volatilidade e não conter impurezas.

Quando se usa um óleo mineral como aglutinante da grafite o compósito é chamado particularmente de “pasta de carbono”. Há alguns anos os eletrodos de pasta de carbono tem sido amplamente utilizados na determinação de vários analitos. Para aumentar a sensibilidade dos eletrodos têm-se usado vários tipos de modificadores.

A busca de novos modificadores para preparação de eletrodos quimicamente modificados (EQM) tem sido tema de pesquisa regular em eletroanalítica. Nosso grupo também vem se dedicando a esta linha de pesquisa. Dentre os modificadores estudados, estão complexos de base de Schiff (Salen) com o cátion vanadila ⁴⁴, sílica amorfas e a SBA-15 ⁴⁵ organofuncionalizadas com 2-benzotiazol. Também está sendo investigada a potencialidade do uso de complexos metálicos de ditiocarbamatos (MDTC) como modificadores de eletrodos, devido à sua baixa solubilidade em meio aquoso ⁴⁶. Tal propriedade sugere seu uso como modificadores na preparação de eletrodos de pasta de carbono (EPC), como mediadores de transferência de elétrons em reações eletroquímicas.

Uso de DTC como modificador de eletrodo de pasta de carbono (EPCM)

A literatura apresenta poucos trabalhos relatando o uso de complexos metálicos de DTC na preparação de EPCM.

NALINI e NARAYANAN ⁴⁷, em 1997, publicaram um trabalho relatando o uso de um complexo insolúvel em meio aquoso de rutênio(III) com o difenilDTC como

modificador na preparação do EPCM. A caracterização eletroquímica do eletrodo modificado foi realizada por voltametria cíclica. Um pico anódico em + 0,39 V (*vs.* ECS) e um pico catódico em +0,24 V (*vs.* ECS) foram observados. Estudos da oxidação eletrocatalítica do ácido ascórbico foram realizados usando o eletrodo modificado. Um pico em +0,30 V (*vs.* ECS) foi observado para a oxidação do ácido ascórbico no eletrodo modificado.

NALINI e NARAYANAN ⁴⁸, em 1998, utilizando o mesmo modificador complexo de rutênio(III) com difenilDTC, publicaram outro trabalho. Neste trabalho o EPCM foi utilizado para oxidar eletrocataliticamente a cisteína e a glutatona. Foram investigados os efeitos de pH, eletrólito de suporte e velocidade de varredura na resposta voltamétrica de ambos compostos.

NALINI e NARAYANAN ⁴⁹, ainda em 1998 apresentaram um trabalho em que o EPCM modificado com o complexo de rutênio(III) com difenilDTC foi utilizado para determinação de compostos sulfidril, cisteína e glutatona. A resposta linear para a cisteína foi de 0-15,20 mg L⁻¹, com coeficiente de correlação de 0,9993. No caso da glutatona, a região linear foi de 0-30,40 ppm, com coeficiente de correlação linear de 0,9990.

NALINI e NARAYANAN ⁵⁰, em 2000 apresentaram outro trabalho utilizando o EPCM modificado com o complexo de rutênio(III) com difenilDTC. Foi investigada a oxidação eletrocatalítica do ácido ascórbico, obtendo resposta linear entre 2,5-125mgL⁻¹ e limite de detecção de 5,0 mg L⁻¹.

SEGNINI ⁵¹, em 2003, em seu trabalho de mestrado estudou complexos metálicos de pirrolidinoditiocarbamato de manganês(II) e vanadila na preparação e

aplicação de EPCM. Com condições otimizadas de pH, velocidade de varredura e usando a voltametria cíclica, foi possível determinar peróxido de hidrogênio em uma região linear entre $1,25$ e $14,8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $1,12 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e limite de quantificação de $3,74 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

RAMOS ⁵², em 2003, estudou o usado complexo metálico piperidinoditiocarbamato de rutênio(III) na preparação e aplicação de EPCM. Com condições otimizadas de pH, velocidade de varredura e usando a voltametria cíclica, o eletrodo foi aplicado na determinação de ácido ascórbico com limite de detecção de $1,13 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e intervalo linear de resposta entre $4,51$ e $34,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

I. 7. Voltametria Cíclica ⁵³

A voltametria cíclica é um método simples e direto para medir o *potencial formal* de uma *semi-reação* quando as formas oxidada e reduzida são estáveis durante o tempo necessário para obter o *voltamograma* (em uma curva corrente-diferença de potencial).

O potencial de um eletrodo de trabalho varia linearmente com o tempo, partindo de potenciais em que não ocorre reação no eletrodo e move-se para potenciais em que ocorrem os processos de oxidação ou redução da espécie investigada. Depois de passar pela região de potencial em que uma ou mais reações ocorrem no eletrodo, a direção de varredura linear é invertida para que possam ser detectadas as reações de intermediários e de produtos formados pela varredura. A escala de tempo do experimento, controlada pela velocidade e pelo potencial total, pode ser variada acima de 10^2 - 10^{-5} s embora em experimentos quantitativos geralmente é restrita a 10 - 10^{-3} s.

Um *eletrólito suporte* deve estar presente para reprimir a migração de reagentes e produtos carregados.

A voltametria cíclica tornou-se extremamente popular porque fornece informações úteis sobre reações redox de forma que sejam facilmente obtidas e interpretadas.

A voltametria cíclica é caracterizada por alguns parâmetros importantes: potenciais de *pico anódico* (E_{pa}) e *catódico* (E_{pc}), *correntes de pico anódica* (I_{pa}) e *catódica* (I_{pc}), *potencial de meio-pico anódico* ($E_{p/2}$) e *potencial de meia-onda* ($E_{1/2}$). A definição de $E_{1/2}$ vem da Polarografia clássica (de acordo com a equação 7).

$$E_{1/2} = E^{0'} + (RT/nF)\ln(D_R/D_O)^{1/2} \quad (7)$$

Na equação (7), $E^{0'}$ é o potencial formal relativo à força iônica da solução usada, D_O e D_R são os coeficientes de difusão das formas oxidada e reduzida, respectivamente, e n é o número de elétrons na semi-reação. Se D_O e D_R forem iguais, $E_{1/2}$ será o próprio $E^{0'}$ (7).

A redução do oxigênio é exemplo de uma reação reversível (Eq. 8).



Em um processo reversível as concentrações das formas oxidada e reduzida são calculadas pela equação de Nernst para um dado potencial. Em outras palavras, a reação de transferência de elétrons na superfície do eletrodo é tão rápida que as condições de equilíbrio são mantidas mesmo com uma corrente substancial ou uma rápida mudança de potencial.

Os critérios de reversibilidade de um sistema são $E = E_{pa} - E_{pc} = 57/n$ mV e $E_p/2 - E_{pc} = 56,5/n$ mV, valores que são independentes de velocidade e concentração. O $E_{1/2}$ está exatamente entre E_{pa} e E_{pc} .

A redução do oxigênio também é controlada pela difusão. O critério de controle por difusão é que $i_{pc}/v^{1/2}$ deve ser constante (v é velocidade de varredura). Se a reação for reversível a função da corrente (Eq. 9) apresenta o valor de 0,446.

$$i_{pc}/nFA C_0 (D_0 n F v / RT)^{1/2} \quad (9)$$

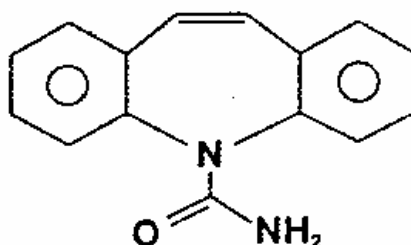
em que A é a área do eletrodo e C_0 é a concentração do reagente. Para sistema irreversível ou *quasi*-reversível o valor de corrente é 50% menor que para um sistema reversível.

Uma reação é chamada *quasi*-reversível se k_f e k_b são da mesma magnitude para um determinado potencial e irreversível se $k_f \gg k_b$ para pico catódico e $k_b \gg k_f$ para pico anódico.

I. 8. Carbamazepina ⁵⁴

A *carbamazepina* é uma droga anticonvulsivante e estabilizante de humor, utilizada também no tratamento da epilepsia e transtorno bipolar. Foi desenvolvida nos anos sessenta, pelos cientistas da Geigy, na busca de se encontrar um tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes às da clorpromazina, que havia sido lançada há pouco. Os primeiros tricíclicos não tiveram sucesso, exceto a imipramina, que se mostrou um excelente antidepressivo ⁵⁵.

Do ponto de vista químico, é um derivado tricíclico do iminostibeno. Estruturalmente a carbamazepina é similar aos fármacos psicoativos (imipramina, clorpromazina e maprotilina) e compartilha algumas características estruturais com os anticonvulsivos (fenitoína, clonazepam e fenobarbital). Sua fórmula estrutural é:



O mecanismo exato de sua ação anticonvulsiva é desconhecido; pode deprimir a atividade do núcleo ventral anterior do tálamo, porém o significado não está completamente esclarecido. Como antineurálgico pode atuar no SNC diminuindo a transmissão sináptica ou a adição da estimulação temporal que dá origem à descarga neuronal. Estimula a ação do hormônio antidiurético. Outras ações secundárias descritas: anticolinérgico, antidepressivo, inibidor da transmissão neuromuscular e antiarrítmico. A absorção é lenta e variável, porém, é quase completamente absorvido

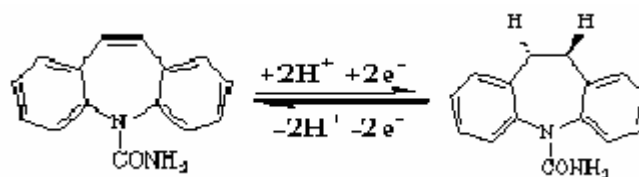
no trato gastrointestinal. Sua união às proteínas é muito alta (de 55% a 59% em crianças e 76% em adultos). É metabolizado no fígado e um metabólito, a carbamazepina-10,11-epóxido, tem atividade anticonvulsiva, antidepressiva e antineurálgica. Seu início de ação como anticonvulsivo varia entre dias e meses, o que depende de cada paciente devido à auto-indução do metabolismo; o alívio da dor na neuralgia do trigêmeo varia entre 24 a 72 horas. É eliminado em 72% por via renal (3% como fármaco inalterado).

A literatura apresenta poucas referências sobre o comportamento e determinação eletroquímica da carbamazepina (CBZ).

TURK *et al.*⁵⁶, em 1985, publicaram um trabalho em que foi desenvolvido um eletrodo a base de policarbazol e politiofeno preparado sobre um suporte de carbono vítreo reticulado. Este eletrodo foi utilizado para o estudo eletroquímico de algumas drogas tricíclicas. Foram observadas respostas eletroquímicas para amitriptilina, nortriptina e protriptilina, anteriormente descritas como eletroquimicamente inativas. Observou-se a mesma resposta eletroquímica para a carbamazepina tanto para eletrodo de carbono convencional quanto para o eletrodo modificado. Foram apresentadas as vantagens do eletrodo modificado com o polímero frente ao eletrodo convencional na determinação destas drogas.

DUENNBIEER e JUGELT⁵⁷, em 1991, publicaram um trabalho sobre o comportamento eletroquímico da carbamazepina e sua hidrogenação sobre eletrodos de amálgama de amônio.

Os autores sugerem que a conversão eletroquímica a 10,11-dihidrocarbamazepina deve-se a hidrogenação indireta da dupla C-C, provocada pela amálgama e que esta reação pode ser usada na determinação de CBZ.



Mecanismo de oxidação da Carbamazepina

MOSES *et al.*⁵⁸, em 1993, apresentaram um trabalho sobre a investigação eletroquímica de CBZ por voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e coulometria. Segundo os autores, a CBZ passa por um processo de redução *quasi-reversível* envolvendo dois elétrons do anel heterocíclico. O trabalho sugere um mecanismo eletroquímico plausível para a dependência da velocidade de varredura e o pH.

Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é avaliar a possibilidade da aplicação de ditiocarbamatos como modificadores de eletrodos para determinação de espécies com interesse farmacológico.

Para tanto, deverão ser sintetizados alguns ditiocarbamatos cíclicos de rutênio; cíclicos por serem mais estáveis que os alifáticos e de rutênio devido ao seu comportamento redox bem definido.

Depois de sintetizados e caracterizados os ditiocarbamatos, deverão ser preparados os eletrodos de pasta de carbono modificados com estes complexos e serão avaliadas suas respostas voltamétricas em diferentes eletrólitos suporte. Finalmente, após escolher o ditiocarbamato que apresentar melhor definição dos processos de oxidação e redução, verificar sua aplicabilidade na determinação de carbamazepina.

Capítulo II.

Parte experimental

II. 1. Síntese dos ligantes e dos complexos de DTC

Os sais de amônio do morfolino, piperidino, pirrolidinoditiocarbamato foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito por CAVALHEIRO ⁶.



Em um erlenmeyer com tampa de vidro esmerilhado, foram colocados 0,10 mol L⁻¹ da amina desejada e 3 vezes o volume de amina em etanol/ água 1:1 (v/v). A esta mistura juntou-se 0,10 mol L⁻¹ de hidróxido de amônio (Merck). Esta solução foi colocada em banho de gelo e sal.

Após resfriamento, adicionou-se, gota a gota, 0,10 mol L⁻¹ de dissulfeto de carbono (Carlo Erba), sob agitação constante. A adição lenta do dissulfeto e o resfriamento previnem perdas de CS₂ por volatilização, em função do calor liberado na reação.

Finalizada a adição, observa-se a formação de um precipitado, que foi filtrado em funil de Büchner, lavado com um mínimo de etanol gelado e recristalizado em um mínimo de etanol/ água 1:1 (v/v) a 35°C. Após resfriamento, em congelador, formaram-se cristais em forma de agulhas incolores, que foram filtrados em funil de Büchner, lavados com acetona gelada e secos em estufa sob vácuo por 12 horas à 40°C.

Estes ditiocarbamatos foram utilizados como ligantes na obtenção dos respectivos complexos de rutênio(III), de acordo com o procedimento a seguir.

As sínteses dos complexos foram feitas em meio aquoso misturando-se quantidades estequiométricas de RuCl₃ hidratado (Aldrich) e do ligante. A

precipitação ocorreu imediatamente. Deixou-se a mistura sob agitação durante duas horas, filtrou-se e lavou-se o complexo metálico com água gelada. A secagem foi feita por 12 horas em estufa a vácuo a 60°C. Após secagem, efetuou-se a caracterização por análise elementar, espectrometria na região do infravermelho, espectrometria de massas e termogravimetria.

Os complexos obtidos foram utilizados na preparação dos eletrodos modificados, para uso nos estudos eletroanalíticos.

II. 2. Caracterização dos complexos de DTC

II. 2.1. Análise Elementar

Empregando analisador CHNS-O, modelo EA-1110, da CE instruments foram determinadas as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas estruturas dos complexos.

II.2.2. Espectrometria vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos usando espectrofotômetro 5 SXC FT-IR Spectrometer, da Nicolet, na região entre 4000 e 300 cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de CsI (Merck) e complexo na proporção 1/100 (m/m).

II. 2.3. Termogravimetria

Para os estudos termogravimétricos foram utilizadas massas de amostra em torno de 7,0 mg, suporte de amostra de alumina, razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de ar seco e vazão de 100 mL min^{-1} . A temperatura máxima foi de 900°C

para os complexos. Utilizou-se o módulo termogravimétrico SDT Q600 da TA Instruments controlado pelo software ThermoAdvantage Release 4.2.1.

II. 2.4. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos utilizando o espectrômetro de massas Quatro Micro triple quadrupole ESI / APCI, da Waters (UK).

II. 3. Preparo das pastas de carbono

Os eletrodos de pasta de carbono modificados (EPCM) foram preparados pela mistura de pó de grafite (Aldrich), óleo mineral (Aldrich) e o modificador $[\text{Ru}_3\text{DTC}_5 \times \text{XH}_2\text{O}]\text{Cl}$, (DTC = Pip, Pyr e Mor; X = 1,5; 2 e 4 respectivamente) nas seguintes proporções em massa (m/m):

- a) 0% modificador, 75% pó de grafite e 25% óleo mineral;
- b) 7,5% modificador, 72,5% pó de grafite e 25% óleo mineral;
- c) 5,0% modificador, 70% pó de grafite e 25% óleo mineral;
- d) 10% modificador, 65% pó de grafite e 25% óleo mineral;

Cada mistura foi homogeneizada em almofariz por 20 minutos para a preparação da pasta. Estas pastas foram guardadas em potes de filme fotográfico.

II. 4. Montagem dos eletrodos

Os eletrodos foram montados preenchendo seringas de 1,0 mL com as pastas e introduzindo uma haste de cobre para o contato elétrico externo. A Figura 4 mostra o esquema do eletrodo desenvolvido.

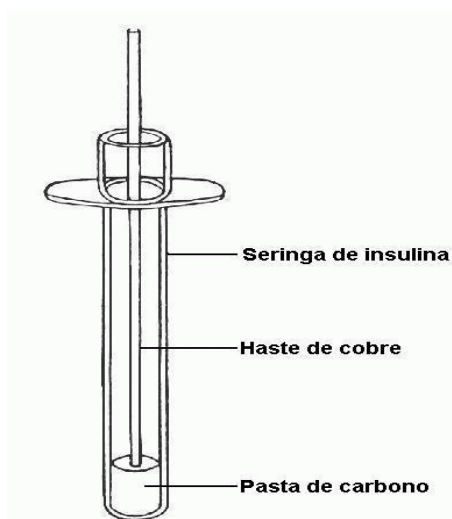


Figura 4. Esquema de construção do eletrodo de pasta de carbono modificado.

II. 5. Avaliação eletroquímica dos EPCM

O comportamento eletroquímico e a avaliação analítica dos EPCM foram realizados em uma célula eletroquímica a 25,0°C, contendo 15,0 mL do eletrólito suporte. Para os estudos utilizou-se configuração de três eletrodos: o de trabalho modificado com Ru-DTC, o auxiliar de fio de platina e o Ag/AgCl como eletrodo de

referência. As medidas voltamétricas foram realizadas empregando um Potenciostato/Galvanostato PGSTAT-30 da AUTOLAB Eco Chemie.

II. 5.1. Influência do intervalo útil de potenciais

Neste estudo transferiram-se 15,0 mL da solução tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹ pH 4,0. Deixou-se desaerar com N₂ por cerca de 10 minutos. Os voltamogramas cíclicos foram obtidos com o EPCM com 10% (m/m) do modificador. Utilizou-se a velocidade de 100 mV s⁻¹ e o intervalo de potenciais variou entre -0,2 e 0,7V (vs. ECS) .

II. 5.2. Efeito da composição

Avaliou-se o efeito da composição da pasta de carbono sobre a resposta voltamétrica do eletrodo modificado em solução tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹ pH 4,0, utilizando intervalo entre -0,1 e 0,7V (vs. ECS) e velocidade de varredura de 100mVs⁻¹.

II. 5.3. Efeito do eletrólito suporte

Uma vez definida a melhor composição do eletrodo, avaliou-se o efeito do eletrólito de suporte sobre a resposta voltamétrica do eletrodo de pasta de carbono modificado, EPCM, foram estudadas três soluções tampão como eletrólito suporte: acetato, fosfato e ftalato, todas com concentração de 0,10 mol L⁻¹, intervalo de potencial entre -0,1 e 0,7V e velocidade de 100 mV s⁻¹, utilizando o EPCM 5,0% (m/m) do Ru-Mor, em valores diferentes de pH.

II. 5.4. Influência da velocidade de varredura de potenciais

Variou-se a velocidade de varredura de potenciais sobre o eletrodo utilizando as velocidades de 10, 25, 50, 100 e 150 mV s^{-1} com o EPCM Ru-Mor 5,0% (m/m) em solução tampão ftalato pH 4,0.

II. 5.5. Influência do pH

A influência do pH sobre a resposta voltamétrica do EPCM foi investigada utilizando a solução tampão de ftalato 0,10 mol L^{-1} . O pH das soluções foi ajustado entre 3-8 com soluções concentradas de NaOH e/ou HCl.

As medidas de pH foram feitas com um pH-metro da Orion, modelo EA 940, com precisão relativa de $\pm 0,01$ unidades de pH. Foram registrados voltamogramas cíclicos em cada pH estudado.

II. 5.6. Estudo comparativo entre os DTC

Neste estudo foram transferidos 15,0 mL da solução tampão ftalato 0,10 mol L^{-1} pH 4,0. Deixou-se desaerar com N_2 por cerca de 10 minutos. Utilizou-se intervalo de potencial entre -0,2 a 0,7 V (*vs.* ECS) e velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Os voltamogramas cíclicos foram obtidos com os EPCM 5 e 10% (m/m) dos RuDTC.

II. 6. Estudos com a Carbamazepina

Investigou-se o comportamento eletroquímico da Carbamazepina ($1,00 \times 10^{-3}$ mol L^{-1}) sobre a superfície do EPC e EPCM. Foram utilizadas como eletrólito suporte a

solução tampão ftalato 0,1 mol L⁻¹, intervalo de potencial entre -0,2 a 0,7 V, para o EPCM e para o EPC o intervalo foi entre -0,1 a 1,4 V.

II. 6. 1. A influência da velocidade de varredura

Para a investigar a influência da velocidade adicionou-se uma alíquota de solução de carbamazepina, com concentração de $6,62 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, a solução de tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹. Foram obtidos voltamogramas com o EPC e com o EPCM, quando submetidos a diferentes velocidades de varredura. A velocidade variou de 5 a 200 mV s⁻¹.

II. 6. 2. A influência do pH

Estudou-se a influência do pH sobre a resposta voltamétrica para os eletrodos de pasta de carbono modificado e para o não modificado, na presença de carbamazepina $6,62 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ em meio de ftalato 0,10 mol L⁻¹.

O pH das soluções foi ajustado entre 3-8 com soluções concentradas de NaOH e/ou HCl. Foram registrados voltamogramas cíclicos em cada pH estudado.

II. 6.3. Curva analítica

Obteve-se uma curva analítica usando EPCM nas condições otimizadas anteriormente para composição, pH e velocidade de varredura.

Inicialmente, transferiram-se 15,0 mL de solução tampão ftalato para a cela eletroquímica e, com o auxílio de micropipetas de volume variável, adicionou-se sucessivamente alíquotas da solução estoque de carbamazepina à cela. Após cada adição obtiveram-se os voltamogramas cíclicos, e, a partir deles pôde-se construir a

curva analítica. Com os valores fornecidos pela curva calcularam-se os limites de detecção e de quantificação da carbamazepina.

II. 6.4. Adições de padrão em urina sintética

As formulações comerciais de carbamazepina são vendidas somente sob prescrição médica, devido ao seu alto poder psicoativo. Devido às dificuldades de adquirir medicamentos no comércio, optou-se por fazer adição de reagente padrão em urina sintética* para um estudar o comportamento eletroquímico neste tipo de amostra sem risco de contaminação.

Prepararam-se duas soluções com carbamazepina, uma com eletrólito suporte e a outra com urina sintética, ambas com $[CBZ] = 1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. A esta solução foram adicionadas alíquotas de padrão, obtendo-se as curvas de adição de padrão.

* Composição da urina sintética pH 5 para 1 litro (g L⁻¹):

1,10 de $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$; 2,925 de NaCl; 2,25 de Na_2SO_4 ; 1,40 de KH_2PO_4 ; 1,60 de KCl; 1,00 de NH_4Cl ; 25,0 de uréia.

II. 6.5. Adição e recuperação

A partir dos valores de correntes obtidos das adições de padrão pôde-se verificar a exatidão do método proposto.

II. 6.6. Interferentes: Paracetamol e Ácido Ascórbico

Escolheram-se o *paracetamol* (APAP) e o *ácido ascórbico* (AA) para o estudo de interferentes devido ao APAP ser um possível concomitante em formulações

farmacêuticas e AA porque é encontrado em concentrações relativamente elevadas em fluídos biológicos.

Investigou-se a influência do paracetamol e do ácido ascórbico sobre a medida voltamétrica da carbamazepina. O estudo de interferentes iniciou-se com o paracetamol. Deste modo, foram acrescentadas alíquotas de interferente com metade, a mesma e o dobro da concentração do analito a uma solução que continha $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ de carbamazepina. Seguiu-se o mesmo procedimento para o ácido ascórbico.

II. 6.7. Método comparativ: UV-vis

Para a comparação do método eletroquímico utilizou-se a espectrofotometria de ultravioleta na região do visível, de acordo com o recomendado pela Farmacopéia Brasileira ⁵⁹.

Preparou-se solução estoque da carbamazepina $1,00 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹. A partir desta solução foram preparadas soluções nas concentrações de $6,00 \times 10^{-6}$, 3×10^{-5} , 5×10^{-5} , 7×10^{-5} e 9×10^{-5} mol L⁻¹.

Em seguida, preparou-se por diluição, a partir do estoque, solução de carbamazepina em urina sintética, em concentração de 5×10^{-5} mol L⁻¹.

Foram submetidos à leitura o branco (HNO₃ 0,01 mol L⁻¹ e urina sem adição de CBZ), padrões e amostras, obtendo-se espectros entre 200 e 400 nm, monitorando-se a absorbância em 285 nm, onde ocorre o máximo de absorção da carbamazepina.

Descontou-se dos valores de leitura a 285 nm, o valor de leitura do branco neste mesmo comprimento de onda. Finalmente, traçou-se a curva analítica e mediu-se a amostra.

Capítulo III.

Resultados e discussão

III. 1. Caracterização dos complexos de DTC

A caracterização dos DTC de rutênio, utilizados neste trabalho, foi realizada usando análise elementar, espectrometria vibracional na região do infravermelho, termogravimetria e espectrometria de massas.

III. 1.1. Análise elementar (AE)

Utilizou-se a Análise Elementar (AE) para determinar as porcentagens de carbono, nitrogênio e hidrogênio presentes nos complexos sintetizados, cujos resultados são apresentados na Tabela 1. Estes resultados concordam com as fórmulas apresentadas. Pequenos desvios podem ser justificados pelas moléculas de águas fracamente ligadas ao complexo.

Tabela 1. Resultados experimentais (exp) e calculados (calc) de análise elementar para os elementos presentes nos complexos sintetizados

Complexo	Cor	Elemento/ exp (calc) %		
		C	N	H
$[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \times 4\text{H}_2\text{O}]^+$	marrom	25,03 (26,78)	6,30 (6,25)	3,63 (4,32)
$[\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \times 1,5\text{H}_2\text{O}]^+$	marrom	34,48 (33,74)	7,15 (6,56)	3,94 (4,98)
$[\text{Ru}_2\text{Pyr}_5 \times 2\text{H}_2\text{O}]^+$	preto	30,00 (29,88)	7,29 (6,97)	4,26 (4,42)

III. 1.2. Espectrometria vibracional na região do infravermelho (IV)

A caracterização dos ditiocarbamatos por espectrometria vibracional na região do infravermelho foi feita com base nas bandas características dos complexos nos respectivos espectros, tais como as frequências do estiramento da ligação carbono-

nitrogênio $\nu(\text{C-N})$, que se apresentam como bandas intensas na região entre 1600-1450 cm^{-1} . Os espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos sintetizados são apresentados na Figuras 5.

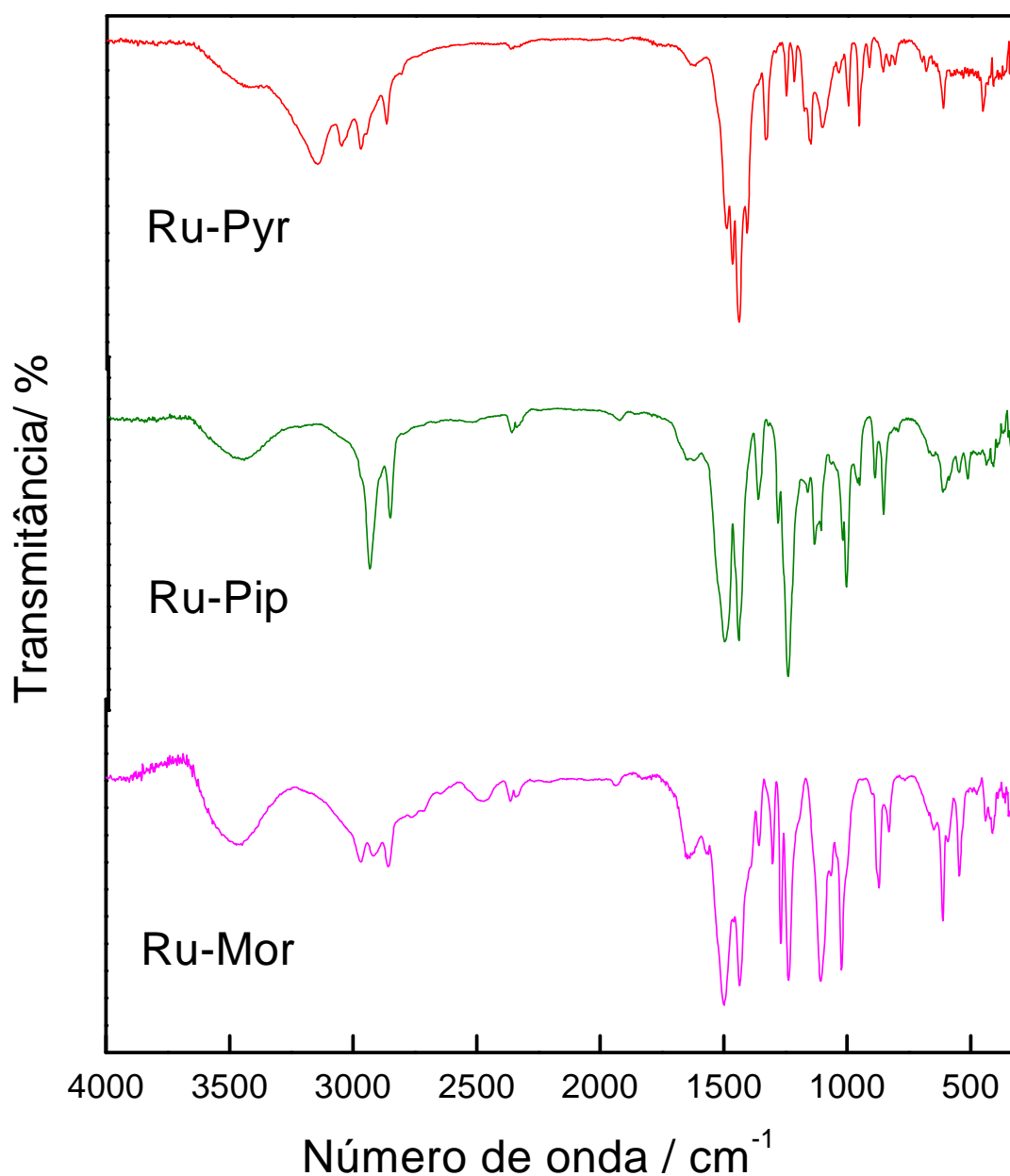


Figura 5. Espectros de infravermelho para os complexos Ru-Pyr, Ru-Pip e Ru-Mor em pastilhas de CsI 1:100 (m/m).

Segundo NAKAMOTO ⁶⁰ e SHARMA ⁶¹, a partir do estiramento da $\nu(\text{C-S})$, pode-se avaliar se o ditiocarbamato apresenta caráter bidentado ou monodentado. A presença de uma única banda, com absorção forte na região entre 900-960 cm^{-1} suporta uma coordenação bidentada, e um duplete na região de 1000 cm^{-1} sugere um caráter monodentado.

Uma outra confirmação pode ser obtida pela análise da posição $\nu(\text{C-N})$. Para os compostos monodentados, o alongamento deste estiramento será deslocado para números de ondas mais baixos, segundo estes critérios, os complexos cíclicos sintetizados (Mor, Pip e Pyr) apresentam o caráter monodentado, de acordo com os dados da Tabela 2, estando presentes 2 bandas em torno de 1000 cm^{-1} .

A ligação metal-enxofre, nos complexos, aparece na região entre 450-350 cm^{-1} . A banda intensa que aparece em torno de 3000 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial simétrica $\nu(\text{O-H})$, devido à presença de água nos complexos.

A Tabela 2 apresenta as bandas observadas para as ligações C-N, N-CS₂, C=S e M-S, mostrando que os grupos típicos dos ditiocarbamatos estão presentes.

Tabela 2. Principais bandas de absorção no infravermelho dos compostos sintetizados

Complexos	$\nu(\text{C-N}) / \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{N-CS}_2) / \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{C=S}) / \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{M-S}) / \text{cm}^{-1}$
[Ru ₂ Pip ₅ x1,5H ₂ O] ⁺	1495	1230	1017 1006	436
[Ru ₂ Pyr ₅ x2H ₂ O] ⁺	1489	1233	1030 1000	448
[Ru ₂ Mor ₅ x4H ₂ O] ⁺	1497	1107	1029 1023	412

III. 1.3. Termogravimetria (TG)

O perfil das curvas termogravimétricas sugere que todos os compostos apresentam água de hidratação, em concordância com os resultados de análise elementar (Tabela 1). A primeira perda de massa está relacionada à saída destas moléculas de água. Após desidratação os complexos se decompõem em duas etapas gerando $\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$ como intermediário e Ru_2O_3 como resíduo final no intervalo de temperatura estudado, com perdas de massa características para cada complexo. As curvas TG para os complexos $\text{Ru}_3\text{DTC}_5 \times \text{XH}_2\text{O}$ estão apresentadas na Figura 6.

A Tabela 3 resume os eventos térmicos, intervalos de temperatura, perdas de massa TG e os picos DTA, referentes à decomposição térmica dos compostos investigados.

Tabela 3. Atribuições dos intervalos de temperatura, perda de massa e eventos térmicos observados nas curvas TG e os picos observados nas curvas DTA, para os complexos em estudo, sob atmosfera de ar

Complexo	Evento	$\Delta T/ ^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		Pico DTA/ $^\circ\text{C}$
			TG	Calc.	
$\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \times 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \times 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ru}_2\text{Mor}_5 + 4 \text{H}_2\text{O}$	20-100	6,3	6,43	50 (endo)
	$\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \rightarrow \text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$	100-475	43,11	43,75	253 (exo)
	$\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3 \rightarrow \text{Ru}_2\text{O}_3$	475-900	22,35	22,32	450 (exo)
$\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \times 1,5\text{H}_2\text{O}$	$\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \times 1,5\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ru}_2\text{Pip}_5 + 1,5\text{H}_2\text{O}$	29,5-176	2,76	2,70	43,2 (endo)
	$\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \rightarrow \text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$	176-400	57,25	56,78	272 (exo)
	$\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3 \rightarrow \text{Ru}_2\text{O}_3$	400-900	22,88	23,43	390 (exo)
$\text{Ru}_2\text{Pyr}_5 \times 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Ru}_2\text{Pyr}_5 \times 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ru}_2\text{Pyr}_5 + 2\text{H}_2\text{O}$	30,7-129	3,83	3,72	112 (endo)
	$\text{Ru}_2\text{Pyr}_5 \rightarrow \text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$	129-291	48,69	48,80	410 (exo)
	$\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3 \rightarrow 1/2\text{Ru}_2\text{O}_3$	506-900	16,54	12,45	414 (exo)

Exo: processo exotérmico

Endo: endotérmico

Para o complexo morfolinoditiocarbamato de rutênio (III), pode-se observar a perda de 4 moléculas de águas de hidratação no intervalo entre 20 e 100° C. A presença

de $\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$ foi sugerida por cálculos estequiométricos e Ru_2O_3 foi caracterizado por DRX.

O piperidinoditiocarbamato de rutênio (III) perde 1,5 molécula de água de hidratação entre 29,5 e 176°C. A formação de sulfato e Ru_2O_3 também foi atribuída por DRX.

Para o pirrolidinoditiocarbamato de rutênio (III) há perda de 2 moléculas de água de hidratação entre 30,7 e 129°C, seguida da formação de sulfato de rutênio (III), que foi observada em 506°C, o qual se decompõe gerando Ru_2O_3 a 891°C (confirmado por DRX).

As curvas DTA (Figura 7) sugerem o perfil exotérmico de decomposição em concordância com o TG, não demonstrando eventos físicos como fusão ou mudanças de fase.

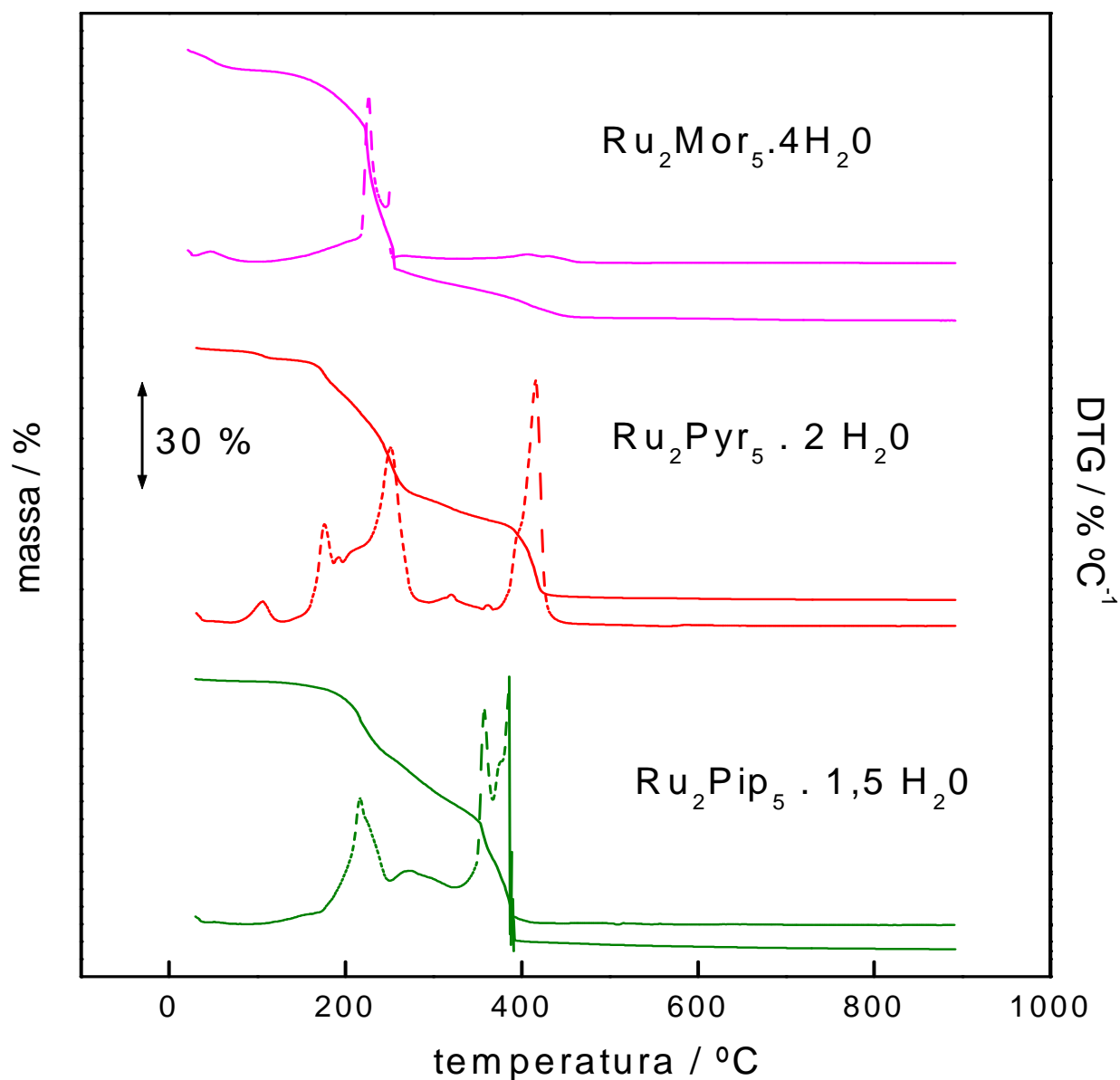


Figura 6. Curvas TG (–) DTG (---) para os complexos investigados neste trabalho. Massa de amostra em torno de 7,0 mg, suporte de amostra de alumina, aberto, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar seco com vazão de 100 mL min⁻¹.

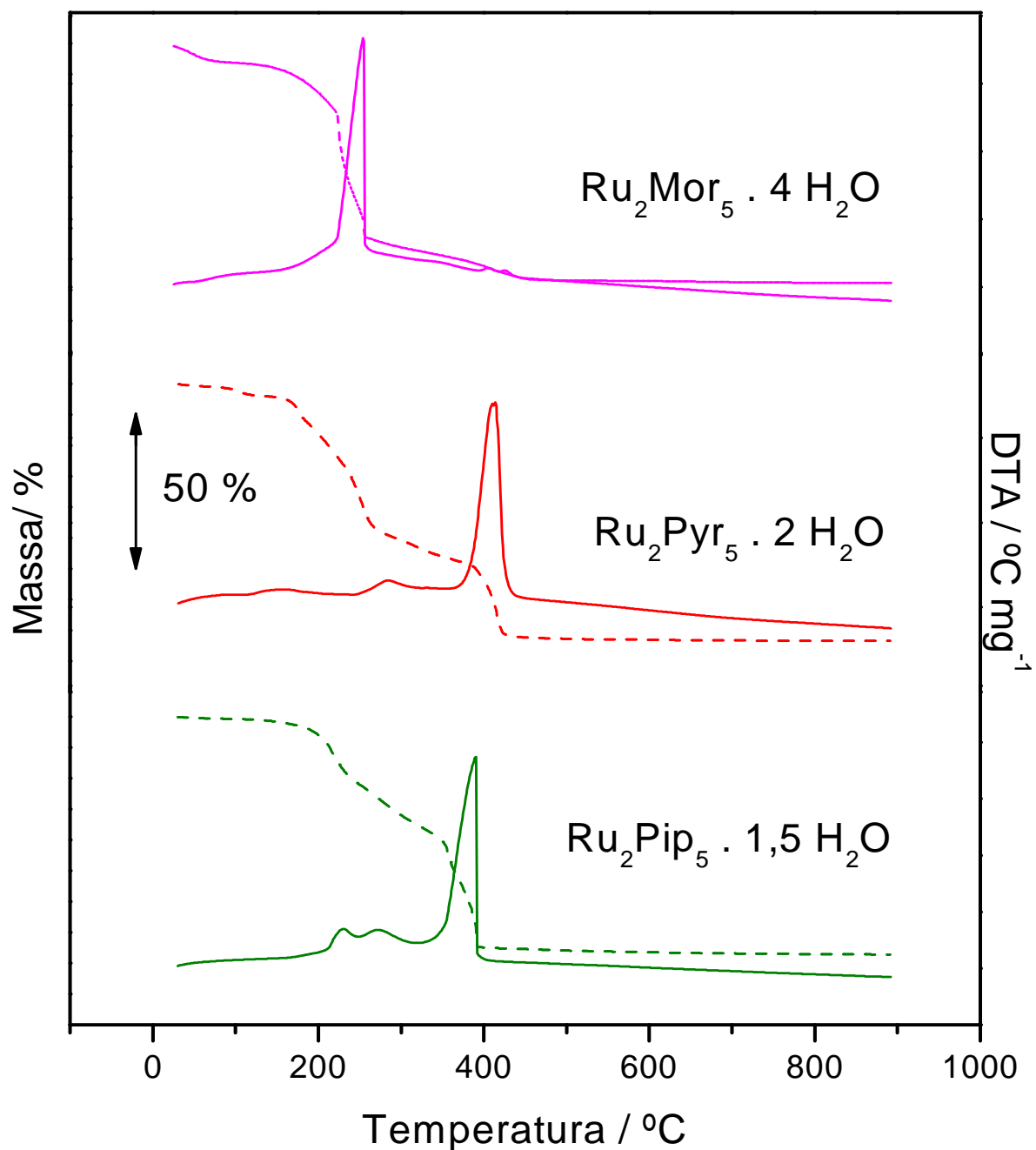


Figura 7. Curvas TG (—) DTA (---) para os complexos investigados neste trabalho. Massa de amostra em torno de 7,0 mg, suporte de amostra de alumina, aberto, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar seco com vazão de 100 mL min⁻¹.

III. 1.4. Espectrometria de massas (EM)

Os espectros de massas dos complexos contribuíram para a elucidação das estruturas moleculares, bem como para avaliar suas fragmentações. A partir deles também se pôde tirar outras informações muito importantes, como por exemplo, a estabilidade do composto.

Normalmente são utilizadas temperaturas mais elevadas para a ionização (entre 200 a 300°C), porém, devido à labilidade destes complexos, foram aplicadas temperaturas mais baixas na fonte, em torno de 100°C. Com temperaturas mais elevadas na fonte não era possível observar o íon molecular, pois a fragmentação ocorria imediatamente.

Utilizando o $[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ fez-se um estudo de variação das energias de colisão para a ionização da molécula. A energia de colisão aplicada variou entre 10,0 e 45,0 eV. Deste estudo, pôde-se constatar que, energias de colisão abaixo de 35,0 eV não são suficientes para fragmentação do complexo.

Isto significa que este complexo apresenta energia de ligação Ru-DTC maior que a necessária para clivar ligações sigma na maioria dos compostos orgânicos. A Figura 8 apresenta os espectros do $[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ para o estudo da energia de colisão.

Deste modo, foi aplicada a energia de 35 eV aos demais complexos para observar suas fragmentações. A Figura 9 exhibe as fragmentações do morfolino, piperidino e pirrolidinoditiocarbamato de rutênio (III).

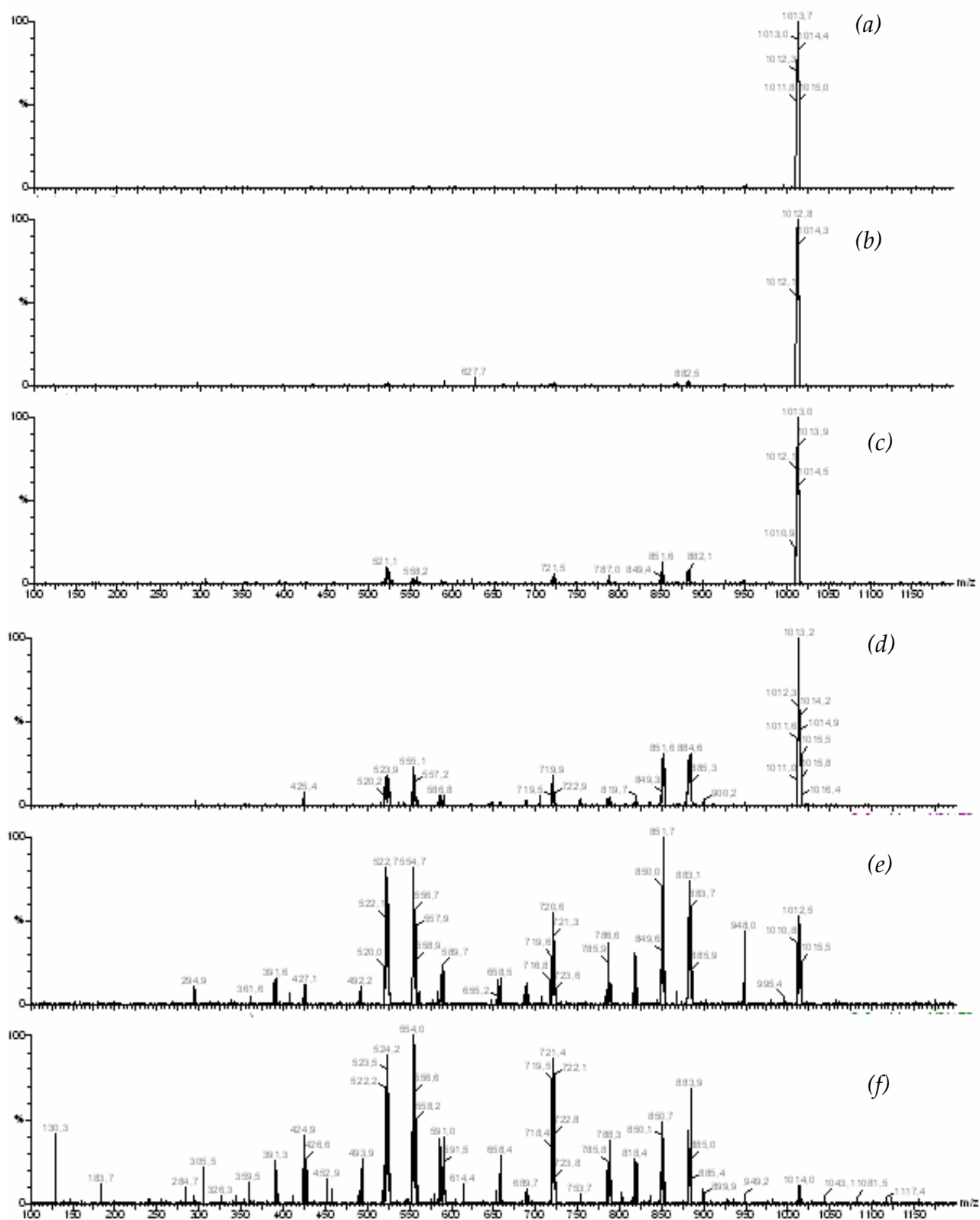


Figura 8. Espectros de massas do $[Ru_2Mo_{5.4}H_2O]^-$ para variação das energias de colisão (a) 10; (b) 20; (c) 30; (d) 35; (e) 40; (f) 45 eV.

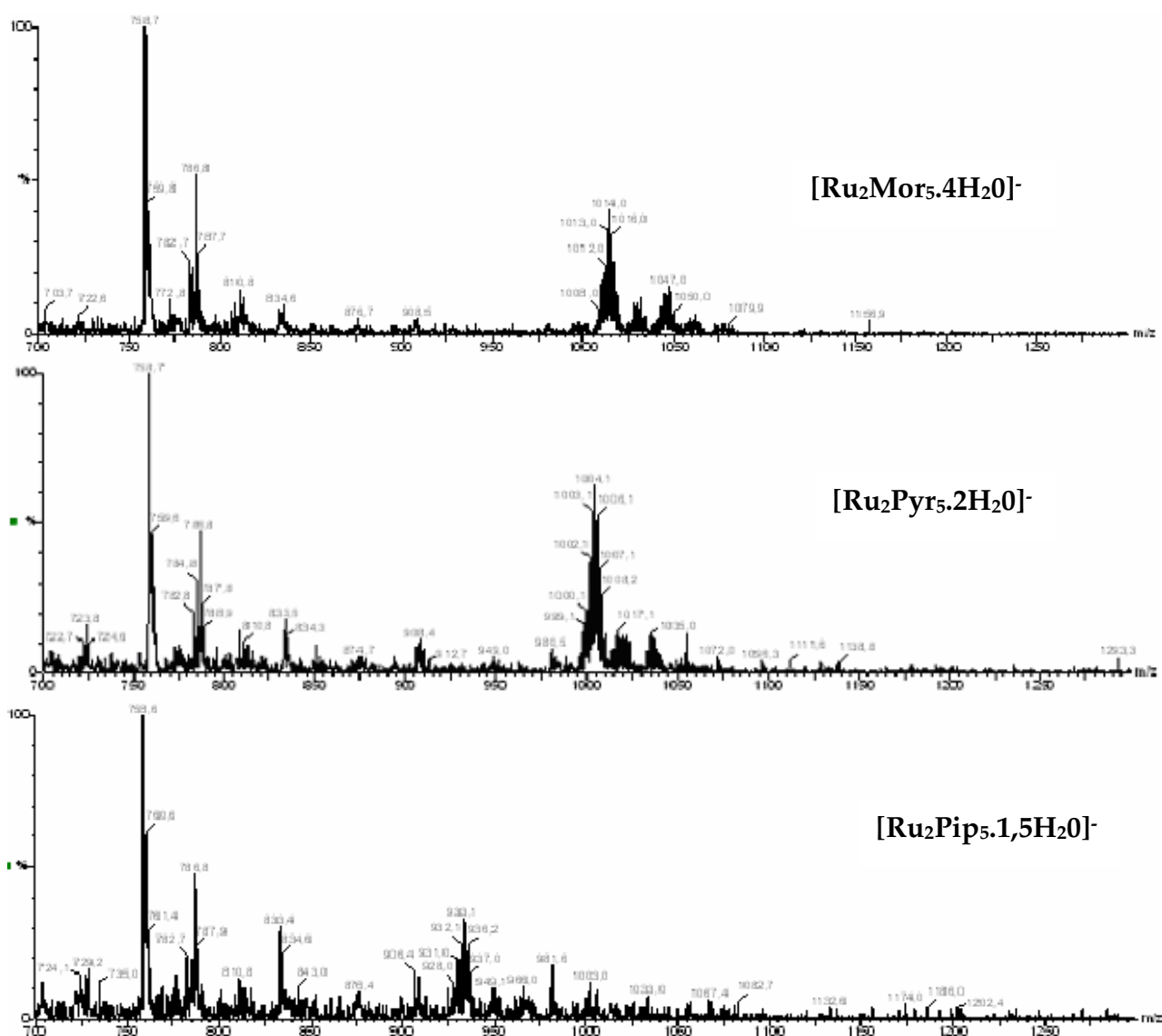


Figura 9. Espectros de massas dos complexos $[\text{Ru}_2\text{Mor}_{5.4}\text{H}_2\text{O}]^-$, $[\text{Ru}_2\text{Pip}_{5.1,5}\text{H}_2\text{O}]^-$ e $[\text{Ru}_2\text{Pyr}_{5.2}\text{H}_2\text{O}]^-$

A partir dos espectros de massas dos Ru-DTC (Figura 9), pode-se atribuir alguns picos principais a perdas de H_2O , Cl^- e CO (este último para o morfolinoditiocarbamato). Pelo fato das moléculas apresentarem estruturas complexas, o mecanismo de fragmentação é de difícil compreensão.

Para o Ru-Mor foram observados os principais picos em $m/z = 1119; 1047; 1014; 834; 787$ e $758,7$. Para o RuPyr foram observados os picos em $m/z = 1004; 933,9; 833,4;$

758,6 e 125,3. Para o RuPip os picos observados foram em $m/z = 1060$; 1004,1; 843,5; 786,8. Estes resultados estão em concordância com os que foram descritos por Dias *et al.*⁶² para as fragmentações.

III. 2. Estudos eletroanalíticos

Foram feitos estudos do comportamento voltamétrico dos três Ru-DTC, como modificadores de pasta de carbono. Para tanto, foram investigados os efeitos do eletrólito suporte, da composição da pasta, do pH da solução além do intervalo de potencial e a velocidade de varredura. A seguir apresentam-se os resultados obtidos em voltametria cíclica para o Ru-Mor, típicos para os três casos.

III. 2.1. Efeito da composição da pasta

O primeiro estudo realizado foi a avaliação do efeito da composição da pasta de carbono sobre a resposta voltamétrica do EPCM, usando $[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ como modelo.

Os eletrodos construídos com pasta de carbono contendo diferentes teores do modificador foram avaliados usando a voltametria cíclica, no intervalo de potenciais entre -0,1 a 0,7 V (*vs.* ECS) a 100 mV s^{-1} em solução de tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,0.

Os resultados obtidos são apresentados na Figura 10, sendo comparados EPC não modificado (I) e o EPCM- $[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ (II). Foram utilizadas pastas de carbono contendo (a) 2,5 %; b) 5,0%; (c) 7,5% e (d) 10% (m/m) do modificador EPCM- $[\text{Ru}_2\text{Mor}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$, porcentagens fixa de aglutinante (25%) e variável de grafite.

Pode-se notar, na Figura 10, que o EPC (I) não apresentou nenhum pico no intervalo de potenciais estudado. O perfil voltamétrico do EPCM contendo 2,5% (m/m) do modificador (II) representado na Figura 10 (a) apresenta elevada corrente residual, com pouca definição dos picos. Apesar de mal definidos, o pico anódico pode ser visto em +0,43 V (*vs.* ECS) e o pico catódico em +0,28 V (*vs.* ECS).

O EPCM com 5,0% (m/m) do modificador apresentou um perfil voltamétrico melhor definido para os processos anódico e catódico. Pode-se observar o pico anódico em +0,46 V (*vs.* ECS) e o pico catódico em +0,23 V (*vs.* ECS), representados na Figura 10 (b).

O EPCM com 7,5% (m/m) apresentou um processo anódico mal definido em torno de +0,48 V (*vs.* ECS) e um processo catódico melhor evidenciado em 0,20 V (*vs.* ECS), que podem ser observados na Figura 10 (c).

O perfil voltamétrico exibido na Figura 10 (d) é semelhante ao observado em (c), no entanto, com maior corrente residual. O processo anódico mal definido é semelhante em +0,46 V (*vs.* ECS) e o processo catódico em +0,22 V (*vs.* ECS). O perfil capacitivo deve-se ao decréscimo da concentração de pó de grafite (condutor), na pasta. O aumento na resistência ôhmica do eletrodo torna-o menos adequado para aplicações analíticas, devido à alteração significativa na corrente capacitiva e um aumento na dificuldade de transferência de elétrons na superfície do eletrodo. Desta forma, para os estudos posteriores foi selecionado o EPCM-[Ru₂Mor₅.4H₂O]Cl contendo 5,0% (m/m) do modificador.

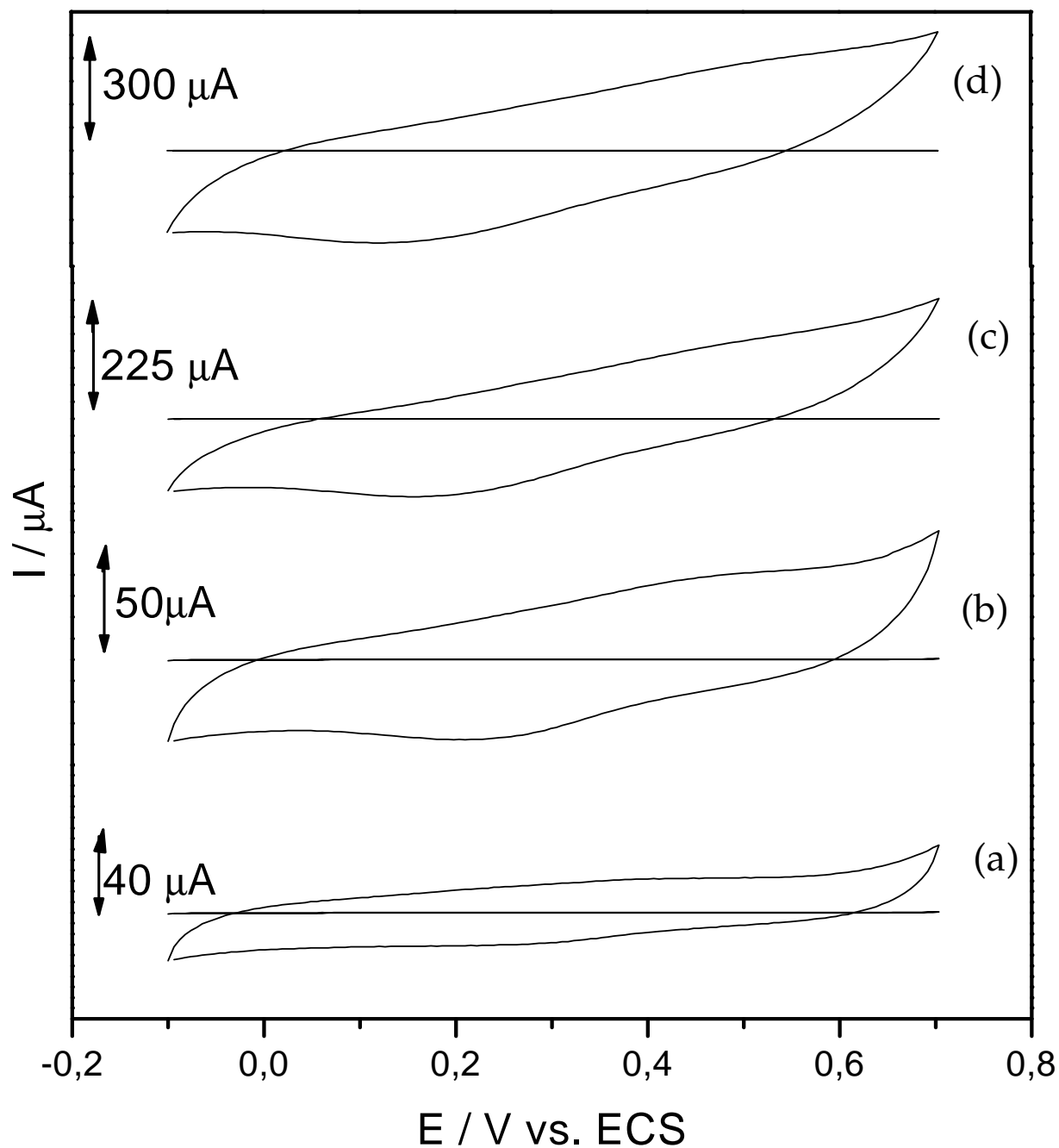


Figura 10. Voltamogramas cíclicos obtidos para EPCM com (a) 2,5%; (b) 5,0%; (c) 7,5% e (d) 10% (m/m) de $[Ru_2Mor_5]^+$. Tampão ftalato (pH 4) com velocidade de 100 mV s^{-1} .

III. 2.2. Efeito do eletrólito suporte

Para avaliar a influência do eletrólito suporte na resposta voltamétrica do EPCM-RuMor foram utilizadas como eletrólito suporte as soluções de tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,7; tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,0 e tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 6,9, com velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , na composição e intervalo de potenciais já otimizados. Os resultados são apresentados na Figura 11, na qual também são incluídos os voltamogramas obtidos com o EPC não modificado.

Analisando os valores dos ΔE_p para os diferentes eletrólitos suporte, pode-se observar que os menores valores ocorrem para as soluções tampão fosfato pH 6,9 ($0,10 \text{ V vs. ECS}$) e tampão ftalato pH 4,0 ($0,14 \text{ V vs. ECS}$). Sendo assim, optou-se por trabalhar em tampão ftalato, em que o eletrodo apresentou melhor definição de processos anódico e catódico. Em meio de tampão acetato os picos foram mal definidos, sendo praticamente impossível observar o pico anódico.

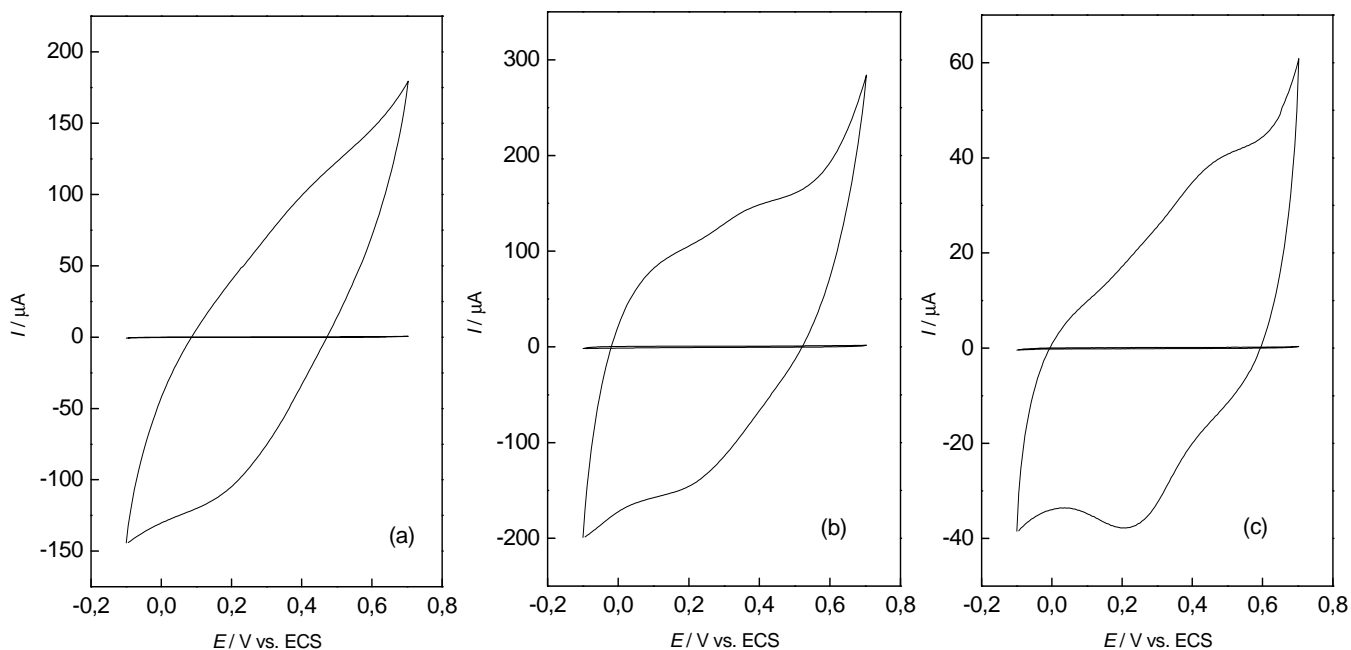


Figura 11. Voltamogramas cíclicos do EPCM-RuMor 5% (m/m) para os eletrólitos de suporte (a) acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,75; (b) fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 6,9 e (c) ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,00. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} .

III.2.3. Influência do intervalo útil de potenciais

Depois de verificado o melhor eletrólito, no qual o modificador apresentava eletroatividade, realizou-se o estudo sobre o intervalo de potenciais em que o EPCM poderia ser utilizado. Para isto obtiveram-se voltamogramas cíclicos em diferentes intervalos de potenciais para verificar se o EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl apresentava algum processo eletródico.

Comparou-se o comportamento eletroquímico do EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl em relação ao eletrodo de pasta de carbono (EPC) não modificado utilizando solução de tampão ftalato 0,10mol L⁻¹, com velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ em três intervalos de potenciais diferentes:

(a) -0,2 a 0,7 V (*vs.* ECS)

(b) -0,1 a 0,7 V (*vs.* ECS)

(c) 0,0 a 0,7 V (*vs.* ECS)

A literatura ^{29,30} cita que acima de 0,70 V ocorre a oxidação de DTC a tiuramdissulfeto, o que levou a limitar os estudos neste potencial. Na Figura 12 estão representados os voltamogramas obtidos para cada intervalo estudado. Como se pode observar, o EPC não modificado (I) não apresentou processo eletródico nos intervalos de potenciais estudados. O EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl (II) apresentou eletroatividade em todos os intervalos de potenciais estudados com picos anódicos e catódicos bem definidos. Pode-se observar, em todos os voltamogramas, um pico anódico em +0,45 V (*vs.* ECS) que pode estar relacionado a oxidação do Ru(III) a Ru (IV) e um pico catódico em +0,22 V (*vs.* ECS), que pode estar relacionado a redução do Ru (IV) a Ru(III). Observa-se um aumento considerável da corrente catódica em +0,7 V (*vs.* ECS). Este aumento da corrente estaria relacionado à formação de tiuradissulfeto ^{29,30}.

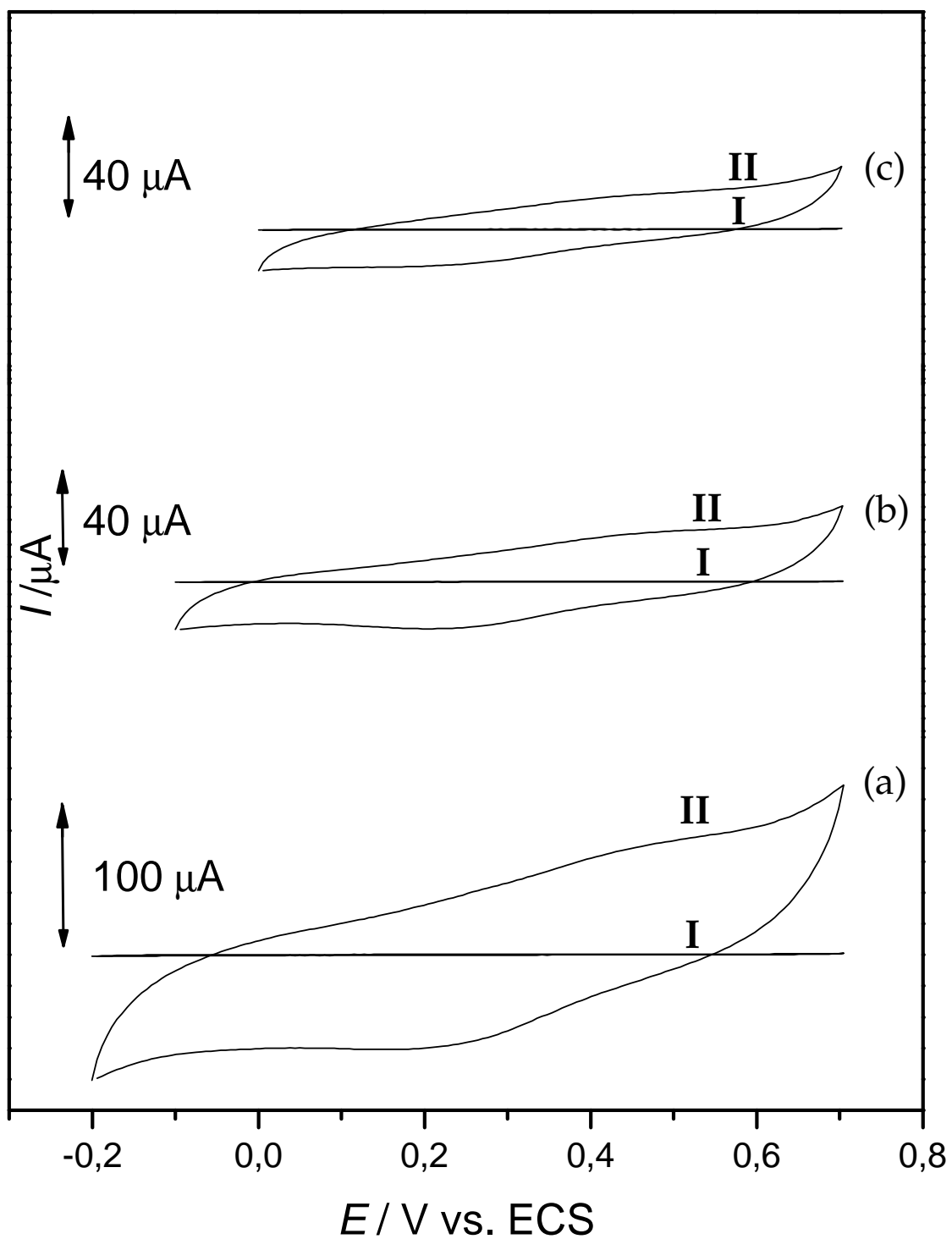


Figura 12.. Voltamogramas obtidos para os EPC (I) e EPCM-[Ru₂Mor₅.4H₂O]Cl (II) 5% (m/m) nos intervalos (a) -0,2 a 0,7 V; (b) -0,1 a 0,7 V e (c) 0 a 0,7 V (*vs.* ECS). Tampão ftalato pH 4,0, velocidade de varredura 100 mV s⁻¹.

A partir dos voltamogramas obtidos, escolheu-se o intervalo de potencial de trabalho entre -0,2 a 0,7 V, devido à maior intensidade de corrente de pico e melhor definição dos picos de oxidação e redução.

III. 2.4. Influência da velocidade de varredura de potenciais

Os voltamogramas registrados mostram aumento e um pequeno deslocamento dos picos anódicos e catódicos, à medida que a velocidade de varredura também aumenta. Melhor definição dos picos foi observada em 100 e 150 mV s^{-1} . Entretanto, devido à menor corrente capacitiva, optou-se por usar 100 mV s^{-1} nos estudos posteriores.

A Figura 13 (a) apresenta o efeito da velocidade de varredura de potenciais de 10, 25, 50, 100 e 150 mV s^{-1} sobre a resposta voltamétrica do EPCM-RuMor contendo 5,0% (m/m) do modificador em solução tampão ftalato 0,10 mol L^{-1} (pH 4,0).

A dependência entre as correntes de pico anódico e catódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura de potenciais está ilustrada na Figura 13 (b).

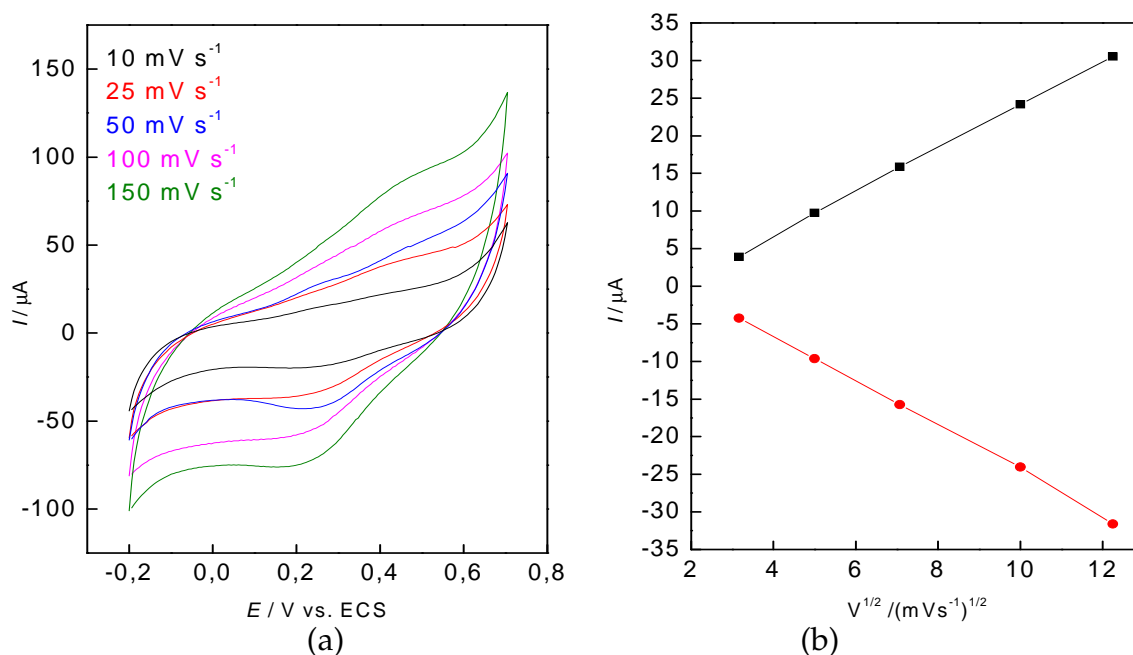
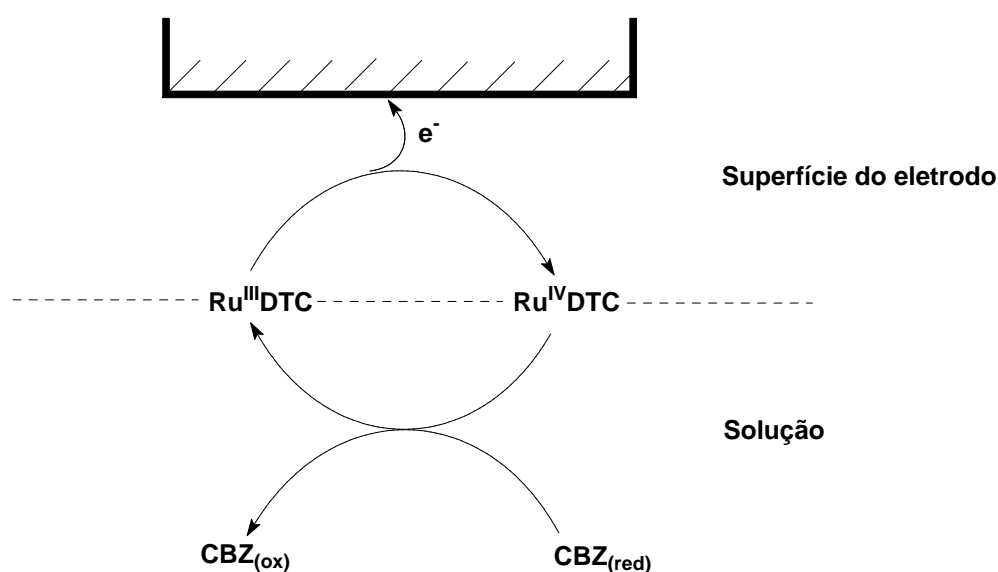


Figura 13. Voltamogramas cíclicos de EPCM-[Ru₂Mor₅. 4H₂O]Cl mostrando o (a) efeito da velocidade de varredura sobre o perfil voltamétrico e (b) dependência das correntes anódicas e catódicas com a raiz quadrada da velocidade de varredura. Tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹ (pH 4), intervalo de potenciais de -0,2 a 0,7 V (*vs.* ECS).

O esquema 2 representa o mecanismo de ação do modificador sobre a superfície do eletrodo frente à carbamazepina.



Mecanismo de ação do modificador na superfície do eletrodo.

III. 2.5. Influência do pH

A influência do pH sobre a resposta voltamétrica sobre o EPCM-[Ru₂Mor₅.4H₂O]Cl foi avaliada em solução de ftalato 0,10 mol L⁻¹ variando o pH entre 3 a 8. Ajustou-se o pH com soluções de NaOH e/ou HCl.

A Figura 14 representa a variação da I_{pa} em função do pH. Pode-se dizer que existe uma tendência de obter correntes de picos crescentes até pH 4,0, já que em pH mais ácido pode haver decomposição do ligante. Acima de pH 4,0 observa-se diminuição nas correntes de pico, o que pode ser explicado pelo menor risco de hidrólise do centro metálico do complexo ⁶³. A partir destes resultados optou-se por usar o pH 4,0 considerando as vantagens de maior corrente e estabilidade do modificador.

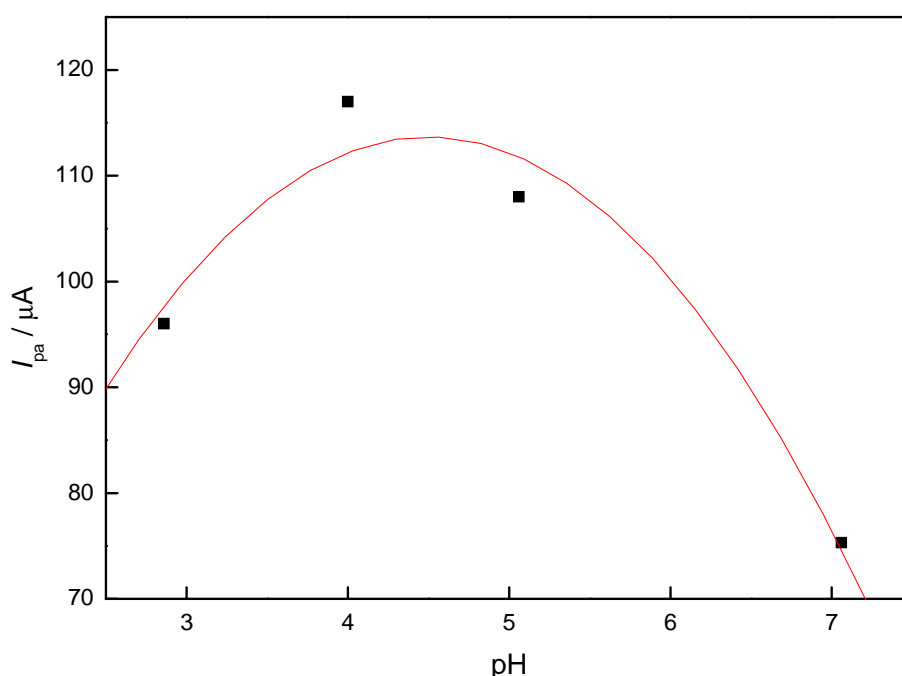


Figura 14. Efeito do pH sobre a resposta voltamétrica para o EPCM-RuMor contendo 5,0% (m/m) do modificador em soluções de ftalato em soluções de ftalato 0,1 mol L⁻¹ no intervalo de pH 3,0-7,0 e velocidade de varredura de 100 mVs⁻¹.

III. 2.6 Estudo comparativo entre os DTC

Utilizando como condições de trabalho solução tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4,0; intervalo de potenciais entre -0,2 a 0,7 V (*vs.* ECS) e velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} foram obtidos voltamogramas cíclicos para os EPCM RuMor, RuPip e RuPyr, com 5 e 10 % (m/m) dos DTC.

Observando os voltamogramas da Figura 15 podem-se ver os processos de oxidação e redução bem definidos no RuPip 10% (m/m); a redução bem definida e a oxidação discreta no RuMor 5% (m/m); o RuPyr 10% (m/m) apresentou os processos de oxidação e redução definidos também, no entanto, os processos são um pouco prejudicados pelo perfil capacitivo apresentado pelo eletrodo.

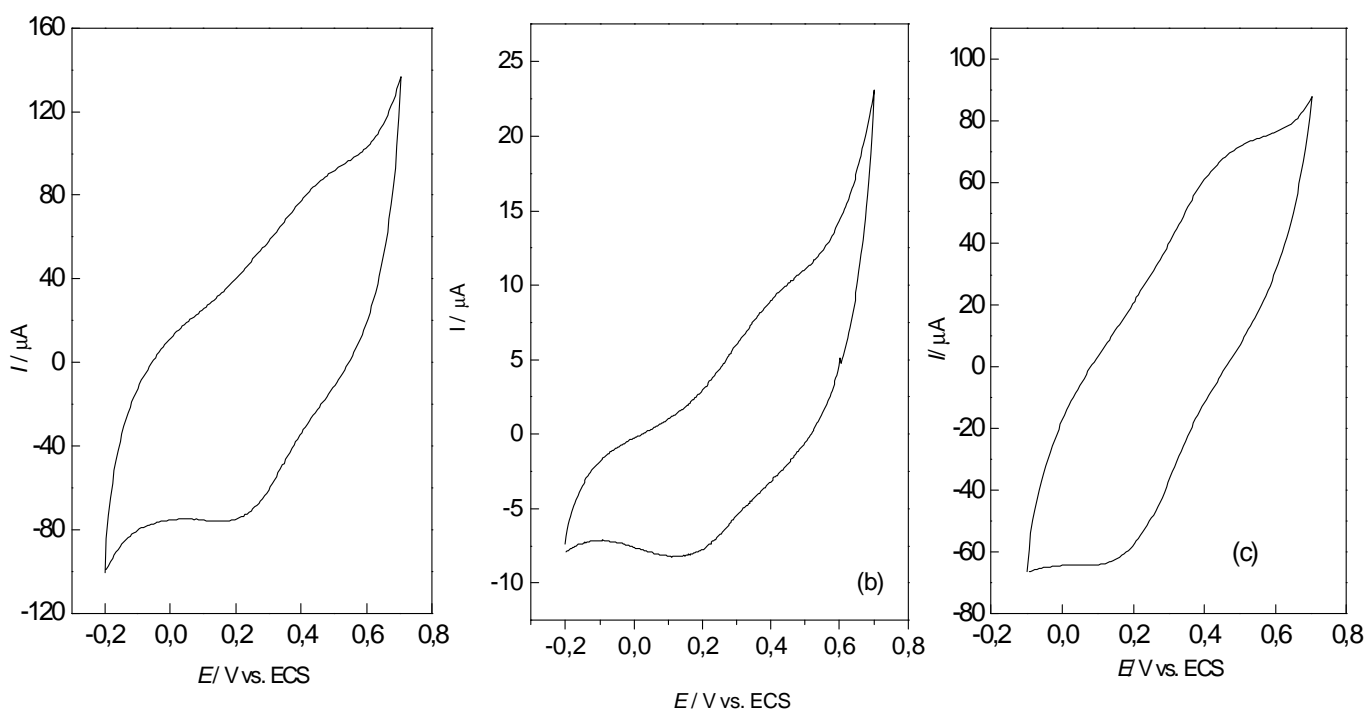


Figura 15. Voltamogramas cíclicos em tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,0) para (a) RuMor; (b) RuPip; (c) RuPyr .

Apesar de que os Ru-DTC apresentaram resultados semelhantes na otimização das condições de uso, algumas diferenças foram observadas quanto às melhores respostas. Um resumo das condições otimizadas para cada caso é apresentado na Tabela 4, já que os estudos acima descritos foram repetidos para todos os complexos, sendo apresentados apenas para o RuMor por conveniência.

Tabela 4. Resumo das melhores condições de uso para os Ru-DTC como modificadores da pasta de carbono

Condição	RuMor	RuPip	RuPyr
Intervalo de potenciais / mV	-0,2 a 0,7 V	-0,2 a 0,7 V	-0,1 a 0,7 V
% Modificador na pasta	5,0	10	10
Eletrólito suporte	Tampão ftalato	Tampão ftalato	Tampão ftalato
Velocidade de varredura / mV s ⁻¹	100	100	100
pH	4,0	4,0	4,0

Optou-se por utilizar o RuPip 10% (m/m) para os estudos posteriores com a carbamazepina, por apresentar definição adequada de picos, tanto anódico quanto catódico e menor corrente capacitiva (Figura 15).

III. 3. Estudos com a Carbamazepina

Dos três Ru-DTC, usados como modificadores, o $[\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ apresentou melhores resultados em termos de definição de resposta e sensibilidade, portanto, foi usado na determinação de CBZ, sob as condições da Tabela 4.

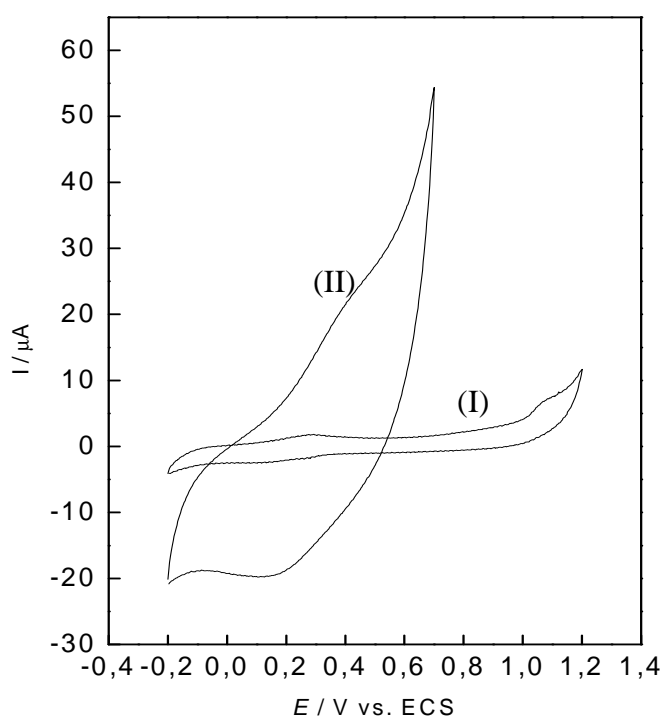


Figura 16. Voltamogramas cíclicos em tampão ftalato (pH 4,0) para o EPC (I) e EPCM (II) com adição de $[\text{CBZ}] 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

A oxidação no EPCM ocorre em 0,40 V (*vs.* ECS) e para o EPC ocorre em 1,1 V (*vs.* ECS). A redução para o EPCM ocorre em 0,20 V (*vs.* ECS) enquanto que o EPC não apresenta um pico definido.

Comparando os resultados de adições consecutivas de CBZ mostraram que o EPCM apresenta sensibilidade cinco vezes maior que o EPC.

Antes de cada estudo com a CBZ o eletrodo foi submetido a um pré-tratamento, com 0,6 V durante um período de 60 s. A finalidade deste procedimento era de estabilizar a resposta do eletrodo.

III. 3.1. Influência da velocidade de varredura

Observando os voltamogramas obtidos, pôde-se perceber que, a medida que a velocidade aumentava, a resposta do eletrodo era mais reprodutível estabilizando-se em poucas varreduras.

Desta forma, escolheu-se a velocidade de 100 mV s⁻¹ por ser uma velocidade que o eletrodo estabilizou rapidamente e, principalmente, porque apresentou melhor definição dos picos de oxidação e de redução com menor corrente capacitiva em relação a velocidades maiores.

A dependência entre as correntes de pico anódico e catódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura de potenciais está ilustrada na Figura 17. A linearidade obtida indica que o processo é controlado por difusão.

Os voltamogramas na presença de CBZ e a dependência das correntes de pico anódico e catódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura são apresentados na Figura 17.

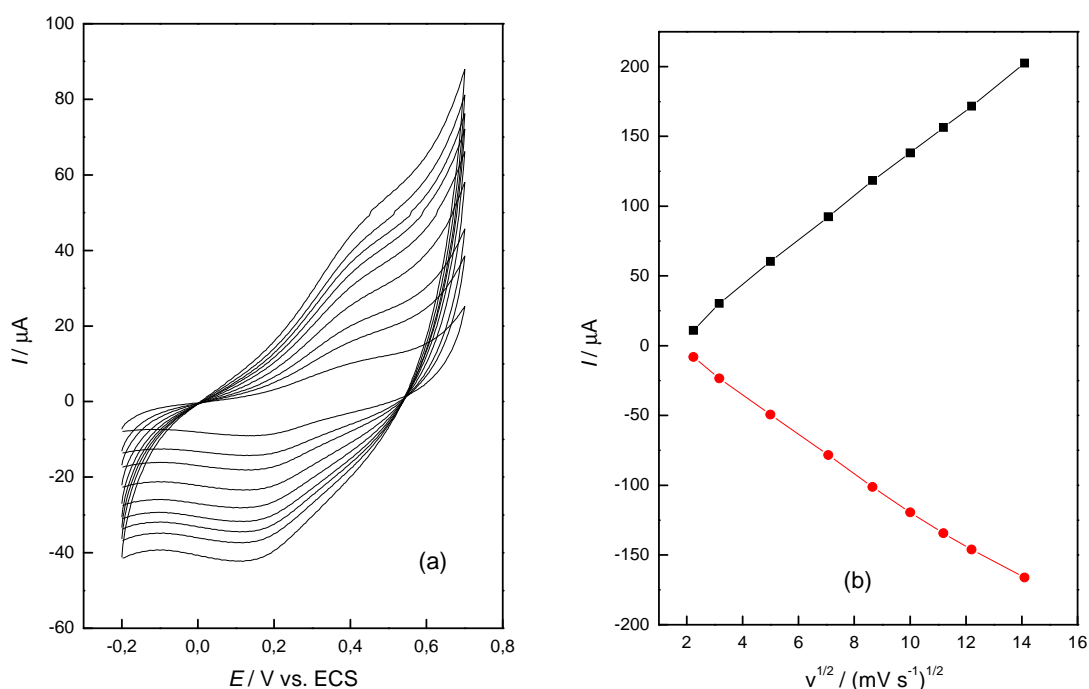


Figura 17. (a) Efeito da velocidade de varredura de potenciais sobre o perfil voltamétrico e (b) dependência entre as correntes de pico anódico e catódico com a raiz quadrada das velocidades de varredura de potenciais para o EPCM-RuPip em tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$, pH 4,0 com intervalo de potenciais entre -0,2 e 0,7 V (*vs.* ECS) na presença de [CBZ] $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

III. 3.2. Influência do pH

Os voltamogramas obtidos com EPC e EPCM na presença e na ausência de CBZ em pH 3, 4, 6 e 8 podem ser vistos na Figura 18.

Pode-se concluir que em pH 3 (a) os acréscimos das correntes (ΔI) anódica e catódica foram bem inferiores, quando comparados com os voltamogramas obtidos em pH 4 (b), depois da adição de carbamazepina à solução.

Em pH 6 (c) e 8 (d), além dos acréscimos de corrente serem menores, a definição dos picos também é comprometida, permitindo concluir que, em meio básico, a

resposta do EPCM-RuPip, utilizado como modificador do eletrodo, é comprometida. Assim, a corrente de pico do eletrodo modificado é menor que a corrente observada para o eletrodo não modificado.

Com base nessas informações, escolheu-se o pH 4 como o melhor pH para a determinação de CBZ usando o EPCM-RuPip .

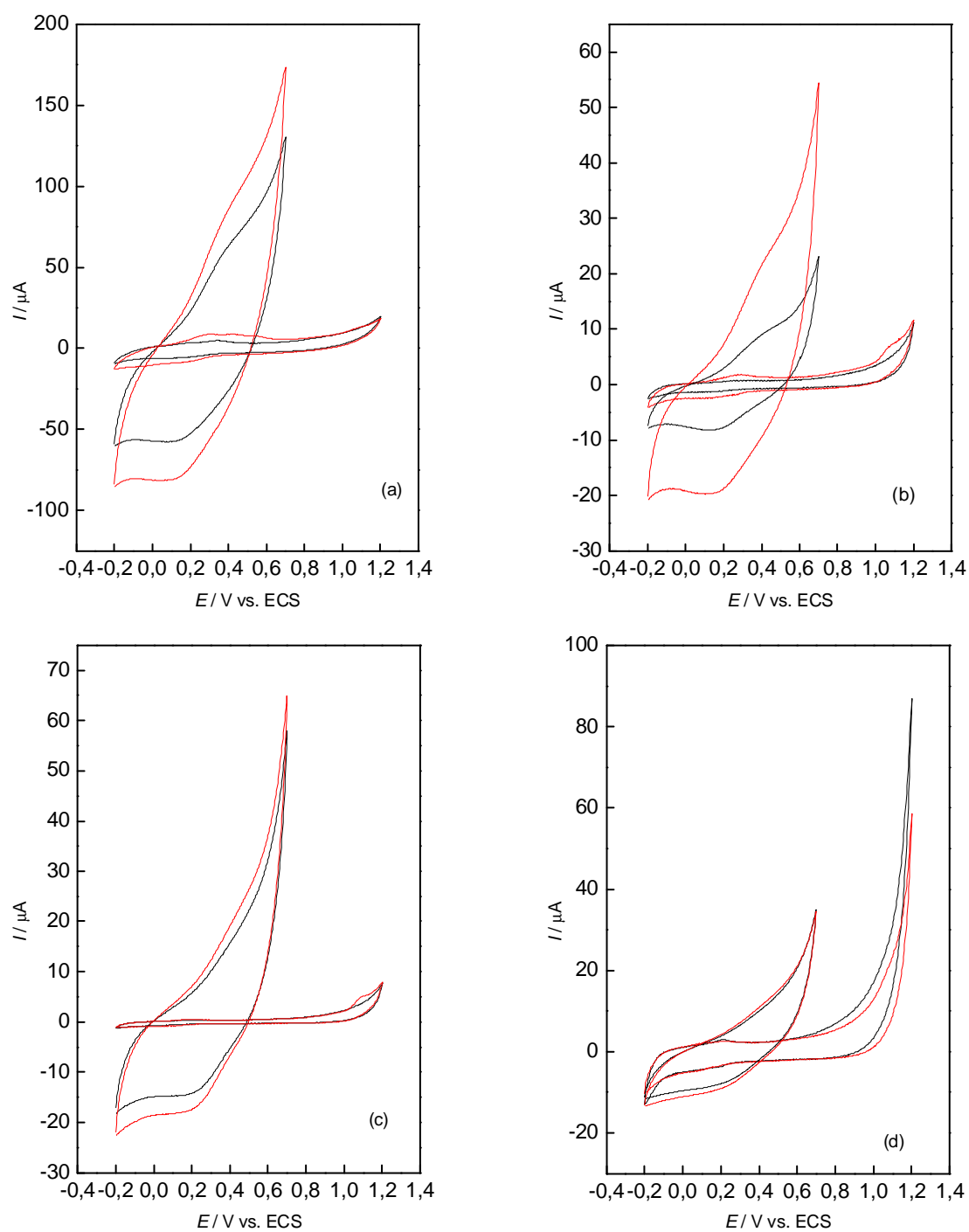


Figura 18. Voltamogramas cíclicos obtidos em EPC e EPCM em presença (vermelho) e ausência (preto) de carbamazepina em concentração de $6,62 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$: em pH (a) 3, (b) 4, (c) 6 e (d) 8. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} .

III. 3. 3. Curva analítica

Após otimizar as condições de trabalho para o EPCM-RuPip 10%, solução de tampão ftalato 0,10 mol L⁻¹ pH 4,0 e velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹, foram feitas medidas voltamétricas no intervalo de potenciais entre -0,20 a 0,70 V (*vs.* ECS), contendo diferentes concentrações de carbamazepina, com o propósito de se obter uma curva analítica com o eletrodo desenvolvido. O RuPip apresenta o fenômeno de oxirredução na ausência de CBZ. Deste modo, utiliza-se a variação de corrente (ΔI) para obter somente a corrente proveniente da oxidação da CBZ.

A Figura 19 mostra a variação da corrente de pico com a concentração de CBZ (solução estoque de 1,0 x 10⁻³ mol L⁻¹) entre 1,32 x 10⁻⁶ e 3,00 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. A região linear da curva analítica obedece à Equação 10, no intervalo de 1,30 x 10⁻⁸ a 6,62 x 10⁻⁶ mol L⁻¹, com R = 0,9986; limite de detecção de 3,18 x 10⁻⁷ mol L⁻¹ e limite de quantificação de 1,06 x 10⁻⁶ mol L⁻¹, calculados a partir das equações 11 e 12 ⁶⁴

$$I_{pa} (\mu A) = 3,70 \times 10^{-7} + 3,79 \times [CBZ] (\text{mol L}^{-1}) \quad (10)$$

$$LD = 3 SD / \text{coeficiente angular da curva analítica} \quad (11)$$

$$LQ = 10 SD / \text{coeficiente angular da curva analítica} \quad (12)$$

sendo, *LD* – limite de detecção; *LQ* – limite de quantificação; *SD* – desvio padrão do intercepto da curva analítica.

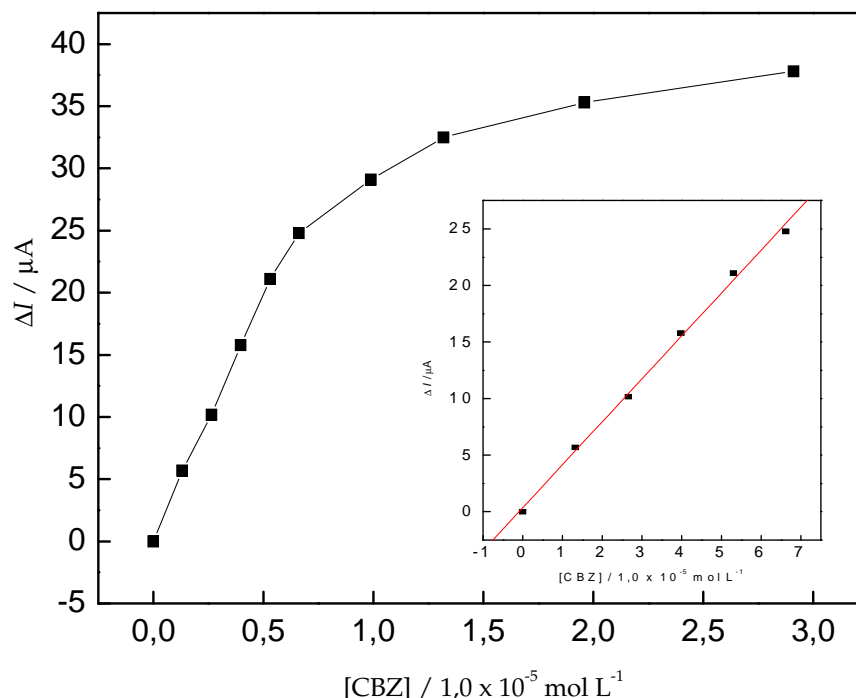


Figura 19. Curva analítica do EPCM-Ru-Pip em solução de tampão ftalato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para diferentes concentrações de carbamazepina. No detalhe a região linear descrita no texto.

III. 3. 4. Adições de padrão em urina sintética

O eletrodo desenvolvido foi aplicado na determinação de carbamazepina em urina sintética para simular amostra biológica, uma vez a carbamazepina é um poderoso psicoativo. O fluído sintético foi escolhido para evitar riscos ao analista.

A análise da amostra foi feita pelo método de adições sucessivas de padrão, com a finalidade de minimizar o efeito de matriz. Inicialmente foram adicionados 15 mL da solução de tampão ftalato na cela eletroquímica. A solução foi desaerada com nitrogênio por cerca de 10 minutos. Em seguida, adicionou-se $50 \mu\text{L}$ da urina sintética contendo $[\text{CBZ}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e obteve-se o voltamograma cíclico.

Foram adicionados volumes sucessivos da solução padrão do analito e registraram-se as variações de corrente crescente em cada voltamograma cíclico, para cada volume adicionado. Com os valores de variação das correntes de pico construíram-se gráficos que, por extrapolação, permitiram determinar a concentração da amostra. A Figura 20 apresenta resultados típicos obtidos neste tipo de procedimento.

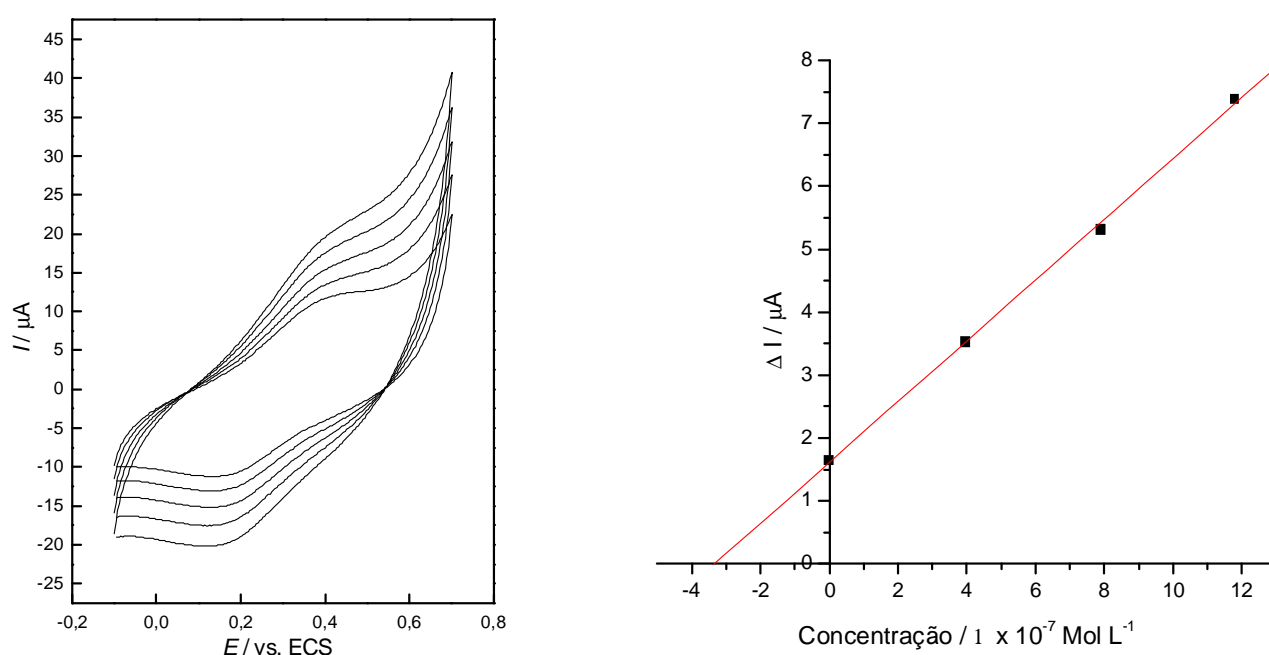


Figura 20. Voltamogramas cíclicos e a curva analítica de adição de padrão de CBZ $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} em urina sintética.

III. 3. 5. Adição e recuperação

Os testes de adição e recuperação indicam que o método empregado permite contornar eventuais efeitos de matriz, visto que as porcentagens recuperadas com extremos entre 97,00 a 104,0 %. A Tabela 5 demonstra a recuperação, o erro e o coeficiente de correlação linear da reta para três experimentos com três adições.

Tabela 5: Coeficientes de recuperação para carbamazepina em experimentos de adição e recuperação

Experimento 1	[CBZ] adicionada (mol L⁻¹)	Recuperação (%)
Adição 1	3,97	101,6
Adição 2	7,91	103,8
Adição 3	11,8	98,30
Média ± SD		101,2 ± 2,1
Experimento 2		
Adição 1	3,97	100,0
Adição 2	7,91	97,00
Adição 3	11,8	101,3
Média ± SD		99,40 ± 3,0
Experimento 3		
Adição 1	3,97	99,98
Adição 2	7,91	98,60
Adição 3	11,8	100,6
Média ± SD		99,70 ± 1,4

III. 3. 6. Interferentes: Paracetamol e Ácido Ascórbico

Os resultados obtidos para os estudos de interferentes feitos com paracetamol (APAP) e com ácido ascórbico (AA) demonstraram que ambas amostras apresentam interferência significativa sobre a resposta voltamétrica para a carbamazepina.

Esta interferência pode ser explicada pela proximidade dos valores dos potenciais de oxidação do EPCM-RuPip frente à carbamazepina (0,38 V *vs.* ECS), do

paracetamol (0,37 V *vs.* ECS) e ácido ascórbico (0,35 V *vs.* ECS). A Tabela 6 reúne os valores percentuais de corrente (ΔI) para CBZ na presença dos interferentes em relação ao ΔI medido na ausência dos mesmos.

Tabela 6. Valores percentuais de interferência do ácido ascórbico e do paracetamol na resposta voltamétrica do EPCM-RuPip para CBZ $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$

Quantidade adicionada de interferente (μL)	Corrente de pico anódico e (%) após adição			
	AA		APAP	
	I	%	I	%
$5,0 \times 10^{-4}$	$4,41 \times 10^{-6}$	271	$2,65 \times 10^{-6}$	250
$1,0 \times 10^{-3}$	$6,72 \times 10^{-6}$	420	$4,50 \times 10^{-6}$	434
$2,0 \times 10^{-3}$	$9,69 \times 10^{-6}$	618	$6,65 \times 10^{-6}$	660
0*	$1,57 \times 10^{-6}$	-	$1,15 \times 10^{-6}$	-

* em relação à CBZ sem interferente

III. 3. 7. Método comparativo: UV-vis

Análises em UV-vis e em voltametria cíclica foram feitas com as mesmas soluções estoque e de urina sintética contendo $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de carbamazepina, para comparação dos resultados obtidos com o método proposto e o método espectrofotométrico recomendado pela Farmacopéia Brasileira ⁶⁰.

Os espectros UV foram obtidos entre 240 a 400 nm, dando atenção especial a região entre 260 e 320 nm; sendo adotado como comprimento de onda para a quantificação o de 285 nm, onde se apresenta o máximo de absorção do analito. Os resultados são apresentados na Figura 21.

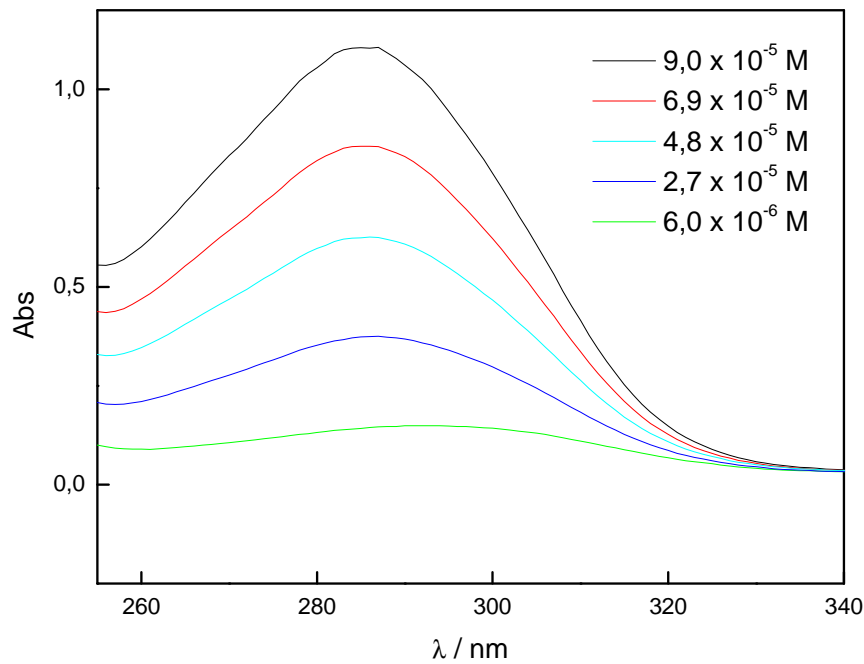


Figura 21. Espectros de absorção para a carbamazepina em urina sintética.

Fixado o comprimento de onda em 285 nm, uma curva analítica foi levantada, empregando soluções padrão, obtendo-se uma relação linear que pode ser apresentada pela Equação 13, com $r^2 = 0,9998$ entre $6,0 \times 10^{-6}$ a $9,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹:

$$\text{Abs} = 0,429 + 10613 [\text{CBZ}] (\text{mol L}^{-1}), r^2 = 0,9998 \quad (n= 5) \quad (13)$$

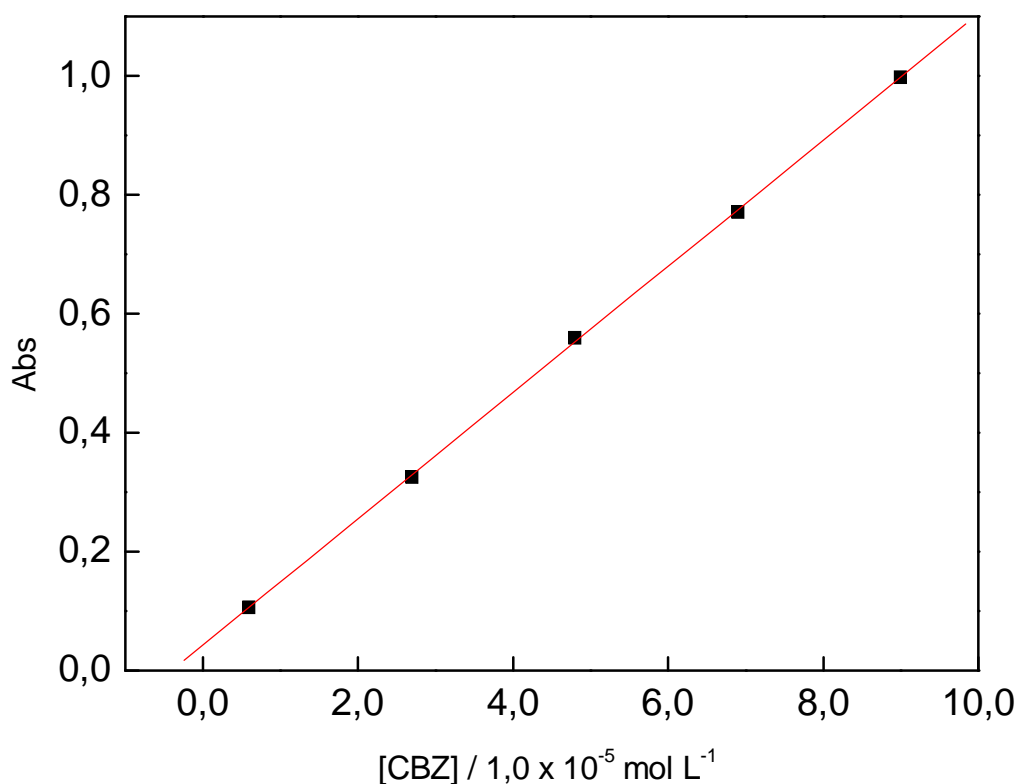


Figura 22: Curva analítica para determinação da carbamazepina.

A Tabela 7 mostra resultados obtidos visando a comparação entre a voltametria cíclica e o UV-vis com a amostragem, médias com os respectivos desvios padrão.

Tabela 7. Parâmetros para comparação entre voltametria cíclica e UV-vis

Procedimento	Amostragem	Média ± desvio padrão ^a
Voltametria	3	$(4,75 \pm 0,04) \times 10^{-5}$
UV-vis	3	$(5,5 \pm 0,2) \times 10^{-5}$

^a mol L⁻¹

Aplicando o teste *t*-Student, para comparação entre os dois métodos, não foram observadas diferenças estatísticas com limite de confiança de 95%.

Capítulo IV.

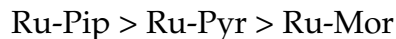
Conclusões

e sugestões para trabalhos futuros

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho permitiram chegar às seguintes conclusões:

- ✓ O método de síntese empregado, permitiu obter os complexos do tipo $\text{Ru}_2\text{DTC}_5 \cdot X \text{H}_2\text{O}$ (DTC = Mor, Pip e Pyr; X = 4; 1,5 e 2 respectivamente).
- ✓ Os espectros IV mostraram que os ligantes comportam-se como monodentados em todos os complexos sintetizados.
- ✓ A análise térmica mostrou que os complexos decompõem-se após desidratação em temperaturas características e geraram como resíduos o $\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$ e Ru_2O_3 , que foram caracterizados por difração de raios-X. A ordem de estabilidade de acordo com a temperatura de início de decomposição e do pico DTG após desidratação é:



- ✓ A espectrometria de massas mostrou que os complexos RU-DTC são bastante estáveis, pois necessitam de altas energias de colisão para que ocorra a fragmentação. Devido a complexidade das estruturas, somente alguns fragmentos (H_2O , Cl^- e CO) puderam ser identificados.
- ✓ Os complexos podem ser usados na preparação de eletrodos de pasta de carbono modificados, que em pH adequado apresentam processos de oxidação e redução com melhor resolução e corrente residual em um intervalo adequado de potências e em pH que previna decomposição do ligante e hidrólise do centro metálico.
- ✓ O eletrodo modificado com $\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ pode ser usado na determinação de CBZ, pelo aumento na corrente do modificador, quando

se adiciona o analito. Houve interferência do APAP e do AA, indicando que a seletividade é um ponto fraco deste eletrodo. O processo de eletrodo envolvendo o modificador e o analito não é essencialmente eletrocatalítico, pois ambas as correntes anódica e catódica aumentam com a presença de CBZ.

Sugestões para trabalhos futuros

- ✓ Testar outros DTC cíclicos como modificadores;
- ✓ Usar o complexo $\text{Ru}_2\text{Pip}_5 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ na determinação de outros fármacos;
- ✓ Investigar formas de minimizar a interferência nestes eletrodos.

Capítulo V.

Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

1. KITSON, T. The Dithiocarbamates – interesting, versatile and neglected. **Education in Chemistry**, v. 43, p. 43, 1985.
2. CASTRO, E. A.; CORTES, R.; SANTOS, J. G.; VEJA, J. C. Kinetics and mechanism of the reaction of carbon-disulfide with piperidine in ethanol. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, p. 3774, 1982.
3. DE-FILIPPO, D.; DEPLANO, P.; DEVILLANOVA, F.; TROGU, E. F.; VERANI, G. Inductive effect in dithiocarbamate decomposition mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 38, p. 560, 1973.
4. ASPILA, K. I.; CHAKRABARTI, C. L.; SASTRI, V. S. Substituent effects on acid dissociation-constant of N, N-dithiocarbamic acids. **Analytical Chemistry**, v. 45, p. 363, 1973.
5. ASPILA, K. I.; JORIS, S. J.; CHAKRABARTI, C. L. Mechanism of decomposition of dithiocarbamates. **Journal Physical Chemistry**, v. 74, p. 860, 1970.
6. CAVALHEIRO, E. T. G. **Estudos termoanalíticos, de equilíbrio e de estabilidade de compostos de piperidino e pirrolidinoditiocarmato**. 1995. 200f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1995.
7. MAGEE R. J.; HILL J. O. The Analytical Chemistry of metal dithiocarbamate complexes. **Revist Analytical Chemistry**, v. 8, p. 5, 1985.
8. THORN G. D., LUDWING R.A. **The dithiocarbamates and related compounds**. New York: Elsevier, 1962. p. 298.
9. RABBI, M. F.; FINNEGAN, A.; AL-HARTLI, L.; STONG, S.; ROEBUCK, K. A. Interleukin-10 enhances tumor necrosis factor-alpha activation of HIV-1 transcription in latently infected T cells. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 19, p. 321, 1998.

10. TOPPING, R. J.; JONES M. M. Optimal dithiocarbamate structure for immunomodulator action . **Medical Hypotheses**, v. 27, p. 55, 1988.

11. POWEL, A. K. Effect of dithiocarbamates on sarcoma cells and fibrocytes cultured invitro. **British Journal of Cancer**, v. 8, p. 529, 1954.

12. WEUFFEN, A., KEWITSCH A. Connection between chemical constitution and antimicrobial activity. 18. Orientating studies of the tuberculostatic properties of some dithiocarbamic acid esters (dithiourethanes) and dithiocarbamic salts. **Archiv für experimentelle Veterinärmedizin**, v. 21, p. 1049, 1967.

13. CHAURASIA, M. R.; SHARMA, A. K.; SHARMA, S. K. Synthesis of some new Dithiocarbamates as potential insecticides and agricultural and garden fungicides. **Journal Indian Chemical Society**, v. 58, p. 687, 1981.

14. EAGLE C. T.; FARRAR, D. G.; HOLDER, G. N.; GOODEN, D. N.; GOODMAN, A. B.; WYATT, S. W. Synthesis and Characterization of tris(diethyldithiocarbamato) cobalt(III) as an Undergraduate Inorganic Laboratory. **Chemical Educator**, v. 4, p. 105, 1999.

15. BERNAL, C.; NEVES, E. A.; CAVALHEIRO, E. T. G. Differences in thermal decomposition of Ag(I), Mn(II), Fe(II) and Fe(III) complexes of cyclic dithiocarbamates. **Thermochimica Acta**, v. 370, p. 49, 2001.

16. CAVALHEIRO, E. T. G.; IONASHIRO, M.; MARINO, G.; BREVIGLIERI, S. T.; CHIERICE, G. O. Correlation between *i.r.* spectra and thermal decomposition of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and mercury(II) complexes with piperidinedithiocarbamate and pyrrolidinedithiocarbamate. **Transition Metal Chemistry**, v. 25, p. 69, 2000.

17. ALVARADO J. A. E.; JEREZ L. M. B.; KHARISOV, B. I. Estudio electroquímico de disulfuro de tetrametiltiuramo y dimetilditiocarbamato de cobre (II). **Ciência Uanl**, v. 5, n. 1, p. 52, 2002.

18. FARAGLIA, G.; SITRAN, S.; MONTAGNER, D. Pyrrolidinedithiocarbamates of Pd(II). **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, p. 971, 2005.

19. SINGHAL, S.; GARG, A. N.; CHANDRA, K. Thermal Decomposition of transition metal dithiocarbamates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 78, p. 941, 2004.
20. SHARMA, R.; KAUSHIK, N. K. Thermal studies on some organotin (IV) complexes with piperidine and 2-aminopyridine dithiocarbamates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 78, p. 953, 2004.
21. LIEDER, M. Molecular structure and electrochemical properties of alkyldithiocarbamates. **Electrochimica Acta**, v. 49, p. 1813, 2004.
22. BOND, A. M.; MARTIN, R. L. Electrochemistry and redox behavior of transition metal dithiocarbamates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 54, p. 23, 1984.
23. OLSON, D. C.; MAYWEG, V. P.; SCHRAUZER, G. N. Polarographic study of coordination compounds with delocalized ground states. Substituent effects in bis- and trisdithioketone complexes of transition metals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 21, p. 4876, 1966.
24. SCHRAUZER, G. N. Coordination compounds of unsaturated 1,2-dithiols and 1,2-dithioketones. **Transition Metal Chemistry**, v. 4, p. 299, 1968.
25. SCHRAUZER, G. N. Coordination compounds with delocalized groundstates. The transition metal derivatives of dithiodiketones and ethylene (1,2)dithiolates (metal dithienes). **Accounts of Chemical Research**, v. 2, n. 3, p. 72, 1969.
26. BOND, A. M.; COLTON, R.; DILLON, M. L.; MOIR, J. E.; PAGE, D. R. Investigation of exchange and redox reactions of mercury dithiocarbamate complexes by electrochemical techniques at mercury-electrodes, Hg-199 nuclear magnetic-resonance spectrometry, and mass-spectrometry. **Inorganic Chemistry**, v. 23, n. 18, p. 2883, 1984.
27. BOND, A. M.; COLTON, R.; HOLLENKAMP, A. F.; HOSKINS, B. F.; MCGREGOR, K. Voltammetric, coulometric, Hg-199 NMR, and other studies characterizing new and unusual mercury complexes produced by electrochemical oxidation of mercury (II) diethyldithiocarbamate-crystal and molecular-structure of octakis (N, N-diethyldithiocarbamate) pentamercury (II) perchlorate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 7, p. 1969, 1987.

28. CAUQUIS, G.; LACHENAL, D. Dimerization following single-electron transfer. 3. electrochemical oxidation of sodium diethyldithiocarbamate in acetonitrile. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 205, 1973.
29. POTTEAU, E.; NICOLLE, L.; LEVILLAIN, E.; LELIEUR, J. P. Electrochemical behavior of RSSR thiuram disulfides. **Electrochemistry Communications**, v. 1, n. 8, p. 360, 1999.
30. MONIEN, H.; BOVENKERK, R. Voltammetric behavior of sodium diethyldithiocarbamate at the carbon paste electrode. **Fresenius Zeitschrift fur Analytische Chemie**, v. 300, n. 1, p. 33, 1980.
31. MALATESTTA, L. Dithiocarbamate of ruthenium and palladium. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 68, p. 195, 1938.
32. WHEELER, S. H.; MATTSON, B. M.; MIESSLER, G. L.; PIGNOLET, L. H. Electrochemical and chemical properties of dithiocarbamate complexes of ruthenium (II), ruthenium (III), and ruthenium (IV). **Inorganic Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 340, 1978.
33. PIGNOLET, L. H. Dynamic stereochemistry of tris-chelate complexes. 4. Crystal-structure of tris(N,N-diethyldithiocarbamate)ruthenium(III). **Inorganic Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 20051, 1974.
34. MATTSON, B. M.; HEIMAN, J. R.; PIGNOLET, L. H. Oxidation of *tris* (N, N-disubstituted-dithiocarbamate) complexes of ruthenium (III) – X-ray structure determination of *bis* (N,N-diethyldithiocarbamate) – μ - *tris* (N,N-diethyldithiocarbamate)-diruthenium(III) tetrafluoroborate, $[\text{Ru}_2(\text{Et}_2\text{DTC})_5]\text{BF}_4$. **Inorganic Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 564, 1976.
35. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, Padrões e Apresentação dos resultados em Análise Térmica. **Cerâmica**, v. 26, p. 17, 1980.
36. GIOLITO, I. **Análise Termogravimétrica e Análise Térmica Diferencial**. São Paulo: Cerâmica, 1974, v. 1.
37. WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**. 3. ed. New York: Wiley, 1986. v. 19
38. BROWN, M. E. **Introduction to Thermal Analysis: techniques and applications**. New York: Chapman and Hall, 1988. p. 54

39. CAVALHEIRO, E. T. G.; IONASHIRO, M.; BREVIGLIERE, S. T.; MARINO, G.; CHIERICE, G. O. "A influência de fatores experimentais nos resultados de análises termogravimétricas". *Química Nova*, v.18, n. 3, p. 305, 1995.
40. KINOSHITA, K. **Carbon: Electrochemical and Phisiochemical Properties**. New York: John Wiley, 1988. p. 231.
41. ADAMS, R. N. Carbon paste electrodes. *Analytical chemistry*, v. 30, n. 9, p. 1576, 1958.
42. MURRAY, R. W. Chemically modified electrodes: VI. Binding and reversible electrochemistry of tetra-(aminophenyl)porphyrin on glassy carbon. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 78, p. 395, 1977.
43. MURRAY, R. W. **Molecular Design of electrode Surfaces**. New York: John Willey, 1992. v. 22.
44. BERGAMINI, M. F. **Construção e avaliação de um eletrodo de pasta de carbono para determinação voltamétrica de amoxicilina**. 2003. 90f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003.
45. MARINO, G.; BERGAMINI, M. F.; TEIXEIRA, M. F. S.; CAVALHEIRO, E. T. G. Evaluation of a carbon paste electrode modified with organofunctionalized amorphous silica in the cadmium determination in a differential pulse anodic stripping voltammetric procedure. *Talanta*, v. 59, n. 5, p. 1021, 2003.
46. RAMOS, L. A.; CAVALHEIRO, E. T. G.; CHIERICE, G. O. Evaluation of the electrochemical behavior and analytical potentialities of a carbon paste electrode modified with a ruthenium (III) piperidinedithiocarbamate complex. *Farmaco*, v. 60, p. 149, 2005.
47. NALINI, B.; NARAYANAN, S. S. Eletroctrocatalytic oxidation of ascorbic acid at a graphite electrode modified with a new ruthenium(III) dithiocarbamate complex. *Bulletin of Electrochemistry*, v. 13, n. 7, p. 330, 1997.
48. NALINI, B.; NARAYANAN, S. S. Eletroctrocatalytic oxidation of sulfhydrylcompouns at ruthenium(III) diphenyldithiocarbamate modified carbon paste electrode. *Electroanalysis*, v. 10, n. 11, p. 779, 1998.
49. NALINI, B.; NARAYANAN, S. S. Ruthenium(III) diphenyldithiocarbamate as mediator for the electrocatalytic oxidation of sulfhydryl compounds at graphite electrode. *Bulletin of Electrochemistry*, v. 14, n. 8-9, p. 241, 1998.

50. NALINI, B.; NARAYANAN, S. S. Amperometric determination of ascorbic acid based on electrocatalytic oxidation using a ruthenium(III) diphenyldithiocarbamate modified carbon paste electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 405, n. 1-2, p. 93, 2000.
51. SEGNINI, A. **Uso de pirrolidinoditiocarbamatos e manganês (II) e vanadila na preparação e aplicação de eletrodos de pasta de carbono modificados**. 2003. 88f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.
52. RAMOS, L. A. **Estudos termoanalíticos de sais de ditiocarbamatos e aplicação eletroanalítica do piperidinoditiocarbamato de rutênio (III)**. 2003. 155f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.
53. EVANS, D. H.; O'CONNELL, K. M.; PETERSEN, A. R.; KELLY, M. J. Cyclic Voltammetry. **Journal of Chemical Education**, v. 60, n. 4, p. 290, 1983.
54. P.R. Vade-mécum de substâncias de uso terapêutico. 9. ed. São Paulo: Soriak, 2003. p. 61
55. GUERREIRO, C. A. M. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 1, p. 18, 2006.
56. TURK, D. J.; McCLINTOCK, S. A. Detecção eletroquímica de algumas drogas tricíclicas com eletrodo de polímero: um relato preliminar. **Analytical Letters**, v. 18, p. 2605, 1985.
57. DUENNBIEER, U.; JUGELT, W. Redução eletroquímica de derivados de 5 H-dibenz[b,f]azepina. Parte 5: comportamento catódico da carbamazepina haleto de amônio. **Pharmazie**, v. 46, n. 7, p. 512, 1991.
58. MOSES, G. S.; RAO, K. M.; RAO, S.; RAMACHANDRAIAH, A. Estudos eletroquímicos da Carbamazepina. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 72, p. 333, 1995.
59. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 87.
60. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 3. ed. New York: John Wiley, 1977. p. 165.

61. SHARMA, A. K. Thermal Behavior of metal-dithiocarbamates. **Termochimica Acta**, v. 104, p. 339, 1986.
62. DIAS, J. R.; ZIGON, M.; GOMISCEK, S. Mass-Spectral Fragmentation of Metal dithiocarbamate complex salts. **Organic Mass Spectrometry**, v. 16, p. 12, 1981.
63. SHARFE, R. R.; SASTRI, V. S.; CHAKRABARTI, C. L. Stability of metal dithiocarbamate complexes. **Analytical Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 413, 1973.
64. MILLER, J. C.; MILLER, J. N. **Estatística para química analítica**. 2. ed. Delaware: Addison-Wesley, 1993. 211p.