

QUIMIOSENSORES CROMOGENICOS E FLUOROGÊNICOS PARA A DETECÇÃO DE ANALITOS ANIÔNICOS

Lizandra Maria Zimmermann-Dimer e Vanderlei Gageiro Machado*

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

Recebido em 11/2/08; aceito em 12/6/08; publicado na web em 17/11/08

CHROMOGENIC AND FLUOROGENIC CHEMOSENSORS FOR DETECTION OF ANIONIC ANALITES. The detection of anionic species is a field which is currently attracting increasing interest. Research is carried out not only to gain a better understanding of biological events that anions participate in, but also to ascertain the potential contribution of the anionic chemosensors to the qualitative and quantitative analysis of species of interest in the areas of industry, medicine, the environment, and chemistry. This review summarizes several aspects related to the main strategies used in anion sensing. Each strategy discussed is illustrated with its potential applications citing recent examples. The prospects for their use in several areas are also described.

Keywords: chemosensors; anion sensing; naked eye detection.

INTRODUÇÃO

Os estudos pioneiros de Pedersen,¹ Lehn² e Cram,³ que envolveram o planejamento de receptores hábeis para reconhecer e complexar seletivamente diferentes substratos por meio de interações não covalentes, levaram à criação de um campo de pesquisas extremamente vasto na atualidade,⁴ o qual foi definido inicialmente por Lehn como a química supramolecular, a *química além da molécula*.² Recentemente, a química supramolecular foi redefinida como uma *ciência dos sistemas informados*,⁵ levando-se em consideração que a informação armazenada em moléculas cuidadosamente planejadas, bem como a sua expressão, são peças fundamentais para a implementação de conceitos amplamente difundidos na área, tais como o reconhecimento molecular, a pré-organização, a automontagem e a auto-organização.⁴

Dentre os campos de investigação mais investigados em química supramolecular, merecem ser destacados os estudos relacionados com os dispositivos moleculares e supramoleculares,⁴ os quais são obtidos por meio da integração de componentes específicos, arranjos adequadamente para a realização de uma função bem definida. Os dispositivos moleculares são constituídos por meio de ligações covalentes, enquanto os dispositivos supramoleculares são planejados pela utilização de interações intermoleculares na integração dos seus componentes.⁴ Os dispositivos que apresentam a propriedade de interagir com a matéria ou a energia, transmitindo como resposta um sinal que pode ser medido, recebem a denominação de sensores.⁶ Czarnik definiu um sensor químico como um dispositivo micro- ou macroscópico que interage reversivelmente com um analito químico, com transdução de sinal.⁶ Assim, um quimiossensor é definido como sendo uma molécula ou um complexo supramolecular de origem abiótica com capacidade para sinalizar a presença de matéria ou de energia.⁶ Czarnik buscou ainda diferenciar conceitualmente quimiossensores de biossensores; estes últimos foram definidos por ele como sendo espécies químicas de origem biótica que sinalizam a presença de matéria ou energia.^{6,7}

Alguns dos quimiossensores orgânicos mais antigos são simples indicadores de pH (Figura 1), como a fenolftaleína (**1**), um indicador incolor específico para bases que torna róseo-avermelhadas as soluções aquosas alcalinas e deixa incolores as soluções aquosas

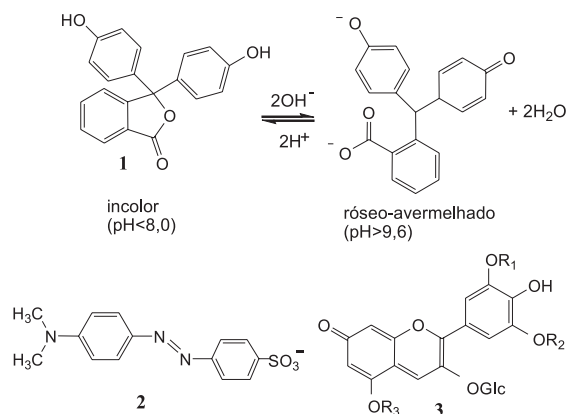


Figura 1. Estruturas de alguns indicadores ácido-base. A estrutura **3** é uma representação geral para as antocianinas, sendo que dependendo da espécie, R_1 , $R_2=H$, CH_3 e $R_3=H$, Glc (resíduos de açúcares esterificados)

neutras ou ácidas, ou o alaranjado de metila (**2**), que é um indicador específico para soluções aquosas ácidas. Podemos também encontrar na natureza vegetais, tais como o repolho roxo, que possuem antocianinas (**3**), as quais mudam de cor em vários valores de pH, fornecendo cores roxa (meio neutro), verde-amarela (meio básico) e róseo-avermelhada (meio ácido).⁸

O planejamento de quimiossensores para finalidades analíticas tem despontado recentemente como um assunto de interesse geral.^{6,9,10} A obtenção de um quimiossensor é possível se a molécula é planejada para conter um sítio receptor, ao qual o analito deva se ligar, e uma unidade que sinalize a presença do analito ligado, como um cromóforo, um fluoróforo ou um centro ativo redox (Figura 2).¹⁰ A associação do analito ao sítio de ligação provoca uma perturbação no microambiente do sensor, que se traduz em mudanças nas propriedades da unidade de sinalização. Assim, por exemplo, se esta unidade de sinalização for um grupo cromóforo, a associação do analito é indicada pela mudança de coloração devida à alteração das propriedades espectrais da unidade sinalizadora. Se a mesma for um fluoróforo, a associação provoca mudanças no seu rendimento quântico e/ou no seu máximo de emissão. Os mecanismos pelos quais a alteração no sinal óptico ocorre pela ligação do ânion ao sítio receptor são variados,^{6,11} podendo resultar de transferência ele-

*e-mail: gageiro@furb.br

trônica fotoinduzida (TEF), transferência de carga, transferência de energia de ressonância de fluorescência (TERF) ou de mudanças no microambiente do quimiossensor, como alterações no pH ou na força iônica local. A literatura vem apontando uma quantidade crescente de quimiossensores fluorogênicos e cromogênicos para ânions,^{10,12-21} cátions^{17,22-24} e para moléculas neutras.^{17,25}

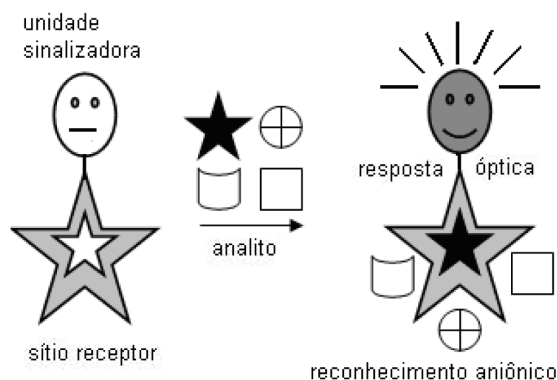


Figura 2. Representação geral para um quimiossensor óptico seletivo para um dado analito

Para o reconhecimento de analitos, as interações intermoleculares, tais como as interações eletrostáticas, as ligações de hidrogênio (LH), as ligações coordenadas e o efeito hidrofóbico, têm sido largamente utilizadas. Assim, muitos sistemas artificiais de detecção e de reconhecimento de espécies químicas que usam em suas estruturas sítios de reconhecimento carregados ou neutros para proporcionar estas interações do receptor com o substrato têm sido desenvolvidos.^{6,9,10,12-29}

As espécies aniônicas são essenciais em uma grande variedade de funções nos mundos orgânico e mineral, sendo reconhecido que 70-75% dos substratos e cofatores relacionados aos processos biológicos são espécies negativamente carregadas. Assim, inúmeros exemplos podem ser oferecidos para mostrar a relevância dos ânions em processos biológicos, industriais e ambientais.^{11,14,15,17} Em eventos biológicos, estas espécies têm participação fundamental na biossíntese de proteínas, na atividade enzimática, na regulação do DNA e no transporte de hormônios.²⁶ O citrato é uma espécie química essencial no ciclo de Krebs.³⁰ Os compostos fosfatados ricos em energia, tais como acetil-fosfato, fosfoenolpiruvato, trifosfato de adenosina e o pirofosfato, são fundamentais nos processos de transdução de energia nos seres vivos.³¹ A detecção do pirofosfato é importante no desenvolvimento de métodos de seqüenciamento do DNA em tempo real e também em pesquisas relacionadas ao câncer.³² Dentre os haletos, o F⁻ apresenta grande interesse pela sua importância no tratamento clínico da osteoporose e pelo papel que desempenha como poluente ambiental e em doenças relacionadas com o seu grande acúmulo nos ossos,³³ enquanto o Cl⁻ é essencial à saúde humana, encontrando-se presente em concentração relativamente alta nos fluidos extracelulares, sendo o seu transporte efetuado por proteínas específicas, freqüentemente em associação com o transporte de espécies catiônicas.³⁴ O ânion sulfato encontra-se presente em concentrações elevadas no plasma de pacientes submetidos a sessões de hemodiálise, devido ao catabolismo da metionina e da cisteína.³⁵ Os carboxilatos encontram-se presentes em uma grande variedade de biomoléculas e, em particular, nos aminoácidos.³⁶ O CN⁻ é um ânion extremamente tóxico, sendo letal em quantidades muito pequenas por se ligar ao sítio ativo da citocromo-oxidase, inibindo a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e diminuindo o metabolismo oxidativo por inutilização do oxigênio.³⁷ Além da sua reconhecida toxicidade, o CN⁻ é utilizado na pesca, na eletrochapeação, metalurgia, mineração, na fabricação de polímeros como o náilon e os plásticos acrílicos, além

de estar presente ou se formar a partir de reações de hidrólise em muitos alimentos, como em sementes de algumas frutas e em raízes.³⁷

Muito embora os ânions desempenhem um papel fundamental no mundo em que vivemos, o reconhecimento aniônico por receptores moleculares sintéticos permanece ainda um verdadeiro quebra-cabeça no mundo da química supramolecular, provavelmente devido às complicações intrínsecas associadas a estes sistemas.^{26-29,38,39} Os ânions são carregados negativamente e apresentam uma maior variedade de formas geométricas em comparação com os cátions, sendo que os ânions com geometria esférica, por apresentarem raios iônicos maiores que seus cátions isoeletrônicos, exigem receptores apresentando sítios de reconhecimento com tamanho maior que os receptores catiônicos. Além disso, a existência de muitas espécies aniônicas, tais como carboxilatos, fosfatos, sulfatos e carbonatos, depende do pH do meio. Todos estes fatores mencionados influenciam fortemente a capacidade do meio para solvatar as espécies aniônicas, levando a um aspecto adicional a ser considerado. Por todos estes motivos, a complexação de ânions a moléculas receptoras demorou bastante tempo, em comparação com a química dos receptores catiônicos, para conhecer avanços, mas tem ganhado grande interesse na atualidade e desponta como uma nova área da química de coordenação.⁴⁰

Este trabalho tem como objetivo geral apresentar as principais estratégias que vêm sendo estudadas recentemente para o desenvolvimento de quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos para espécies aniônicas com importância bioquímica, ambiental e industrial. São ainda enfocados trabalhos recentes que ilustram o potencial do uso de corantes solvatocromicos na montagem de quimiossensores cromogênicos para aqueles analitos, assim como as perspectivas para esta área em florescimento.

QUIMIOSSENSORES FUNDAMENTADOS EM REAÇÕES ÁCIDO-BASE E/OU EM INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

O quimiossensor óptico mais simples que se pode imaginar envolve o planejamento de uma molécula que apresente um sítio de interação com o analito, sendo condição *sine qua non* para que este sistema atue como um quimiossensor que a associação do analito a esta molécula receptora modifique as suas propriedades espectrais e indique, de forma qualitativa e quantitativa, a sua presença. É crucial, neste caso, o planejamento do sítio de reconhecimento de maneira a tornar o receptor seletivo para determinado analito e que a associação do receptor com o analito provoque uma mudança espectral perceptível, preferencialmente a olho nu.

Uma estratégia que vem sendo bastante adotada para o planejamento de quimiossensores faz uso das diferentes energias de interação por meio de LH entre o grupo receptor e espécies aniônicas contendo átomos bastante eletronegativos, como o flúor (F⁻) e o oxigênio (carboxilatos e oxianions inorgânicos). Esta estratégia leva em conta a observação recente feita por Steiner de que “todas as LH podem ser consideradas como reações de transferência de próton incipientes e que para LH fortes estas reações podem estar em um estado muito avançado”.⁴¹ Diversos trabalhos têm considerado este enfoque em estudos envolvendo diversos quimiossensores, sendo que a interação seletiva do ânion com o hidrogênio ligado aos átomos de nitrogênio ou oxigênio nestes compostos é responsável pela alteração espectral observada. Assim, esta interação pode ocorrer de duas formas, com o ânion atuando como uma base ou interagindo com o quimiossensor por meio de LH. O tipo de interação depende da acidez do quimiossensor, a qual pode ser modulada por meio de modificação estrutural e da basicidade da espécie aniônica. Caso o quimiossensor seja suficientemente ácido no meio em que ele se encontra, poderá ceder seu próton para um ânion que seja suficientemente básico, o que levará a uma modificação de coloração ou na capacidade

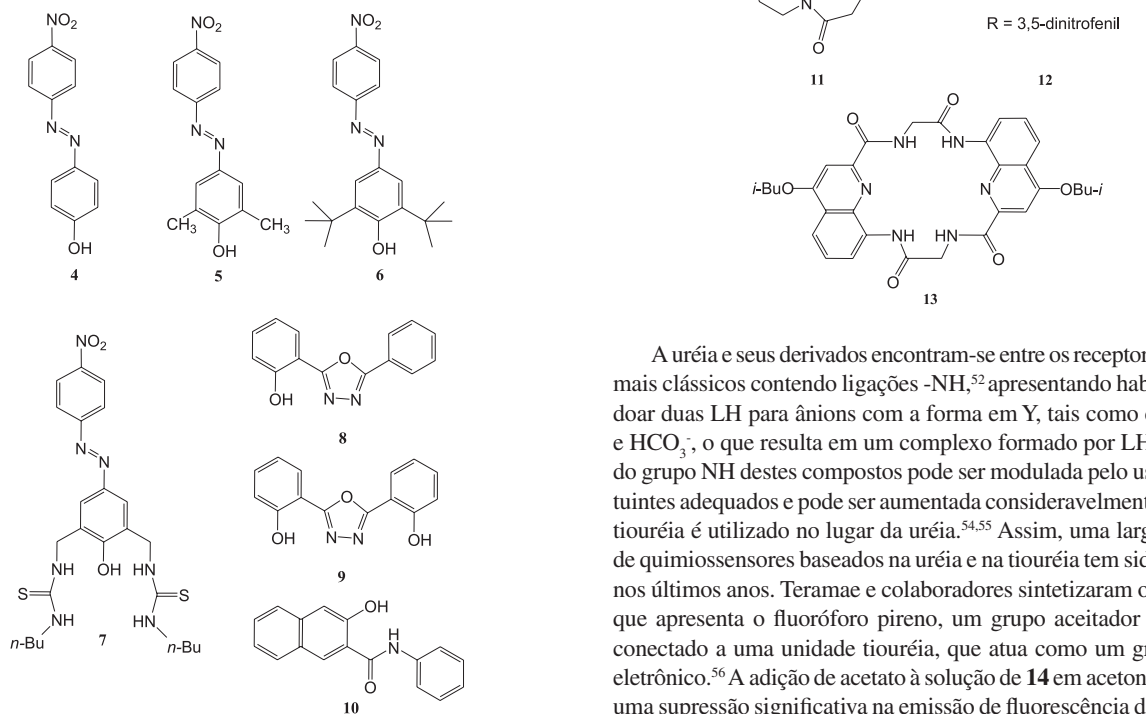
do composto para fluorescer. Alternativamente, a modulação da acidez do quimiossensor por meio do uso de um solvente adequado e do uso de substituintes apropriados faz com que o ânion não seja suficientemente básico para abstrair o próton, mas torna possível a sua interação com o quimiossensor por meio de LH, levando também a alterações no espectro de UV-Vis e/ou de fluorescência.

Os quimiossensores montados de acordo com esta concepção podem ser ainda separados de acordo com a presença em sua estrutura de fenóis, amidas, uréias, tiouréias, pirróis, indóis, íons guanidínicos e imidazóis. Exemplos de quimiossensores fenólicos podem ser encontrados nos estudos envolvendo os compostos **4-10**. Hong e colaboradores demonstraram que os azafenóis **4-6** podem interagir seletivamente em clorofórmio com ânions capazes de formar LH com as hidroxilas fenólicas.⁴² Estas interações levam em maior ou menor nível a mudanças na coloração do meio, fazendo com que os compostos possam ser usados como quimiossensores cromogênicos para a detecção visual de espécies aniônicas.⁴² Foi verificado que a solução amarela do composto **5** em clorofórmio torna-se azul pela adição de um equivalente de F⁻, devido à transferência de próton que ocorre da hidroxila fenólica para o ânion fortemente básico. Com a adição de H₂PO₄⁻, N₃⁻ e acetato, a coloração do meio é modificada para verde-amarelada pela formação de complexos por LH do ânion com o quimiossensor.⁴² A adição de dois grupos tiouréia à estrutura azafenólica resultou no quimiossensor **7**, que mostrou em clorofórmio, dentre vários ânions estudados, mudança de cor para F⁻, H₂PO₄⁻ e acetato. A basicidade dos ânions e a complementaridade conformacional entre o sítio receptor no quimiossensor e os ânions reconhecidos explicam os resultados obtidos.⁴³ Wang e colaboradores utilizaram os oxadiazóis **8 e 9** como quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos em DMF com alta seletividade para H₂PO₄⁻ e F⁻ sobre Cl⁻.⁴⁴ O quimiossensor **9** foi capaz de distinguir H₂PO₄⁻ do F⁻, por meio da técnica de fluorescência.⁴⁴ Em outro exemplo interessante, Jiang e colaboradores demonstraram que a naftalinida **10**, em acetonitrila, tem o seu máximo no comprimento de onda de emissão de fluorescência deslocado batocromicamente e a sua intensidade de fluorescência aumentada drasticamente pela adição dos ânions F⁻, acetato e H₂PO₄⁻.⁴⁵ Foi sugerido que o mecanismo de sinalização envolve a transferência de próton intermolecular

no estado excitado no complexo formado por meio de LH entre o quimiossensor e o ânion.⁴⁵

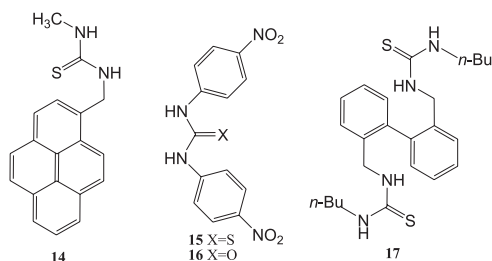
As ligações do tipo amida representam outro artifício que vem sendo empregado para o planejamento de quimiossensores, sendo que os grupos NH das amidas se tornam importantes como sítios de fixação do ânion^{29,46} e também na montagem de unidades de sinalização. Piatek e Jurczak sintetizaram o quimiossensor macrocíclico aniônico **11**, que apresenta dois anéis aromáticos conectados por uma ligação amida.⁴⁷ Um dos anéis é rico em elétrons enquanto o outro é elétron-deficiente, de maneira que a ligação amida que os conecta torna o conjunto uma unidade de sinalização. Os dois grupos NH adicionais presentes no quimiossensor auxiliam no reconhecimento aniônico. Foi verificado que o composto **11** em acetonitrila forma uma solução incolor, que não é modificada na presença de Cl⁻, Br⁻ ou HSO₄⁻.⁴⁷ No entanto, a adição de F⁻ tingiu o meio com coloração turquesa, o acetato deixa a solução amarela e o H₂PO₄⁻ modifica a cor da solução para púrpura.⁴⁷

Os estudos pioneiros na área da complexação de ânions por macrociclos pirrólicos foram explorados por Sessler.^{13,48} Gale e colaboradores mostraram que os 2,5-diamidopirróis, os quais contêm em sua estrutura uma fenda adequada para o reconhecimento de espécies aniônicas, apresentam grande potencial como receptores para estas espécies.⁴⁹ Assim, a pirrol 2,5-diamida **12** é insolúvel em acetonitrila, mas pôde ser solubilizada com a adição de F⁻, dando uma coloração azul intensa à solução.⁵⁰ Tal fato se deve à desprotonação do hidrogênio da porção pirrólica de **12** causada pelo F⁻, enquanto outros ânions adicionados, embora tenham melhorado a solubilidade do composto, não foram capazes de tornar a solução colorida.⁵⁰ Recentemente, Hu e Chen sintetizaram o tetrapeptídeo cíclico **13** e demonstraram que a adição de ânions modifica a intensidade da banda de emissão de fluorescência do composto.⁵¹ O efeito espectral maior foi obtido para o F⁻, que leva a uma forte diminuição na intensidade de fluorescência do composto devido à formação de um complexo por meio de LH do tipo **13**:(F⁻)₂.

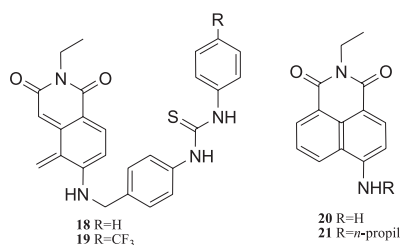


A uréia e seus derivados encontram-se entre os receptores aniônicos mais clássicos contendo ligações -NH,⁵² apresentando habilidade para doar duas LH para ânions com a forma em Y, tais como carboxilatos e HCO₃⁻, o que resulta em um complexo formado por LH.⁵³ A acidez do grupo NH destes compostos pode ser modulada pelo uso de substituintes adequados e pode ser aumentada consideravelmente se o grupo tiouréia é utilizado no lugar da uréia.^{54,55} Assim, uma larga variedade de quimiossensores baseados na uréia e na tiouréia tem sido explorada nos últimos anos. Teramae e colaboradores sintetizaram o sistema **14**, que apresenta o fluoróforo pireno, um grupo aceitador de elétrons, conectado a uma unidade tiouréia, que atua como um grupo doador eletrônico.⁵⁶ A adição de acetato à solução de **14** em acetonitrila levou a uma supressão significativa na emissão de fluorescência do composto,

devido à complexação do ânion ao sítio receptor do quimiossensor.⁵⁶ Em outro trabalho do mesmo grupo de pesquisas, o quimiossensor **15** foi utilizado, em acetonitrila contendo 1% em volume de água, para a ligação seletiva e detecção visual de acetato sobre vários outros ânions.⁵⁷ Fabbri e colaboradores utilizaram a 1,3-bis(4-nitrofenil) uréia (**16**) em acetonitrila, para demonstrar que ela interage por meio de LH com uma variedade de oxoânions, resultando em complexos amarelo-brilhantes com estequiometria 1:1, cuja estabilidade decresce com a diminuição da basicidade do ânion.⁵⁸ Um aspecto interessante observado é que o íon F⁻ inicialmente interage com **16** por meio de LH, formando um complexo 1:1, mas a adição ao meio de um segundo equivalente do ânion leva à desprotonação da uréia devido à formação de HF₂⁻.⁵⁸ Hong e colaboradores estudaram o quimiossensor **17**, que usa um sistema biarílico como fluoróforo e duas tiouréias como unidades de reconhecimento de F⁻.⁵⁹ Um sistema semelhante foi ainda recentemente explorado por Costero e colaboradores.⁶⁰

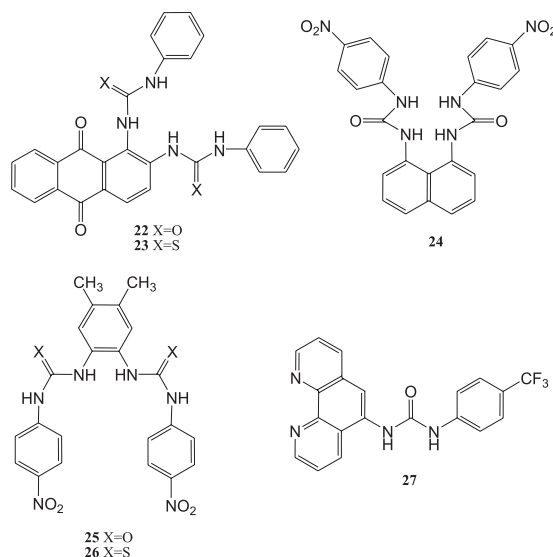


Gunnlaugsson e colaboradores planejaram as naftalimidaz **18** e **19**, que combinam em sua estrutura as características de sensor fluorogênico do tipo TEF e de sensor cromogênico.⁶¹ As naftalimidaz **20** e **21** comportam-se como quimiossensores cromogênicos apresentando mudanças na cor das suas soluções em DMSO, de verde para púrpura, devido à desprotonação do grupo amino na posição 4 por interação com ânions fortemente básicos, tais como o F⁻, sendo que a mudança de cor da solução é revertida gradualmente pela fixação de CO₂ atmosférico, na forma de HCO₃⁻.⁶²



O uso da antraquinona como uma subunidade sinalizadora cromogênica associada a dois grupos uréia ou tiouréia forneceu os quimiossensores **22** e **23**, que se mostraram bastante seletivos para a detecção visual de F⁻ em solução de DMSO/acetonitrila.⁶³ Da mesma forma, o quimiossensor cromogênico **24** apresentou uma mudança de cor em DMSO, de amarela-pálida para vermelha somente com a adição de F⁻ dentre vários ânions estudados, com a mudança de cor resultando da desprotonação de um dos grupos NH ligados aos grupos 4-nitrofenila, os quais atuam como aceitadores de elétrons.⁶⁴ Os quimiossensores cromogênicos **25** e **26** foram utilizados no reconhecimento e na detecção visual, em DMSO, de F⁻ e acetato sobre outros ânions estudados.⁶⁵ Mais recentemente, Gunnlaugsson e colaboradores desenvolveram um quimiossensor fenantrolínico funcionalizado com uréia (**27**), o qual teve a sua emissão de fluorescência aumentada em acetonitrila somente na presença de Cl⁻, enquanto para todos os outros ânions estudados a supressão de fluorescência por TEF foi observada.⁶⁶ Este trabalho desperta interesse devido às dificuldades inerentes ao

reconhecimento do Cl⁻.⁶⁶ É importante ainda destacar três trabalhos recentes nos quais foram planejados um calix[4]areno contendo duas tiouréias em posição 1,3-alternada como quimiossensor cromogênico em THF para CN⁻,⁶⁷ um calix[4]areno apresentando quatro amidouréias, capaz de reconhecer colorimetricamente, em DMSO, F⁻ e pirofosfato⁶⁸ e dois fenil-calix[4]arenos substituídos com grupos amidofenil para a detecção por fluorescência de carboxilatos.⁶⁹



Muitos quimiossensores aniônicos têm sido planejados recentemente pelo uso da estratégia descrita aqui. Assim, por exemplo, imidazólio-antracenos,⁷⁰ antracênol-uréias,⁷¹ imidazol-6,11-dionas,⁷² calix[4]pirróis funcionalizados,⁷³ bis(indolil)metano,⁷⁴ uma 8-hidroxi-quinolina modificada,⁷⁵ polímeros conjugados com unidades de oxadiazol,⁷⁶ benzimidazóis⁷⁷ e um benzimidazolil-binaftalenil-2,2'-diol⁷⁸ foram sintetizados e a sua habilidade como quimiossensores aniônicos foi explorada. Finalmente, uma área que vem sendo explorada em anos recentes envolve o planejamento de ligantes com fendas ou cavidades contendo grupos ácidos, sendo que a complexação dos ligantes por um íon metálico adequado fornece quimiossensores aniônicos cromogênicos e fluorogênicos.^{29,38,79}

QUIMIOSSENSORES BASEADOS EM ENSAIOS DE COMPETIÇÃO

Uma estratégia supramolecular que vem sendo bastante explorada para a detecção de ânions usando-se as técnicas de fluorescência ou de UV-Vis envolve o uso de ensaios de competição do ânion e de uma unidade de sinalização pelo receptor, conforme apresentado na Figura 3.^{10,12,80} A unidade sinalizadora neste caso é um indicador colorido e/ou fluorescente em solução, o qual ao ser posto em contato com um receptor interage intermolecularmente formando um complexo receptor:substrato. Este complexo muda as propriedades físico-químicas da unidade sinalizadora e isto se traduz com uma mudança de coloração e/ou com uma diferente capacidade para fluorescer em solução. A adição, ao meio, de um analito que forme com o receptor um complexo que apresente uma constante de estabilidade de valor mais alto que aquela do receptor com a unidade sinalizadora levará à liberação desta última e a solução voltará a ter o aspecto visual anterior à adição do receptor. Caso o receptor apresente seletividade para determinado analito, ter-se-á um quimiossensor óptico seletivo. Um dos estudos pioneiros com este tipo de estratégia foi realizado por Inouye para a detecção de acetilcolina, usando como receptor um calixareno baseado no resorcinol e um pireno modificado como indicador.⁸¹

Foram publicados recentemente artigos de revisão especificamente sobre este assunto.^{10,80} Esta estratégia apresenta algumas vantagens,¹⁰ como o fato de o receptor não se encontrar ligado covalentemente ao indicador, o que simplifica bastante o planejamento do quimiossensor, pois inicialmente sintetiza-se o receptor e depois busca-se o indicador mais adequado. Outra vantagem importante é que este tipo de quimiossensor funciona bem em solventes orgânicos e em alguns casos em sistemas aquosos.^{10,15,80} Assim, misturas de solventes podem ser usadas para modular os valores de constantes de associação do indicador e do analito pelo receptor. A principal desvantagem desta técnica é que ela não oferece resposta quando se deseja fazer imagens de tecidos ou células inteiras, pelo fato do indicador encontrar-se presente em toda a solução e não somente junto ao receptor.¹⁰ Diversos trabalhos recentes têm ilustrado este tipo de quimiossensores para a detecção visual e/ou por fluorescência de espécies aniônicas.^{80,82}

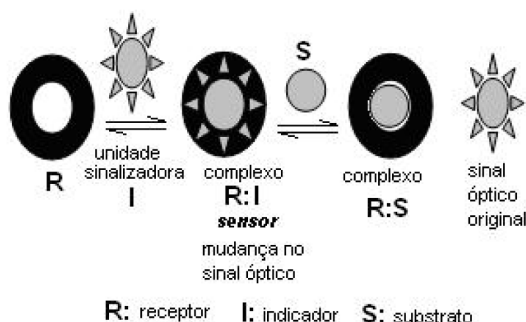


Figura 3. Representação de uma estratégia para a obtenção de um quimiossensor óptico-fluorescente para ânions fundamentado em uma competição de um substrato sinalizador e de um analito para um determinado receptor

QUIMIOSSENSORES PARA ESPÉCIES ANIÔNICAS

Embora estratégias envolvendo ensaios de competição venham resultando em importantes avanços na área dos quimiossensores, é importante o desenvolvimento de outras estratégias que sejam capazes de superar as limitações que dali decorrem, especialmente aquelas relacionadas com as moléculas indicadoras usadas. Uma estratégia alternativa às interações intermoleculares, que pode ser utilizada para a detecção de analitos, envolve a formação de ligações covalentes reversíveis ou irreversíveis entre o grupo responsável pelo reconhecimento aniônico e o analito.^{14,25} Esta estratégia, fundamentada em uma determinada reação, dota o sítio de reconhecimento com algumas características interessantes como, por exemplo, uma resposta óptica para um analito em especial e a competição reduzida do meio aquoso.^{14,25} Se a reação química usada na estratégia de detecção do analito é irreversível, o sistema montado recebe a denominação de quimiossensor.¹⁴

Três tipos de quimiossensores podem ser estabelecidos (Figura 4): (a) o analito pode se ligar covalentemente ao quimiossensor cromogênico ou fluorogênico, levando a uma variação na cor ou na banda de emissão de fluorescência; (b) o analito interage com o quimiossensor, catalisando uma reação química que conduz à variação espectral e (c) o analito reage com o quimiossensor liberando um grupo de saída cromogênico ou fluorogênico. Nesta última estratégia (c), um ânion que seja fortemente nucleofílico reage com algum grupo não cromóforo ligado à porção cromogênica latente do quimiossensor. Como um resultado, o quimiossensor, que era incolor (ou mesmo colorido) ou não fluorescente, por reação com o ânion, liberta um produto que apresenta uma coloração diferente da original em solução ou uma molécula fluorescente. Para o desenvolvimento desta estratégia, faz-se necessário o uso de um

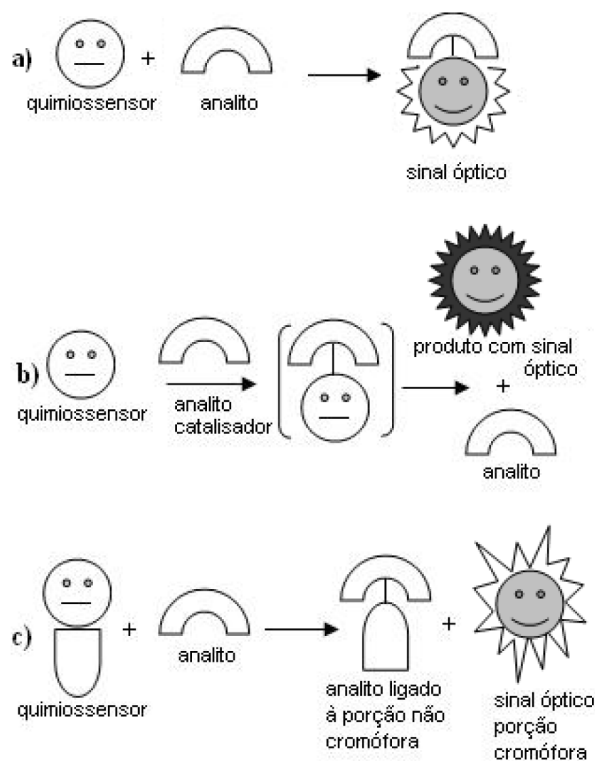
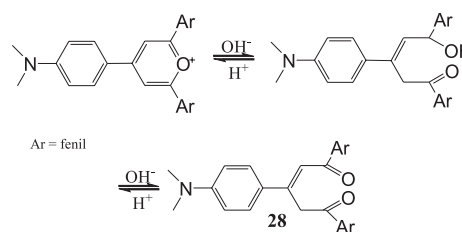


Figura 4. Estratégias baseadas em quimiossensores para detecção de ânions: a) o ânion liga-se covalentemente com o quimiossensor cromogênico ou fluorogênico formando um produto apresentando sinal óptico; b) o ânion atua como catalisador para a formação de um produto com sinal óptico; c) o ânion reage com o quimiossensor formando ligação covalente com a porção não cromófora e a porção cromófora fica livre

quimiossensor apresentando um cromóforo que fique mascarado se, por exemplo, ele for acilado ou alquilado. Além disso, a reação do quimiossensor com o analito precisa ser rápida nas condições experimentais usadas e de preferência que o sistema possa ser utilizado em solução aquosa.^{14,25} As estratégias aqui apresentadas, que acontecem via processos cromó- ou fluorogênicos, oferecem vantagem em relação à seletividade, devido às reações serem específicas para ânions nucleofílicos, como é o caso do CN⁻, do F⁻ e de carboxilatos, dando respostas, também específicas, de coloração ou de emissão de fluorescência com um efeito cumulativo relacionado à concentração do analito.¹⁴ Uma grande parte dos quimiossensores aniônicos que têm sido montados utilizam em sua estrutura derivados de sais de pirílio,^{83,84} esquarainas,⁸⁵ subftalocianinas,⁸⁶ oxazinas,⁸⁷ triazinas⁸⁸ e silil éteres.⁸⁹

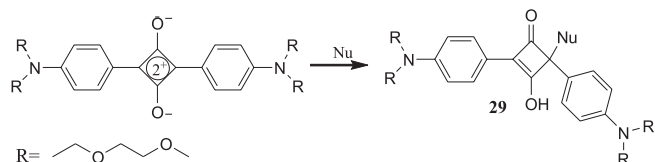
Os anéis de pirílio têm por característica serem grupos aceptadores de elétrons, apresentando forte tendência para reagir por meio de processos de adição nucleofílica.^{83,84} Em meio básico, os anéis se rompem, com a formação de dicetonas, sendo que o processo pode ser facilmente reversibilizado em meio ácido (Esquema 1).



Esquema 1

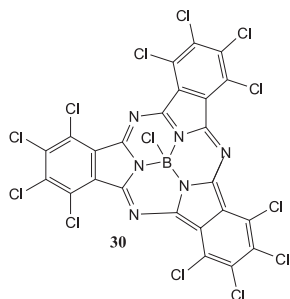
A presença, na estrutura do sal de pirfílio, de um grupo que seja elétron-doador torna-o bastante interessante para a preparação de quimiodosímetros para a detecção de ânions nucleofílicos. Assim, obtêm-se quimiossensores tais como o **28**, sendo o princípio da detecção devido à capacidade do ânion, em um dado pH, para provocar a ciclização e, conseqüentemente, levar a respostas espectrais diferentes, conforme sua nucleofilicidade. O potencial do composto **28** como quimiodosímetro foi demonstrado por meio da ação nucleofílica do CN^- , pois o ânion rompe o anel de pirfílio, provocando a mudança de coloração em misturas de acetonitrila com água.⁸³

Podem ser montados quimiodosímetros utilizando-se esquarainas, que apresentam centros elétron-deficientes no anel, sendo por isso suscetíveis de sofrerem ataque nucleofílico.⁸⁵ Como um exemplo, o quimiossensor **29** forma uma solução azul em acetonitrila, a qual se torna incolor na presença de CN^- , que atua como nucleófilo (Esquema 2), sendo que os outros ânions testados não modificam a coloração original.⁸⁵ Os quimiodosímetros com moléculas derivadas da esquaraina também funcionam em sistemas aquosos, tendo sido observada por adição de CN^- a descoloração em água:acetonitrila 80:20 v/v em pH 9,5, com um limite de detecção na faixa de 0,1 ppm.⁸⁵



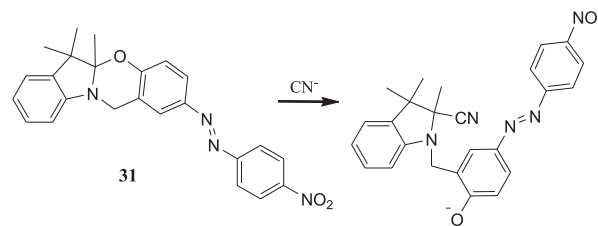
Esquema 2

Ros-Lis *et al.*⁸⁶ desenvolveram o quimiodosímetro **30** a partir de uma subftalocianina apresentando boro complexado a três unidades isoindólicas. O quimiossensor montado é colorido, com uma absorvância em 569 nm e uma emissão intensa de fluorescência em 581 nm. O sistema fica incolor na presença de ânions nucleofílicos, como F^- , CN^- , H_2PO_4^- e acetato. O quimiossensor torna-se seletivo para ânions nucleofílicos em concentrações na faixa de ppm pela adição de água em acetonitrila. Com apenas 1% de água, a resposta é seletiva para F^- e CN^- , sendo quase imperceptível o efeito do acetato e sem qualquer efeito espectral para o H_2PO_4^- . Com 3% de água, a resposta óptica ocorre apenas para F^- e CN^- , enquanto a adição de 5% de água torna o quimiodosímetro altamente seletivo para CN^- .^{25,86}



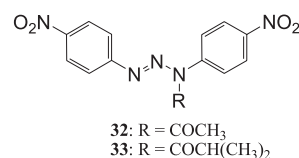
Outros autores ilustraram a estratégia dos quimiodosímetros obtidos por corantes oxazínicos.⁸⁷ Para a obtenção de tais corantes, o anel benzooxazínico é fusionado a um fragmento indólico, como no exemplo do composto **31**, com $\lambda_{\text{máx}}$ em 380 nm (Esquema 3). A reação com o CN^- levou à formação de um 4-nitrofenilazofenolato, com $\lambda_{\text{máx}}$ em 575 nm, sendo o produto solúvel em compostos orgânicos. Se o cromóforo for dissolvido em dicloroetano juntamente com cloreto de tetrabutilamônio e ao sistema for adicionada uma solução aquosa

que contém o ânion CN^- , seguido de agitação, observa-se mudança de coloração do corante na fase orgânica. O sal de tetrabutilamônio facilita a transferência do CN^- da fase aquosa para a orgânica e este processo de detecção é vantajoso porque o resultado é positivo em uma concentração na ordem de $\mu\text{mol/L}$.⁸⁷

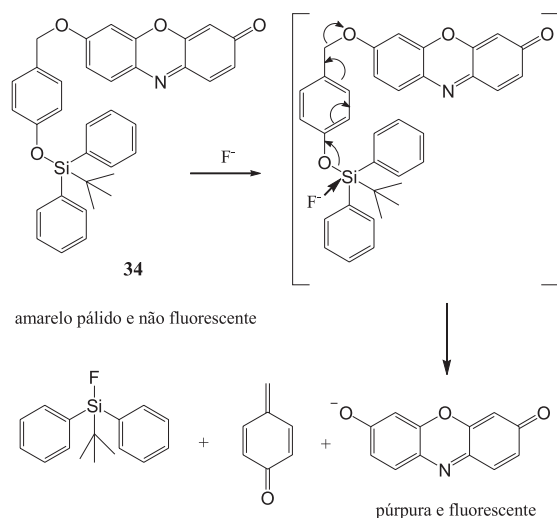


Esquema 3

Ahn e colaboradores⁸⁸ apresentaram os quimiodosímetros **32** e **33**, baseados na reação de *N*-acil-triazinas com ânions nucleofílicos que apresentam grande afinidade pelo grupo acila ligado ao cromóforo, como o CN^- . O CN^- reage por meio de substituição acílica nucleofílica com o sensor, levando à saída de um grupo cromogênico, que se encontra latente na forma acilada e ativo na forma desacilada. Foi mostrado que a triazina **32** em acetonitrila forma uma solução com $\lambda_{\text{máx}}$ em 407 nm. Quando a solução foi tratada com CN^- , apareceu uma nova banda apresentando $\lambda_{\text{máx}}$ em 565 nm com mudança significativa de coloração, de amarela para púrpura intensa.⁸⁸ Isso não acontece para outros ânions, como Cl^- , SCN^- , AcO^- , ClO_4^- e HSO_4^- , mas ocorre uma mudança de coloração, com menor intensidade, para AcO^- e H_2PO_4^- e uma mudança intensa na coloração para F^- , devido a este último ânion também apresentar forte afinidade pelo grupo *N*-acetil da triazina **32**. Para uma discriminação entre os ânions CN^- e F^- , foi descrito um ensaio usando-se uma mistura de solventes doadores de LH MeOH:água (10:1). Neste meio, a acil-triazina **32** apresenta duas bandas com máximos nos comprimentos de onda em 305 e em 397 nm. A adição de CN^- levou a uma diminuição da banda em 305 nm, a um aumento na banda em 397 nm e ao surgimento de uma nova banda em 521 nm com a solução ficando vermelho-rosada. Com outros ânions, a mistura de solventes hidroxílicos provocou pequenas mudanças na resposta espectral, mas não ocorreram alterações na coloração do meio. A explicação para o fato é que ânions como F^- , AcO^- , e H_2PO_4^- são fortemente solvatados no meio aquoso através de LH, reduzindo bastante a sua nucleofilicidade, enquanto o CN^- apresenta menor habilidade para formar LH, comparado aos outros ânions.



Existem poucos ensaios para a identificação do F^- em meio de alta polaridade, pois a maioria dos quimiossensores desenvolvidos apresentam receptores com sítios de ligação aniônicos que competem com solventes tendo altas constantes dielétricas.⁹⁰ Além disso, o F^- interage fortemente com solventes doadores de LH. Kim e Hong⁸⁹ estudaram o quimiodosímetro **34**, o qual se mostrou eficiente na detecção de F^- em uma mistura acetonitrila:água (50:50, vol/vol). O quimiossensor apresenta em sua estrutura uma ligação do tipo silil-éter, que ao ser clivada seletivamente por F^- liberta facilmente a *resorufina*, que é fluorescente e deixa a solução púrpura, com um máximo de emissão em 589 nm sob excitação em 550 nm (Esquema 4).



Esquema 4

CROMORREAGENTES E FLUORORREAGENTES PARA ÂNIÕES

Uma estratégia recente tem encontrado forte impulso no trabalho desenvolvido por Mohr, com o uso de cromorreagentes e fluororreagentes.²⁵ Nesta linha de investigação, um reagente é planejado para se ligar seletivamente ao analito por meio de uma ligação covalente (reversível) e esta interação é sinalizada por meio de uma resposta espectral.²⁵ São critérios importantes a serem buscados que a reação seja rápida, bastante seletiva para o analito e que seja quantitativa. Duas são as possibilidades para esta estratégia,²⁵ conforme mostra a Figura 5. O analito pode ser reconhecido por ligação covalente (reversível), provocando mudanças na deslocalização eletrônica do cromóforo e, conseqüentemente, alterações na coloração. A outra possibilidade é ilustrada pelo efeito da ligação covalente do analito com o receptor, separado do grupo fluoróforo por meio de um espaçador. Neste caso, o grupo funcional não sofre mudanças na deslocalização eletrônica, mas nas propriedades luminescentes. Isso acontece porque quando o analito interage com o fluororreagente a TEF^{11,14,17,91} é inibida, com aumento na intensidade de fluorescência.

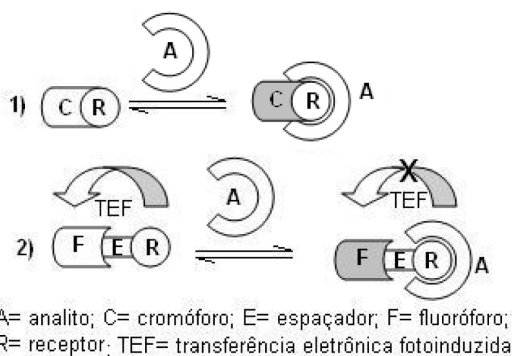
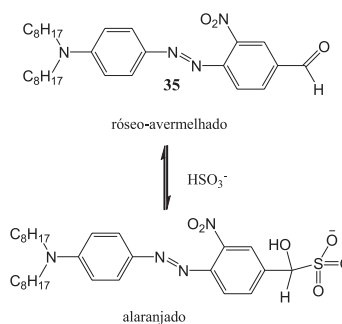


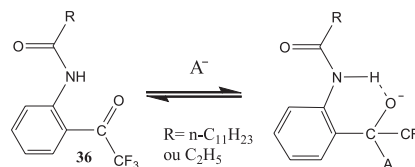
Figura 5. Reconhecimento de um analito via reação reversível: (1) o analito liga-se covalentemente ao cromorreagente, ocorrendo mudança na coloração do meio; (2) o analito liga-se covalentemente ao sítio receptor do fluororreagente, bloqueando a TEF, ocorrendo um efeito de fluorescência

A detecção de ânions por meio de reações reversíveis vem sendo descrita com diferentes enfoques.^{25,92-96} Mohr estudou uma reação para a detecção seletiva do ânion bissulfito (HSO_3^-).⁹² O cromorreagente **35** apresenta um grupo aldeído reativo que interage com HSO_3^- formando um aduto que muda a coloração do meio, uma mistura de DMSO com água tamponada (Esquema 5). Kim *et al.*⁹³ desenvolveram o sensor

36, baseado em uma trifluoroacetofenona para o reconhecimento de ânions, como carboxilatos e CN^- , através de um processo reversível envolvendo a formação de um aduto entre um ânion e um ionóforo, estabilizado por LH intramoleculares (Esquema 6). Nesta mesma linha, Chung *et al.*⁹⁴ relataram um estudo com um quimiossensor fluorescente seletivo para o CN^- em acetonitrila. Os ácidos borônicos são unidades de reconhecimento eficientes, em especial para monossacarídeos⁹⁷ e para espécies aniônicas, especialmente o CN^- .⁹⁸ Assim, muitos trabalhos recentes têm utilizado ácidos borônicos como unidades de reconhecimento em quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos.⁹⁶⁻⁹⁸ Badugu *et al.*⁹⁶ desenvolveram uma estratégia de reação reversível para a detecção de CN^- em sistemas aquosos, com sensibilidade para a detecção por fluorescência em concentrações nos níveis fisiologicamente letais (maiores que 20 $\mu\text{mol/L}$).



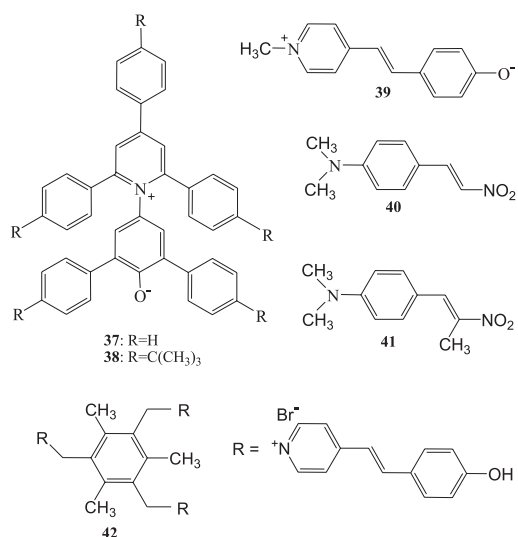
Esquema 5



Esquema 6

CORANTES SOLVATOCRÔMICOS NA MONTAGEM DE QUIMIOSENSORES CROMOGÊNICOS PARA ESPÉCIES ANIÔNICAS

A mudança do meio provoca alterações nos espectros de absorção e de emissão de muitos compostos orgânicos,⁹⁹⁻¹⁰¹ tornando assim possível seu emprego na investigação da polaridade do meio, a qual é um termo geral que se relaciona com a capacidade geral de solvatação do solvente.¹⁰¹ Estes compostos são conhecidos como solvatocromicos e dentre eles ocupam posição de destaque as merocianinas solvatocromicas.^{99,101,102} Um exemplo importante é proporcionado pelos piridiniofenolatos de Reichardt **37** e **38**, que se encontram entre os compostos merocianinicos solvatocromicos mais comumente empregados nos estudos em solução.^{99,101} Sua enorme sensibilidade para pequenas alterações na polaridade do meio e para adições de sais em solventes orgânicos levou Reichardt¹⁰³ a compará-los com a princesa de um conto de Andersen, “A princesa e a ervilha”,¹⁰⁴ a qual por ter a pele muito sensível foi capaz de sentir uma ervilha colocada sob vinte colchões e vinte acolchoados. Um outro composto solvatocromico bastante conhecido é a merocianina de Brooker (**39**).^{99,105} Estes corantes têm sido usados em anos recentes como sensores de polaridade em diversos estudos relacionados ao solvatocromismo,^{99,106} halocromismo,¹⁰⁷ micro-heterogeneidade em solução,¹⁰⁸ misturas de solventes¹⁰⁹ e da micropolaridade de ciclo-dextrinas.¹¹⁰ Foi verificado que os corantes **37**, **38**, **40** e **41** podem ser utilizados como quimiossensores na investigação da presença de álcool etílico em gasolina, devido à sua solubilidade nestes solventes



ser grande e da polaridade do meio mudar substancialmente se os contaminantes são adicionados em proporção acima da estabelecida pela legislação vigente.¹¹¹ Diversas merocianinas têm sido usadas com sucesso no estudo de uma metodologia para a detecção quantitativa de alquilbenzenossulfonatos, que são utilizados extensivamente como detergentes,¹¹² especialmente em postos de gasolina onde são empregados em grande quantidade. A adição do detergente à água muda a polaridade da região cibotática do corante e esta mudança é detectada por ele.¹¹³

Recentemente, foi demonstrado que o corante **37**, em sua forma protonada, apresenta potencial para o reconhecimento e detecção visual de ânions.¹¹⁴ Este composto, colorido em CHCl₃, torna-se incolor pela protonação. O retorno à coloração original ocorre em consequência da adição de ânions básicos, que desprotonam o corante (Figura 6).¹¹⁴ Surgiu ainda a idéia de se explorar o uso de um corante protonado que tivesse uma acidez diferente daquela do corante **37**, visando aumentar a seletividade do sensor. Assim, investigou-se a possibilidade de empregar o corante **39**, em sua forma protonada, como quimiossensor cromogênico para ânions.¹¹⁵ Enquanto foi possível a detecção de F⁻ e H₂PO₄⁻ usando-se o piridíniofenolato **37** protonado, apenas o F⁻ foi detectado visualmente quando o corante **39** protonado foi empregado como quimiossensor cromogênico.¹¹⁵

Os corantes solvatocromicos deveriam propiciar em princípio a possibilidade de se montar ensaios de competição para diferentes analitos, dependendo do tipo de receptor empregado. Assim, a interação de **39** com o calix[4]pirrol,¹¹⁶ um receptor bastante seletivo para F⁻,¹¹⁷ permitiu a montagem em acetonitrila de um quimiossensor óptico para F⁻ baseado em LH (Figura 7).¹¹⁸

Foi verificado que a merocianina **39** forma um intermediário reversível incolor com o ácido fenilborônico (AB).¹¹⁹ O fluoreto, por ser um ânion fortemente nucleofílico, deslocou com facilidade o corante do centro borônico do intermediário e, conseqüentemente, levou ao retorno da coloração da solução (Figura 8). Com isso, um quimiossensor óptico bastante seletivo para o F⁻ pôde ser montado.¹¹⁹ Considerando-se que o corante **39** é fluorescente,¹²⁰ pode-se vislumbrar o potencial destes sistemas como quimiossensores fluorogênicos aniônicos. García-Acosta *et al.* sintetizaram o quimiossensor **42**, fundamentado em um receptor tripodal funcionalizado com três grupos estilbazólios protonados.¹²¹ O quimiossensor, em sua forma protonada, apresenta uma banda com máximo em 400 nm em DMSO-água 90:10 (vol/vol), a qual é diminuída simultaneamente ao surgimento de outra centrada em 560 nm pela adição das bases conjugadas de ω-aminoácidos. O surgimento da banda em 560 nm foi atribuído à transferência de próton de um dos grupos fenóis em **42** para o carboxilato reconhecido pelo quimiossensor.¹²¹

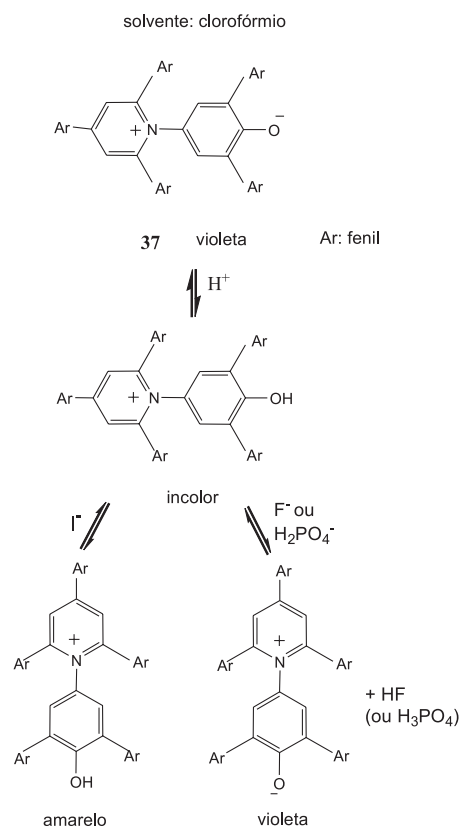


Figura 6. Representação de uma estratégia para a obtenção de um quimiossensor óptico fundamentado no corante **37** protonado e na basicidade do ânion

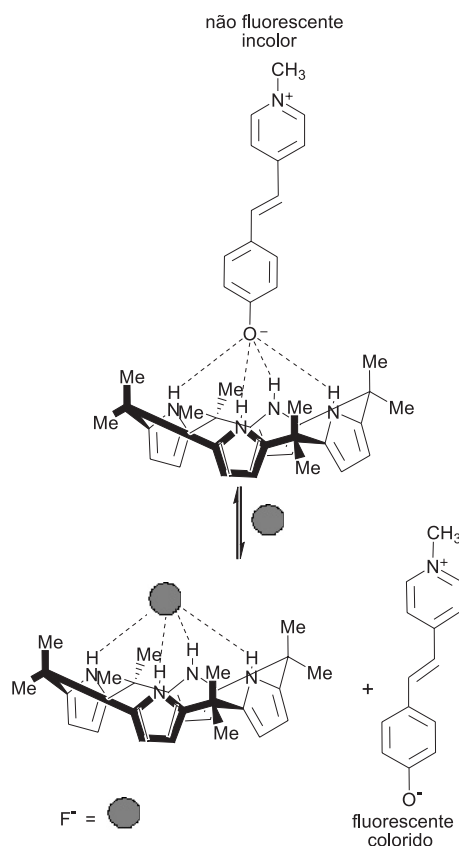


Figura 7. Estratégia para obtenção de um quimiossensor óptico usando-se o corante solvatocromico **39** como unidade sinalizadora e o calix[4]pirrol como receptor

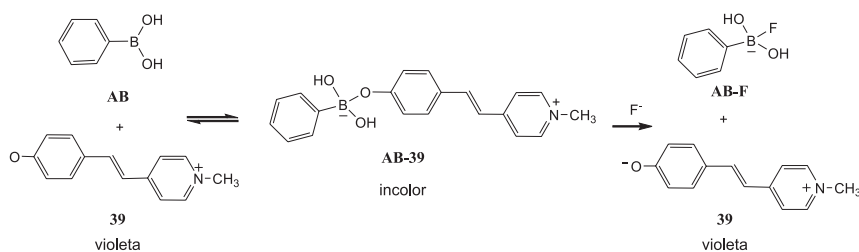


Figura 8. Montagem de um quimiossensor cromogênico para fluoreto baseado em um intermediário formado a partir da interação do ácido fenilborônico (AB) com o corante solvatocrômico **39** em acetonitrila

A habilidade que os corantes solvatocrômicos têm para traduzir alterações muito pequenas no seu microambiente em respostas ópticas perceptíveis visualmente tornam-nos atrativos para serem usados em aplicações nanotecnológicas. Assim, os corantes solvatocrômicos, tais como **37-39** têm sido associados a diferentes materiais, como a sílica,¹²² filmes poliméricos,¹²³ membranas porosas hidrofóbicas,¹²⁴ resinas de poliestireno,¹²⁵ sílicas modificadas organicamente¹²⁶ e sílicas mesoporosas,¹²⁷ visando o estudo de suas aplicações como quimiossensores. Como um exemplo recente, Garrone e colaboradores estudaram quimiossensores ópticos para amônia e aminas primárias montados pela interação do piridíniolenolato **37** em sílica mesoporosa.¹²⁷ Niu e colaboradores prepararam quimiossensores ópticos ligados covalentemente, por processos de copolimerização, sobre a superfície de vidro tratado previamente com agente silanizante.^{128,129} A seguir, os pesquisadores demonstraram o uso dos sensores para o monitoramento de pH¹²⁸ e de haletos.¹²⁹ Suslick e colaboradores têm desenvolvido arranjos de sensores colorimétricos impressos sobre membranas hidrofóbicas porosas de vários polímeros para a detecção em água de analitos bioquimicamente importantes, tais como aminas, ácidos carboxílicos e tióis.¹²⁴

PERSPECTIVAS

Recentemente, Anslyn cunhou o termo “química analítica supramolecular”¹³⁰ para designar um novo campo emergente da química, em parte tratado aqui, que explora a detecção de analitos, pela modulação de sinal decorrente da interação deles com os sítios receptores em quimiossensores.

Os analitos a serem detectados podem ser espécies aniônicas, neutras e catiônicas, de natureza molecular ou macromolecular. A escolha dos analitos está relacionada com a sua importância em diagnóstico médico, análise ambiental e controle de qualidade, mas pode ainda estar ligada a outras demandas do mundo atual, como tem sido verificado muito recentemente com o desenvolvimento de quimiossensores para os gases neurotóxicos,¹³¹ com importância estratégica pelas ameaças constantes de ataques terroristas em diversas partes do mundo. De toda forma, percebe-se que embora a quantidade de quimiossensores estudada venha crescendo bastante, eles estão sendo desenvolvidos para um número ainda bastante seletivo de analitos, devido provavelmente ao fato de que há desconhecimento, por parte de quem trabalha na área, sobre quais novas espécies químicas merecem ter quimiossensores planejados para elas e as suas finalidades.¹³²

Considerando-se que cada analito apresenta uma topologia diferente, torna-se necessário o planejamento de receptores adequados para se ligarem seletivamente ao analito, com forte inspiração na analogia da chave e da fechadura de Emil Fischer,⁴ a fim de reconhecê-lo frente aos demais analitos presentes no meio. Assim, os diferentes quimiossensores cromogênicos e fluorogênicos fazem uso do enorme repertório de receptores disponíveis na literatura,^{1-4,9-21,28,29,38,133} além de novos sistemas especialmente planejados, em combinação com indicadores de pH clássicos, compostos solvatocrômicos e solvato-

fluorocrômicos e com novas unidades sinalizadoras cromóforas e fluoróforas. Quimiossensores baseados em tris-tiouréias pseudocíclicas têm sido estudados,¹³⁴ os quais ilustram a enorme importância da automontagem e da auto-organização^{15,135,136} no planejamento de novas estratégias de detecção de analitos. Merece ser observado que a química metalossupramolecular^{29,38,136,137} tem inspirado uma vasta quantidade de sistemas com potencial para o reconhecimento e detecção de ânions.^{29,38,138} Sempre dentro da química supramolecular, o desenvolvimento do conceito de bibliotecas combinatórias virtuais por meio da química combinatória dinâmica¹³⁹ representa uma ferramenta bastante útil, pela geração de diversidade (virtual) de receptores e de espécies formadas pela interação não covalente de receptores com unidades de sinalização. Também a técnica de impressões moleculares (*molecular imprinting*) pode ser usada na moldagem de receptores poliméricos, adequados para os mais diferentes analitos,¹⁴⁰ apresentando potencial para a obtenção de novos quimiossensores.

Uma grande parte dos quimiossensores tem sido utilizada em solventes orgânicos. Considerando-se que a maior parte das aplicações analíticas faz uso de sistemas aquosos, torna-se de grande importância a concepção de receptores e de estratégias de análise que funcionem bem em água, fato que muitos grupos de pesquisa têm explorado.^{15,141} Outro aspecto de importância em síntese orgânica e em indústria farmacêutica envolve o desenvolvimento de quimiossensores hábeis para realizar o reconhecimento quiral colorimétrico e fluorescente de enantiômeros.¹⁴²

A nanotecnologia tem se revelado uma área com inúmeras possibilidades de aplicações imediatas, a médio e longo prazo, causando uma verdadeira revolução no modo de pensar dos químicos.^{143,144} Um dos interesses da nanotecnologia envolve a construção de nanoobjetos (nanofabricação),¹⁴⁵ e dentre eles os nanossensores ópticos. Assim, é de interesse atual a imobilização de quimiossensores ópticos em matrizes poliméricas para a detecção de diversos analitos.^{122-129,146} Estas estratégias visam oferecer uma série de vantagens em relação às outras já apontadas nas seções anteriores, tais como reprodutibilidade, reversibilidade, seletividade satisfatória, menor tempo de resposta e menor custo.

As línguas e narizes dos mamíferos, repletos de arranjos de receptores “diferenciais” para o paladar e o olfato,^{130,147} têm inspirado o conceito de *arranjos de receptores diferenciais* sintéticos,^{130,132,148} que transcendem a relativa falta de especificidade para determinados analitos pela geração de *impressões digitais* que cada analito deixa ao ficar em contato com o arranjo. Aqui também são necessárias as mesmas estratégias de reconhecimento usadas para os quimiossensores individuais. Entretanto, os padrões de aquisição de dados e de interpretação dos padrões de reconhecimento são diferentes, necessitando agora estarem fortemente ancorados em ferramentas quimiométricas.^{130,148,149} Elas são fundamentais para a geração e interpretação das impressões digitais por parte de cada analito presente no sistema sob análise, o que permite obter respostas às interrogações feitas sobre misturas complexas. Essa estratégia combinada leva à detecção simultânea de vários analitos e esse conceito tem revolucionado a concepção

das línguas eletrônicas,¹⁵⁰ dispositivos para a análise simultânea de múltiplos analitos em solução, e narizes eletrônicos,^{124,151} para analisar simultaneamente analitos múltiplos em fase gasosa. A Figura 9 confronta as duas estratégias gerais acima apresentadas usando o princípio dos quimiossensores.

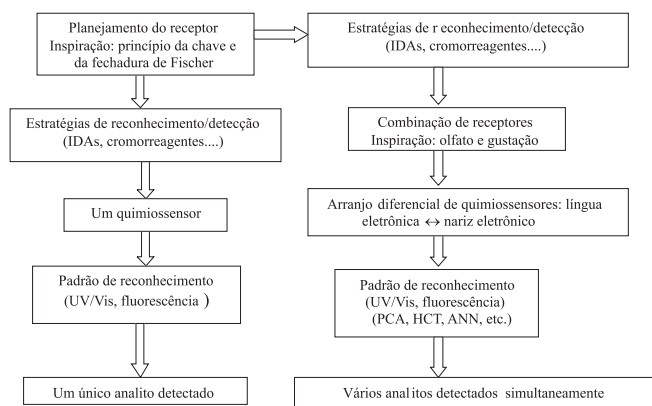


Figura 9. Representação esquemática das principais estratégias supramoleculares para a detecção de um analito ou simultaneamente de vários analitos

Assim, pode-se concluir que a *química analítica supramolecular* começa a florescer alicerçando-se na química supramolecular, na nanotecnologia e nas ferramentas quimiométricas e já deixa entrever aos químicos todo o seu arsenal de múltiplas possibilidades, as quais, para serem alcançadas, dependerão unicamente da criatividade e do diálogo entre as diferentes áreas do conhecimento científico.

AGRADECIMENTOS

À FURB, à Capes e ao CNPq pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Pedersen, C. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1021.
- Lehn, J. -M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 89; Lehn, J. -M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 1304.
- Cram, D. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1009.
- Lehn, J. -M.; *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*, VCH: Weinheim, 1995.
- Ver por exemplo: Lehn, J. -M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4763; Lehn, J. -M.; *Rep. Prog. Phys.* **2004**, 67, 249.
- Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition*; Czarnik, A. W., ed.; ACS Symposium Series 538, American Chemical Society: Washington, 1993.
- Para artigos de revisão recentes sobre biossensores, ver por exemplo: Azevedo, A. F.; Ferreira, N. G.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 129; Pereira, F. C.; Bergamo, E. P.; Zaroni, M. V. B.; Moretto, L. M.; Ugo, P.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 1054; Domínguez Renedo, O.; Alonso-Lomillo, M. A.; Arcos Martínez, M. J.; *Talanta* **2007**, 73, 202; Villalonga, R.; Cao, R.; Frago, A.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3088.
- Gouveia-Matos, J. A. M.; *Química Nova na Escola* **1999**, 10, 6; Harris, D. C.; *Quantitative Chemical Analysis*, 7th ed., W. H. Freeman and Company: New York, cap. 11, 2007.
- Fabbrizzi, L.; Poggi, A.; *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 197.
- Wiskur, S. L.; Ait-Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 963.
- de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515.
- Suksai, C.; Tuntulani, T.; *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 192; Suksai, C.; Tuntulani, T.; *Top. Curr. Chem.* **2005**, 255, 163.
- Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 17.
- Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4419; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; *J. Fluoresc.* **2005**, 15, 267; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 3081.
- Kubik, S.; Reyheller, C.; Stüwe, S.; *J. Inclusion Phenom. Macroscopic Chem.* **2005**, 52, 137.
- Gunnlaugsson, T.; Glynn, M.; Tocci, G. M.; Kruger, P. E.; Pfeffer, F. M.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 3094.
- Callan, J. F.; de Silva, A. P.; Magri, D. C.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 8551; Magri, D. C.; Vance, T. P.; de Silva, A. P.; *Inorg. Chim. Acta* **2007**, 360, 751.
- Anzenbacher Jr., P.; Nishiyabu, R.; Palacios, M. A.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2929.
- O'Neil, E. J.; Smith, B. D.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 3068.
- Filby, M. H.; Steed, J. W.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 3200.
- Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343.
- Prodi, L.; *New J. Chem.* **2005**, 29, 20.
- Löhr, H. G.; Vögtle, F.; *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65.
- Machado, V. G.; Machado, C.; Nascimento, M. da G.; Rezende, M. C.; *Quim. Nova* **1996**, 19, 523.
- Mohr, G. J.; *Anal. Chim. Acta* **2004**, 508, 233; Mohr, G. J.; *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1082; Mohr, G. J.; *Sens. Actuators, B* **2005**, 107, 2; Mohr, G. J.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 386, 1201.
- Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., eds.; Wiley-VCH: New York, 1997.
- Dietrich, B.; *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1457.
- Schmidtchen, F. P.; Berger, M.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609.
- Beer, P. D.; *Chem. Commun.* **1996**, 689; Beer, P. D.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 71.
- Stryer, L.; *Biochemistry*, 4th ed., W. H. Freeman and Company: New York, 1996, cap. 20.
- Machado, V. G.; Nome, F.; *Quim. Nova* **1999**, 22, 351; Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Machado, V. G.; Nome, F.; *Quim. Nova* **2003**, 26, 745.
- Ronaghi, M.; Karamohamed, S.; Pettersson, B.; Uhlén, M.; Nyrén, P.; *Anal. Biochem.* **1996**, 242, 84; Xu, S.; He, M.; Yu, H.; Cai, X.; Tan, X.; Lu, B.; Shu, B.; *Anal. Biochem.* **2001**, 299, 188.
- Faibish, D.; Ott, S. M.; Boskey, A. L.; *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2006**, 28; Ayoob, S.; Gupta, A. K.; *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2006**, 36, 433.
- Davis, A. P.; Sheppard, D. N.; Smith, B. D.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348.
- Brunetti, M.; Terracina, L.; Timio, M.; Saronio, P.; Capodicasa, E.; *J. Nephrology* **2001**, 14, 27.
- Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 841.
- Ver por exemplo: Keusgen, M.; Kloock, J. P.; Knobbe, D. -T.; Jünger, M.; Krest, I.; Goldbach, M.; Klein, W.; Schöning, M. J.; *Sens. Actuators, B* **2004**, 103, 380; Lv, J.; Zhang, Z.; Li, J.; Luo, L.; *Forensic Sci. Int.* **2005**, 148, 15; Mak, K. K. W.; Yanase, H.; Renneberg, R.; *Biosens. Bioelectron.* **2005**, 20, 2581; Nelson, L.; *J. Emerg. Nurs.* **2006**, 32, S8.
- Beer, P. D.; Gale, P. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 487; Beer, P. D.; Hayes, E. J.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 167.
- Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K.; *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press: New York, 1999, cap. 3.
- Ver números dedicados à questão do reconhecimento aniônico em: *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 1; *Top. Curr. Chem.* **2005**, 255, 1.
- Steiner, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 48.
- Lee, K. H.; Lee, H. -Y.; Lee, D. H.; Hong, J. -I.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5447.

43. Lee, D. H.; Lee, K. H.; Hong, J. -I.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 5.
44. Tong, H.; Zhou, G.; Wang, L.; Jing, X.; Wang, F.; Zhang, J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 131.
45. Zhang, X.; Guo, L.; Wu, F. -Y.; Jiang, Y. -B.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2667.
46. Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N.; *Chem. Commun.* **1998**, 443.
47. Piatek, P.; Jurczak, J.; *Chem. Commun.* **2002**, 2450.
48. Andrievsky, A.; Ahuis, F.; Sessler, J. L.; Vögtle, F.; Gudat, D.; Moini, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9712.
49. Gale, P. A.; Camiolo, S.; Chapman, C. P.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5095.
50. Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 741.
51. Hu, H. -Y.; Chen, C. -F.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 175.
52. Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón, F.; Taglietti, A.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451.
53. Sobre o uso da uréia como receptores de ânions: Smith, P. J.; Redington, M. V.; Wilcox, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6085; Fan, E.; Van Arman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369.
54. Bordwell mostrou que a tiouréia ($pK_a=21,1$) é um ácido de Brønsted muito mais forte em DMSO que a uréia ($pK_a=26,9$): Bordwell, F. G.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
55. Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1495.
56. Nishizawa, S.; Kaneda, H.; Uchida, T.; Teramae, N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2325.
57. Kato, R.; Nishizawa, S.; Hayashita, T.; Teramae, N.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5053.
58. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507.
59. Lee, D. H.; Im, J. H.; Lee, J. -H.; Hong, J. -I.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9637.
60. Costero, A. M.; Gaviña, P.; Rodríguez-Muñiz, G. M.; Gil, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8571.
61. Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Lee, T. C.; Parkesh, R.; Pfeffer, F. M.; Hussey, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6575.
62. Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Jensen, P.; Pfeffer, F. M.; Hussey, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8909.
63. Jose, D. A.; Kumar, D. K.; Ganguly, B.; Das, A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3445.
64. Cho, E. J.; Ryu, B. J.; Lee, Y. J.; Nam, K. C.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2607.
65. Kim, Y. -J.; Kwak, H.; Lee, S. J.; Lee, J. S.; Kwon, H. J.; Nam, S. H.; Lee, K.; Kim, C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9635.
66. dos Santos, C. M. G.; McCabe, T.; Gunnlaugsson, T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3135.
67. Babu, J. N.; Bhalla, V.; Kumar, M.; Singh, H.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 787.
68. Quinlan, E.; Matthews, S. E.; Gunnlaugsson, T.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7497.
69. Sun, X. H.; Li, W.; Xia, P. F.; Luo, H. -B.; Wei, Y.; Wong, M. S.; Cheng, Y. -K.; Shuang, S.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2419.
70. Yoon, J.; Kim, S. K.; Singh, N. J.; Lee, J. W.; Yang, Y. J.; Chellappan, K.; Kim, K. S.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 581.
71. Kwon, J. Y.; Jang, Y. J.; Kim, S. K.; Lee, K. -H.; Kim, J. S.; Yoon, J.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5155.
72. Peng, X.; Wu, Y.; Fan, J.; Tian, M.; Han, K.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10524.
73. Miyaji, H.; Sato, W.; Sessler, J. L.; Lynch, V. M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1369; Nishiyabu, R.; Anzenbacher, P., Jr.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 359.
74. He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333.
75. Wu, F. -Y.; Tan, X. -F.; Wu, Y. -M.; Zhao, Y. -Q.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2006**, *65*, 925.
76. Zhou, G.; Cheng, Y.; Wang, L.; Jing, X.; Wang, F.; *Macromolecules* **2005**, *38*, 2148.
77. Yu, M.; Lin, H.; Zhao, G. H.; Lin, H. K.; *J. Mol. Recognit.* **2007**, *20*, 69.
78. Luxami, V.; Kumar, S.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3083.
79. Para exemplos recentes, ver: Libra, E. R.; Scott, M. J.; *Chem. Commun.* **2006**, 1485; Lin, Z. -H.; Ou, S. -J.; Duan, C. -Y.; Zhang, B. -G.; Bai, Z. -P.; *Chem. Commun.* **2006**, 624; Lin, Z. -H.; Zhao, Y. -G.; Duan, C. -Y.; Zhang, B. -G.; Bai, Z. -P.; *Dalton Trans.* **2006**, 3678; Jose, D. A.; Kar, P.; Koley, D.; Ganguly, B.; Thiel, W.; Ghosh, H. N.; Das, A.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5576; Fillaut, J. -L.; Andriès, J.; Perruchon, J.; Desvergne, J. -P.; Toupet, L.; Fadel, L.; Zouchoune, B.; Sailllard, J. -Y.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5922; Shang, X. -F.; Lin, H.; Cai, Z. -S.; Lin, H. -K.; *Talanta* **2007**, *73*, 296.
80. Nguyen, B. T.; Anslyn, E. V.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3118.
81. Inouye, M.; Hashimoto, K.; Isagawa, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5517.
82. Ver por exemplo: Zhang, T. Z.; Anslyn, E. V.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1649; McDonough, M. J.; Reynolds, A. J.; Lee, W. Y. G.; Jolliffe, K. A.; *Chem. Commun.* **2006**, 2971; Frontera, A.; Morey, J.; Oliver, A.; Piña, M. N.; Quiñero, D.; Costa, A.; Ballester, P.; Deya, P. M.; Anslyn, E. V.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7185; Morgan, B. P.; He, S.; Smith, R. C.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9262; Buryak, A.; Pozdnoukhov, A.; Severin, K.; *Chem. Commun.* **2007**, 2366.
83. García, F.; García, J. M.; García-Acosta, B.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; *Chem. Commun.* **2005**, 2790.
84. Jiménez, D.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Ros-Lis, J. V.; Benito, A.; Soto, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9000; García-Acosta, B.; García, F.; García, J. M.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; San-José, N.; Soto, J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2429.
85. Ros-Lis, J. V.; Martínez-Mañez, R.; Soto, J.; *Chem. Commun.* **2002**, 2248; Ros-Lis, J. V.; García, B.; Jiménez, D.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Gonzolvo, F.; Valdecabres, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4064.
86. Ros-Lis, J. V.; Martínez-Mañez, R.; Soto, J.; *Chem. Commun.* **2005**, 5260.
87. Tomasulo, M.; Raymo, F. M.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4633; Tomasulo, M.; Sortino, S.; White, A. J. P.; Raymo, F. M.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 744.
88. Chung, Y.; Lee, H.; Ahn, K. H.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9470.
89. Kim, S. Y.; Hong, S. J. -I.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3109.
90. Black, C. B.; Andrioletti, B.; Try, A. C.; Ruiperez, C.; Sessler, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10438; Lee, D. H.; Im, J. H.; Lee, J. H.; Hong, J. -I.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9637; Swamy, K. M. K.; Lee, Y. J.; Lee, H. N.; Chun, J.; Kim, S. -J.; Yoon, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8626.
91. Xu, S.; Liu, B.; He, T.; *Prog. Chem.* **2006**, *18*, 687.
92. Mohr, G. J.; *Chem. Commun.* **2002**, 2646.
93. Kim, Y. K.; Lee, Y. -H.; Lee, H. -Y.; Kim, M. K.; Cha, G. S.; Ahn, K. H.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4003.
94. Chung, Y. M.; Raman, B.; Kim, D. -S.; Ahn, K. H.; *Chem. Commun.* **2006**, 186.
95. Lee, K. -S.; Lee, J. T.; Hong, J. -I.; Kim, H. -J.; *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 816.
96. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Anal. Biochem.* **2004**, *327*, 82; Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Dyes Pigm.* **2005**, *64*, 49; Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3635.
97. James, T. D. Em *Boronic Acids*; Hall, D. G., ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005, p. 441; Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Talanta* **2005**, *65*, 762; Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Talanta* **2005**, *66*, 569; Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Dyes Pigm.* **2006**, *68*, 159.

98. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D.; *Curr. Anal. Chem.* **2005**, *1*, 157.
99. Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2003; cap. 6 e 7.
100. Reichardt, C.; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 105.
101. Reichardt, C.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319; Reichardt, C.; *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1903; Reichardt, C.; *Green Chem.* **2005**, *7*, 339.
102. Mishra, A.; Behera, R. K.; Behera, P. K.; Mishra, B. K.; Behera, G. B.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1973.
103. Reichardt, C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 98.
104. Andersen, H. C.; *Contos de Andersen*, trad. por G. Hanssen, 6^a ed., Paz e Terra: São Paulo, 1988, p. 34.
105. Brooker, L. G. S.; Keyes, C. H.; Sprague, R. H.; Van Dyke, R. H.; Van Zandt, G.; White, F. L.; Cressman, H. W. J.; Dent, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5332; Brooker, L. G. S.; Keyes, C. H.; Heseltine, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5350.
106. Suppan, P.; Ghoneim, N.; *Solvatochromism*, 1st ed., Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1997.
107. Gageiro, V.; Aillón, M.; Rezende, M. C.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1992**, *88*, 201; Reichardt, C.; Asharin-Fard, S.; Schäfer, G.; *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 143; Zanotto, S. P.; Scremin, M.; Machado, C.; Rezende, M. C.; *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 637; Machado, V. G.; Nascimento, M. G.; Rezende, M. C.; *Spectrosc. Lett.* **1998**, *31*, 359; Machado, C.; Nascimento, M. G.; Rezende, M. C.; Beezer, A. E.; *Thermochim. Acta* **1999**, *328*, 155.
108. Novaki, L. P.; El Seoud, O. A.; *Langmuir* **2000**, *16*, 35; Tada, E. B.; Novaki, L. P.; El Seoud, O. A.; *Langmuir* **2001**, *17*, 652; Mchedlov-Petrossyan, N. O.; Vodolazkaya, N. A.; Reichardt, C.; *Colloids Surf. A* **2002**, *205*, 215.
109. Ver por exemplo: Dimroth, K.; Reichardt, C.; *Z. Anal. Chem.* **1966**, *215*, 344; Herodes, K.; Leito, I.; Koppel, I.; Rosés, M.; *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 109; da Silva, D. C.; Ricken, I.; Silva, M. A. R.; Machado, V. G.; *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 420; Bevilaqua, T.; da Silva, D. C.; Machado, V. G.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2004**, *60*, 951; Martins, C. T.; Lima, M. S.; El Seoud, O. A.; *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 1072; Bevilaqua, T.; Gonçalves, T. F.; Venturini, C. G.; Machado, V. G.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2006**, *65*, 535; Sasirekha, V.; Vanelle, P.; Terme, T.; Meenakshi, C.; Umadevi, M.; Ramakrishnan, V.; *J. Fluoresc.* **2007**, *17*, 528; Keum, S. -R.; Roh, S. -J.; Ahn, S. -M.; Lim, S. -S.; Kim, S. -H.; Koh, K.; *Dyes Pigm.* **2007**, *74*, 343; El Seoud, O. A.; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1135.
110. Venturini, C. G.; Andreus, J.; Machado, V. G.; Machado, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1751; Venturini, C. G.; Nicolini, J.; Machado, C.; Machado, V. G.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 360.
111. Budag, R.; Giusti, L. A.; Machado, C.; Machado, V. G.; *Fuel* **2006**, *85*, 1494.
112. Penteado, J. C. P.; El Seoud, O. A.; Carvalho, L. R. F.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 1038.
113. Teodoro, A. P. N.; Machado, V. G.; *Resumo do XXVI Congresso Latinoamericano de Química/27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Salvador, Brasil, 2004.
114. Reis, D. C.; Machado, C.; Machado, V. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9339.
115. Reis, D. C.; Machado, V. G.; Machado, C.; *Resumos da 30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Águas de Lindóia, Brasil, 2007.
116. Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Kral, V.; Lynch, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140; Gale, P. A.; Twyman, L. J.; Handlin, C. I.; Sessler, J. L.; *Chem. Commun.* **1999**, 1851.
117. Camiolo, S.; Gale, P. A.; *Chem. Commun.* **2000**, 1129; Schmidtchen, F. P.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 431; de Namor, A. F. D.; Shehab, M.; *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 7324; Sessler, J. L.; Gross, D. E.; Cho, W. -S.; Lynch, V. M.; Schmidtchen, F. P.; Bates, G. W.; Light, M. E.; Gale, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12281.
118. Linn, M. M.; Poncio, D. C.; Machado, V. G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4547.
119. Nicolini, J.; Testoni, F. M.; Schuhmacher, S. M.; Machado, V. G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3467; Testoni, F. M.; Schuhmacher, S. M.; Zimmermann-Dimer, L. M.; Nicolini, J.; Machado, V. G.; *Dynamis* **2008**, *14*, 80.
120. Cavalli, V.; da Silva, D. C.; Machado, C.; Machado, V. G.; Soldi, V.; *J. Fluoresc.* **2006**, *16*, 77.
121. García-Acosta, B.; Martínez-Máñez, R.; Ros-Lis, J. V.; Sancenón, F.; Soto, J.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1997.
122. Crowther, D.; Liu, X. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2445.
123. Krech, J. H.; Rose-Pehrsson, S. L.; *Anal. Chim. Acta* **1997**, *341*, 53; Blum, P.; Mohr, G. J.; Matern, K.; Reichert, J.; Spichiger-Keller, U. E.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *432*, 269.
124. Suslick, K. S.; Rakow, N. A.; Sen, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11133; Janzen, M. C.; Ponder, J. B.; Bailey, D. P.; Ingison, C. K.; Suslick, K. S.; *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 3591; Suslick, K. S.; Bailey, D. P.; Ingison, C. K.; Janzen, M.; Kosal, M. E.; McNamara, W. B.; Rakow, N. A.; Sen, A.; Weaver, J. J.; Wilson, J. B.; Zhang, C.; Nakagaki, S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 677.
125. Koopmans, C.; Ritter, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3502.
126. Rottman, C.; Grader, G. S.; De Hazan, Y.; Avnir, D.; *Langmuir* **1996**, *12*, 5505; Dickert, F. L.; Geiger, U.; Lieberzeit, P.; Reutner, U.; *Sens. Actuators, B* **2000**, *70*, 263.
127. Onida, B.; Fiorilli, S.; Borello, L.; Viscardi, G.; Macquarrie, D.; Garrone, E.; *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 16617; Fiorilli, S.; Onida, B.; Macquarrie, D.; Garrone, E.; *Sens. Actuators, B* **2004**, *100*, 103.
128. Li, Z. -Z.; Niu, C. -G.; Zeng, G. -M.; Liu, Y. -G.; Gao, P. -F.; Huang, G. -H.; Mao, Y. -A.; *Sens. Actuators, B* **2006**, *114*, 308.
129. Niu, C. -G.; Guan, A. -L.; Zeng, G. -M.; Liu, Y. -G.; Huang, G. -H.; Gao, P. -F.; Gui, X. -Q.; *Anal. Chim. Acta* **2005**, *547*, 221.
130. Anslyn, E. V.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 687.
131. Burnworth, M.; Rowan, S. J.; Weder, C.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7828.
132. Basabe-Desmots, L.; Reinhoudt, D. N.; Crego-Calama, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 993.
133. Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151.
134. Dahan, A.; Ashkenazi, T.; Kuznetsov, V.; Makievski, S.; Drug, E.; Fadeev, L.; Bramson, M.; Schokoroy, S.; Rozenshine-Kemelmakher, E.; Gozin, M.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2289.
135. Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T.; *Science* **1991**, *254*, 1312; Lehn, J. -M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304; Linton, B.; Hamilton, A. D.; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1669.
136. Machado, V. G.; Baxter, P. N. W.; Lehn, J. -M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 431.
137. Toma, H. E.; Araki, K.; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *196*, 307; Toma, H. E.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 845; Araki, K.; Toma, H. E.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 962.
138. Ver por exemplo: Machado, V. G.; Mangrich, A. S.; Lehn, J. -M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 777; Severin, K.; *Chem. Commun.* **2006**, 3859; Brombosz, S. M.; Zuccherro, A. J.; Phillips, R. L.; Vazquez, D.; Wilson, A.; Bunz, U. H. F.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4519; Olivier, C.; Grote, Z.; Solari, E.; Scopelliti, R.; Severin, K.; *Chem. Commun.* **2007**, 4000.
139. Lehn, J. -M.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455; Eliseev, A. V.; Lehn, J. -M.; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **1999**, *243*, 159; Ramström, O.; Lehn, J. -M.; *Nat. Rev., Drug Discov.* **2002**, *1*, 26; Lehn, J. -M.; *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 814; Ladame, S.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 219.
140. Henry, O. Y. F.; Cullen, D. C.; Piletsky, S. A.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2005**, *382*, 947; Li, W.; Li, S. J.; *Adv. Polym. Sci.* **2007**, *206*, 191.
141. Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11978; Lee, K. -S.; Kim, H. -J.; Shin, I.; Hong, J. -I.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 49.

142. Ver por exemplo: Kubo, Y.; Maeda, S.; Tokita, S.; Kubo, M.; *Nature* **1996**, 382, 522; Wolf, C.; Liu, S. L.; Reinhardt, B. C.; *Chem. Commun.* **2006**, 4242; Kacprzak, K.; Grajewski, J.; Gawronski, J.; *Tetrahedron Asym.* **2006**, 17, 1332; Zhu, L.; Shabbir, S. H.; Anslyn, E. V.; *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 99; Kim, Y. K.; Lee, H. N.; Singh, N. J.; Choi, H. J.; Xue, J. Y.; Kim, K. S.; Yoon, J.; Hyun, M. H.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 301.
143. Toma, H. E.; *O mundo nanométrico: a dimensão do novo século*, Oficina de Textos: São Paulo, 2004.
144. Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M.; *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1103.
145. Gates, B. D.; Xu, Q. B.; Stewart, M.; Ryan, D.; Willson, C. G.; Whitesides, G. M.; *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1171.
146. Ver, por exemplo, também: Greene, N. T.; Morgan, S. L.; Shimizu, K. D.; *Chem. Commun.* **2004**, 1172; Lee, J. K.; Kim, H. -J.; Kim, T. H.; Lee, C. -H.; Park, W. H.; Kim, J.; Lee, T. S.; *Macromolecules* **2005**, 38, 9427; Martínez-Mañez, R.; Soto, J.; García-Breijo, E.; Gil, L.; Ibáñez, J.; Gadea, E.; *Sens. Actuators, A* **2005**, 120, 589; Martínez-Mañez, R.; Soto, J.; García-Breijo, E.; Gil, L.; Ibáñez, J.; Llobet, E.; *Sens. Actuators, B* **2005**, 104, 302; Wu, Z. -S.; Zhang, S. -B.; Guo, M. -M.; Chen, C. -R.; Shen, G. -L.; Yu, R. -Q.; *Anal. Chim. Acta* **2007**, 584, 122; Xu, C.; Bakker, E.; *Anal. Chem.* **2007**, 79, 3716.
147. Retondo, C. G.; Faria, P.; *Química das Sensações*, Editora Átomo: Campinas, 2006.
148. Wright, A. T.; Anslyn, E. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 14; Collins, B. E.; Wright, A. T.; Anslyn, E. V.; *Top. Curr. Chem.* **2007**, 277, 181.
149. Ver por exemplo: Teófilo, R. F.; Ferreira, M. M. C.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 338; Stefani, R.; Nascimento, P. G. B. D.; Da Costa F. B.; *Quim. Nova* **2007**, 30, 1347; Barthus, R. C.; Mazo, L. H.; Poppi, R. J.; *Quim. Nova* **2007**, 30, 1638; Brereton, R. G.; *Applied Chemometrics for Scientists*, John Wiley: Chichester, 2007.
150. Vlasov, Y.; Legin, A.; Rudnitskaya, A.; Di Natale, C.; D'Amico, A.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1965; Ciosek, P.; Wroblewski, W.; *Analyst* **2007**, 132, 963.
151. Plutowska, B.; Wardencki, W.; *Food Chem.* **2007**, 101, 845; Fu, J.; Li, G.; Qin, Y.; Freeman, W. J.; *Sens. Actuators, B* **2007**, 125, 489.