

# A descrição matemática da detecção eletroquímica da ergina, assistida pelos novos derivados triazólicos, dopados pelo íon amavadina

Volodymyr V. Tkach<sup>1,2</sup>, Marta V. Kushnir<sup>1</sup>, Sílvio C. de Oliveira<sup>2</sup>, Volodymyr V. Parchenko<sup>3</sup>, Vira M. Odyntsova<sup>3</sup>, Ilona I. Aksyonova<sup>3</sup>, Yana G. Ivanushko<sup>4</sup>, Petro I. Yagodynets<sup>1</sup>, Zholt O. Kormosh<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Estatal de Medicina de Zaporizhzhya, 69000, Av. de Maiakovs'ky, 26, Zaporizhzhya, Ucrânia.

<sup>4</sup> Universidade Estatal de Medicina de Bucovina, 58000, Pça. Teatral, 9, Chernivtsi, Ucrânia.

<sup>5</sup> Universidade Nacional do Leste Europeu, 43000, Av. da Liberdade, 13, Luts'k, Ucrânia.

\*Autor para correspondência: [nightwatcher2401@gmail.com](mailto:nightwatcher2401@gmail.com)

Recebido: 13 de agosto de 2019

Revisado: 14 de outubro de 2020

Aceto: 16 de outubro de 2020

## RESUMO

**Introdução:** pela primeira vez, o processo eletroanalítico da detecção da ergina (LSA) sobre um eletrodo, modificado por um derivado triazólico, dopado pelo íon amavadina, tem sido descrito teoricamente. **Métodos:** o modelo matemático, correspondente ao desempenho do sensor, tem sido desenvolvido e analisado do ponto de vista da teoria de estabilidade linear. Foi mostrado que a amavadina pode servir de modificador eficiente para a detecção eletroanalítica da ergina. Outrossim, a presença de um material orgânico no modificador reforça a capacidade da ergina de polimerizar-se, formando um composto polimérico. **Resultados:** os comportamentos oscilatório e monotônico são mais prováveis que no caso mais comum, haja vista a formação-deformação de compostos iônicos aquando da detecção eletroanalítica.

*Palavras-chave:* Ergina, sensor eletroquímico, triazóis, amavadina, polímeros condutores, estado estacionário estável.

## SUMMARY

### The mathematical description for the ergin electrochemical detection, assisted by amavadin ion doped triazolic derivatives

**Introduction:** For the first time, the electroanalytical process of ergin (LSA) determination over an electrode, modified by triazolic derivative, doped by an amavadin-ion, has been theoretically described. **Methods:** The mathematical model, correspondent to the sensor function, has been developed and analyzed by means of linear stability theory. It has been shown that the amavadin may serve as an efficient electrode modifier for the electroanalytical detection of ergin. Moreover, the presence of an organic material as electrode modifier reinforces the possibility of ergin polymerization, yielding a polymer composite. **Results:** The oscillatory and monotonic behavior is more probable than in the common case, considering the formation and destruction of the ionic compounds during the electroanalytical detection.

*Keywords:* Ergin, electrochemical sensor, triazoles, amavadin, conducting polymers, stable steady-state

## RESUMEN

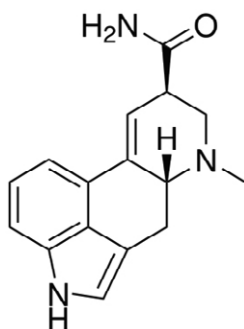
### Descripción matemática de la detección electroquímica de ergina, asistida por los nuevos derivados de triazol, dopados por el ión amavadina.

**Introducción:** por primera vez se ha descrito teóricamente el proceso eletroanalítico de detección de ergina (LSA) en un electrodo, modificado por un derivado triazólico, dopado por el ión amavadina. **Métodos:** el modelo matemático, correspondiente al rendimiento del sensor, ha sido desarrollado y analizado desde el punto de vista de la teoría de la estabilidad lineal. Se ha demostrado que la amavadina puede servir como un modificador eficaz para la detección eletroanalítica de ergina. Además, la presencia de un material orgánico en el modificador refuerza la capacidad de la ergina para polimerizar, formando un compuesto polimérico. **Resultados:** los comportamientos oscilatorios y monótonos son más probables que en el caso más común, dada la formación-deformación de compuestos iónicos durante la detección eletroanalítica.

*Palabras clave:* Ergina, sensor electroquímico, triazoles, amavadina, polímeros conductores, estado estacionario estable.

## INTRODUÇÃO

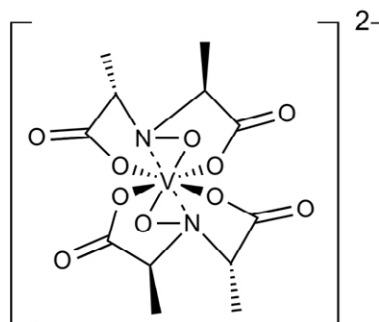
A ergina (LSA, amida do ácido lisérgico, (8 $\beta$ )-9,10-dideído-6-metilo-ergolino-8-carboxamida, número CAS 478-94-4) (figura 1) é um composto psicotrópico de caráter sedativo [1-4]. Os primeiros registros do seu uso vão desde os estados mesoamericanos, que usavam as plantas, que continham a ergina, para ritos religiosos, em que com a sonolência indicada, alegadamente, vinha a perdão de todos os pecados e(ou) esquecimento total. A ergina tem composição bastante semelhante à da droga conhecida LSD.



**Figura 1.** Estrutura molecular de ergina.

A sua atividade biológica é dependente de dose. Já 50  $\mu$ g da substância causam cansaço, falhas de memória e faltas nas funções cognitivas. Por outro lado, o seu excesso levará à manifestação de euforia descontrolável e alucinações. Malgrado o uso da ergina não cause a dependência, a maioria dos países considera a ergina como droga, com as consequências do seu tráfico, previstas por lei [3, 4]. O uso medicinal da substância é, destarte, condicionado a receita médica. Outrossim, o seu uso pelos desportistas é banido por regulamento da federação desportiva correspondente e por lei (quando aplicável). Destarte, a elaboração de um método da detecção da ergina é, sem dúvida, atual [5-8], e o uso dos métodos eletroanalíticos poderia dar bom serviço [9, 10].

Sendo a ergina um derivado de indol, substituído por um grupo doador, ela é eletroquimicamente ativa. Ademais, a sua composição deixa pressupor que o íon amavadina (figura 2), isolado do cogumelo mata-moscas, onde desempenha função de oxidante natural [11, 12], pode ser um modificador eficiente para a detecção da ergina:



**Figura 2.** Estrutura molecular de amavadina.

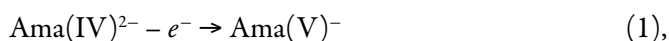
A modificação do eléctrodo pela amavadina é realizada por meio da sua inserção numa matriz, porque o cátodo está coberto. A matriz pode ser baseada nos compostos com nitrogênio piridínico, como os triazóis [13, 14], capazes de estabilizar a amavadina, formando um sal com ela.

Malgrado o supracitado, o desenvolvimento prático de um processo eletroanalítico, requer, *a priori*, uma investigação teórica comportamental do sistema, com a análise do modelo matemático correspondente. Esta análise poderá fornecer-nos resposta a perguntas, que surgem da indecisão acerca do mecanismo mais provável do desempenho eletroanalítico do sistema, da possibilidade das instabilidades eletroquímicas, não necessariamente desejáveis para o desempenho eletroanalíticos [15, 16] e, ademais, da mera comparação entre este processo eletroanalítico e os já descritos [17, 18].

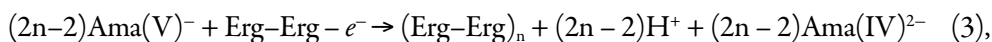
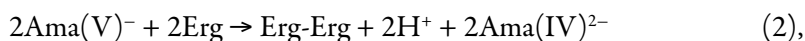
Destarte, o objetivo geral do nosso trabalho é avaliar, do ponto de vista teórico o processo da detecção eletroanalítica da ergina por um ânodo, modificado por um composto triazólico dopado pelo íon amavadina. A sua realização far-se-á mediante o desenvolvimento e a análise comportamental de estabilidade do modelo matemático, correspondente ao sistema. Ademais, comparar-se-ão este sistema e os análogos, com ênfase às diferenças mecanísticas e do desempenho [19-21].

## O SISTEMA E O SEU MODELO

Na primeira etapa, o átomo de vanádio, que fica no centro do íon amavadina, é oxidado, rendendo a amavadina(V), conforme (1):



Sendo Ama(IV) e Ama(V) as amavadinas inicial e oxidada. Esta entra na reação com o analito (ergina) oxidando-o até formar o radical-cátion (e, por conseguinte, o dímero) e recuperando aquela (2-3). O cenário da polimerização da ergina não é descartável não só por causa de o potencial da oxidação do dímero ser inferior do potencial da dimerização do monômer, mas também por serem os íons amavadina intercalados numa superfície orgânica, que promove a adesão da camada polimérica sobre o ânodo, assim como se observou durante a determinação da pesticida isoproturona sobre o polipirrol [19], o que foi observado não só experimental [19], mas também teoricamente para a determinação direta [20] e indireta [21].



Destarte, para descrever o comportamento do sistema eletroanalítico da determinação eletroanalítica da ergina, assistida pelo composto triazólico, dopado pela amavadina, introduzimos as três variáveis:

$\varepsilon$ : a concentração da ergina na camada pré-superficial;

$\varepsilon^*$ : a concentração do dímero da ergina na camada pré-superficial;

$\theta$ : o grau de recobrimento da superfície do ânodo pela amavadina na sua forma oxidada.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente, o que nos deixa menosprezar o fluxo de convecção e as suas influências. Outrossim, supomos que o eletrólito de suporte esteja em excesso, o que nos permite menosprezar o fluxo de migração e as suas influências. Ademais, supomos que o perfil da distribuição de concentrações das substâncias na camada pré-superficial seja lineal, e a espessura da camada, estável, igual a  $\delta$ . Além disso, para simplificar a modelagem, *a priori*, não incluímos no modelo a participação do monômero da eletropolimerização do dímero (esta será incluída no modelo para um analito análogo num dos nossos próximos trabalhos).

Destarte, o comportamento do sistema será descrito pelo conjunto de equações diferenciais de balanço (CEDB), conforme (4):

$$\begin{cases} \frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{\Sigma}{\delta} (\varepsilon_0 - \varepsilon) - r_2 \right) \\ \frac{d\varepsilon^*}{dt} = \frac{2}{\delta} (r_2 - r_3) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\alpha} (r_1 - r_2 - r_3) \end{cases} \quad (4)$$

Sendo  $\Sigma$  o coeficiente de difusão da ergina,  $\varepsilon_0$  a concentração da ergina no interior da solução,  $\alpha$  é a concentração superficial máxima da amavadina na superfície do ânodo modificado e os parâmetros  $r$  são as velocidades das reações correspondentes, que se podem calcular conforme:

$$r_1 = k_1 (1 - \theta) \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (5)$$

$$r_2 = k_2 \varepsilon \theta \exp(-\beta\theta) \quad (6)$$

$$r_3 = k_3 \varepsilon^* \theta \exp(-\beta\theta) \quad (7)$$

em que os parâmetros  $k$  são as constantes de velocidade das respectivas reações,  $\beta$  é uma variável, que descreve as influências entre a capacitância da dupla camada elétrica (DCE) e o grau de recobrimento da superfície pela forma oxidada da amavadina,  $F$  é o número de Faraday,  $R$  é a constante universal de gases e  $T$ , a temperatura absoluta.

Em princípio, temos um sistema, em que há, de fato, a eletrooxidação gradual assistida do analito. Sem embargo, o serem os processos eletroanalíticos assistidos pelos compostos iônicos faz com que se influencia fortemente a DCE aquando do processo. Essas influências têm valor importante para o comportamento do sistema, o que será descrito abaixo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para descrever o comportamento do sistema com a detecção eletroanalítica da ergina, assistida pela amavadina, analisamos, mediante a teoria de estabilidade linear e da análise de bifurcações o CEDB (4), havendo vista as relações algébricas (5-7). Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi podem ser descritos conforme:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (8)$$

sendo:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left( -\frac{\Sigma}{\delta} - k_2 \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (9)$$

$$a_{12} = 0 \quad (10)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} \left( -k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) + \beta k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) \right) \quad (11)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} \left( k_2 \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (12)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} \left( -k_3 \varepsilon * \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (13)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} \left( k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) - \beta k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) - k_3 \varepsilon * \exp(-\beta \theta) + \beta k_3 \varepsilon * \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (14)$$

$$a_{31} = \frac{1}{\alpha} \left( -k_2 \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (15)$$

$$a_{32} = \frac{1}{\alpha} \left( -k_3 \varepsilon * \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (16)$$

$$a_{33} = \frac{1}{\alpha} \left( -k_1 \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) - \xi k_1 (1-\theta) \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) - k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) + \beta k_2 \varepsilon \exp(-\beta \theta) - k_3 \varepsilon * \exp(-\beta \theta) + \beta k_3 \varepsilon * \theta \exp(-\beta \theta) \right) \quad (17)$$

Tendo em conta os elementos da diagonal principal (9), (13) e (17), é possível confirmar que o *comportamento oscilatório*, neste caso, é possível. É mais provável que no caso da detecção, assistida por um óxido ou oxihidróxido de metal [19, 0], por haver mais fatores, que influenciam o comportamento da DCE, mas menos provável que no caso da eletrodeteção e eletropolimerização direta [21], por não haver instabilidades superficiais.

Além do elemento  $\xi k_1 (1-\theta) \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) > 0$ , caso  $\xi < 0$ , que descreve as influências da etapa eletroquímica na capacitância da DCE, responsáveis pela aparição da positiva conexão de retorno (e, por conseguinte, o comportamento oscilatório), existe, também o par de elementos  $\beta(r_2 + r_3)$ , que descreve a influência das mudanças periódicas do valor da capacitância da DCE, que se observam aquando da transformação mútua das formas iônicas da amavadina. As oscilações se preveem mais frequentes e menos amplas que e [20], mas menos frequentes e mais amplas que em [21].

Para investigar a *estabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao CEDB (4) o critério Routh-Hurwitz. Evitando a aparição de expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, fazendo que o determinante da matriz se descreva conforme:

$$\frac{2}{\delta\alpha} \begin{vmatrix} -\kappa - \Omega & 0 & -\Gamma \\ \Omega & -\Lambda & \Gamma - Z \\ \Omega & -\Lambda & -P - \Gamma - Z \end{vmatrix} \quad (18)$$

Abrindo os parênteses e aplicando a condição  $\text{Det } J < 0$ , saliente do critério, obtemos o requisito de estabilidade do estado estacionário, expresso conforme:

$$(-\kappa - \Omega)(\Lambda P + 2\Lambda\Gamma) < 0 \quad (19)$$

O primeiro multiplicador só pode ter (do ponto de vista do senso físico dos fatores, a que se referem) valores negativos. Destarte, a expressão inteira do lado esquerdo da inequação (19) só pode ter valores negativos, sendo positivo o outro multiplicador. Isto se realiza, quando as influências da DCE dos processos eletroquímico e químico da dimerização têm menos efeito que o efeito estabilizador da transformação equirítmica das substâncias.

Vale a pena mencionar que o elemento, que é correspondente à polimerização do dímero, é excluído da inequação final. Assim, a estabilidade do estado estacionário, bem como a instabilidade monotônica, ficam indiferentes às influências da eletropolimerização do dímero.

Havendo vista o supracitado, poder-se-á concluir que se trata de um sistema eletroanalítico eficiente, controlado pela difusão da ergina. Não havendo reações laterais, capazes de comprometer a estabilidade do analito e(ou) modificadores (o que se realiza neste caso), do ponto de vista eletroanalítico, a estabilidade do estado estacionário é correspondente à dependência linear entre o parâmetro eletroquímico e a concentração do analito.

A condição da instabilidade monotônica, relativa ao limite de detecção, para este sistema descreve-se conforme:

$$(-\kappa - \Omega)(\Lambda P + 2\Lambda\Gamma) = 0 \quad (20)$$

que, devido à não nulidade do primeiro multiplicador, será simplificada até (21):

$$(\Lambda P + 2\Lambda\Gamma) = 0 \quad (21)$$



Neste ponto, realiza-se a igualdade das influências estabilizadoras a desestabilizadoras.

Este modelo é útil para descrever o caso geral da eletropolimerização assistida de um monômero, obtido pela eletrossíntese assistida pelo mesmo íon. Porém, no caso mais geral dos derivados de indol, substituídos pelos grupos doadores, a participação do monômero inicial da polimerização do dímero não é descartada. Este caso vai ser descrito num dos nossos próximos trabalhos.

O produto da polimerização é, de fato, um composto polimérico, em que a amavadina será intercalada entre as duas camadas orgânicas. Este material por si só pode ser usado em sistemas eletroanalíticos tanto como substância ativa como mediador. O seu uso também será descrito posteriormente pelo nosso grupo.

## CONCLUSÕES

Da análise teórica do processo da determinação eletroanalítica da ergina (LSA), assistida pelo sal de um derivado triazólico com a amavadina foi possível concluir que:

- Em se tratando da determinação da ergina, o íon amavadina é um modificador eficiente para a sua detecção e eletropolimerização;
- O processo eletroanalítico é controlado pela difusão do analito;
- O estado estacionário estável mantém-se facilmente, sendo correspondente à linearidade da dependência entre o parâmetro eletroquímico e a concentração;
- O comportamento oscilatório, neste caso, é mais provável que no sistema da detecção e polimerização, assistida por um óxido de metal, mas menos provável que no caso da eletrooxidação direta.

## CONFLITO DE INTERESSE

Todos os autores relatam que não têm nenhum conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. C. Ponté, M. Lapeyre-Mestre, Psychoactive effects of 'legal high': About lysergic acid amide (LSA), *Thérapie*, **72**, 605-608 (2017).

2. S. Legriél, F. Bruneel, O. Spreux-Varoguaux *et al.*, Lysergic acid amide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome with status epilepticus, *Neurocrit. Care*, **9**, ID 247 (2008).
3. M. Meira, E. Pereira da Silva, J. P. David, J. P. David, Review of the genus *Ipomoea*: traditional uses, chemistry and biological activities, *Rev. Bras. Farmacogn.*, **22**, 682-713 (2012).
4. N. Kaur, W. Cooper, J. M. Durringer *et al.*, Survival and development of potato psyllid (Hemiptera: Trioizidae) on Convolvulaceae: Effects of a plant-fungus symbiosis (*Periglandula*), *PLoS One*, **13**, e0201506 (2018).
5. M. Chary, D. Li, A. Manini, Candyflipping and other combinations: Identifying drug–drug combinations from an online forum, *Front Psychiatry*, **9**, 135 (2018).
6. I. Mercurio, P. Melai, D. Capano *et al.*, GC/MS analysis of morning glory seeds freely in commerce: can they be considered “herbal highs”? *Egypt J. For. Sci.*, **7**, ID 16 (2017).
7. A. Moubarak, E. Piper, Z. Johnson, M. Flieger, HPLC Method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 146-148 (1996).
8. J. Nowak, L. Wozniakiewicz, P. Klepacki *et al.*, Identification and determination of ergot alkaloids in Morning Glory cultivars, *Anal. Bioanal. Chem.*, **408**, 3093-3102 (2016).
9. R. Eker, S. Yilmaz, S. Yagmur, O. Yavintas, Voltammetric determination of clozapine from its drug form, *J. Sci. Persp.*, **1**, 19-30 (2017).
10. H. Aleixo, L. Okumura, A. Silva *et al.*, Adsorptive stripping voltammetric determination of oxolinic acid in water sample, *J. Braz. Chem. Soc.*, **29**, 1417-1430 (2018).
11. J. da Silva, J.R.F. da Silva, A. Pombeiro, Amavadin, a vanadium natural complex: Its role and applications, *Coordin. Chem. Rev.*, **257**, 2388-2400 (2013).
12. M.T. Domarus, *Studies of Amavadin and Related Complexes*, M.Sc. Thesis, Universidade do Lisboa, 2014.
13. I.I. Aksyonova, O.I. Panasenko, Ye. G. Knysh, Synthesis and physical-chemical properties of 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-amines, *Act. Probl. Med. Pharm. Sci.*, **20**, 31-34 (2016).

14. V.M. Odyntsova, Ye. S. Pruglo, A.S. Gotsulya *et al.*, Antihypoxic activity of salts of (2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids, *Zapor. J. Med.*, **2**, 94-96 (2014).
15. D. Sazou, The dynamic behavior of the electrochemical polymerization of indole in acetonitrile - water mixtures, *Synth. Metals*, **130**, 45-55 (2002).
16. I. Das, N. Goel, N.R. Agrawal, S.K. Gupta, Growth patterns of dendrimers and electric potential oscillations during electropolymerization of pyrrole using mono- and mixed surfactants, *J. Phys. Chem.*, **114**, 12888-12893 (2010).
17. M. Bazzaoui, E.A. Bazzaoui, L. Martins, J.I. Martins, Electropolymerization of pyrrole on zinc-lead-silver alloys' electrodes in neutral and acid organic media, *Synth. Metals*, **130**, 73-80 (2002).
18. V. Tkach, B. Kumara-Swamy, R. Ojani *et al.*, El mecanismo de la oxidación de omeprazol sobre el electrodo de carbono vitroso, modificado por polializarina, y su descripción matemática, *Orbital Elec. J. Chem.*, **7**, 1-5 (2017).
19. P. Manisankar, G. Selvanathan, C. Vedhi, Utilisation of polypyrrole modified electrode for the determination of pesticide, *Int. J. Env. Anal. Chem.*, **85**, 409-422 (2005).
20. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira *et al.*, Electrochemical determination of Sudan dyes and two manner to realize it: a theoretical investigation, *Lett. Appl. NanoBioSci.*, **9**, 1451-1458 (2020).
21. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira *et al.*, The theoretical description for the electrochemical determination of anti-COVID-19 drug umifenovir, assisted by a poly(squaraine dye-co-naphthoquinones) composite with CoO(OH), paired with CoO<sub>2</sub>, *Lett. Appl. NanoBioSci.*, **10**, 1962-1968 (2021).

## COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, V.V. Parchenko, V.M. Odyntsova, I.I. Aksyonova, Y.G. Ivanushko, P.I. Yagodynets', Z.O. Kormosh, A descrição matemática da detecção eletroquímica da ergina, assistida pelos novos derivados triazólicos, dopados pelo íon amavadina, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **50**(1), 174-184 (2021).