



Andreia Sofia de Almeida Baptista Forte

Licenciatura em Química Aplicada

**Síntese e Caracterização de Novos Líquidos
Iónicos Biocompatíveis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioorgânica

Orientador:

Luís Alexandre Cobra Branco, Investigador
REQUIMTE, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Paula Cristina de Sérgio Branco (FCT-UNL)
Arguente: Dra. Isabel Maria Delgado Jana Marrucho Ferreira (ITQB)
Vogal: Dr. Luis Alexandre Almeida Fernandes Cobra Branco (FCT-UNL)



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Monte de Caparica, 2013



Andreia Sofia de Almeida Baptista Forte

Licenciatura em Química Aplicada

**Síntese e Caracterização de Novos Líquidos
Iónicos Biocompatíveis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioorgânica

Orientador:

Luís Alexandre Cobra Branco, Investigador
REQUIMTE, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Paula Cristina de Sérgio Branco (FCT-UNL)
Arguente: Dra. Isabel Maria Delgado Jana Marrucho Ferreira (ITQB)
Vogal: Dr. Luis Alexandre Almeida Fernandes Cobra Branco (FCT-UNL)



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Monte de Caparica, 2013

Direitos de Cópia

Andreia Sofia de Almeida Baptista Forte, Copyright

“A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

Agradecimentos

Começo por agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Branco, pela disponibilidade, ajuda e compreensão que sempre demonstrou ao longo do tempo em que trabalhámos juntos.

Gostaria de agradecer também a todos os Professores que leccionam neste mestrado. A todos eles o meu muito obrigado pela paciência e disponibilidade que sempre tiveram para comigo.

Aos meus pais pela força, carinho, amor e apoio que sempre me deram. Sem eles esta e outras fases teriam sido muito mais difíceis. Vocês foram e serão sempre o meu grande apoio e parte mais importante da minha vida.

Ao meu menino, Pedro, por tudo e mais qualquer coisa. Só tu sabes a importância que tens na minha vida e o apoio que me deste ao longo dos últimos quase 11 anos, não só nesta fase, mas em todas as fases da minha vida que partilhaste comigo.

Queria também agradecer à minha irmã, não só por ser quem é e por ter a importância que tem para mim mas também por me ter dado as minhas duas grandes alegrias, a Beatriz e o Ricardo, que me deram muita força para nunca desistir. São os sobrinhos mais lindos do mundo!!!

Queria também agradecer a três pessoas muito especiais para mim, à minha Nadinha (a minha maninha do coração), ao Paulinho e ao amiguinho André. Obrigada pela paciência, pelo ânimo e por todas as visitas que me fizeram quando eu não podia ir ao vosso encontro por estar limitada de tempo. Vocês foram, são e continuarão a ser muito importantes na minha vida. Gosto muito de vocês (vocês sabem o quanto!!!) e de toda a vossa/nossa grande família.

Queria também agradecer às minhas meninas, os meus amores do laboratório, Sandra, Alexandra e Inês. Agradeço-vos por estarem sempre presentes e principalmente por me aturarem nos dias mais complicados e me chamarem a atenção quando acharam necessário. Sabem que sem vocês isto não teria sido a mesma coisa.

Este agradecimento mudou um pouco...inicialmente seria para agradecer à Ana Mouquinho mas agora quero agradecer à Mamã e às suas pipoquinhas. Obrigada minha linda por me aturares tanto em dias tão complicados (tu sabes!) e por me deixares andar sempre agarradinha à tua barriguinha linda.

Gostava também de deixar um beijinho especial à Esther e Andreia mais meninas que muito me ouviram e aturaram...e eu bem sei que não é fácil. Obrigada pela paciência e pelas risadas!

Gostava também de deixar um grande obrigado à Claudiiiiiiiiinha (com aquela entoação que tu sabes!!!). Sem a tua força, conselhos, boas energias e positivismo teria sido tudo muito mais complicado. Obrigada por tudo mas principalmente pelas conversas sempre renovadoras e animadoras!

Queria também agradecer à Ana Nunes pelas longas conversas e conselhos. Foram muito importantes e ajudaram imenso numa altura em que precisei muito. Muito obrigada a ti também querida!!!

Gostava de agradecer a umas meninas especiais na minha vida e que já me acompanham à muito tempo. Marta M., Catarina, Marta L. e Patrícia, obrigada pela animação que trazem à minha vida sempre que estamos juntas. Passámos até hoje bons momentos juntas e acredito que vamos passar muitos mais.

Um agradecimento também à Ana Marta, pelas conversas, apoio e força que me deu para ultrapassar esta fase e para lutar por algo que queria fazer e ao Luís pelas discussões sempre construtivas sobre química. Vocês foram uma força para mim!!!

Não me posso esquecer das pessoas que me acompanharam durante estes últimos dois anos. Aos meus colegas de mestrado, Jorge, Inês, Sofia e Teresa, muito obrigada pela ajuda e força que me deram. Acho que a nossa união tornou mais fácil a dificuldade.

Há uma pessoa a quem tenho também que agradecer...embora não a veja tanto quanto queria, ela foi sempre muito importante para mim e deu-me sempre muito apoio! Loira obrigada por tudo!

Queria agradecer ainda ao grupo de fotoquímica em geral, pela disponibilidade e bom ambiente que sempre me proporcionaram. Em especial queria agradecer à Karolina pelas conversas que temos e que me animam sempre. Foi e é um prazer conhecer-te e trabalhar contigo.

Um obrigado também à Noemi Jordão pelas discussões sempre animadas sobre o nosso amigo docusato de sódio e à Sandra Dias por me aturar nos dias difíceis, por correr comigo para o metro porque saíamos sempre atrasadas do laboratório por minha causa e principalmente por ser sempre tão sincera comigo.

Não podia esquecer-me de agradecer a três pessoas, D.Idalina, D.Conceição e D.Amélia, que também contribuíram muito para este trabalho pela disponibilidade e compreensão que sempre demonstraram para comigo e com os meus pedidos.

Por fim, queria agradecer a quatro pessoas, três das quais já não se encontram comigo, mas que foram e são muito especiais para mim. Aos meus avós que tanto me deram e ensinaram.

A todos os que eventualmente me terei esquecido (não por mal) o meu muito obrigado!!!

"A dream doesn't become reality through magic; it takes sweat, determination and hard work."

Colin Powell

"Fight with determination, embrace life with passion, lose with class and win with boldness, because the world belongs to those who dare and life is much to be insignificant."

Charles Chaplin

Resumo

Na perspectiva de desenvolver novos Líquidos Iónicos baseados em materiais de partida de baixo custo e que possam apresentar reduzida toxicidade e potencial biocompatibilidade foram seleccionadas unidades catiónicas do tipo amónio.

Numa primeira fase do processo reaccional foram preparados os catiões orgânicos através da introdução de unidades alquílicas ou unidades com presença de oxigénio (éteres ou álcoois). As quaternizações das aminas resultaram, no global, nos produtos pretendidos e com rendimentos moderados a elevados. As suas purezas foram, salvo raras excepções, também elevadas.

Numa segunda fase foram escolhidos diversos aniões de interesse para as reacções de troca iónica. Todos os novos Líquidos Iónicos biocompatíveis ou sais orgânicos foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F (se possível), IV e avaliadas algumas das suas propriedades térmicas e físico-químicas.

Os Sais Orgânicos resultantes das reacções de troca iónica apenas evidenciaram alguns problemas no caso dos aniões docusato e sacarina. Nos restantes casos as sínteses com os aniões bis(trifluorometanosulfonil)imida e dicianamida exibiram sais de elevada pureza com rendimentos moderados a elevados.

Em estudos complementares foram seleccionados os Líquidos Iónicos mais promissores de forma a verificar algumas das suas propriedades biológicas em especial através da avaliação da sua actividade antifúngica e conseqüentemente da sua toxicidade. Verificou-se um aumento de toxicidade dos compostos quando possuem na sua constituição o anião brometo. Pelo contrário, observou-se uma redução de toxicidade em compostos com presença de ramificação na cadeia alquílica. Estes estudos de toxicidade podem contribuir para o desenvolvimento e aplicação de novos sais ou Líquidos Iónicos biocompatíveis como novos biomateriais ou em áreas biológicas e farmacêuticas.

Palavras-chave: Química verde, Líquidos iónicos, Biocompatibilidade, Actividade biológica, Toxicidade

Abstract

The focus of this project is related with the development of novel biocompatible ionic liquids based on low cost starting tertiary amines as well as reduced toxicity and potential biocompatibility. In a first stage of reaction process, organic cations were prepared by amine quaternizations reactions using alkyl units or units with presence of oxygen (ethers or alcohols). The expected ammonium cations were obtained in moderate to high yields and also high purities.

In the second stage were chosen anions of interest to perform the ionic exchange reactions. All new biocompatible Ionic Liquids or organics salts were characterized by $^1\text{H-NMR}$, ^{13}C and ^{19}F (if possible), FTIR and evaluated their thermal and physicochemical properties.

The organic salts resulting from ionic exchange reactions showed only few problems in the case of the docusate and saccharin anions. The synthesis with bis(trifluoromethanesulfonyl)imide and dicyanamide anions salts exhibited high purity with moderate to high yields.

In further studies, we selected the most promising ionic liquids in order to evaluate some of their biological properties, in particular their antifungal activity and hence their toxicity. From our studies it is possible to conclude that the IL toxicity increase in the case of the presence of bromide anions. In contrast, lower toxicity values were observed in the presence of branching or with decrease of alkyl chains in cation. These toxicity studies can contribute to search novel biocompatible salts or ionic liquids as innovative biomaterials and for application in biological and pharmaceutical areas.

Keywords: Green chemistry, Ionic liquids, Biocompatibility, Biological activity, Toxicity

Índice de matérias

Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice de matérias	xi
Índice de Figuras	xv
Índice de tabelas	xix
Lista de abreviaturas	xxi
Lista de Compostos.....	xxiii
Capítulo I	1
- Introdução -	1
I.1. Química Verde	2
I.2. Líquidos Iónicos	3
I.2.1. Revisão histórica	3
I.2.2. Definição e propriedades	4
I.2.3. Aplicações	6
I.3. Colina e derivados	8
I.3.1. Definição	8
I.3.2. Função, fontes e deficiência da colina	9
I.4. Avaliação biológica dos líquidos iónicos	10
I.4.1. Toxicidade e biodegradabilidade dos líquidos iónicos	10
I.4.1.1. Estudos em microorganismos.....	12
I.4.1.2. Estudos em células humanas	17
I.5. Fungos	18
I.5.1 – <i>Aspergillus nidulans</i>	19
Capítulo II	21
- Resultados, Discussão e Conclusões -	21
II.1. Objectivo	22
II.2. Síntese de líquidos iónicos	23
II.3.1. Quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina	25
II.3.1.1. Reacções de troca iónica baseadas no catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio.....	31
II.3.1.2. Reacções de troca iónica baseadas nos catiões <i>n</i> -butil, <i>n</i> -hexil e <i>n</i> -etanol produzidos a partir da N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina	38
II.3.2. Quaternização da N,N-(2-hidroxi)etil)dimetilamina	38
II.3.2.1. Reacções de troca iónica baseadas nos catiões produzidos a partir da N,N-(2-hidroxi)etil)dimetilamina.....	40
II.3.3. Quaternização da N,N-(2-hidroxi)propil)dimetilamina	41
II.3.3.1. Reacções de troca iónica baseadas no catião N,N,N-Etil(2-hidroxi)propil)dimetilamónio.	44
II.3.3.2. Reacção ácido-base	46
II.3.4. Reacções baseadas no catião N,N,N-(2-hidroxi)etil)trimetilamónio	48

II.3.4.1. Reacções de troca iónica	48
II.3.4.2. Reacção ácido-base	50
II.4. Estudo da actividade e toxicidade dos Líquidos Iónicos	53
II.4.1. Efeito do Anião	55
II.4.2. Efeito do catião.....	60
II.4.3. Efeito da cadeia alquílica	63
II.4.4. Efeito da Ramificação	64
II.7. Conclusões	67
Capítulo III	69
- Parte Experimental -	69
III.1. Aparelhagem	70
III.1.1. Medidor de ponto de Fusão	70
III.1.2. Potenciómetro	70
III.1.3. Espectrofotómetro	70
III.1.4. Balança	70
III.1.5. Espectroscopia de Infravermelho.....	70
III.1.6. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	70
III.2. Metodologia	70
III.2.1. Grau de pureza dos solventes e compostos.....	70
III.3. Síntese	71
III.3.1. Síntese de derivados da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina	71
III.3.1.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio.....	71
III.3.1.2. Síntese do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio	71
III.3.1.3. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio	72
III.3.1.4. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio.....	73
III.3.1.5. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio.....	74
III.3.1.6. Síntese do Cloreto de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio	74
III.3.1.7. Síntese do Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio	75
III.3.1.8. Síntese do Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio ...	75
III.3.1.9. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio.....	76
III.3.1.10. Síntese do Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio	76
III.3.1.11. Síntese do Docusato de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio.....	77
III.3.1.12. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio	77
III.3.1.13. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio.....	78
III.3.1.14. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio.....	78
III.3.1.15. Síntese do Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio.....	78
III.3.1.16. Síntese do Docusato de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio	79
III.3.1.17. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio	80
III.3.1.18. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxi)etilmetoxietilamónio	80
III.3.1.19. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxi)etilmetoxietoxietilamónio	81
III.3.2. Sínteses de derivados da N,N-(2-hidroxi)etil)dimetilamina	81
III.3.2.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio	81

III.3.2.2. Síntese do Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	81
III.3.2.3. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio ..	82
III.3.2.4. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	82
III.3.2.5. Síntese do Cloreto de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	83
III.3.2.6. Síntese do Brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	83
III.3.2.7. Síntese do Docusato de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	83
III.3.2.8. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	84
III.3.2.9. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	84
III.3.2.10. Síntese do Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	85
III.3.2.11. Síntese do Docusato de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio.....	85
III.3.2.12. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	85
III.3.2.13. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	86
III.3.2.14. Síntese do Brometo de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio	86
III.3.2.15. Síntese do Docusato de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio.....	87
III.3.2.16. Síntese da Dicianamida de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio	87
III.3.2.17. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	87
III.3.3. Sínteses de derivados da N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina.....	88
III.3.3.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio.....	88
III.3.3.2. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio.....	89
III.3.3.3. Síntese do Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio	89
III.3.3.4. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio	90
III.3.3.5. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio.....	90
III.3.3.6. Síntese da Sacarina de N,N,N-Etil(dimetil(2-hidroxiopropil)amónio	91
III.3.3.7. Síntese do Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio	91
III.3.4. Síntese baseadas na unidade catiónica N,N,N-(2-Hidroxietyl)trimetilamónio	92
III.3.4.1. Síntese do Docusato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio	92
III.3.4.2. Síntese da Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio.....	92
III.3.4.3. Síntese da Sacarina de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio	93
III.3.4.4. Síntese do Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio	93
III.4.1. Preparação dos meios ricos de cultura.....	94
III.4.1.1. Preparação do meio MEA (<i>Malt Extract Agar Base</i>).....	94
III.4.1.2. Preparação do meio DG18 (<i>Dichloran-Glycerol Agar Base</i>)	94
III.4.2. Preparação do meio mínimo de cultura	94
III.4.3. Preparação da suspensão de fungos	94
III.4.4. Preparação das soluções.....	94
III.4.5. Determinação da CIM	94
III.4.6. Determinação da CFM	95
IV. Bibliografia.....	97

Índice de Figuras

Figura I. 1 - Princípios da Química e Engenharia Verdes condensados ¹⁰	3
Figura I. 2 - Estruturas de alguns dos catiões comuns nos líquidos iónicos	5
Figura I. 3 - Estruturas de alguns dos aniões comuns nos líquidos iónicos	5
Figura I. 4 – Evolução das publicações (Reviews) e citações dos Líquidos Iónicos nos últimos 20 anos (retirado do portal de acesso a bases de dados de referência bibliográfica, Web of Knowledge)	6
Figura I. 5 - Resumo de algumas das aplicações dos Líquidos Iónicos (adaptação 37).....	6
Figura I. 6 - Estrutura do catião Colina.....	8
Figura I. 7 – Metabolismo da Colina: Três usos metabolicamente importantes da Colina: (a) Precursor para a biossíntese do Fosfatidilcolina; (b) Dador de grupos metilo com formação da betaína; (c) precursor da Acetilcolina ⁵¹	9
Figura I. 8 – Estrutura dos principais produtos do metabolismo da Colina: (a) Betaína; (b) Acetilcolina; (c) Fosfatidilcolina ⁵²	10
Figura I. 9 – Esquema de teste de sensibilidade de um organismo relativamente a um composto ⁶⁰ .	12
Figura I. 10 - Líquidos iónicos usados no estudo ⁶¹	13
Figura I. 11 – Efeito dos líquidos iónicos BMIMBF ₄ e MOEMIMBF ₄ no crescimento da bactéria <i>Clostridium sp</i> ⁶¹	13
Figura I. 12- Efeito de alguns aniões no crescimento da bactéria <i>Clostridium sp</i> ⁶¹	14
Figura I. 13 - Esquema de síntese dos líquidos iónicos baseados numa unidade amónio ⁶⁴	14
Figura I. 14 – Exemplo de crescimento bacteriano obtido para alguns compostos estudados ⁶⁴	15
Figura I. 15 - Líquidos iónicos baseados na unidade amónio seleccionados ⁶⁴	15
Figura I. 16 - Resultados obtidos para os líquidos iónicos seleccionados ⁶⁴	16
Figura I. 17 - Estrutura das famílias de catiões dos líquidos iónicos estudados ⁶⁵	17
Figura I. 18 - Aniões usados na síntese dos líquidos iónicos estudados ⁶⁵	17
Figura I. 19 – (a) Tipos de hifas que compõem os fungos filamentosos: hifas septadas e cenocíticas, respectivamente; (b) Crescimento das hifas por alongamento ⁶⁷	18
Figura I. 20 - Classificação científica da espécie de fungos <i>Aspergillus nidulans</i>	19
Figura II. 1 - Estrutura geral dos catiões obtidos pela quaternização das aminas seleccionadas	22
Figura II. 2 - Estrutura dos aniões seleccionados para as reacções de troca iónica ou neutralização ácido-base	22
Figura II. 3 – Esquema do ataque nucleófilo de uma amina a um electrófilo com formação de um ião amónio.....	23
Figura II. 4 - Resultados da avaliação do impacto ambiental, saúde e segurança de 26 solventes comuns	24
Figura II. 5 - Esquema reaccional da síntese do composto Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio	24
Figura II. 6 - Estrutura dos produtos obtidos pela quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina	25

Figura II. 7 - Espectro ^1H -RMN (CD_3OD) do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	28
Figura II. 8 - Esquema reaccional da quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina pelo dietilsulfato	29
Figura II. 9 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	30
Figura II. 10 – Esquema reaccional das reacções de troca iónica com os sais de docusato, Bis(trifluorometanosulfonil)imida e dicianamida	31
Figura II. 11 - Espectro ^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	33
Figura II. 12 – Espectros de RMN (CD_3OD) da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio: (a) ^1H RMN; (b) ^{19}F RMN	35
Figura II. 13 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	37
Figura II. 14 - Espectro ^{13}C -RMN (D_2O) do Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	37
Figura II. 15 - Estrutura dos produtos obtidos pela quaternização da N,N-(2-Hidroxietyl)dimetilamina	39
Figura II. 16 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Brometo de N,N,N-(2-hidroxietyl)dimetilamónio	42
Figura II. 17 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	43
Figura II. 18 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) da Sacarina de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	46
Figura II. 19 - Esquema de síntese da reacção ácido-base do Hidróxido de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)amónio com o ácido glucónico	46
Figura II. 20 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	48
Figura II. 21 - Espectro de ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) do Docusato de N,N,N-(2-Hidroxietyl)trimetilamónio ..	50
Figura II. 22 - Espectro de ^1H RMN (D_2O) do Gluconato de N,N,N-(2-Hidroxietyl)trimetilamónio	52
Figura II. 23 - Estrutura dos compostos seleccionados para estudo de actividade: (a) Derivados da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina; (b) Derivado da N,N-(2-hidroxietyl)dimetilamina; (c) Derivados da N,N-(2-hidroxietyl)dimetilamina; (d) Derivados do N,N,N-(2-Hidroxietyl)trimetilamónio; (e) Cloreto de N,N,N-(2-Hidroxietyl)trimetilamónio	53
Figura II. 24 – Crescimento fúngico na ausência de líquidos iónicos	55
Figura II. 25 - Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio; (c) Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	56
Figura II. 26 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}][\text{Br}]$; (b) $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}][\text{EtSO}_4]$; (c) $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}][\text{DCA}]$	57
Figura II. 27 – Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio; (c) Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	57
Figura II. 28 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Br}]$; (b) $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{EtSO}_4]$; (c) $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{DCA}]$	59
Figura II. 29 – Estrutura dos compostos (a) Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio; (b) Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio	60
Figura II. 30 – Estrutura dos compostos: (a) Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio; (c) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio	61
Figura II. 31 – Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto:	

(a) $[N_{1,1,2,C_2OH}][EtSO_4]$; (b) $[N_{1,1,2,C_3OH}][EtSO_4]$	61
Figura II. 32 - Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio; (b) Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)amónio.....	62
Figura II. 33 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto:	
(a) $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$; (b) $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$	63
Figura II. 34 - Estrutura dos compostos (a) Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio; (b) Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio	63
Figura II. 35 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto:	
(a) $[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$; (b) $[N_{1,1,2,C_2OH}][DCA]$	64
Figura II. 36 - Estrutura dos compostos (a) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio	65
Figura II. 37 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto:	
(a) $[N_{1,1,2,C_2OH}][EtSO_4]$; (b) $[N_{1,1,2,C_3OH}][EtSO_4]$	66

Índice de tabelas

Tabela II. 1 - Resultados da optimização da síntese de Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	24
Tabela II. 2 - Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina	26
Tabela II. 3 - Caracterização espectroscópica do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina	27
Tabela II. 4 - Caracterização espectroscópica do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina	29
Tabela II. 5 - Resultados obtidos nas reacções de troca iónica do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	31
Tabela II. 6 - Caracterização espectroscópica do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	32
Tabela II. 7 - Caracterização espectroscópica da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	34
Tabela II. 8 - Caracterização espectroscópica da Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio	36
Tabela II. 9- Resultados das reacções de troca iónica baseadas nos catiões <i>n</i> -butil, <i>n</i> -hexil e <i>n</i> -etanol derivados da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina	38
Tabela II. 10 - Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-(2-hidroxietyl)dimetilamina	39
Tabela II. 11 - Resultados obtidos nas reacções de troca iónica entre os catiões N,N,N- <i>n</i> -alquil-(2-hidroxietyl)dimetilamónio	40
Tabela II. 12 – Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-(2-hidroxietyl)propil)amina	41
Tabela II. 13 - Caracterização espectroscópica do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)propil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxietyl)propil)dimetilamina	41
Tabela II. 14 - Caracterização espectroscópica do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)propil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxietyl)propil)dimetilamina	43
Tabela II. 15 - Resultados obtidos na reacção do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)propil)dimetilamónio com os sais docusato, Bis(trifluorometanosulfonil)imida, dicianamida e sacarina	44
Tabela II. 16 - Caracterização espectroscópica da Sacarina de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)propil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxietyl)propil)dimetilamina	45
Tabela II. 17 - Caracterização espectroscópica do Gluconato de N,N,N-etil(2-hidroxietyl)propil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxietyl)propil)dimetilamina	47
Tabela II. 18 - Resultados obtidos par as reacções efectudas com o Cloreto de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)trimetilamónio	48
Tabela II. 19 - Caracterização espectroscópica do Docusato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio,	

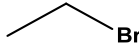
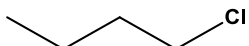
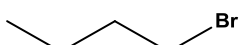
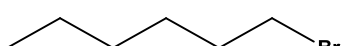
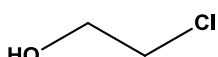
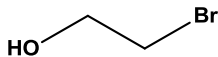
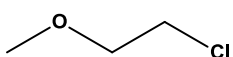
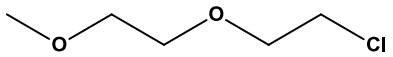
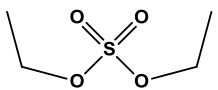
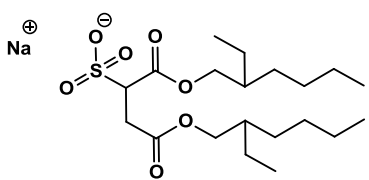
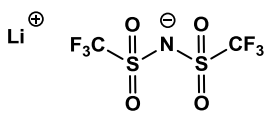
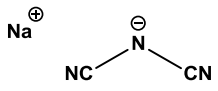
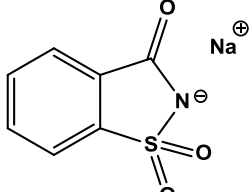
derivado do cloreto de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio	49
Tabela II. 20 - Caracterização espectroscópica do Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio, derivado do cloreto de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio	51
Tabela II. 21 – Resultados dos estudos de actividade e toxicidade dos compostos seleccionados	54
Tabela II. 22 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{1,1,2,C3OH}][Br], [N _{1,1,2,C3OH}][EtSO ₄] e [N _{1,1,2,C3OH}][DCA].....	56
Tabela II. 23 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{2,2,2,C2OH}][Br], [N _{2,2,2,C2OH}][EtSO ₄], [N _{2,2,2,C2OH}][DCA].....	58
Tabela II. 24 – Resultados de CIM e CFM para os compostos [N _{1,1,1,C2OH}][DCA], [N _{1,1,1,C2OH}][Glu]	60
Tabela II. 25 – Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{2,2,2,C2OH}][EtSO ₄], [N _{1,1,2,C2OH}][EtSO ₄], [N _{1,1,2,C3OH}][EtSO ₄].....	61
Tabela II. 26 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{2,2,2,C2OH}][Br] e [N _{1,1,2,C3OH}][Br].....	62
Tabela II. 27 – Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{2,2,2,C2OH}][DCA] e [N _{1,1,1,C2OH}][DCA].....	64
Tabela II. 28 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N _{1,1,2,C2OH}][EtSO ₄] e [N _{1,1,2,C3OH}][EtSO ₄].....	65

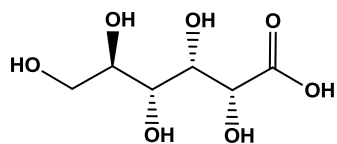
Lista de abreviaturas

LI	Líquido iónico
RTIL	Líquido Iónico à temperatura ambiente (<i>Room Temperature Ionic Liquid</i>)
¹HRMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
¹³CRMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono
¹⁹FRMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de flúor
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
h	horas
t	Tempo de reacção
η	Rendimento
δ	Desvio químico
$\bar{\nu}$	Número de onda
Tf	Temperatura de fusão
Td	Temperatura de decomposição
ppm	Partes por milhão
s	Singleto
d	Dubleto
t	Tripleto
q	Quarteto
dd	Duplo dubleto
J	Constante de acoplamento
t.a.	Temperatura ambiente
CIM	Concentração inibitória mínima
CFM	Concentração fúngica mínima
ν	Frequência

Lista de Compostos

- Reagentes

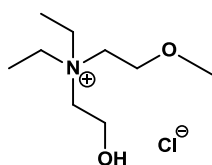
Estrutura	Nome
	Bromo-etano
	1-cloro-butano
	1-bromo-butano
	1-1-bromo-hexano
	2-cloro-etanol
	2-bromo-etanol
	1-cloro-2-metoxietano
	1-cloro-2-(2-metoxietoxi)etano
	Dietilsulfato
	Docusato de sódio
	Bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio
	Dicianamida de sódio
	Sacarina de sódio



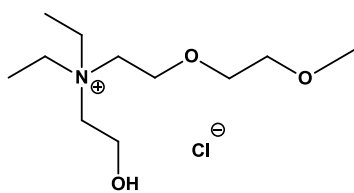
Ácido glucónico

• **Produtos**

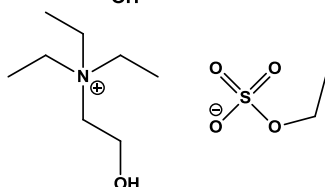
Estrutura	Nome
Quaternização da N,N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina	
	<p>Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio [N_{2,2,2,C2OH}][Br]</p>
	<p>Cloreto de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio [N_{2,2,4,C2OH}][Cl]</p>
	<p>Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio [N_{2,2,4,C2OH}][Br]</p>
	<p>Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio [N_{2,2,6,C2OH}][Br]</p>
	<p>Cloreto de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio [N_{2,2,C2OH,C2OH}][Cl]</p>
	<p>Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxi)etilamónio [N_{2,2,C2OH,C2OH}][Br]</p>



Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxietyl)metoxietilamônio
[N_{2,2,C3O,C2OH}][Cl]

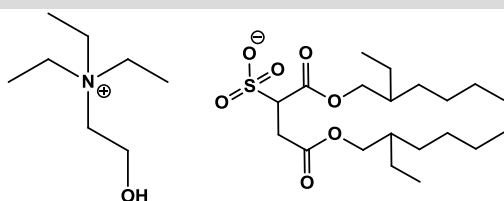


Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxietyl)metoxietoxietilamônio
[N_{2,2,C5O2,C2OH}][Cl]

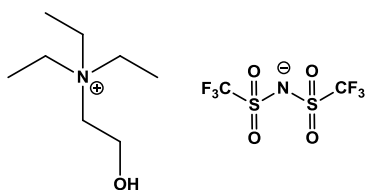


Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄]

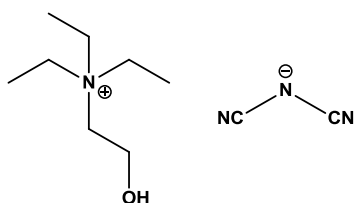
Produtos de reações de troca de iônica derivados dos catiões [N_{2,2,R,C2OH}]⁺



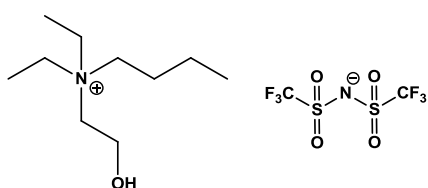
Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,2,C2OH}][AOT]



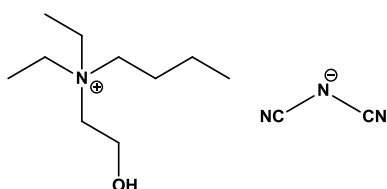
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,2,C2OH}][NTf₂]



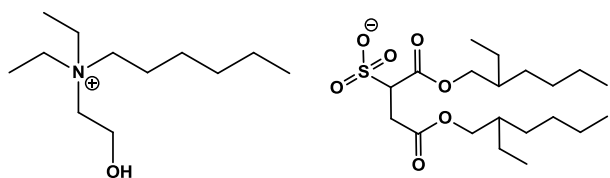
Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]



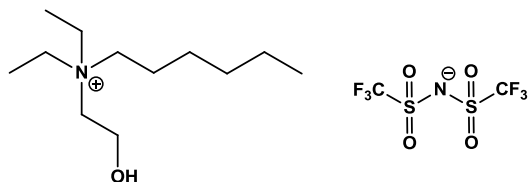
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,4,C2OH}][NTf₂]



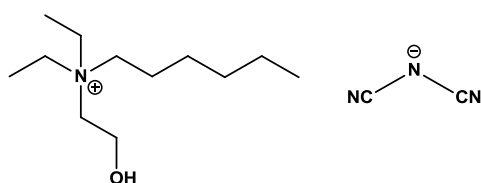
Dicianamida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amônio
[N_{2,2,4,C2OH}][DCA]



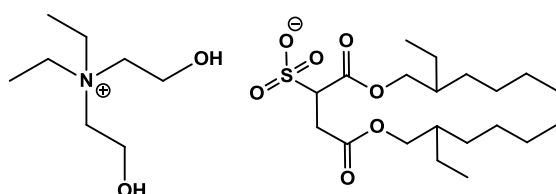
Docusato de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio
[N_{2,2,6,C2OH}][AOT]



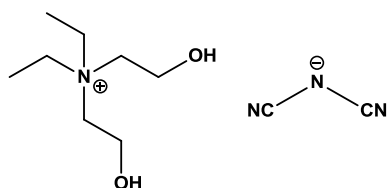
Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio
[N_{2,2,6,C2OH}][NTf₂]



Dicianamida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio
[N_{2,2,6,C2OH}][DCA]

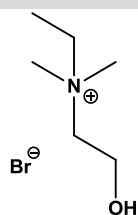


Docusato de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietyl)amónio
[N_{2,2,C2OH,C2OH}][AOT]

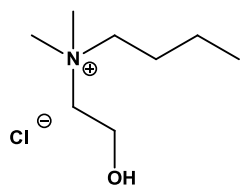


Dicianamida de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietyl)amónio
[N_{2,2,C2OH,C2OH}][DCA]

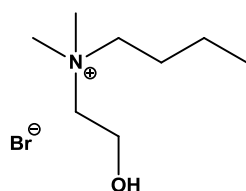
Quaternizações da N,N,N-(2-hidroxietyl)dimetilamina



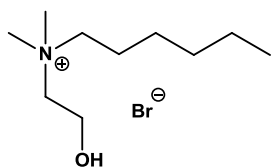
Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,2,C2OH}][Br]



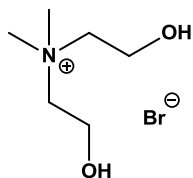
Cloreto de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,4,C2OH}][Cl]



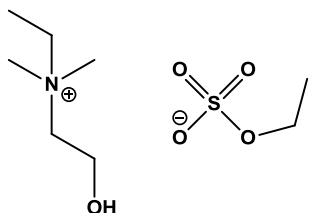
Brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,4,C2OH}][Br]



Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,6,C2OH}][Br]

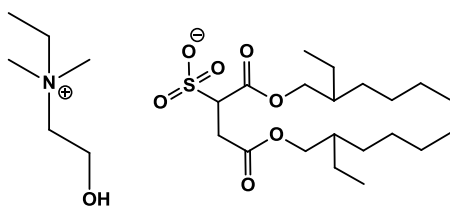


Brometo de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,C2OH,C2OH}][Br]

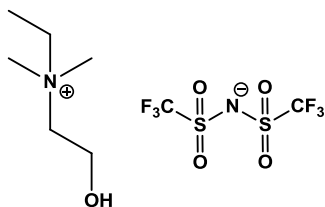


Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO₄]

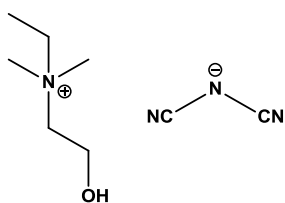
Produtos de reacções de troca de iónica derivados dos catiões [N_{1,1,R,C2OH}]⁺



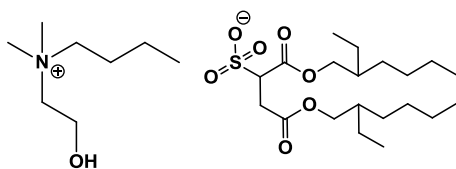
Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,2,C2OH}][AOT]



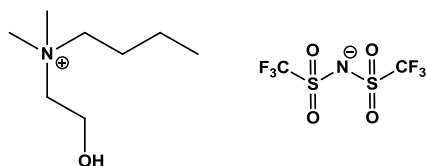
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,2,C2OH}][NTf₂]



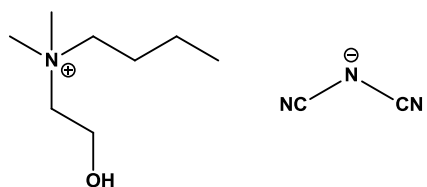
Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,2,C2OH}][DCA]



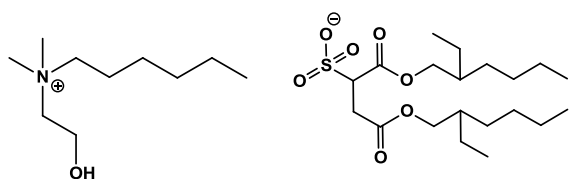
Docusato de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
[N_{1,1,4,C2OH}][AOT]



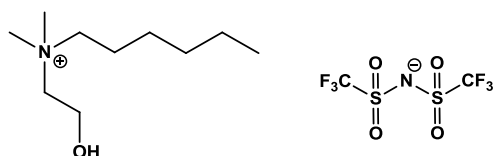
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,4,C2OH}][NTf_2]$



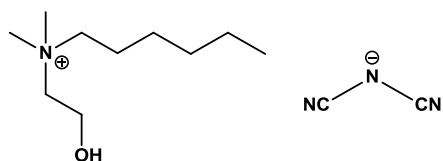
Dicianamida de N,N,N-Butil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,4,C2OH}][DCA]$



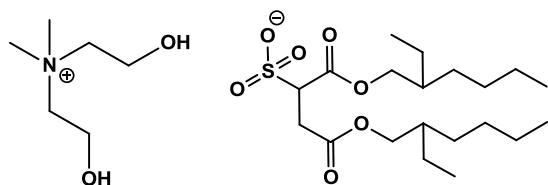
Docusato de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,6,C2OH}][AOT]$



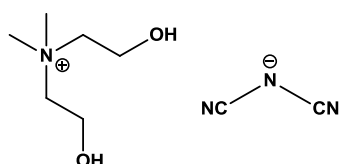
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,6,C2OH}][NTf_2]$



Dicianamida de N,N,N-Hexil(2-hidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,6,C2OH}][DCA]$

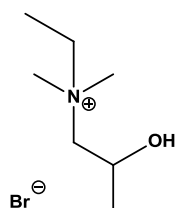


Docusato de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,C2OH,C2OH}][AOT]$

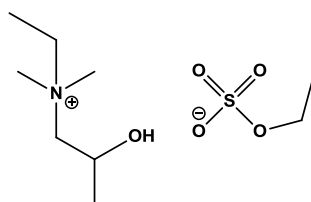


Dicianamida de N,N,N-(2-dihidroxietyl)dimetilamónio
 $[N_{1,1,C2OH,C2OH}][DCA]$

Quaternizações da N,N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina

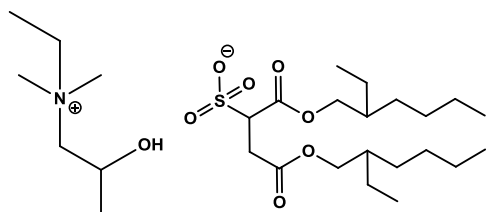


Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$

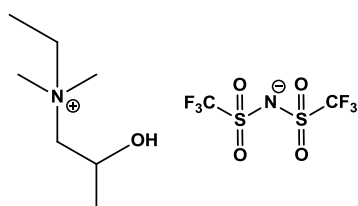


Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$

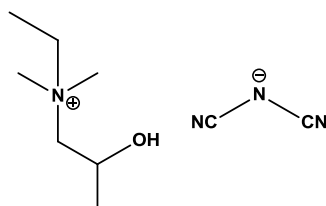
Produtos de reacções de troca de iónica e neutralização derivados do catião $[N_{1,1,2,C3OH}]^+$



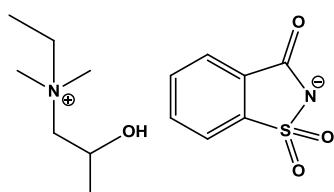
Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][AOT]$



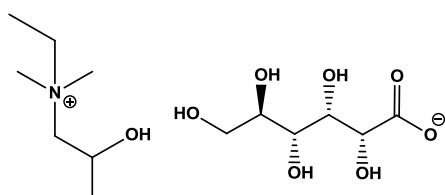
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][NTf_2]$



Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$

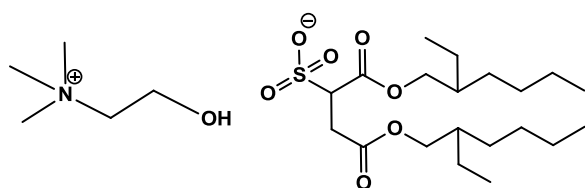


Sacarina de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][Sac]$

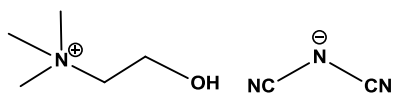


Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio
 $[N_{1,1,2,C3OH}][Glu]$

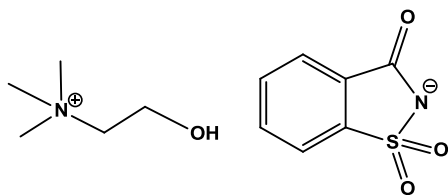
Produtos de reacções de troca de iónica e neutralização derivados do catião $[N_{1,1,1,C2OH}]^+$



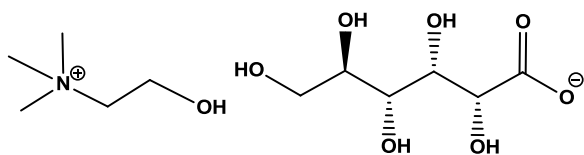
Docusato de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio
 $[N_{1,1,1,C2OH}][AOT]$



Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio
[N_{1,1,1,C2OH}][DCA]



Sacarina de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio
[N_{1,1,1,C2OH}][Sac]



Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio
[N_{1,1,1,C2OH}][Glu]

Capítulo I

- Introdução -

I.1. Química Verde

Com o desenvolvimento da economia, ciência e indústria temos observado enormes avanços que beneficiam a sociedade em geral¹. Contudo, este processo foi feito à custa de recursos naturais, alguns deles não renováveis. Como consequência temos, nos dias de hoje e cada vez mais, observado alguns dos efeitos colaterais deste desenvolvimento. Os recursos naturais estão a desaparecer, os resíduos que resultam do uso e transformação destas fontes bem como os compostos químicos que não tem mais utilidade estão a acumular-se rapidamente¹. O planeta começa assim a evidenciar um desgaste e uma necessidade de mudança de métodos e mentalidade urgentes². Os produtos secundários resultantes das nossas inovações têm aumentado de forma significativa as preocupações ambientais, de saúde e sociais¹. Como resultado, a sustentabilidade definida como o reconhecimento das necessidades da geração actual sem sacrificar a capacidade de reconhecer as necessidades da geração futura, tornou-se um dos maiores desafios científicos da actualidade^{1,3}.

Se recuarmos no tempo percebemos que desde a antiguidade que a química tem sido considerada uma ciência perigosa e nociva para o ambiente⁴. Nesse sentido, e de forma a mudar estas ideias e conceitos pré-definidos, tornou-se importante conceber novas formas de se olhar e perceber a química, tomando precauções em termos de segurança e adoptando comportamentos mais seguros e sustentáveis. Surge assim a necessidade de se "inventar" uma nova química caracterizada pelo planeamento cuidadoso dos processos de síntese, do uso de técnicas e métodos que permitam eliminar ou reduzir o uso de solventes e reagentes tóxicos ou a formação de produtos ou subprodutos nocivos para a saúde e ambiente^{5,6}. Deste modo surge o conceito da Química Verde ou Sustentável a qual permite reduzir ou, idealmente eliminar os perigos que estão associados de forma inerente quer aos químicos, quer aos processos usados no seu manuseamento.

Este conceito surge no início dos anos 90 pela Agência de Protecção Ambiental dos Estados Unidos (EPA - *Environmental Protection Agency*) cuja missão é proteger a saúde humana e ambiental⁷. No seguimento desta nova filosofia, Paul Anastas e John Warner criaram em 1998 os doze princípios da química verde. Estes princípios foram postulados de modo a facilitar no «*design*» sustentável de novos compostos químicos e métodos aplicados⁸.

Contudo, estes 12 princípios não incluem conceitos importantes e relevantes para o impacto ambiental e que se enquadram, não só na área da química, mas também na área da engenharia. A engenharia mais sustentável surge assim mais recentemente e permite o desenvolvimento e uso de produtos e processos que sejam viáveis economicamente e que reduzam a poluição desde a fonte, reduzindo deste modo os riscos para a saúde humana e ambiental^{9,10}.

A química e engenharia "verdes" adoptaram assim como principal objectivo tornar a indústria química numa via que usa uma tecnologia mais "verde" e sustentável em todo o seu processo^{9,10}.

Neste sentido foram desenvolvidos novos princípios tendo por base a componente de engenharia. Na Figura I.1 pode ver-se, de forma condensada, os doze princípios desenvolvidos inicialmente e os doze novos princípios baseados na engenharia química^{9,10}.

Principles of Green Chemistry

- P** - Prevent wastes
- R** - Renewable materials
- O** - Omit derivatization steps
- D** - Degradable chemical products
- U** - Use safe synthetic methods
- C** - Catalytic reagents
- T** - Temperature, Pressure ambient
- I** - In-Process Monitoring
- V** - Very few auxiliary substances
- E** - E-factor, maximize feed in product
- L** - Low toxicity of chemical products
- Y** - Yes it's safe

Principles of Green Engineering

- I** - Inherently non-hazardous and safe
- M** - Minimize material diversity
- P** - Prevention instead of treatment
- R** - Renewable material and energy inputs
- O** - Output-led design
- V** - Very simple
- E** - Efficient use of mass, energy, space & time
- M** - Meet the need
- E** - Easy to separate by design
- N** - Networks for exchange of local mass & energy
- T** - Test the life cycle of the design
- S** - Sustainability throughout product life cycle

Figura I. 1 - Princípios da Química e Engenharia Verdes condensados ¹⁰

Estas regras, infelizmente, não são ainda nos dias de hoje seguidas em todos os tipos de indústria, no entanto, existe actualmente uma grande motivação e empenho para que no futuro todas as empresas e laboratórios de investigação que manipulem compostos químicos, possam funcionar segundo estes postulados, contribuindo desta forma para a sustentabilidade do planeta e do nosso futuro.

I.2. Líquidos Iónicos

I.2.1. Revisão histórica

O início da Química Verde nos anos 90 coincidiu com o aumento de interesse manifestado nos líquidos iónicos (LIs). No entanto, estes sais são mais antigos do que pensamos. A sua origem remonta ao final do século XIX onde, em 1888, foi descoberto o primeiro exemplo de sais orgânicos cujo ponto de fusão se encontrava abaixo dos 100°C, o Nitrato de etanolamónio. No entanto apenas no início do século XX, em 1914, foi descrita a primeira síntese de um LI por Walden. Esta publicação resultou da síntese do nitrato de etilamónio cujo ponto de fusão é de 12.5°C ^{11,12,13}.

Nos anos 50 surgem, através dos estudos efectuados por Hurley e Wier, os primeiros líquidos iónicos baseados em aniões cloroaluminatos ^{12,14}. Mais tarde, Bloom insere pela primeira vez o termo líquido iónico numa palestra com o tema "*The structure and properties of ionic melts*", para se referir a sais fundidos que são constituídos apenas por iões. Dois anos mais tarde, Yake e seus colaboradores anunciam a síntese de mais um RTIL, o diclorocuprato de trietilamónio ¹⁵.

No início da década de 70, Parshall publicou o uso de líquidos iónicos como meio para catálise homogénea seguindo-se por Osteryoung que desenvolveu um método de alquilação de Friedel-Crafts tendo como meio reaccional um sal fundido a baixa temperatura ^{16,17}.

Na década de 80, Wilkes e Hussey anunciam a descoberta de uma nova família ou classe de líquidos iónicos, os cloroaluminatos de dialquilimidazólio ¹⁸. Em paralelo Poole e seus colaboradores anunciaram mais um avanço nesta área, o uso de nitrato de Etilamónio como fase estacionária em cromatografia ¹⁹. Este foi um avanço importante na medida em que abriu novas perspectivas para estes sais orgânicos em aplicações que não sejam do uso como solventes alternativos.

Sensivelmente a meio desta década foi também anunciado por Magnuson, o primeiro estudo em sistemas de líquidos iónicos/enzimas²⁰. Mais um exemplo de que a química destes sais, a bioquímica e a biologia poderiam estar intimamente ligados.

Já na década de 90, Chauvin descreve o uso de três tipos de famílias de líquidos iónicos (dialquilimidazólio, alquilpiridínio e tetra-alquilfosfónio) como meio reaccional para a dimerização catalítica de alcenos por complexos de níquel²¹ e mais tarde Wilkes e Zaworotko publicaram também a síntese de líquidos iónicos estáveis na presença de humidade. Estes seriam baseados na família de catiões imidazólio. Estes sais orgânicos foram constituídos pelo catião 1-etil-3-metilimidazólio e por aniões inorgânicos tais como o hexafluorofosfato [PF₆]⁻ e o tetrafluoroborato [BF₄]⁻. No entanto, anos mais tarde viria a descobrir-se que os líquidos iónicos compostos pelos aniões PF₆ ou BF₄ podiam sofrer um processo de hidrólise na presença de quantidades catalíticas de ácido e água, formando-se por consequência ácido fluorídrico, o que os mantinha um pouco à parte da química verde²². No fim desta década inicia-se uma nova fase para estes sais. Esta coincide então com o início da química verde e também com a explosão de interesse nestes compostos. Nesta altura Seddon publica um artigo sobre o uso de líquidos iónicos em tecnologia "limpa"²³ e no mesmo ano, Howarth descreve a primeira síntese de líquidos iónicos quirais²⁴.

Foram feitos ao longo dos últimos 100 anos muitas descobertas sobre este tema, contudo, os últimos 20 anos de investigação destes sais resultaram numa explosão de potenciais aplicações e áreas de interesse. Actualmente, este tema tem sido muito explorado e cada dia se sabe mais sobre líquidos iónicos. O número de artigos, publicações e citações sobre este tópico aumentou exponencialmente nos últimos anos, o que evidencia o crescente aumento de interesse sobre estes compostos. Já muito se sabe sobre este tema, no entanto, ainda muito se está para descobrir principalmente a nível da sua actividade biológica e toxicidade destes sais orgânicos.

1.2.2. Definição e propriedades

Os líquidos iónicos têm mostrado um enorme potencial em diversas áreas quer a nível laboratorial, quer a nível industrial. Estes compostos são definidos como sais orgânicos que se caracterizam principalmente pelo seu baixo ponto de fusão (<100°C), e pela sua pressão de vapor desprezável^{25,26,27}. São principalmente as suas propriedades peculiares que os tornam diferentes de outros sais e atractivos em termos de aplicações num contexto da Química Verde. Uma vez que estes sais possuem uma pressão de vapor desprezável, torna-se possível o seu uso numa vasta gama de temperaturas, o que contribui largamente para a redução da poluição ambiental através da diminuição da emissão de gases para a atmosfera^{28,29,30,31}.

Para além destas características, os líquidos iónicos possuem ainda importantes propriedades como a elevada estabilidade térmica e química, ampla janela electroquímica e elevada condutividade iónica^{32,33}. São constituídos unicamente por iões, um catião orgânico de grandes dimensões, característica que os distingue dos sais inorgânicos como cloreto de sódio ou potássio, e um anião orgânico ou inorgânico. O grande número de possíveis combinações catião/anião que podem constituir um LI permite-lhes ainda modelar algumas das suas propriedades tais como a hidrofobicidade, a capacidade de solvatação, a polaridade, a viscosidade e a densidade, entre outras.

Entre as famílias de cátions orgânicos (Figura I.2) mais populares na constituição dos líquidos iônicos podemos encontrar os imidazólios (a), amónios (b), fosfónios (c), piridínios (d), pirrolidínios (e), sulfónios (f), pirazólios (g), tiazólios (h) e guanidínios (i) ¹¹.

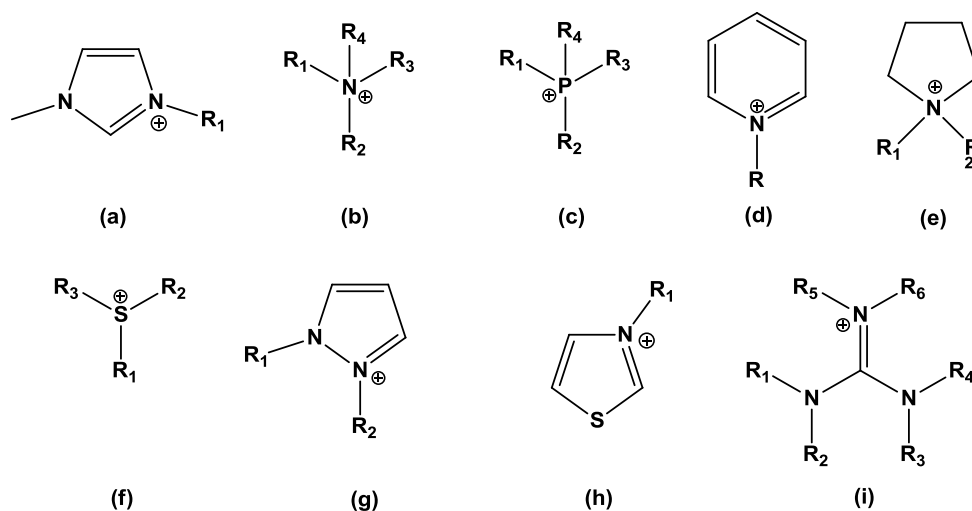


Figura I. 2 - Estruturas de alguns dos cátions comuns nos líquidos iônicos ¹¹

Quanto aos aniões mais usados (Figura I.3) existe também uma grande variedade onde podemos destacar exemplos de aniões inorgânicos tais como halogenetos (a), cloroaluminatos (b), hexafluorofosfato (c), tetrafluoroborato (d), e outros aniões orgânicos tais como bis(trifluorometilsulfonil)imida (e), dicianamida (f), p-toluenosulfonato (g) e o trifluorometanosulfonato (h) ¹¹.

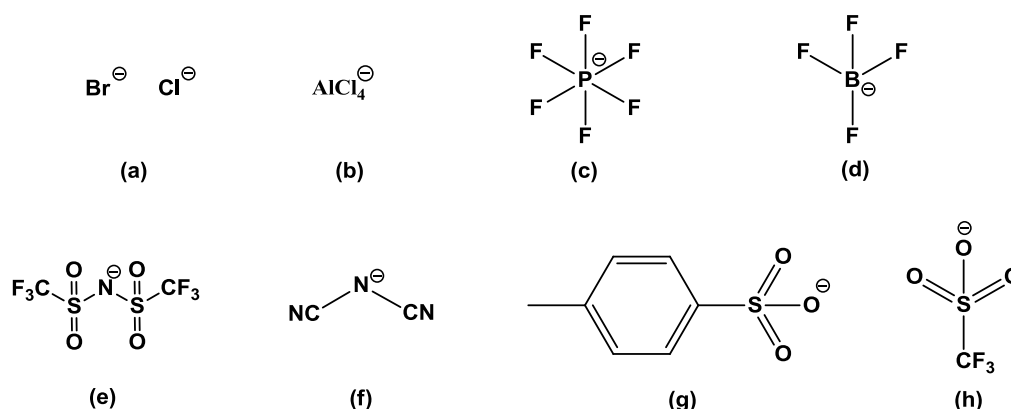


Figura I. 3 - Estruturas de alguns dos aniões comuns nos líquidos iônicos ¹¹

Existe ainda uma subclasse específica de líquidos iônicos especialmente interessante, os *Room Temperature Ionic Liquids (RTILs)*. Estes caracterizam-se por serem líquidos à temperatura ambiente tendo por isso um maior interesse dentro desta classe de sais ^{34,35,36}. Factores como a assimetria dos iões que compõem o LI e, a deslocalização de carga evidenciaram uma grande importância na obtenção de sais líquidos a temperatura ambiente. Esta classe específica é, nos dias

de hoje, muito relevante uma vez que abre muitas perspectivas a nível de aplicações destes compostos, nomeadamente, na indústria farmacêutica ¹¹.

I.2.3. Aplicações

Ao longo dos anos, os Líquidos Iónicos têm vindo a evidenciar um crescimento ao nível das aplicações bem como de publicações e citações (Figura I.4).

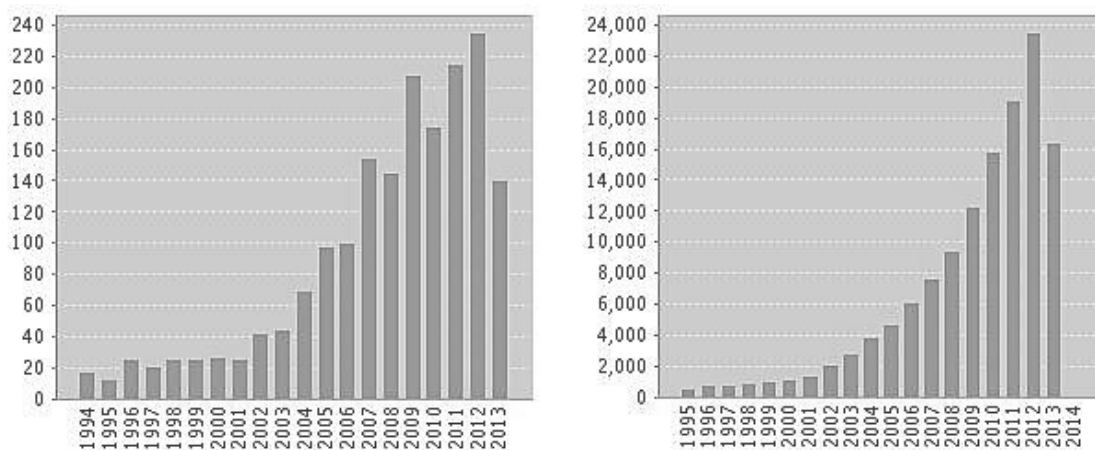


Figura I. 4 – Evolução das publicações (Reviews) e citações dos Líquidos Iónicos nos últimos 20 anos
(retirado do portal de acesso a bases de dados de referência bibliográfica, Web of Knowledge)

Este aumento de publicações deve-se essencialmente à descoberta das propriedades únicas destes compostos e, numa última análise, devido às possíveis combinações de catiões e aniões que permitem ajustar as propriedades físicas e químicas dos líquidos iónicos ³⁷. No topo das suas aplicações encontra-se o uso como solventes alternativos em síntese orgânica devido à sua baixa volatilidade e elevada estabilidade térmica, todavia, são aplicados também em catálise, como electrólitos em baterias e, nos últimos anos, na área da química analítica (para efectuar extracções Líquido-Líquido por exemplo) ^{38,39,40,41}. Mais recentemente têm sido aplicados na área farmacêutica como solventes para síntese de fármacos ou intermediários na formação de líquidos iónicos como princípios activos ⁴². Estes são LIs que possuem um ião farmacologicamente activo e que permite alterar determinadas características desvantajosas dos fármacos.

No esquema da Figura I.5 estão resumidas algumas das aplicações dos Líquidos Iónicos:

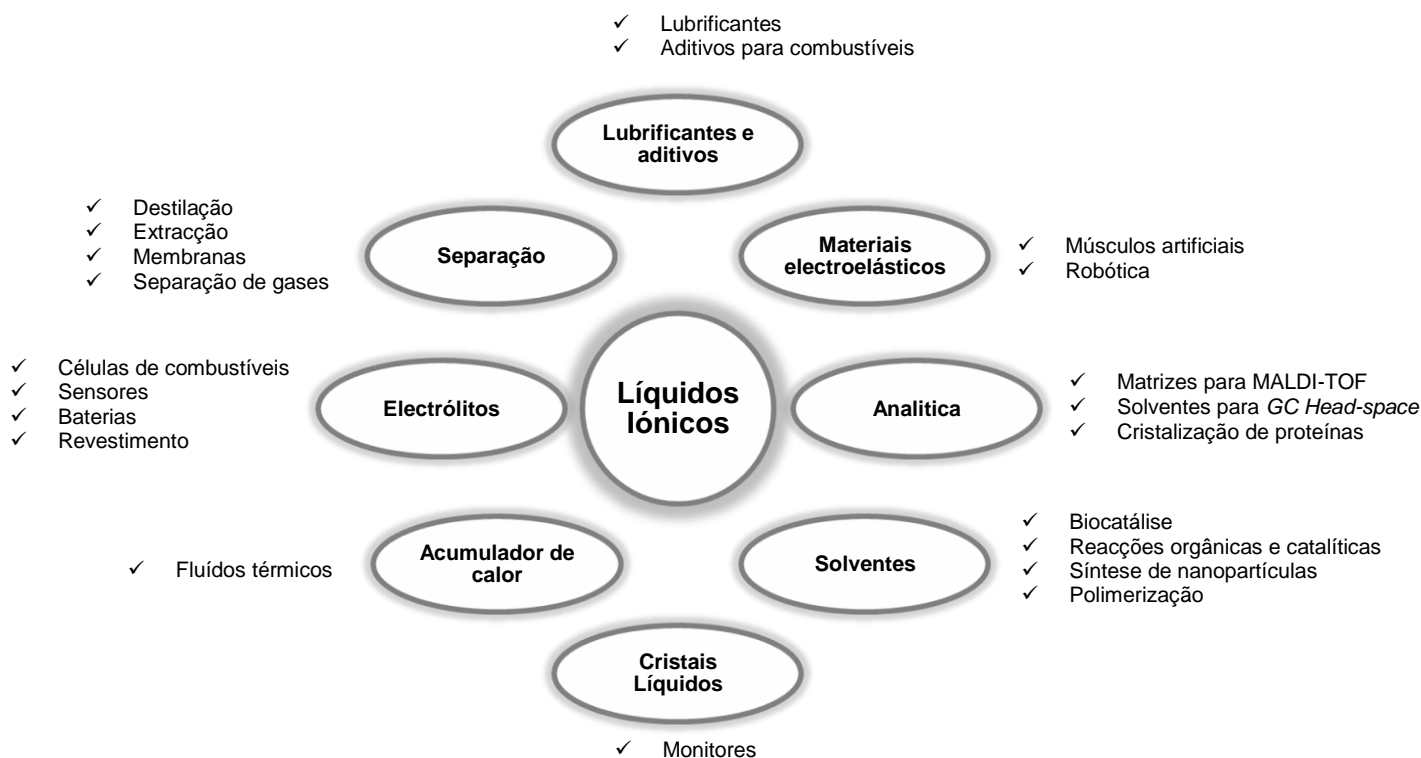


Figura I. 5 - Resumo de algumas das aplicações dos Líquidos Iônicos (adaptação) ³⁷

Voltando um pouco atrás na história destes compostos, podemos perceber a evolução que estes sofreram. Actualmente podem definir-se três gerações distintas com base nas suas propriedades e características. Numa primeira geração de líquidos iónicos temos os que se distinguem pelas suas propriedades físicas, tal como a reduzida pressão de vapor, elevada estabilidade térmica e outras. Esta geração evoluiu para uma segunda geração em que se incluem os líquidos iónicos como materiais funcionais realçando-se a combinação entre as suas propriedades físicas e químicas. É nesta geração que se inicia uma nova fase em que os compostos são sintetizados tendo em conta não só as propriedades do produto como dos catiões e aniões em separado. Nesta geração podemos incluir aplicações como lubrificantes, materiais cromogénicos ou até materiais energéticos ⁴³.

Nos dias de hoje, estes sais têm sido usados numa vertente mais biológica criando uma terceira geração de líquidos iónicos onde se alia a química destes produtos com uma eventual aplicação biológica. Tal como referido acima, estes líquidos iónicos podem conter na sua estrutura princípios activos tornando-os propícios a apresentarem uma actividade biológica. Tendo em conta as propriedades exclusivas deste tipo de compostos e os problemas que alguns medicamentos possuem, existe um grande potencial que pode ser aproveitado de forma a resolver estas questões usufruindo das propriedades destes sais.

Alguns fármacos possuem problemas comuns como a solubilidade, polimorfismo, formas eficientes de administração e biodisponibilidade.

Existem diversas formas de aplicação de um fármaco, no entanto, algumas apresentam determinadas desvantagens. Sabe-se que a forma de administração mais rápida é por via oral, contudo, embora possua vantagens como a rapidez, comodidade, economia e segurança, possui

também desvantagens importantes que devem ser levadas em conta ^{44,45}. Estas incluem a possibilidade do fármaco provocar efeitos secundários adversos no estômago ou até perder a sua eficácia ao ser sujeito ao meio ácido existente no estômago. Para além disto, é necessário algum tempo após a sua toma para que este seja absorvido e possa actuar ^{44,45}.

A grande maioria dos medicamentos tomados por esta via são sólidos (pastilhas ou pós) apresentando, para além das desvantagens já referidas, a possibilidade de ocorrência de polimorfismo. Este fenómeno consiste na co-existência de várias formas cristalinas de uma mesma molécula, ou seja, uma mesma molécula pode apresentar simultaneamente várias estruturas cristalinas com um empacotamento tridimensional diferente em cada uma delas. Consequentemente pode haver alteração das propriedades químicas e físicas do composto ^{46,47}.

É nesta fase que as vantagens dos líquidos iónicos se tornam importantes. Os fármacos podem ser convertidos em líquidos iónicos eliminando grande parte destes problemas. Estes podem ser obtidos sob a forma de líquidos, o que elimina a possibilidade de existência de polimorfismo, e pode permitir uma maior solubilidade em água de forma a facilitar a sua aplicabilidade ⁴⁸.

Após a síntese dos líquidos iónicos como princípios activos, têm que ser garantidos três parâmetros muito importantes: a elevada pureza do produto final, a permanência das propriedades farmacêuticas do fármaco inicial e, por fim, a sua biocompatibilidade associada a reduzida toxicidade.

I.3. Colina e derivados

Neste trabalho pretende-se sintetizar compostos, idealmente líquidos iónicos, biocompatíveis baseados no catião Colina ou seus derivados podendo alguns deles serem testados em relação à sua toxicidade e actividade em fungos.

I.3.1. Definição

A Colina (Figura I.6) é um catião de amónio quaternário que pode ser sintetizada de forma endógena ou ingerida através da dieta ⁴⁹.

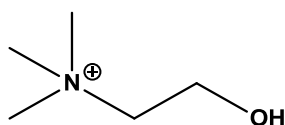


Figura I. 6 - Estrutura do catião Colina

Este sal orgânico não é muito referenciado, no entanto, é de extrema importância para o funcionamento de algumas funções do nosso corpo. Até 1998, a importância da ingestão da Colina era subvalorizada uma vez que esta pode ser sintetizada pelo nosso próprio organismo através do fígado e outros órgãos, contudo, por esta altura verificou-se que a sua biossíntese não produzia uma quantidade suficiente para a manutenção saudável do metabolismo humano. Assim, o Instituto de Medicina Alimentar e Nutrição (*Institute of Medicine Food and Nutrition Board*) determinou qual a

quantidade mínima de ingestão diária de colina, tendo em conta o género e a idade da população.
49,50,51

Dada a importância deste nutriente seria de esperar que surgissem na literatura mais estudos sobre a sua biodisponibilidade, contudo, a percentagem de absorção deste composto e das suas diversas formas no organismo humano não é ainda totalmente conhecida ⁵¹.

I.3.2. Função, fontes e deficiência da colina

Muitos desconhecem a função deste nutriente, contudo, este é de enorme relevância uma vez que é uma fonte de grupos metilo através da síntese da betaína, compõe estruturalmente o neurotransmissor acetilcolina responsável pela manutenção correcta das sinapses e constitui ainda uma elevada percentagem dos fosfolípidos de membranas (fosfatidilcolina) ⁵².

Observando o metabolismo deste sal de amónio é possível identificar três vias distintas. (Figura I.7). Após ingestão da colina, uma pequena quantidade é imediatamente oxidada e convertida em betaína-aldeído no interior da membrana mitocondrial. Este por sua vez é oxidado numa reacção catalisada pela betaína-aldeído desidrogenase para formar a betaína (Figura I.7 (a)). Estas reacções ocorrem principalmente no fígado e rins e são irreversíveis não podendo ocorrer a redução da betaína em colina. A betaína funciona a partir daqui como um doador de grupos metilo usados na reparação de ADN, formação de aminoácidos, entre outros. Numa segunda via, a colina é também convertida por catálise da colina-acetiltransferase e intermédio da acetil-CoA em acetilcolina (Figura I.7 (b)). Este derivado é um neurotransmissor que transmite os impulsos nervosos entre as células do sistema nervoso sendo, por isso, de elevada importância. Por fim, este nutriente surge ainda como precursor da fosfatidilcolina (Figura I.7 (c)), fosfolípido de membranas celulares, que pode ser sintetizado por fosforilação da colina que é convertida em difosfocolina citidina (CDP-Colina). Esta, em conjunto com o diacilglicerol, forma a fosfatidilcolina ^{51,52}.

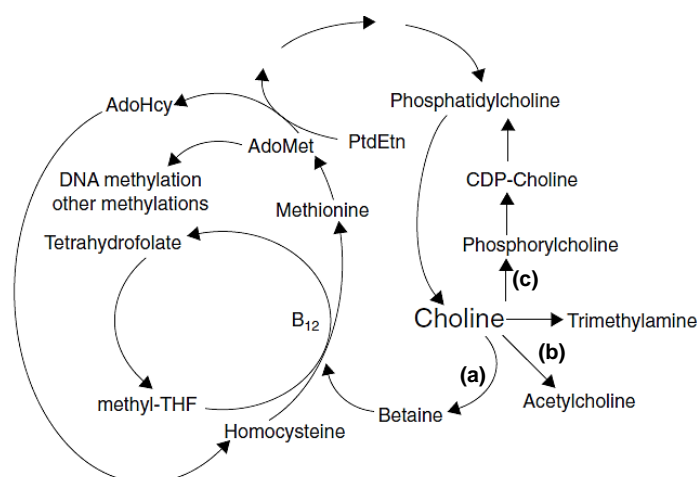


Figura I. 7 – Metabolismo da Colina: Três usos metabolicamente importantes da colina: (a) Doador de grupos metilo com formação da betaína; (b) Precursor da acetilcolina; (c) Precursor para a biossíntese do fosfatidilcolina ⁵¹

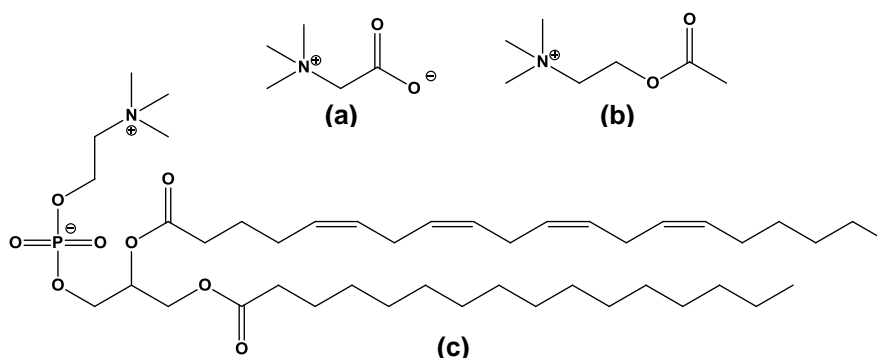


Figura I. 8 – Estrutura dos principais produtos do metabolismo da Colina: (a) Betaina; (b) Acetilcolina; (c) Fosfatidilcolina⁵²

Tendo em conta as funções da Colina é evidente a sua importância para a manutenção do metabolismo humano. Este nutriente pode assim ser encontrado em alimentos tais como ovos, fígados, leite e amendoins^{52,53}. A sua reduzida concentração no organismo humano tem consequências bioquímicas e fisiológicas graves podendo resultar em doenças no fígado, aterosclerose e uma possível desordem neurológica^{54,55}.

Para além da reduzida ingestão deste nutriente, existe ainda uma outra razão para a sua baixa concentração no corpo humano. Foram efectuados estudos que provam que existe uma relação entre a redução de 40% da colina no plasma aquando da prática de actividade física intensa. De forma a evitar este fenómeno, tornou-se importante a síntese laboratorial da colina sendo vendida na forma de suplementos deste nutriente⁵¹.

I.4. Avaliação biológica dos líquidos iónicos

Dada a importância já fundamentada da optimização da produção de líquidos iónicos baseados em moléculas biológicas tornou-se importante iniciar-se estudos de actividade e toxicidade dos sais orgânicos e líquidos iónicos obtidos. Assim, apesar de já muito se saber sobre as propriedades físicas, termodinâmicas e cinéticas dos líquidos iónicos faltava conhecer os efeitos nocivos, ou não, do seu uso quer para o meio ambiente, quer para a saúde humana.

É neste ponto que surgem os líquidos iónicos biocompatíveis. Estes destinam-se a ser usados em sistemas biológicos para avaliar e tratar, entre outras coisas, qualquer tecido, órgão ou função do corpo humano. Para testar esta biocompatibilidade alguns autores têm realizado estudos de toxicidade e citotoxicidade em diversos microrganismos e, mais recentemente, em células humanas e animais.

I.4.1. Toxicidade e biodegradabilidade dos líquidos iónicos

De forma a compreender as possíveis aplicações biológicas de um composto é necessário caracterizá-lo quanto à sua toxicidade e biodegradabilidade. O primeiro conceito é definido como a capacidade que um composto tem de causar um efeito nocivo num organismo vivo ou numa parte específica desse mesmo organismo. Desta forma é possível perceber o quão tóxico o produto pode

ser quando penetra no organismo, por ingestão, inalação, ou absorção cutânea. Esta característica depende ainda da dose ou concentração usada e da susceptibilidade de cada organismo. Quanto à biodegradabilidade, define-se como a capacidade de degradação dos compostos por organismos biológicos sendo um factor particularmente importante para o meio ambiente ⁵⁶.

Foram até hoje feitos alguns estudos de toxicidade e biodegradabilidade de alguns líquidos iónicos, contudo, existe ainda um longo caminho a percorrer neste sentido.

As famílias de líquidos iónicos mais estudadas quanto à sua toxicidade e biodegradabilidade são baseados nos catiões do tipo imidazólios, amónios e fosfónios embora já existam alguns estudos em catiões piridínios e pirrolidínios. Normalmente, os sais são estudados quanto ao efeito que determinadas características têm sobre o seu comportamento biológico. Estas características podem incluir o tamanho da(s) cadeia(s) lateral(ais), a presença de funções orgânicas como álcoois, éteres ou ésteres e o anião que compõe os LIs. Estes estudos permitem-nos conhecer à partida o grau de toxicidade dos catiões e aniões usados e compará-los entre si, informações muito relevantes de modo a orientar a síntese de novos LIs de menor toxicidade.

Focando-nos um pouco na medição da actividade microbiana e, conseqüentemente, da toxicidade destes compostos podemos ter vários métodos de detecção e avaliação da mesma. O sistema mais comum de avaliação da toxicidade de um composto consiste na determinação da concentração mínima inibitória (CIM) a qual pode ser determinada por dois métodos mais comuns:

- Método das diluições sucessivas;
- Método da difusão em ágar ^{57,58,59}.

O primeiro consiste na preparação de soluções constituídas por um meio de cultura (mínimo) e diferentes concentrações (diluições) do composto a testar. Cada uma destas soluções é inoculada durante um determinado tempo com o microorganismo. O crescimento deste pode ser avaliado de duas formas, pela determinação da absorvância de cada solução e/ou visualização da turbidez das soluções. Neste caso a concentração mínima que inibe o crescimento do alvo biológico é aquela na qual já não se observa crescimento, ou seja, aquela em que não ocorre aumento de absorvância em relação à medição anterior e/ou onde não se observa turbidez na solução ^{57,58,59}.

O segundo método mencionado consiste na impregnação de um disco com o composto a testar que é inserido numa Placa de Petri a qual inclui o meio de cultura sólido (rico) e o microorganismo previamente inoculado. Esta placa é colocada em incubação durante a qual se forma, ou não, um halo de inibição de crescimento microbiano em relação ao disco inicial (Figura I.9). Caso este não se forme, então é porque não existe qualquer tipo de toxicidade deste composto para com o microorganismo. Se, pelo contrário, este halo surgir significa que o produto com o qual o disco foi impregnado é tóxico para o alvo biológico. O diâmetro do halo é medido e permite-nos retirar conclusões sobre a maior ou menor toxicidade do composto. Este método é usado maioritariamente na determinação do efeito que um antibiótico tem em relação a um agente patogénico ^{57,58,59}.

Quanto aos alvos biológicos usados nestes ensaios, incluem enzimas, bactérias, fungos, algas e, mais recentemente, células animais e humanas.

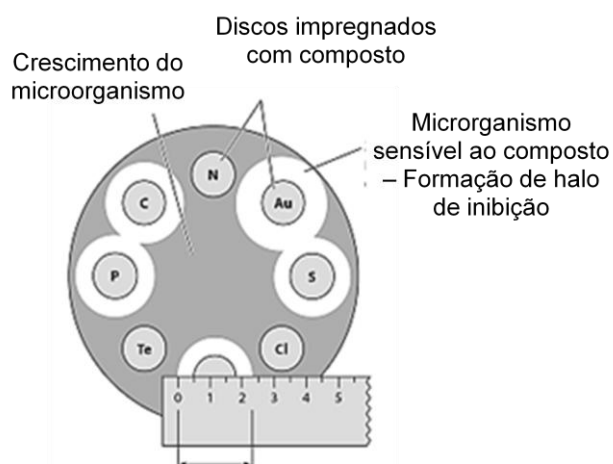


Figura I. 9 – Esquema de teste de sensibilidade de um organismo relativamente a um composto ⁶⁰

I.4.1.1. Estudos em microorganismos

Como referido acima, já foram efectuados ensaios em algumas famílias de líquidos iónicos, em que os mais conhecidos e analisados são baseados no catião imidazólio.

Estes estudos baseiam-se essencialmente no efeito que alterações como o tamanho da cadeia lateral do anel e a presença de grupos éteres e ésteres no catião têm na toxicidade e biodegradabilidade do sal final.

Num estudo publicado na revista *Chemosphere* (2011) é estudado o efeito de alterações na cadeia lateral do catião imidazólio bem como a influência que alguns aniões comuns podem ter na formulação de líquidos iónicos em microorganismos (Figura I.10) ⁶¹.

Foram usados dois tipos de catiões ([MOEMIM]⁺ e [BMIM]⁺) cuja diferença se encontra na presença de um grupo éter na cadeia lateral do anel. O primeiro foi sintetizado com cinco aniões diferentes, tetrafluoroborato, [BF₄]⁻; trifluoroacetato, [CF₃COO]⁻; hexafluorofosfato, [PF₆]⁻; bis(trifluorometanosulfonyl)imida [Tf₂N]⁻ e metanosulfonato, [OMs]⁻; enquanto o segundo catião apenas foi sintetizado com o anião [BF₄]⁻. Estes sais referenciados permitem comparar os catiões por recurso aos líquidos iónicos [BMIM][BF₄] e [MOEMIM][BF₄] e perceber a toxicidade dos aniões por comparação dos Lis [MOEMIM][BF₄], [MOEMIM][CF₃COO], [MOEMIM][PF₆], [MOEMIM][Tf₂N] e [MOEMIM][OMS] ⁶¹.

O estudo foi efectuado numa bactéria (*Clostridium sp*) e os resultados obtidos consistiram, entre outros, na variação de densidade óptica, ou seja, na medição do crescimento bacteriano ao longo do tempo ⁶¹.

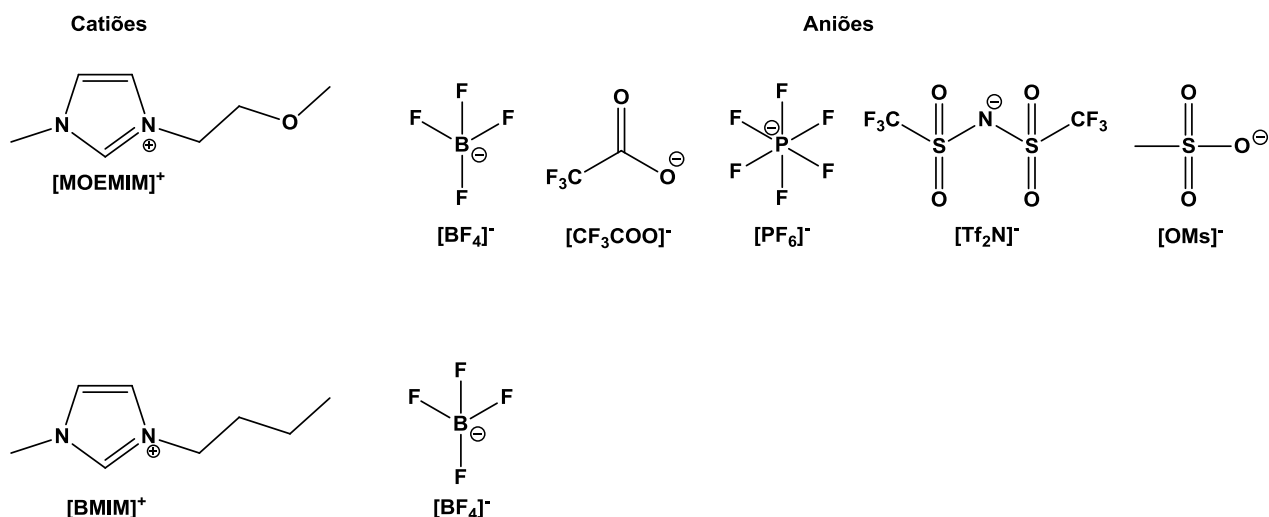


Figura I. 10 - Líquidos iônicos usados no estudo ⁶¹

Numa primeira análise, mantendo o anião constante e alterando o catião foi possível aos autores determinarem qual destas duas estruturas apresentava uma maior toxicidade.

A uma concentração baixa (0.1%) ambos os LIs apresentaram um comportamento semelhante permitindo um crescimento substancial de bactérias. Pelo contrário, quando aumentamos a concentração para 0.5% já é possível retirar conclusões acerca da toxicidade dos catiões: a esta concentração temos um crescimento bacteriano menor na presença do catião [BMIM]⁺ (Figura I.11 (a)) do que no [MOEMIM]⁺ (Figura I.11 (b)). Neste último, a esta concentração, não existe crescimento bacteriano. A uma concentração de 1% ambos os LIs inibem por completo o crescimento das bactérias ⁶¹.

Com base nestes resultados pode afirmar-se que a presença do grupo éter reduz a toxicidade do catião ⁶¹.

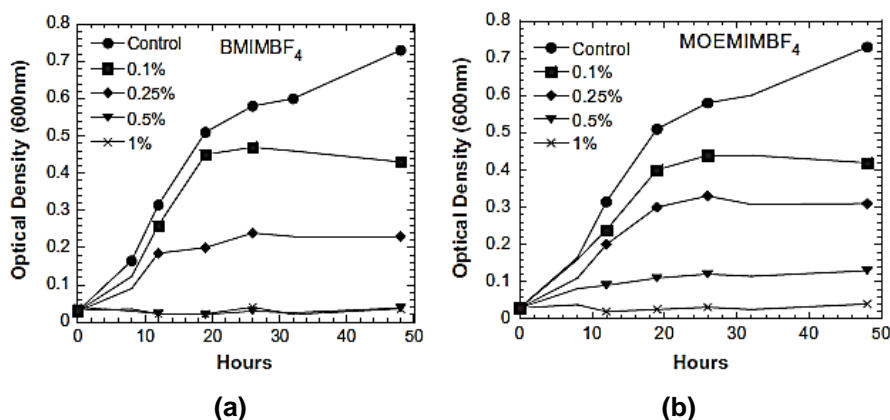


Figura I. 11 – Efeito dos líquidos iônicos BMIMBF₄ e MOEMIMBF₄ no crescimento da bactéria *Clostridium sp* ⁶¹

Quanto aos aniões, como referido anteriormente, mantiveram o catião comum e variaram o tipo de anião. Estes apresentaram também resultados conclusivos quanto à sua toxicidade (Figura I.12) ⁶¹.

Comparando apenas a concentração mais baixa (0.1%) já é possível retirar conclusões acerca de cada anião testado. O que apresenta uma maior inibição de crescimento bacteriano, sendo por isso o mais tóxico, é o anião $[PF_6]^-$ (e) seguido do anião $[Tf_2N]^-$ (d). Pelo contrário, o que apresenta um comportamento bastante favorável para as bactérias é o anião $[OMs]^-$ (b) ⁶¹.

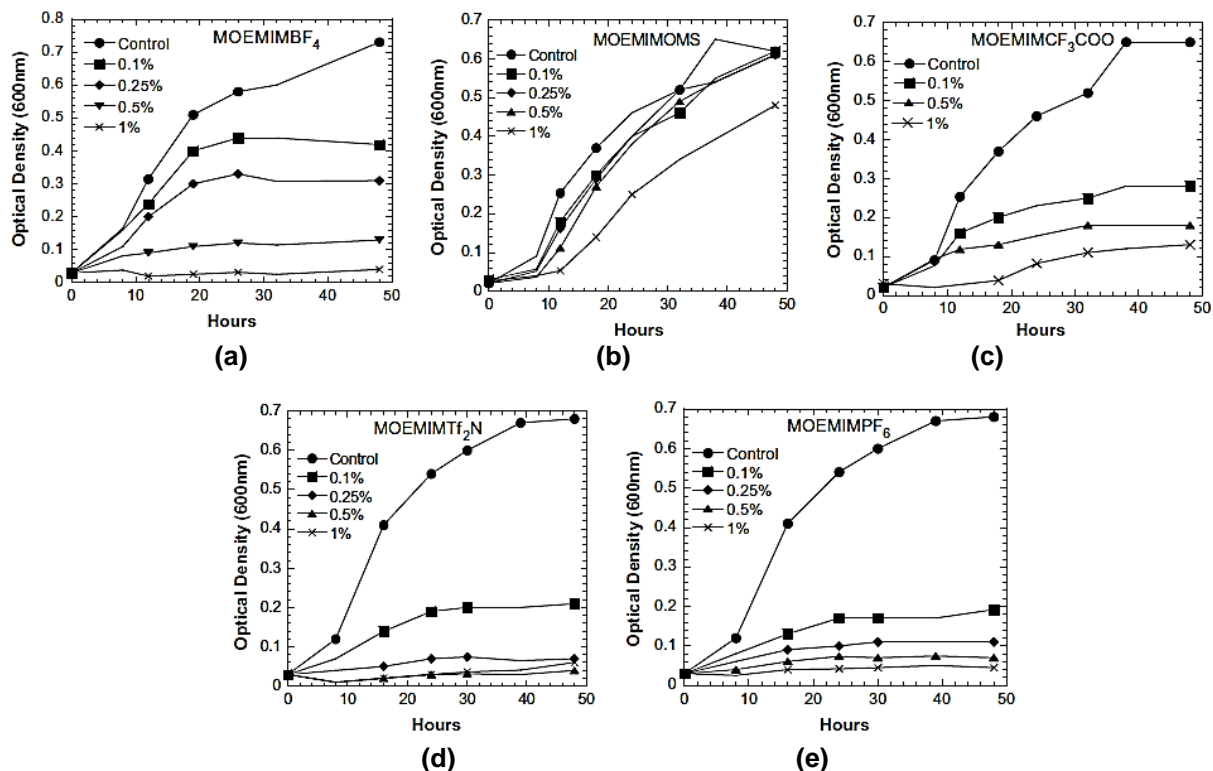


Figura I. 12- Efeito de alguns aniões no crescimento da bactéria *Clostridium sp* ⁶¹

Assim, os resultados obtidos neste estudo apontam para uma diminuição da toxicidade em função da presença de átomos de oxigênio ⁶¹.

Estes resultados são suportados em outros estudos efectuados com esta família de líquidos iónicos já publicados na literatura ^{56,62,63}.

Todavia, no presente trabalho é de maior relevância os estudos efectuados com a família de catiões do tipo amónio.

Num outro estudo publicado na *Chemosphere* (2011), foi determinado o efeito de mudanças estruturais de líquidos iónicos baseados na unidade amónio preparados segundo o esquema da Figura I.13 ⁶⁴.

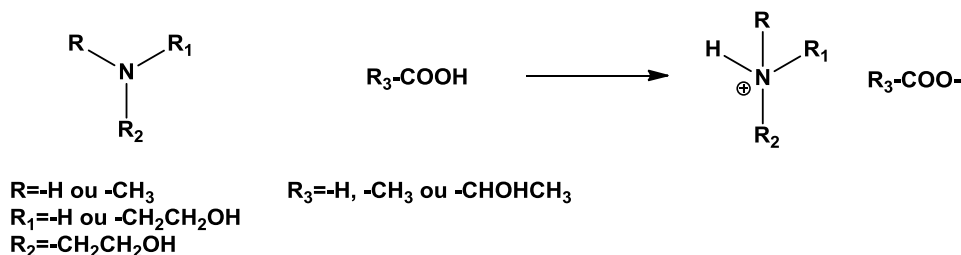


Figura I. 13 - Esquema de síntese dos líquidos iónicos baseados numa unidade amónio ⁶⁴

Os testes foram feitos segundo o método de difusão em ágar tendo sido observada a formação, ou não de halos de inibição. Os microorganismos seleccionados consistiram em 5 bactérias: duas gram positivas (*Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes*) e três gram negativas (*Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae* e *Klebsiella pneumonia*)⁶⁴.

Na Figura I.14 pode ver-se dois exemplos de placas obtidas neste estudo. Em qualquer uma das placas são visíveis dois cenários: (a) ocorrência de formação de um halo de inibição e (b) inexistência de zona de inibição de crescimento bacteriano⁶⁴.

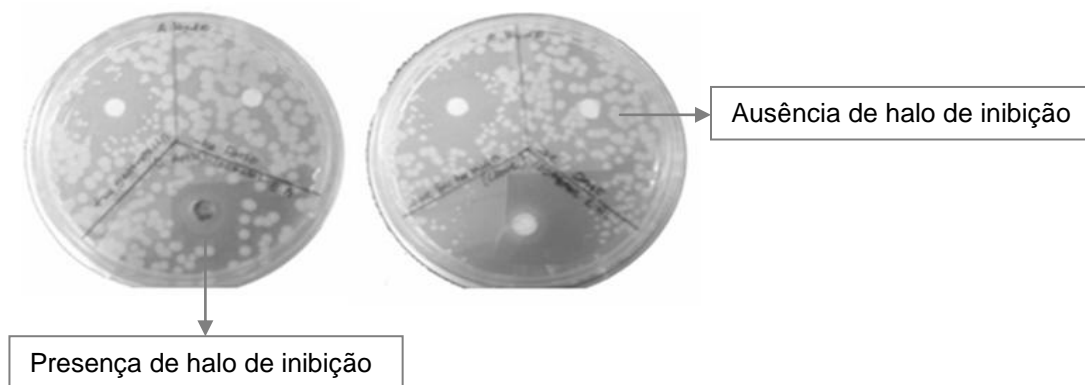


Figura I. 14 – Exemplo de crescimento bacteriano obtido para alguns compostos estudados⁶⁴

Os autores seleccionaram de entre um conjunto de 8 sais orgânicos, cinco deles que contenham catiões do tipo amónio (Figura I.15) para permitir uma análise pormenorizada do seu efeito tóxico. Os resultados dos diâmetros obtidos são apresentados na Figura I.16 e permitem-nos analisar os casos mais importantes e relevantes para este trabalho⁶⁴.

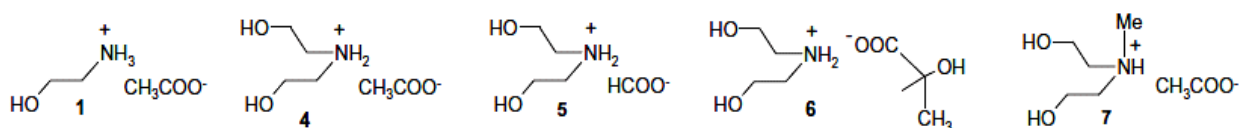


Figura I. 15 - Líquidos iónicos baseados na unidade amónio seleccionados⁶⁴

Inhibition zones (in mm) for the synthesized LIs^a.

Antibiotic/ionic liquid	Concentration (% v/v)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
Gentamicin	20	10	21	20	10	20
IL 1	1	-	-	-	-	-
	10	-	7	-	-	-
	20	-	11	-	-	-
IL 4	1	-	-	-	-	-
	10	-	12	10	-	-
	20	-	14	14	-	-
IL 5	1	-	-	-	-	-
	10	-	7	-	-	-
	20	-	11	-	-	-
IL 6	1	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-
	20	-	7	-	-	-
IL 7	1	-	-	-	-	-
	10	-	13	13	8	16
	20	-	17	16	9	18

^a Absence of a number indicates that no inhibition zone was detected.

Figura I. 16 - Resultados obtidos para os líquidos iónicos seleccionados⁶⁴

Observando apenas os resultados obtidos para os produtos seleccionados e centrando-nos apenas para duas bactérias (*Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumonia* as quais se apresentam como a mais e menos afectadas pela presença de líquidos iónicos, respectivamente)⁶⁴.

Os valores obtidos para a bactéria *Klebsiella pneumonia* não apresentam formação de halo de inibição para qualquer composto testado o que significa que nenhum destes LIs é tóxico para este microorganismo⁶⁴.

Quando analisamos os resultados obtidos para a bactéria *Staphylococcus aureus* os resultados são completamente diferentes. Comparando os compostos 1 e 4 é possível perceber que o que os distingue é a presença de um grupo etanol. Uma vez que o anião é igual nestes casos será possível concluir a toxicidade de cada catião utilizado (permite perceber se a presença de um grupo álcool aumenta ou diminui a toxicidade de um LI). A uma concentração baixa (1% v/v) nenhum dos dois produtos provoca a formação de halos de inibição, ou seja, a esta concentração não pode ser retirada qualquer conclusão sobre o efeito nocivo destes dois LIs. Contudo se observarmos a concentração mais elevada (20% v/v) já conseguimos ver algum crescimento bacteriano e, conseqüentemente, já é possível concluir sobre a toxicidade dos compostos. Na presença do LI 1 ocorre a formação de um halo com menor diâmetro (11mm) do que em relação ao LI 4 (14mm) provando que a introdução de uma cadeia álcool no composto aumenta a toxicidade do sal de amónio final⁶⁴.

Comparando os compostos 4 e 7 podemos determinar o efeito do aumento da cadeia carbonada na toxicidade do LI. Assim, mais uma vez mantém-se o anião constante nos dois compostos garantindo que a única variável é o aumento da cadeia. Com uma concentração baixa (1% v/v) nenhum dos LIs apresenta toxicidade para a bactéria usada, contudo, quando observamos os resultados para a concentração mais elevada, pode afirmar-se que há um aumento de toxicidade directamente proporcional ao aumento do número de carbonos com formação de halos de inibição de 14mm (LI 4) e 17mm (LI 7) de diâmetro⁶⁴.

Por fim, se for efectuada a comparação entre os LI 4, 5 e 6 é perceptível que a única coisa que os distingue é o tipo de anião seleccionado. Assim, é possível nestes testes fazer variar apenas o

anião, mantendo o catião constante e determinando a toxicidade do ião de carga negativa. Os aniões usados neste estudo da literatura foram o acetato, formato e lactato. Mais uma vez a baixas concentrações não há formação de halos de inibição, no entanto, a uma concentração mais elevada temos a formação de um halo de inibição maior em diâmetro para o anião acetato (14mm)⁶⁴.

I.4.1.2. Estudos em células humanas

Mais recentemente, sabendo que cada vez mais os líquidos iônicos são aplicados na indústria, é importante efectuar estudos não só em microorganismos mas também em células humanas. Os microorganismos dão-nos um conhecimento mais aprofundado sobre a toxicidade de um composto relativamente ao meio ambiente, enquanto as células humanas permitem-nos perceber os efeitos que determinado produto pode ter na saúde humana. Dentro destes estudos são, normalmente, usadas células tumorais verificando-se o efeito que os compostos alvo têm sobre as mesmas⁶⁵.

Num estudo efectuado em células humanas cancerígenas (cólón, CaCo-2) foram testadas seis famílias de líquidos iônicos baseadas nos catiões de imidazólio, guanidínio, amónio, fosfónio, piridínio e pirrolidínio – Figura I.17). Os aniões, dado que provaram ser um factor que influencia a toxicidade do composto como um todo, foram também avaliados pelos autores deste estudo (Figura I.18)⁶⁵.

Os resultados basearam-se na determinação dos valores de EC₅₀ que nos indica a concentração de composto necessária para reduzir em 50% da viabilidade celular⁶⁵.

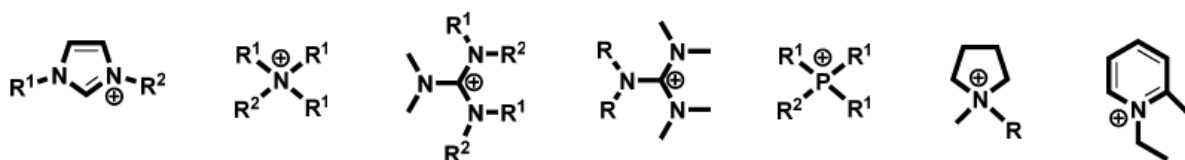


Figura I. 17 - Estrutura das famílias de catiões dos líquidos iônicos estudados⁶⁵

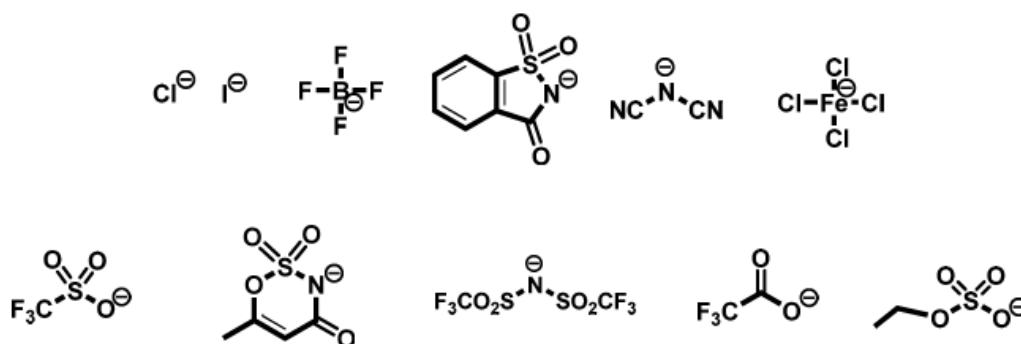


Figura I. 18 - Aniões usados na síntese dos líquidos iônicos estudados⁶⁵

Algumas das conclusões retiradas deste estudo coincidem com outras já referenciadas. Verifica-se um aumento de toxicidade do LI quando existem cadeias alquílicas maiores, uma redução

quando possuem na sua constituição grupos éteres e ácidos carboxílicos. Quanto aos aniões, os que apresentaram maior toxicidade foram aqueles que continham anião $[Tf_2N]^-$ ⁶⁵.

I.5. Fungos

Os fungos são seres eucariontes, heterotróficos e constituem um dos cinco reinos existentes na classificação dos seres vivos ^{66,67}.

Estes organismos podem apresentar duas morfologias distintas:

- Unicelular, onde se podem incluir as leveduras (seres que apresentam uma forma esférica, oval ou elíptica) ou;

- Multicelular, onde se incluem os fungos filamentosos ^{60,67}.

O corpo dos fungos multicelulares consiste em filamentos denominados de hifas que contêm o material celular do fungo e podem existir sob duas formas (Figura I.19 (a)). As mais comuns são constituídas por várias unidades celulares uninucleadas que resultam da presença de septos (paredes transversais) na sua estrutura. A estas dá-se o nome de hifas septadas. Os septos separam as diferentes unidades que constituem as hifas, contudo, possuem um pequeno poro que permite a partilha do protoplasma. Por outro lado existem, embora com menor frequência, hifas que não apresentam septos evidenciando uma única célula contínua e polinucleada. Estas são denominadas de hifas cenocíticas ^{67,68}.

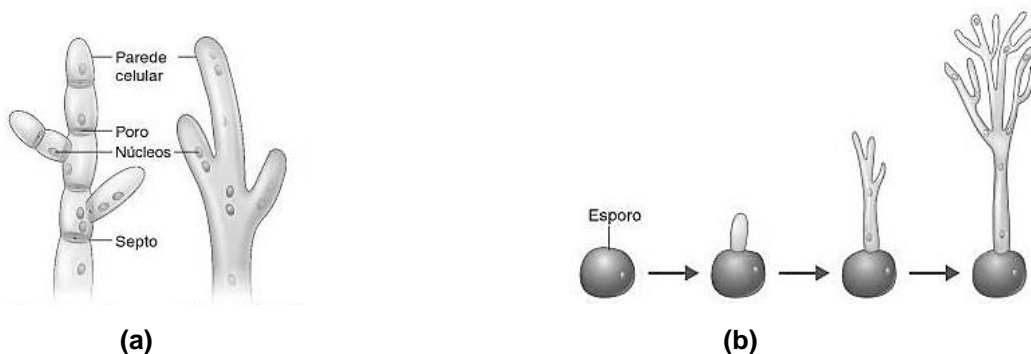


Figura I. 19 – (a) Tipos de hifas que compõem os fungos filamentosos: hifas septadas e cenocíticas, respectivamente; (b) Crescimento das hifas por alongamento ⁶⁷

O crescimento das hifas ocorre apenas nas extremidades (por alongamento). Assim, durante o crescimento do fungo, a massa citoplasmática prolonga as hifas fluindo para as extremidades das mesmas e formando novas unidades (Figura I.19 (b)). Quando ocorre uma quebra de algum segmento de uma hifa, este pode alongar-se e crescer formando uma nova hifa através dos mesmos mecanismos da hifa que lhe deu origem. À proliferação de hifas, por alargamento das pontas ou por ramificação, chama-se micélio. Quando este se desenvolve, pode chegar a formar grandes corpos frutíferos, como os cogumelos ^{67,68}.

Quanto aos mecanismos de reprodução, os fungos apresentam duas formas de proliferação incluindo ambas a formação de esporos. A forma menos comum é a sexuada que resulta da fusão entre duas linhagens apresentando o novo fungo as características de ambas as linhagens que lhe deram origem. A reprodução assexuada, forma mais comum de reprodução em fungos em

laboratório, consiste na formação de um esporo assexual que se separa da sua célula parental, germinando e formando ele próprio um novo fungo geneticamente idêntico ao que lhe deu origem. Este tipo de reprodução ocorre então por mitose e consequente divisão celular não ocorrendo fusão de células ⁶⁷.

Quanto à classificação dos fungos é efectuada essencialmente com base nas características das estruturas reprodutivas que possuem. Segundo a classificação definida durante o ano de 2007, os fungos podem actualmente ser divididos em sete filios: *Microsporidia*, *Chytridiomycota*, *Blastocladiomycota*, *Neocallimastigomycota*, *Glomeromycota*, *Ascomycota* e *Basidiomycota*. Esta classificação foi encontrada através do estudo conjunto de vários micologistas sobre a taxonomia dos fungos ⁶⁹.

I.5.1 – *Aspergillus nidulans*

A escolha do fungo usado neste trabalho recaiu sobre uma espécie de fungos que se incluem no género *Aspergillus*, filo *Ascomycota* (Figura I.20) ^{66,70,71}.



Figura I. 20 - Classificação científica da espécie de fungos *Aspergillus nidulans*

O seu predomínio no meio ambiente, facilidade de proliferação em meio laboratorial, ciclo de vida curto e importância económica garantiram um elevado interesse de vários cientistas nestes microorganismos ⁷¹.

Os fungos deste género, além de produzirem numerosas enzimas extracelulares e ácidos orgânicos, produzem também metabolitos secundários de elevada importância na área da biotecnologia. Para além disto estão ainda envolvidos em muitos processos industriais que incluem enzimas, matérias-primas químicas e produtos de alimentação ⁷¹.

Dentro deste género podemos encontrar muitas espécies como *A. candidus*, *A. clavatus*, *A. fumigatus*, *A. oryzae*, *A. penicilloides*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. nidulans*. Esta última espécie referida foi a escolhida para realizar este trabalho uma vez que tem desempenhado um papel muito importante

no estudo dos seres eucariontes. Nas últimas décadas tem sido usada como organismo modelo em estudos biológicos focados em temas como a recombinação, reparação de DNA, controlo do ciclo celular, metabolismo, entre outros^{72,73,74}.

Capítulo II

- Resultados, Discussão e Conclusões -

II.1. Objectivo

O objectivo deste trabalho insere-se na síntese e caracterização de novos líquidos iónicos (LIs) baseados em sais de amónio biocompatíveis. Para a preparação destes LIs baseados em catiões amónio utilizaram-se aminas de baixo custo e reduzida toxicidade, as quais foram alquiladas por halogenetos de alquilo apropriados ou por dietilsulfato (Figura II.1).

Os catiões amónio preparados foram posteriormente combinados com aniões seleccionados tais como docusato, gluconato, dicianamida, sacarina e Bis(trifluorometanosulfonyl)imida através de reacções de troca iónica ou de neutralização ácido-base (Figura II.2).

Os novos LIs foram caracterizados por RMN (^1H , ^{13}C e ^{19}F) e FTIR de modo a comprovar as estruturas pretendidas e em seguida algumas propriedades físico-químicas (solubilidade), térmicas (estado físico, temperaturas de fusão e decomposição) e biológicas (actividade antifúngica) foram avaliadas em comparação com sais baseados no catião colina.

Os resultados deste trabalho serão divididos em duas secções distintas: a) síntese dos líquidos iónicos biocompatíveis (subdividido entre as quaternizações das aminas e as trocas iónicas efectuadas com os catiões produzidos), b) estudos da actividade biológica de alguns dos LIs sintetizados.

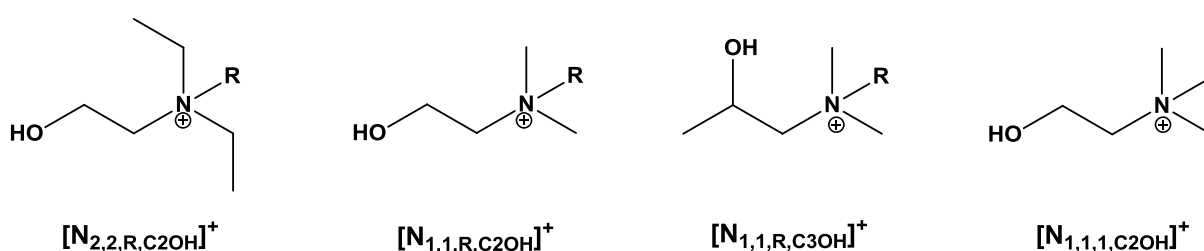


Figura II. 1 - Estrutura geral dos catiões obtidos pela quaternização das aminas seleccionadas

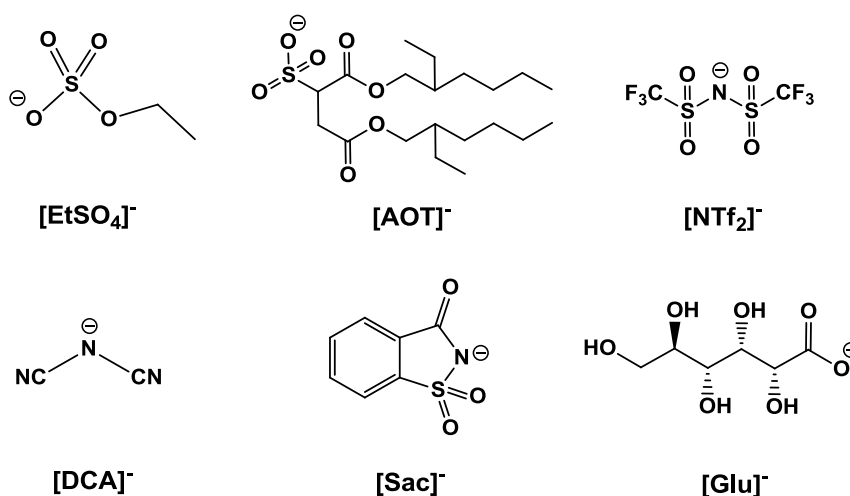


Figura II. 2 - Estrutura dos aniões seleccionados para as reacções de troca iónica ou neutralização ácido-base

II.2. Síntese de líquidos iónicos

As aminas são compostos orgânicos polares devido à elevada electronegatividade do átomo de azoto em relação aos átomos de carbono e de hidrogénio. Na presença de electrófilos, estes compostos apresentam a capacidade de actuarem como nucleófilos partilhando o seu par de electrões não ligantes e permitindo a formação de uma nova ligação. Assim, a amina é convertida num ião amónio, com carga positiva no átomo de azoto (Figura II.3).

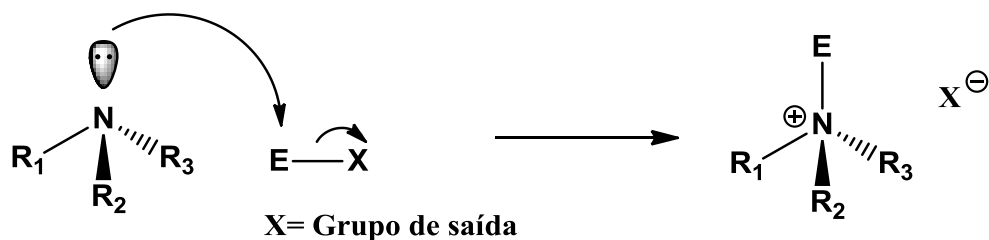


Figura II. 3 – Esquema do ataque nucleófilo de uma amina a um electrófilo com formação de um ião amónio

Esta reacção de alquilação ou quaternização é a base da formação dos catiões que serão produzidos neste trabalho e usados, posteriormente, em reacções de trocas iónicas.

A basicidade das aminas é também um factor importante uma vez que influencia a sua reactividade, sabendo-se que quanto maior o seu grau de substituição, mais básica é a amina e, conseqüentemente, mais reactiva esta se torna.

Durante este trabalho considerou-se relevante a reactividade dos compostos seleccionando-se aminas terciárias e agentes alquilantes do tipo brometo de alquilo.

Numa fase sintética inicial optimizaram-se as condições reaccionais do processo de alquilação da unidade N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina na presença de bromo-etano através da variação do solvente orgânico, temperatura reaccional e tempo de reacção.

Deste modo, foram testados três solventes orgânicos (*n*-hexano, etanol e acetonitrilo) em refluxo (68, 78 e 82°C, respectivamente) com dois tempos de reacção diferentes (24h e 48h).

Em termos de eficiência da reacção e de modo a utilizar-se um processo mais sustentável escolheu-se o etanol como solvente menos tóxico preferencial para as sínteses (a toxicidade do etanol pode ser comparada com outros solventes orgânicos comuns na Figura II.4).

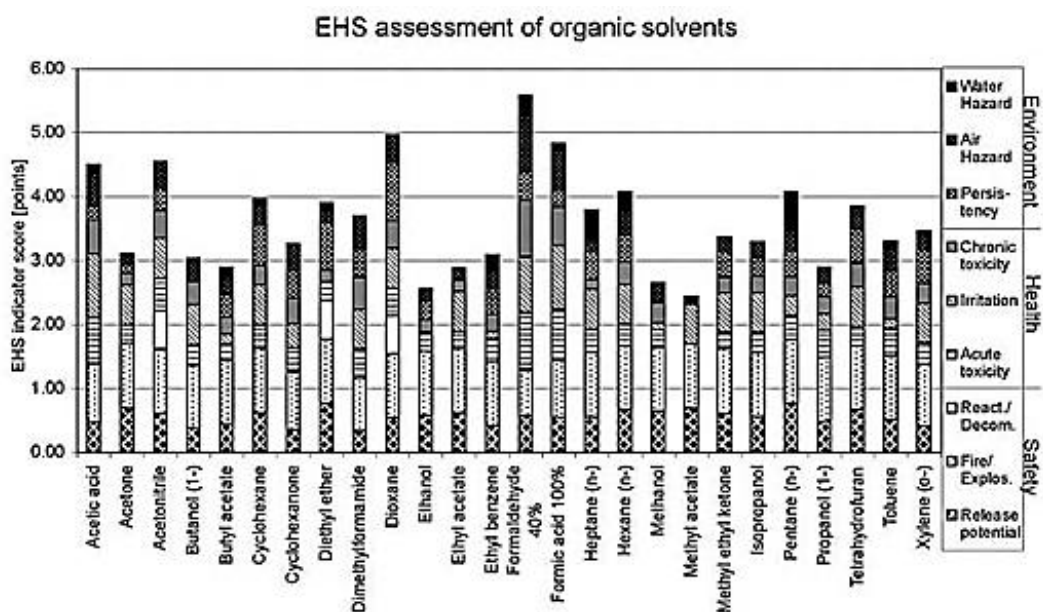


Figura II. 4 - Resultados da avaliação do impacto ambiental, saúde e segurança de 26 solventes comuns

As alquilações foram realizadas segundo o esquema reaccional apresentado na Figura II.5 e os resultados obtidos durante esta fase de optimização encontram-se sumarizados na Tabela II.1.

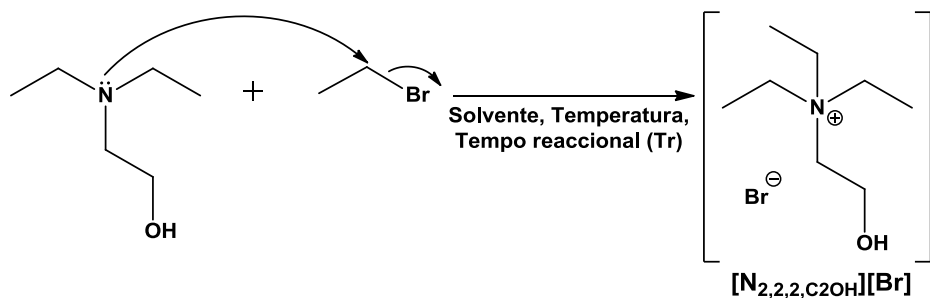


Figura II. 5 - Esquema reaccional da síntese do composto Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxiétil)amónio

Tabela II. 1 - Resultados da optimização da síntese de Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxiétil)amónio

Entrada	Solvente	Temperatura	t (h)	η (%)	Pureza (%) ^a
1	<i>n</i> -Hexano	68 °C (Refluxo)	24	< 1	-
2	<i>n</i> -Hexano	68 °C (Refluxo)	48	1	-
3	Etanol	78 °C (Refluxo)	24	42	>99
4	Etanol	78 °C (Refluxo)	48	74	>99
5	Acetonitrilo	82 °C (Refluxo)	24	32	98
6	Acetonitrilo	82 °C (Refluxo)	48	67	96

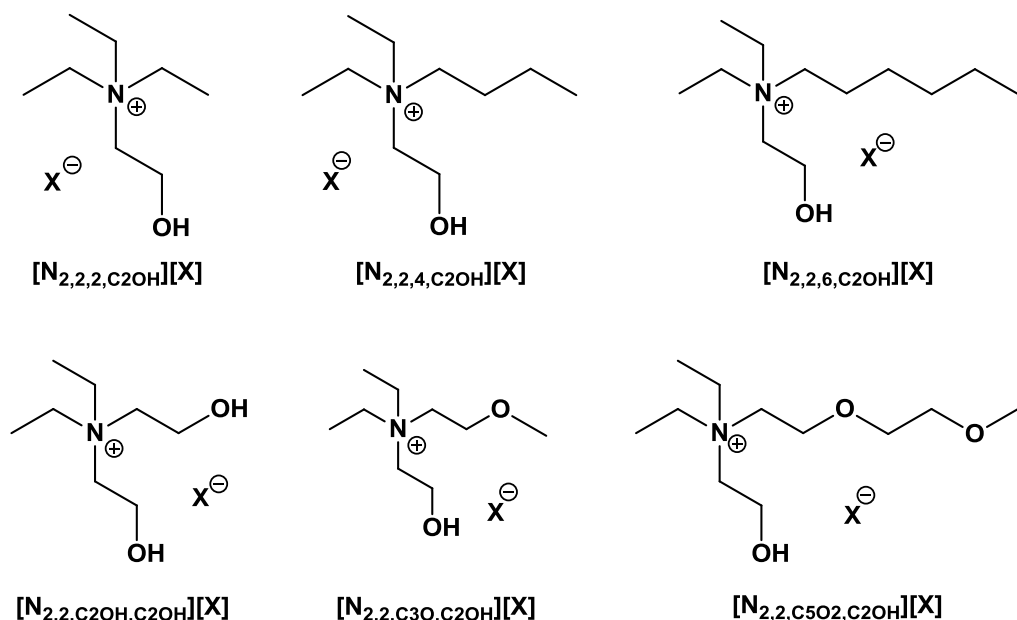
^a Pureza relativa determinada em termos de análise de RMN de protão.

Na prática, o solvente *n*-hexano não funcionou para o processo de alquilação com rendimentos vestigiais após 24h ou 48h de reacção.

Os rendimentos obtidos com acetonitrilo e etanol após 48h de reacção foram moderados a elevados (67-74%) permitindo a obtenção do sal de [N_{2,2,2,C2OH}][Br] com elevado grau de pureza. Assim, como já referido anteriormente escolheu-se o etanol como solvente preferencial para as diferentes reacções de alquilação efectuadas do decurso deste trabalho.

II.3.1. Quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina

Uma vez optimizado o processo de alquilação, partimos para a síntese de novos catiões baseados na unidade N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina. Foram usados diferentes halogenetos de alquilo (RX) em especial baseados no aumento da cadeia alquílica (R=*n*-etil, *n*-butil e *n*-hexil), na introdução de uma segunda unidade etanol ou por introdução de um grupo éter na cadeia como sumarizado na figura seguinte.



X=Br⁻,Cl⁻

Figura II. 6 - Estrutura dos produtos obtidos pela quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina

A N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina foi alquilada com seis tipos de halogenetos de alquilo estando os resultados obtidos indicados na Tabela II.2.

Tabela II. 2 - Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina.

Entrada	R	X	η (%) ^b	Estado Físico	Pureza (%) ^c	Tf / Td (°C)
1	<i>n</i> -Etil	Br	74	Sólido Branco	>99	- / 218
2	<i>n</i> -Etil ^a	Br	93	Sólido Branco	>98	- / 221
3	<i>n</i> -Butil	Cl	n.r.	-	-	- / -
4	<i>n</i> -Butil	Br	61	Sólido amarelo	99	88-90 / -
5	<i>n</i> -Hexil	Br	75	Líquido castanho	-	- / -
6	<i>n</i> -Hexil	Br	53	Sólido castanho	93	52-55 / -
7	<i>n</i> -Etanol	Cl	n.r.	-	-	- / -
8	<i>n</i> -Etanol	Br	91	Sólido castanho	85	200.1-204 / -
9	<i>n</i> -Etanol ^a	Br	90	Sólido castanho	94	198-200 / -
10	<i>n</i> -Metoxietil	Cl	n.r.	-	-	- / -
11	<i>n</i> -Metoxietil	Cl ^d	n.r.	-	-	- / -
12	<i>n</i> -Metoxietoxietil	Cl ^d	23	Líquido castanho	98	- / -
13	<i>n</i> -Etil	OSO ₃ Et	71	Líquido amarelo	96	- / -
14	<i>n</i> -Etil ^a	OSO ₃ Et	76	Líquido amarelo	>98	- / -

^a Síntese efectuada em maior escala;

^b n.r. indica que não ocorreu reacção;

^c Pureza relativa determinada em termos de análise de RMN de prótão;

^d Reacção efectuada na presença de iodeto de potássio.

Utilizando-se etanol em refluxo e 48h de tempo de reacção como condições reaccionais optimizadas foi possível obter os produtos pretendidos com rendimentos moderados a elevados (53-93%). A excepção foi o caso da reacção com 1-cloro-2-(2-metoxietoxi)etano em que o rendimento obtido foi relativamente inferior (23%) devido a menor reactividade do agente alquilante com cloro.

Foi verificado que as reacções entre a amina referida e os cloretos de alquilo 1-cloro-butano e 2-cloro-etanol não resultaram nos produtos pretendidos. Este facto poderá estar relacionado com a natureza pouco reactiva do átomo de cloro, relativamente ao bromo, bem como pelo impedimento estereoquímico que a amina apresenta devido à presença de dois grupos etilo. Assim, estas reacções foram repetidas com o respectivo brometo de alquilo.

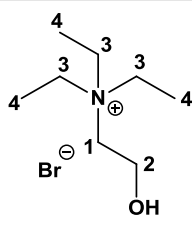
A reacção com o 2-bromo-etanol foi ainda repetida em escala maior obtendo-se um elevado rendimento (90%) com uma pureza relativa elevada (94%). Verificou-se que estas reacções de quaternização apresentam uma boa relação entre a quantidade de reagente requerida e o produto obtido, quer em grande escala ou não.

A alquilação com recurso ao 1-cloro-2-metoxietano foi também realizada em duplicado. Em ambos os casos foi usado o cloreto de alquilo, tal como referido acima, contudo, as reacções foram realizadas em condições ligeiramente diferentes. A segunda foi executada na presença de iodeto de

potássio com o objectivo de criar uma competição entre os átomos de cloro e iodo. No entanto, esta reacção não resultou no produto esperado.

Após obtenção com elevado grau de pureza dos sais de brometo baseados na unidade N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina foi possível caracterizá-los por técnicas espectroscópicas de infravermelho (FTIR) e de $^1\text{HRMN}$ de modo a comprovar as estruturas pretendidas. A identificação detalhada dos principais dados obtidos por RMN e FTIR estão sumarizadas na Tabela II.3 para o caso do sal $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Br}]$.

Tabela II. 3 - Caracterização espectroscópica do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio, derivado da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina

Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamónio		
Estrutura	Descrição do espectro de $^1\text{HRMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ / cm^{-1}
	3.94 (m, 2H, H_2)	3434 (l, O-H)
	3.44 (q, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4}=7.3$ Hz, 6H, H_3)	3000 (f, C-H_{alif})
	3.41 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=2.4$ Hz, 2H, H_1)	1478 (m, C-H_{alif})
	1.31 (tt, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{N}}=1.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.2$ Hz, 9H, H_4)	1405 (f, C-H_{term})
		1166 (f, C-O)
$[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Br}]$.		1085-1025 (m, C-N)

Na análise ao espectro de infravermelho do $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Br}]$ observou-se: uma banda larga a 3434cm^{-1} e uma banda de fraca absorção a 1166cm^{-1} relativa às frequências de vibração das ligações O-H e C-O características dos álcoois; uma banda correspondente à média absorção do estiramento da ligação C-N das aminas a $1085-1025\text{cm}^{-1}$; o espectro apresenta também bandas correspondentes a vibrações dos estiramentos CH (Csp^3), CH_2 e CH_3 , 3000 , 1478 e 1405cm^{-1} , respectivamente. É visível, portanto, a presença de uma amina, grupos alquílicos e um álcool, no entanto, apenas a análise por RMN nos permite concluir sobre a eficiência da quaternização do reagente inicial uma vez que as bandas presentes no FTIR são comuns entre a amina e o sal de amónio produzido.

Analisando o espectro de RMN de protão (Figura II.7) podemos identificar um sinal correspondente aos protões dos grupos metilo terminais do ião amónio a 1.31ppm ; um sinal a 3.41ppm com multiplicidade de tripleto com integração para 2 protões CH_2 do grupo etanol seguido de um quarteto com integração para 6 protões correspondentes aos CH_2 dos grupos *n*-etilo; e, por fim, um sinal que indica a presença dos protões CH_2 que estão ligados ao carbono adjacente ao álcool e que surgem com uma multiplicidade de multipletto a 3.94ppm devido à proximidade do grupo hidroxilo. Este grupo, devido ao uso de um solvente deuterado prótico (como água ou metanol) que permite a ocorrência de permuta química, não surge no espectro de RMN do composto. Pela observação das integrações obtidas no espectro confirma-se que o produto analisado é de facto o pretendido e que se encontra com elevado grau de pureza relativa.

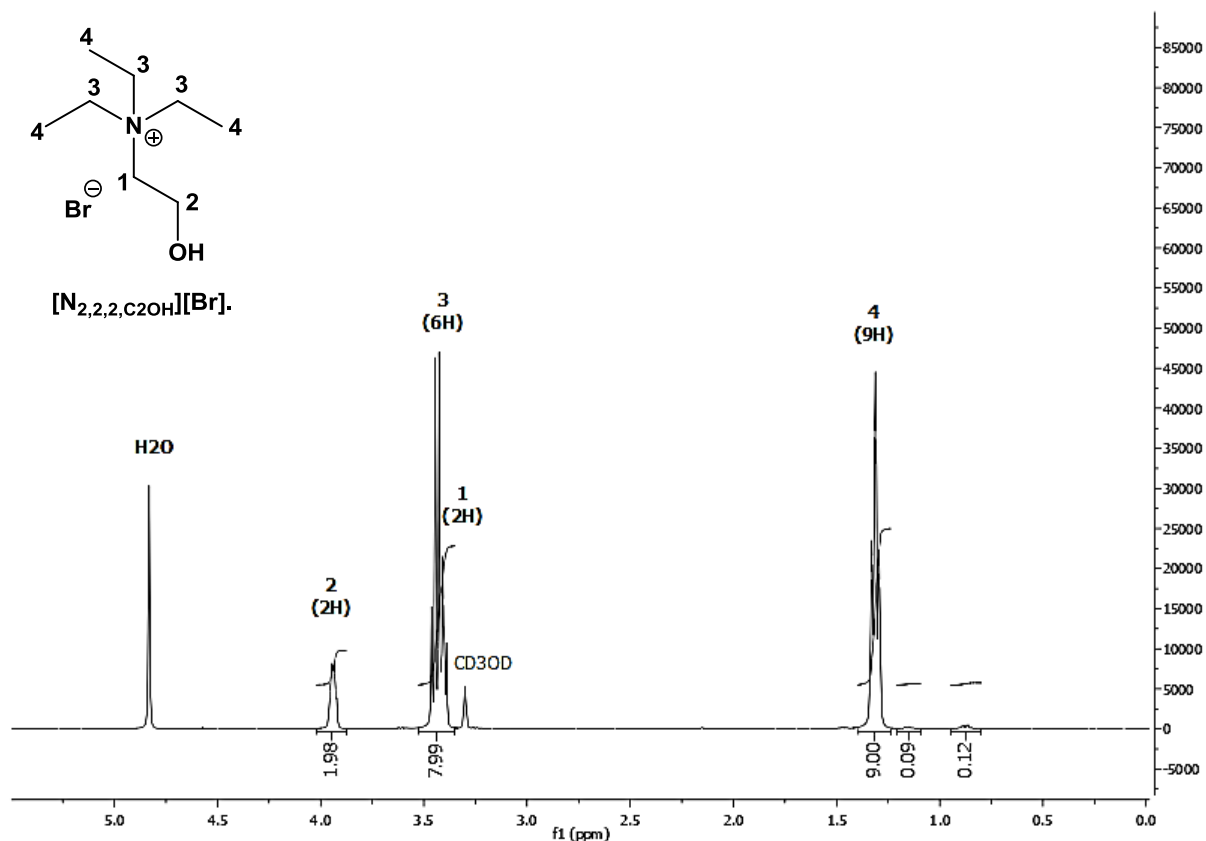


Figura II. 7 - Espectro ^1H RMN (CD_3OD) do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amônio

A purificação dos compostos finais envolveu diversas lavagens com éter dietílico e *n*-hexano de modo a extrair algum material de partida e impurezas que possam existir. Após as lavagens os sais obtidos foram secos na linha de vácuo com aquecimento (até 100°C) de modo a eliminar todos os solventes residuais.

A síntese entre a N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina e o bromo-etano foi ainda, à semelhança de outras reacções, reproduzida em escala maior obtendo-se o produto esperado com um rendimento bastante elevado (93%) e com elevado grau de pureza relativa (segundo o espectro de $^1\text{HRMN}$).

De seguida, e tendo por objectivo sintetizar líquidos iónicos biocompatíveis, torna-se importante estudar os produtos obtidos quanto ao seu ponto de fusão quando estes apresentam uma estrutura sólida. Desta forma podemos não só conhecer a estabilidade do composto em relação à temperatura mas também concluir sobre a sua inclusão ou não nesta classe de sais.

O produto $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Br}]$ apresentou uma decomposição a 218°C antes de visualização da fusão. No caso dos outros sais obtidos com cadeia alquílica (*n*-butil e *n*-hexil) o respectivo ponto de fusão diminui consideravelmente para temperaturas inferiores a 100°C , podendo classificar-se ambos os sais de brometo na definição de líquidos iónicos. A introdução de uma segunda unidade álcool não permite baixar o ponto de fusão contrariamente ao observado no caso da unidade metoxietoxietano que se obteve como líquido à temperatura ambiente (RTIL).

Para além destas alquilações foi também testada uma reacção de quaternização utilizando dietilsulfato como um reagente alternativo que permite a obtenção do sal com anião etilsulfato. O composto $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{EtSO}_4]$ foi sintetizado segundo o esquema reaccional proposto na Figura II.8.

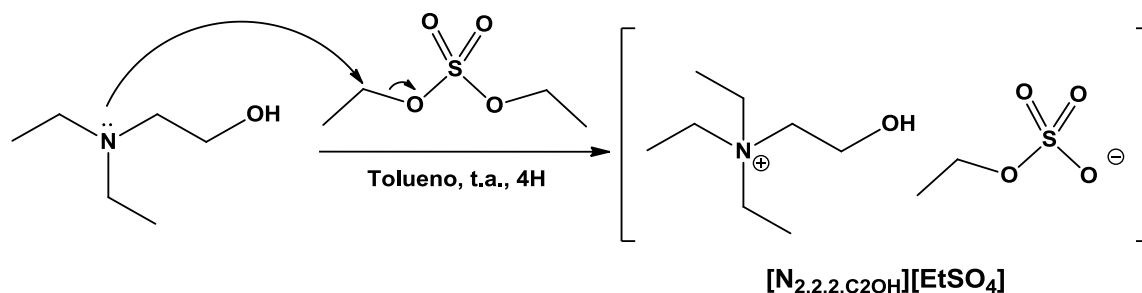


Figura II. 8 - Esquema reaccional da quaternização da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina pelo dietilsulfato

Esta é uma reacção relativamente rápida uma vez que fica completa em 4 horas. A caracterização do produto [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄] obtido foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho e de ¹HRMN e os resultados são apresentados na Tabela II.4.

Tabela II. 4 - Caracterização espectroscópica do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio, derivado da N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina

Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietyl)amónio		
Estrutura	Descrição do espectro de ¹HRMN (400MHz, D₂O) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (NaCl) ν̄ / cm⁻¹
<p>[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄]</p>	<p>4.01 (m, 2H, H_a)</p> <p>3.88 (m, 2H, H₂)</p> <p>3.27 (q, ³J_{H1-H2, H3-H4}=7.2 Hz, 8H, H₁ e H₃)</p> <p>1.20 (q, ³J_{H4-H3, Hb-Ha}=6.8 Hz, 12H, H₄ e H_b)</p>	<p>3456 (l, C-OH)</p> <p>2995-2938 (F, C-H_{alif})</p> <p>1488 (F, C-H_{alif})</p> <p>1400 (F, C-H_{term})</p> <p>1263 (F, S=O)</p> <p>1180 (F, C-O)</p> <p>1010 (F, C-N)</p> <p>924 (m, S-O)</p>

Observando as bandas existentes no espectro de infravermelho do produto [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄] podemos observar: uma banda larga a 3456cm⁻¹ e uma banda de forte absorção a 1180cm⁻¹ relativa às frequências de vibração das ligações O-H e C-O, respectivamente; uma banda de forte absorção a 1010cm⁻¹ que corresponde ao estiramento da ligação C-N das aminas; três bandas correspondentes a vibrações dos estiramentos CH (Csp³), CH₂ e CH₃, 2995-2938, 1488 e 1400 cm⁻¹, respectivamente; e, por fim, bandas que resultam do anião etilsulfato introduzidas a 1263 e 924cm⁻¹ e que são características das ligações S=O e S-O, respectivamente. Estas últimas são especialmente importantes pois em conjunto com o RMN de protão permitem confirmar a presença do anião no produto.

No espectro de protão (Figura II.9) pode identificar-se os sinais CH₃ terminais dos grupos etilo e do anião etilsulfato a 1.20ppm com multiplicidade de quarteto; um sinal a 3.27ppm que corresponde aos protões CH₂ alquílicos do catião; um sinal onde podemos identificar os protões que estão ligados

ao carbono adjacente ao álcool que surge com um multipeto a 3.88ppm devido à proximidade do OH; e por fim, surge a 4.01ppm um sinal multipeto resultante dos prótons CH₂ do anião e que permite concluir sobre a quaternização da amina e a proporção catião:anião.

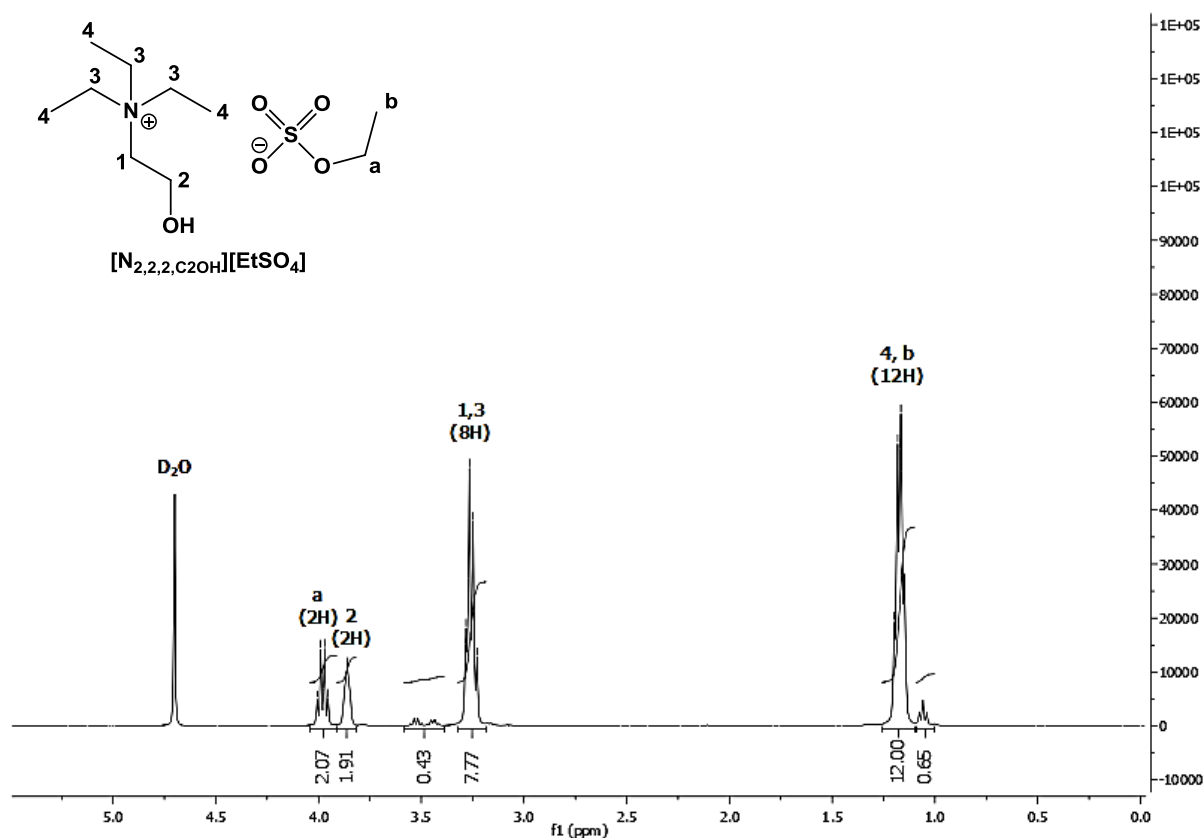


Figura II. 9 - Espectro ¹H RMN (D₂O) do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etilamônio

Confirmada a obtenção do produto [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄] com um rendimento reaccional elevado (71%) e uma pureza relativa de produto de 96% determinou-se que a relação entre o catião e o anião é de 1:1.08 (valor incluído nos 10% de erro).

Esta síntese foi ainda efectuada em escala maior onde foi também obtido o produto expectável com um rendimento de 76% e uma pureza relativa mais elevada que na síntese anterior (>98%).

Nesta reacção ocorre um ataque nucleófilico do par de electrões não ligantes da amina ao electrófilo com saída de um grupo –OSO₃R. Neste caso temos um grupo -OR de grandes dimensões que é expulso quando ocorre o ataque. Este grupo será portanto um bom grupo de saída o que favorece a reacção de quaternização.

Ambos os produtos apresentaram-se sobre a forma de líquido viscoso amarelo classificando-se como RTILs (*Room Temperature Ionic Liquids*; Líquidos Iónicos que se apresentam Líquidos à temperatura ambiente).

II.3.1.1. Reacções de troca iónica baseadas no catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio

Após obtenção do sal $[N_{2,2,2,C2OH}][Br]$, foram efectuadas reacções de troca iónica segundo o esquema reaccional apresentado na Figura II.10 com os sais de sódio ou lítio dos aniões docusato (AOT), Bis(trifluorometanosulfonil)imida (NTf_2) e dicianamida (DCA). Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela II.5.

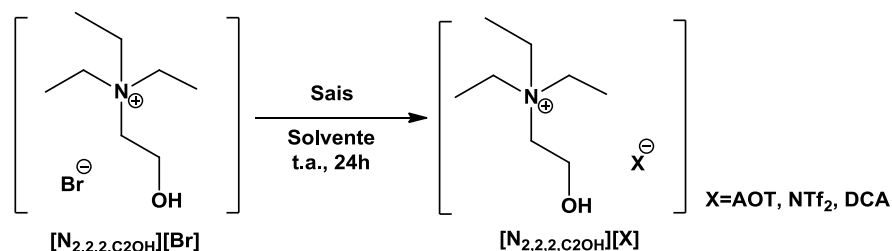


Figura II. 10 – Esquema reaccional das reacções de troca iónica com os sais de docusato, Bis(trifluorometanosulfonil)imida e dicianamida

Tabela II. 5 - Resultados obtidos nas reacções de troca iónica do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio

Entrada	Composto	Solvente	η (%)	Estado físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	$[N_{2,2,2,C2OH}][AOT]$	Etanol	99	Líquido amarelo	-	- / -
2	$[N_{2,2,2,C2OH}][NTf_2]$	H ₂ O	80	Líquido amarelo	>99	- / -
3	$[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]$	Etanol	12	Sólido amarelo	-	- / -
4	$[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]$	H ₂ O	66	Sólido amarelo	>99	213-214 / -

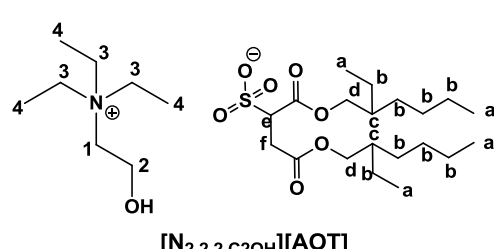
A purificação realizada foi basicamente a mesma para todos os produtos de troca iónica e foi iniciada com a evaporação do solvente reaccional. Visto que o sal inorgânico que queremos precipitar e filtrar para obter o composto final puro é solúvel no solvente da reacção, é necessário garantir que o mesmo é retirado por completo. Uma vez garantida esta questão, é necessário redissolver novamente num solvente que liquefaça o possível LI e precipite o sal inorgânico. Existem poucos solventes comuns que nos permitem precipitar os sais inorgânicos. Solventes como água ou álcoois são excluídos à partida uma vez que os dissolvem por completo. Existem como alternativas os solventes do tipo acetona, diclorometano e acetonitrilo. Tendo em conta que todos os catiões deste trabalho possuem uma função álcool, e apesar de alguns aniões serem altamente apolares, não poderíamos usar diclorometano pois iria precipitar quer o produto, quer o sal inorgânico. Poderão assim ser usados acetona e acetonitrilo. A opção recaiu sobre a acetona uma vez que apresenta uma toxicidade mais baixa que o acetonitrilo.

Foi verificado durante a purificação dos compostos uma percentagem, ainda que pequena, de solubilização dos sais inorgânicos no solvente. Este facto deve-se à possível presença de água na

acetona usada. Assim, em alguns casos, foi necessário efectuar vários passos de filtração, evaporação e secagem de forma a garantir que não existia nenhum sal presente no composto final.

O sal $[N_{2,2,2,C2OH}][AOT]$ foi obtido como um líquido amarelo viscoso e a sua caracterização foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de 1H RMN apresentando-se os resultados na Tabela II.6.

Tabela II. 6 - Caracterização espectroscópica do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio

Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio	
Estrutura	Descrição do espectro de 1HRMN (400MHz, $(CD_3)_2SO$) δ / ppm
 <p style="text-align: center;">$[N_{2,2,2,C2OH}][AOT]$</p>	5.27 (t, -OH)
	3.89 (m, 4H, H_d)
	3.77 (m, 2H, H_2)
	3.63 (dd, $^2J_{Hf'-Hf}=3.6$ Hz, $2J_{Hf'-He}=8$ Hz, 1H, $H_{f'}$)
	3.30 (m, 5H, H_5)
	2.88 (m, 1H, H_e)
	2.81 (dd, $^3J_{Hf-Hf'}=3.4$ Hz, $^2J_{Hf'-He}=14.0$ Hz, 1H, H_f)
	1.49 (m, 2H, H_c)
	1.25 (m, 16H, H_b)
	1.18 (t, $^3J_{H4-H3}=7.0$ Hz, 3H, H_4)
	0.84 (m, 12H, H_a).

Sucintamente, no espectro de protão (Figura II.11) pode identificar-se: um sinal que corresponde aos grupos CH_3 terminais do anião a 0.84ppm com multiplicidade de multipeto que nos indicam à partida a presença do anião AOT; um sinal a 1.18ppm que corresponde aos protões CH_3 terminais do catião; a 1.25ppm um sinal onde podemos identificar 16 protões CH_2 da cadeia alquílica do anião e que surgem com uma multiplicidade de multipeto; dois sinais a 2.81 e 3.63ppm correspondentes aos protões que se encontram entre as funções sulfonato e carbonilo e que surgem em separado no espectro devido ao diferente ambiente químico que os rodeia; a 2.88ppm encontra-se o protão ligado ao carbono da função sulfonato; um sinal a 3.30ppm correspondentes aos protões CH_2 do catião; e, por fim, temos os protões CH_2 ligado directamente à função álcool. A relação entre alguns destes sinais permitem-nos retirar uma informação extremamente importante, já referida anteriormente, e que consiste na análise da proporção entre o catião e o anião que compõem o produto de troca iónica.

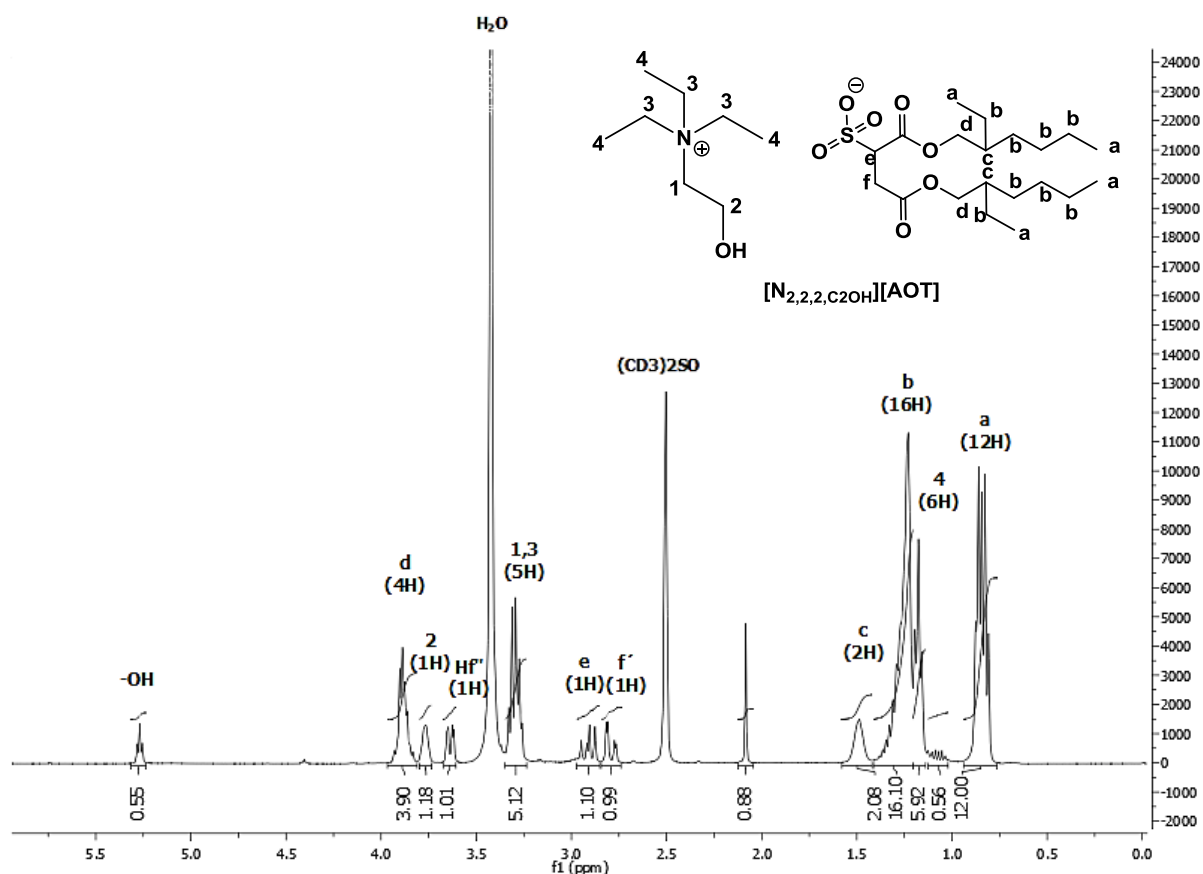


Figura II. 11 - Espectro ^1H RMN $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxielil)amónio

Pelo espectro conseguimos perceber que temos uma razão de 1:1.2 que nos indica que existe um excesso de anião no composto final. Procedeu-se à tentativa de extracção do mesmo por redissolução da mistura em acetona e adição de alumina neutra. Esta última teria como objectivo adsorver o anião em excesso. A mistura ficou sob agitação durante 1h (tempo recomendável uma vez que pode haver degradação do composto) e foi posteriormente filtrada. O solvente foi evaporado e o composto seco sob vácuo. Foi efectuado um novo RMN que não evidenciou nenhuma alteração em relação ao espectro anterior. Assim, o excesso de anião manteve-se, mostrando-se esta tentativa de purificação ineficiente.

Foram efectuadas mais duas sínteses com este anião onde se testaram duas condições reaccionais diferentes da anterior. Na primeira usou-se como solvente uma mistura etanol:acetonitrilo de forma a perceber se o problema da síntese seria a não dissolução completa do catião e na segunda efectuou-se a síntese mantendo o solvente mas com recurso a aquecimento, no entanto, as duas reacções tiveram o mesmo resultado que a primeira, uma proporção catião:anião que evidenciava um excesso de anião. A mistura de solventes ou o aquecimento usado como alternativas, em princípio, deveriam garantir a total dissolução dos iões, no entanto, em nenhum dos casos a reacção correu como o esperado.

Poderá estar a haver uma interferência por parte de algum solvente que possa existir no composto de partida que impede a correcta pesagem dos reagentes evitando que estes se encontrem numa proporção inicial de 1:1.2 e alargando esta diferença.

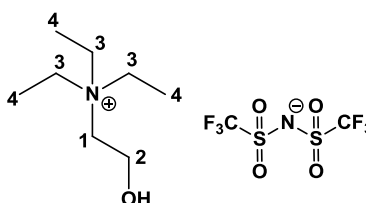
Efectuou-se depois a síntese do produto $[N_{2,2,2,C_2OH}][NTf_2]$ com recurso ao sal bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio onde se usou um método de síntese igual ao anteriormente referido à excepção do solvente (água destilada).

Dado que o docusato de sódio é um surfactante, a síntese com este sal não poderia ser efectuada com água destilada. Contudo, com a bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio para além deste problema não existir, o processo apresenta ainda vantagens. Permite não só uma maior simplicidade do processo de purificação evitando passos usuais e por vezes prolongados mas também permite uma pureza de produto mais elevada.

O solvente permite assim observar duas fases aquando da formação do produto o que pode ser muito favorável na sua purificação. Dado que o composto é pouco solúvel em meio aquoso devido à presença do anião Bis(trifluorometanosulfonil)imida, as duas fases são separadas por extracção líquido-líquido permitindo num só passo separar o composto $[N_{2,2,2,C_2OH}][NTf_2]$ do sal inorgânico formado e solúvel em água. Esta é assim uma forma de evitar os passos de precipitação e filtração do sal inorgânico e evaporação do solvente quer reaccional, quer de purificação.

O produto pretendido foi obtido sob a forma de um líquido amarelo, com um rendimento relativamente elevado (80%) e com uma pureza bastante boa (>99%). A caracterização do composto obtido foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de RMN (1H e ^{19}F) e FTIR. Os resultados são apresentados na Tabela II.7.

Tabela II. 7 - Caracterização espectroscópica da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio

Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio			
Estrutura	Descrição do espectro de 1HRMN (400MHz, CD_3OD) δ / ppm	Descrição do espectro de $^{19}FRMN$ (376MHz, CD_3OD) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (NaCl) $\bar{\nu}$ / cm^{-1}
 <p>$[N_{2,2,2,C_2OH}][NTf_2]$</p>	0.95 (m, 2H, H_2) 3.41 (q, $^3J_{H_3-H_4}=7.2$ Hz, 6H, H_3) 3.37 (t, $^3J_{H_1-H_2}=5.2$ Hz, 2H, H_1) 1.33 (tt, $^3J_{H_4-N}=7.2$ Hz, $^3J_{H_4-H_3}=7.2$ Hz, 9H, H_4)	-78.74	3479 (l, O-H) 2987 (f, C- H_{alif}) 1484 (m, C- H_{alif}) 1360 (F, C- H_{term}) 1214 (F, S=O) 1170 (F, C-F) 1144 (F, C-O) 1062 (F, C-N)

Pela análise do espectro de infravermelho do produto podemos observar bandas de elevado interesse para a caracterização do composto. As bandas introduzidas a 3479, 1144 e 1062 cm^{-1} indicam-nos a presença de grupos funcionais, álcool e amina, característicos do catião usado, (O-H, C-O e C-N respectivamente). Contudo, as bandas que estão associadas às frequências de vibração

das ligações S=O e C-F (1214 e 1170cm^{-1} , respectivamente) são de maior relevância uma vez que nos permitem concluir sobre a presença do anião no composto.

O espectro de próton (Figura II.12 (a)) não nos revela nenhuma informação sobre o anião que o compõe sendo particularmente importante para avaliar sobre o estado e estrutura do catião. Temos sinais que apenas correspondem ao catião e que nos indica que este, após troca iónica se encontra estruturalmente inalterável.

A juntar à informação que o FTIR nos fornece, temos ainda o espectro de flúor (Figura II.12 (b)) que possui um sinal a -78.7ppm correspondente ao anião Bis(trifluorometanosulfonyl)imida, todavia, ainda que tenhamos a confirmação da presença deste ião, não é possível determinar por espectroscopia de ^1H RMN a razão entre o catião e o anião. Em trabalhos futuros com este composto, poderia ser feita a análise elementar do mesmo de forma a perceber se a proporção se encontra dentro dos limites aceitáveis.

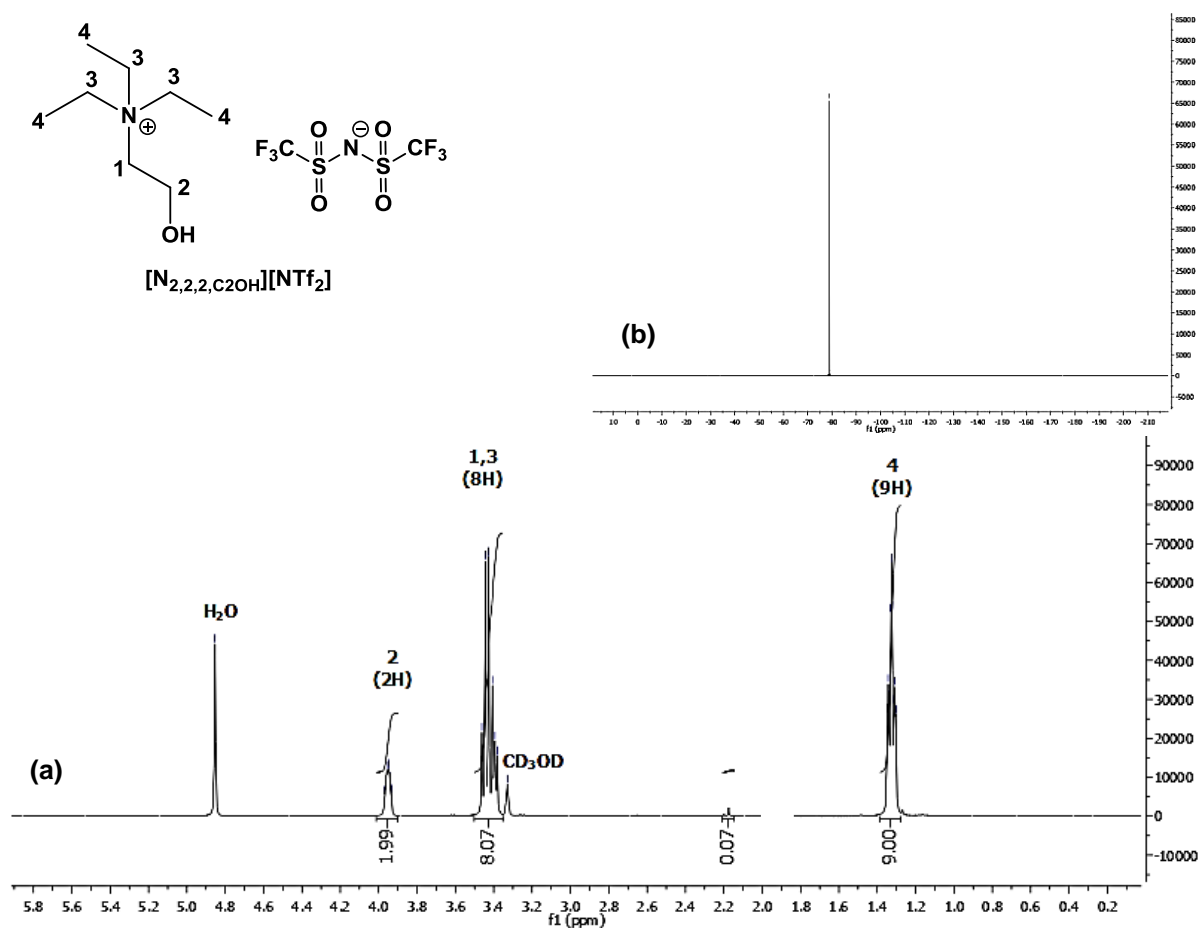


Figura II. 12 – Espectros de RMN (CD_3OD) da Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio: (a) ^1H RMN; (b) ^{19}F RMN

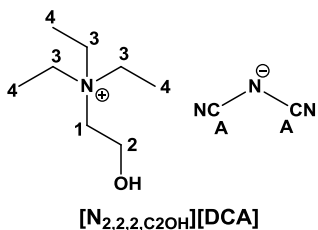
Por fim, foi efectuada a síntese do $[\text{N}_{2,2,2,\text{C}_2\text{OH}}][\text{DCA}]$ em duplicado e com recurso a dois solventes distintos, etanol e água destilada.

A primeira síntese resultou num baixo rendimento que terá sido consequência de uma dissolução deficiente do anião por parte do solvente. Esta reacção foi repetida em água destilada de

forma a garantir a dissolução do anião por completo sendo, neste caso, obtido o produto esperado $[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$ com rendimento moderado (66%).

A caracterização do composto obtido foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de RMN (1H e ^{13}C) e FTIR. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela II.8

Tabela II. 8 - Caracterização espectroscópica da Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio, derivado do catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio

Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio			
Estrutura	Descrição do espectro de 1HRMN (400MHz, D_2O) δ / ppm	Descrição do espectro de $^{13}CRMN$ (100MHz, D_2O) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ / cm^{-1}
 <p>$[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$</p>	3.95 (m, 2H, H_2)	120.10 (CA)	3423 (l, O-H)
	3.34 (q, $^3J_{H_3-H_4,H_1-H_2}=8.0$ Hz, 8H, H_1 e H_3)	57.57 (C2)	2988 (f, C-H _{alif})
	1.25 (t, $^3J_{H_4-H_3}=8.0$ Hz, 9H, H_4)	54.88 (C1)	2145 (f, C≡N)
		53.52 (C3)	1483 (m, C-H _{alif})
		6.86 (C4)	1399 (m, C-H _{term})
			1162 (f, C-O)
			1081-1052 (m, C-N)

A análise do espectro de carbono (Figura II.14) é particularmente importante uma vez que a dicianamida não apresenta protões. Assim, pela identificação do sinal a 120ppm é possível concluir quanto a presença do anião no produto. Esta informação é corroborada pelo espectro de infravermelho onde é observada uma banda correspondente à ligação tripla CN introduzida a $2145cm^{-1}$. Adicionalmente o espectro de protão permite-nos concluir sobre a pureza relativa do composto bem como acerca da integridade do catião.

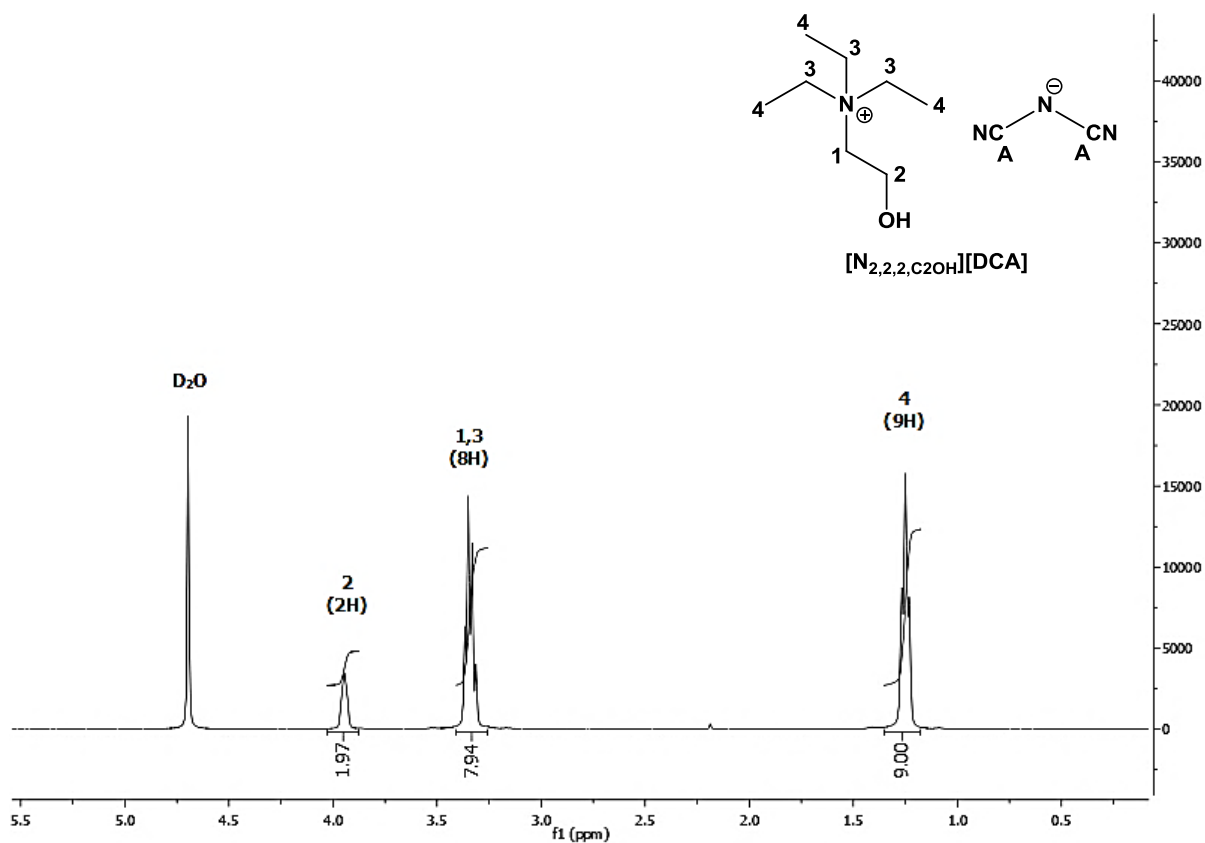


Figura II. 13 - Espectro $^1\text{HRMN}$ (D_2O) do Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxiel)amónio

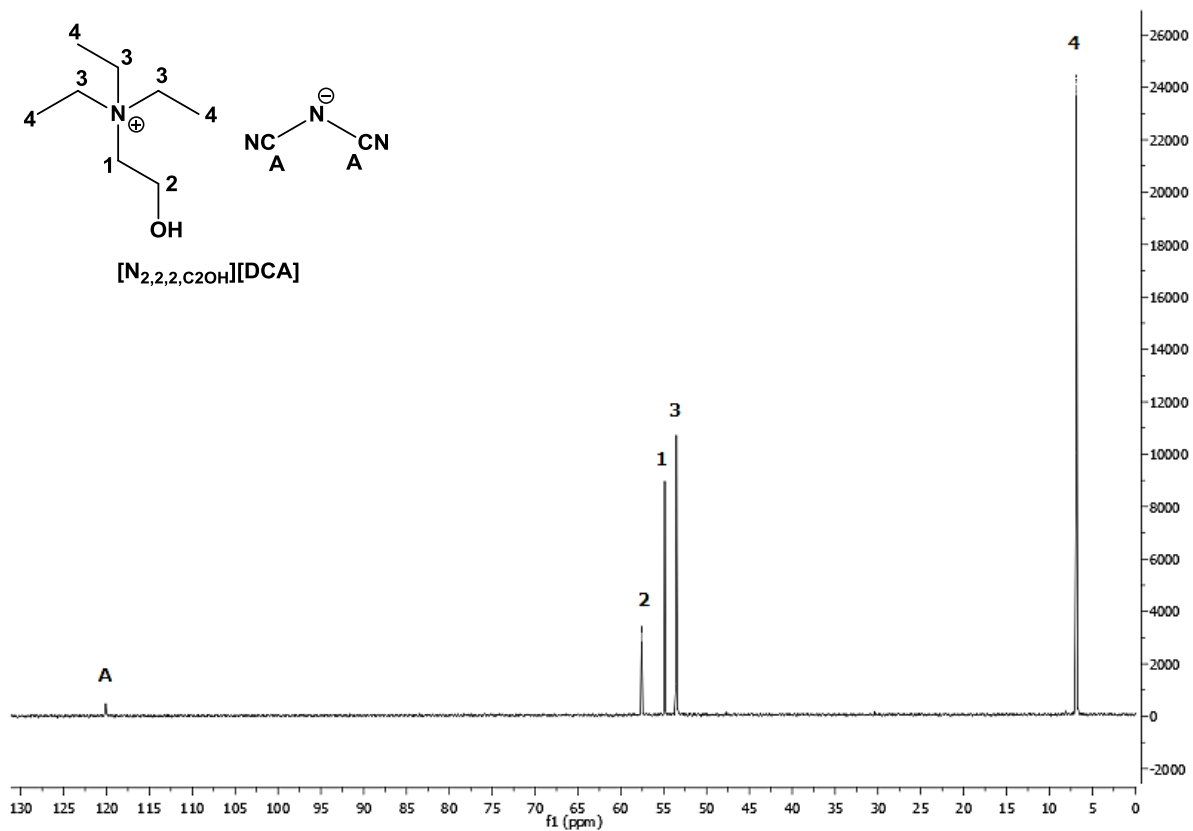


Figura II. 14 - Espectro $^{13}\text{CRMN}$ (D_2O) do Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxiel)amónio

À excepção da reacção com o docusato de sódio, os produtos obtidos apresentaram purezas elevadas, não evidenciando pela análise dos espectros presença de qualquer material de partida ou contaminação. O produto $[N_{2,2,2,C_2OH}][NTf_2]$ apresentou-se como um líquido sendo por isso considerado um RTIL. Já o produto $[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$ apresentou-se como um sólido e foi, portanto, estudado o seu ponto de fusão. Este resultou no valor de 213°C que o exclui da classe de líquidos iónicos.

II.3.1.2. Reacções de troca iónica baseadas nos catiões *n*-butil, *n*-hexil e *n*-etanol produzidos a partir da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina

À semelhança do catião anterior, foram efectuadas reacções de troca iónica entre os catiões produzidos pela quaternização da amina N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina com os grupos *n*-butil, *n*-hexil e *n*-etanol e os sais dos aniões AOT, NTf_2 e DCA em condições semelhantes às descritas anteriormente (Tabela II.9). Os dois sais pretendidos foram obtidos como RTILs com um rendimento moderado a elevado (63-97%) e foram caracterizados por RMN e FTIR.

Tabela II. 9- Resultados das reacções de troca iónica baseadas nos catiões *n*-butil, *n*-hexil e *n*-etanol derivados da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina

Entrada	Composto	Solvente	η (%)	Estado físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	$[N_{2,2,4,C_2OH}][NTf_2]$	Etanol	86	Líquido incolor	89	- / -
2	$[N_{2,2,4,C_2OH}][DCA]$	H ₂ O	64	Gel amarelo	92	- / -
3	$[N_{2,2,6,C_2OH}][AOT]$	Etanol	97	Gel Amarelo	-	- / -
4	$[N_{2,2,6,C_2OH}][NTf_2]$	Etanol	63	Líquido Amarelo	-	- / -
5	$[N_{2,2,6,C_2OH}][DCA]$	Etanol	75	Líquido Amarelo	-	- / -
6	$[N_{2,2,C_2OH,C_2OH}][AOT]$	Etanol	97	Gel opaco	-	- / -
7	$[N_{2,2,C_2OH,C_2OH}][DCA]$	H ₂ O	63	Sólido amarelo	>99	- / 195

Os sais orgânicos obtidos foram obtidos como líquidos ou géis, à excepção do composto $[N_{2,2,C_2OH,C_2OH}][DCA]$ resultou num sólido, pelo que se encontram todos inseridos na família de líquidos iónicos. O sal sólido obtido foi analisado quanto à sua temperatura de transição sólido-líquido, contudo, este decompôs-se (195°C) antes de ser encontrado um valor de fusão. É de notar que este composto apresenta uma menor estabilidade térmica evidenciando uma temperatura de degradação inferior. Este facto poderá estar relacionado com a presença de duas cadeias etanol no catião que o tornam mais instável.

II.3.2. Quaternização da N,N-(2-hidroxi)etildimetilamina

Após serem efectuadas as sínteses com a amina acima indicada partimos para novas alquilações com uma nova amina, N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina. O protocolo seguido foi o mesmo que nas quaternizações anteriores e a escolha de grupos R recaiu sobre os mesmos reagentes

alquilantes à excepção dos grupos éter. Mantendo os mesmos grupos R e alterando a amina conseguimos produzir novos catiões (Figura II.15) e ao mesmo tempo confirmar algumas das conclusões obtidas para a N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina.

Os resultados obtidos para as alquilações encontram-se resumidos na Tabela II.10.

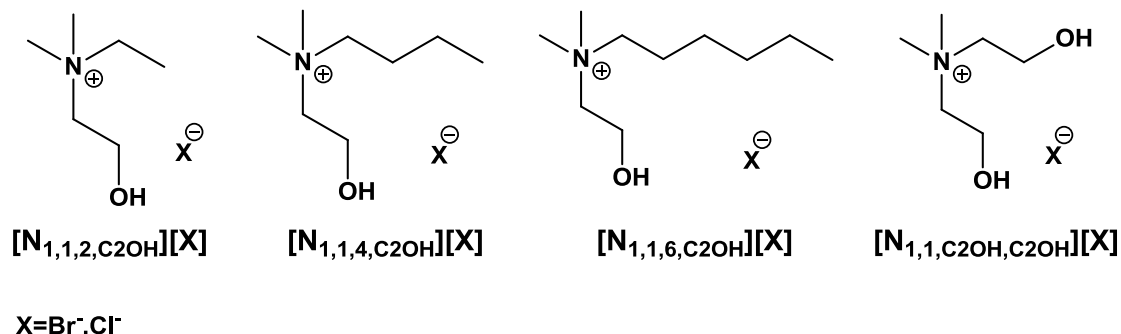


Figura II. 15 - Estrutura dos produtos obtidos pela quaternização da N,N-(2-hidroxi)etildimetilamina

Tabela II. 10 - Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-(2-hidroxi)etildimetilamina

Entrada	R	X	η (%)	Estado Físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	<i>n</i> -Etil	Br	79	Sólido branco	>99	- / 285
2	<i>n</i> -Butil	Cl	20	Sólido branco	97	112.2-114 / -
3	<i>n</i> -Butil	Br	85	Sólido branco	89	121.3-124.2 / -
4	<i>n</i> -Hexil	Br	91	Gel opaco	96	- / -
5	<i>n</i> -Etanol	Br	94	Sólido amarelo	97	233-236 / -
6	<i>n</i> -Etil	OSO ₃ Et	85	Líquido incolor	99	- / -

Pela observação dos resultados obtidos com os quatro halogenetos de alquilo podemos concluir que os produtos expectáveis foram obtidos com rendimentos elevados e purezas relativas elevadas, à excepção do produto $[N_{1,1,4,C2OH}][Cl]$.

Aqui destaca-se a síntese do sal $[N_{1,1,4,C2OH}][Cl]$ que resultou, embora com baixo rendimento, no produto pretendido. Este resultado poderá relacionar-se com o menor impedimento estereoquímico que esta amina apresenta. Os grupos etilo são substituídos por grupos metilos que causam um menor impedimento ao ataque dos electrões não ligantes da amina ao 1-cloro-butano.

II.3.2.1. Reacções de troca iónica baseadas nos catiões produzidos a partir da N,N-(2-hidroxietil)dimetilamina

À semelhança dos catiões derivados da N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina, foram efectuadas reacções de troca iónica entre os aniões AOT, NTf₂ e DCA e os catiões produzidos a partir da N,N-(2-hidroxietil)dimetilamina.

As reacções efectuadas seguiram o esquema reaccional usado anteriormente e os resultados obtidos são apresentados na Tabela II.11.

Após obtenção dos sais baseados nos catiões obtidos a partir da unidade N,N-(2-hidroxietil)dimetilamina foi possível caracterizá-los por técnicas espectroscópicas de infravermelho (FTIR) e de ¹H RMN de modo a comprovar as estruturas pretendidas.

Tabela II. 11 - Resultados obtidos nas reacções de troca iónica entre os catiões N,N,N-*n*-alquil-(2-hidroxietil)dimetilamónio

Entrada	Composto	Solvente	η (%)	Estado físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	[N _{1,1,2,C2OH}][AOT]	Etanol	84	Gel opaco	-	- / -
2	[N _{1,1,2,C2OH}][NTf ₂]	H ₂ O	20	Líquido incolor	99	- / -
3	[N _{1,1,2,C2OH}][DCA]	H ₂ O	92	Líquido amarelo	99	- / -
4	[N _{1,1,4,C2OH}][AOT]	Etanol	98	Gel amarelo	-	- / -
5	[N _{1,1,4,C2OH}][NTf ₂]	Etanol	92	Líquido castanho	95	- / -
6	[N _{1,1,4,C2OH}][DCA]	Etanol	60	Líquido incolor	>99	- / -
7	[N _{1,1,6,C2OH}][AOT]	Etanol	100	Gel amarelo	-	- / -
8	[N _{1,1,6,C2OH}][NTf ₂]	H ₂ O	95	Líquido incolor	>99	- / -
9	[N _{1,1,6,C2OH}][DCA]	H ₂ O	78	Líquido amarelo	97	- / -
10	[N _{1,1,C2OH,C2OH}][DCA]	Etanol	89	Sólido amarelo	91	- / 205

As reacções efectuadas com o docusato resultaram todas num excesso de anião relativamente ao catião usado. Em alguns casos foram efectuadas novas medidas de purificação através do uso de alumina, contudo, estas mostraram-se ineficazes. Este foi um problema comum em todas as reacções com este anião.

Os compostos resultantes das sínteses com os sais Bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio e dicianamida de sódio foram obtidos com rendimentos moderados a elevados (60-95%), à excepção do produto [N_{1,1,2,C2OH}][NTf₂], e com purezas de produtos na casa dos 90%.

O composto [N_{1,1,2,C2OH}][NTf₂] foi produzido usando água destilada como solvente reaccional. Este facto poderá estar relacionado com o baixo rendimento que esta reacção apresenta. Devido à presença de vestígios de solvente usado na quaternização da amina, o composto produzido possui um determinado grau de dissolução em solução aquosa perdendo-se alguma quantidade do mesmo durante a separação de fases.

Todos os compostos produzidos, derivados da N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina, apresentaram-se sobre a forma de líquidos ou géis permitindo a sua inclusão na família dos líquidos iónicos.

II.3.3. Quaternização da N,N-(2-hidroxi-propil)dimetilamina

Numa fase final de produção de catiões amónio, foi efectuada a alquilação da N,N-(2-hidroxi-propil)dimetilamina com bromo-etano e dietilsulfato (Tabela II.12). Uma vez retiradas as conclusões importantes sobre as reactividades dos materiais através das aminas já apresentadas, não foi necessário efectuar alquilações nesta unidade com mais grupos R.

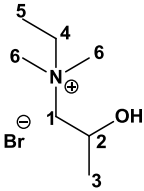
Tabela II. 12 – Resultados obtidos na preparação dos diferentes sais baseados na unidade N,N-(2-hidroxi-propil)amina

Entrada	R	X	η (%)	Estado Físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	<i>n</i> -Etil	Br	85	Sólido castanho	98	38-39 / -
2	<i>n</i> -Etil	Br	74	Sólido castanho	95	42-45 / -
3	<i>n</i> -Etil	OSO ₃ Et	67	Líquido amarelo	>99	- / -
4	<i>n</i> -Etil	OSO ₃ Et	73	Líquido amarelo	>99	- / -

A reacção de quaternização com o reagente bromo-etano resultou num sólido (castanho), com elevado rendimento de quaternização e com ponto de fusão bastante baixo, de 38°C. Este valor permite a sua inclusão na classe de líquidos iónicos e foi, de todos os sólidos obtidos durante o trabalho, o que apresentou um menor valor de fusão.

A caracterização do composto foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho e de RMN (¹H) e os resultados são apresentados na Tabela II.13.

Tabela II. 13 - Caracterização espectroscópica do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxi-propil)dimetilamina

Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamónio		
Estrutura do composto	Descrição do espectro de ¹ HRMN (400MHz, D ₂ O) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ / cm ⁻¹
	4.32 (m, 1H, H ₂)	3418 (l, O-H)
	3.38 (m, 2H, H ₄)	2981 (f, C-H _{alif})
	3.23 (d, ³ J _{H1-H2} = 5.6 Hz, 2H, H ₁)	1482 (F, C-H _{alif})
	3.03 (d, ³ J _{H6} = 4.8Hz, 6H, H ₆)	1352 (f, C-H _{term})
	1.26 (t, ³ J _{H5-H4} =7.0 Hz, 3H, H ₅)	1147 (m, C-O)
[N _{1,1,2,C3OH}][Br]	1.16 (d, ³ J _{H3-H2} =6.4 Hz, 3H, H ₃)	1077-1021 (m, C-N)

A análise por FTIR não nos dá grande informação relativamente ao sucesso da alquilação, todavia, no espectro de protão (Figura II.16) pode observar-se sinais correspondentes ao grupo etilo introduzido. Estes localizam-se a 3.38 e 1.26ppm (CH₂ e CH₃, respectivamente) e permitem concluir que a quaternização da amina resultou de facto no composto expectável.

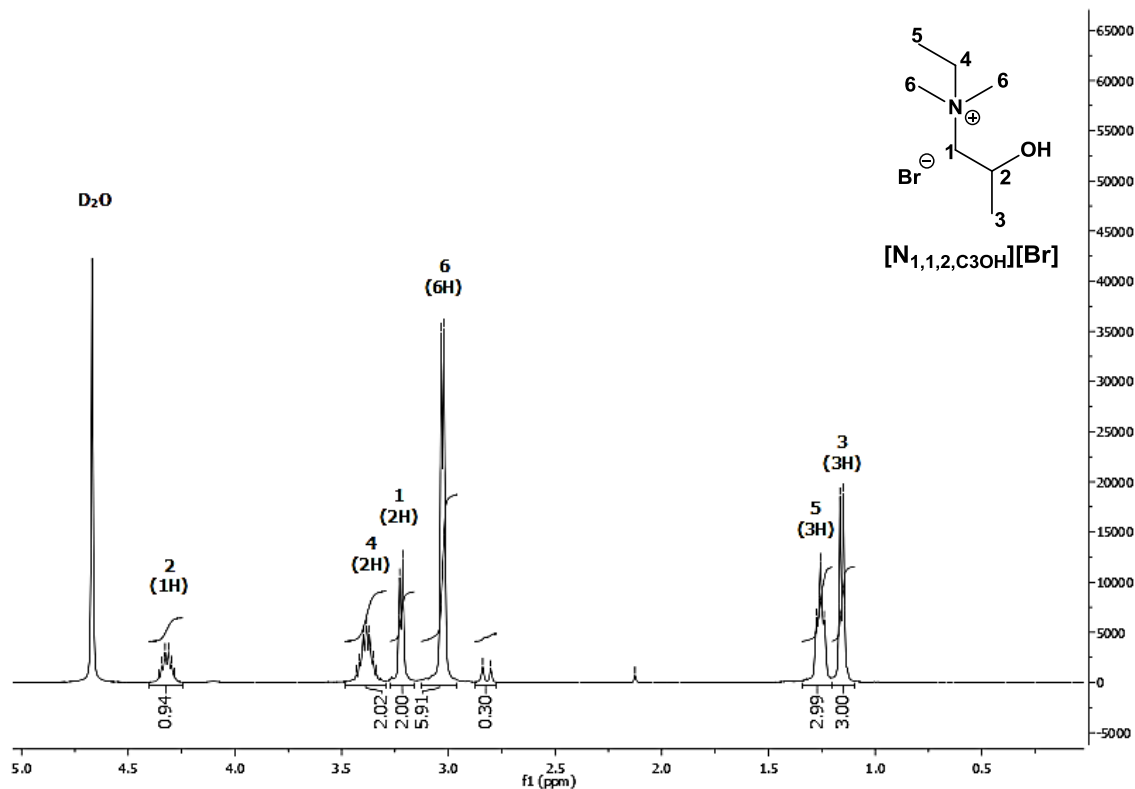


Figura II. 16 - Espectro ¹H-RMN (D₂O) do Brometo de N,N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

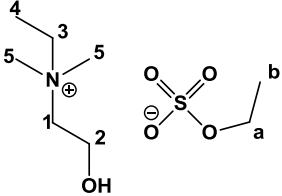
A purificação deste composto foi efectuada por lavagem com etér etílico e *n*-hexano sendo também aplicado aquecimento até 100°C. Este procedimento resultou num produto mais puro e sem vestígios de reagentes.

A reacção foi repetida em escala maior com um rendimento elevado de 74%, contudo, a pureza obtida foi um pouco mais baixa (95%). Assim, seria necessário, em estudos posteriores, efectuar mais fases de purificação optimizando este processo.

Por fim, a N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina foi também alquilada pelo dietilsulfato obtendo-se o produto [N_{1,1,2,C₃OH}][EtSO₄] com um rendimento de 67%.

A caracterização do composto obtido foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho e de RMN (¹H) apresentando-se os resultados na Tabela II.14.

Tabela II. 14 - Caracterização espectroscópica do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio, derivado da N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina

Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio		
Estrutura do composto	Descrição do espectro de $^1\text{HRMN}$ (400MHz, D_2O) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ / cm^{-1}
	4.02 (t, $^3J_{\text{Ha-Hb}}=7.2$ Hz, 2H, H_a)	3445 (l, O-H)
	3.96 (m, 2H, H_2)	2967 (f, C- H_{alif})
	3.38 (t, $^3J_{\text{H1-H2, H3-H4}}=7.2$ Hz, 2H, H_1)	1479 (m, C- H_{alif})
	3.03 (s, 6H, H_5)	1219 (F, S=O)
	1.28 (t, $^3J_{\text{H4-H3}}=8$ Hz, 3H, H_4)	1061-1015 (F, C-N)
	1.22 (t, $3J_{\text{Hb-Ha}}=8$ Hz, 3H, H_b)	917 (F, S-O)

Pela análise do espectro de infravermelho podemos ver bandas que nos indicam a presença de funções presentes no produto. Podemos observar a banda de frequência da vibração da ligação O-H (3445cm^{-1}) ou a banda correspondente à ligação C-N ($1061-1015\text{cm}^{-1}$). Todavia, tal como em outros casos, este espectro não possui uma grande utilidade para observar a ocorrência da alquilação mas sim para confirmar a presença de bandas características do anião do produto. Quando analisamos o FTIR observamos uma banda, S-O (917cm^{-1}) que nos permite identificar o anião etilsulfato. Esta conclusão, assim como a análise dos sinais presentes no espectro de RMN de próton (Figura II.17), permite concluir que temos sobre a presença do anião no produto final bem como a proporção que existe entre os iões (1:1.08).

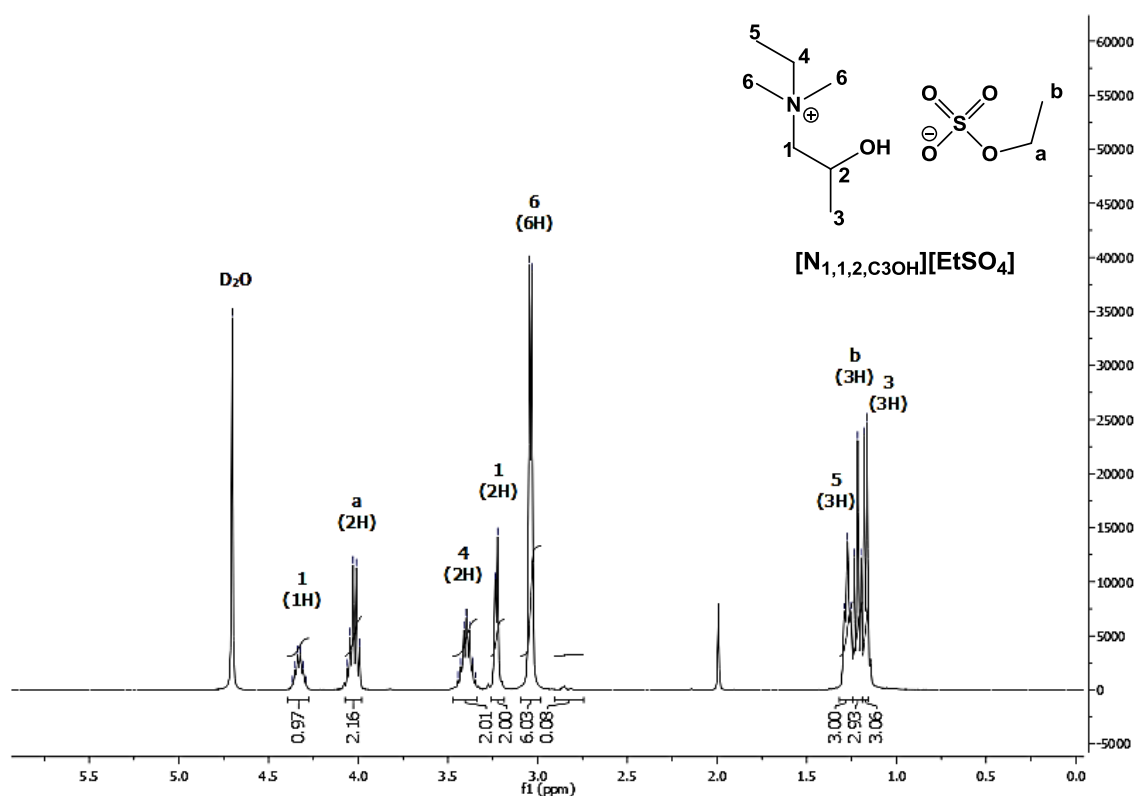


Figura II. 17 - Espectro $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio

Esta síntese foi reproduzida em escala maior resultando no composto pretendido, com um rendimento de 73%. A reacção revelou, mais uma vez, uma relação satisfatória entre a quantidade de reagente usado e a quantidade de produto obtida.

Ambos os produtos foram obtidos com elevados graus de pureza (>99%) apresentando-se como líquidos amarelos o que os inclui à partida na classe de líquidos iónicos líquidos à temperatura ambiente (RTIL).

II.3.3.1. Reacções de troca iónica baseadas no catião N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

Foram efectuadas as trocas iónicas entre o composto $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$ e os sais dos aniões AOT, NTf_2 , DCA e sacarina (Sac). As reacções foram realizadas segundo o esquema usado anteriormente em reacções do mesmo género e os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela II.15.

Tabela II. 15 - Resultados obtidos na reacção do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio com os sais docusato, Bis(trifluorometanosulfonyl)imida, dicianamida e sacarina

Entrada	Composto	Solvente	η (%)	Estado físico	Pureza (%)	Tf / Td (°C)
1	$[N_{1,1,2,C_3OH}][AOT]$	Etanol	95	Gel amarelo	-	- / -
2	$[N_{1,1,2,C_3OH}][NTf_2]$	Etanol	82	Líquido amarelo	92	- / -
3	$[N_{1,1,2,C_3OH}][DCA]$	Etanol	75	Líquido amarelo	>99	- / -
4	$[N_{1,1,2,C_3OH}][Sac]$	H ₂ O:Etanol	77	Líquido amarelo	-	- / -

A troca iónica com o docusato de sódio resultou no produto pretendido apresentando-se sob a forma de gel amarelo. Este composto foi caracterizado recorrendo-se à análise espectroscópica de RMN de ¹H.

Através da caracterização foi possível concluir que, mais uma vez, não foi obtido um produto cujo catião e anião se encontrem numa correcta proporção (um catião por cada 1.3 aniões). Este problema foi constante durante todo o trabalho e será importante, em trabalhos futuros, encontrar uma forma de obter um produto com uma correcta proporção entre os iões ou, em alternativa, otimizar o processo de purificação.

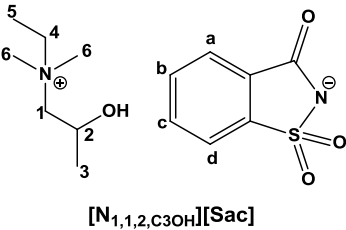
As sínteses efectuadas com a bis(trifluorometanosulfonyl)imida de lítio e dicianamida de sódio foram também efectuadas segundo o mesmo esquema da reacção anterior. Em ambos os casos foram obtidos líquidos amarelos que os incluem na família dos líquidos iónicos. Os rendimentos encontrados foram moderados a elevados (75-82%) e, no caso do anião DCA, com uma pureza relativa bastante elevada (>99%).

Como já foi referido, tanto o NTf_2 como o DCA não possuem protões não sendo por isso possível determinar, por RMN, a proporção catião:anião que compõe o produto final. Contudo, podemos averiguar a presença do anião com recurso à espectroscopia de FTIR por visualização da banda correspondente à absorção da ligação C-F que surge a 1201 cm⁻¹ e por RMN de flúor (onde

podemos encontrar um sinal a -78.74ppm) no caso do primeiro anião e por observação da banda correspondente à ligação tripla $C\equiv N$ da dicianamida (2140cm^{-1}) ou até pelo sinal que surge no espectro de carbono a 119.52ppm, no caso do segundo.

Por fim, a reacção de troca iónica com a sacarina de sódio, efectuada segundo o esquema reaccional usado para as reacções anteriores e usando uma mistura de água:etanol como solventes, apresentou uma proporção catião:anião bastante desproporcional. Este composto foi caracterizado recorrendo-se a métodos espectroscópicos de análise ($^1\text{HRMN}$) e os resultados são apresentados na Tabela II.16.

Tabela II. 16 - Caracterização espectroscópica da Sacarina de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina

Sacarina de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio	
Estrutura do composto	Descrição do espectro de $^1\text{HRMN}$ (400MHz, D_2O) δ / ppm
 <p>$[\text{N}_{1,1,2,\text{C}3\text{OH}}]^+$ [Sac]</p>	7.74 (m, 1H, $\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_c, \text{H}_d$)
	4.30 (m, 1H, H_4)
	3.37 (m, 2H, H_1)
	3.21 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=5.6\text{Hz}$, 2H, H_1)
	3.02 (d, $^3J_{\text{H}_6}=5.2\text{Hz}$, 6H, H_6)
	1.24 (t, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4}=7\text{Hz}$, 3H, H_5)
	1.15 (d, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}=6.4\text{Hz}$, 3H, H_3)

Pela análise do espectro de protão onde é possível ver ambos os iões que compõem o sal orgânico é possível observar que temos um anião para cada cinco catiões. Este resultado mostra uma grande ineficiência para esta reacção. Este facto é um pouco estranho dado que ambos os iões foram totalmente dissolvidos na mistura usada.

Uma vez que a sacarina de sódio é um reagente comercial ao contrário do catião $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}3\text{OH}}]^+$ o problema deverá estar relacionado com a unidade catiónica. O composto $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}3\text{OH}}][\text{Br}]$ poderia ter resíduos de solventes alterando a pesagem e, conseqüentemente, a proporção entre iões. Ainda assim, deverá ter havido outras complicações durante a troca dos iões uma vez que a presença de vestígios de solventes no $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}3\text{OH}}][\text{Br}]$ não justifica uma diferença tão grande de proporção.

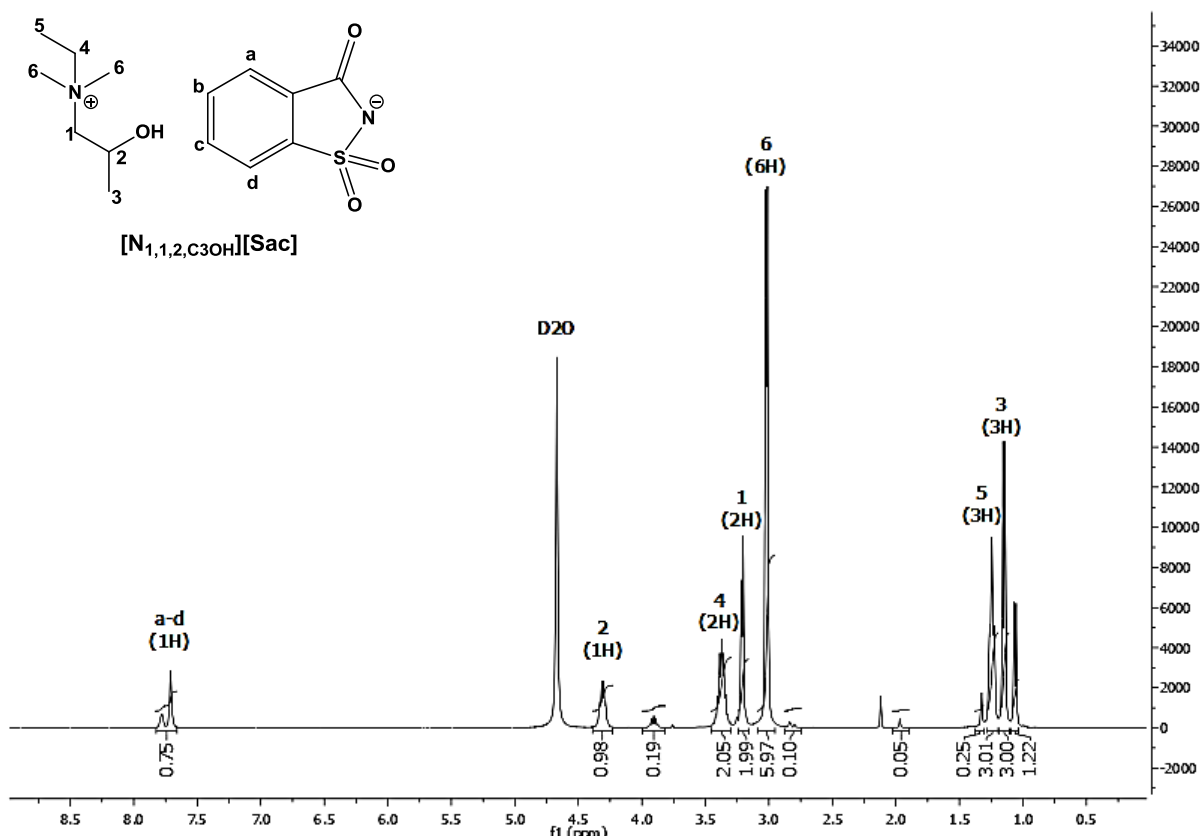


Figura II. 18 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) da Sacarina de N,N,N -Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

II.3.3.2. Reacção ácido-base

Com recurso ao catião $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}]^+$, foi ainda efectuada uma reacção ácido-base, segundo o esquema da Figura II.19, com o objectivo de obter um composto final onde o anião fosse o gluconato ([Glu]).

Para realizar esta reacção recorreu-se ao método de coluna que consiste na troca do anião do produto através do uso de uma resina de troca aniónica.

O $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}][\text{Br}]$ foi introduzido na coluna que continha uma resina aniónica (-OH) e durante a sua passagem ocorre um fenómeno de permuta iónica em que se dá uma troca do anião brometo do material precursor pelo hidróxido existente na resina. O composto $[\text{N}_{1,1,2,\text{C}_3\text{OH}}][\text{Glu}]$ foi obtido com um rendimento moderado para uma reacção ácido-base (73%) e uma pureza de 97%.

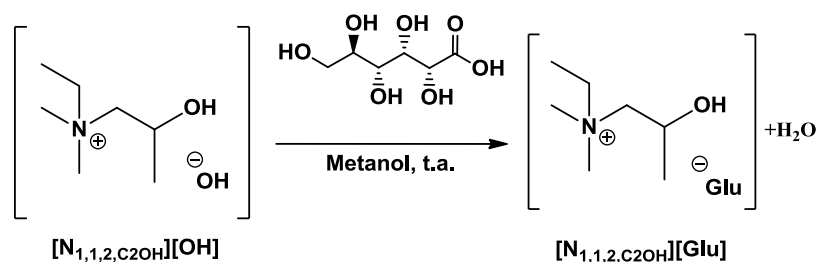
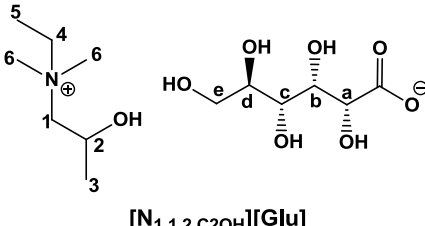


Figura II. 19 - Esquema de síntese da reacção ácido-base do Hidróxido de N,N,N -etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio com o ácido glucónico

A purificação do composto consistiu na evaporação dos solventes (metanol, solvente reaccional, e água, produzida durante a reacção) e na secagem do composto sob vácuo. O composto $[N_{1,1,2,C3OH}][Glu]$ foi caracterizado recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho e de RMN (1H) e os resultados são apresentados na Tabela II.17.

Tabela II. 17 - Caracterização espectroscópica do Gluconato de N,N,N-etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio, derivado da N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina

Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio	
Estrutura do composto	Descrição do espectro de 1HRMN (400MHz, D ₂ O)
 <p style="text-align: center;">$[N_{1,1,2,C2OH}][Glu]$</p>	δ / ppm 4.29 (m, 1H, H ₂) 4.04 (m, 1H, H _a) 3.91 (m, 1H, H _b) 3.68 (m, 3H, H _e) 3.63 (m, 2H, H _c e H _d) 3.53 (m, 1H, H _e) 3.36 (m, 2H, H ₄) 3.19 (d, $^3J_{H1-H2}=5.6Hz$, 2H, H ₁) 3.00 (d, $^3J_{H6}=5.2Hz$, 6H, H ₆) 1.23 (t, $^3J_{H5-H4}=6.8Hz$, 3H, H ₅) 1.13 (d, $^3J_{H3-H2}=6Hz$, 3H, H ₃).

A análise feita ao espectro de 1HRMN (Figura II.20) permite identificar os sinais que pertencem aos protões CH₃ terminais introduzidos 1.13, 1.23 e 3.00ppm com multiplicidade de duplete, tripleto e tripleto respectivamente. Esta informação, em conjunto com os sinais que pertencem ao anião, dá-nos duas informações: a troca entre iões funcionou, confirmando-se a presença do anião no composto final; e a proporção entre o catião e o anião (1:1.2).

Foi concluído que obtivemos o produto pretendido, contudo, numa proporção incorrecta entre iões. Seria necessário efectuar novos passos de purificação de forma a retirar o pouco, embora presente, excesso de catião.

Este excesso deve-se presumivelmente à perda de catião na coluna. Quando efectuada a sua introdução e passagem pela resina algum composto terá, provavelmente, ficado retido na coluna. Esta possível retenção resultou numa proporção incorrecta entre iões.

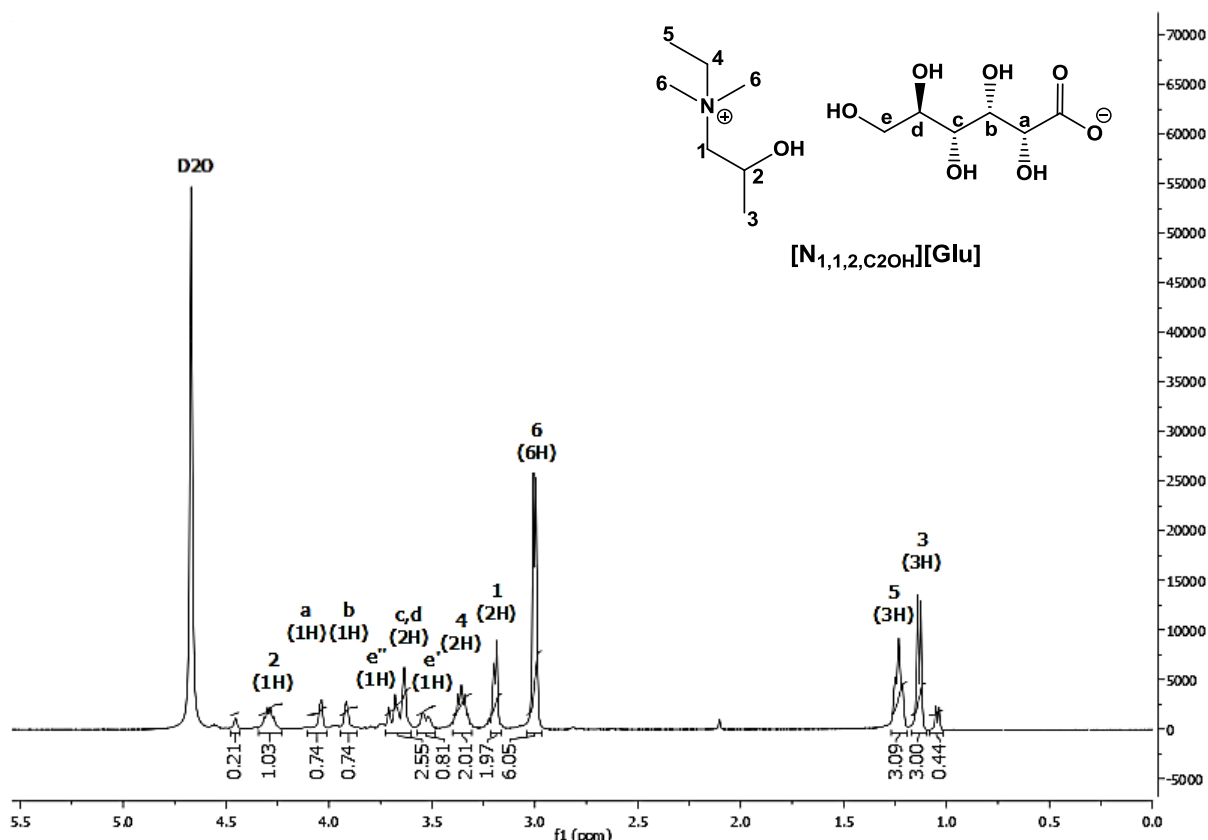


Figura II. 20 - Espectro ^1H -RMN (D_2O) do Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

II.3.4. Reacções baseadas no catião N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio

II.3.4.1. Reacções de troca iónica

Numa fase final do trabalho e de forma a obter compostos baseados na unidade catiónica N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio ($[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}]^+$) para comparação foram efectuadas trocas iónicas com os sais de AOT, DCA e Sac. Todas as reacções resultaram no produto esperado e os resultados encontram-se resumidos na Tabela II.18.

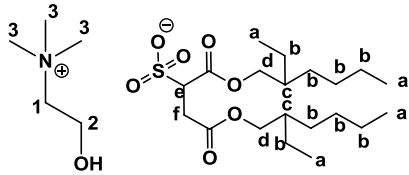
Tabela II. 18 - Resultados obtidos par as reacções efectuadas com o Cloreto de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)trimetilamónio

Entrada	Composto	Solvente	η (%)	Estado físico	Pureza (%)	Tf / Td ($^{\circ}\text{C}$)
1	$[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{AOT}]$	Etanol	91	Gel opaco	>99	- / -
2	$[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{DCA}]$	Etanol	74	Líquido incolor	>99	- / -
3	$[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Sac}]$	H_2O :Etanol	98	Líquido amarelo	-	- / -

A troca iónica efectuada com o NaAOT resultou num gel branco, com um rendimento elevado mas principalmente, num produto com uma proporção catião:anião de 1:1. De todas reacções

efectuadas com este anião, esta foi a única que resultou num produto de correcta proporção e com uma pureza elevada. Este facto poderá ter a ver com o facto do material de partida, o cloreto de colina, ser comercial e não possuir solventes ou impurezas resultantes de uma reacção de quaternização anterior. Este composto foi caracterizado com recurso a espectroscopia de FTIR e ¹HRMN apresentando-se os resultados na Tabela II.19.

Tabela II. 19 - Caracterização espectroscópica do Docusato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio, derivado do cloreto de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio

Docusato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio		
Estrutura do composto	Descrição do espectro de ¹ HRMN (400MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (KBr) ν̄ / cm ⁻¹
 <p>[N_{1,1,1,C2OH}][AOT]</p>	5.28 (m, -OH)	3434 (l, O-H)
	3.90 (m, 4H, H _d)	2960-2867 (f, C-H _{alif})
	3.83 (m, 2H, H ₂)	1736 (F, C=O)
	3.62 (dd, ² J _{H_{F'}-H_F} =3.2Hz, ³ J _{H_{F'}-H_e} =8.4Hz, 1H, H _{F'})	1466 (F, C-H _{alif})
	3.10 (s, 6H, H ₃)	1388 (f, C-H _{term})
	2.89 (m, 1H, H _e)	1217 (F, C-O)
	2.79 (dd, ² J _{H_{F'}-H_{F'}} =3.2Hz, ³ J _{H_{F'}-H_e} =14.0Hz, 1H, H _{F'})	1163 (F, S=O)
	1.49 (m, 2H, H _c)	1041 (F, C-N).
	1.24 (m, 16H, H _b)	
	0.84 (m, 12H, H _a)	

Pela análise do espectro de infravermelho podemos averiguar a presença do anião AOT pela identificação das bandas C=O e S=O (1736 e 1163cm⁻¹, respectivamente). Estas bandas combinadas com os sinais evidentes deste anião no RMN de protão (Figura II.21) permitem-nos concluir sobre a obtenção e proporção entre catião:anião no produto.

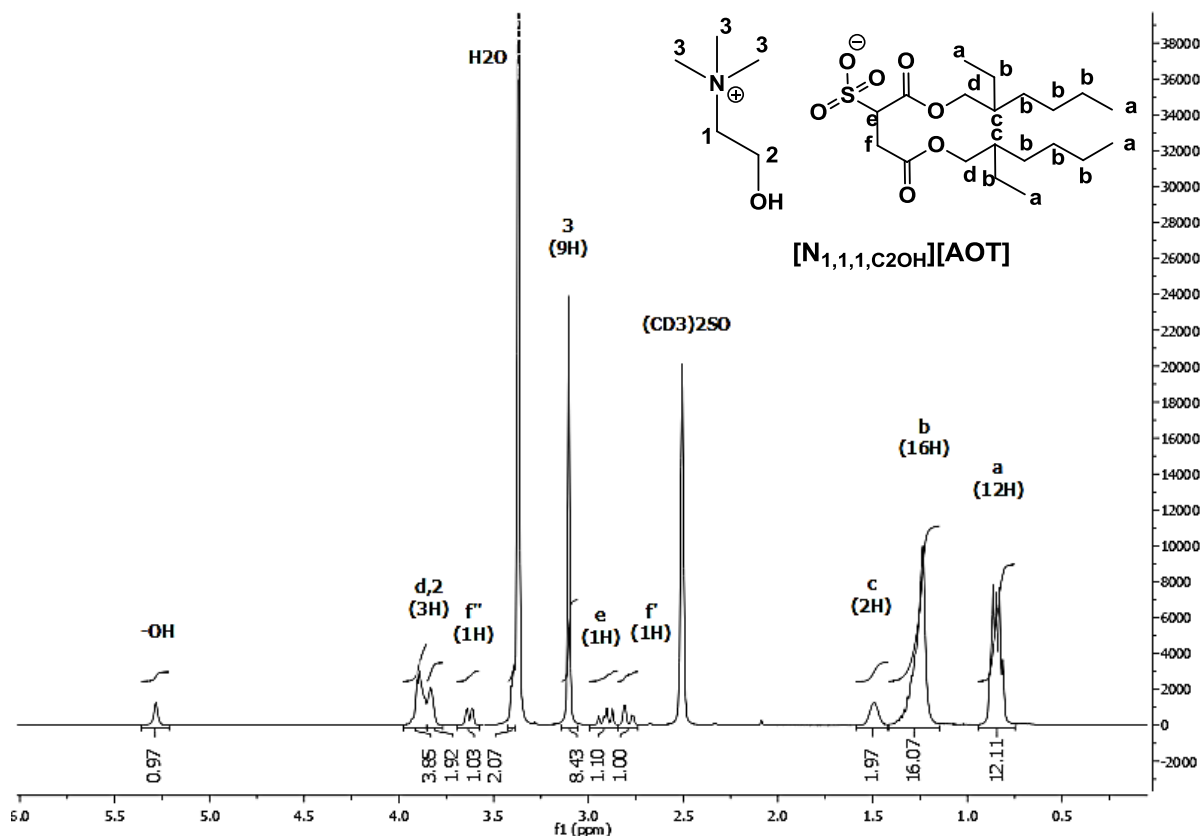


Figura II. 21 - Espectro de $^1\text{HRMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) do Docusato de N,N,N -(2-Hidroxietil)trimetilamónio

A troca iónica efectuada com o anião DCA resultou no produto esperado $[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{DCA}]$ com um rendimento dentro do normal quando comparado com as restantes sínteses efectuada com este anião. O composto apresentou uma pureza bastante elevada (>99%) e a sua caracterização foi efectuada com recurso a espectros de (^1H e ^{13}C) e FTIR. Nestes dois últimos pode observar-se sinais característicos do anião, tais como, o carbono da dicianamida (119.11ppm) e uma banda correspondente à ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ (2142cm^{-1}), que permitem concluir sobre a presença do anião no produto uma vez que este não aparece nos espectros de protão.

A síntese com a sacarina de sódio resultou também no composto expectável, contudo, não numa proporção correcta de catião em relação ao anião. Dado que este último possui protões e, portanto, surge no espectro de $^1\text{HRMN}$ permite a sua análise quanto à eficácia da troca iónica.

Os compostos $[\text{C}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{AOT}]$ e $[\text{C}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{DCA}]$ foram ambos obtidos com elevados graus de pureza (>99%) apresentando-se como um gel no caso do primeiro e como um líquido no segundo o que os inclui à partida na definição de LIs.

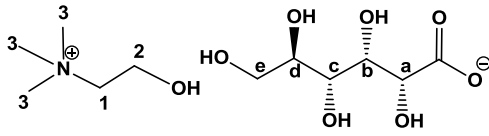
II.3.4.2. Reacção ácido-base

Foi ainda efectuada uma reacção ácido-base de forma a obter o composto $[\text{N}_{1,1,1,\text{C}_2\text{OH}}][\text{Glu}]$. Para realizar esta reacção usou-se como material de partida hidróxido de colina, evitando desta forma o passo de mudança de anião. A reacção foi feita em metanol e à temperatura ambiente.

O composto foi obtido com um rendimento bastante elevado (93%) tal como o esperado para uma reacção ácido-base.

A purificação consistiu na evaporação do metanol usado como solvente e da água produzida durante a reacção. O composto foi posteriormente seco sob vácuo e a caracterização foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho e de RMN (^1H). Os resultados são apresentados na Tabela II.20.

Tabela II. 20 - Caracterização espectroscópica do Gluconato de N,N,N-(2-hidroxiethyl)trimetilamónio, derivado do cloreto de N,N,N-(2-hidroxiethyl)trimetilamónio

Gluconato de N,N,N-(2-hidroxiethyl)trimetilamónio		
Estrutura do composto	Descrição do espectro de $^1\text{HRMN}$ (400MHz, D₂O) δ / ppm	Descrição do espectro de FTIR (NaCl) $\bar{\nu}$ / cm ⁻¹
 <p>[N_{1,1,1},C₂OH][Glu]</p>	4.03 (m, 1H, H _a)	3380 (l, O-H)
	3.95 (m, 3H, H ₂ e H _b)	2928 (f, C-H _{alif})
	3.73 (d, $^3J_{\text{Hf-He}}=12.4\text{Hz}$, 1H, H _{e'})	1781 (C=O, ác.carboxílico)
	3.66 (m, 2H, H _c e H _d)	1479 (C-H _{alif})
	3.57 (m, 1H, H _e)	1355 (C-H _{term})
	3.42 (t, $^3J_{\text{H1-H2}}=5.0\text{Hz}$, 2H, H ₁)	1236 (C-O)
	3.10 (s, 9H, H ₃)	1131 (C-O)
		1084-1052 (C-N)

Na análise do espectro de infravermelho podemos verificar a presença de bandas importantes para a caracterização do composto em questão, em particular, do anião uma vez que o catião é perfeitamente identificado por espectro de protão. A 1781cm^{-1} é identificada uma banda de forte absorção característica da ligação C=O do ácido carboxílico do anião. Esta permite concluir sobre a presença do anião gluconato no produto final, no entanto, apenas uma análise feita por RMN de protão possibilita perceber se os iões que compõem o composto se encontram numa correcta proporção. Pela análise do mesmo é possível perceber que o produto possui uma proporção correcta de catião:anião. Existe um ligeiro excesso de catião, no entanto, este encontra-se dentro dos 10% de erro associado ao RMN e aceitável.

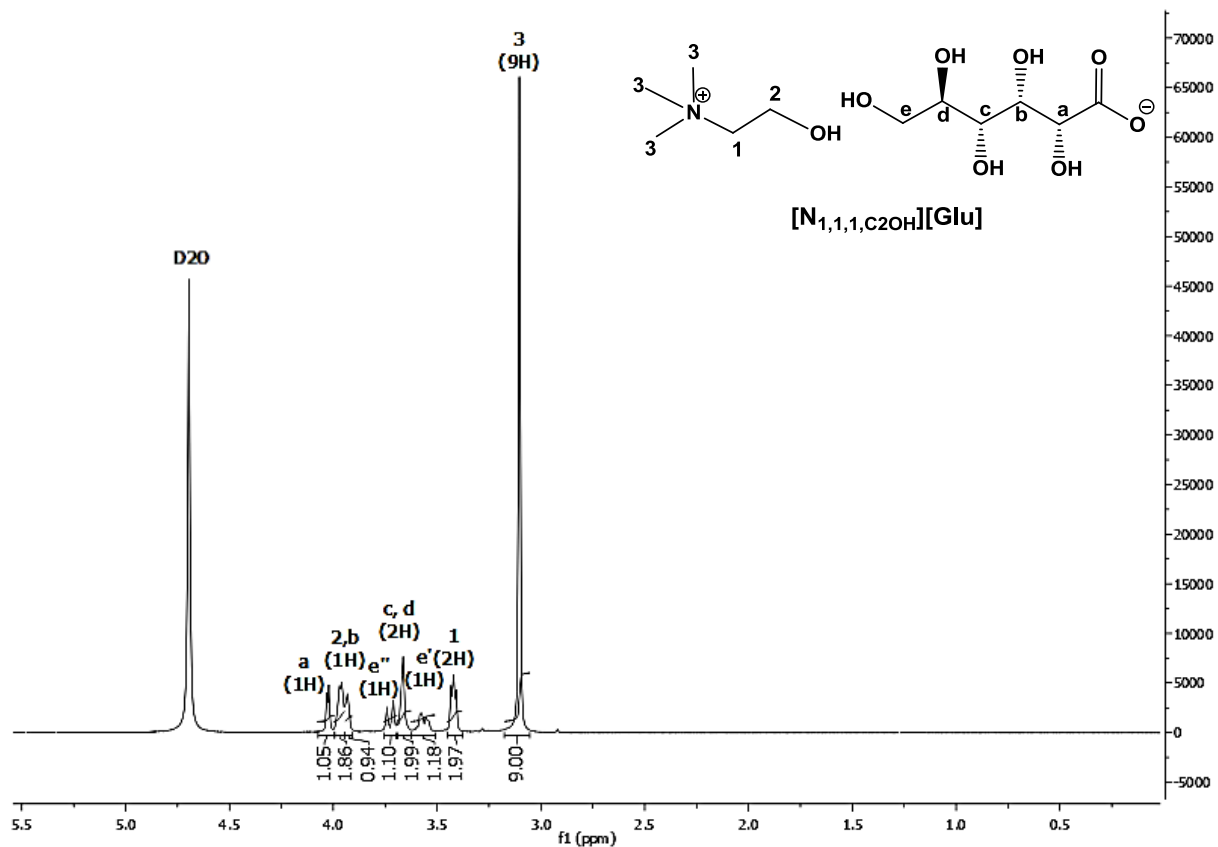


Figura II. 22 - Espectro de $^1\text{HRMN}$ (D_2O) do Gluconato de N,N,N -(2-Hidroxietil)trimetilamônio

II.4. Estudo da actividade e toxicidade dos Líquidos Iónicos

Apesar dos líquidos iónicos terem tido uma evolução significativa nas duas últimas décadas, poucos estudos têm sido efectuados sobre a sua avaliação biológica. Esta, contudo, é muito importante devido às potenciais aplicações que estes compostos apresentam.

Dos sais orgânicos sintetizados foram escolhidos os de maior interesse, mais puros e que nos permitissem retirar conclusões sobre a sua actividade antifúngica (Figura II.23).

Em paralelo com estes, foi ainda testado o composto $[N_{1,1,1,C2OH}][Cl]$ de forma a poder efectuar-se uma comparação com um composto comercial já estudado.

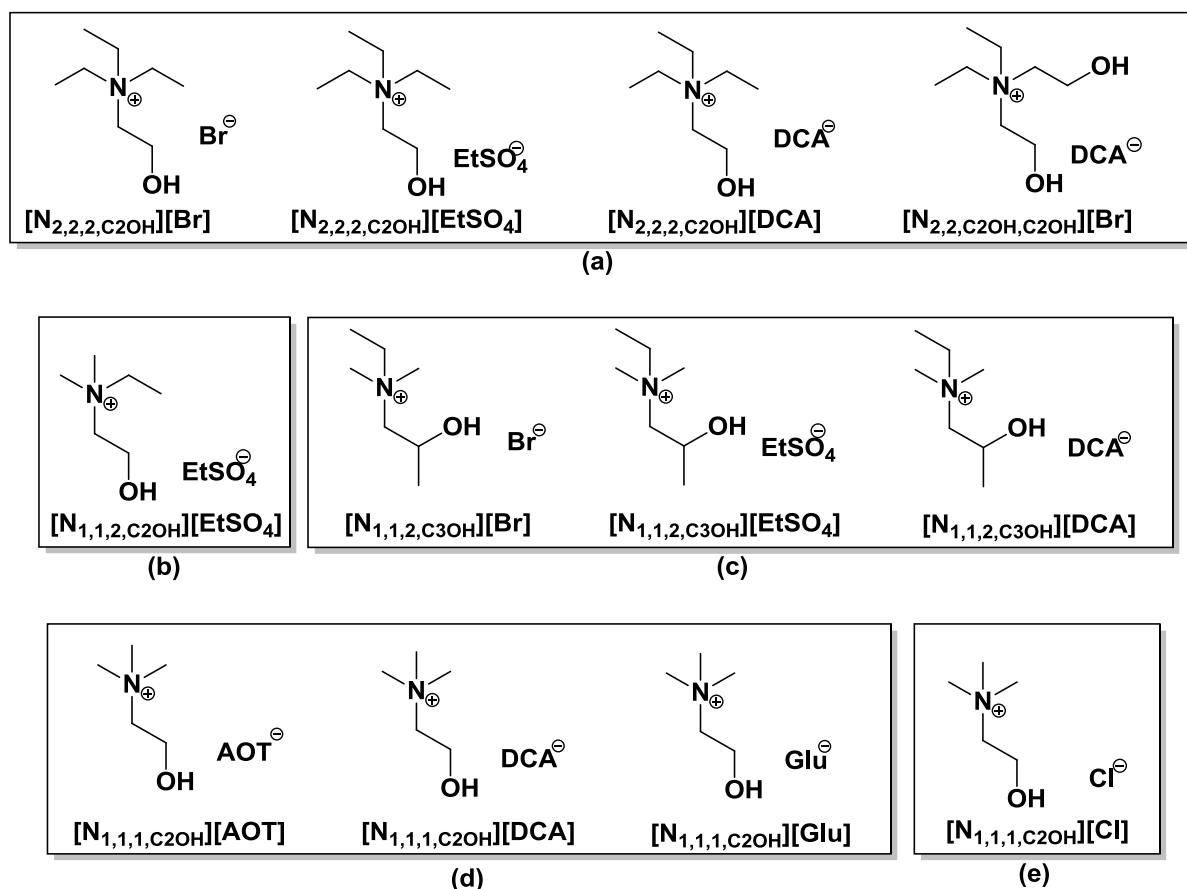


Figura II. 23 - Estrutura dos compostos seleccionados para estudo de actividade: (a) Derivados da N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina; (b) Derivado da N,N-(2-hidroxi)etil)dimetilamina; (c) Derivados da N,N-(2-hidroxi)propil)dimetilamina; (d) Derivados do N,N,N-(2-Hidroxi)etil)trimetilamónio; (e) Cloreto de N,N,N-(2-Hidroxi)etil)trimetilamónio

Existem diversos métodos usados para determinar de forma rigorosa a susceptibilidade de microorganismos em relação a determinados compostos (ver secção I.4.2).

Pelo método de diluições sucessivas foi possível determinar o intervalo onde se encontram as concentrações inibitórias e fungicidas mínimas (CIM e CFM, respectivamente) para os sais escolhidos. Os valores de concentrações testadas encontram-se no intervalo de valores 2.5 e 0.01mol/L de sal orgânico e os resultados encontram-se resumidos na Tabela II.21.

Tabela II. 21 – Resultados dos estudos de actividade e toxicidade dos compostos seleccionados

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
[N _{1,1,1,C₂OH}][Cl]	>2.5	>2.5
[N _{2,2,2,C₂OH}][Br]	[0.5-0.1]	[0.5-0.1]
[N _{2,2,2,C₂OH}][EtSO ₄]	[0.1-0.01]	[0.1-0.01]
[N _{2,2,2,C₂OH}][DCA]	[1.5-1.0]	[1.5-1.0]
[N _{2,2,C₂OH,C₂OH}][DCA]	-	-
[N _{1,1,2,C₂OH}][EtSO ₄]	[2.0-1.5]	[2.5-2.0]
[N _{1,1,2,C₃OH}][Br]	[1.5-1.0]	[2.0-1.5]
[N _{1,1,2,C₃OH}][EtSO ₄]	>2.5	>2.5
[N _{1,1,2,C₃OH}][DCA]	[2.5-2.0]	>2.5
[N _{1,1,1,C₂OH}][AOT]	-	-
[N _{1,1,1,C₂OH}][DCA]	[1.0-0.5]	[1.0-0.5]
[N _{1,1,1,C₂OH}][Glu]	[1.0-0.5]	[1.0-0.5]

O microorganismo usado na execução destes estudos pertence ao género *Aspergillus*, espécie *A. nidulans*. Os ensaios foram efectuados em triplicado e o período de incubação inicial foi de 7 dias, porém verificou-se inexistência de crescimento fúngico na grande maioria dos compostos sendo este período estendido por mais 7 dias e perfazendo um total de 14 dias.

Numa primeira análise, todos os compostos, à excepção do sal [N_{1,1,2,C₃OH}][EtSO₄] revelaram actividade antifúngica a uma determinada concentração.

O composto [N_{2,2,2,C₂OH}][EtSO₄] revelou ser o sal orgânico com uma acção inibitória e antifúngica mais elevada, apresentando um valor de CIM entre 0.1 e 0.01mol/L. Pelo contrário o composto que surge com menor capacidade de inibição do crescimento fúngico e, consequentemente, menor toxicidade é o [N_{1,1,2,C₃OH}][EtSO₄].

Relativamente aos sais [N_{2,2,C₂OH,C₂OH}][DCA] e [N_{1,1,1,C₂OH}][AOT] não são apresentados valores de concentração mínima inibitória e antifúngica uma vez que estes não puderam ser testados devido a problemas de solubilidade no meio de cultura usado. Teria sido importante testá-los uma vez que a análise ao primeiro permitiria perceber o efeito da introdução de um grupo alquílico etanol e o segundo perceber a toxicidade do anião [AOT].

Verifica-se ainda que em alguns casos as CFM determinadas se encontram acima da gama de intervalos de CIM. Este facto está associado à capacidade de alguns compostos inibirem o crescimento fúngico a um determinado valor de concentração sem que, no entanto, esta seja fatal para os microorganismos. Alguns compostos apresentam assim um efeito dose-dependente.

Comparativamente ao composto comercial usado, cloreto de colina, todos os compostos à excepção do [N_{1,1,2,C₃OH}][EtSO₄] evidenciaram ser mais inibitórios e nocivos que este.

De forma a assegurar a validade do processo e um padrão de comparação, preparou-se uma amostra controlo que foi incubada nas mesmas condições dos compostos a testar. Na figura II.24 pode ver-se o resultado do crescimento fúngico na ausência dos sais orgânicos.

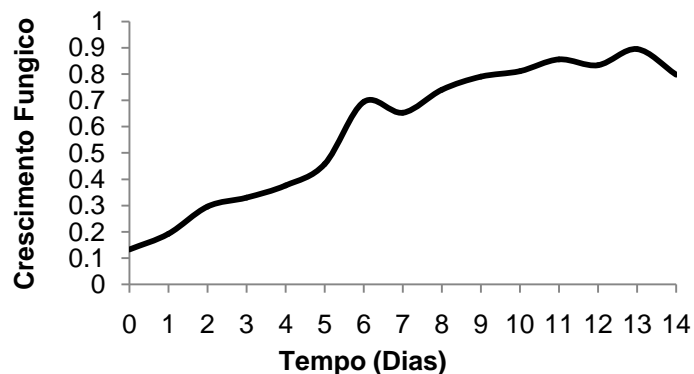


Figura II. 24 – Crescimento fúngico na ausência de líquidos iônicos

Durante as próximas secções serão efectuadas comparações entre subconjuntos dos compostos usados neste estudo de forma a perceber como varia a sua actividade antifúngica. Serão analisados casos em que será idealmente determinada a variação da toxicidade em resposta a alterações estruturais nos sais.

Este tipo de pesquisa permite que numa fase sintética de compostos biocompatíveis seja feita uma pré-análise da toxicidade dos catiões e aniões usados permitindo não só manipular as propriedades físico-químicas dos LIs ou sais sintetizados mas também as suas características biológicas.

Em algumas comparações é apresentado mais do que um exemplo o que permite, idealmente, sustentar algumas conclusões.

II.4.1. Efeito do Anião

Com o objectivo de perceber a toxicidade de alguns aniões usados neste trabalho, foram escolhidos compostos em que fosse mantida constante a unidade catiónica do sal fazendo-se variar o anião. Desta forma é possível garantir que as comparações e resultados, apesar de dependerem também da interacção entre catião-anião, são relativos ao ião carregado negativamente.

Caso 1) Comparação entre os compostos $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$, $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ e $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$

Neste primeiro exemplo foram seleccionados os compostos $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$, $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$, $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$ (Figura II.25), os quais possuem os aniões brometo, etilsulfato e dicianamida, respectivamente. Os resultados de CIM e CFM obtidos encontram-se resumidos na Tabela II.22 e podem ser confirmados com recurso às curvas de crescimento fúngico que são apresentadas na Figura II.26.

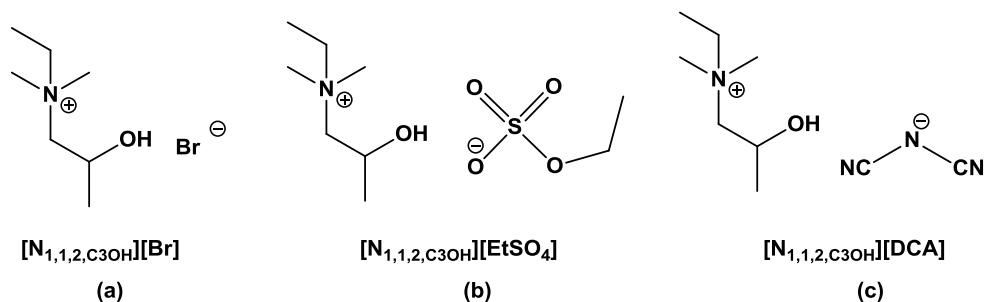


Figura II. 25 - Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio; (c) Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamônio

O composto $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ não apresentou inibição ou morte celular dentro da gama de concentrações testadas. Entre os três compostos deste subconjunto, este possui o valor de CIM e CFM mais elevado (ainda que indeterminado) sendo por isso o que possui uma menor capacidade inibitória e antifúngica. Pelo contrário, o composto $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$ apresenta uma CIM num intervalo menor, [1.5-1.0]mol/L. Assim sendo, com este sal é necessária uma dose menor do que o anterior para que o crescimento fúngico seja inibido e ocorra morte celular.

Com um intervalo de CIM intermédio em relação aos dois compostos anteriores encontra-se o sal baseado no anião dicianamida, $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$.

Tabela II. 22 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$, $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ e $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
$[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$	[1.5-1.0]	[2.0-1.5]
$[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$	>2.5	>2.5
$[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$	[2.5-2.0]	>2.5

A ordem crescente de toxicidade, segundo estes resultados, será $EtSO_4 < DCA < Br$. Esta parece estar de acordo com o esperado uma vez que o etilsulfato surge em alguns estudos como um dos aniões menos tóxicos.

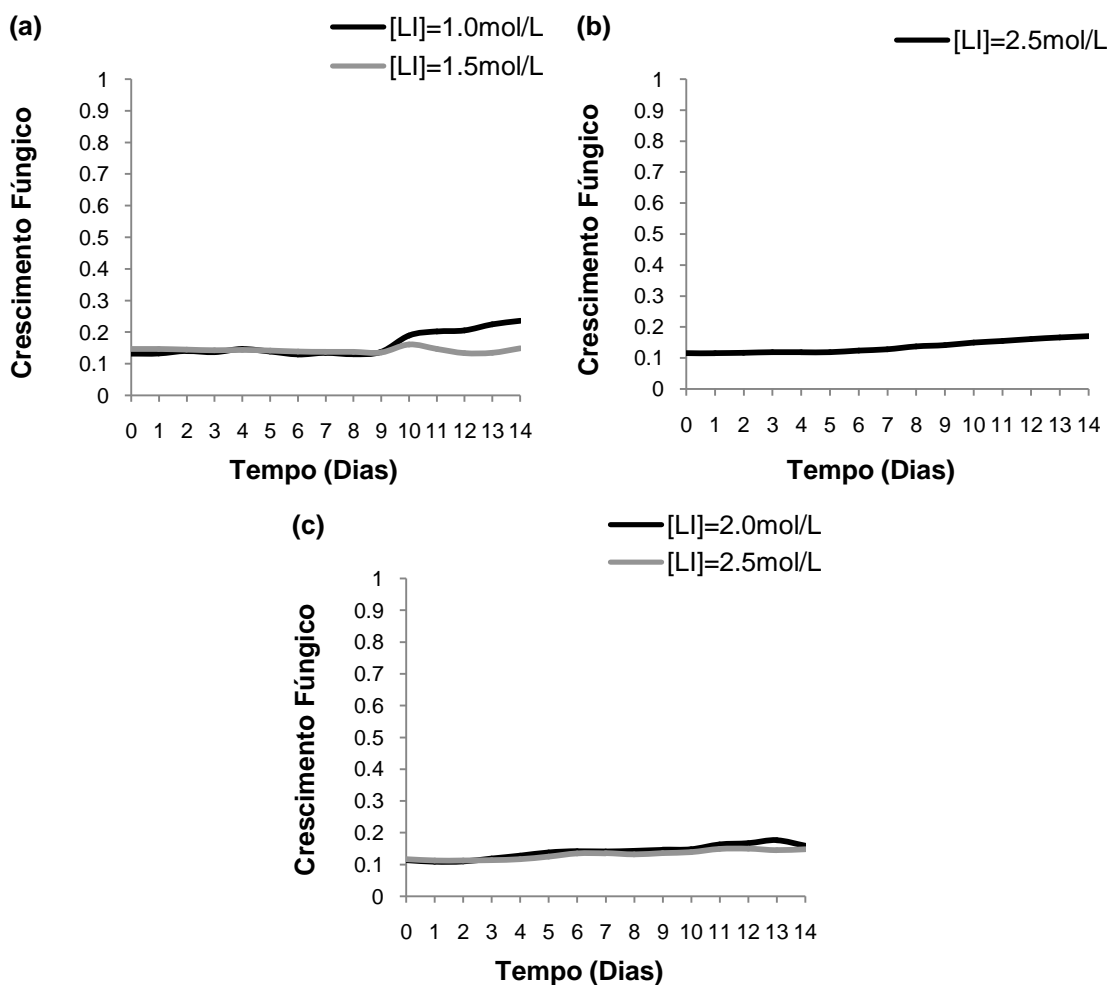


Figura II. 26 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{1,1,2,C3OH}][Br]$; (b) $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$; (c) $[N_{1,1,2,C3OH}][DCA]$

Caso 2) Comparação entre os compostos $[N_{2,2,2,C2OH}][Br]$, $[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$ e $[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]$

Num segundo exemplo foram seleccionados os compostos $[N_{2,2,2,C2OH}][Br]$, $[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$ e $[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]$ (Figura II.27) mantendo-se constante os aniões em relação ao caso 1. Os resultados de CIM e CFM obtidos encontram-se resumidos na Tabela II.23 e podem ser confirmados com recurso às curvas de crescimento no intervalo de CIM que são apresentadas na Figura II.28.

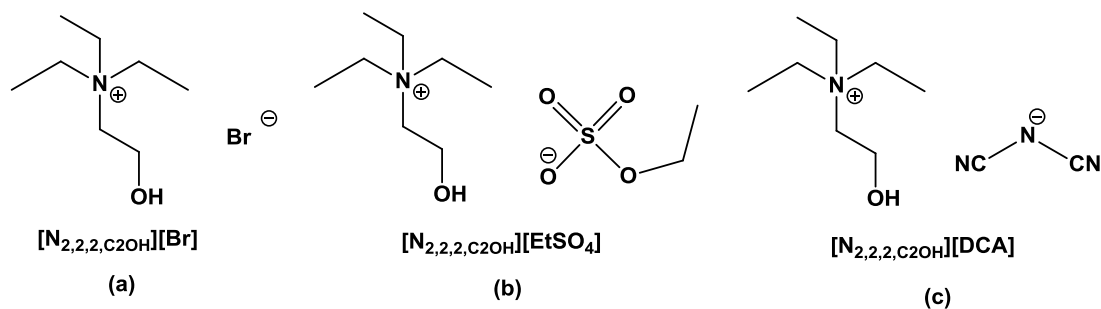


Figura II. 27 – Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio; (c) Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio

Tabela II. 23 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos [N_{2,2,2,C2OH}][Br], [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄], [N_{2,2,2,C2OH}][DCA]

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
[N _{2,2,2,C2OH}][Br]	[0.5-0.1]	[0.5-0.1]
[N _{2,2,2,C2OH}][EtSO ₄]	[0.1-0.01]	[0.1-0.01]
[N _{2,2,2,C2OH}][DCA]	[1.5-1.0]	[1.5-1.0]

O composto que apresenta uma CIM num intervalo menor e que possui um poder inibitório mais elevado é o [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄] o que contraria, não só o caso anterior, como estudos já publicados sobre a toxicidade de líquidos iónicos. Este facto poderá dever-se a alguma contaminação presente no composto, tais como reagentes de partida, presença de solvente (reaccional ou de purificação), algum contaminante que surgiu durante o processo de síntese e/ou durante o processo de preparação de soluções para análise da actividade antifúngica ou até mesmo devido à interacção entre o catião e o anião.

Pela observação do RMN do composto não são visíveis picos referentes a materiais de partida ou solventes pelo que poderá ser um agente contaminante que não apresenta protões ou poderá, de facto, ter ocorrido algum erro durante a preparação dos estudos de actividade.

Quanto aos restantes sais surgem numa ordem de toxicidade esperada e confirmada no exemplo anterior com o composto [N_{2,2,2,C2OH}][Br] a apresentar um intervalo de CIM mais baixo do que o [N_{2,2,2,C2OH}][DCA]. Assim, temos uma capacidade inibitória mais elevada para o anião brometo do que para a dicianamida.

Quanto aos valores de concentrações antifúngicas, encontram-se no mesmo intervalo de concentração que as CIM mantendo-se, neste caso, a mesma ordem de efeito antifúngico do anião, ou seja, excluindo o composto [N_{2,2,2,C2OH}][EtSO₄] o anião brometo é mais nocivo para a espécie *A. nidulans* do que o anião dicianamida.

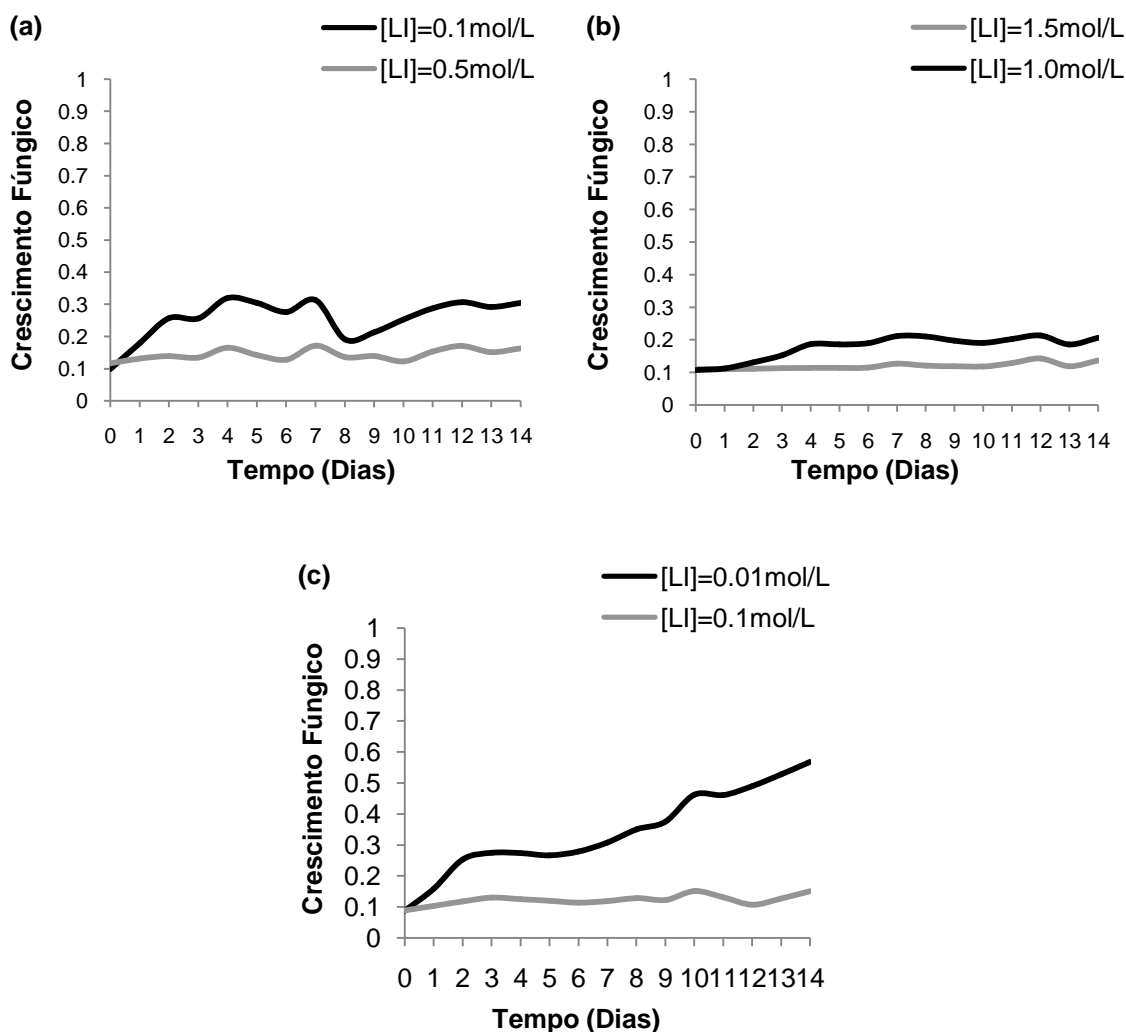


Figura II. 28 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{2,2,2,C2OH}][Br]$; (b) $[N_{2,2,2,C2OH}][DCA]$; (c) $[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$

Caso 3) Comparação entre os compostos $[N_{1,1,1,C2OH}][DCA]$, $[N_{1,1,1,C2OH}][Glu]$

Dado que foi também sintetizado o composto Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamônio, $[N_{1,1,1,C2OH}][Glu]$, seria também importante determinar a toxicidade deste anião. Nesse sentido, foram escolhidos dois compostos em que fosse mantido o catião mas tivéssemos uma variação de anião. Foram efectuadas duas sínteses com o anião Gluconato, contudo, o primeiro produto $[N_{1,1,2,C3OH}][Glu]$ apresentou uma pureza inferior à do $[N_{1,1,1,C2OH}][Glu]$. Foi então escolhido este sal e comparado com o anião Dicianamida do produto $[N_{1,1,1,C2OH}][DCA]$ (Figura II.29).

Os resultados obtidos para estes compostos estão resumidos na Tabela II.24, contudo, pela análise dos intervalos de CIM e CFM encontrados, não é possível retirar conclusões quanto à toxicidade do anião.

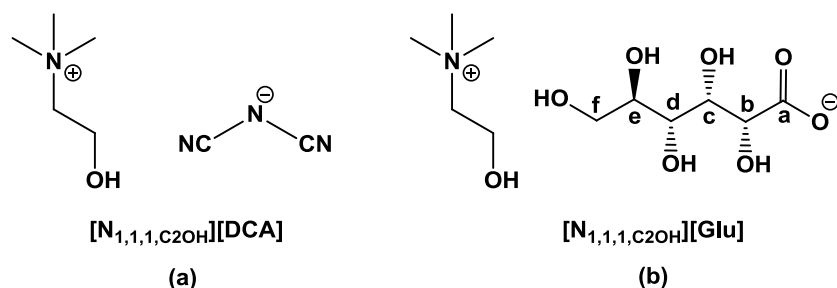


Figura II. 29 – Estrutura dos compostos (a) Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio; (b) Gluconato de N,N,N-(2-hidroxietyl)trimetilamónio

Tabela II. 24 – Resultados de CIM e CFM para os compostos $[N_{1,1,1,C_2OH}][DCA]$, $[N_{1,1,1,C_2OH}][Glu]$

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
$[N_{1,1,1,C_2OH}][DCA]$	[1.0-0.5]	[1.0-0.5]
$[N_{1,1,1,C_2OH}][Glu]$	[1.0-0.5]	[1.0-0.5]

Para ser possível compará-los e chegar a uma conclusão sobre o efeito inibitório e antifúngico de cada um, seria necessário analisar ao pormenor várias concentrações dentro do intervalo [1.0-0.5]mol/L.

Ainda assim, sabendo que o Gluconato é um açúcar de cadeia aberta, seria expectável que este fosse menos inibitório e tóxico que a Dicianamida.

II.4.2. Efeito do catião

De forma a perceber a toxicidade de alguns catiões usados neste trabalho, foram escolhidos compostos em que fosse mantida constante a unidade aniónica do sal fazendo-se variar o catião. Desta forma é possível garantir que as comparações e resultados, apesar de dependerem também da interacção entre catião-anião, são relativos ao ião carregado positivamente.

Caso 1) Comparação dos compostos $[N_{2,2,2,C_2OH}][EtSO_4]$, $[N_{1,1,2,C_2OH}][EtSO_4]$, $[N_{1,1,2,C_3OH}][EtSO_4]$

Na Figura II.30 são apresentadas as estruturas dos compostos seleccionados para análise do efeito do catião sobre o crescimento dos fungos. Os resultados de CIM e CFM dos compostos são apresentados de forma resumida na Tabela II.25.

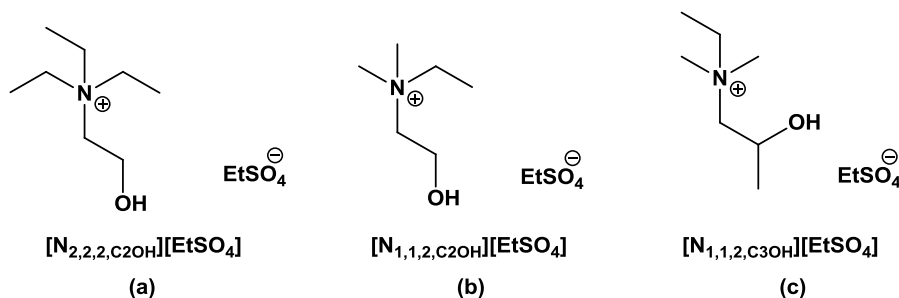


Figura II. 30 – Estrutura dos compostos: (a) Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amônio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamônio; (c) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamônio

Tabela II. 25 – Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos $[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$, $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$, $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
$[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$	[0.1-0.01]	[0.1-0.01]
$[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$	[2.0-1.5]	[2.5-2.0]
$[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$	>2.5	>2.5

O composto $[N_{2,2,2,C2OH}][EtSO_4]$ não pode ser comparado com os restantes uma vez que, tal como foi observado na secção II.4.1, o composto apresenta uma maior toxicidade que os restantes que poderá estar associada a uma menor pureza, a um erro experimental, ou à interacção entre iões.

O composto $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ apresenta um valor de CIM inserido no intervalo [2.5-2.0]mol/L e uma CFM acima de 2.5mol/L o que o torna, comparativamente ao composto formado pelo catião $[N_{1,1,2,C2OH}]^+$ menos tóxico e com menor capacidade inibitória.

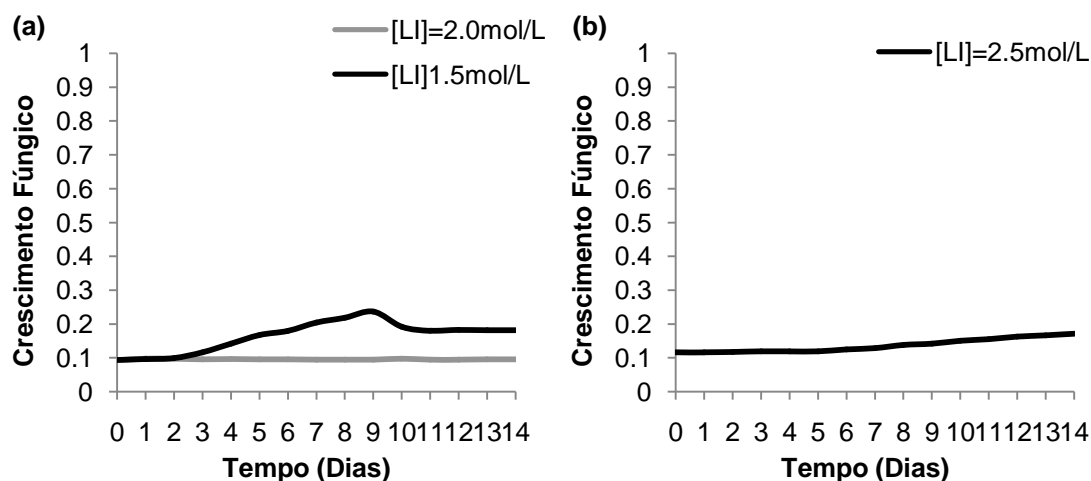


Figura II. 31 – Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$; (b) $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$

O expectável seria, devido à maior cadeia de dois dos grupos R, que o catião $[N_{2,2,2,C_2OH}]^+$ fosse mais tóxico que os restantes, contudo, mais à frente será abordado o efeito do aumento de cadeia alquílica sobre a toxicidade.

Caso 2) Comparação dos compostos $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$ e $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$

Analisando um segundo caso, podemos retirar conclusões sobre a ordem de toxicidade dos catiões usados. Sabe-se do primeiro caso que o catião $[N_{1,1,2,C_3OH}]^+$ é menos tóxico que o $[N_{1,1,2,C_2OH}]^+$, contudo, devido ao problema com o sal $[N_{2,2,2,C_2OH}][EtSO_4]$ não podem ser retiradas conclusões sobre o catião $[N_{2,2,2,C_2OH}]^+$. Nesta nova análise é possível comparar os compostos $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$ e $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$ (Figura II.32) o que nos permite, pelo menos, dizer se o catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio é mais ou menos tóxico que o N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamónio.

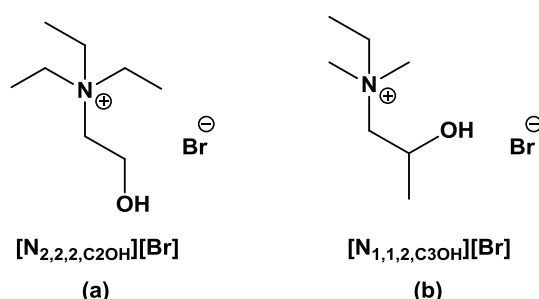


Figura II. 32 - Estrutura dos compostos (a) Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio; (b) Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamónio

Os resultados obtidos nos ensaios biológicos encontram-se resumidos na Tabela II.26.

Numa análise inicial temos um valor de CIM mais elevado para o composto $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$ pelo que se pode concluir que este é menos tóxico que o $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$ que apresenta uma concentração mínima inibitória na gama de valores entre 1.0 e 1.5mol/L. Quanto aos valores de CFM apresentados temos que o produto $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$ exibe uma concentração mínima tóxica para estes fungos no intervalo [2.0-1.5]mol/L, acima do intervalo onde está incluída a sua CIM o que indica uma relação entre dose de composto e toxicidade do mesmo.

Através destes resultados pode afirmar-se que o catião N,N,N-Trietil(2-hidroxi-etil)amónio é mais tóxico que o N,N,N-Etil(2-hidroxi-propil)dimetilamónio.

Tabela II. 26 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$ e $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
$[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$	[0.5-0.1]	[0.5-0.1]
$[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$	[1.5-1.0]	[2.0-1.5]

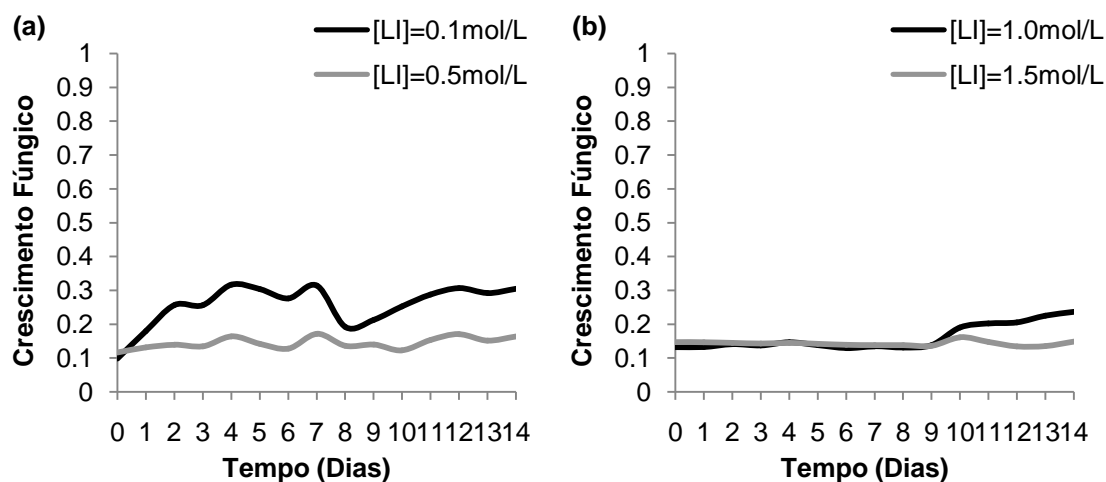


Figura II. 33 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{2,2,2,C_2OH}][Br]$; (b) $[N_{1,1,2,C_3OH}][Br]$

II.4.3. Efeito da cadeia alquílica

Para além do efeito que o anião ou catião possam ter sobre a toxicidade do composto final, existem pequenas alterações como o aumento da cadeia lateral do catião que podem também alterar o efeito tóxico do composto.

Pela análise dos resultados obtidos para os compostos $[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$ e $[N_{1,1,1,C_2OH}][DCA]$ (Figura II.34) podemos avaliar o efeito do aumento da cadeia carbonada. Este aumento é pequeno, de apenas um carbono, mas pode ajudar a perceber um pouco como varia a toxicidade em função do aumento do número de carbonos numa cadeia alquílica.

Os resultados são apresentados na Tabela II.27 e indicam um intervalo de concentrações mínimas e inibitórias mais elevadas para o sal $[N_{2,2,2,C_2OH}][DCA]$ ($[1.5-1.0]\text{mol/L}$) do que para o $[N_{1,1,1,C_2OH}][DCA]$ cujo valor de inibição se encontra entre concentrações de 0.5 a 1.0mol/L.

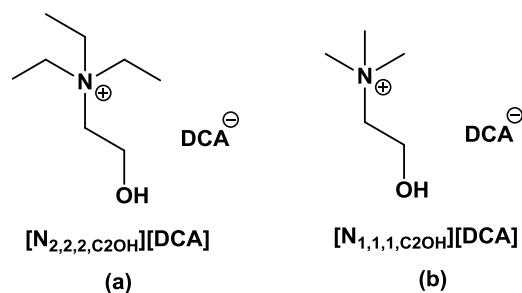


Figura II. 34 - Estrutura dos compostos (a) Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio; (b) Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxietil)trimetilamónio

Tabela II. 27 – Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos $[N_{2,2,2,C_{20}H}][DCA]$ e $[N_{1,1,1,C_{20}H}][DCA]$

Composto	CIM (mol/L)	CFM (mol/L)
$[N_{2,2,2,C_{20}H}][DCA]$	[1.5-1.0]	[1.5-1.0]
$[N_{1,1,1,C_{20}H}][DCA]$	[1.0-0.5]	[1.0-0.5]

Comparando estes valores podemos concluir que o que possui um maior poder inibitório sobre esta espécie de fungos é o $[N_{1,1,1,C_{20}H}][DCA]$, o que significa que há um aumento de inibição e toxicidade com a diminuição da cadeia carbonada, segundo estes resultados.

Regra geral, o aumento do número de carbonos de uma cadeia linear vem associado a uma diminuição de polaridade dessa mesma cadeia e a um aumento da toxicidade do composto.

Neste sentido os resultados apresentados parecem não estar em concordância com esta regra. Poderá haver várias razões que justifiquem este comportamento. Um lado poderá existir algum tipo de contaminação no composto, algum erro experimental durante os estudos de actividade ou ainda um comportamento anormal do composto justificado pelo aumento não só de uma cadeia mas sim de três cadeias alquílicas. Pode estar a haver uma diminuição da toxicidade, não por redução do tamanho de uma cadeia de forma isolada mas por aumento do tamanho das três cadeias em conjunto, ou seja, quando o número de carbonos das três cadeias aumenta, existe um efeito de aumento da “cabeça” do composto que de alguma forma, ainda desconhecida, altera a sua toxicidade global. Será importante em estudos futuros aprofundar esta questão de forma a perceber o mecanismo pelo qual esta redução de toxicidade ocorre.

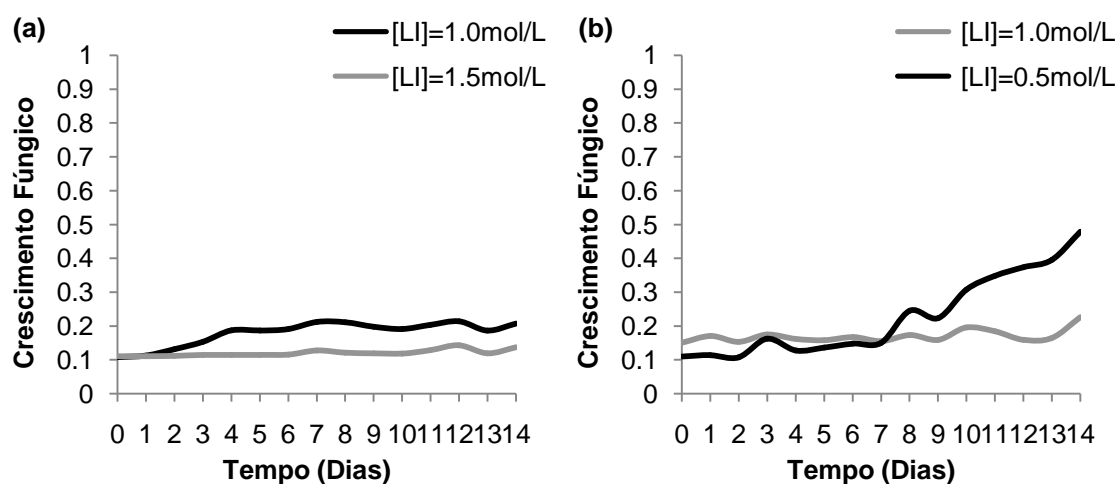


Figura II. 35 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{2,2,2,C_{20}H}][DCA]$; (b) $[N_{1,1,1,C_{20}H}][DCA]$

II.4.4. Efeito da Ramificação

Por fim, podemos ainda concluir sobre o efeito da presença de ramificação nos compostos. Os compostos testados estão esquematizados na Figura II.36 e possuem o mesmo anião, etilsulfato. A única diferença estrutural entre os catiões é a presença de ramificação possuindo o composto

$[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ um grupo hidroxipropilo em vez do hidroxietilo que existe no produto $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$.

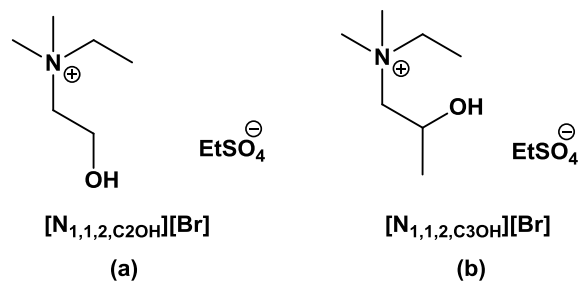


Figura II. 36 - Estrutura dos compostos (a) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio; (b) Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio

Na Tabela II.28 é possível ver os resultados obtidos para os testes efectuados à actividade antifúngica destes dois compostos e na Figura II.37 apresenta-se o crescimento fúngico ao longo dos 14 dias de incubação para as concentrações do intervalo de CIM.

Tabela II. 28 - Resultados de CIM e CFM obtidos para os compostos $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$ e $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$

Composto	CIM (M)	CFM (M)
$[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$	[2.0-1.5]	[2.5-2.0]
$[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$	>2.5	>2.5

O composto $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$ foi obtido um intervalo de CIM dentro da gama de valores 1.5 e 2.0mol/L, contudo, a sua CFM encontra-se a uma concentração mais elevada, entre 2.0 e 2.5mol/L.

Já o composto $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ apresenta um valor de concentração mínima inibitória acima do composto anterior bem como da concentração mínima tóxica. Esta encontra-se acima dos 2.5mol/L.

Com base nestes resultados é possível afirmar que o composto $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$ é menos inibitório e tóxico que o produto $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$, ou seja, pela análise das concentrações mínimas inibitórias e tóxicas temos uma redução da toxicidade com a presença de ramificação no catião. De forma a comprovar este resultado seria necessário repetir este estudo não só com concentrações mais específicas dentro dos intervalos encontrados mas também com novos compostos.

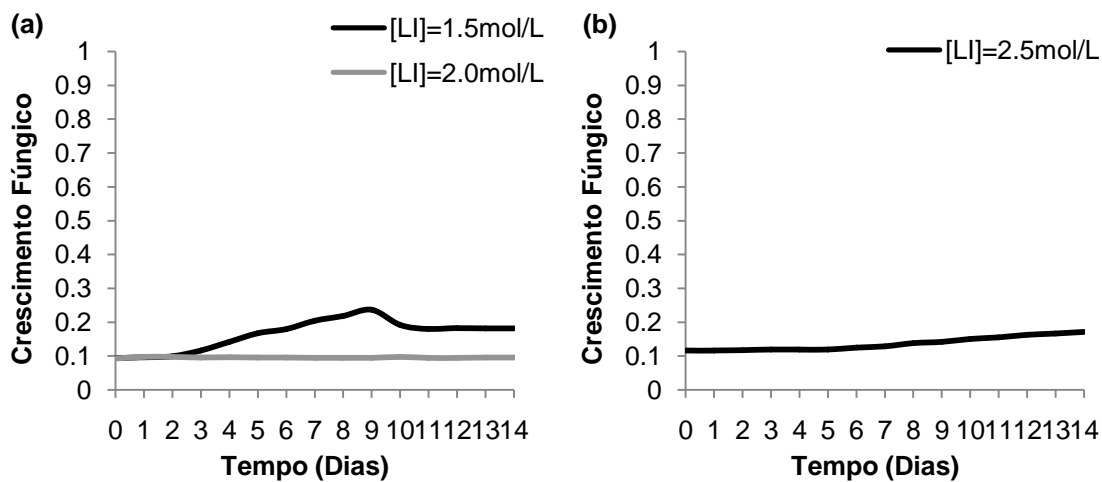


Figura II. 37 - Variação do crescimento fúngico no intervalo de CIM determinado para cada composto: (a) $[N_{1,1,2,C2OH}][EtSO_4]$; (b) $[N_{1,1,2,C3OH}][EtSO_4]$

II.7. Conclusões

Na fase inicial do trabalho foram produzidos catiões orgânicos com base em três aminas derivadas do nutriente colina. Estas unidades catiónicas foram produzidas por quaternização das aminas através da introdução de unidades alquílicas (*n*-etil, *n*-butil e *n*-hexil) ou unidades com presença de oxigénio (éteres ou álcoois).

A amina N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina foi quaternizada com todos os agentes alquilantes seleccionados para o trabalho obtendo-se, na sua maioria, os catiões pretendidos. A excepção foi a alquilação efectuada com recurso ao 1-cloro-2-metoxietano.

Verificou-se que quando efectuadas com cloretos de alquilo, as reacções realizadas com esta amina, não resultaram pelo que tiveram de ser repetidas com os respectivos brometo de alquilo.

Todas as reacções que resultaram nos produtos pretendidos e apresentaram rendimentos moderados a elevados (53-93%), à excepção da quaternização com 1-cloro-2-(2-metoxietoxi)etano. Os produtos foram todos caracterizados por espectroscopia de ¹H RMN e FTIR bem como quanto à sua temperatura de fusão (em compostos sólidos). Dos compostos sintetizados com base nesta amina, apenas quatro não apresentaram características de líquidos iónicos.

A amina N,N-(2-Hidroxietil)dimetilamina foi alquilada com os mesmos agentes alquilantes à excepção dos grupos éter, tendo todas as reacções resultado nos produtos esperados. Aqui salienta-se que a reacção efectuada com o clorobutano resultou no produto esperado ao contrário da amina anterior. Este facto deverá estar relacionado com o menor impedimento estereoquímico associado à N,N-(2-hidroxietil)dimetilamina. À excepção desta reacção, os rendimentos obtidos foram moderados a elevados (79-94%). De salientar que os rendimentos obtidos com esta amina foram mais elevados do que os obtidos para a N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina, contudo, apenas dois dos sais produzidos podem ser incluídos na classe de líquidos iónicos.

Por fim, para a execução da quaternização da N,N-(2-Hidroxipropil)dimetilamina foi usado apenas o agente alquilante bromo-etano com um rendimento reaccional de 74%. A pureza de produto encontrada foi elevada (98%) e o ponto de fusão encontra-se abaixo dos 100°C pelo que o composto se enquadra na definição de LI.

Para além destas alquilações foi também testada uma reacção de quaternização utilizando dietilsulfato como um reagente alternativo que permite a obtenção do sal com o anião etilsulfato. Estas reacções resultaram todas nos produtos esperados com rendimentos entre 67-85% e purezas de compostos bastante elevadas (>99% na sua maioria). Os compostos resultaram todos em líquidos pelo se inserem na definição de líquidos iónicos.

Uma vez obtidos os sais de catiões orgânicos pretendidos efectuou-se a troca iónica com vários sais de aniões. As reacções realizadas com os aniões bis(trifluorometanosulfonil)imida e dicianamida correram como o esperado, com elevados rendimentos e purezas na ordem dos 90%.

As sínteses efectuadas com o anião docusato apresentaram, contudo, alguns problemas. Comprovou-se que a maioria das trocas iónicas com este anião resultou num produto com excesso de anião relativamente ao catião. A excepção foi o composto resultante da reacção de troca iónica

entre o cloreto de colina e o docusato de sódio. Nesta reacção foi obtido um produto cuja proporção entre iões é de 1:1.

Em alguns casos foi ainda efectuado um método de purificação com recurso a alumina neutra com o objectivo de retirar este excesso de anião por adsorção, todavia, este tratamento mostrou-se ineficaz.

Foram ainda efectuadas trocas iónicas entre os sais brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)amónio e cloreto de colina com a sacarina de sódio. Ambas as reacções resultaram em produtos com excesso de anião.

Por fim, foram realizadas duas reacções ácido-base. Estas reacções foram realizadas entre os sais brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio e hidróxido de colina com o ácido glucónico. No primeiro caso, foi inicialmente realizada uma troca iónica do anião brometo pelo hidróxido com recurso a uma resina de troca iónica. No segundo caso, a reacção é apenas de adição uma vez que a colina já se encontra na forma hidróxido. Entre os dois sais produzidos, o segundo apresentou melhores resultados possuindo uma proporção catião:anião de 1 para 1.

Foi ainda possível concluir que as reacções de quaternização das aminas possuem uma excelente relação entre a quantidade de reagentes usados e de produto obtida, ou seja, com o aumento da escala da reacção, não existe uma perda significativa de produto.

Foram de seguida escolhidos alguns compostos mais promissores de forma a verificar algumas das suas propriedades biológicas através da avaliação da sua actividade antifúngica e consequentemente da sua toxicidade.

Verificou-se um aumento de toxicidade dos compostos quando estes possuem na sua estrutura o anião brometo. Pelo contrário, foi observada uma diminuição da toxicidade em compostos com presença de ramificação ou cadeias alquílicas menores no catião, ao contrário do esperado.

Alguns resultados encontrados são um pouco discordantes com dados da literatura para estudos com outros sistemas biológicos. O composto $[N_{2,2,2,C_{20}H}][EtSO_4]$ apresenta uma CIM num intervalo menor quando comparado com os restantes aniões. Este resultado poderá dever-se a como contaminações derivadas da síntese, purificação ou preparação do processo de análise actividade antifúngica ou até devido à interacção entre o catião e o anião.

O aumento da cadeia carbonada parece estar a provocar uma redução de toxicidade dos compostos, resultado que mais uma vez está em contradição com estudos prévios efectuados. Este facto poderá, mais uma vez, estar relacionado com erros ou contaminações no processo de síntese, purificação e estudos de actividade mas não só. A redução da toxicidade poderá resultar não do aumento de uma só cadeia mas do aumento global das cadeias laterais do catião criando um efeito de aumento do tamanho da “cabeça” do composto que por um mecanismo ainda desconhecido leva a uma redução da toxicidade.

Os dados de toxicidade foram assim extrapolados a partir dos ensaios de actividade antifúngica permitindo, por comparação das estruturas dos sais, perceber o grau de toxicidade de cada composto em relação à estirpe de fungos *Aspergillus nidulans*. É importante salientar que estes resultados não são uma regra geral para todos os microorganismos já estudados uma vez que cada organismo vivo poderá apresentar diferentes comportamentos relativamente aos mesmos compostos.

Capítulo III

- Parte Experimental -

III.1. Aparelhagem

III.1.1. Medidor de ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos num aparelho Electrothermal Melting Point Apparatus.

III.1.2. Potenciómetro

O potenciómetro utilizado foi um Phenomenal pH Lab Meter pH 1000 L (VWR).

III.1.3. Espectrofotómetro

O espectrofotómetro utilizado foi um Infinite M200 Microplate Reader (Tecan)

III.1.4. Balança

A balança utilizada na pesagem de compostos para síntese foi uma Sartorius Research R200D de 5 casas decimais e com $\pm 0,01$ mg de precisão.

A balança utilizada na pesagem dos compostos testados quanto à actividade antifúngica foi uma Pioneer PA214 Analytical Balance (Ohaus) de 4 casas decimais e com ± 0.0001 mg de precisão.

III.1.5. Espectroscopia de Infravermelho

O espectrómetro de infravermelho utilizado foi um Perkin Elmer, modelo Spectrum 1000. A descrição dos dados obtidos é apresentada na seguinte ordem: **estado físico da amostra** - KBr (pastilha de brometo de potássio) ou filme (sem agente dispersante, em células de cloreto de sódio); **frequência do máximo de uma banda de absorção** (ν_{max} em cm^{-1}); **tipo de banda**- F (forte), m (médio), f (fraco) ou l (larga); **atribuição a uma ligação química da molécula** (sempre que possível).

III.1.6. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

O espectrómetro usado na ressonância magnética nuclear para obtenção de espectros de protão e carbono foi um Bruker AMX400 operando a 400,13 MHz (^1H), a 100 MHz (^{13}C) e a 376 MHz (^{19}F). Os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: **solvente**, **desvio químico**, **multiplicidade de spin**: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo dublete) ou m (multiplete), **constante de acoplamento** (J em Hz), **intensidade relativa** e **atribuição na molécula** (sempre que possível).

III.2. Metodologia

III.2.1. Grau de pureza dos solventes e compostos

Os reagentes e solventes utilizados foram fornecidos pela Solchemar, Aldrich, Fluka, Merck ou Vaz Pereira, não tendo sido sujeitos a purificação antes da sua utilização.

A água normalmente utilizada era bidestilada e desionizada numa aparelhagem Millipore Simplicity.

III.3. Síntese

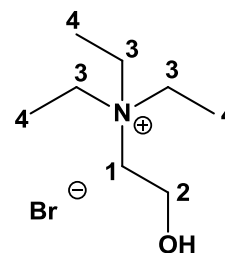
III.3.1. Síntese de derivados da N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina

III.3.1.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.696mL de bromo-etano (1.02g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob refluxo durante 48h, após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio como um sólido branco. (1.42g; **74%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 3.94 (m, 2H, H_2), 3.43 (q, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4}=7.3$ Hz, 6H, H_3), 3.40 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=2.4$ Hz, 2H, H_1), 1.31 (tt, $^3J_{\text{H}_4-\text{N}}=1.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.2$ Hz, 9H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3434 (l, O-H), 3000 (f, C-H_{alif}), 1478 (m, C-H_{alif}), 1405 (f, C-H_{term}), 1166 (f, C-O), 1085-1025 (m, C-N).



b) Método 2

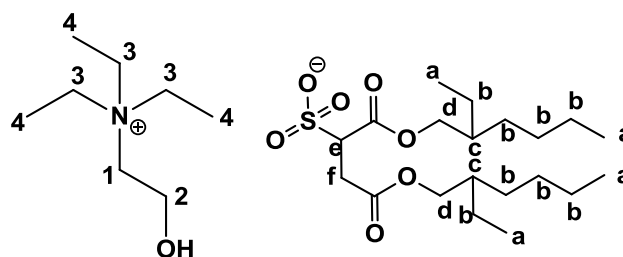
A um balão foram adicionados 5.655mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (5.00g; 42.7mmol) e aproximadamente 25mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 3.480mL de bromo-etano (5.12g; 47.0mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob refluxo durante 48h, após às quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e n-hexano sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio como um sólido branco (8.98g; **93%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm) = 5.27 (t, -OH), 3.76 (m, 2H, H_2), 3.32 (q, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2,\text{H}_3-\text{H}_4}=7.2$ Hz, 8H, H_1 e H_3), 1.18 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=6.8$ Hz, 9H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3416 (l, O-H), 2987 (f, C-H_{alif}), 1484 (m, C-H_{alif}), 1398 (m, C-H_{term}), 1163 (f, C-O), 1081-1000 (m, C-N).

III.3.1.2. Síntese do Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio (0.25g; 1.1mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (0.59g; 1.3mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona e efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o



composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um líquido viscoso amarelo (0.62g; **99%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = 5.27 (t, -OH), 3.89 (m, 4H, H_d), 3.77 (m, 2H, H₂), 3.63 (dd, ²J_{Hf'-Hf}=3.6 Hz, 2J_{Hf'-He}=8Hz, 1H, H_{f'}), 3.30 (m, 5H, H₅), 2.88 (m, 1H, H_e), 2.81 (dd, ³J_{Hf'-Hf''}=3.4 Hz, ²J_{Hf'-He}=14.0Hz, 1H, H_f), 1.49 (m, 2H, H_c), 1.25 (m, 16H, H_b), 1.18 (t, ³J_{H4-H3}=7.0 Hz, 3H, H₄), 0.84 (m, 12H, H_a).

b) Método 2

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio (0.25g; 1.1mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (0.60g; 1.4mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura de 50°C durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona e efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um gel branco (0.62 g; **99%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = 3.90 (m, 4H), 3.77 (m, 0.5H), 3.64 (dd, ²J_{Hf'-Hf}=3.2Hz, 3JHf'-He=8.4Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.79 (dd, ²JHf'-Hf''=3.6Hz, 3JHf'-He=13.6Hz, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.24 (m, 18H), 0.84 (m, 12H, H_a),

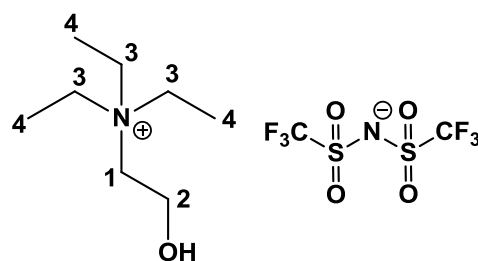
c) Método 3

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio (1.2mmol; 0.26 g) e uma mistura de etanol:acetonitrilo (2:1). À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (1.4mmol; 0.61 g). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona e efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um gel branco (0.63g; **94%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = 3.90 (m, 4H), 3.78 (m, 0.5H), 3.65 (dd, ²J_{Hf'-Hf}=3.2 Hz, ³J_{Hf'-He}=8Hz, 1H), 3.29 (m, 0.5H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (dd, ²J_{Hf'-Hf}=3.6Hz, ³J_{Hf'-Hf''}=13.6Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 19H), 0.84 (m, 14H).

III.3.1.3. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio (0.35g; 1.5mmol) e aproximadamente 10mL de água. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de lítio (0.66g; 2.3mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais foi verificada a presença de duas fases. Efectuou-se a separação e respectiva lavagem das fases. O composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal



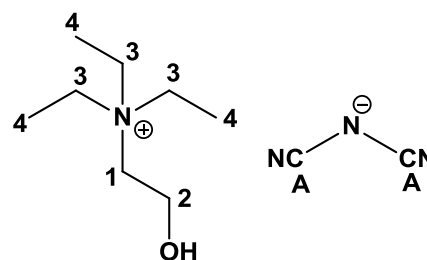
Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um líquido amarelo claro (0.52g ; **80%**).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ(ppm) = 3.95 (m, 2H, H₂), 3.41 (q, ³J_{H3-H4}=7.2 Hz, 6H, H₃), 3.37 (t, ³J_{H1-H2}=5.2 Hz, 2H, H₁), 1.33 (tt, ³J_{H4-N}=7.2 Hz, ³J_{H4-H3}=7.2 Hz, 9H, H₄). **¹⁹F RMN** (376 MHz, CD₃OD) δ(ppm) = -78.74. **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3479 (l, O-H), 3012-2965 2987 (f, C-H_{alif}), 1484 (m, C-H_{alif}), 1360 (F, C-H_{term}), 1214 (F, S=O), 1170 (F, C-F), 1144 (F, C-O), 1062 (F, C-N).

III.3.1.4. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio (4.52g; 20.0mmol) e aproximadamente 25mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (2.14g; 24.1mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona e efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O



solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um sólido amarelo (0.5g; **12%**).

b) Método 2

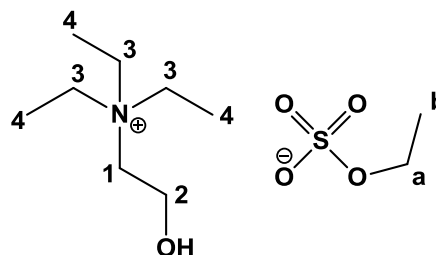
A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio (4.04g; 17.9mmol) e aproximadamente 25mL de água. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (2.55g; 28.7mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxietil)amónio como um sólido amarelo (2.5g; **66%**).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ(ppm) = 3.95 (m, 2H, H₂), 3.34 (q, ³J_{H3-H4,H1-H2}=8.0 Hz, 8H, H₁ e H₃), 1.25 (t, ³J_{H4-H3}=8.0 Hz, 9H, H₄). **¹³C RMN** (100 MHz, D₂O) = 120.10 (CA), 57.57 (C2), 54.88 (C1), 53.52 (C3), 6.86 (C4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3423 (l, O-H), 2988 (f, C-H_{alif}), 2145 (F, C≡N), 1483 (m, C-H_{alif}), 1399 (m, C-H_{term}), 1162 (f, C-O), 1081-1052 (m, C-N).

III.3.1.5. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.131mL de Brometo de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de tolueno. A solução foi colocada sob agitação e em banho de gelo e adicionou-se 1.115mL de Dietilsulfato (1.32g; 8.5mmol) lentamente. A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 4h após as quais, e uma



vez que não foram observadas duas fases, evaporou-se o solvente. O líquido resultante foi lavado com acetato de etilo sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio como um líquido viscoso amarelo (1.64g; **71 %**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.01 (m, 2H, H_a), 3.88 (m, 2H, H_2), 3.27 (q, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2, \text{H}_3-\text{H}_4}=7.2$ Hz, 8H, H_1 e H_3), 1.20 (q, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_b-\text{H}_a}=6.8$ Hz, 12H, H_4 e H_b). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3456 (l, C-OH), 2995-2938 (f, C- H_{alif}), 1488 (f, C- H_{alif}), 1400 (f, C- H_{term}), 1263 (f, S=O), 1180 (f, C-O), 1010 (f, C-N), 924 (m, S-O).

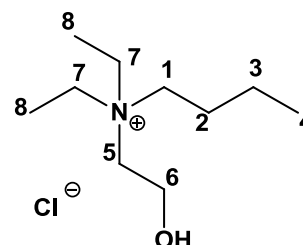
b) Método 2

A um balão adicionou-se 2.262mL de Brometo de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (2.00g; 17.1mmol) e aproximadamente 25mL de tolueno. A solução foi colocada sob agitação e em banho de gelo e adicionou-se 2.230mL de Dietilsulfato (2.64g; 17.1mmol) lentamente. A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 4h após as quais, e uma vez que não foram observadas duas fases, se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com acetato de etilo sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Etilsulfato de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)etil)amónio como um líquido viscoso amarelo (3.53g; **76%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 3.98 (m, 2H, H_a), 3.95 (m, 2H, H_2), 3.25 (q, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4, \text{H}_b-\text{H}_a}$, 6.9 Hz, 8H, H_1 e H_3), 1.17 (q, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3, \text{H}_b-\text{H}_a}=6.8$ Hz, 12H, H_4 e H_b). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3407 (l, O-H), 2992 (f, C- H_{alif}), 1476 (f, C- H_{alif}), 1398 (f, C- H_{term}), 1137 (f, S=O), 1049-1013 (m, C-N), 920 (f, S-O).

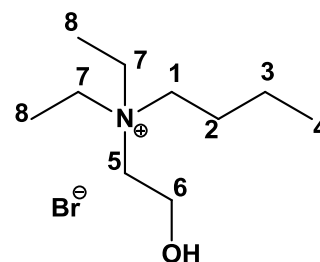
III.3.1.6. Síntese do Cloreto de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etil)amónio

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.988mL de 1-cloro-butano (0.87g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com éter dietílico onde se observou apenas uma fase.



III.31.7. Síntese do Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amónio

A um balão foram adicionados 4.505mL de N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina (4.00g; 34.1mmol) e aproximadamente 30mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 4.047mL de 1-bromo-butano (5.14g; 37.5mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente.

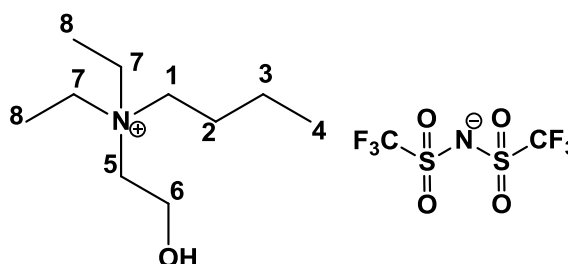


O sólido resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amónio como um sólido amarelo (5.32g; 61%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 3.91 (m, 2H, H_6), 3.32 (q, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8, \text{H}_5-\text{H}_6}$ = 7.1 Hz, 6H, H_5 e H_7), 3.20 (m, 2H, H_1), 1.61 (m, 2H, H_2), 1.31 (m, 2H, H_3), 1.21 (t, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7}$ =7.0Hz, 6H, H_8), 0.88 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$ =7.4Hz, 3H, H_4), **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3414 (l, O-H), 2965-2878 (m, C- H_{alif}), 1466 (m, C- H_{alif}), 1396 (m, C- H_{term}), 1157 (f, C-O), 1083 (m, C-N).

III.3.1.8. Síntese do Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amónio (1.04g; 4.1mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio (1.70g; 5.9mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação

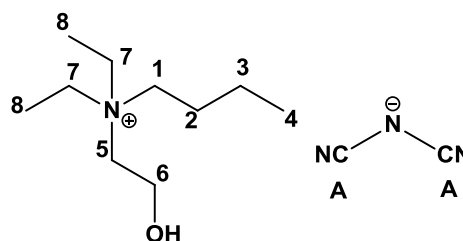


e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxietyl)amónio como um líquido amarelo (1.60g; 86%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ =3.82 (m, 2H, H_6), 3.38 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ =4.8 Hz, 2H, H_5), 3.06 (s, 6H, H_7), 3.33 (m, 2H, H_1), 1.29 (m, 2H, H_3), 1.18 (m, 2H, H_2), 0.92 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$ =7.4 Hz, 3H, H_4). $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = -78.83. **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3427 (l, O-H), 2972-2883 (f, C- H_{alif}), 1475 (F, C- H_{alif}), 1399 (F, C-F), 1199 (F, S=O), 1135 (F, C-O), 1059 (F, C-N).

III.3.1.9. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio (1.82g; 7.2mmol) e aproximadamente 15mL de água destilada. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (0.75g; 8.4mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se



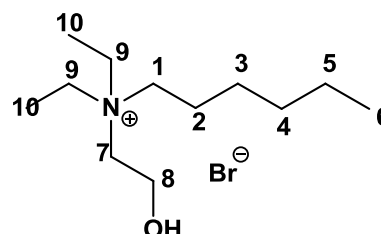
evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etilamónio como um líquido amarelo (1.10g; 64%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 3.89 (m, 2H, H_6), 3.30 (q, $J_{\text{H}_5-\text{H}_6, \text{H}_7-\text{H}_8}=7.2$ Hz, 6H, H_5 e H_7), 3.18 (m, 2H, H_1), 1.59 (m, 2H, H_2), 1.28 (m, 2H, H_3), 1.19 (q, $J_{\text{H}_8-\text{H}_7}=7.0$ Hz, 6H, H_8), 0.86 (t, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.4$ Hz, 3H, H_4). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, D_2O) δ (ppm) = 120.11 (CA), 58.06 (C6), 55.35 (C5), 54.91 (C1), 54.03 (C7), 23.12 (C2), 19.18 (C3), 12.90 (C4), 6.89 (C8). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3353 (l, O-H), 2966 (m, C- H_{alif}), 2140 (F, C \equiv N), 1485 (m, C- H_{alif}), 1396 (m, C- H_{term}), 1156 (m, C-O), 1084-1050 (m, C-N).

III.3.1.10. Síntese do Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.316mL de 1-1-bromo-hexano (1.54g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com éter dietílico e hexano sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxi)etilamónio como um líquido amarelo (1.80g; 75%).



$^1\text{H RMN}$ (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 3.96 (m, 2H, H_9), 3.85 (t, -OH), 3.47 (m, 6H, H_7 e H_9), 3.17 (m, 2H, H_1), 1.74 (m, 2H, H_2), 1.34 (m, 12H, H_5 , H_4 , H_3 e H_{10}), 0.90 (t, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5}=7$ Hz, 3H, H_6). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3316 (l, O-H), 2955-2863 (m, C- H_{alif}), 1465 (F, C- H_{alif}), 1396 (F, C- H_{term}), 1154 (f, C-O), 1082 (F, C-N).

b) Método 2

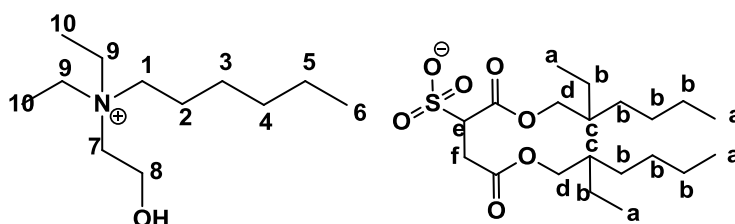
A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etilamina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.316mL de 1-1-bromo-hexano (1.55g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com éter dietílico e hexano sendo posteriormente seco sob vácuo.

Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio como um sólido amarelo (1.26g; 53%).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 3.90 (m, 2H, H_8), 3.31 (m, 6H, H_7 e H_9), 3.19 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=8.2\text{Hz}$, 2H, H_1), 1.61 (m, 2H, H_2), 1.21 (m, 12H, H_5 , H_4 , H_3 e H_{10}), 0.79 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5}=6\text{Hz}$, 3H, H_6). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3319 (l, O-H), 2968-2930 (F, C- H_{alif}), 1465 (F, C- H_{alif}), 1393 (m, C- H_{term}), 1155 (m, C-O), 1063-1048 (m, C-N).

III.3.1.11. Síntese do Docusato de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio (1.93g; 6.8mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (4.38g, 9.8mmol)

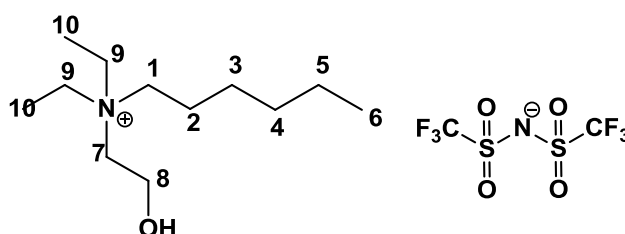


sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio como um gel amarelo (4.12g; 97%).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 5.22 (t, -OH), 3.88 (m, 4H, H_d), 3.75 (m, 1H, H_8), 3.64 (dd, $^2\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_f''}=3.2\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_e}=8\text{Hz}$, 1H, H_f'), 3.30 (m, 3H, H_7 e H_9), 3.20 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=8\text{Hz}$, 1H, H_1), 2.91 (m, 1H, H_e), 2.78 (dd, $^2\text{J}_{\text{H}_f-\text{H}_f''}=3.6\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_f-\text{H}_e}=13.6\text{Hz}$, 1H, H_f), 1.58 (m, 1H, H_2), 1.47 (m, 2H, H_c), 1.19 (m, 24H, H_b , H_3 , H_4 e H_5), 0.82 (m, 14H, H_a e H_6).

III.3.1.12. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio (0.9g; 3.19mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio (1.63g, 5.7mmol). A mistura reaccional ficou



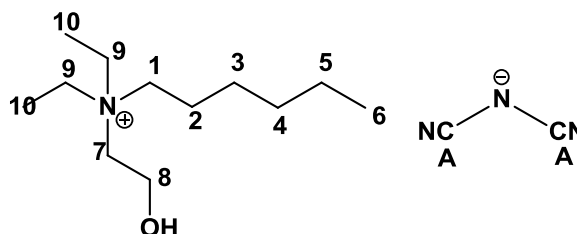
sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietil)amónio como um líquido amarelo (0.97g; 63%).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 5.25 (t, -OH), 3.77 (m, 2H, H_8), 3.33 (m, 6H, H_7 e H_9), 3.20 (m, 5H, H_1), 1.59 (m, 2H, H_2), 1.29 (m, 6H, H_{10}), 1.18 (m, 9H, H_3 , H_4 e H_5), 0.88 (t, $\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5}^3=6.6\text{ Hz}$, 3H, H_6). ^{19}F

RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) $\delta(\text{ppm}) = -78.96$. **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu} = 3424$ (l, O-H), 2963-2871 (f, C-H_{alif}), 1471 (f, C-H_{alif}), 1358 (f, C-H_{term}), 1201 (f, C-F), 1133 (f, C-O), 1047 (f, C-N).

III.3.1.13. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio (3.69g; 13.1mmol) e aproximadamente 25mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (1.51g; 16.9mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura

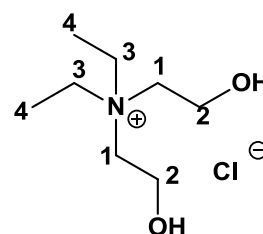


foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Dietilhexil(2-hidroxietyl)amónio como um líquido amarelo (2.63g; **75%**).

¹H RMN (400MHz, D₂O): $\delta = 4.67$ (m, 2H, H₈), 3.30 (q, ³J_{H7-H8, H9-H10}=4 Hz, 6H, H₇ e H₉), 3.18 (q, ³J_{H1-H2}=8 Hz, 2H, H₁), 1.60 (m, 2H, H₂), 1.20 (m, 12H, H₃, H₄, H₅ e H₁₀), 0.78 (t, ³J_{H6-H5}=8 Hz, 3H, H₆). **¹³CRMN** (100MHz, D₂O) $\delta(\text{ppm}) = 119.52$ (CA), 58.72 (C8), 57.83 (C7), 55.66 (C1), 53.26 (C9), 31.16 (C4), 25.88 (C3), 22.37 (C2), 21.46 (C5), 14.27 (C6), 7.80 (C8). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu} = 3406$ (l, O-H), 2957 (f, C-H_{alif}), 2141 (F, C≡N), 1467 (C-H_{alif}), 1397 (C-H_{term}), 1154 (C-O), 1082 (C-N).

III.3.1.14. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietyl)amónio

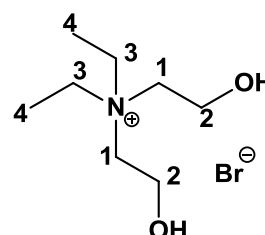
A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.631mL de 2-cloro-etanol (0.76g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico onde se observou apenas uma fase.



III.3.1.15. Síntese do Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietyl)amónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxietyl)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.666mL de 2-bromo-etanol (1.17g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e o



composto seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio como um sólido castanho (1.86g; **91%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) $\delta(\text{ppm}) = 3.97$ (m, 4H, H_2), 3.44 (m, 8H, H_1 e H_3), 1.27 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3}=6.4\text{Hz}$, 6H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu} = 3268$ (l, O-H), 2978-2808 (f, C- H_{alif}), 1466 (m, C- H_{alif}), 1420 (m, C- H_{term}), 1153 (m, C-O), 1072 (f, C-N).

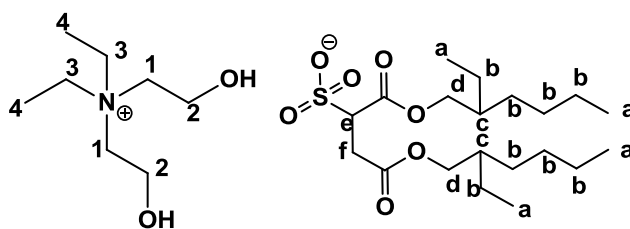
b) Método 2

A um balão foram adicionados 4mL de N,N-Dietil(2-hidroxietil)amina (3.54g; 30.2mmol) e aproximadamente 25mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 2.5mL de 2-bromo-etanol (4.40g; 35.2mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio como um sólido castanho (6.57g; **90%**).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O) $\delta(\text{ppm}) = 3.94$ (m, 4H, H_2), 3.43 (m, 8H, H_1 e H_3), 1.25 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3}=6.8\text{Hz}$, 6H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu} = 3386$ (l, O-H), 2991 (f, C- H_{alif}), 1479 (C- H_{alif}), 1399 (C- H_{term}), 1151 (C-O), 1073-1047 (C-N).

III.3.1.16. Síntese do Docusato de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Dietil(2-Dihidroxietil)amónio (0.60g; 2.5mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (1.37g; 3.09mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à

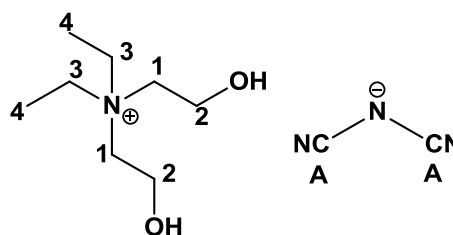


temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona e efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio como um gel branco (1.34g; **93%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) $\delta(\text{ppm}) = 4.35$ (m, -OH), 3.90 (m, 4H, H_d), 3.66 (dd, $2\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_f}=3.2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_e}=8.0\text{Hz}$, 1H, H_f'), 3.39 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.91 (m, 1H, H_e), 2.80 (dd, $2\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_f}=3.2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_f'-\text{H}_e}=14.0\text{Hz}$, 1H, H_f), 1.47 (m, 2H, H_c), 1.22 (m, 16H, H_b), 1.04 (t, $3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3}=6.8\text{Hz}$, 3H, H_4), 0.82 (m, 12H, H_a).

III.3.1.17. Síntese do Dicianamida de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Dietil(2-dihidroxietil)amónio (1.82g; 7.2mmol) e aproximadamente 20mL de água destilada. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de s (0.75g; 8.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais se evaporou o solvente. Efectuou-se a separação e respectiva lavagem das fases e secou-se posteriormente o composto sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Trietil(2-hidroxi)amónio como um líquido amarelo (1.10g; 64%).

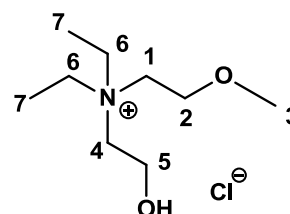


$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O) $\delta(\text{ppm}) = 3.94$ (m, 4H, H_2), 3.43 (m, 8H, H_1 e H_3), 1.24 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7\text{Hz}$, 6H, H_4). $^{13}\text{C RMN}$ (100MHz, D_2O) $\delta(\text{ppm}) = 120.14$ (CA), 59.04 (C1), 54.90 (C2), 47.69 (C3), 6.96 (C4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu} = 3416$ (l, O-H), 2991 (f, C- H_{alif}), 2147 (F, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1465 (m, C- H_{alif}), 1416 (m, C- H_{term}), 1047 (m, C-N).

III.3.1.18. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)metoxietilamónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.000mL de 1-Cloro-2-metoxietano (0.89g; 9.4mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com éter dietílico onde se observou apenas uma fase.

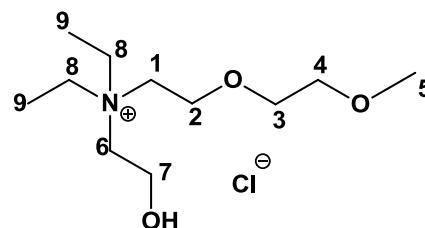


b) Método 2

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi)etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.000mL de 1-Cloro-2-metoxietano (0.89g; 9.4mmol) e iodeto de potássio sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O líquido resultante foi lavado com éter dietílico onde se observou apenas uma fase.

III.3.1.19. Síntese do Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxi-etil)metoxietoxietilamónio

A um balão foram adicionados 1.131mL de N,N-Dietil(2-hidroxi-etil)amina (1.00g; 8.5mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.269mL de 1-cloro-2-(2-metoxietoxi)etano (1.301g; 9.4mmol) e uma quantidade catalítica de iodeto de potássio sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente e se efectuou a filtração do sal de potássio. O líquido resultante foi lavado com éter etílico e seco sob vácuo. Obteve-se o produto Cloreto de N,N,N-Dietil(2-hidroxi-etil)(metoxietoxi-etil)amónio como um líquido castanho (0.51g; 23%).

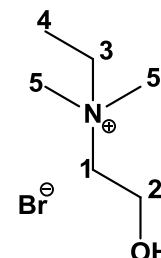


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 3.96 (m, 2H, H_7), 3.88 (m, 2H, H_2), 3.65 (m, 2H, H_6), 3.58 (m, 4H, H_3 e H_4), 3.44 (m, 5H, $\text{H}_{1'}$ e H_8), 3.34 (s, 3H, H_5), 3.25 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 1.26 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_8}=6.4\text{Hz}$, 6H, H_9). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3415 (l, O-H), 2961-2894 (m, C- H_{alif}), 1462 (f, C- H_{alif}), 1397 (m, C- H_{term}), 1299 (f, C-O-C), 1108 (f, C-O), 1029 (f, C-N).

III.3.2. Síntese de derivados da N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina

III.3.2.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

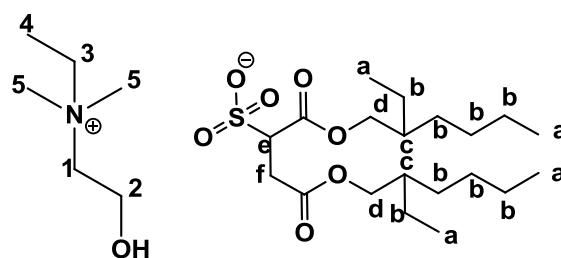
A um balão foram adicionados 1.12mL de N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina (1.00g; 11.2mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.915mL de bromo-etano (1.35g; 12.3mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um sólido branco (1.76g; 79%).



$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 3.99 (m, 2H, H_2), 3.50 (q, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4}=7.2\text{Hz}$, 2H, H_3), 3.48 (m, 2H, H_1), 3.16 (s, 6H, H_5), 1.38 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{N}}=2.4\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.2\text{ Hz}$, 3H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3417 (O-H), 3002 (C- H_{alif}), 1481 (C- H_{alif}), 1128 (C-O), 1082-1021 (C-N).

III.3.2.2. Síntese do Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio (0.35g; 1.8mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (1.04g; 2.3mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi

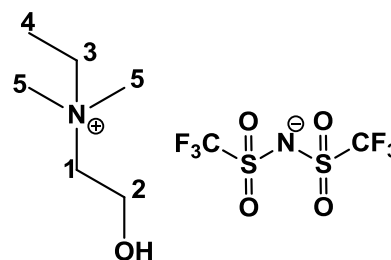


redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio como um sólido branco (0.80g; **84%**).

¹H RMN (400MHz, (CD₃)₂SO): δ= 3.90 (m, 4H, H_d), 3.63 (dd, ²J_{H_f-H_f'=3.6Hz, ³J_{H_f-H_e=11.6Hz, 1H, H_f'), 2.90 (m, 1H, H_e), 2.80 (dd, ²J_{H_f-H_f'=3.6Hz, ³J_{H_f-H_e=13.6Hz, 1H, H_f'), 1.50 (m, 2H, H_c), 1.30 (m, 16H, H_b), 0.86 (m, 12H, H_a).}}}}

III.3.2.3. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio

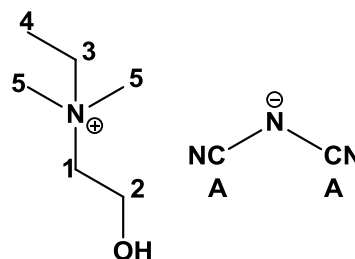
A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio (0.35g; 1.8mmol) e aproximadamente 10mL de água. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de lítio (0.67g; 2.3mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h após às quais foi verificada a presença de duas fases. Na fase superior encontrava-se a água e na fase inferior o produto. Foi efectuada a separação e respectiva lavagem das fases. O composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio como um líquido amarelo claro (0.14g; **20%**).



¹H RMN (400MHz, D₂O): δ= 4.0 (m, 2H, H₂), 3.51 (q, ³J_{H₃-H₄=7.2Hz, 2H, H₃), 3.45 (m, 2H, H₁), 3.14 (s, 6H, H₅), 1.39 (tt, ³J_{H₄-N}=2.0 Hz, ³J_{H₄-H₃=7.2 Hz, 3H, H₄). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3428 (l, O-H), 2991-2932 (f, C-H_{alif}), 1359 (m, C-H_{term}), 1210 (m, C-F), 1148 (m, C-O), 1066 (m, C-N).}}

III.3.2.4. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio

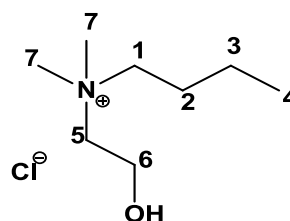
A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio (1.62g; 8.2mmol) e aproximadamente 20mL de água. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (0.83g; 9.3mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio como um líquido incolor (1.38g; **92%**).



¹H RMN (400MHz, D₂O): δ= 3.97 (m, 2H, H₂), 3.40 (q, ³J_{H₁-H₂, H₃-H₄=7.0 Hz, 4H, H₁ e H₃), 3.05 (s, 6H, H₅), 1.30 (t, ³J_{H₄-H₃=6.6 Hz, 3H, H₄). **¹³C RMN** (100MHz, D₂O): δ= 7.57 (C₄), 50.76 (C₅), 55.35 (C₂), 61.05 (C₃), 64.46 (C₁), 120.16 (C_A). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3333 (l, O-H), 3024-2925 (f, C-H_{alif}), 2139 (f, C≡N), 1484 (m, C-H_{alif}), 1317 (m, C-H_{term}), 1084 (f, C-N).}}

III.3.2.5. Síntese do Cloreto de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

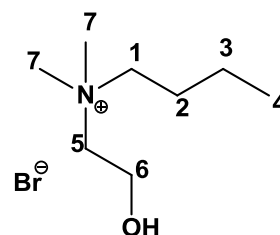
A um balão foram adicionados 1.126mL de N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina (1.00g; 11.2mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.296mL de 1-cloro-butano (1.14g; 12.3mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Cloreto de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um sólido branco (0.41g; **20%**).



$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 4.01$ (m, 2H, H_6), 3.49 (m, 2H, H_5), 3.43 (m, 2H, H_1), 3.18 (s, 6H, H_7), 1.80 (m, 2H, H_2), 1.43 (m, 2H, H_3), 1.04 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.4$ Hz, 3H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu} = 3410$ (l, O-H), 2969-2882 (m, C- H_{alif}), 1487 (m, C- H_{alif}), 1357 (f, C- H_{term}), 1205 (f, C-O), 1089-1082 (f, C-N).

III.3.2.6. Síntese do Brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

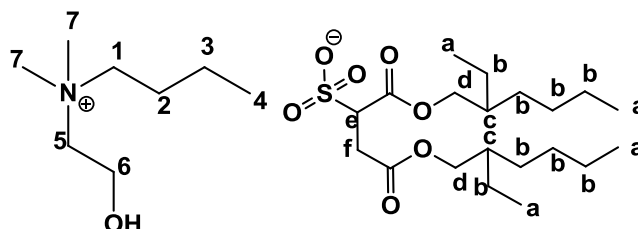
A um balão foram adicionados 4.505mL de N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina (44.9mmol; 4.00 g) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 3.460mL de 1-bromo-butano (49.4mmol; 4.40 g) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e hexano sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um sólido branco (8.62g; **85%**).



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 3.91$ (m, 2H, H_6), 3.35 (t, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}=4.8\text{Hz}$, 2H, H_5), 3.25 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=8.4\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.00 (s, 6H, H_7), 1.63 (m, 2H, H_2), 1.24 (m, 2H, H_3), 0.82 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=7.4\text{Hz}$, 3H, H_4). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu} = 3421$ (l, O-H), 3016-2964 (f, C- H_{alif}), 1480 (m, C- H_{alif}), 1385 (f, C- H_{term}), 1131 (f, C-O), 1085-1055 (m, C-N).

III.3.2.7. Síntese do Docusato de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio (5.8mmol; 1.06g) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (6.8mmol; 3.02g). A mistura reaccional ficou sob agitação

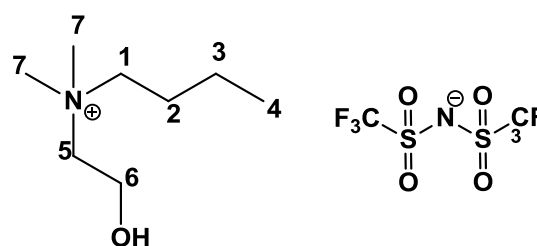


constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Butil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um gel amarelo (2.96g; **98%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ= 3.90 (m, 4H, H_d), 3.84 (m, 0.5H, H₆), 3.65 (d, ³J_{H_F^r-H_e}=8.1Hz, 1H, H_r), 2.96 (s, 1H, H₁), 2.90 (m, 1H, H_e), 2.79 (dd, ²J_{H_F^r-H_r}=6.8Hz, ³J_{H_F^r-H_e}=16.8Hz, 1H, H_r), 1.66 (m, 0.5H, H₂), 1.49 (m, 2H, H_c), 1.25 (m, 16H, H_b), 0.87 (t, ³J_{H₄-H₃}=7.4Hz, 1H, H₄), 0.82 (m, 12H, H_a).}}}}

III.3.2.8. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Butildietil(2-hidroxi)etil)amónio (1.20g; 6.6mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonil)imida de lítio (1.89g; 6.5mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à

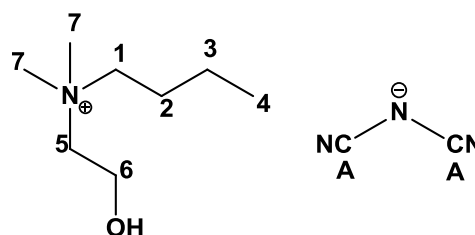


temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonil)imida de N,N,N-Butil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio como um líquido amarelo (2.58g; **92%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ= 3.82 (m, 2H, H₆), 3.38 (t, ³J_{H₁-H₂}=4.8 Hz, 2H, H₅), 3.06 (s, 6H, H₇), 3.33 (m, 2H, H₁), 1.29 (m, 2H, H₃), 1.66 (m, 2H, H₂), 0.92 (t, ³J_{H₄-H₃}=7.4 Hz, 3H, H₄). **¹⁹F RMN** 376 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = -78.83. **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3427 (l, O-H), 2971 (f, C-H_{alif}), 1477 (m, C-H_{alif}), 1354 (m, C-H_{term}), 1196 (m, C-F), 1138 (m, C-O), 1057 (m, C-N).}}

III.3.2.9. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Butil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Butil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio (1.41g; 7.7mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (1.08g; 12.1mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o

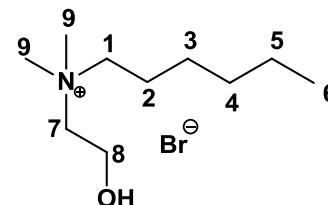


solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Butil(2-hidroxi)etil)dimetilamónio como um líquido incolor (0.99g; **60%**).

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ= 5.27 (t, -OH), 3.82 (m, 2H, H₆), 3.36 (t, ³J_{H₅-H₆}=4.0 Hz, 2H, H₅), 3.31 (t, ³J_{H₁-H₂}=8 Hz, 2H, H₁), 3.05 (s, 6H, H₇), 1.66 (m, 2H, H₂), 1.30 (m, 2H, H₃), 0.93 (t, ³J_{H₄-H₃}=8.0 Hz, 3H, H₄). **¹³C RMN** (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = 119.10 (CA), 64.69 (C₅), 64.01 (C₁), 54.96 (C₆), 50.84 (C₇), 30.69 (C₂), 23.80 (C₃), 19.22 (C₄), 13.49 (C₇). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3368 (l, O-H), 2964 (f, C-H_{alif}), 2141 (f, C≡N), 1477 (m, C-H_{alif}), 1330 (m, C-H_{term}), 1085-1076 (f, C-N).}}}

III.3.2.10. Síntese do Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados 1.126mL de N,N-(2-hidroxi-etil)dimetilamina (1.00g; 11.2mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.725mL de 1-1-bromo-hexano (2.03g; 12.3mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente.

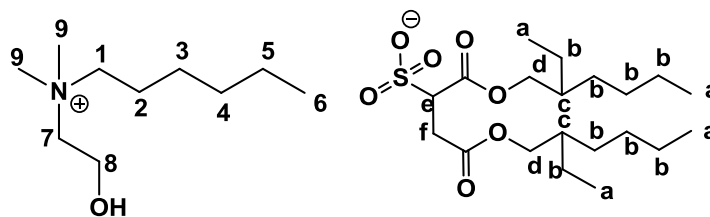


O gel resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um gel incolor (2.58g; 91%).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 3.99 (m, 2H, H₈), 3.49 (m, 2H, H₇), 3.42 (m, 2H, H₁), 3.17 (s, 6H, H₉), 1.80 (m, 2H, H₂), 1.38 (m, 6H, H₃, H₄ e H₅), 0.92 (t, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5}=7$ Hz, 3H, H₆). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3418 (l, O-H), 2958-2930 (m, C-H_{alif}), 1469 (m, C-H_{alif}), 1400 (f, C-H_{term}), 1087-1056 (f, C-N).

III.3.2.11. Síntese do Docusato de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio (2.98mmol; 0.76g) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (3.64mmol;

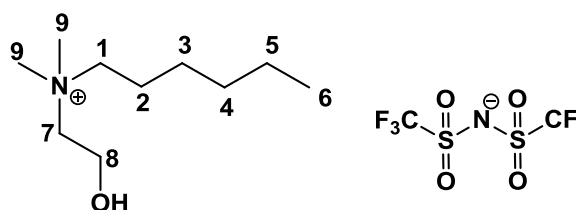


1.62g). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio como um gel amarelo (1.77g; 100%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 5.25 (m, -OH), 3.89 (m, 4H, H_d), 3.82 (m, 2H, H₈), 3.65 (d, $^3J_{\text{H}_f-\text{H}_e}=8.1$ Hz, 1H, H_f), 3.33 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=8$ Hz, 2H, H₁), 3.07 (s, 5H, H₉), 2.90 (m, 1H, H_e), 2.89 (dd, $^2J_{\text{H}_f-\text{H}_e}=6.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_f-\text{H}_d}=16.8$ Hz, 1H, H_f), 1.67 (m, 2H, H₂), 1.49 (m, 2H, H_c), 1.25 (m, 21H, H₃, H₄, H₅ e H_b), 0.83 (m, 14H, H₆ e H_a).

III.3.2.12. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxi-etil)dimetilamónio (1.00g; 3.9mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de lítio (1.38g;

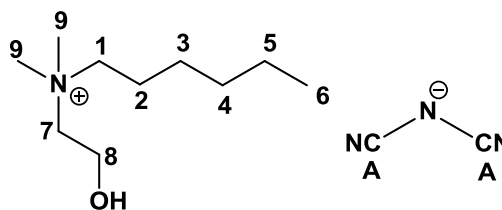


4.8mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Hexil(2-hidroxi- etil)dimetilamónio como um líquido incolor (1.71g; **95%**).

¹H RMN (400MHz, (CD₃)₂SO): δ= 5.27 (t, -OH), 3.82 (m, 2H, H₈), 3.37 (t, ³J_{H7-H8}=5.0 Hz, 2H, H₇), 3.31 (m, 2H, H₁), 3.05 (s, 6H, H₉), 1.67 (m, 2H, H₂), 1.29 (m, 6H, H₃, H₄ e H₅), 0.87 (t, ³J_{H6-H5}=6.6 Hz, 3H, H₆). **¹⁹F RMN** (376 MHz, (CD₃)₂SO) δ(ppm) = -78.77. **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3451 (l, O-H), 2961-2871 (m, C-H_{alif}), 1476 (m, C-H_{alif}), 1354 (m, C-H_{term}), 1193 (m, C-O), 1055 (m, C-N).

III.3.2.13. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Hexil(2-hidroxi- etil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxi- etil)dimetilamónio (1.49g; 5.9mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (0.64g; 7.2mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o

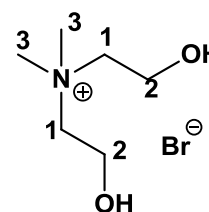


solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal de Dicianamida de N,N,N-Hexil(2-hidroxi- etil)dimetilamónio como um líquido incolor (1.10g; **78%**).

¹H RMN (400MHz, D₂O): δ= 3.94 (m, 2H, H₈), 3.39 (t, ³J_{H7-H8}=4.0 Hz, 2H, H₇), 3.28 (t, ³J_{H1-H2}=8 Hz, 2H, H₁), 3.04 (s, 6H, H₉), 1.69 (m, 2H, H₂), 1.25 (m, 6H, H₃, H₄ e H₅), 0.79 (t, ³J_{H4-H3}=6.0 Hz, 3H, H₆). **¹³C RMN** (100MHz, D₂O) δ(ppm) = 120.03 (CA), 65.52 (C7), 64.83 (C1), 55.36 (C8), 51.31 (C9), 43.74 (C4), 25.13 (C3), 21.86 (C5), 13.23 (C6). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3378 (l, O-H), 2955 (m, C-H_{alif}), 2140 (f, C≡N), 1476 (m, C-H_{alif}), 1321 (f, C-H_{term}), 1083 (m, C-N)

III.3.2.14. Síntese do Brometo de N,N,N-(2-dihidroxi- etil)dimetilamónio

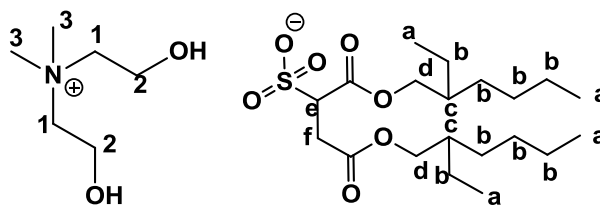
A um balão foram adicionados 2.252mL de N,N-(2-hidroxi- etil)dimetilamina (2.00g; 22.4mmol) e aproximadamente 25mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 1.752mL de 2-bromo- etanol (3.08g; 24.7mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais se evaporou o solvente. O gel resultante foi lavado com éter dietílico sendo posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-(2-dihidroxi- etil)dimetilamónio como um sólido amarelo (4.5g; **94%**).



¹H RMN (400MHz, D₂O): δ= 3.96 (m, 4H, H₂), 3.49 (t, ³J_{H1-H2}=4.8Hz, 4H, H₁), 3.12 (s, 6H, H₃). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3353 (l, O-H), 2961 (f, C-H_{alif}), 1476 (m, C-H_{alif}), 1079 (m, C-N).

III.3.2.15. Síntese do Docusato de N,N,N-(2-dihidroxietil)dimetilamónio

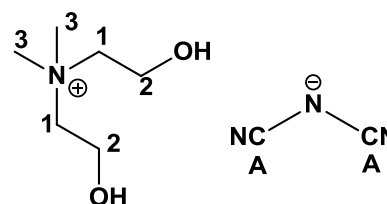
A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-(2-hidroxietil)dimetilamónio (0.77g; 3.6mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (1.87g; 4.2mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-(2-dihidroxietil)dimetilamónio como um sólido branco (1.99g; 100%).



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 3.90 (m, 4H, H_d), 3.84 (m, 2H, H_2), 3.63 (dd, $^2J_{\text{HF}''-\text{HF}}=3.6\text{Hz}$, $^3J_{\text{HF}''-\text{H}_e}=8.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{F}''}$), 3.47 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4.8\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.12 (s, 3H, H_3), 2.91 (m, 1H, H_e), 2.80 (dd, $^2J_{\text{HF}''-\text{H}_e}=3.6\text{Hz}$, $^3J_{\text{HF}''-\text{H}_e}=13.6\text{Hz}$, 1H, H_{F}), 1.50 (m, 2H, H_c), 1.30 (m, 16H, H_b), 0.83 (m, 12H, H_a).

III.3.2.16. Síntese da Dicianamida de N,N,N-(2-dihidroxietil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados Brometo de N,N,N-Hexil(2-hidroxietil)dimetilamónio (1.36g; 6.4mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (1.23g; 13.8mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-(2-dihidroxietil)dimetilamónio como um líquido incolor (1.13g; 89%).

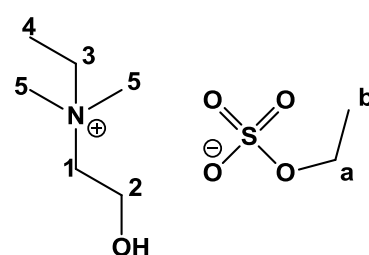


O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-(2-dihidroxietil)dimetilamónio como um líquido incolor (1.13g; 89%).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 4.05 (m, 4H, H_2), 3.57 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4.8\text{Hz}$, 4H, H_1), 3.20 (s, 6H, H_3). $^{13}\text{C RMN}$ (100MHz, D_2O) δ (ppm) = 120.14 (CA), 66.31 (C1), 55.47 (C2), 52.29 (C3). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3426 (l, O-H), 2969 (f, C- H_{alif}), 2148 (F, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1477 (m, C- H_{alif}), 1346 (m, C- H_{term}), 1079-1057 (m, C-N)

III.3.2.17. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados 1.126mL de Brometo de N,N-Dimetil(2-hidroxietil)amina (1.00g; 11.2mmol) e aproximadamente 15mL de tolueno. A solução foi colocada sob agitação e em banho de gelo e adicionou-se 1.465mL de Dietilsulfato (1.73g; 11.2mmol) lentamente. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 4h após as quais se verificou a presença de duas fases. Efectuou-se a separação e respectiva lavagem de fases com acetato de etilo. O produto foi posteriormente seco sob vácuo. Obteve-se o produto Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxietil)dimetilamónio como um líquido incolor (2.31g; 85%).



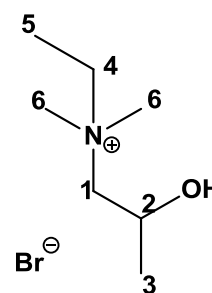
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.02 (t, $^3J_{\text{H}_a-\text{H}_b}$ =7.2 Hz, 2H, H_b), 3.96 (m, 2H, H_2), 3.38 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2, \text{H}_3-\text{H}_4}$ =7.2 Hz, 2H, H_1), 3.03 (s, 6H, H_5), 1.28 (t, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$ =8 Hz, 3H, H_4), 1.22 (t, $3J_{\text{H}_b-\text{H}_a}$ =8 Hz, 3H, H_b). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3445 (l, O-H), 2967 (f, C- H_{alif}), 1479 (m, C- H_{alif}), 1219 (F, S=O), 1061-1015 (F, C-N), 917 (F, S-O).

III.3.3. Síntese de derivados da N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina

III.3.3.1. Síntese do Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.176mL de N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina (1.00g; 9.7mmol) e aproximadamente 15mL de etanol. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 0.790mL de bromo-etano (1.16g; 10.7mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais o solvente foi evaporado. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e hexano. O produto final foi seco sob vácuo e com recurso a temperatura. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio como um sólido castanho (1.76g; **85%**).



$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 4.32 (m, 1H, H_2), 3.38 (m, 2H, H_4), 3.23 (d, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ = 5.6 Hz, 2H, H_1), 3.03 (d, $^3J_{\text{H}_6}$ = 4.8Hz, 6H, H_6), 1.26 (t, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$ =7.0 Hz, 3H, H_5), 1.16 (d, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ =6.4 Hz, 3H, H_3). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3418 (l, O-H), 2981 (f, C- H_{alif}), 1482 (F, C- H_{alif}), 1352 (f, C- H_{term}), 1147 (m, C-O), 1077-1021 (m, C-N).

b) Método 2

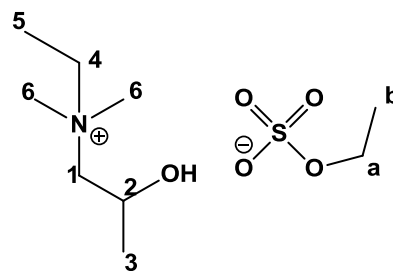
A um balão foram adicionados 3.528mL de N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina (3.00g; 29.1mmol) e aproximadamente 30mL de tolueno. A solução resultante foi colocada num banho de gelo e de seguida adicionaram-se lentamente 2.373mL de bromo-etano (3.49g; 32.01mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional foi colocada a refluxo durante 48h após as quais o solvente foi evaporado. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico e o produto foi seco sob vácuo. Obteve-se o produto Brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio como um líquido castanho (4.57g; **74%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.35 (m, 1H, H_2), 3.42 (m, 2H, H_4), 3.27 (d, $J^3_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ =5.6 Hz, 2H, H_1), 3.06 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{N}}$ =2.4 Hz, 6H, H_6), 1.28 (t, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$ =7.0 Hz, 3H, H_5), 1.18 (d, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ =6.4 Hz, 3H, H_3). **FTIR** (KBr), $\bar{\nu}$ = 3423 (l, O-H), 2986 (f, C- H_{alif}), 1491 (C- H_{alif}), 1156 (C-O), 1069 (C-N).

III.3.3.2. Síntese do Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

a) Método 1

A um balão foram adicionados 1.176mL de Brometo de N,N-Dimetil(2-hidroxiopropil)amina (1.00g; 9.7mmol) e aproximadamente 15mL de tolueno. A solução foi colocada em banho de gelo e adicionou-se 1.267mL de Dietilsulfato (1.49g; 9.7mmol) lentamente. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 4h após as quais se verificou a



presença de duas fases. Efectuou-se a separação e lavagem das respectivas fases com acetato de etilo e o produto foi seco sob vácuo. Obteve-se o produto N,N,N-Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio como um líquido amarelo (1.66g; **67%**).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 4.33 (m, 1H, H_2), 4.03 (m, 2H, H_4), 3.23 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=5.2$ Hz, 2H, H_1), 3.04 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_6}=5.2$ Hz, 6H, H_6), 1.27 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_4}=7$ Hz, 3H, H_5), 1.22 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_b-\text{H}_a}=7.2$ Hz, 3H, H_b), 1.17 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2}=8$ Hz, 3H, H_3). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3452 (l, O-H), 2995 (f, C-H_{alif}), 1494 (m, C-H_{alif}), 1257 (m, C-H_{term}), 1022 (m, C-N), 973 (m, S-O).

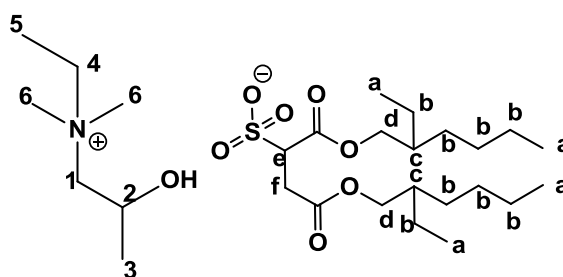
b) Método 2

A um balão foram adicionados 2.352mL de Brometo de N,N-(2-hidroxiopropil)dimetilamina (1.94g; 18.8mmol) e aproximadamente 30mL de tolueno. A solução foi colocada em banho de gelo e adicionou-se 2.534mL de Dietilsulfato (2.90g; 18.8mmol) lentamente. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 4h após as quais se verificou a presença de duas fases. Efectuou-se a separação e lavagem das respectivas fases com acetato de etilo e o produto foi seco sob vácuo. Obteve-se o produto N,N,N-Etilsulfato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio como um líquido amarelo (3.51g; **70%**).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 4.36 (m, 1H, H_2), 4.04 (m, 2H, H_a), 3.42 (m, 2H, H_4), 3.26 (m, 2H, H_1), 3.07 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_6}=5.2$ Hz, 6H, H_6), 1.31 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_4}=7.2$ Hz, 3H, H_5), 1.25 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_b-\text{H}_a}=7.2$ Hz, 3H, H_b), 1.20 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2}=6.4$ Hz, 3H, H_3). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3414 (l, O-H), 2985 (f, C-H_{alif}), 1477 (f, C-H_{alif}), 1217 (F, C-H_{term}), 1136 (F, S=O), 1018 (m, C-N), 914 (m, S-O).

III.3.3.3. Síntese do Docusato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio (0.37g; 1.7mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (0.88g; 2.0mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h. Redissolveu-se a mistura em acetona e efectuou-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto seco sob vácuo.

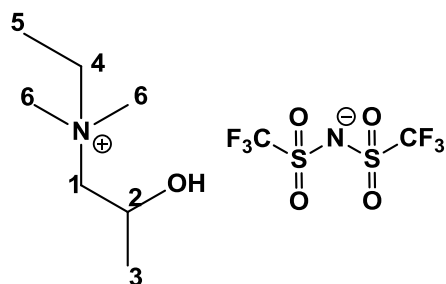


Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-Etil(2.-hidroxipropil)dimetilamónio como um gel amarelo (0.91g; **95** %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 5.29 (m, -OH), 4.19 (m, 1H, H_2), 3.90 (m, 4H, H_d), 3.64 (dd, $^3\text{J}_{\text{HF}^+}$, $\text{HF}^+=3.2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{HF}^+-\text{He}}=8.0\text{Hz}$, 1H, H_f^+), 3.44 (m, 2H), 3.35 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_6}=\text{Hz}$, 6H, H_6), 2.91 (m, 1H, H_e), 2.78 (dd, $^2\text{J}_{\text{HF}^+-\text{HF}^+}=3.6\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{HF}^+-\text{He}}=13.6\text{Hz}$, 1H, H_f), 1.47 (m, 2H, H_c), 1.22 (m, 19H, H_b e H_5), 1.11 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2}=6.0\text{ Hz}$, 3H, H_3), 0.82 (m, 12H, H_a).

III.3.3.4. Síntese da Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio (0.35g; 1.6mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de lítio (0.59g; 2.4mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h. Redissolveu-se a mistura em acetona e efectuou-se a filtração do sal inorgânico precipitado.

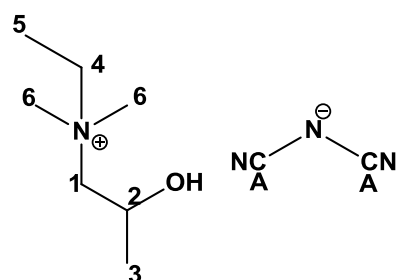


O solvente foi novamente evaporado e o composto seco sob vácuo. Obteve-se o sal Bis(trifluorometanosulfonyl)imida de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio como um líquido amarelo (0.56g; **82**%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.33 (m, 1H, H_2), 3.40 (m, 2H, H_1), 3.24 (m, 2H, H_4), 3.05 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_6}=5.2\text{ Hz}$, 6H, H_6), 1.28 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_4}=7.4\text{ Hz}$, 3H, H_5), 1.18 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2}=6.4\text{ Hz}$, 3H, H_3). $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, D_2O): δ = -78.74. FTIR (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3445 (l, O-H), 2984 (m, C- H_{alif}), 1484 (F, C- H_{alif}), 1355 (F, C- H_{term}), 1201 (F, C-F), 1063 (F, C-N).

III.3.3.5. Síntese da Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio (4.38g; 20.7mmol) e aproximadamente 30mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (2.01g; 22.5mmol) sob agitação constante. A mistura reaccional ficou sob agitação à temperatura ambiente durante 24h. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Dicianamida de N,N,N-Etil(2-hidroxipropil)dimetilamónio como um líquido amarelo (1.50g; **75**%).

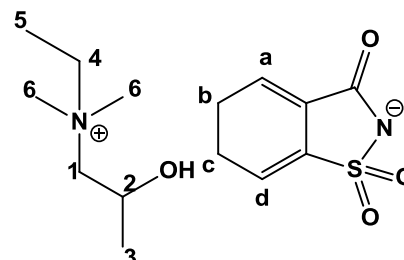


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 5.32 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1,\text{H}_3}= 5.2\text{ Hz}$, 1H, H_2), 3.45 (m, 2H, H_1), 3.24 (m, 2H, H_4), 3.08 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_6}=5.2\text{ Hz}$, 6H, H_6), 1.24 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_4}=7.0\text{ Hz}$, 3H, H_5), 1.11 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2}=6.4\text{ Hz}$, 3H, H_3). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 119.52 (CA), 68.19 (C1), 61.55 (C2), 60.61 (C4), 51.06 (C6), 22.57

(C3), 8.47 (C5). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3353 (l, O-H), 2978 (m, C-H_{alif}), 2140 (F, C≡N), 1477 (m, C-H_{alif}), 1317 (m, C-H_{term}), 1077-1022 (m, C-N).

III.3.3.6. Síntese da Sacarina de N,N,N-Etildimetil(2-hidroxiopropil)amónio

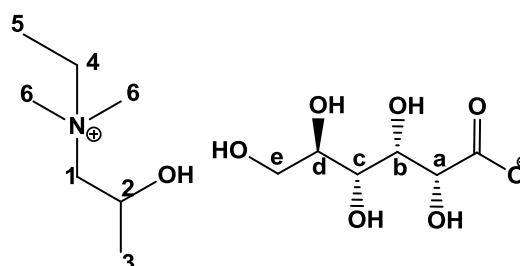
A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etildimetil(2-hidroxiopropil)amónio (1.53g; 7.2mmol) e uma mistura de água destilada e etanol. À solução resultante adicionou-se Sacarina de sódio (1.74g; 8.5mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Sacarina de N,N,N-Etildimetil(2-hidroxiopropil)amónio como um gel amarelo (1.75g; **77%**).



¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ = 7.74 (m, 1H, H_a, H_b, H_c, H_d), 4.30 (m, 1H, H₄), 3.37 (m, 2H, H₁), 3.21 (d, ³J_{H1-H2}=5.6Hz, 2H, H₁), 3.02 (d, ³J_{H6}=5.2Hz, 6H, H₆), 1.24 (t, ³J_{H5-H4}=7Hz, 3H, H₅), 1.15 (d, ³J_{H3-H2}=6.4Hz, 3H, H₃).

III.3.3.7. Síntese do Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio

Introduziu-se brometo de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio (2.00g, 8.5mmol) dissolvido em metanol numa coluna de troca iónica obtendo-se hidróxido de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio. A esta solução adicionou-se Ácido Glucónico (1.67g, 8.5mmol) diluído em metanol. A mistura ficou a reagir sob agitação constante e a temperatura ambiente. O



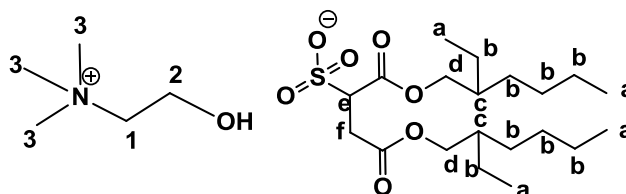
solvente foi evaporado e o composto seco sob vácuo. Obteve-se o sal Gluconato de N,N,N-Etil(2-hidroxiopropil)dimetilamónio como um líquido amarelo (2.03g; **73%**).

¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ = 4.29 (m, 1H, H₂), 4.04 (m, 1H, H_a), 3.91 (m, 1H, H_b), 3.68 (m, 3H, H_e), 3.63 (m, 2H, H_c e H_d), 3.53 (m, 1H, H_e), 3.36 (m, 2H, H₄), 3.19 (d, ³J_{H1-H2}=5.6Hz, 2H, H₁), 3.00 (d, ³J_{H6}=5.2Hz, 6H, H₆), 1.23 (t, ³J_{H5-H4}=6.8Hz, 3H, H₅), 1.13 (d, ³J_{H3-H2}=6Hz, 3H, H₃)

III.3.4. Sínteses baseadas na unidade catiónica N,N,N-(2-Hidroxi-etil)trimetilamónio

III.3.4.1. Síntese do Docusato de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etildimetil(2-hidroxi-etil)amónio (1.16g; 8.3mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Docusato de sódio (8.8mmol; 3.92g). A mistura reaccional ficou sob agitação

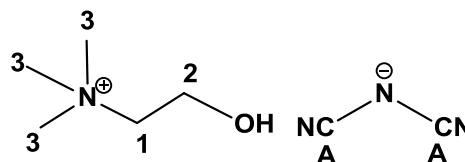


constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Docusato de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio como um gel branco (3.98g; **91%**).

¹H RMN (400MHz, (CD₃)₂SO): δ= 5.28 (m, -OH), 3.90 (m, 4H, H_d), 3.83 (m, 2H, H₂), 3.62 (dd, ²J_{H_F⁺-H_F⁺}=3.2Hz, ³J_{H_F⁺-H_e}=8.4Hz, 1H, H_F⁺), 3.10 (s, 6H, H₃), 2.89 (m, 1H, H_e), 2.79 (dd, ²J_{H_F⁺-H_F⁺}=3.2Hz, ³J_{H_F⁺-H_e}=14.0Hz, 1H, H_F⁺), 1.49 (m, 2H, H_c), 1.24 (m, 16H, H_b), 0.84 (m, 12H, H_a). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3434 (l, O-H), 2960-2867 (f, C-H_{alif}), 1736 (F, C=O), 1466 (F, C-H_{alif}), 1388 (f, C-H_{term}), 1217 (F, C-O), 1163 (F, S=O), 1041 (F, C-N).

III.3.4.2. Síntese da Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio (3.41g; 24.4mmol) e aproximadamente 10mL de etanol. À solução resultante adicionou-se Dicianamida de sódio (2.42g; 27.2mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à

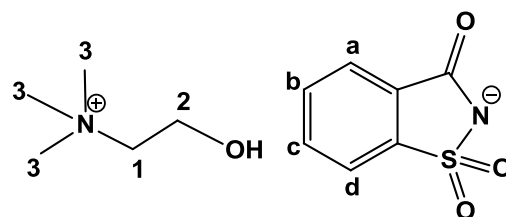


temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o produto Dicianamida de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio como um líquido incolor (3.06g; **74%**).

¹H RMN (400MHz, (CD₃)₂SO): δ= 5.26 (m, -OH), 3.81 (m, 2H, H₂), 3.36 (m, 2H, H₁), 3.01 (s, 9H, H₃). **¹³C RMN** (400MHz, (CD₃)₂SO): δ= 119.11 (CA), 67.15 (C1), 55.46 (C2), 53.25 (C3). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3378 (l, O-H), 3034 (f, C-H_{alif}), 2142 (F, C≡N), 1480 (m, C-H_{alif}), 1321 (m, C-H_{term}), 1084 (m, C-N).

III.3.4.3. Síntese da Sacarina de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio

A um balão foram adicionados brometo de N,N,N-Etildimetil(2-hidroxi-etil)amónio (2.19g; 15.7mmol) e uma mistura de água destilada e etanol. À solução resultante adicionou-se Sacarina de sódio (3.15g; 15.4mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se



evaporou o solvente. A mistura foi redissolvida em acetona efectuando-se a filtração do sal inorgânico precipitado. O solvente foi novamente evaporado e o composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal de Sacarina de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio como um líquido amarelo (4.38g; **98%**).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 7.76 (m, 3H, H_a , H_b , H_c , H_d), 3.90 (m, 2H, H_2), 3.37 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4.8\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.06 (s, 9H, H_3).

III.3.4.4. Síntese do Gluconato de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio

A um balão foram adicionados 3.280mL de hidróxido de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio (2.00g; 16.5mmol) e aproximadamente 20mL de etanol. À solução resultante adicionou-se lentamente 3.884mL de ácido glucónico (3.24g; 16.5mmol) diluído em metanol. A mistura reaccional ficou sob agitação constante e à temperatura ambiente durante 24h após as quais se evaporou o solvente. O composto foi seco sob vácuo. Obteve-se o sal Gluconato de N,N,N-(2-hidroxi-etil)trimetilamónio como um gel amarelo (4.71g; **93%**).

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, D_2O): δ = 4.03 (m, 1H, H_a), 3.95 (m, 3H, H_2 e H_b), 3.73 (d, $^3\text{J}_{\text{H}_f-\text{H}_e}=12.4\text{Hz}$, 1H, H_e), 3.66 (m, 2H, H_c e H_d), 3.57 (m, 1H, H_e), 3.42 (t, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2}=5.0\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.10 (s, 9H, H_3). **FTIR** (NaCl), $\bar{\nu}$ = 3380 (l, O-H), 2928 (f, C- H_{alif}), 1781 (C=O, ác.carboxílico), 1479 (C- H_{alif}), 1355 (C- H_{term}), 1236 (C-O), 1131 (C-O), 1084-1052 (C-N).

III.4. Avaliação da toxicidade

A actividade antifúngica de alguns líquidos iónicos sintetizados foi testada numa estirpe de fungos da família *Trichocomaceae*, *Aspergillus nidulans*, por determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM).

O estudo foi iniciado com a preparação dos meios de cultura necessários. Foram preparados três tipos de meios, dois meios ricos sólidos e um meio mínimo líquido. De seguida foram preparadas as soluções de líquidos iónicos no meio mínimo para serem incubadas com o fungo.

III.4.1. Preparação dos meios ricos de cultura

Foram preparados dois meios de cultura ricos seguindo o protocolo:

III.4.1.1. Preparação do meio MEA (*Malt Extract Agar Base*)

O meio foi preparado segundo as especificações do fornecedor: Suspender 35g em 700mL de água destilada. Autoclavar a 115°C durante 10 minutos.

III.4.1.2. Preparação do meio DG18 (*Dichloran-Glycerol Agar Base*)

O meio foi preparado segundo as especificações do fornecedor: Suspender 15.75g em 500mL de água. Adicionar 110g de glicerol à solução anterior e autoclavar a 121°C durante 15 minutos.

III.4.2. Preparação do meio mínimo de cultura

O meio mínimo de cultura preparado contém 0.1% de glucose ($1,0\text{g l}^{-1}$), K_2HPO_4 ($1,0\text{g l}^{-1}$), NaNO_3 ($3,0\text{g l}^{-1}$), $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($0,0\text{ g L}^{-1}$), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($0,005\text{g L}^{-1}$), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($0,5\text{g l}^{-1}$), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($0,01\text{g L}^{-1}$) e KCl ($0,5\text{g l}^{-1}$), dissolvido em água destilada, esterilizada em autoclave (10 minutos; 115°C), e, finalmente, suplementada com os compostos de teste. As concentrações finais dos líquidos iônicos nos meios de crescimento foram na gama de 2,5 M até 0.01 M.

III.4.3. Preparação da suspensão de fungos

A estirpe *Aspergillus nidulans* FGSC A4 (obtida a partir do *Fungal Genetics Stock Center*) foi cultivada em *Dichloran Glycerol* (DG18) *agar Base* (Oxoid) durante 5-6 dias. A suspensão de conídios (esporos assexuados) foi preparada com recurso a uma solução salina (0.85% m/v NaCl) e por separação da hifa (filtração em lã de vidro). Após centrifugação, os conídios foram ressuspensos numa solução crioprotectora com uma composição de 0,85% m/v NaCl e 10% v/v de glicerol e armazenados a -80°C.

III.4.4. Preparação das soluções

Cada solução foi inoculada com uma suspensão de esporos de fungos, preparada tal como descrito anteriormente (III.4.3), a fim de se obter a concentração final de 10^5 esporos por cm^3 , divididos em três poços ($0,200\text{ cm}^3$ cada) de 96 poços existentes na placa. As culturas foram incubadas no escuro, a 27°C, durante 14 dias.

III.4.5. Determinação da CIM

O crescimento do fungo foi seguido por medição da absorvância das soluções a um comprimento de onda de 600nm, a cada 24 horas, durante 14 dias. Foi também observado a olho (por detecção de turvação das soluções) o crescimento, ou não, do fungo em cada solução.

À concentração mais baixa que inibiu o crescimento do fungo chamamos de concentração inibitória mínima (CIM).

III.4.6. Determinação da CFM

Adicionalmente, todas as amostras onde não foi verificado qualquer crescimento de fungo foram incubadas em placas com meio rico de cultura (MEA) no escuro, a 27°C e durante 7 dias. Foram consideradas concentrações fungicidas mínimas (CFM), aquelas em que se não observou qualquer crescimento de fungos.

Foi também preparada uma solução como controlo positivo que continha meio mínimo e uma suspensão de fungos. Esta solução foi incubada nas mesmas condições que as restantes soluções de líquidos iónicos a testar.

Todos os ensaios foram realizados em triplicado e foram consideradas as médias dos três ensaios.

IV. Bibliografia

1. Li, C.J.; Anastas, P. T.; *Chemical Society Reviews*, 41, 1413, **2012**.
2. Burmeister, M.; Rauch, F.; Eilks, I.; *Chemistry Education Research and Practice*, 13, 59, **2012**.
3. Anastas, P.; Lankey, R.; *Green Chemistry*, 2, 289-295, 2000.
4. Anastas, P.; Warner, J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
5. Collins, T.; *Science*, 48, 291, **2001**.
6. Collins, T.; *Journal of Chemical Education*, 72, 965, **1995**.
7. Agency, U. S. E. P., EPA, Available at <http://www.epa.gov/>.
8. Anastas, P.; Eghbali, N.; *Chemical Society Reviews*, 39, 301, **2010**.
9. Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; *Environmental Science And Technology*, 37, 94A, **2003**.
10. Tang, S.; Bourne, R.; Smith, R.; Poliakoff, M.; *Green Chemistry*, 10, 268, **2008**.
11. Freemantle, M.; *An Introduction to Ionic Liquids*, RSC Publishing, **2010**.
12. Wilkes, J.; *Green Chemistry*, 4, 73, **2002**.
13. Walden, P.; *Bulletin de l'Académie impériale des sciences*, 1800, **1914**.
14. Hurley, F. H.; US Patent No. 4446331, **1948**.
15. Yoke III, J. T.; *Inorganic Chemistry*, 2, 1210, **1963**.
16. Parshall, G. W.; *Journal of the American Chemical Society*, 94, 8716, **1972**.
17. Koch, V. R.; Miller, L. L.; Osteryoung, R. A.; *Journal of the American Chemical Society*, 98, 5277, **1976**.
18. Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L.; *Inorganic Chemistry*, 21, 1263, **1982**.
19. Pacholee, F.; Butler, H. T.; Poole, C. F.; *Analytical Chemistry*, 54, 1938, **1982**.
20. Magnuson, D. K.; Bodley, J. W.; Evans, D. F.; *Journal of Solution Chemistry, Chemical Communications*, 1715, **1990**.
21. Chauvin, Y.; Gilbert, B.; Guibard, I.; *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1715, **1990**.
22. Swatlosk, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D.; *Green Chemistry*, 5, 361, **2003**.
23. Seddon, K. R.; *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 68, 381, **1997**.
24. Howarth, J.; Hanlon, K.; Fayne, D.; McCormac P.; *Tetrahedron letters*, 38, 3097, **1997**.
25. Wasserscheid, P.; Welton, T.; *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley VCH, Weinheim, **2003**.
26. Hough, W.; Smiglak, M.; Rodriguez, H.; Swatloski, R. et. al. *New Journal of Chemistry*, 31, 1429, **2007**.
27. Gaune-Escard, M.; Seddon, K. R.; *Molten Salts and Ionic Liquids: Never the Twain*, John Wiley

- and sons, United States of America, **2010**.
28. Freire, M.; Santos, L.; Marrucho, I.; Coutinho, J.; *Fluid Phase Equilibria*, 255, 167, **2007**.
 29. Plechkova, N.; Seddon, K.; *Chemical Society Review*, 37, 123, **2008**.
 30. Bodo, E. & Migliorati, V.; *Ionic Liquids: Classes and Properties*, InTech, Croatia, **2011**.
 31. Branco, L.; Rosa, J.; Afonso, C.; *Chemistry - A European Journal*, 8, 3671, **2002**.
 32. Rogers, R. D.; Plechkova, N. V.; Seddon, K. R.; *Ionic Liquids: From Knowledge to application*, 10^a ed., Oxford University Press, Washington DC, **2009**.
 33. Rogers, R.; Seddon, K.; *Ionic Liquids IIIB: Fundamentals, Progress, Challenges and Opportunities*, 902, Oxford University Press, Washington DC, **2005**.
 34. MacFarlane, D. R.; Pringle, J. M.; Johansson, K. M.; Forsyth, S. A.; Forsyth, M.; *Chemical Communications*, 1905, **2006**.
 35. Singh, R. P.; Verma, R. D.; Meshre, D. T.; Shreeve, J. M.; *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 3584, **2006**.
 36. Rogers, R.; Seddon, K.; *Ionic Liquids IIIA: Fundamentals, Progress, Challenges and Opportunities*, 901, ACS Symposium Series, Washington DC, **2005**.
 37. Aldrich, Ionic Liquids - Enabling Technologies, *ChemFiles*, 5, **2005**.
 38. Gordon, C. M.; *Applied Catalysis A: General*, 222, 101, **2001**.
 39. Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; *Catalysis Today*, 74, 157, **2002**.
 40. Hofmanna, A.; Schulza, M.; Hanemanna, T.; *Electrochimica Acta*, 89, 823, **2013**.
 41. Anderson, J. L.; Armstrong, D. W.; Wei, G. T.; *Analytical Chemistry*, 78, 2892, **2006**.
 42. Ferraz, R.; Branco, L. C.; Prudêncio, C.; Noronha, J. P.; Petrovski, Z.; *ChemMedChem*, 975, **2011**.
 43. Hough, W. L. *et al.*; *New journal of Chemistry*, 31, 1429, **2007**.
 44. Bardal, S. K.; Waechter, J. E.; Waechter, J.; Martin, D. S.; *Applied Pharmacology*, 1^a ed., Saunders Elsevier Inc, Missouri, **2011**.
 45. Goldberg, R.; *Drugs Across the Spectrum*, 7^a ed., Wadsworth, United States, **2013**.
 46. Purohit, R.; Venugopalan, P.; *Resonance*, 14, 882, **2009**.
 47. Rodriguez-Sponga, B.; Priceb, C. P.; Jayasankara, A.; Matzger, A. J.; Rodriguez-Hornedo, N.; *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 241, **2004**.
 48. Kadokawa, J.; *Ionic Liquids - New Aspects for the Future*, InTech, **2013**.
 49. Buchman, A. L.; *Gastroenterology*, 137, 5119, **2009**.
 50. Best, C. H.; Huntsman, M. E.; *Journal of Physiology*, 75, 405, **1932**.
 51. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference; Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline; National Academy Press, Washington DC, **1998**.
 52. Ross, A. C.; Caballero, B.; Cousins, R. J.; Tucker, K. L.; Ziegler, T. R.; *Modern nutrition in health*

- and disease*, Lippincott Williams & Wilkins , Baltimore, **2012**.
53. Awwad, H. M.; Geisel, J.; Obeid, R.; *Clinical Biochemistry*, 45, 1548, **2012**.
 54. Zeisel, S. H.; Canty, D. J.; *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 4, 258, **1993**.
 55. Caballero, B.; *Guide to Nutritional Supplements*, Elsevier Ltd, Oxford, **2009**.
 56. Pham, T. P. T.; Cho, C.W.; Yun, Y.S.; *Water Research*, 44, 352, **2010**.
 57. Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A.; *Medical Microbiology*, 7^a ed., Elsevier Inc, **2009**.
 58. Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Dunlap, P. V.; Clark, D. P.; *Microbiologia de Brock*, 12^a ed. Artmed, Porto Alegre, **2010**.
 59. Struthers, J. K.; Westran, R. P.; *Clinical Bacteriology*, Manson Publishing Ltd, London, **2003**.
 60. Levinson, W.; *Microbiologia médica e imunologia*, MacGraw Hill, Artmed, **2010**.
 61. Wanga, H.; Malhotra, S. V.; Francis, A. J.; *Chemosphere*, 82, 1597, **2011**.
 62. Zhang, J.; Liu, S. S.; Dou, R. N.; Liu, H. L.; Zhang, J.; *Chemosphere*, 82, 1024, **2011**.
 63. Deng, Y. *et al.*; *Journal of Hazardous Materials*, 198, 165, **2011**.
 64. Hossain, M. I.; El-Harbawi, M.; Noaman, Y. A.; Bustam, M. A. B., Alitheen, N.B.M; Affandi,N.A.; Hefter, G.; Yin, C.; *Chemosphere*, 84, 101, **2011**.
 65. Frade, R. F. M. *et al.*; *Green Chemistry*, 11, 1660, **2009**.
 66. Osiewacz, H. D.; *Molecular biology of fungal development*, Marcel Dekker, Inc, New York, **2002**.
 67. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L.; *Microbiologia*, 8^a ed., Artmed, **2005**.
 68. Hudson, H. J.; *Fungal biology*, Cambridge University Press, Cambridge, **1992**.
 69. Hibbett, D. S. *et al.*; *Mycological Research* 111, 509, **2007**.
 70. *Schaechter, M.*; *Eucaryotic Microbes*, Elsevier, Oxford, **2012**.
 71. Machida, M.; Gomi, K.; *Aspergillus: Molecular biology and genomics*, Caister Academic Press, Norkfolk, **2010**.
 72. Rittenour, W. R.; Si, H.; Harris, S. D.; *Fungal Biology Reviews*, 23, 20, **2009**.
 73. Pontecorvo, G.; Roper, J. A.; Hemmons, L. M.; Macdonald, K. D.; Bufton, A. W.; *Advances in Genetics*, 5, 141, **1953**.
 74. Morris, N. R.; Enos, A. P.; *Trends in Genetics* 2, 32, **1992**.