

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



CASSIANA HERZER GRIEBELER

**NOVOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA E APLICAÇÃO COMO SENSORES  
ÓPTICOS**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, março de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CASSIANA HERZER GRIEBELER

**NOVOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA E APLICAÇÃO COMO SENSORES  
ÓPTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador  
Prof. Fabiano Severo Rodembusch  
Co-orientador

Porto Alegre, março de 2019.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2017 e fevereiro de 2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider e co-orientação do Professor Doutor Fabiano Severo Rodembusch. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão examinadora:**

Prof.

Prof.

Prof.

Prof.

Cassiana Herzer Griebeler

## **Agradecimentos**

*A Deus, pela Sua generosidade e graça.*

*Ao professor Paulo Henrique Schneider, pela amizade, orientação e suporte para seguir em frente em todas situações.*

*Ao professor Fabiano Rodembusch, pelo acolhimento no laboratório, disponibilidade e orientação.*

*Aos professores Angélica e Diogo, pelas conversas e conselhos.*

*Aos colegas do laboratório LAMOCA 302, pela convivência diária, companheirismo e amizade, que me proporcionaram crescimento pessoal e profissional. Em especial aos amigos Andressa W., Andressa C., Bi, Duda, Douglas, Helena, Felipe, Luana, Lucas e Tales, por tornarem os meus dias mais leves.*

*À Mari, que mesmo de longe esteve sempre presente. Obrigada pelo companheirismo, amizade e conhecimento que compartilhaste comigo.*

*À Carol e ao Rô, pela amizade, conversas, conselhos e ajuda, principalmente nas últimas semanas.*

*À Vic e ao Pedro, pela amizade e companheirismo nessa jornada.*

*Ao meu marido, Marcelo, por dar todo o amor, suporte e motivação necessários e por ser minha inspiração para que eu concluísse esta etapa.*

*Aos meus pais, Anelize e Carlos, e minha irmã, Giovana, que sempre acreditaram em mim. Obrigada por todo amor e ensinamentos ao longo da vida.*

*À toda minha família e amigos, pela preocupação, apoio e momentos de descontração.*

*Ao KC, Joann e Scott, pelo carinho e suporte durante os últimos meses.*

*Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela infraestrutura; e aos professores e técnicos, pela dedicação. À Joice e ao Pedro P., pela realização e/ou ajuda nas análises.*

*Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPERGS.*

## Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Revisão bibliográfica</b> .....	<b>3</b>
2.1 Líquidos iônicos: história, estrutura supramolecular e aplicações .....	3
2.2 Fluorescência .....	10
2.2.1 Estudos fotofísicos em líquidos iônicos .....	12
2.2.2 Quimiossensores .....	17
<b>3 Objetivos</b> .....	<b>20</b>
<b>4 Resultados e discussão</b> .....	<b>21</b>
4.1 Síntese dos líquidos iônicos quirais derivados da L-cisteína.....	21
4.1.1 Síntese das porções quirais .....	24
4.1.2 Síntese dos líquidos iônicos contendo os grupamentos éter e amina .....	30
4.1.3 Síntese dos líquidos iônicos contendo os grupamentos amida, éster <i>a</i> e éster <i>b</i> .....	34
4.2 Estudo fotofísico .....	43
<b>5 Conclusões e considerações finais</b> .....	<b>63</b>
<b>6. Procedimentos Experimentais</b> .....	<b>64</b>
6.1 Ácido ( <i>S</i> )-tiazolidina-4-carboxílico ( <b>6</b> ) .....	64
6.2 Ácido ( <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoxilcarbonil)tiazolidina-4-carboxílico ( <b>7</b> ).....	65
6.3 ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butil-4-(hidroximetil)tiazolidina-3-carboxilato ( <b>8</b> ).....	65
6.4 ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butil 4-((tosiloxi)metil)tiazolidina-3-carboxilato ( <b>9</b> ).....	66
6.5 ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butila 4(azidometil)tiazolidina-3-carboxilato ( <b>10</b> ) .....	66
6.6 ( <i>R</i> )-4(aminometil)tiazolidina-3-carboxilato ( <b>11</b> ) .....	67
6.7 Procedimento geral para obtenção dos compostos 16, 17 e 18.....	67

6.7.1 (4 <i>R</i> )-((6-bromohexanoil)oximetil)tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (16).....	67
6.7.2 (4 <i>R</i> )-((6-bromohexanamido)metil)tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (17).....	68
6.7.3 (4 <i>R</i> )-(6-bromohexil)tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butila (18)....	68
<i>6.8 Procedimento geral para a formação dos pares iônicos contendo o cátion 1,2-dimetilimidazólio, 1-metil-imidazólio ou piridínio</i> .....	69
6.8.1 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (1a).....	69
6.8.2 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (1b).....	70
6.8.3 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-1-piridínio (1c).....	70
6.8.4 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (2a).....	71
6.8.5 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (2b).....	71
6.8.6 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-1-piridínio (2c).....	72
6.8.7 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1,2-dimetilimidazólio (3a).....	72
6.8.8 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-metilimidazólio (3b).....	73
6.8.9 Brometo de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-piridínio (3c).....	73
<i>6.9 Procedimento geral para a troca do ânion brometo pelo ânion N-bis-trifluorometanosulfonato (<sup>-</sup>NTf<sub>2</sub>)</i> .....	74
6.9.1 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (1a').....	74
6.9.2 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (1b').....	74
6.9.3 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-1-piridínio (1c').....	75

6.9.4 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio ( <b>2a'</b> ) .....	76
6.9.5 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio ( <b>2b'</b> ) .....	76
6.9.6 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-1-piridínio ( <b>2c'</b> ) .....	77
6.9.7 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1,2-dimetilimidazólio ( <b>3a'</b> )... ..	77
6.9.8 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-metilimidazólio ( <b>3b'</b> ).....	78
6.9.9 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de ( <i>R</i> )-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-piridínio ( <b>3c'</b> ).....	78
6.10 <i>Estudo fotofísico</i> .....	79
6.10.1 Estudo fotofísico com cátions metálicos .....	79
<b>7 Referências Bibliográficas</b> .....	81
<b>8 Anexos</b> .....	86

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Síntese do primeiro LIQ [Bmim][lactato] por Seddon e colaboradores. ....	6
<b>Esquema 2.</b> Esquema da primeira síntese de LIQ derivado de aminoácidos naturais. ...	7
<b>Esquema 3.</b> Compostos almeçados neste trabalho derivados do precursor quirais L-cisteína, separados de acordo com o grupo funcional na cadeia espaçadora. ....	20
<b>Esquema 4.</b> Análise retrossintética geral dos líquidos iônicos quirais. ....	23
<b>Esquema 5.</b> Rota sintética para obtenção dos precursores quirais <b>7</b> e <b>8</b> . ....	24
<b>Esquema 6.</b> Provável mecanismo de redução do composto <b>7</b> via borana, para obtenção do composto <b>8</b> . ....	26
<b>Esquema 7.</b> Rota sintética utilizada para a obtenção do composto <b>9</b> . ....	27
<b>Esquema 8.</b> Reações de obtenção dos compostos <b>10</b> e <b>11</b> . ....	28
<b>Esquema 9.</b> Proposta de mecanismo para a obtenção da amina <b>11</b> . ....	29
<b>Esquema 10.</b> Rota sintética proposta para a síntese dos líquidos iônicos contendo o grupamento éter ou amina em sua estrutura. ....	31
<b>Esquema 11.</b> Rota sintética para a obtenção dos líquidos iônicos <b>1a, 1b, 1c, 1a', 1b', 1c', 2a, 2b, 2c, 2a', 2b'</b> e <b>2c'</b> . ....	35
<b>Esquema 12.</b> Rota sintética para os líquidos iônicos <b>3a, 3b, 3c, 3a', 3b'</b> e <b>3c'</b> . ....	36
<b>Esquema 13.</b> Reação de inserção dos derivados de imidazol aos precursores <b>16, 17</b> e <b>18</b> . ....	38
<b>Esquema 14.</b> Reação de troca do ânion para os compostos <b>1a</b> e <b>2a</b> . ....	40



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Líquidos iônicos de primeira geração (a) e líquidos iônicos de segunda geração (b). .....	3
<b>Figura 2.</b> Estruturas dos LIs estudados por Bowers e colaboradores. ....	5
<b>Figura 3.</b> Acetaminofeno na forma de pré-fármaco líquido iônico (a) e colina-triptofano, utilizado como solvente para o fármaco glibenclamida. ....	6
<b>Figura 4.</b> Exemplos de LIQs derivados de aminoácidos. ....	7
<b>Figura 5.</b> Posições possíveis para os íons $\text{Cl}^-$ em relação ao cátion imidazólio no par iônico $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ (esquerda); configuração cátion-ânion considerada mais estável no composto $[\text{C}_2\text{mim}][\text{PF}_6]$ . ....	8
<b>Figura 6.</b> Representação esquemática da posição provável dos íons $\text{Cl}^-$ no LI $[\text{C}_1\text{mim}][\text{Cl}]$ segundo dados de espalhamento de luz. O cilindro circundado C2-H indica a maior probabilidade. O cilindro ao redor do anel imidazólico mostra a região de menor probabilidade. ....	9
<b>Figura 7.</b> Diagrama simplificado de Jablonski. ....	10
<b>Figura 8.</b> Estrutura molecular do sensor sintetizado por Kraithong e col. Espectros de fluorescência da titulação de DiNBD com $\text{Hg}^+$ em solução 10% em ACN. (a) espectro de emissão em 526nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 458$ nm), (b) espectro de emissão em 560 nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 530$ nm). Reproduzido com a permissão de Springer Nature: [Royal Society of Chemistry] [New Journal of Chemistry] [Triple detection modes for $\text{Hg}^{2+}$ sensing based on NBD-fluorescent and colorimetric sensor and its potential in cell imaging, Kraithong, S.; Sangsuwan, R.; Worawannotai, B.; Sirikak, J.; Charoenpanich, A.; Thamyongkit, P.; Wanichachewa, N. [COPYRIGHT] (2018).....	12
<b>Figura 9.</b> Espectro de absorção do $[\text{Bmim}][\text{PF}_6]$ puro, medido em uma cubeta de 1 cm. Reproduzido com permissão de: Elsevier [ACS Publications] [Journal of Chemical Physical Letters B] [Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids., Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D.] [COPYRIGHT] (2013).....	13
<b>Figura 10.</b> Efeito do HCl no espectro de absorção do 1-metilimidazol (1,7M). A seta para cima indica o aumento da concentração do ácido e de cátions do metilimidazol. A figura à direita mostra a dependência da fluorescência do LI puro com o comprimento de onda de excitação. $\lambda_{\text{ex}}$ são: 280(1); 300(2); 320(3); 340(4); 360(5); 370(6); 380(7); 400(8) e 420(9) nm. O destaque mostra a variação da posição da banda de fluorescência com $\lambda_{\text{exc}}$ . Reproduzido com permissão de: Elsevier: [ACS Publications] [Journal of Chemical	

Physical Letters B] [Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids., Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D.] [COPYRIGHT] (2013).....	14
<b>Figura 11.</b> Dependência do $\lambda_{em}$ com o $\lambda_{exc}$ em soluções de [Bmim][NTf <sub>2</sub> ] em (a) acetonitrila e (b) tetrahidrofurano, sendo as concentrações 0,35 a 0,40 M nos dois casos. $\lambda_{exc}$ são: 280(1); 290(2), 300(3); 320(4); 340(5); 360(6); 380(7); 400(8). As concentrações, em ordem decrescente, para as intensidades mostradas para 400 nm (destaque) são 0,4; 0,2; 0,1 e 0,04. O espectro em destaque está normalizado. Reproduzido com permissão de: Springer Nature: [Springer] [Journal of Chemical Sciences] [Optical absorbtion and fluorescense studies on imidazolium ionic liquids comprising the bis(trifluoromethanesulfonyl)imide anion, Paul, A.; Samanta, A] [COPYRIGHT] (2006). .....	16
<b>Figura 12.</b> Estrutura do composto BISBS, utilizado com quimiossensor para Ca(II)...	18
<b>Figura 13.</b> Estrutura do composto empregado para reconhecimento de enantiômeros no trabalho de Zhang e colaboradores e espectro de emissão de fluorescência do reconhecimento dos enantiômeros de fenilalanina pelo composto sintetizado (referido pelos autores como <i>L4</i> na figura). Reproduzido com permissão de: [Elsevier] [Tetrahedron Letters] [Synthesis of new chiral fluorescent sensors and their applications in enantioselective discrimination, Zhang, X.; Weiweng, Q. Y.; Chen, S.; Dai, Z] [COPYRIGHT] (2017).....	19
<b>Figura 14.</b> Propostas de estruturas para os líquidos iônicos quirais anfifílicos.....	22
<b>Figura 15.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>6</b> (a: DMSO, 400 MHz) e <b>7</b> (b: CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	25
<b>Figura 16.</b> Espectro de IV modo ATR do composto <b>8</b> .....	26
<b>Figura 17.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>8</b> e <b>9</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	28
<b>Figura 18.</b> Espectros de IV modo ATR dos compostos <b>10</b> e <b>11</b> .....	29
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>11</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). .....	30
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H contendo o composto <b>8</b> e o reagente 6-bromo-1-hexanol, reação da entrada 3 da Tabela 1.....	32
<b>Figura 21.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H do material obtido ao final da reação correspondente a entrada 3 da Tabela 1 (a) e após sua purificação (b) (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	33
<b>Figura 22.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>16</b> , <b>17</b> e <b>18</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). 37	
<b>Figura 23.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>1a</b> (a), <b>2a</b> (b) e <b>3a</b> (c) (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	39
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2a'</b> (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz). .....	40

<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do LI <b>1b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	41
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	42
<b>Figura 27.</b> Estruturas de todos os compostos sintetizados neste trabalho. ....	43
<b>Figura 28.</b> Estruturas dos compostos estudados através de espectroscopia de fluorescência e absorção UV-Vis. ....	44
<b>Figura 29.</b> Espectros normalizados de absorção na região UV-Vis em etanol dos compostos (a) <b>17, 2a, 2b, 2c</b> ; (b) <b>17, 2a', 2b', 2c'</b> ; (c) <b>18, 3a, 3b e 3c</b> e (d) <b>18, 3a', 3b' e 3c'</b> .....	45
<b>Figura 30.</b> Conformação estrutural sugerida por estudos teóricos, em forma de “U”...	46
<b>Figura 31.</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>2a</b> (a), <b>3a</b> (b) e <b>3c</b> (c) com $\lambda_{\text{ex}} = 260, 280$ e $310$ nm.....	48
<b>Figura 32.</b> Espectros de emissão de fluorescência para os compostos <b>17, 18 e 2a – 3c'</b> , em etanol, $\lambda_{\text{ex}}$ de $310$ nm. ....	49
<b>Figura 33.</b> Medidas de emissão de fluorescência ( $\lambda_{\text{exc}}$ : $258$ nm) em função da concentração do LI <b>3c</b> em solução em etanol.....	50
<b>Figura 34.</b> Estrutura do composto <b>19</b> , sintetizado anteriormente pelo grupo do professor Paulo Schneider. <sup>58</sup> .....	50
<b>Figura 35.</b> Espectro de varredura de emissão de fluorescência para o composto <b>2a</b> . ...	51
<b>Figura 36.</b> Espectros de absorbância da titulação dos compostos <b>2a, 2b, 2b', 3a e 19</b> com $\text{Co(II)}$ . ....	53
<b>Figura 37.</b> Espectros de absorbância da titulação dos compostos <b>2a, 2b, 2b', 3a e 19</b> com $\text{Cu(II)}$ . ....	55
<b>Figura 38.</b> Curva do máximo de absorbância em função da adição de $\text{Cu(II)}$ na solução do composto <b>2b'</b> em acetonitrila. ....	56
<b>Figura 39.</b> Espectro de absorção (a) e espectro de emissão de fluorescência (b) da titulação do composto <b>2b</b> com $\text{Ag (I)}$ . ....	57
<b>Figura 40.</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>2a, 2b, 2b', 3a e 19</b> em acetonitrila, titulados com $\text{Cu(II)}$ . ....	58
<b>Figura 41.</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>2a, 2b, 2b', 3a e 19</b> em acetonitrila, titulados com $\text{Zn(II)}$ . ....	59
<b>Figura 42.</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>2a, 2b, 2b', 3a e 19</b> em acetonitrila, titulados com $\text{Co(II)}$ . ....	60
<b>Figura 43.</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>1b, 2c e 3c</b> puros e na presença dos enantiômeros L e D do ácido tartárico. ....	62

## Lista de abreviaturas

AA – Aminoácidos  
ACN - acetonitrila  
aq. - Aquoso  
ATR – Refletância total atenuada  
BMS – borano-dimetilsulfeto  
Boc - Dicarbonato de di-*terc*-butila  
C<sub>x</sub>mim – 1-alquilimidazol, onde x: número de C na cadeia alquílica  
CCD - Cromatografia em camada delgada  
COSY - Espectroscopia de correlação homonuclear  
DCM – Diclorometano  
DMAP - dimetilaminopiridina  
DMF - Dimetilformamida  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
EDCI – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
HRMS - Espectroscopia de massas de alta resolução  
Epy - Etilpiridínio  
ESI – Ionização por eletrospray  
FSC - Espectroscopia de correlação de fluorescência  
FTIR - Infravermelho por transformada de Fourier  
HOMO - Orbital molecular ocupado de mais alta energia  
HSQC - Correlação heteronuclear quântica simples  
IV - Infravermelho  
*J* - Constante de acoplamento  
LUMO - Orbital molecular desocupado de mais baixa energia  
m - Multipleteo  
ppm - Partes por milhão  
Py - Piridina  
RMN <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
RMN <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13  
t.a. - Temperatura ambiente  
TFA - Ácido trifluoroacético  
THF - Tetraidrofurano

## RESUMO

O presente trabalho apresenta a síntese de dezoito novos líquidos iônicos quirais derivados do aminoácido L-cisteína, um material de partida simples, abundante e de baixo custo. As novas moléculas sintetizadas diferem entre si pelos grupos funcionais presentes na cadeia espaçadora entre a porção quiral e o anel catiônico (amida ou éster); pelo anel catiônico (1,2-dimetilimidazólio, 1-metilimidazólio ou piridínio), e/ou pelos ânions (brometo ou N-triflato). A rota sintética envolve a utilização de diferentes reações de substituição nucleofílica, esterificações e reduções. As etapas reacionais tiveram rendimentos altos e moderados. As propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados foram estudadas por espectroscopia de absorção no visível e no ultravioleta, assim como por espectroscopia de fluorescência. Os perfis fotofísicos dos compostos corroboram com resultados encontrados na literatura, indicando a formação de espécies associadas em solução; assim como apontam um comportamento inesperado para os precursores dos líquidos iônicos, os quais também apresentam emissão de fluorescência. Ainda, alguns dos compostos foram testados como quimiossensores frente a cátions metálicos em solução. Observou-se que, para o grupo de compostos testados, a presença de Cu (II) promove o aparecimento de uma banda de absorção que aumenta sua intensidade com o aumento da concentração do metal. A banda pode estar associada à formação de complexos entre líquido iônico e metal e pode ser usada para identificar e quantificar a presença do metal em solução. Por fim, outro grupo dos líquidos iônicos sintetizados foi testado frente ao reconhecimento de enantiômeros através da emissão de fluorescência. No entanto, ao interagir semelhantemente com os pares de enantiômeros, os compostos não são eficazes de enantiodiferenciar os compostos.

## ABSTRACT

This work presents the synthesis of eighteen new L-cysteine amino acid-based chiral ionic liquids, which is a simple, abundant and low-cost starting material. The ionic liquids are different in terms of connector chains between the chiral portion and the cationic ring (amide or ester); the cationic ring itself (1,2-dimethylimidazolium, 1-methylimidazolium or pyridinium); and/or the anions (bromide or N-triflate). The synthetic route includes the use of distinct nucleophilic substitutions, esterification and reduction reactions. The reactional steps were achieved with high and moderate yields. The photophysical properties of the synthesized compounds were studied using visible and ultraviolet absorption spectroscopy as well as fluorescence spectroscopy. The photophysical profiles are in agreement with previous results in the literature, indicating associated species formation, and showing unexpected behavior for ionic liquid precursors, that are also fluorescent. In addition, some of the compounds were tested as chemosensors for metallic cations. All tested compounds can be used as chemosensors to Cu(II). When the metal is added, it promotes a new absorption band that enhances its intensity in higher Cu(II) concentrations. This absorption band may be associated with complex formation between the ionic liquid and the metal. Also, it runs to identify and quantify the Cu(II) in solution. Finally, another group of compounds was employed for enantiomeric recognition, but as they interact in the same way with both enantiomers of each tested pair, they cannot be applied for that.

## 1 Introdução

Não é novidade que, por razões econômicas e ambientais, a indústria química com seus inúmeros setores precisa constantemente otimizar seus processos. Nesse contexto, os líquidos iônicos ganharam espaço já há algumas décadas, sob a perspectiva de serem solventes mais verdes e também, recicláveis. Esta foi a primeira aplicação promissora destes compostos e, desde então, novos estudos são publicados a uma taxa de crescimento exponencial.

Líquidos iônicos são considerados sais líquidos à temperatura ambiente e abaixo de 100 °C. Estes são compostos por um cátion, geralmente orgânico, e um ânion, comumente inorgânico. Porém, outras combinações são possíveis e têm sido sintetizadas visando fins específicos conforme novas propriedades são descobertas. Suas atraentes características, como baixa volatilidade, estabilidade térmica, baixo ponto de fusão e alta condutividade são associadas às interações existentes em sua estrutura, que apesar de variarem entre os diferentes compostos, doam tanto caráter tanto iônico, devido às interações entre cátions e ânions, quanto molecular, devido ao comportamento semelhante a solventes orgânicos.

Essas características são determinadas pela natureza do cátion e do ânion que os compõem e podem ser moduladas a partir da substituição ou modificação de um deles. Propriedades como solubilidade, por exemplo, podem ser modificadas a partir da variação de sua estrutura. Mais recentemente, compostos orgânicos de origem natural, especificamente os aminoácidos quirais, têm sido utilizados como precursores na síntese de líquidos iônicos quirais, abrindo uma nova gama de aplicações para tais compostos. Vantagens como baixo custo, facilidade de obtenção, biocompatibilidade e biodegradabilidade os tornam cada vez mais atraentes.

Além de diversas aplicações, muito se tem investigado a respeito da estrutura supramolecular dos líquidos iônicos. Características que não os classificam nem como líquidos moleculares nem como compostos iônicos tornam essa busca ainda mais instigadora. Atualmente, diversos estudos apontam para diferentes explicações: empilhamento  $\pi$  de seus cátions, geralmente imidazólicos ou piridínicos; ligações de hidrogênio entre cátion e ânion, interações eletrostáticas entre cátion e ânion e formação de pares iônicos são alguns deles.

Grupos de distintas áreas vêm empregando seus conhecimentos na busca de elucidar e generalizar o comportamento molecular de LIs. Com isso, muitas técnicas já foram empregadas contribuindo para o conhecimento que se possui hoje: diferentes tipos de espectroscopia, condutividade, tensão superficial, espalhamento de luz, entre outras. No entanto, muitos dados são conflitantes e levam a diferentes conclusões.

Uma das áreas de estudo que tem contribuído com descobertas interessantes a respeito dessa classe de compostos é a caracterização fotofísica. Investigações envolvendo espectroscopia de fluorescência e de absorção na região do ultravioleta visível revelaram que muitos líquidos iônicos apresentam fluorescência e absorção em regiões não previstas teoricamente. Desde então, emergiu um novo campo de aplicações relacionadas à área, como sensores para íons ou biomoléculas.

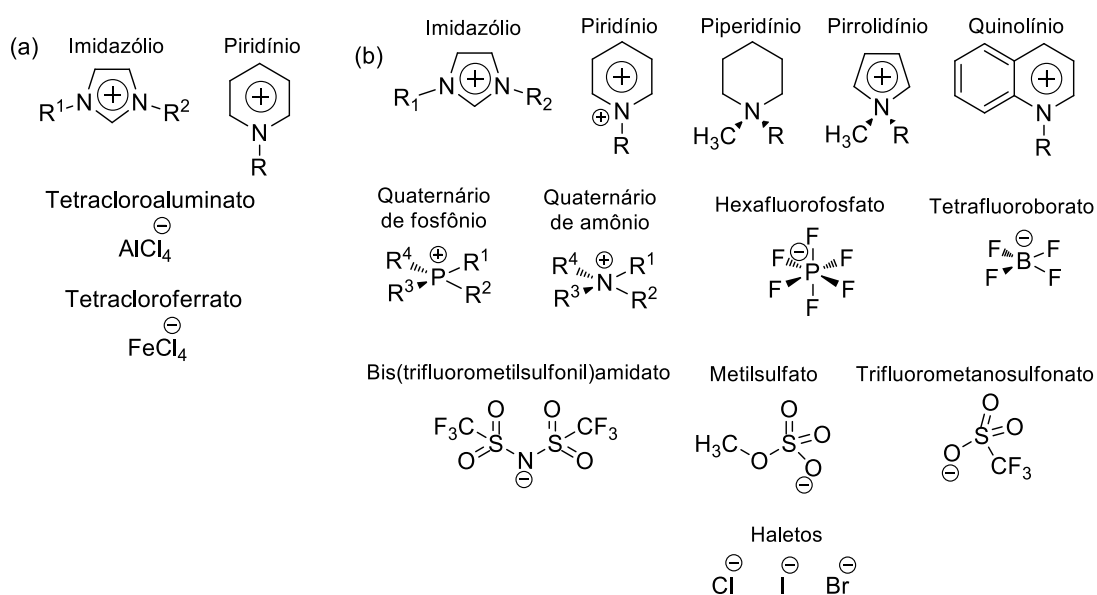
Neste trabalho, visa-se contribuir para esta área tão importante, através da síntese de novos líquidos iônicos quirais, sua caracterização fotofísica e exploração de algumas aplicações.



## 2. Revisão bibliográfica

### 2.1 Líquidos iônicos: história, estrutura supramolecular e aplicações

Em 1914, o químico alemão Walden fez uma descoberta bastante surpreendente para a época: sintetizou um sal líquido na temperatura ambiente, o nitrato de etilamônio. Até então, não se imaginava a possibilidade de se obter um líquido formado apenas por íons, a menos que estivesse dissolvido em algum solvente, o que também tinha sido recentemente descoberto por Arrhenius. Hoje, estes compostos recebem o nome de líquidos iônicos (LIs), que são definidos como sais com temperatura de fusão abaixo de 100 °C. No entanto, se passaram quase 40 anos até que fossem sintetizados outros líquidos iônicos, que, então começaram a ter suas propriedades estudadas em meados dos anos 70. Estes primeiros LIs eram compostos por cátions derivados do imidazol e ânions metal-halogenados, conhecidos hoje como LIs de *primeira geração* (Figura 1a). A pouca atenção recebida pelos LIs até então pode ser atribuída à baixa estabilidade ao ar e à umidade dos compostos sintetizados.<sup>1, 2, 3</sup>



**Figura 1.** Líquidos iônicos de primeira geração (a) e líquidos iônicos de segunda geração (b).

A partir da década de 90 começaram a surgir novas combinações de líquidos iônicos, compostos por outros cátions além de imidazólio e piridínio, e diferentes ânions. Estes, considerados a *segunda geração* dos LIs, estáveis ao ar e à umidade, tiveram e

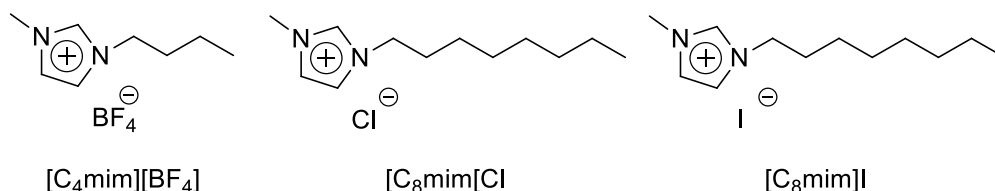
ainda têm suas propriedades físicas e químicas investigadas, e por possuírem uma natureza não volátil e não inflamável quando comparados aos tradicionais solventes orgânicos, mostraram grande potencial para serem utilizados como solventes verdes em processos industriais (Figura 1b).

Desde então, houve um aumento significativo no emprego e estudo destes compostos, o que levou a um aumento exponencial do número de publicações, principalmente a partir dos anos 2000, logo depois da publicação do livro intitulado “Líquidos Iônicos: aplicações industriais à química verde”, editado por Rogers e Seddon (2002), que foi publicado logo após o primeiro congresso da *American Chemical Society* voltado para o tema.<sup>4, 5</sup> Seddon foi um dos maiores estudiosos de LIs, publicando desde 1970 até 2018, quando teve seu último trabalho publicado antes de falecer. Ainda assim, 80% das publicações contendo o termo “líquidos iônicos” são dos últimos 10 anos.

Os LIs são compostos por um cátion e um ânion, onde pelo menos um deles é orgânico. Como características gerais, estes compostos são praticamente não voláteis, não inflamáveis, estáveis termicamente e solubilizam uma enorme quantidade de compostos, dentre orgânicos e inorgânicos. Por bastante tempo, os LIs da segunda geração foram exaustivamente estudados, e continuam sendo até hoje, levando suas aplicações a diferentes áreas, como catálise, materiais, extração, eletrólitos em baterias, e até mesmo como anticancerígenos.<sup>6, 7, 8, 9</sup>

Recentemente, essa classe tem chamado atenção também na área dos surfactantes. Devido ao seu caráter anfifílico, os LIs podem constituir uma nova classe de surfactantes com propriedades especiais.<sup>10</sup> Surfactantes são amplamente empregados na indústria de óleos, farmacêutica, têxtil, de tintas, cosméticos, agroquímica e etc, agindo como sistema carreador de medicamentos, emulsificantes, dispersantes e estabilizantes.<sup>11</sup>

Bowers e colaboradores estudaram o padrão de agregação do tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio ( $[\text{C}_4\text{mim}][\text{BF}_4]$ ), cloreto de 1-octil-3-metilimidazólio ( $[\text{C}_8\text{mim}]\text{Cl}$ ), e iodeto de 1-octil-3-metilimidazólio ( $[\text{C}_8\text{mim}]\text{I}$ ) em soluções aquosas através de análises de espalhamento de luz, medidas de condutividade e de tensão superficial e identificaram diferentes formas e tamanhos de agregados destes LIs.<sup>12</sup> A Figura 2 ilustra as estruturas destes compostos.



**Figura 2.** Estruturas dos LIs estudados por Bowers e colaboradores.

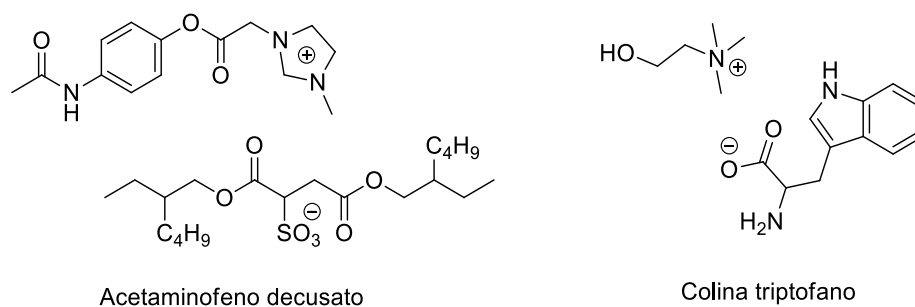
Além de os LIs por si só se apresentarem como surfactantes, estes ainda podem interagir, tanto através da cabeça carregada ionicamente quanto através da cauda hidrofóbica, com surfactantes já conhecidos e modificar seu processo de agregação. Javadian e colaboradores estudaram o efeito da adição de diferentes LIs na formação de micelas, em soluções de dodecilsulfato de sódio (SDS), um surfactante aniônico conhecido.<sup>13</sup> Os autores mostraram que a adição de alguns dos LIs estudados diminuem a concentração micelar crítica (CMC) do SDS enquanto outros não a alteram. Através do uso de diversas técnicas como espectroscopia UV-Vis, espalhamento de luz dinâmico, microscopia eletrônica de transmissão e medidas de condutividade, o tamanho e a morfologia dos agregados formados foram elucidados.

Nessa linha, Pal e Chaudhary investigaram como a adição de brometo de 3-metil-1-pentilimidazólio [C<sub>5</sub>mim][Br] e brometo de 1-heptil-3-metilimidazólio [C<sub>7</sub>mim][Br] afetam as soluções de SDS.<sup>14</sup> Os autores determinaram a CMC e características estruturais das micelas através de medidas de condutividade, espectroscopia de fluorescência e de ressonância magnética nuclear.

Adicionalmente, a probabilidade de síntese de milhares de LIs diferentes através das combinações de diferentes cátions e ânions os torna extremamente interessantes. Devido a isso, é possível sintetizar LIs com propriedades específicas para uma determinada aplicação, alterando intencionalmente seus cátions ou ânions e, assim, suas características, como polaridade, solubilidade, interação com outras moléculas, etc. O resultado de tantas combinações possíveis e o desenvolvimento de LIs com características tão finamente ajustadas de acordo com seu potencial uso levaram à chamada *terceira geração* de LIs. Desde então, derivados de moléculas naturais, biologicamente ativos, biodegradáveis e de baixa toxicidade têm sido incorporados nestes compostos.<sup>3</sup>

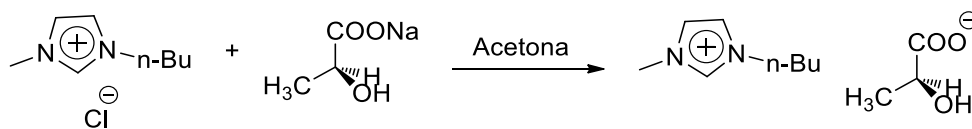
Atualmente esta classe de LIs é aplicada em diversos segmentos, principalmente na indústria farmacêutica, onde estão sendo testados tanto na síntese de novos fármacos como na atualização daqueles já existentes, melhorando suas propriedades. Por exemplo, o aumento da solubilidade no local de ação ou da eficácia, através do desenvolvimento

de pró-fármacos que são ativados especificamente no local de ação; ou de solventes LIs que servem também de carreadores e conseguem atravessar barreiras com maior eficiência, entre outros. Na Figura 3 são mostrados o fármaco acetaminofeno, que foi sintetizado na forma de LI e age como pré-fármaco, que é ativado localmente (a);<sup>15</sup> e o líquido iônico [colina][triptofano] que foi empregado como solvente, aumentando a solubilidade do fármaco glibenclamida, utilizado no tratamento de diabetes (b).<sup>16</sup>



**Figura 3.** Acetaminofeno na forma de pré-fármaco líquido iônico (a) e colina-triptofano, utilizado como solvente para o fármaco glibenclamida.

Na terceira geração se incluem os líquidos iônicos quirais (LIQs), frequentemente derivados de compostos obtidos de fontes naturais onde a quiralidade já está presente, com centros estereogênicos definidos. Seddon e colaboradores foram os primeiros a sintetizar um líquido iônico quiral (LIQ), o 1-lactato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio ([Bmim][lactato]), através de uma reação simples entre reagentes comerciais, como mostra o Esquema 1.<sup>17</sup> Desde então, os LIQs têm se mostrado eficientes em muitas reações importantes na química orgânica, como reação de Diels-Alder assimétrica,<sup>18</sup> condensação aldólica,<sup>19</sup> adição de Michael,<sup>20</sup> entre outras.<sup>21, 22</sup>

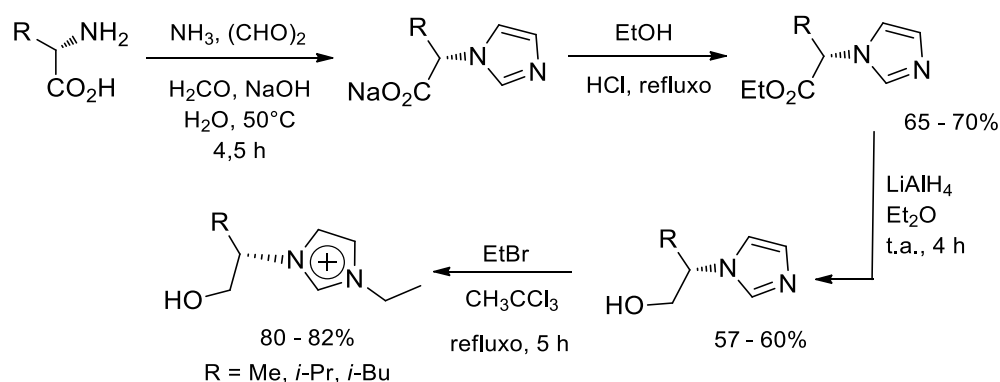


**Esquema 1.** Síntese do primeiro LIQ [Bmim][lactato] por Seddon e colaboradores.

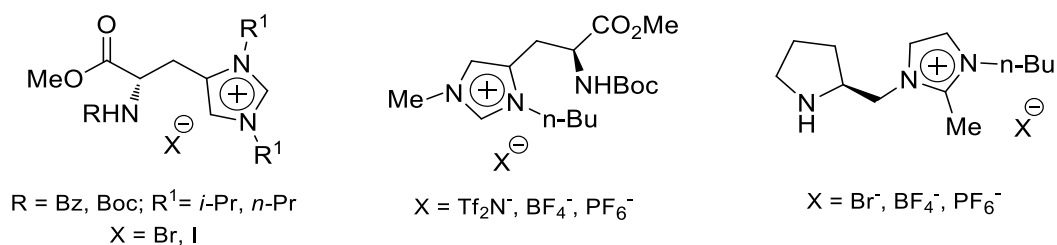
Nesse contexto, o desenvolvimento de LIs derivados de precursores aminoácidos se tornam bastante atrativos. Os L-aminoácidos, especificamente, são de baixo custo e de fácil obtenção devido à grande disponibilidade na natureza. Além disso, possuem cadeias

laterais variáveis que possibilitam sua modulação estrutural resultando em moléculas com diferentes propriedades.<sup>22,23</sup> Exemplo disso é a presença das funções ácido carboxílico e amina em sua estrutura, o que os tornam excelentes candidatos a funcionalização.<sup>24</sup> Além disso, geralmente são biodegradáveis ou biologicamente ativos.<sup>25</sup> Dentre as áreas em que os líquidos iônicos derivados de aminoácidos, conhecidos como AAILs (*amino acid ionic liquids*) já foram estudados estão os catalisadores para produção de novos biocombustíveis,<sup>26</sup> na captura de CO<sub>2</sub>,<sup>27</sup> e os solventes quirais para aplicação em catálise e síntese de novos materiais.<sup>28, 29</sup>

O grupo de pesquisa de Bao reportou a primeira síntese de um LIQ derivado de um aminoácido. Os AAs empregados foram L-alanina, L-valina e L-leucina. A partir destes materiais de partida, o anel imidazólico foi formado por condensação da amina do aminoácido com glicoxal e formaldeído sob condições básicas. Os LIQs/AAILs foram obtidos com solubilidades distintas e pontos de fusão entre 5 e 16°C (Esquema 2). Na Figura 4 são mostrados exemplos de LIQs derivados de outros aminoácidos.<sup>20,30,31</sup>



**Esquema 2.** Esquema da primeira síntese de LIQ derivado de aminoácidos naturais.



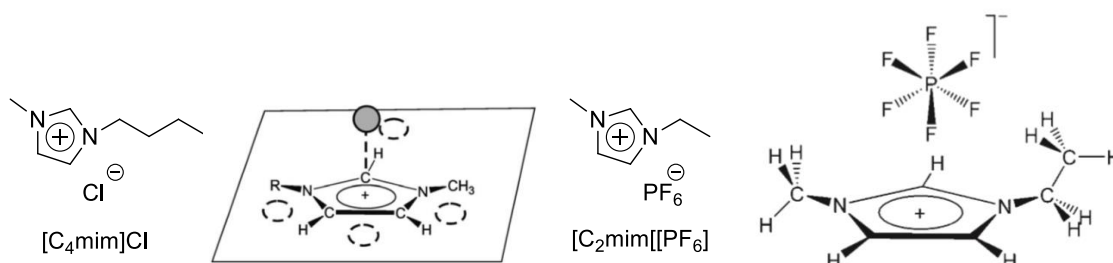
**Figura 4.** Exemplos de LIQs derivados de aminoácidos.

Tão importante quanto explorar as inúmeras possibilidades de aplicações dos líquidos iônicos, é entender como ocorre sua organização a nível molecular. Muitos têm

sido os esforços nesse sentido, e ainda não há um consenso sobre o tópic na comunidade científica. Devido a tantas possibilidades de combinações entre cátions e ânions e a complexidade envolvida a nível molecular e eletrônico, encontrar um padrão em seu comportamento não tem sido uma tarefa fácil.

Em geral, LIs contém em sua estrutura uma parte hidrofóbica devido às cadeias alquílicas presentes, e outra hidrofílica, próximo a porção carregada que mantém o contraíon próximo. Ambas as porções contribuem para as propriedades dos LIs, geralmente resultando na formação de um ambiente molecular heterogêneo, explicando sua capacidade de solubilizar uma ampla gama de compostos e solventes. Essa nanoestrutura heterogênea é uma das mais importantes e impressionantes descobertas sobre essa classe de compostos, diferenciando-os de qualquer outra.

Ligações de hidrogênio, pareamento de sistemas  $\pi$ , assim como interações eletrostáticas têm sido usados para explicar a estruturação de LIs a nível molecular. Estudos computacionais em química quântica mostraram as posições mais favoráveis de localização de um ânion cloreto em relação ao cátion imidazólio. Energicamente, a posição preferida seria logo acima do carbono C2 do cátion (círculo preenchido na molécula a esquerda na Figura 5), quando não há substituinte neste. O estudo também afirma que a interação entre o par iônico neste caso é essencialmente iônica.<sup>32</sup>



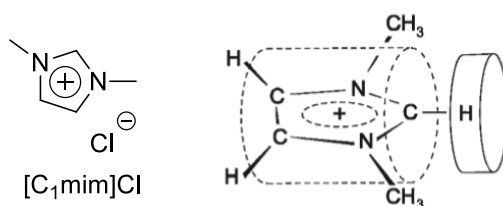
**Figura 5.** Posições possíveis para os íons Cl<sup>-</sup> em relação ao cátion imidazólio no par iônico [C<sub>4</sub>mim]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> (esquerda); configuração cátion-ânion considerada mais estável no composto [C<sub>2</sub>mim]<sup>+</sup>[PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup>.

Já para pares iônicos contendo ânions fluorados, como PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, outro estudo afirma que o íon estaria centralizado acima do anel catiônico. No caso do PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, com três dos átomos de F formando uma pirâmide acima do cátion, havendo pouco contato com o hidrogênio do carbono C2 ou com os hidrogênios da cadeia alquílica.<sup>33</sup> Similar comportamento foi reportado para pares iônicos contendo ânions maiores, como NTF<sub>2</sub><sup>-</sup>. Outros estudos que se baseiam em diferentes critérios de análise, como comprimento das ligações, ângulo de ligações, energia de ligação, ou com base no deslocamento de

frequências vibracionais, também discordam sobre a relevância das interações C—H—F, que ganham distinta relevância, desde negligenciáveis até essenciais.<sup>34</sup>

Resultados da aplicação de técnicas de espalhamento de luz como raio-X ou espalhamento de nêutrons, indicaram estruturas ordenadas constituídas de camadas catiônicas e aniônicas alternadas.<sup>15,35</sup> No entanto, a posição localizada dos íons é mais difícil de ser definida por tais técnicas. Ainda assim, a região de maior probabilidade encontrada para o íon Cl<sup>-</sup> no LI [C<sub>1</sub>mim][Cl] seria em um cilindro que contorna a ligação C2-H (Figura 6).

Apesar de estudos apresentarem resultados controversos sobre qual seria a estrutura dominante, há uma concordância em dizer que o papel da ligação de hidrogênio entre o cátion e o ânion, assim como o tipo de ânion empregado, é determinante para o comportamento dos LIs frente a outras moléculas, como dissolução de compostos, solubilidade em água, entre outros.<sup>17</sup>



**Figura 6.** Representação esquemática da posição provável dos íons Cl<sup>-</sup> no LI [C<sub>1</sub>mim][Cl] segundo dados de espalhamento de luz. O cilindro circundado C2-H indica a maior probabilidade. O cilindro ao redor do anel imidazólico mostra a região de menor probabilidade.

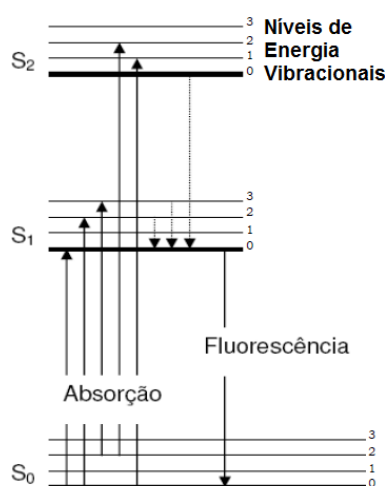
As características dos LIs parecem, em geral, estarem relacionadas com a sua dupla natureza: iônica, devido às interações eletrostáticas de longa distância que apresenta, se assemelhando a sais inorgânicos; e molecular, devido às fortes interações de Van der Waals de curta distância, que podem ser mais fortes que as de solventes orgânicos.

Para os LIs que contêm cadeias alquílicas de tamanho intermediário, é sabido que estes se agregam formando estruturas espacialmente heterogêneas, onde há regiões apolares (formada por tais cadeias laterais) e regiões polares, formadas pelas porções carregadas que levam a uma rede iônica contínua. Segundo o estudo teórico realizado por Shi e Wang, a proximidade ao caráter de compostos orgânicos se dá pelo tamanho

molecular semelhante, assim como a geometria e composição similares.<sup>36</sup> O tamanho grande das moléculas, a assimetria, a deslocalização de cargas e os consideráveis efeitos de transferência de carga tornam as forças eletrostáticas mais fracas. Por outro lado, a natureza energética mostra similaridade a compostos iônicos, explicando características como estabilidade e não volatilidade dos LIs.

## 2.2 Fluorescência

De maneira simplificada, o fenômeno da fluorescência é baseado em dois processos: absorção e emissão de fótons pela molécula, usualmente ilustrados pelo diagrama simplificado de Jablonski (Figura 7). Quando a molécula interage com a radiação ( $h\nu$ ), um elétron do estado fundamental singlete ( $S_0$ ) é excitado a um estado eletrônico de maior energia ( $S_1$  ou  $S_2$ ). Posteriormente, diversos mecanismos de desativação são possíveis, alguns radiativos (fluorescência, de que trataremos brevemente neste tópico, e fosforescência) e outros não radiativos, como relaxação vibracional, conversão interna e cruzamento intersistemas - chamados de supressão interna; assim como fatores de supressão externa, como a auto absorção. Processos radiativos e não radiativos competem entre si, e quanto maior a ocorrência de um, menor a do outro. Além disso, fatores como temperatura, concentração, pH e solvente também exercem influência na fluorescência das moléculas. O parâmetro que informa o quão significativa é a fluorescência de um composto é o rendimento quântico, que é a razão entre o número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos.



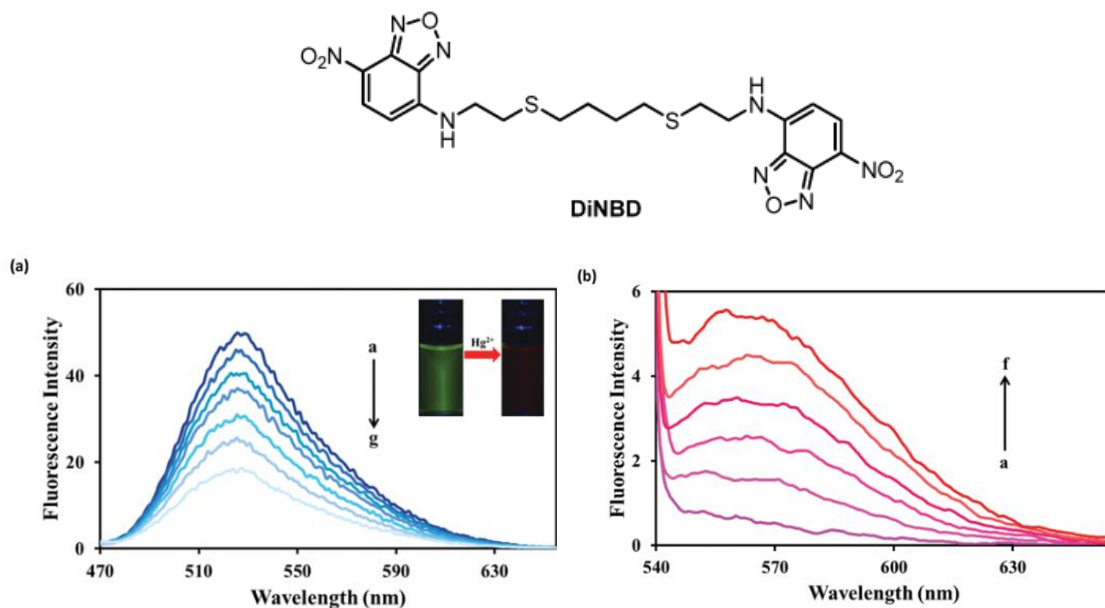
**Figura 7.** Diagrama simplificado de Jablonski.



Para que o fenômeno da fluorescência seja majoritário dentre todos os demais processos de desativação, algumas condições são necessárias, como conjugação de elétrons  $\pi$ , rigidez e estrutura planar da molécula. Tais características minimizam as possibilidades de desativação não radiativa. Outro fator que pode afetar o mecanismo de desativação via fluorescência é a ocorrência de modificações estruturais no fluoróforo no estado excitado.<sup>37</sup> Estas alterações podem ser a formação de excímeros intra ou intermoleculares, a transferência de carga por rotação de ligação ou transferência protônica intramolecular no estado excitado. Quando ocorrem, estes fatores alteram o tempo de vida no estado excitado, podem aumentar a diferença entre os comprimentos de onda dos máximos de absorção e de emissão (denominada de deslocamento de Stokes), proporcionar o surgimento de bandas adicionais de emissão, etc.

A energia correspondente ao comprimento de onda de absorção está diretamente ligada ao tipo de transição eletrônica que está ocorrendo na molécula quando esta absorve radiação. As transições possíveis ocorrem entre orbitais  $\sigma$  ligantes para  $\sigma$  antiligantes, não ligantes para  $\sigma$  antiligantes,  $\pi$  ligantes para  $\pi$  antiligantes, ou não ligantes para  $\pi$  antiligantes. Entretanto, as transições mais comuns em moléculas orgânicas são as duas últimas.

Para estudar as propriedades fotofísicas dos compostos, normalmente empregam-se medidas de absorção no ultravioleta visível (UV-Vis) e medidas de fluorescência no estado estacionário. Além de fornecerem informações sobre a estrutura e comportamento das moléculas, tais experimentos permitem investigar diversas aplicações envolvendo compostos fluorescentes. Um exemplo é o trabalho desenvolvido por Kraithong e col.<sup>38</sup> Neste estudo, os autores sintetizaram uma molécula que funciona como sensor fluorescente altamente sensível e seletivo para  $\text{Hg}^+$ . A molécula, que é fortemente fluorescente, quando em contato com o cátion em solução, exibe mudança na intensidade de fluorescência, podendo ser intensificada ou suprimida, dependendo do comprimento de onda de excitação utilizado (Figura 8). A interação entre o sensor e o cátion se dá através do princípio de dureza e moleza de ácidos e bases. Na molécula de DiNBD existem dois átomos de enxofre, considerados moles, pelos quais o  $\text{Hg}^+$  possui alta afinidade. Além disso, a presença de átomos de nitrogênio e o comprimento apropriado da cadeia carbônica acrescentam dois pontos de coordenação com a flexibilidade ideal para que a molécula se organize ao redor do cátion.



**Figura 8.** Estrutura molecular do sensor sintetizado por Kraithong e col. Espectros de fluorescência da titulação de DiNBD com  $\text{Hg}^+$  em solução 10% em ACN. (a) espectro de emissão em 526nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 458 \text{ nm}$ ), (b) espectro de emissão em 560 nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$ ). Reproduzido com a permissão de Springer Nature: [Royal Society of Chemistry] [New Journal of Chemistry] [Triple detection modes for  $\text{Hg}^{2+}$  sensing based on NBD-fluorescent and colorimetric sensor and its potential in cell imaging, Kraithong, S.; Sangsuwan, R.; Worawannotai, B.; Sirikak, J.; Charoenpanich, A.; Thamyongkit, P.; Wanichachewa, N. [COPYRIGHT] (2018)

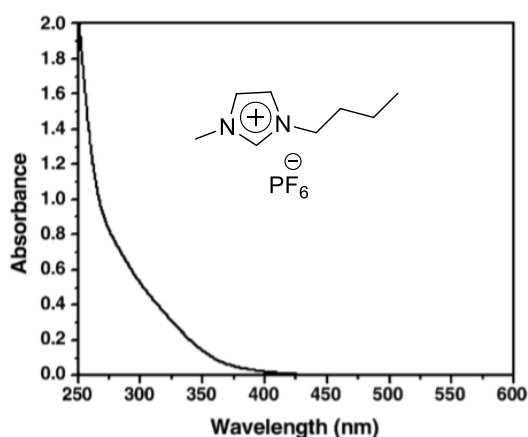
Quando se tratando de LIs, experimentos de espectroscopia de absorção, excitação e de fluorescência têm sido empregados para caracterização destes compostos e na busca de compreender a natureza das diferentes interações e relações entre suas propriedades eletrônicas e estruturas. Já se mostrou, por exemplo, que a polaridade de LIs à temperatura ambiente é menor que do metanol, mas maior que a da acetonitrila.<sup>39</sup> Na seção seguinte, o uso de espectroscopia de emissão de fluorescência e de absorção na região do UV-Vis será discutido com maiores detalhes.

### 2.2.1 Estudos fotofísicos em líquidos iônicos

O estudo fotofísico de LIs é frequentemente realizado com LIs da segunda geração, principalmente aqueles derivados do cátion imidazólio. Diferentes grupos de pesquisa têm se empenhado em utilizar a técnica a fim de auxiliar na compreensão da organização supramolecular destes compostos. Estes experimentos são realizados de

diversas maneiras, geralmente utilizando sondas fluorescentes, já que os LIs não apresentam fluorescência significativa. Alguns destes compostos têm apresentado absorção e fluorescência na região do visível, o que não seria esperado, já que a transição eletrônica atribuída ao cátion imidazólio ocorre na região do ultravioleta. Alguns autores atribuem a fluorescência inesperada às impurezas, ainda que estas não foram claramente identificadas.<sup>40, 41, 42</sup>

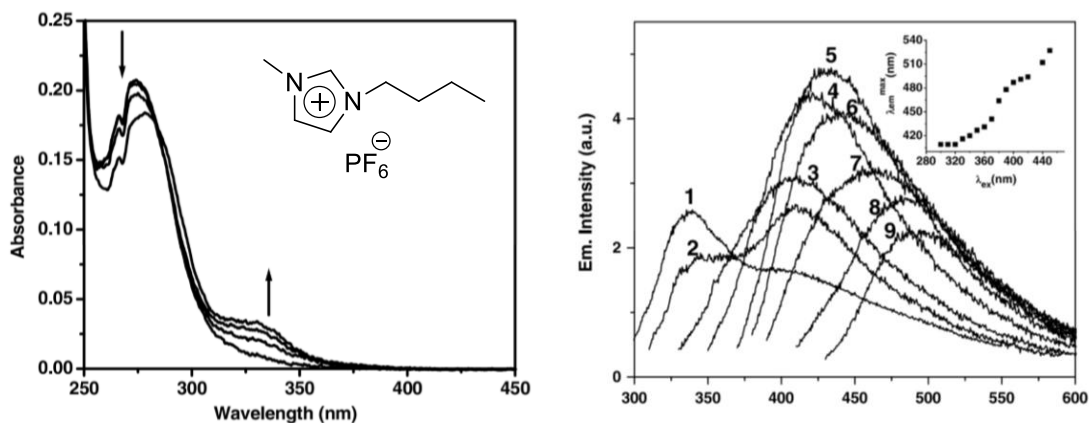
Samantha e col. realizaram o estudo fotofísico do LI [C<sub>4</sub>mim][PF<sub>6</sub><sup>-</sup>], comparando os resultados deste com os espectros do íon 1-metilimidazólio e verificaram que a banda de absorção do LI em aproximadamente 250 nm com uma cauda que ultrapassa os 300 nm é, de fato, atribuída ao composto estudado (Figura 9).<sup>41</sup> Quando analisado de forma isolada, o espectro de absorção do cátion 1-metilimidazólio apresenta uma banda em aproximadamente 280 nm e um ombro em 330 nm.



**Figura 9.** Espectro de absorção do [Bmim][PF<sub>6</sub>] puro, medido em uma cubeta de 1 cm. Reproduzido com permissão de: Elsevier [ACS Publications] [Journal of Chemical Physical Letters B] [Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids., Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D.] [COPYRIGHT] (2013).

O espectro de emissão de fluorescência do composto [Bmim][PF<sub>6</sub><sup>-</sup>] é mostrado na Figura 10, à direita. Observam-se duas bandas localizadas em 337 nm e 410 nm quando excitado a 280 e 300nm, respectivamente. Com o aumento da  $\lambda_{exc}$ , a banda em 337 nm diminui de intensidade até desaparecer enquanto a banda em 410 nm aumenta e começa a se deslocar para maiores comprimentos de onda. A fluorescência foi observada até mesmo em  $\lambda_{exc}$  maiores de 400 nm, quando a absorção do LI já é praticamente nula. Este comportamento não é esperado, pois viola a regra de Kasha. De acordo com esta regra, o espectro de fluorescência de uma molécula sempre será originado do menor nível

vibracional do primeiro estado excitado singlete ( $S_1$ ), independentemente do comprimento de onda de excitação, ou seja, uma banda de emissão de fluorescência não deve depender da energia de excitação.<sup>38</sup>



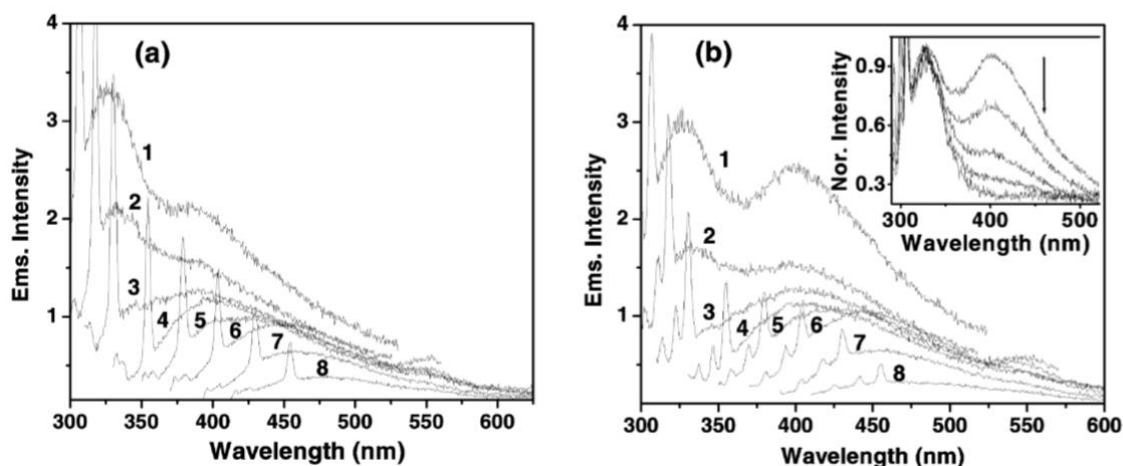
**Figura 10.** Efeito do HCl no espectro de absorção do 1-metilimidazol (1,7M). A seta para cima indica o aumento da concentração do ácido e de cátions do metilimidazol. A figura à direita mostra a dependência da fluorescência do LI puro com o comprimento de onda de excitação.  $\lambda_{exc}$  são: 280(1); 300(2); 320(3); 340(4); 360(5); 370(6); 380(7); 400(8) e 420(9) nm. O destaque mostra a variação da posição da banda de fluorescência com  $\lambda_{exc}$ . Reproduzido com permissão de: Elsevier: [ACS Publications] [Journal of Chemical Physical Letters B] [Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids., Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D.] [COPYRIGHT] (2013).

Os autores afirmam que a banda que aparece em menor comprimento de onda pode ser atribuída à forma monomérica do imidazólio, e a outra, à sua forma associada, cuja existência é sugerida por outros trabalhos.<sup>43</sup> As formas associadas das espécies diferem em termos energéticos, e podem explicar a cauda da banda de absorção do LI; assim como a variação da banda de emissão de fluorescência com o  $\lambda_{exc}$ , considerando-se que diferentes espécies seriam excitadas em diferentes  $\lambda_{exc}$ . Ainda, as bandas no espectro de excitação do composto variam com o comprimento de onda monitorado, o que corroboraria com a explicação acima, segundo os autores. Uma explicação para este comportamento seria o "Red-Edge Effect Shift" (REES), que é comum para um fluoróforo que interage fortemente com o solvente ou ainda quando o solvente apresenta média a alta viscosidade, fazendo com o que o fluoróforo não volte totalmente ao estado relaxado, deslocando a banda de emissão para o vermelho. No entanto, esta seria a primeira vez que esse efeito apareceria em um solvente que não contém um soluto.

Em outro trabalho, Samantha e col. caracterizam outro LI [C<sub>4</sub>mim][BF<sub>4</sub><sup>-</sup>], e discutem novamente o efeito REES.<sup>44</sup> Segundo os autores, este efeito ocorre quando duas premissas são cumpridas, onde a primeira é a heterogeneidade do meio condensado, decorrente de quando sistemas dipolares são dissolvidos em solventes polares. Quando o sistema dipolar se organiza levando a uma heterogeneidade espacial, ocorre a formação de regiões hidrofílicas e outras hidrofóbicas. A segunda é que a relaxação do estado excitado de espécies fluorescentes deve ser mais lenta ou igual ao tempo de vida de fluorescência das mesmas. Isso faz com que seja possível observar emissão de espécies que não estejam no estado excitado de menor energia (S<sub>1</sub>). Em suma, os autores atribuem a emissão REES a heterogeneidade estrutural dos LIs.

Assumindo que existam espécies associadas nos LIs estudados, e que a banda de emissão é devida a estas espécies energeticamente distintas entre si (cátion-cátion ou cátion-ânion em diferentes posições espaciais um em relação ao outro), cada vez que se muda o  $\lambda_{exc}$ , é justificável que essa banda também se desloque para o vermelho, já que a transferência de energia entre as espécies seria incapaz de ocorrer devido ao curto tempo de vida de fluorescência e à alta viscosidade dos LIs.

Com o intuito de reforçar essas afirmativas, o grupo de Samantha também estudou LIs menos viscosos, contendo NTf<sub>2</sub> como ânion, ([C<sub>4</sub>mim][NTf<sub>2</sub>] e [C<sub>2</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]).<sup>45</sup> Esperava-se alguma mudança no perfil fotofísico destes compostos, visto que o ânion poderia afetar diretamente a associação dos cátions, já que provavelmente se situa espacialmente acima ou abaixo dos anéis catiônicos; e indiretamente, pela alteração da viscosidade do meio. O perfil de absorção destes se mostrou muito semelhante aos LIs anteriores e ambos apresentaram fluorescência, também apresentando dependência do comprimento de onda de excitação, com as mesmas tendências para o efeito REES. Ainda, o perfil se manteve quando as medidas foram realizadas em solução de ACN ou THF (Figura 11). Contudo, quando em solução, a banda de menor energia é relativamente menor que a banda de maior energia, quando comparado com os LIs anteriormente estudados, e acaba desaparecendo em soluções mais diluídas (a partir de 0,004 M). Essa observação é consistente com a ideia de que esta banda é relacionada a espécies associadas dos LIs.



**Figura 11.** Dependência do  $\lambda_{em}$  com o  $\lambda_{exc}$  em soluções de [Bmim][NTf<sub>2</sub>] em (a) acetonitrila e (b) tetrahidrofurano, sendo as concentrações 0,35 a 0,40 M nos dois casos.  $\lambda_{exc}$  são: 280(1); 290(2), 300(3); 320(4); 340(5); 360(6); 380(7); 400(8). As concentrações, em ordem decrescente, para as intensidades mostradas para 400 nm (destaque) são 0,4; 0,2; 0,1 e 0,04. O espectro em destaque está normalizado. Reproduzido com permissão de: Springer Nature: [Springer] [Journal of Chemical Sciences] [Optical absorption and fluorescence studies on imidazolium ionic liquids comprising the *bis*(trifluoromethanesulfonyl)imide anion, Paul, A.; Samanta, A] [COPYRIGHT] (2006).

Depois dos trabalhos publicados pelo grupo de Samantha, outros estudos confirmaram suas preposições a respeito do perfil fotofísico dos LIs de segunda geração. Singh e Kumar utilizaram espectroscopia de fluorescência, RMN e FTIR para avaliar misturas de [C<sub>8</sub>mim][BF<sub>4</sub>] e etilenoglicol e também sugeriram que as associações moleculares dos LIs são responsáveis pela fluorescência.<sup>46</sup>

Sha e col. verificaram que ao graficar a intensidade da fluorescência em função da concentração do LI [C<sub>4</sub>mim][BF<sub>4</sub>] em água, se observa uma queda brusca na intensidade da curva quando a concentração do LI é 4 M, também confirmando que a banda na região de menor energia do espectro é relativa a auto associação das moléculas.<sup>47</sup> A partir dos dados obtidos por FSC, os mesmos autores estimaram o raio hidrodinâmico do fluoróforo através da equação de Stokes-Einsten e obtiveram uma média de 2,45 Å (dependendo do valor da viscosidade utilizado para o cálculo, valores estes obtidos na literatura). O resultado foi um raio hidrodinâmico bem menor do que o tamanho dos agregados sugeridos por simulações de dinâmica molecular ou por técnicas de espalhamento de raio-X ou SANS.

Simulações de dinâmica molecular em conjunto com RMN *spin-echo* sugerem que o cátion apresenta maior difusão que o ânion, mesmo que seu volume de Van der Waals seja maior.<sup>48</sup> O estudo da variação dos ânions para o mesmo cátion por RMN *spin-echo* e FSC não mostrou uma relação clara entre o raio hidrodinâmico e tamanho do ânion. Segundo Sha e col., estes resultados mostram que não somente o tamanho dos íons, mas também a interação coulômbica entre eles podem ser relevantes para o movimento de difusão de LIs.

Katoh e col. atribuem a banda do espectro do LI [Bmim][I] à transferência de carga que decorre da existência de pares iônicos em LIs.<sup>49</sup> Watanabe e col. concluíram, após diversos estudos de RMN e condutividade, que aproximadamente metade dos íons em líquidos iônicos puros existem na forma de pares iônicos e provavelmente dominam o comportamento da estrutura.<sup>50</sup> Com base nessa informação, muitos grupos têm investigado a formação de complexos de transferência de carga (CT) em solução de LIs.

Kawai e col. realizaram experimentos de UV-Vis para LIs contendo o piridínio como cátion e ânions como  $\text{NTf}_2^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  e os haletos  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  e  $\text{I}^-$ .<sup>51</sup> Os espectros foram realizados em solução aquosa e em acetonitrila (constantes dielétricas ( $D$ ) = 78,4 e 37,5, respectivamente). A banda que aparece em  $\lambda_{\text{abs}} = 258,2$  nm já havia sido atribuída às transições  $S_1 (\pi\pi^*)$  e  $S_2 (\pi\pi^*)$  do cátion piridínio.<sup>52</sup> A banda extra que aparece para [Epy][I] (em água e acetonitrila) e [Epy][Br] (em acetonitrila) (230 nm) é atribuída a transições de transferência de carga dos íons haleto para o solvente.<sup>53</sup> Para os LIs contendo os ânions  $\text{NTf}_2^-$  e  $\text{PF}_6^-$ , os máximos de absorção e a absorvidade molar da banda devido à transição  $S_1 (\pi\pi^*) \rightarrow S_0$  são bastante similares nos três solventes. No entanto, os espectros dos LIs contendo os haletos como ânions mostram uma banda adicional alargada na região de 310 nm, correspondendo à transição CT. A transição ocorre, segundo os autores, porque os haletos são fortes doadores de elétrons e pela existência dos pares iônicos dos LIs.

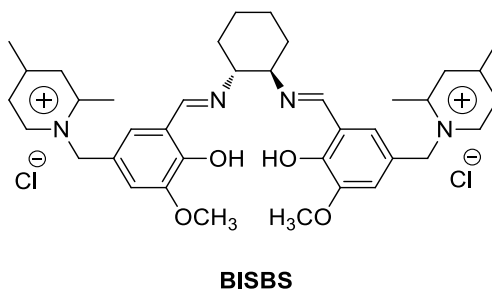
Uma segunda banda adicional aparece no espectro do [Epy][I], em 370 nm, e é também considerada uma banda CT. Neste caso, ocorre a formação de iodo neutro no estado excitado e a transferência de elétron do  $\text{I}^-$  para o  $\text{Epy}^+$ , gerando os radicais  $\text{Epy}^\cdot$  e  $\text{I}^\cdot$ . Um aumento da concentração molar dos LIs em diclorometano levou a um aumento de intensidade das bandas CT e diminuição da intensidade das bandas  $\pi\pi^*$ , o que indicaria um equilíbrio entre pares iônicos e íons isolados no meio.

### 2.2.2 Quimiossensores

A identificação e quantificação de substâncias lançadas ao meio ambiente é uma preocupação constante da comunidade em geral. Quanto mais o setor industrial cresce, mais se torna necessário o desenvolvimento de ferramentas que permitam analisar os resíduos gerados a fim de evitar contaminações ambientais. Entre estas ferramentas estão os quimiossensores, moléculas que modificam suas propriedades espectrais quando na presença do analito de interesse, indicando sua presença de forma qualitativa e/ou quantitativa.

Diversas moléculas orgânicas fluorescentes vêm sendo utilizadas com este fim. O espectro de absorção na região do UV-Vis ou de emissão de fluorescência do sensor sofre alterações na presença do analito, como deslocamento hiper ou hipocrômico da fluorescência (aumento ou atenuação, respectivamente); assim como hipso ou batocrômico (para menores ou maiores comprimento de onda, respectivamente). Quando nos referimos à identificação de íons metálicos, geralmente a alteração espectral se dá pela coordenação do metal ao cromóforo ou fluoróforo da molécula, alterando o ambiente eletrônico do sensor através de processos como transferência de carga ou de próton.

Elshaarawy e colaboradores sintetizaram um sensor derivado de um LI (BISBS, Figura 12). Por possuir ponto de fusão acima de 100°C (180°C), a molécula sintetizada não pode ser considerada LI. O composto foi empregado como quimiossensor para íons Ca(II).<sup>54</sup>



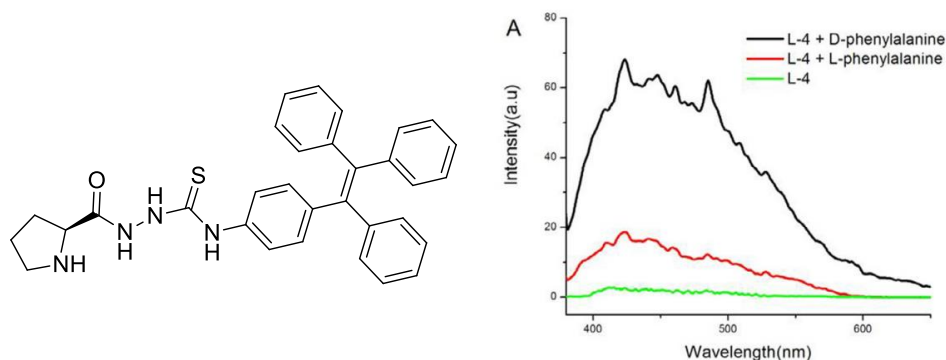
**Figura 12.** Estrutura do composto BISBS, utilizado com quimiossensor para Ca(II).

Neste caso, há a formação de um complexo do cátion com o sensor, e a detecção do cátion pode ser feita até que se atinja a estequiometria de 1:1 entre analito e sensor. O composto é altamente seletivo, propriedade atribuída ao tamanho dos íons  $\text{Ca}^{2+}$  e à cavidade do BISBS.

Moléculas quirais também podem ser aplicadas como quimiossensores, mais especificamente no reconhecimento molecular de enantiômeros. Dentre as principais aplicações destes sistemas estão a identificação da pureza de fármacos e de catalisadores



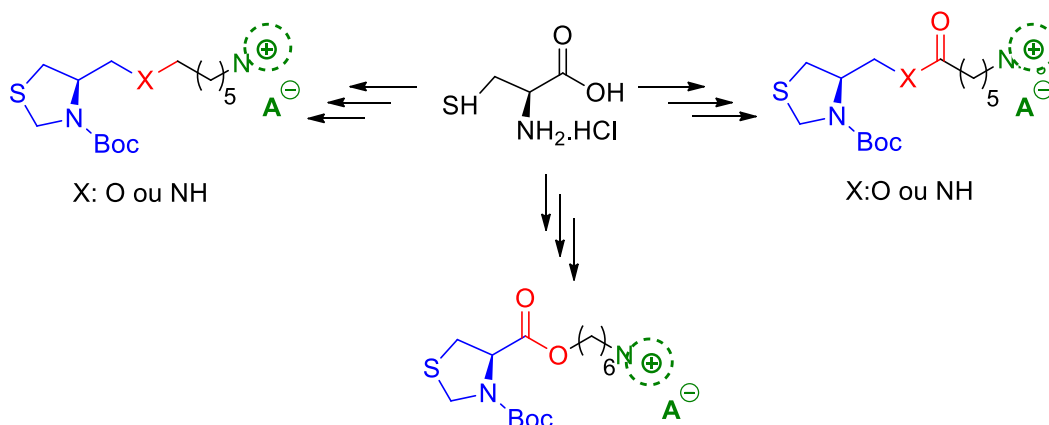
e o estudo de interações específicas envolvidas no reconhecimento molecular em sistemas biológicos. Zhang e colaboradores sintetizaram o composto mostrado na Figura 13, derivado da L-prolina, um aminoácido natural, que foi testado no reconhecimento de dez pares de enantiômeros, atuando com sucesso. A diferenciação foi atribuída pelas diversas ligações de hidrogênio que o composto pode fazer, sendo estas favorecidas para um dos enantiômeros somente.<sup>55</sup>



**Figura 13.** Estrutura do composto empregado para reconhecimento de enantiômeros no trabalho de Zhang e colaboradores e espectro de emissão de fluorescência do reconhecimento dos enantiômeros de fenilalanina pelo composto sintetizado (referido pelos autores como *L4* na figura). Reproduzido com permissão de: [Elsevier] [Tetrahedron Letters] [Synthesis of new chiral fluorescent sensors and their applications in enantioselective discrimination, Zhang, X.; Weiweng, Q. Y.; Chen, S.; Dai, Z] [COPYRIGHT] (2017).

### 3 Objetivos

Com base nas interessantes aplicações de LIQs, assim como na importância em estudar novos LIs a fim de contribuir para o entendimento de sua estrutura supramolecular, neste trabalho objetivamos a síntese de novos líquidos iônicos quirais derivados da L-cisteína e o estudo fotofísico dos mesmos.



**Esquema 3:** Compostos almejados neste trabalho derivados do precursor quiral L-cisteína, separados de acordo com o grupo funcional na cadeia espaçadora.

Os objetivos específicos do trabalho incluem a utilização de espectroscopia de absorção no UV-Vis e espectroscopia de fluorescência como formas de avaliar o potencial dos LIs como sensores ópticos frente a cátions metálicos e no reconhecimento de enantiômeros.

## 4 Resultados e discussão

### 4.1 Síntese dos líquidos iônicos quirais derivados da L-cisteína

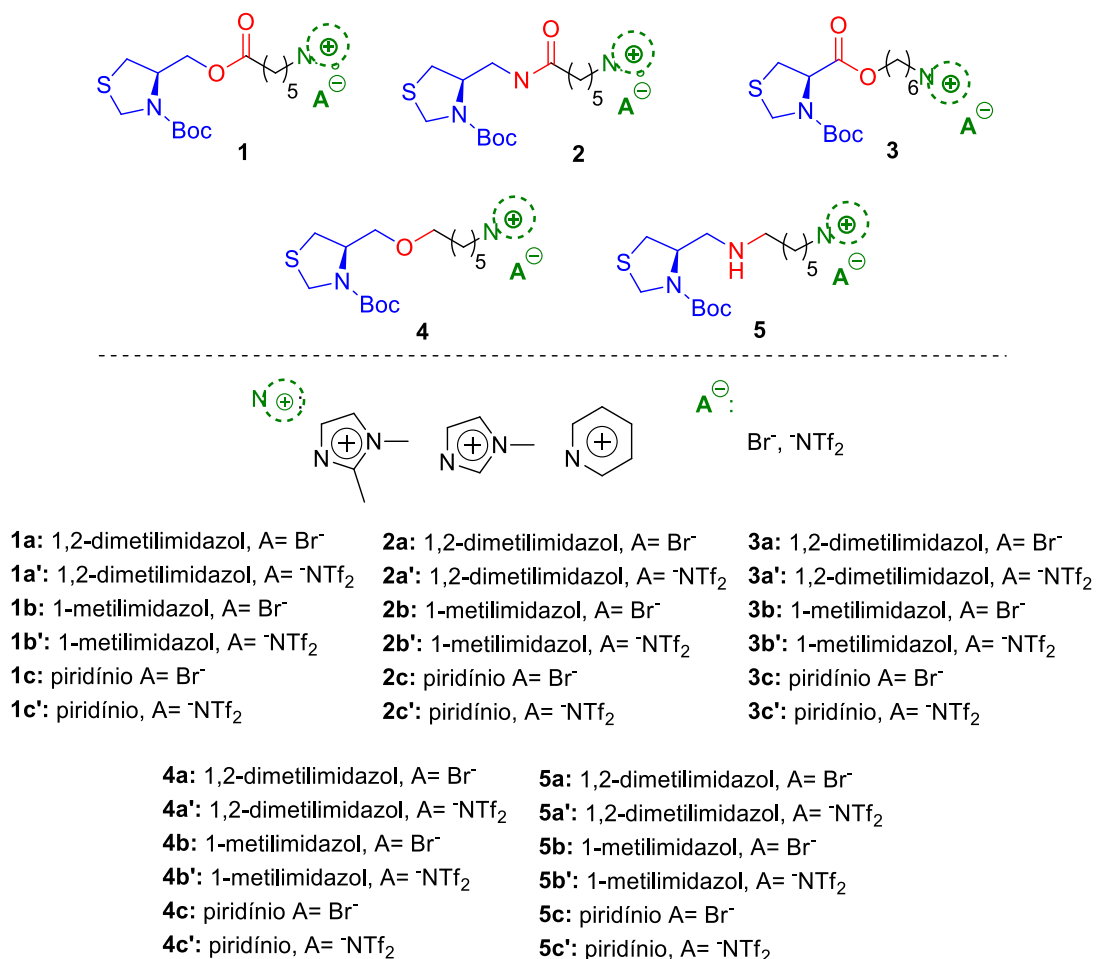
A síntese e aplicação de líquidos iônicos quirais anfifílicos derivados da L-cisteína já vem sendo objeto de estudo no grupo de pesquisa do professor doutor Paulo H. Schneider. Tal classe de LIs tem mostrado bom desempenho em diferentes aplicações, como na catálise assimétrica, na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos, e em reações aldólicas estereosseletivas.<sup>56,57</sup> Além disso, a caracterização fotofísica desses compostos mostrou resultados interessantes nas análises de absorção no ultravioleta (UV-Vis) e de fluorescência, com as quais se comprovaram também a existência de interações com a albumina sérica bovina (BSA).<sup>58</sup>

As moléculas de estudo deste trabalho apresentam estrutura análoga aos compostos já estudados, com variações que visam determinar a relação estrutura/atividade a partir de modificações planejadas nas estruturas desses novos LIs. A partir dessas estruturas, podemos aprofundar a compreensão das interações dessas com a radiação e de certa forma, modular a estrutura com diferentes aplicações. Essas novas moléculas são constituídas de uma porção quiral, derivada de aminoácidos naturais; de uma porção iônica, variando-se entre 1,2-dimetilimidazólio, 1-metilimidazólio ou piridínio, com contraíons brometo ( $\text{Br}^-$ ) ou bis(trifluormetanosulfonil)imidato ( $^-\text{NTf}_2$ ); e de uma porção espaçadora formada por uma cadeia alquílica.

A Figura 14 mostra as estruturas das moléculas que foram almeçadas nesta dissertação. As porções quirais, em azul, são derivadas do aminoácido natural L-cisteína, uma fonte de quiralidade de baixo custo e fácil obtenção, e desta forma, possuem potencial para aplicação em reações de indução de assimetria, como catálise assimétrica, ampliando as possibilidades de aplicação das moléculas.

Com relação às porções iônicas, representadas em verde, a escolha dos cátions se deu com base no fácil acesso aos materiais de partida (1,2-dimetilimidazol, piridina e 1-metilimidazol), além de serem os cátions mais comumente utilizados na síntese de líquidos iônicos encontrados na literatura. Quanto aos ânions utilizados, o íon brometo ( $\text{Br}^-$ ) é facilmente obtido através da rota sintética escolhida, e o bis(trifluormetanosulfonil)imidato ( $^-\text{NTf}_2$ ) geralmente confere boas propriedades aos líquidos iônicos, como baixo ponto de fusão e boa estabilidade térmica.<sup>59</sup> Ainda, os diferentes raios dos ânions empregados levam a diferentes solubilidades dos LIs em água

e solventes orgânicos, permitindo um amplo estudo de suas propriedades fotofísicas e suas aplicações.<sup>60</sup> A estrutura molecular destes líquidos iônicos assim como a rota sintética empregada permitem a modulação dos compostos de maneira que se pode estabelecer uma sintonia fina entre as estruturas e as propriedades desejadas.

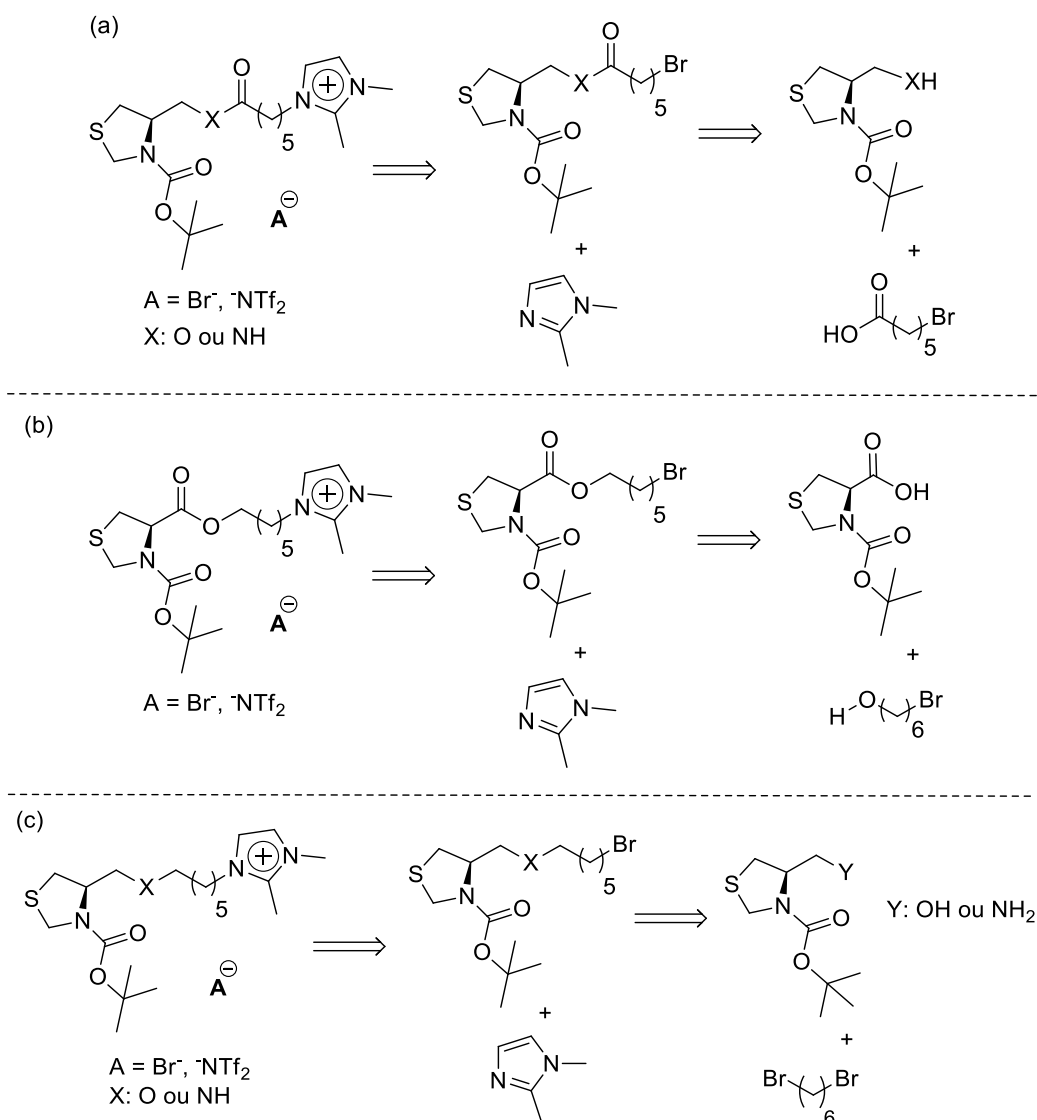


**Figura 14.** Propostas de estruturas para os líquidos iônicos quirais anfifílicos.

As rotas sintéticas foram pensadas de modo a incluir nas cadeias espaçadoras os grupos funcionais éster, éter, amida e amina, servindo também de conectores entre as porções quiral e iônica. Os diferentes grupos têm potencial para alterar o comportamento das moléculas frente a diferentes reações quando empregadas como catalisadores, também o seu perfil de agregação e seu potencial emprego como sensores ópticos a diferentes íons.

Uma análise retrossintética para a obtenção dos compostos é apresentada no Esquema 3 (conectores amida e éster *a* – Esquema 3a; conector éster *b* – Esquema 3b;

conectores éter e amina – Esquema 4c). A título de exemplo, somente o cátion 1,2-dimetilimidazólio é mostrado neste Esquema 3, porém, foram também empregados os cátions 1-metilimidazólio e piridínio. Todos os compostos foram obtidos a partir de uma síntese linear. A síntese convergente de LIs similares já foi estudada no grupo de pesquisa do professor Paulo Schneider,<sup>58</sup> no entanto, se mostrou menos eficaz devido à dificuldade de purificação dos compostos iônicos.



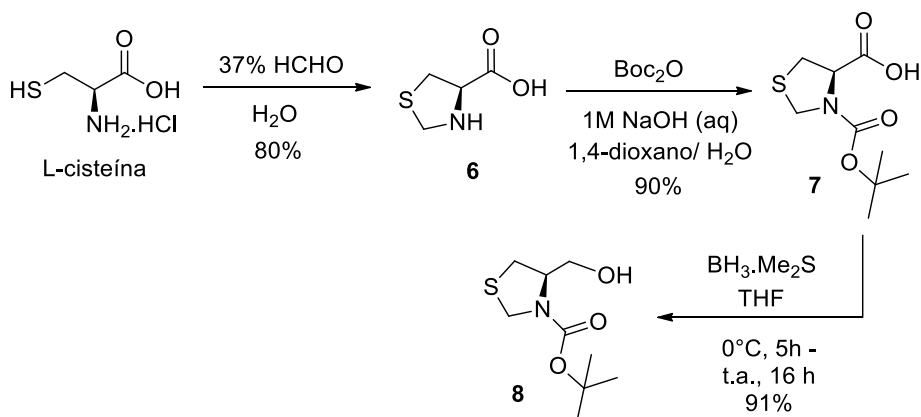
**Esquema 4.** Análise retrossintética geral dos líquidos iônicos quirais.

Os compostos mostrados no Esquema 3 podem ser obtidos através de uma reação do tipo S<sub>N</sub>2 entre o cátion e a porção quiral já contendo o espaçador (cadeia carbônica). Para obtenção das funções conectoras na porção quiral e incorporação do átomo de bromo terminal, podem ser feitas reações de esterificação ou amidação com reagentes simples.

No Esquema 3a (conectores amida e éster *a*), o grupamento acila decorre do reagente ácido 6-bromohexanóico; no Esquema 4b (conector éster *b*), o grupamento acila já se encontra na porção quiral e o grupamento álcool parte do reagente 6-bromo-1-hexanol. Para a obtenção das funções éter e amina como conectores (Esquema 4c), podem ser realizadas reações de substituição nucleofílica entre a porção quiral e o reagente 1,6-dibromohexano.

#### 4.1.1 Síntese das porções quirais

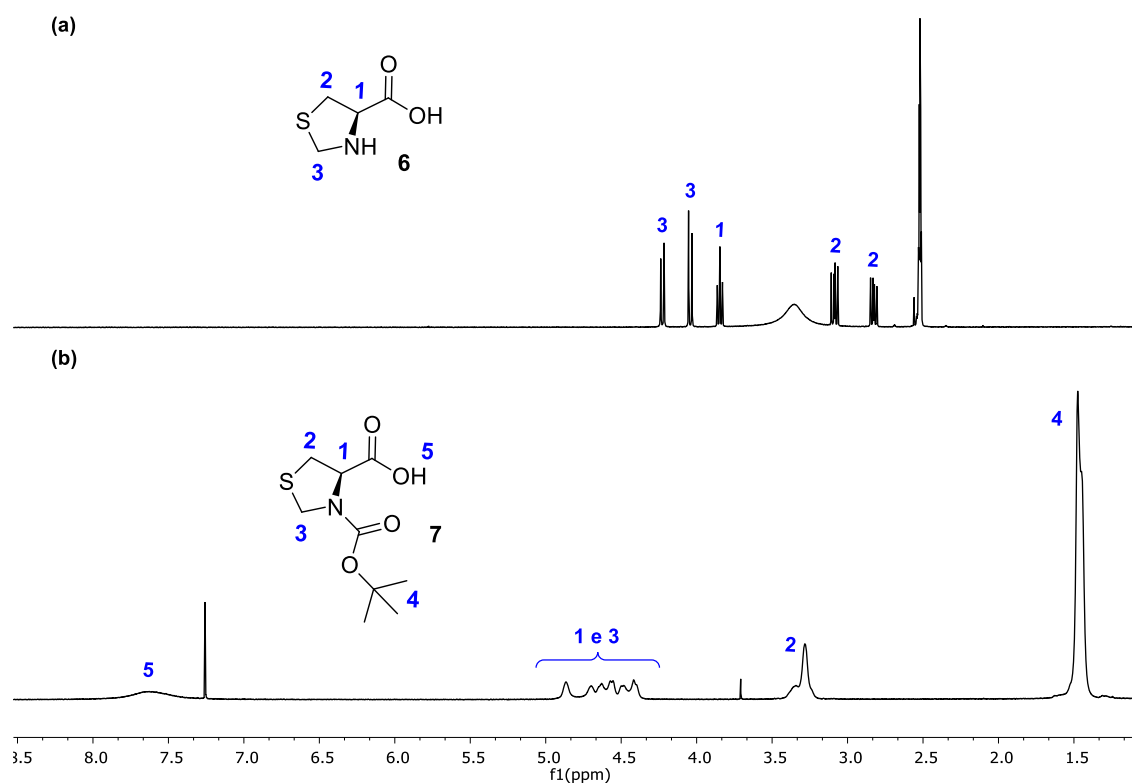
A síntese dos líquidos iônicos foi iniciada pelos precursores quirais derivados da L-cisteína. Os compostos **7** e **8** foram obtidos através da rota sintética apresentada no Esquema 5. Inicialmente, o cloridrato de L-cisteína foi ciclizado com formaldeído, levando à formação do ácido tiazolidínico **6** com 80 % de rendimento. Em seguida, o grupamento amina foi protegido, com o grupo protetor Boc<sub>2</sub>O (dicarbonato de di-*tert*-butila), na presença de base em 1,4-dioxano, fornecendo o ácido tiazolidínico protegido **7** com 90 % de rendimento.



**Esquema 5.** Rota sintética para obtenção dos precursores quirais **7** e **8**.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **6** e **7** são apresentados na Figura 15. Na Figura 15a, podem ser observados os sinais dos hidrogênios 3 e hidrogênios 2 desdobrados em dois dupletos (*J* = 8,9 e 8,9 Hz) e dois duplos dupletos (*J* = 10,1 e 7,1 Hz), respectivamente, devido à presença do centro estereogênico. O sinal referente ao hidrogênio 1 é o tripleto centrado em 3,85 ppm (*J* = 6,8 Hz). Em 15b é observado o desdobramento adicional dos sinais devido à mistura de confôrmeros causada pela presença do grupo protetor Boc. Este pode ser confirmado pelo multipletto em 1,60-1,36

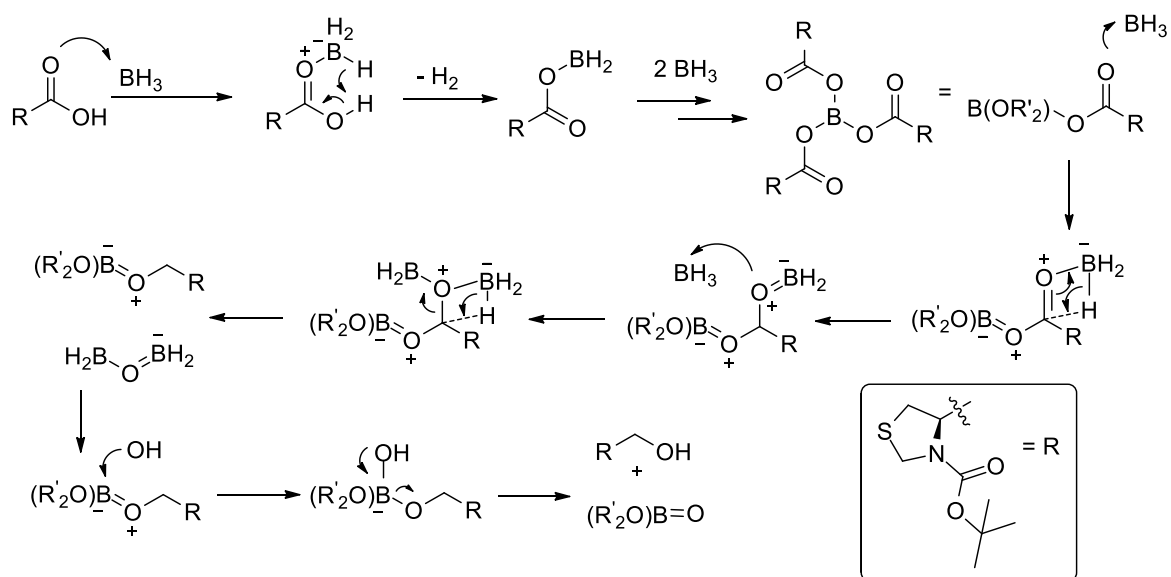
ppm, referente aos grupamentos metila do mesmo. Os demais sinais aparecem como multipletos e estão indicados na Figura 15b.



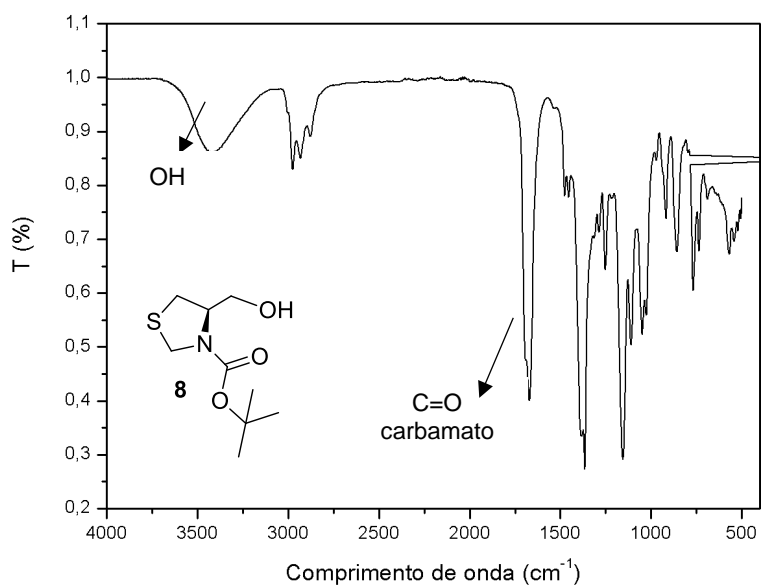
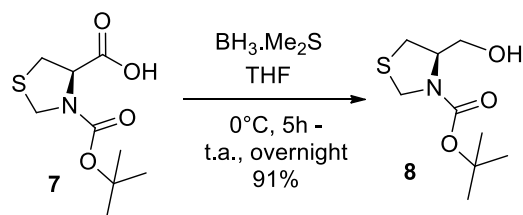
**Figura 15.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **6** (a: DMSO, 400 MHz) e **7** (b: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Em seguida, foi realizada a redução do grupo ácido carboxílico a álcool, através do emprego de BMS em THF seco, levando ao produto **8**.<sup>61</sup> A redução ocorre através da complexação da borana com os pares de elétrons livres do átomo de oxigênio que compõe a carboxila do ácido tiazolidínico, formando o intermediário triaciloxiborana (Esquema 6).

Na sequência, o intermediário triaciloxiborana trimeriza e, na presença de água, libera ácido bórico para formar o álcool **8**. A etapa de proteção do grupo amina se faz, então, justificável, pois a borana se complexa facilmente a este grupo, o que comprometeria a eficiência da reação. A análise do espectro de absorção na região do IV do produto mostra a transformação química ocorrida (Figura 16). Observa-se principalmente, a inexistência da banda em 1750 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao grupo carboxílico, e o aparecimento de uma banda larga entre 3714 e 3038 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao grupamento álcool.



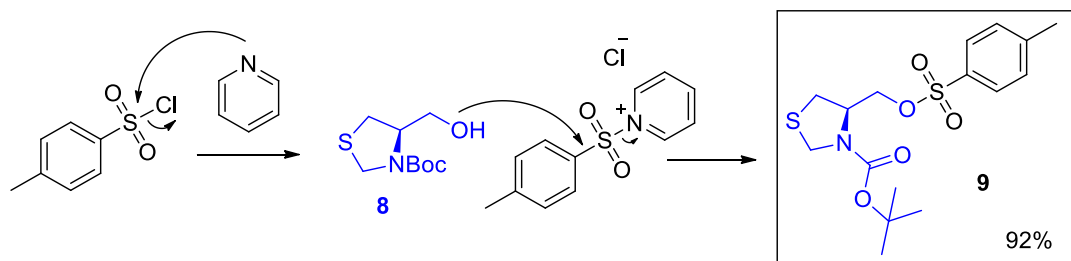
**Esquema 6.** Provável mecanismo de redução do composto **7** via borana, para obtenção do composto **8**.



**Figura 16.** Espectro de IV modo ATR do composto **8**.

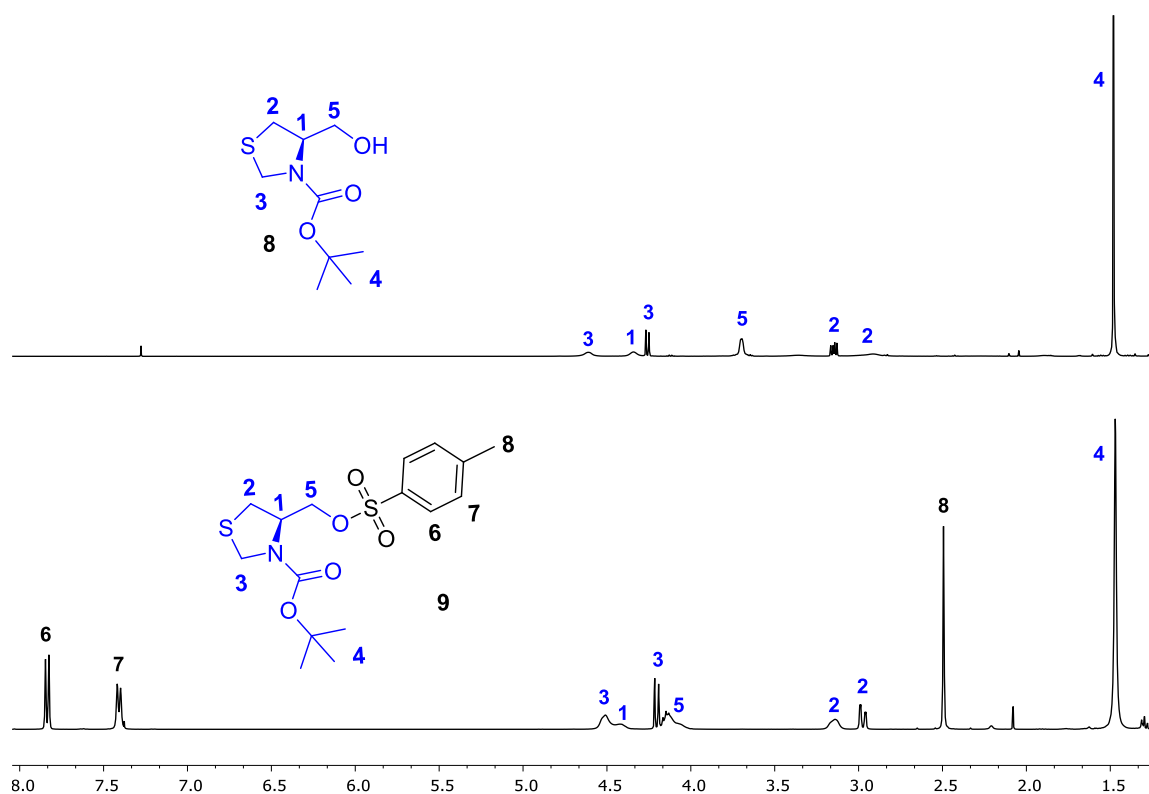


Como parte da rota sintética para obtenção dos compostos que contêm um grupamento amida na cadeia espaçadora, o precursor quiral **8** foi tosilado através da reação envolvendo cloreto de tosilila e piridina, em um tempo reacional de 24 horas a temperatura ambiente (Esquema 7).<sup>62</sup>



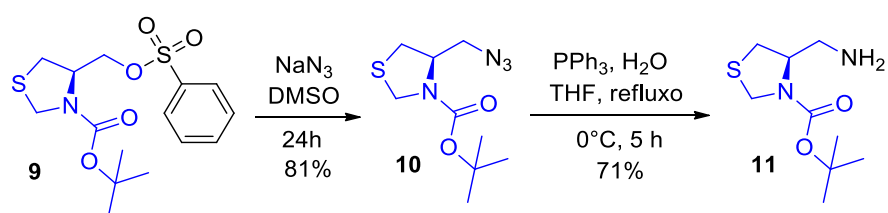
**Esquema 7.** Rota sintética utilizada para a obtenção do composto **9**.

O mecanismo para esta reação se dá com o ataque nucleofílico da piridina ao cloreto de tosilila, passando pelo intermediário ativado piridínio, que, então, é atacado pelo átomo de oxigênio do grupamento hidroxila de **8**, levando ao composto desejado **9**. A reação química para obtenção deste composto foi acompanhada por CCD até constatação do desaparecimento do material de partida. Foi necessária a purificação do composto final, através de cromatografia em coluna, com rendimento final de 92%. A Figura 17 apresenta os espectros de RMN <sup>1</sup>H para os compostos **8** e **9**. É possível observar o aparecimento dos sinais referentes ao grupo tosilila [dois dupletos - 7,74 ppm ( $J = 8$  MHz) e 7,32 ppm, ( $J = 8,0$  MHz)] e um simpleto (2,40 ppm), assim como o deslocamento do sinal de CH<sub>2</sub> 5 vizinho ao oxigênio que foi tosilado.



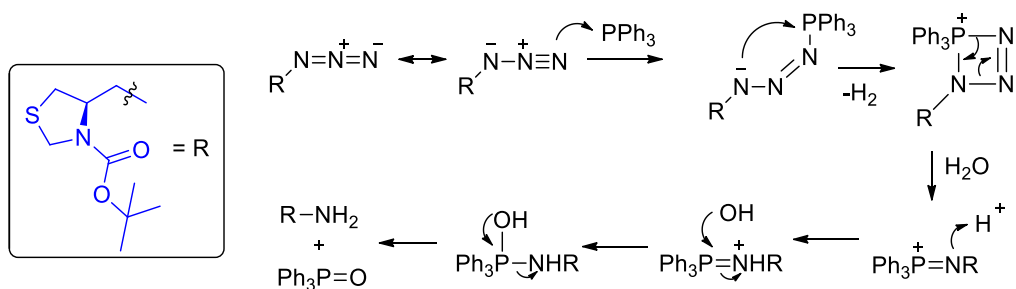
**Figura 17.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **8** e **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

O composto tosilado sofreu, na sequência, uma substituição nucleofílica do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  com o nucleófilo azida de sódio para obtenção da azida **10** (Esquema 8). A reação ocorre a  $70^\circ\text{C}$  com tempo reacional de 24h, levando ao composto **10** com 81% de rendimento.<sup>63</sup>

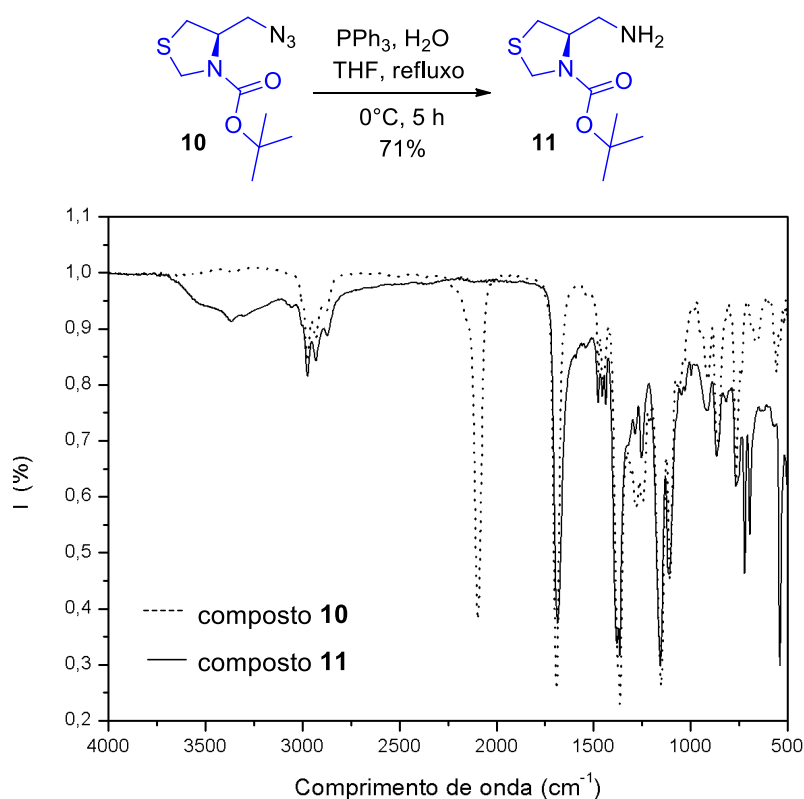


**Esquema 8.** Reações de obtenção dos compostos **10** e **11**.

Em seguida, a azida **10** foi transformada em amina, através da reação de Staudinger. Esta reação ocorre na presença de trifetilfosfina e água, durante 5 h, sob refluxo. A água em quantidade estequiométrica reage rapidamente com a iminofosforana **12** que é formada no meio reacional, levando à amina primária desejada e ao fosfinóxido **13**, que é termodinamicamente estável (Esquema 9).<sup>64</sup>



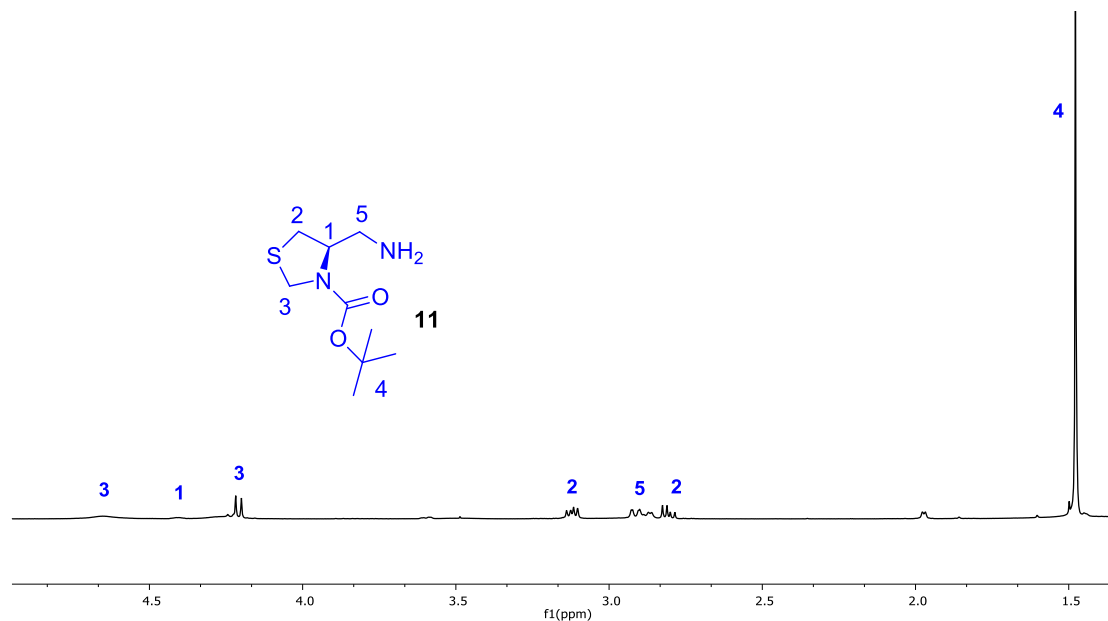
Os espectros no infravermelho dos compostos **10** e **11** estão apresentados na Figura 18. No espectro de absorção na região do IV do composto **10** (linha pontilhada), a formação da azida é confirmada pela banda de heteroaleno em  $2100\text{ cm}^{-1}$ . Já no espectro do composto **11** (linha contínua), percebe-se a ausência desta banda e o aparecimento da banda em  $3350\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento assimétrico da ligação N-H da função amina do novo composto formado.



**Figura 18.** Espectros de IV modo ATR dos compostos **10** e **11**.

A Figura 19 apresenta o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11**. O sinal do CH do centro assimétrico aparece como um multipletto em 4,45-4,24 ppm. Os sinais dos

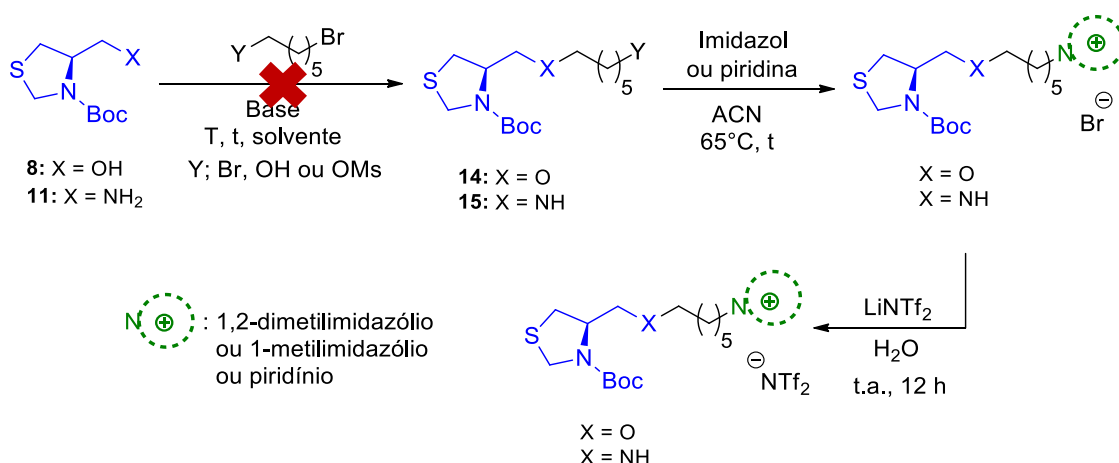
hidrogênios 3 aparecem como um multipletto em 4,78 e 4,55 ppm e um dupletto em 4,21 ppm ( $J = 7,6$  Hz), enquanto que os sinais dos hidrogênios 2 aparecem como dois duplos dupletos centrados em 3,12 ppm ( $J = 5,2$  Hz e 10,4 Hz) e 2,80 ppm ( $J = 5,6$  Hz e 10,0 Hz). O sinal referente aos hidrogênios 5 aparece como um multipletto em 2,94 – 2,85 ppm e o sinal dos hidrogênios do grupo protetor Boc se encontram em 1,49 ppm como um simpleto.



**Figura 19:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

#### 4.1.2 Síntese dos líquidos iônicos contendo os grupamentos éter e amina

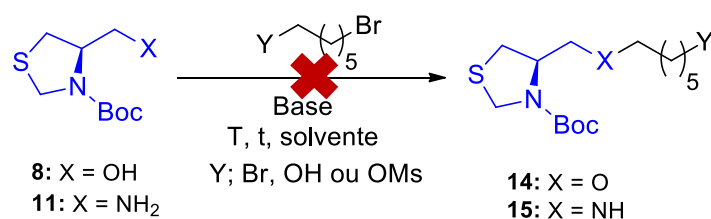
Seguindo a rota sintética mostrada no Esquema 10, a etapa seguinte para a obtenção do composto **14**, contendo o grupamento éter na sua estrutura, é uma reação de substituição nucleofílica do tipo SN<sub>2</sub>, empregando-se a hidroxila como nucleófilo, frente a um reagente que contenha um bom grupo abandonador e, em seguida, possa auxiliar na inserção do cátion na molécula, levando à formação dos LIs.



**Esquema 10.** Rota sintética proposta para a síntese dos líquidos iônicos contendo o grupamento éter ou amina em sua estrutura.

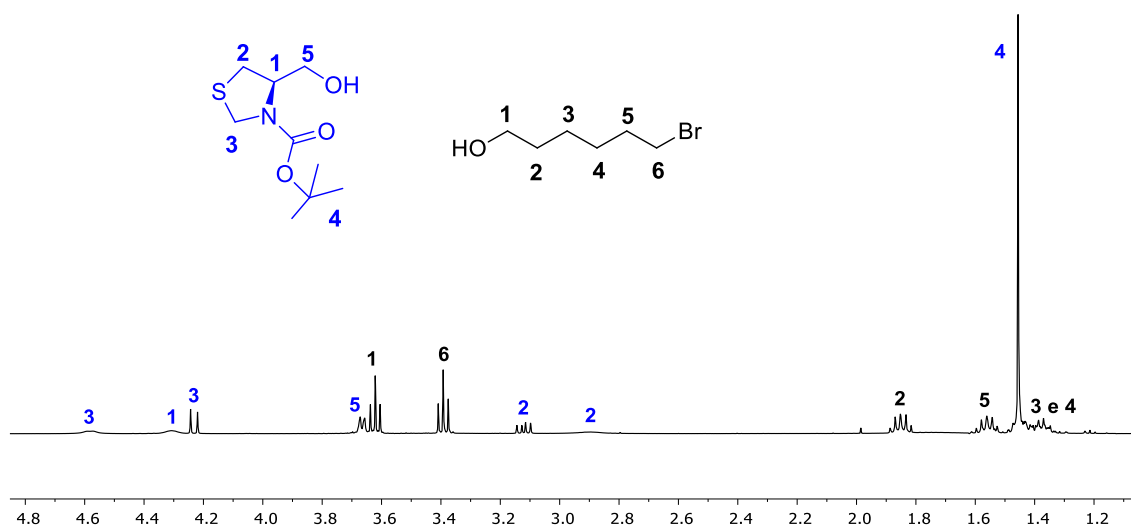
Com esse objetivo, foram realizados diversos testes, mostrados na Tabela 1. Inicialmente foi empregado o reagente 1,6-dibromohexano. Num primeiro teste, a adição lenta de 5 equivalentes de 1,6-dibromohexano à uma solução da molécula **8** em acetonitrila foi realizada a uma taxa de 1 gota a cada 5 minutos, deixando-se agitar por 16 horas, à temperatura ambiente.<sup>65</sup> Tais condições poderiam ser favoráveis a uma substituição lenta, evitando a dupla substituição na molécula alquilante. No entanto, o produto não foi formado, verificando-se somente os materiais de partida ao final da reação (Tabela 1, entrada 1). A adição de 1 equivalente da base  $\text{Et}_3\text{N}$  nestas mesmas condições também não levou ao produto (entrada 2).

A entrada 3 mostra as condições utilizadas em outra tentativa, desta vez empregando o reagente 6-bromo-1-hexanol, temperatura ambiente e 16 horas de tempo reacional. Ainda assim, ao final da reação, obtiveram-se somente os materiais de partida. O RMN  $^1\text{H}$  é mostrado na Figura 20 e contém os sinais atribuídos ao precursor quiral **8** e ao reagente 6-bromo-1-hexanol (destaca-se o tripleto centrado em 3,4 ppm, característico do  $\text{CH}_2$  vizinho ao bromo). O mesmo ocorreu quando este reagente foi usado em uma reação com o mesmo tempo reacional, 65 °C, tendo DMF como solvente e carbonato de potássio como base, que também não levou ao produto (entrada 4).



**Tabela 1.** Variação das condições reacionais para a obtenção do éter tiazolidínico **14**.

Ent.	Reagente	Eq.	t (h)	T (°C)	Solv.	Base (eq)	Rend. (%)
1	Dibromohexano	5	16	25	ACN	-	-
2	Dibromohexano	5	16	25	ACN	Et <sub>3</sub> N	-
3	6-bromo-1-hexanol	1	16	25	ACN	-	-
4	6-bromo-1-hexanol	1	16	65	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
5	6-bromohexilmetanossulfato	1	16	65	ACN	-	-
6	6-bromohexilmetanossulfato	1	24	65	ACN	NaHCO <sub>3</sub>	-
7	Dibromohexano	1	24	25	DMF	Et <sub>3</sub> N	-
8	Dibromohexano	1	24	65	DMF	NaH	-
9	Dibromohexano	4	24	65	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
10	Dibromohexano	4	24	65	THF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
11	Dibromohexano	4	24	65	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
12	Dibromohexano	4	24	65	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-

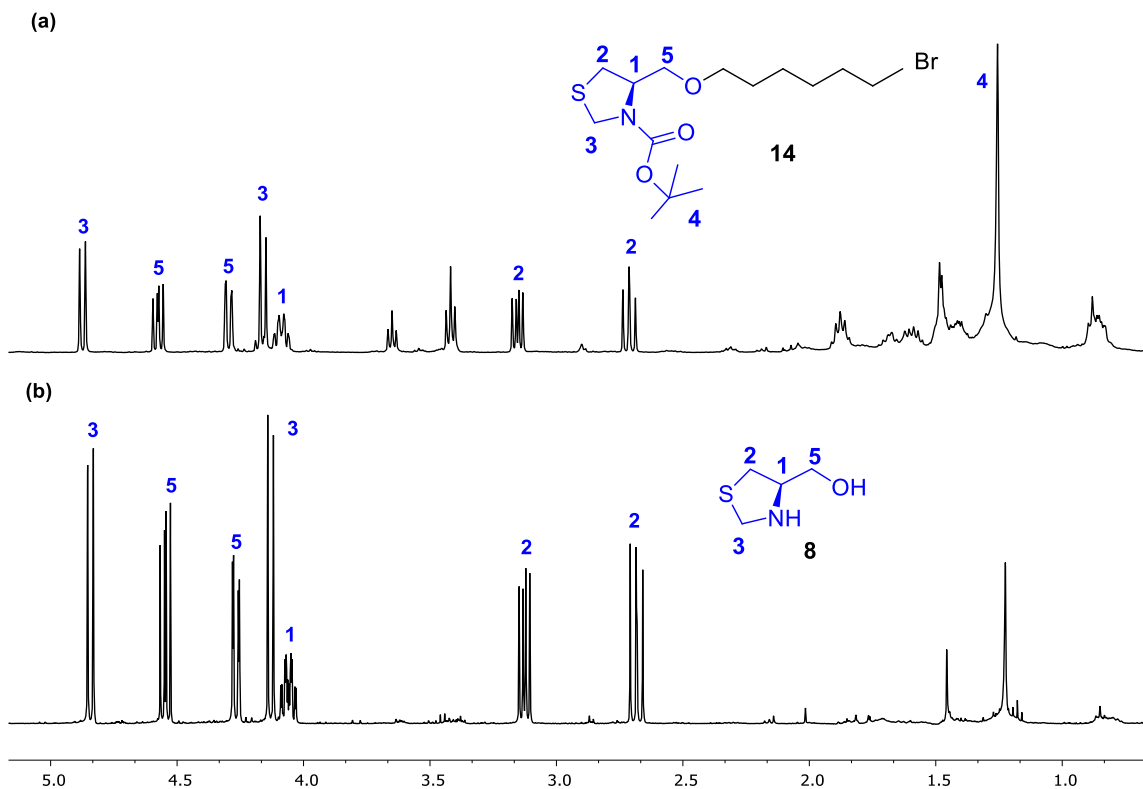


**Figura 20.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H contendo o composto **8** e o reagente 6-bromo-1-hexanol, reação da entrada 3 da Tabela 1.

Em outro teste utilizou-se o reagente 6-bromohexilmetanossulfato, que contém um átomo de bromo em uma extremidade da cadeia carbônica e um átomo de oxigênio mesclado na outra. O tempo reacional foi o mesmo da entrada anterior, porém, o solvente utilizado foi acetitrila. Contudo, só foram observados os reagentes ao final da reação

(entrada 5). A reação foi, então, realizada na presença de 1 equivalente de base ( $\text{NaHCO}_3$ ), mas o resultado se manteve (entrada 6). Então, empregou-se novamente o reagente 1,6-dibromohexano, DMF como solvente,  $\text{Et}_3\text{N}$  como base, temperatura ambiente e tempo reacional de 24 horas (entrada 7) e o produto também não foi obtido.

Dessa forma, optou-se por utilizar uma base mais forte ( $\text{NaH}$ ). Adicionou-se a base à solução do material de partida em DMF e, após alguns minutos, o dibrometo. Deixou-se a mistura agitando por 24 horas à temperatura de  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (entrada 8). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  da Figura 21a corresponde ao material obtido ao final da reação. É possível observar os sinais correspondentes à porção quiral da molécula, estes atribuídos no espectro, porém, a região entre 2,15 e 0,8 ppm se encontra bem poluída, não sendo possível atribuir os sinais aos  $\text{CH}_2$  alquílicos reagidos ou não. Também é possível observar que o material de partida (ou produto) foi parcialmente desprotegido, pois os sinais referentes à porção quiral aparecem menos desdobrados e melhor definidos (região entre 4,90 e 2,60 ppm), o que ocorre na ausência do Boc. Foi realizada cromatografia em coluna como tentativa de purificar o material obtido. De fato, os sinais referentes aos  $\text{CH}_2$  da cadeia alquílica foram removidos e somente o material de partida desprotegido foi obtido (espectro b da Figura 21b), comprovando que a reação não ocorreu.



**Figura 21.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do material obtido ao final da reação correspondente a entrada 3 da Tabela 1 (a) e após sua purificação (b) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Também foram realizados testes utilizando-se as bases  $K_2CO_3$  e  $Cs_2CO_3$ , combinadas com os solventes DMF e THF e com um aumento da concentração de 1,6-dibromohexano para 4 equivalentes (entradas 9 a 12). No entanto, ao final de todos os testes foram obtidos somente os materiais de partida.

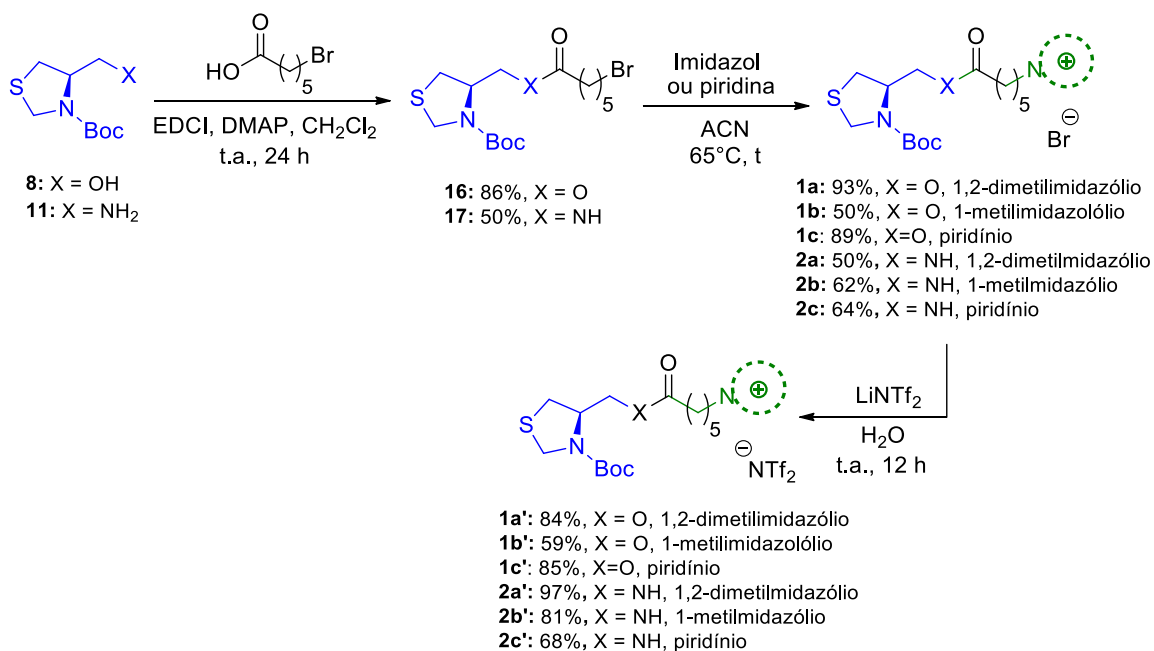
Da mesma forma, foram realizadas tentativas de alquilação da amina da tiazolidina **11**, empregando as mesmas condições contidas nas entradas **8**, **9** e **11** da Tabela 1. Contudo, também não foi possível obter o produto alquilado **15**. Para ambas as reações acima citadas, esperava-se uma reação de substituição nucleofílica do tipo  $SN_2$ , já que foram empregados bons nucleófilos, substratos estericamente desimpedidos e solventes polares apróticos. Entretanto, não foi possível obter os líquidos iônicos das famílias **4** e **5**.

#### *4.1.3 Síntese dos líquidos iônicos contendo os grupamentos amida e éster*

Na síntese linear proposta, todos os compostos podem ser obtidos a partir de uma reação de substituição entre o precursor do cátion (1,2-dimetilimidazol, 1-metilimidazol ou piridina) e as porções quirais já contendo a cadeia espaçadora com um átomo de bromo terminal (Esquema 11). Os compostos contendo em sua cadeia espaçadora os grupamentos éster e amida foram obtidos através da reação de esterificação ou amidação das porções quirais **8** e **11** com ácido 6-bromohexanóico, utilizando-se 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) como agente de acoplamento.

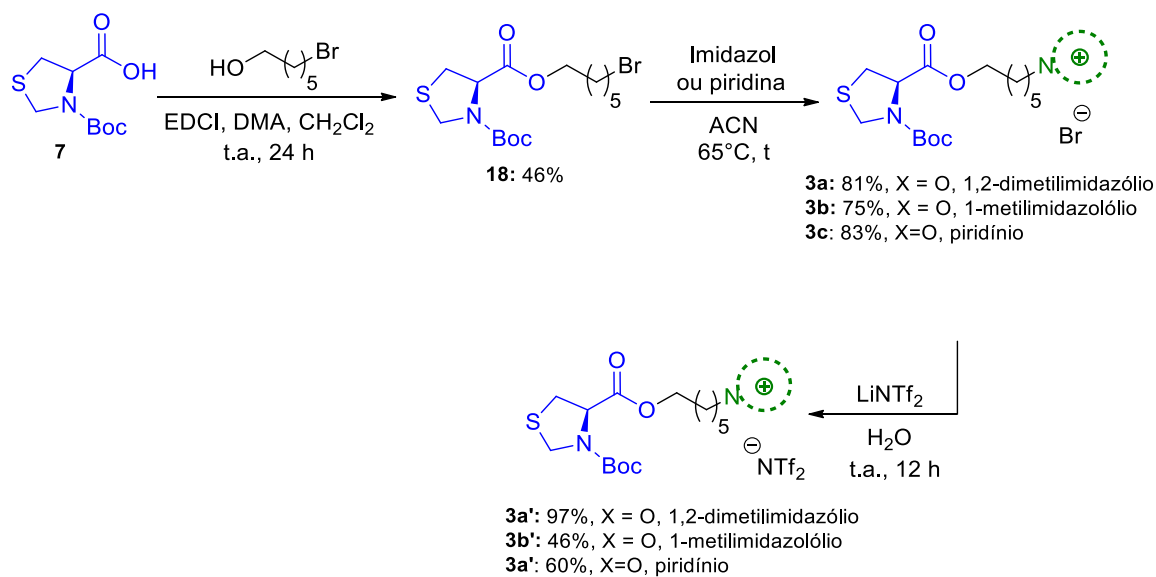
Para a síntese do composto **16**, foi necessário o emprego de um excesso (1,2 equivalentes) do ácido carboxílico para obtenção de um melhor rendimento (86%). Para a síntese do composto **17** também foi necessário o excesso de ácido (1,1 equivalentes), obtendo-se um rendimento de 50% após purificação. Para ambos, a purificação foi realizada por cromatografia em coluna seguida de lavagem com solução saturada de  $NaHCO_3$ .





**Esquema 11.** Rota sintética para a obtenção dos líquidos iônicos **1a**, **1b**, **1c**, **1a'**, **1b'**, **1c'**, **2a**, **2b**, **2c**, **2a'**, **2b'** e **2c'**.

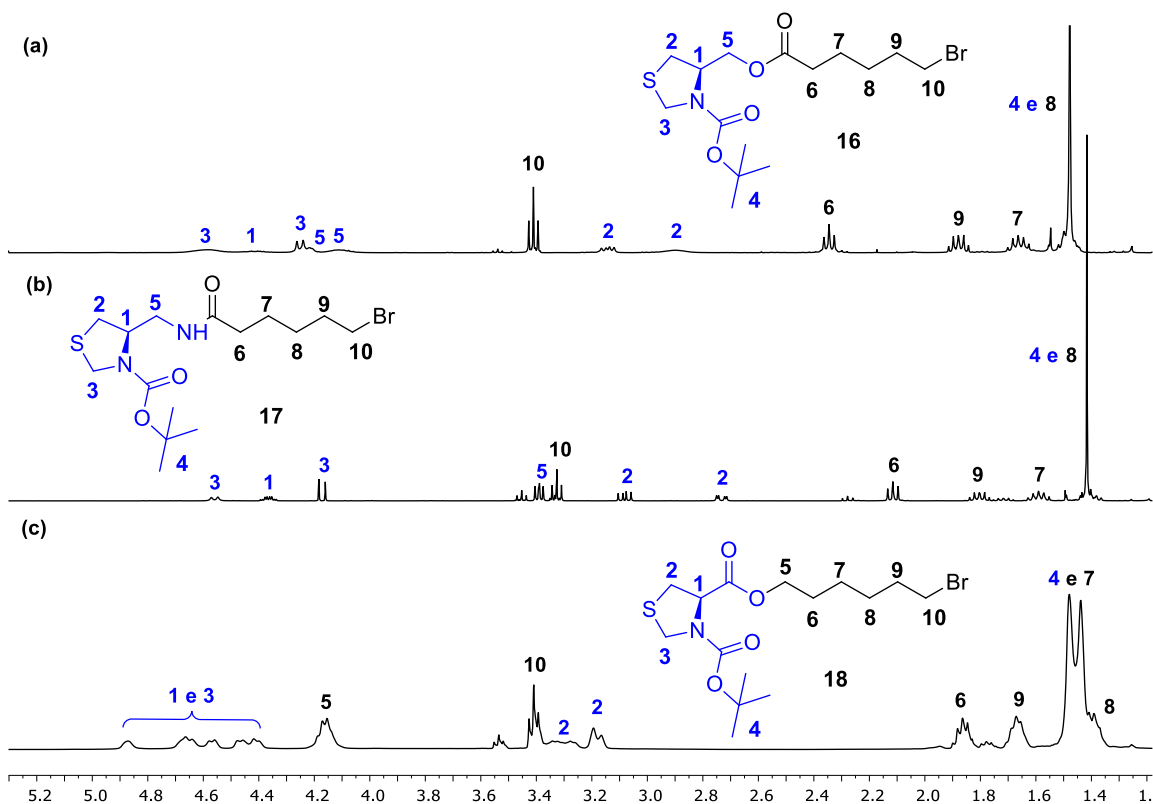
O Esquema 10 mostra a obtenção do éster *b* **18**, onde o grupamento acila foi proveniente do ácido tiazolidínico **7**, e não do brometo alquílico (Esquema 12). Dessa forma, empregou-se como reagente o 6-bromo-1-hexanol. Após a purificação por cromatografia em coluna, o composto **18** foi obtido com 46% de rendimento. A fim de aumentar o rendimento reacional, foi testada a inversão da adição dos reagentes nestas reações. Visto que o procedimento previamente usado incluía a adição do álcool ou amina por último, após 30 minutos de agitação do ácido com os reagentes EDCI e DMAP em diclorometano; neste caso foi testada a adição tardia do agente de acoplamento EDCI. A presença do álcool ou amina poderia evitar um possível rearranjo do intermediário *O*-acilisourea, no qual pode ocorrer a transferência de um grupamento acila formando *N*-acilureia como produto lateral. No entanto, os rendimentos foram similares e o primeiro método de adição dos reagentes.



**Esquema 12.** Rota sintética para os líquidos iônicos **3a**, **3b**, **3c**, **3a'**, **3b'** e **3c'**.

Os espectros dos compostos esterificados **16**, **17** e **18** são apresentados na Figura 22. No espectro a – composto **16**, pode ser comprovada a esterificação através do deslocamento dos sinais referentes ao CH<sub>2</sub> 5 para a região mais desblindada do espectro, que ocorre devido à formação do éster. Na molécula esterificada **16**, este aparece como dois multipletos entre 4,19 e 4,05 ppm e entre 4,26 e 4,20 ppm, enquanto que no seu precursor, o álcool tiazolidínico **8**, estes sinais aparecem como um único multipletos entre 3,75 e 3,65 ppm. O mesmo tipo de deslocamento ocorre com o sinal do H do centro assimétrico, próximo ao éster. O multipletos se desloca de 4,34 para 4,40 ppm.

O espectro b da Figura 22 apresenta o espectro do composto **17** que contém o grupamento amida em sua estrutura. Neste se observa o deslocamento do duplo dupletos coalescido de CH<sub>2</sub> 5 em 3,39 ppm ( $J = 6,4$  e  $5,6$  MHz), antes vizinhos ao NH<sub>2</sub> no seu precursor **11**, situados em 2,94 a 2,85 ppm. A Figura 23 – espectro c apresenta o produto da esterificação do ácido tiazolidínico **7**. O multipletos situado em 4,22 a 4,09 é referente ao CH<sub>2</sub> vizinho ao átomo de oxigênio do éster agora formado, e o tripletos centrado em 3,41 ( $J = 6,4$  MHz) é referente ao CH<sub>2</sub> vizinho ao átomo de bromo terminal. Também se nota o desdobramento dos sinais do CH<sub>2</sub> 2 vizinho ao átomo de enxofre do anel tiazolidínico, que não se apresentam tão coalescidos no produto da esterificação quanto no seu precursor.

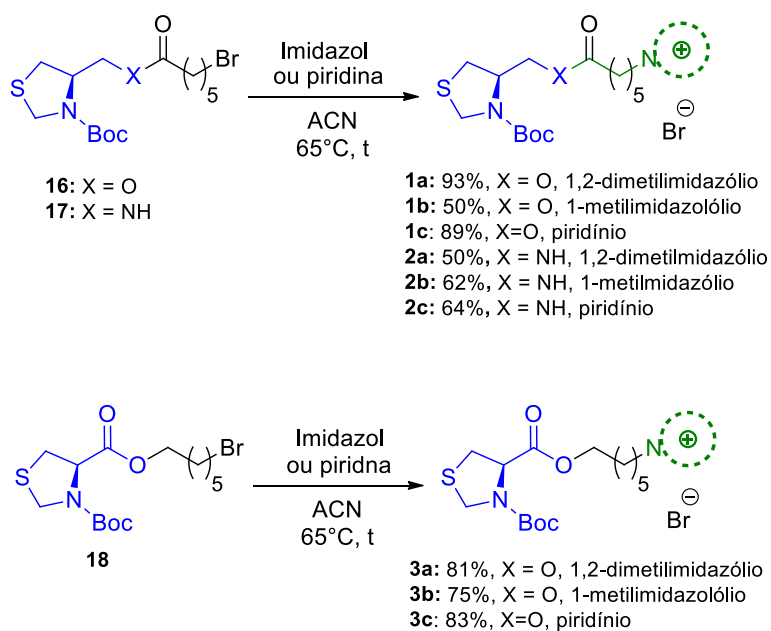


**Figura 22.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **16**, **17** e **18** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Para os compostos **16** e **17** (éster *a* e amida) foi realizado um procedimento de desproteção, com o objetivo de obter mais uma variação na estrutura das moléculas e, posteriormente, verificar sua potencial influência nas características fotofísicas das mesmas. Para isso, foi adicionado ácido trifluoroacético e diclorometano (1:1) ao balão contendo o éster *a* ou a amida. A reação foi acompanhada por CCD. Em aproximadamente 15 minutos, todo material de partida havia sido consumido, no entanto, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  se mostraram bastante poluídos, indicando a decomposição dos produtos. Foi realizado novo teste, desta vez diminuindo o tempo reacional para 10 minutos, no entanto, a desproteção não foi completa e produtos de decomposição já estavam presentes. Com isso, optou-se por continuar a síntese como programado.

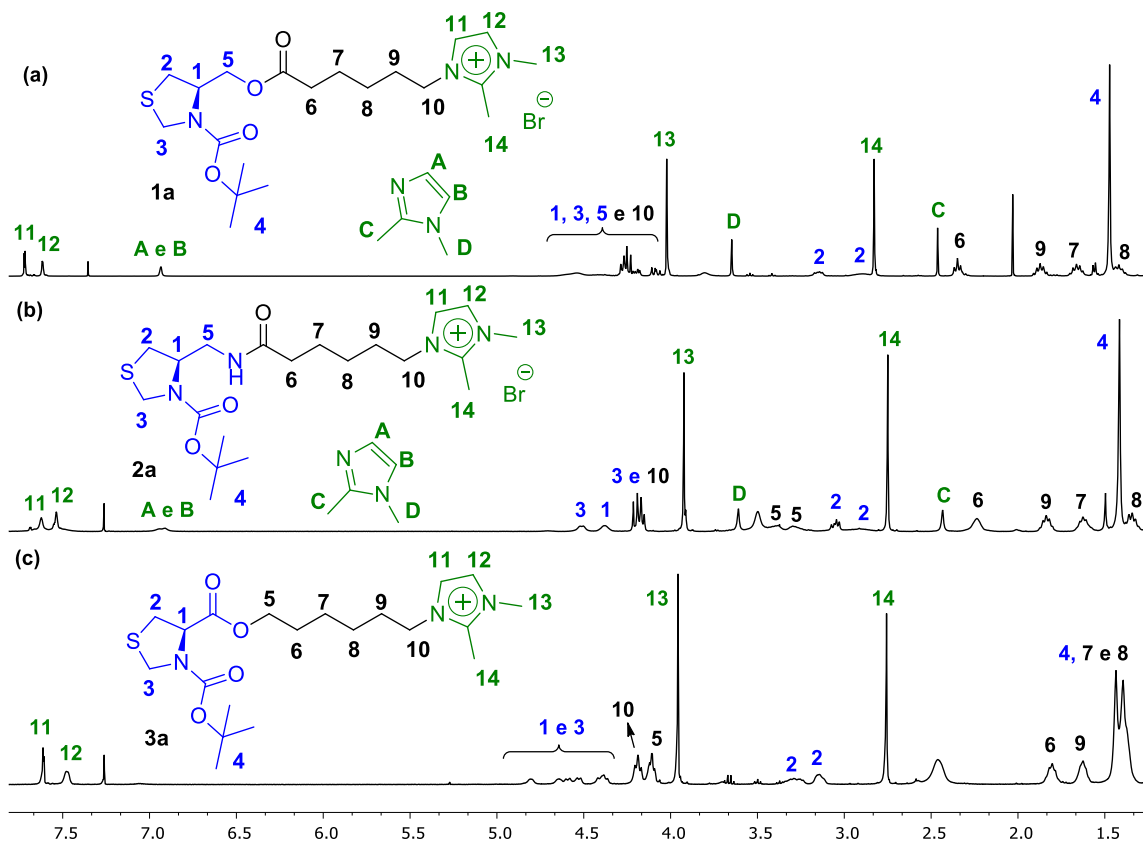
Nos compostos **16**, **17** e **18**, foi realizada a inserção da porção iônica obtendo-se assim, a formação dos líquidos iônicos. Para obtenção dos LIs **1a**, **2a** e **3a**, essa etapa foi realizada adicionando-se 1,2-dimetilimidazol (1,2 equivalentes) e empregando-se acetonitrila como solvente, a uma temperatura de  $65^\circ\text{C}$  e tempo reacional, inicialmente, de 24 horas (Esquema 13). Após evaporação do solvente, o produto **1a** foi obtido em uma mistura com 1,2-dimetilimidazol não reagido em uma proporção de 1:0,75. Para os compostos **2a** e **3a** obteve-se também uma mistura do produto com 1,2-dimetilimidazol

na proporção de 1:1. Então, tempos reacionais de 48 e 72 h foram testados e observaram-se os melhores rendimentos para o tempo reacional de 72 h. Ainda assim, ao final da reação de obtenção destes LIs, novamente observou-se o 1,2-dimetilimidazol não reagido. As misturas foram, então, lavadas com hexano e com éter etílico, sendo que nenhum dos solventes foi capaz de remover o excesso de 1,2-dimetilimidazol não reagido.



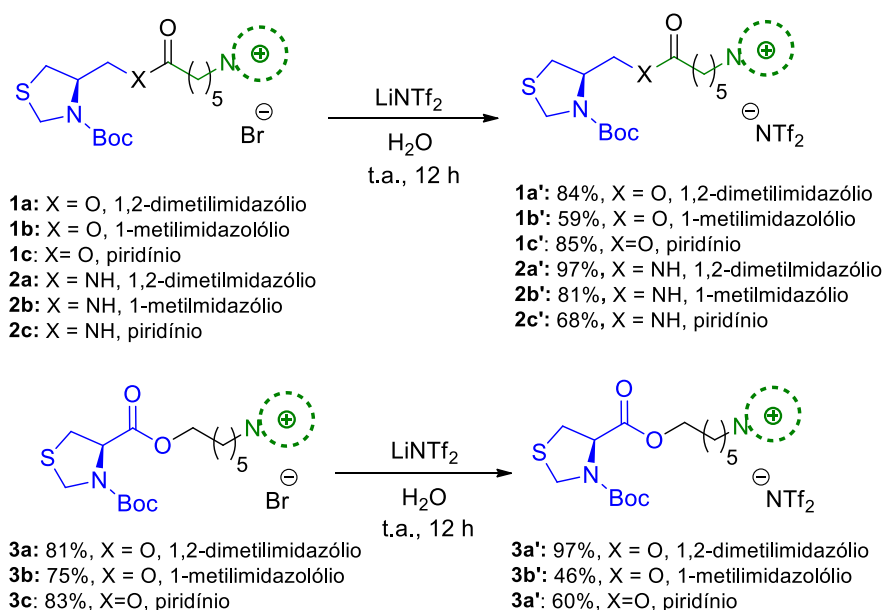
**Esquema 13.** Reação de inserção dos derivados de imidazol aos precursores **16**, **17** e **18**.

Alternativamente, os compostos foram solubilizados em 1 mL de água destilada e a solução foi lavada com diclorometano, que removeu o 1,2-dimetilimidazol não reagido apenas do LI **3a**. Em seguida, a água foi evaporada sob vácuo e obteve-se uma mistura final dos produtos com 1,2-dimetilimidazol não reagido proporções de 1:0,3 (produto:1,2-dimetilimidazol) para os LIs **1a** e **2a**. Os rendimentos finais foram de 93% (**1a**), 50% (**2a**) e 81% (**3a**). Nos espectros de RMN 1H (a) e (b) da Figura 23 podem ser vistos os sinais referentes ao 1,2-dimetilimidazol não reagido (assinalados como A, B, C e D), além dos sinais referentes ao ciclo que foi adicionado ao produto. No espectro (c) somente se observa os sinais do 1,2-dimetilimidazólio (reagido).



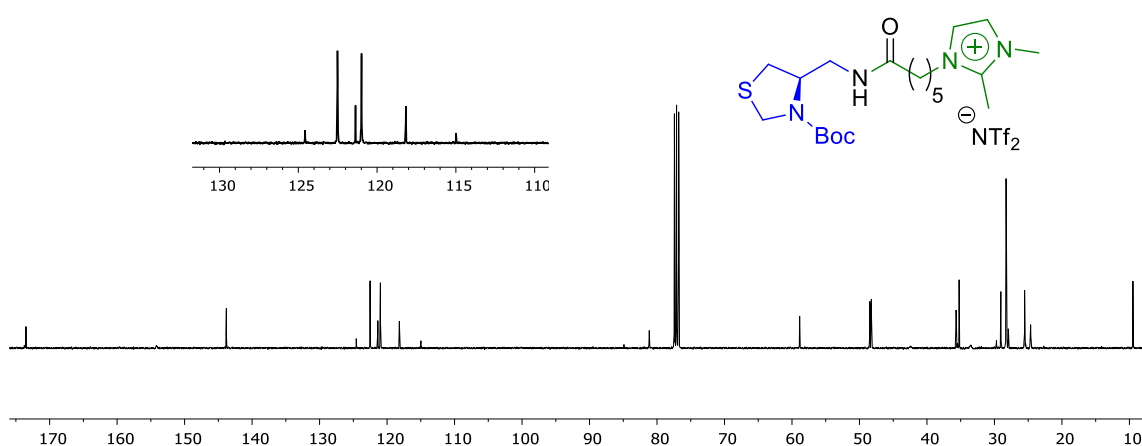
**Figura 23.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **1a** (a), **2a** (b) e **3a** (c) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

A etapa seguinte foi a troca dos ânions brometo dos LIs **1a**, **2a** e **3a**, para sintetizar os LIs **1a'**, **2a'** e **3a'**. (Esquema 14). Os LIs foram novamente solubilizados em água e o bis(trifluorometanosulfonil)imidato de lítio ( $\text{LiNTf}_2$ ) foi adicionado à reação, que permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Ao fim do tempo reacional, observou-se a precipitação dos LIs na forma de óleo, sendo estes extraídos da água com diclorometano. Os rendimentos obtidos foram de 84 % (**1a'**), 71 % (**2a'**) e 97 % (**3a'**).



**Esquema 14.** Reação de troca do ânion para os compostos **1a** e **2a**.

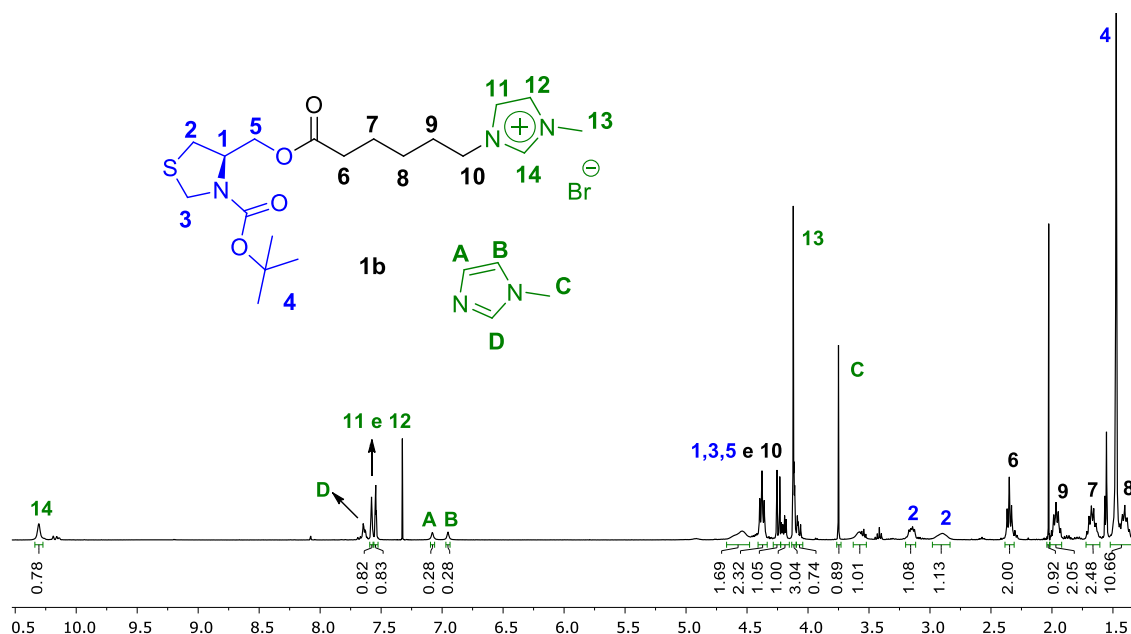
Observou-se através dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  do LI **2a'** que a quantidade de 1,2-dimetilimidazol não reagido diminuiu com a troca dos ânions, passando a ser de e 1:0,13 (LI **2a'** : 1,2-dimetilimidazol). Já para o composto **1a'**, o 1,2-dimetilimidazol foi totalmente eliminado. Como exemplo, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a'**, já contendo o ânion  $\text{NTf}_2^-$  é mostrado na Figura 24. A troca do ânion é confirmada pela presença do quarteto centrado em 119,77 ( $J = 319,5$  Hz), referente ao grupo  $\text{CF}_3$ .



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a'** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

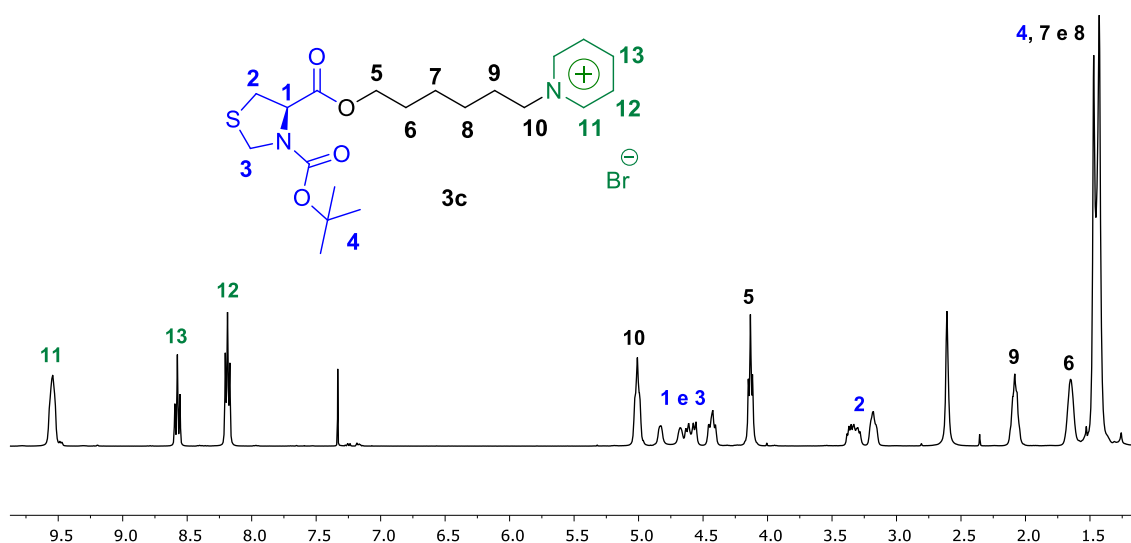
A inserção do 1-metilimidazol ao final da cadeia carbônica dos compostos esterificados **16**, **17** e **18** levou à formação dos LIs **1b**, **2b** e **3b** (Esquema 13). A inserção

foi realizada adicionando-se 1 equivalente do 1-metilimidazol às soluções dos precursores **16** e **17** e 1,2 equivalentes à solução do precursor **18**, em acetonitrila, deixando-se sob agitação a 65°C e tempos reacionais de 48 h (composto **1b**), 72h (composto **2b**) e 66 h (composto **3b**). O processo de purificação foi o mesmo aplicado aos LIs **1a**, **2a** e **3a**. Contudo, o composto **1b** ainda permaneceu em uma mistura com o 1-metilimidazol, em uma proporção de 1:0,3 (produto: 1-metilimidazol), como mostra o espectro na Figura 25. Os rendimentos obtidos foram de 52%, 60% e 75% para os compostos **1b**, **2b** e **3b**, respectivamente.



**Figura 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do LI **1b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

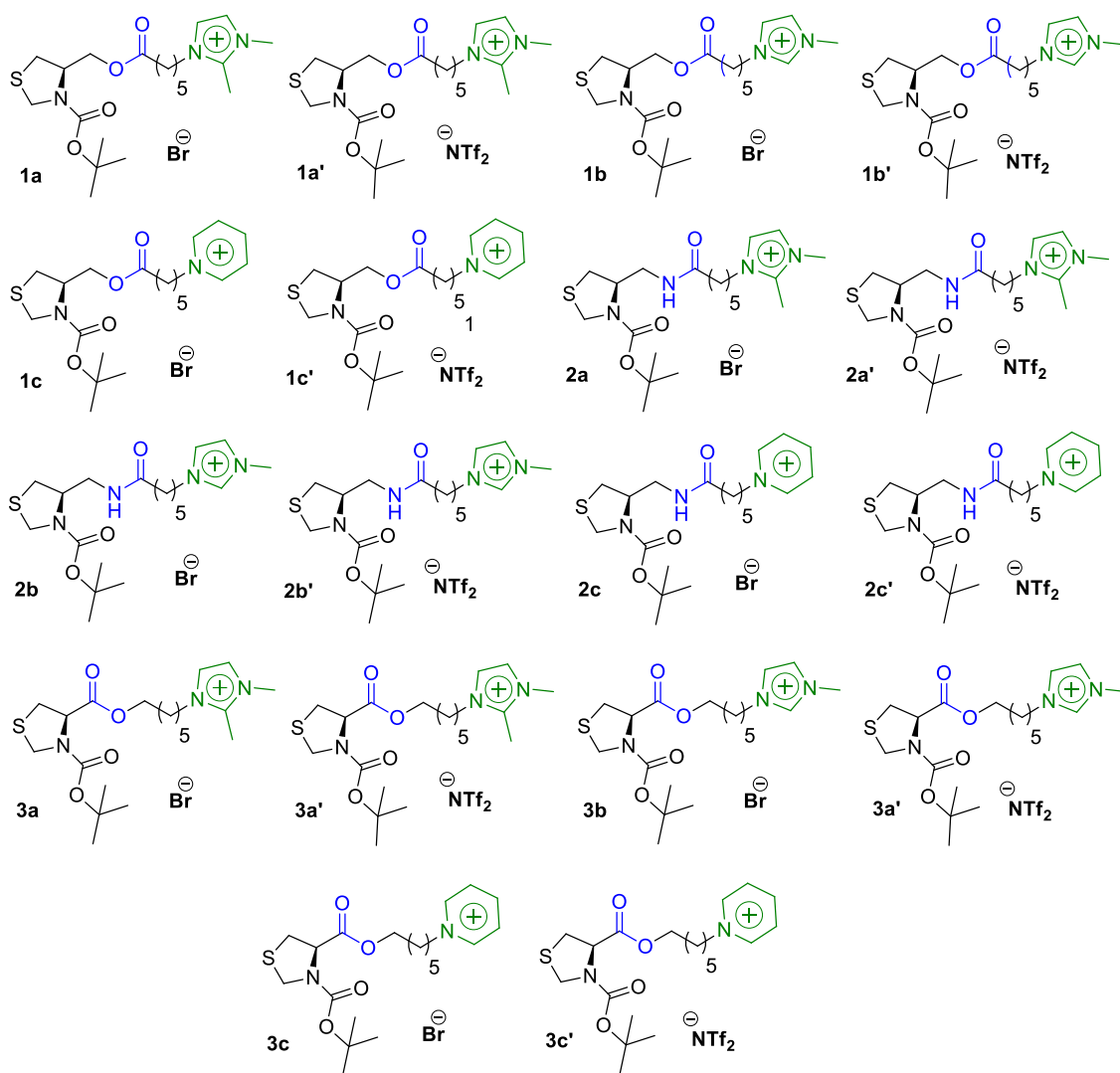
Para a síntese dos líquidos iônicos contendo o cátion piridínio (**1c**, **2c** e **3c**, Esquema 13), adicionou-se piridina em excesso ao balão contendo o precursor, empregada também como solvente, deixando-se a reação à temperatura de 65 °C e tempo reacional de 24 horas. Para a obtenção dos três LIs foi necessária a utilização da piridina em excesso, já que quando foi realizada a adição de apenas 1 equivalente em relação aos materiais de partida constatou-se por RMN  $^1\text{H}$  que nem todo material reagiu. Ao final do tempo reacional, adicionou-se tolueno à mistura, fazendo com o que o produto segregasse da solução. O sobrenadante foi retirado com pipeta e foi adicionado metanol ao produto para ressolubilizá-lo, adicionando-se novamente tolueno. O procedimento foi repetido mais duas vezes e toda piridina excedente foi removida.<sup>54</sup> Como exemplo, o espectro do composto **3c** (Figura 26) mostra os sinais referentes ao cátion piridínio, comprovando a formação do produto. Os rendimentos obtidos foram de 89% (**1c**), 64% (**2c**) e 83% (**3c**).



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

A troca do ânion brometo para o  $^-\text{NTf}_2$  para obtenção dos compostos contendo os cátions 1-metilimidazólio e piridínio (Esquema 14) foi realizada na sequência, empregando o mesmo método que foi utilizado para troca de ânions dos compostos contendo 1,2-dimetilimidazólio. À solução aquosa contendo os LIs com ânion brometo, adicionou-se  $\text{LiNTf}_2$  e deixou-se sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos após a extração dos produtos com diclorometano foram 59% (**1b'**), 81% (**2b'**) e 46% (**3b'**) – compostos contendo o cátion 1-metilimidazol; e 85% (**1c'**), 68% (**2c'**) e 60% (**3c'**), compostos contendo o cátion piridínio. A Figura 27 apresenta as estruturas de todas as moléculas sintetizadas neste trabalho.





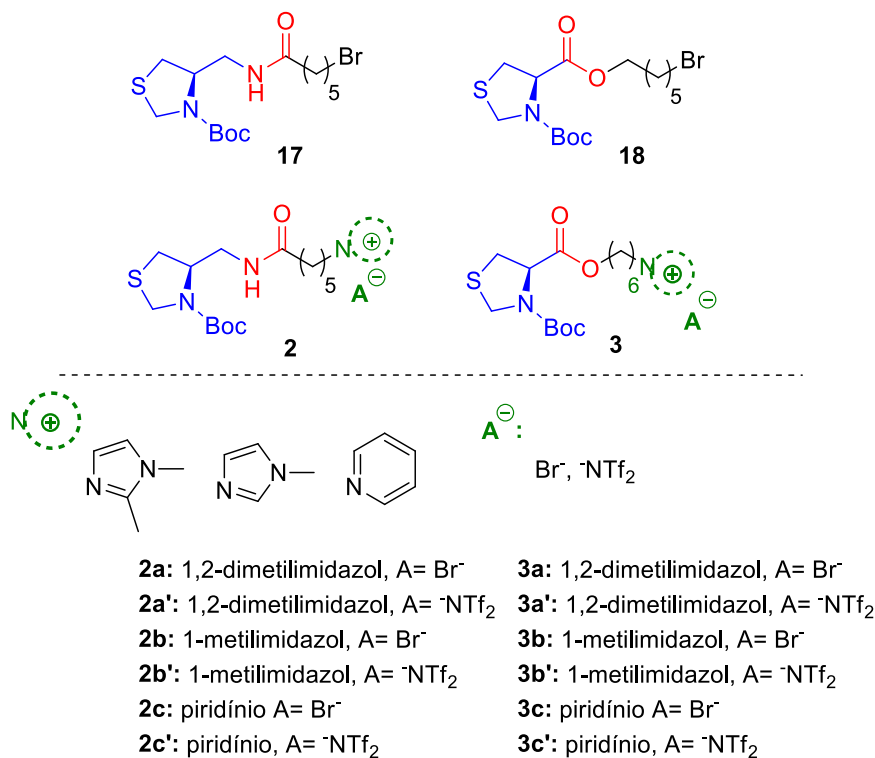
**Figura 27.** Estruturas de todos os compostos sintetizados neste trabalho.

## 4.2 Estudo fotofísico

É importante salientar que o estudo fotofísico dos líquidos iônicos com estrutura similar aos sintetizados neste trabalho foi realizado anteriormente pelo grupo de pesquisa do professor Paulo Henrique Schneider.<sup>59</sup> Neste estudo, os solventes utilizados foram acetonitrila, DMSO, diclorometano, metanol e etanol. Tendo em vista que no presente estudo foi sintetizada uma maior quantidade de compostos, e que no estudo prévio, os compostos apresentaram maior intensidade de emissão de fluorescência em etanol, este solvente foi o escolhido para o estudo fotofísico.

Neste trabalho, inicialmente foi realizada uma varredura das propriedades fotofísicas de todas as moléculas sintetizadas, em etanol (dados não apresentados, ver Anexo). A partir dos resultados obtidos, foram selecionados os LIs contendo o

grupamento amida e o grupamento éster *b* como conectores para realizar um estudo mais aprofundado. Além disso, as moléculas precursoras dos LIs também foram estudadas, a fim de comparar os resultados obtidos. Todas as estruturas estudadas estão representadas na Figura 28.

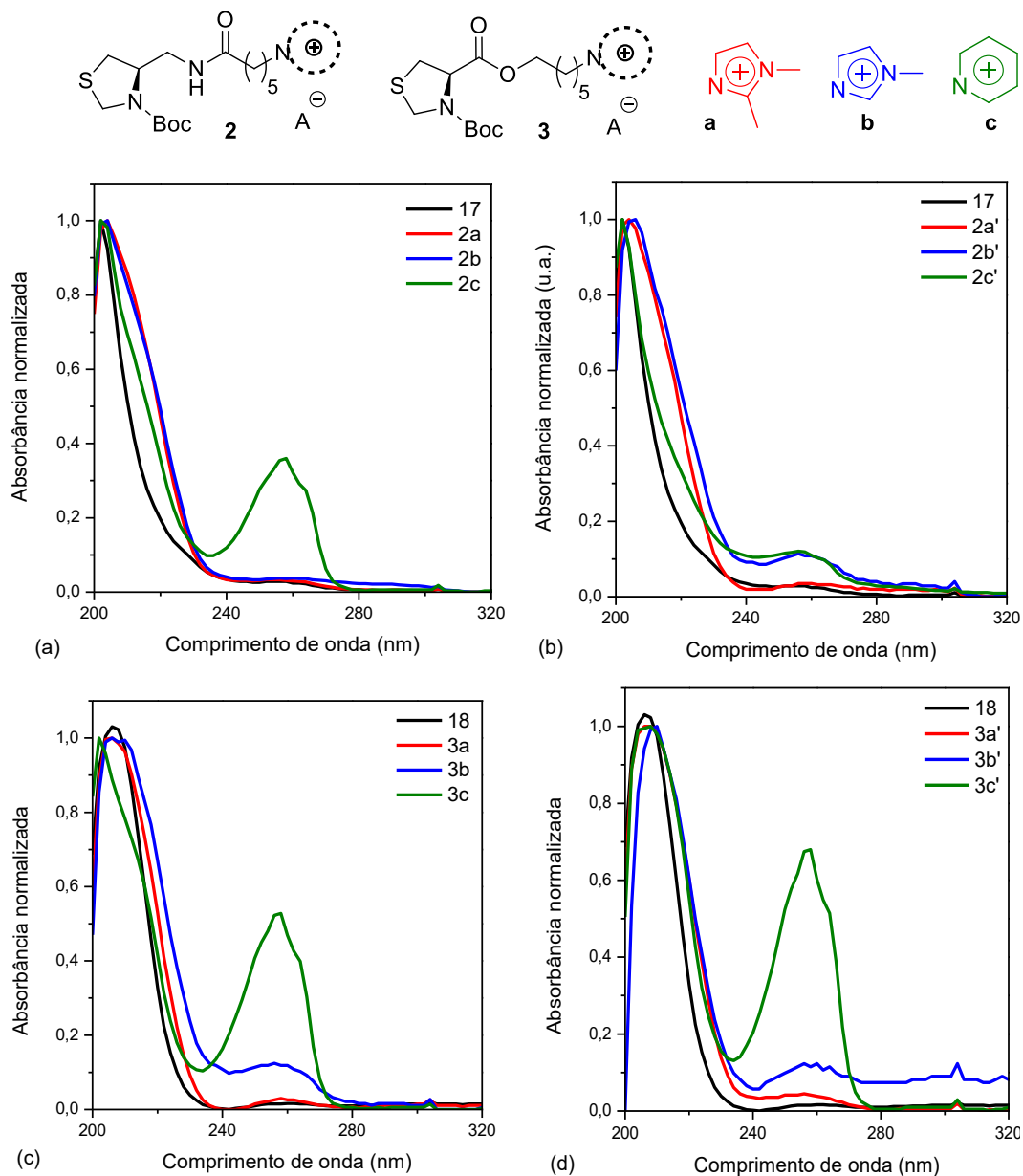


**Figura 28.** Estruturas dos compostos estudados através de espectroscopia de fluorescência e absorção UV-Vis.

Medidas de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência foram realizadas em concentrações na ordem de  $10^{-5}$  M. A Figura 29 mostra os espectros de absorção na região do UV-Vis. Em cada gráfico são comparadas as curvas para os compostos contendo o mesmo conector (amida ou éster *b*) e mesmo ânion (Br<sup>-</sup> ou <sup>-</sup>NTf<sub>2</sub>) e diferentes cátions. Assim, nesta proposta, avaliando os gráficos lado a lado comparamos a influência do ânion.

Os compostos **2a**, **2a'**, **2b**, **2b'**, **2c**, **2c'** e **3a**, **3a'**, **3b**, **3b'**, **3c**, **3c'** apresentam uma banda de absorção na faixa entre 204 - 209 nm. Essa banda pode ser atribuída a transições eletrônicas do tipo  $\pi$ - $\pi^*$  nos compostos que contém o anel piridínio (**2c**, **3c** e **3c'**). Entretanto, para os compostos contendo imidazólio, a literatura cita uma banda em 380 nm e neste estudo se observa uma banda em aproximadamente 270 nm. A banda de absorção localizada na região de menor energia, que parece ser mais intensa nos compostos com o cátion 1-metilimidazólio do que com 1,2-dimetilimidazólio, pode

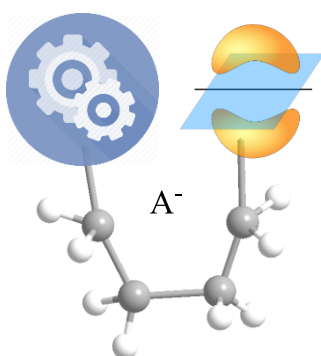
corresponder à associação das moléculas dos LI através de ligações de H de uma molécula com o C2 do anel, entre os átomos de N. A intensidade destas bandas é bastante baixa quando comparadas à estudos na literatura. No entanto, trabalhos já mencionados na revisão bibliográfica relataram a perda de intensidade dessa banda em concentrações abaixo de 0,004 M.



**Figura 29.** Espectros normalizados de absorção na região UV-Vis em etanol ( $10^{-5}$  M) dos compostos (a) 17, 2a, 2b, 2c; (b) 17, 2a', 2b', 2c'; (c) 18, 3a, 3b e 3c e (d) 18, 3a', 3b' e 3c'.

Estudos teóricos em andamento com compostos similares mostram resultados preliminares indicando que a conformação espacial mais estável das moléculas deve ser

no formato “U”, com o núcleo tiazolidínico e a porção catiônica próximos um ao outro e o ânion no centro da cavidade (Figura 30).<sup>1</sup> Essa conformação específica também pode ser responsável por esta banda, já que em LIs de segunda geração, como [C<sub>4</sub>Bmim][I], somente um ombro muito discreto aparece à direita da banda atribuída à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do imidazol. A origem da transição, no entanto, não pode ser claramente discutida com os dados obtidos até então, podendo ser (i) a formação de pares iônicos em proporções diferentes daquela formada em LIs mais simples, levando a uma transferência de carga entre o ânion e o cátion; (ii) a absorção de diferentes formas associadas das moléculas do LI, ou (iii) uma interferência do núcleo tiazolidínico na conjugação do anel.



**Figura 30.** Conformação estrutural sugerida por estudos teóricos, em forma de “U”.

Uma comparação entre os espectros apresentados na Figura 29 mostra que o ânion exerce influência significativa na absorção dos compostos contendo os cátions 1-metilimidazólio e piridínio. Para os compostos contendo o ânion <sup>-</sup>NTf<sub>2</sub>, ocorre um deslocamento hipercrômico da banda de menor energia. Os espectros dos compostos **17** e **18**, que não contêm cátions, também apresentam uma banda de absorção em 202 nm, com uma absorção pouco intensa na região de menor energia. Segundo estudos teóricos,<sup>63</sup> essa banda pode estar associada a um grupamento carbonila da porção tiazolidínica. Os coeficientes de absorção foram calculados e encontram-se na Tabela 2.

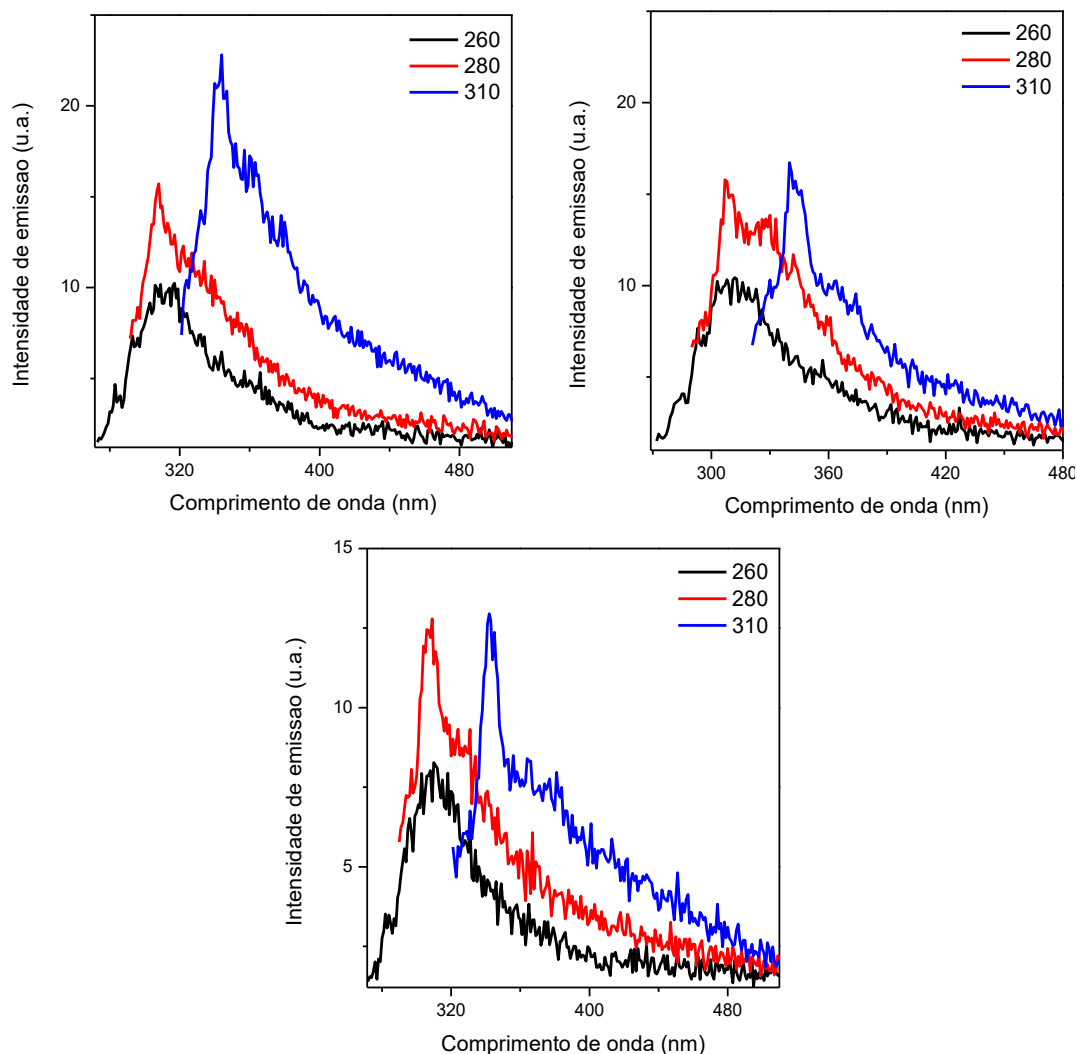
<sup>1</sup> Estudo teórico em andamento de autoria do grupo de pesquisa do professor pesquisador Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves – UFRGS.

**Tabela 2.** Dados espectroscópicos para os compostos **17**, **18** e **2a-3c'** em etanol, onde  $\epsilon$  é o coeficiente de absorvidade molar em UNIDADE,  $\lambda_{\text{abs}}$  é o comprimento de onda de absorção e  $\lambda_{\text{em}}$  é o comprimento de onda de emissão.

Composto	$\lambda_{\text{abs}}$ (1)	$\epsilon$ (1)	$\lambda_{\text{abs}}$ (2)	$\epsilon$ (2)	$\lambda_{\text{em}}$
17	202	5266,3	-	-	368
2 <sup>a</sup>	204	9092,1	-	-	364
2a'	204	7042,9	-	-	376
2b	204	7758,4	260	489	370
2b'	205	3874,7	259	263	367
2c	202	7591,9	257	2634	365
2c'	202	12979,3	257	1596	358
18	207	26591,1	-	-	372
3 <sup>a</sup>	206	6125,4	-	-	370
3a'	208	3667,0	-	-	369
3b	202	4138,8	256	263	370
3b'	208	2419,2	257	2898	369
3c	202	4667,6	257	2429	382
3c'	207	2301,2	257	131	369

Como o valor para os comprimentos de onda dos máximos de absorção da maioria dos compostos está na região do UV (~205 nm) e não foi possível realizar experimentos de emissão de fluorescência utilizando estes valores, tendo em vista que o equipamento disponível permite excitações acima de 220 nm. Assim, foram realizados experimentos com comprimentos de onda de excitação em 260, 280 e 310 nm. Os espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **3a** e **3c** são utilizados como exemplo para discussão e estão na Figura 31. Os espectros das outras moléculas se encontram nos anexos.

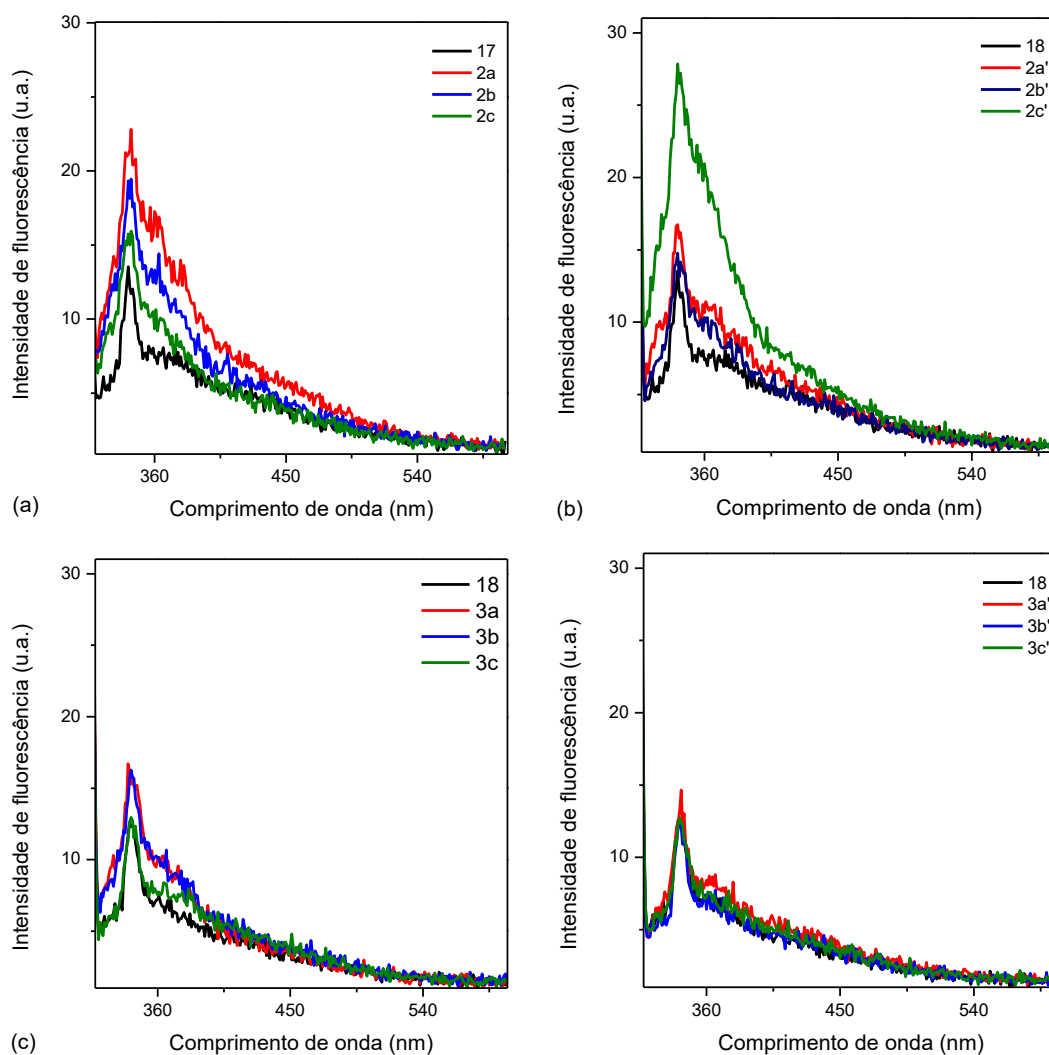
Pode-se observar em todos os espectros de emissão de fluorescência, uma banda majoritária, alargada e localizada na região de 300-480 nm, com a localização do máximo dependente do comprimento de onda de excitação. Este comportamento já foi observado em diferentes LIs e indica que estes compostos não obedecem a regra de Kasha.



**Figura 31.** Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a** (a), **3a** (b) e **3c** (c) em etanol ( $10^{-5}$  M) com  $\lambda_{ex} = 260, 280$  e  $310$  nm.

Assim como observado na literatura, a heterogeneidade causada pelas diferentes associações das moléculas pode ser responsável pelo efeito REES, ou mesmo a variação da posição dos ânions em relação aos cátions no meio.<sup>43,44</sup>

A maior intensidade, apesar da pequena diferença entre os comprimentos de onda analisados, foi utilizando 310 nm como comprimento de onda de excitação. Sendo assim, foram realizados novos experimentos de emissão de fluorescência para todos os compostos. Os espectros de emissão para os LIs contendo o grupo amida são mostrados na Figura 32a e b, enquanto que os compostos contendo o grupo éster *b* estão na Figura 32c e d.

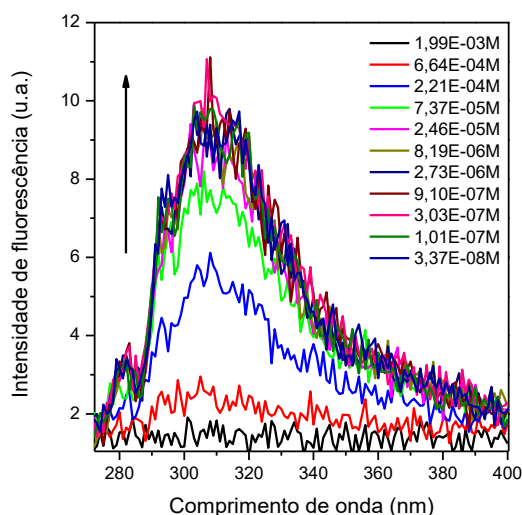


**Figura 32.** Espectros de emissão de fluorescência para os compostos **17**, **18** e **2a – 3c'**, em etanol ( $10^{-5}$  M), com  $\lambda_{ex}$  de 310 nm.

Pode-se observar que o composto **2c'** foi o que apresentou maior intensidade de fluorescência, seguido pelo composto **2a**. Cabe ressaltar que estes compostos também foram os que apresentaram maior coeficiente de absorvidade (Tabela 2), indicando que a intensidade de emissão pode estar relacionada com uma maior população de moléculas no estado excitado.

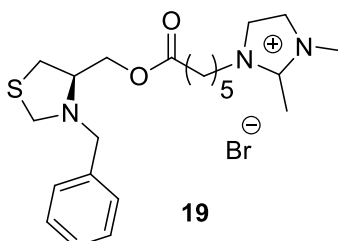
Como a maioria dos estudos fotofísicos relacionados a LIs são realizados em concentração acima da ordem de  $10^{-3}$  M ou em LIs puros, foi realizado um estudo do perfil de emissão do composto **3c** em função da concentração, ainda em etanol. O composto **3c** foi selecionado por apresentar duas bandas de absorção relativamente intensas. O espectro (Figura 33) mostra que conforme a concentração do LI aumenta em solução, menor a intensidade de fluorescência. Esse resultado confronta as observações

realizadas na literatura para líquidos iônicos da segunda geração, de que a formação de agregados levaria ao aparecimento de uma banda adicional na região de menor energia do espectro. Nesse caso, é possível que as espécies associadas de LI na solução desativem as transições que antes estavam ocorrendo. Utilizando a proposta de emissão via formação de estrutura do tipo “U”, acredita-se que uma maior concentração do LI em solução acaba dificultando a conformação espacial deste formato, fazendo com que a emissão fluorescência seja diminuída.



**Figura 33.** Medidas de emissão de fluorescência ( $\lambda_{ex}$ : 258 nm) em função da concentração do LI **3c** em solução em etanol.

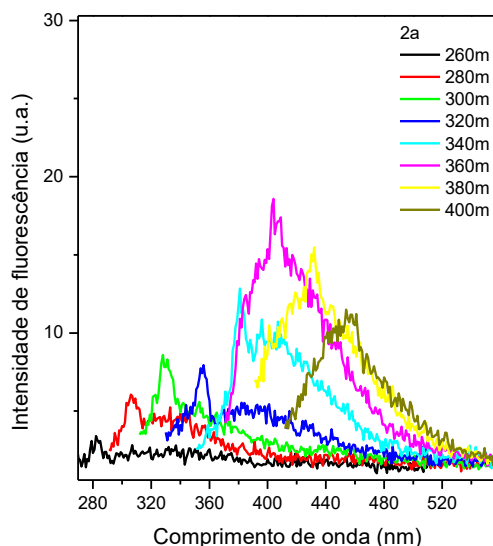
Em seguida, objetivando melhor entender o comportamento fotofísico destes compostos, foi realizado também o estudo dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** em um meio polar aprótico (acetonitrila). A concentração utilizada para as medidas foi de  $10^{-4}$  M. Entre os compostos selecionados pode-se checar a influência da porção quiral, do ânion, do cátion e, com o composto **19**, a influência do grupo Boc no perfil de absorção e de emissão dos compostos. O composto **19** foi sintetizado pelo mesmo grupo de pesquisa e tem sua estrutura mostrada na Figura 34.



**Figura 34.** Estrutura do composto **19**, sintetizado anteriormente pelo grupo do professor Paulo Schneider.<sup>58</sup>



Os espectros de absorção na região do UV-Vis em acetonitrila diferem daqueles obtidos em etanol. Nos espectros de emissão de fluorescência, novamente se observa uma dependência da localização do máximo de emissão com o comprimento de onda de excitação, com deslocamento das bandas para o vermelho conforme o  $\lambda_{\text{ex}}^{\text{max}}$  aumenta. A Figura 35 mostra o espectro do composto **2a**. Entretanto, diferentemente do observado em etanol, verifica-se que a maior intensidade de emissão de fluorescência ocorre com  $\lambda_{\text{ex}}$  entre 360 e 380 nm. Este resultado indica que ou diferentes estruturas são estabilizadas em etanol e em acetonitrila ou os dois solventes solvatam de forma diferenciada as mesmas espécies de Lis em solução. Os demais espectros relativos a este estudo encontram-se em anexo.

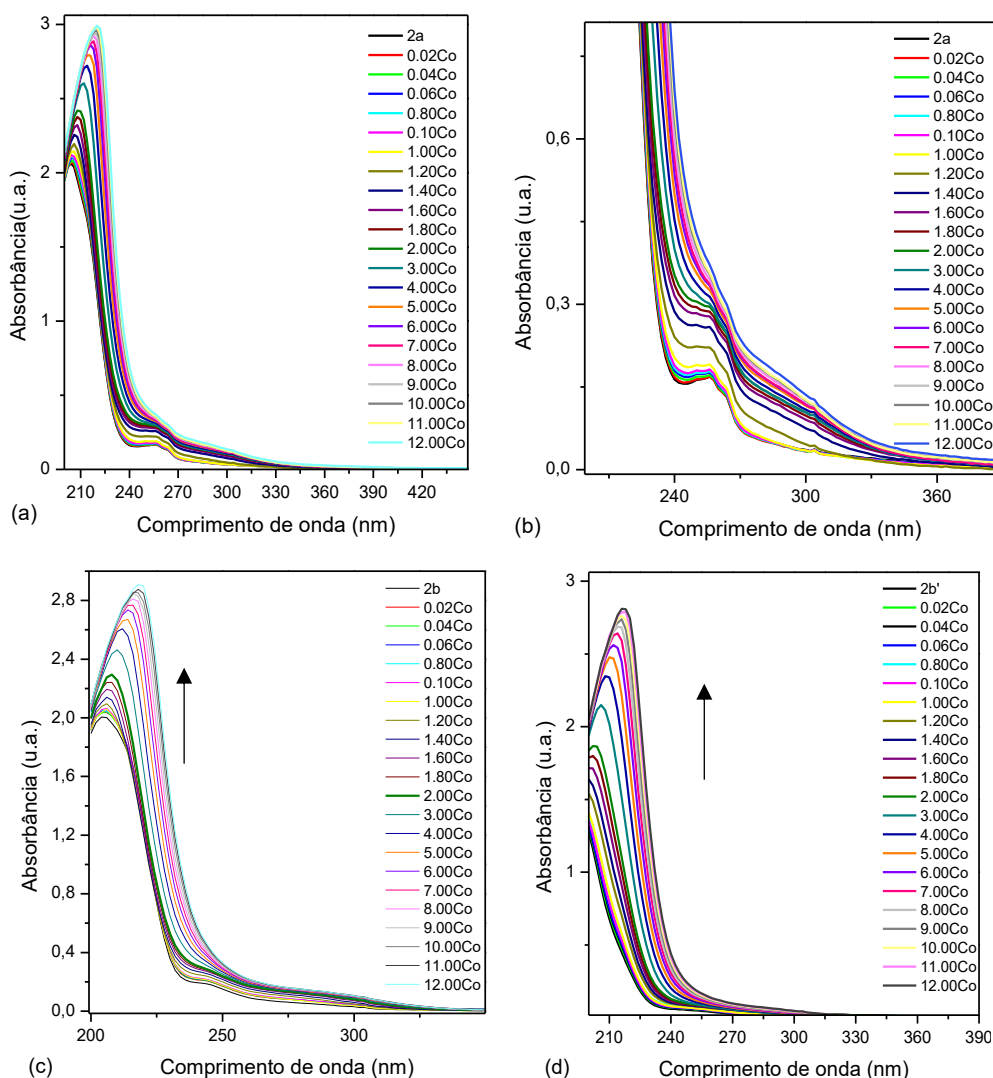


**Figura 35.** Espectro de emissão de fluorescência para o composto **2a** em acetonitrila ( $10^{-4}$  M) obtido em diferentes comprimentos de onda de excitação.

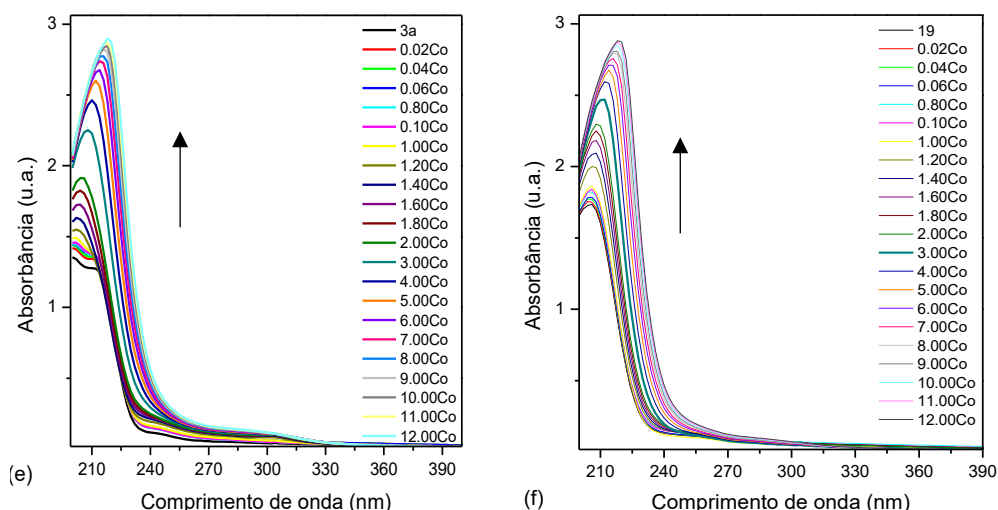
Com estas informações em mãos, foram realizados testes quantitativos destes compostos na presença de diferentes metais em solução a fim de verificar a possível formação de complexos com os LIs e conseqüentemente utiliza-los como sensores ópticos em solução. Os metais testados foram Ag(I), Li(I), Zn(II), Cd(II), Cu(II), Co(II) e Fe(III). Todos os compostos utilizados apresentavam o grupo nitrato como contração e foram realizados em acetonitrila. Os experimentos qualitativos foram feitos sob adição de excesso de equivalentes do metal e o comprimento de onda de excitação utilizado foi 360 nm. Por fim, foram feitos experimentos de titulação acompanhados de medidas de absorvância e de emissão de fluorescência para os compostos que apresentaram alterações

significativas dos espectros nos testes iniciais. Este estudo preliminar indicou os cátions Co(II), Cu(II), Zn(II) e Ag(I) como melhores analitos para aprofundar a investigação.

A Figura 36 mostra os espectros de absorção dos compostos selecionados titulados com Co(II). Para o composto **2a**, à medida que a concentração do metal aumenta, o máximo de absorção da banda em 204 nm sofre deslocamento batocrômico (Figura 36a). No entanto, esse comportamento é observado para estequiometrias de Co(II): LI a partir de 1:1. Já a banda de menor intensidade, situada em 257 nm, tende a ficar menos definida conforme a intensidade de absorção nesta região aumenta (Figura 36b). Nas Figuras 36c a 36f observa-se que para os demais compostos o comportamento frente ao Co(II) é bastante similar, indicando não existir influência das estruturas dos sensores utilizados.



(figura continua na página seguinte)



**Figura 36.** Espectros de absorvância da titulação de soluções ( $10^{-4}\text{M}$ ) dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** com  $\text{Co(II)}$ , em acetonitrila.

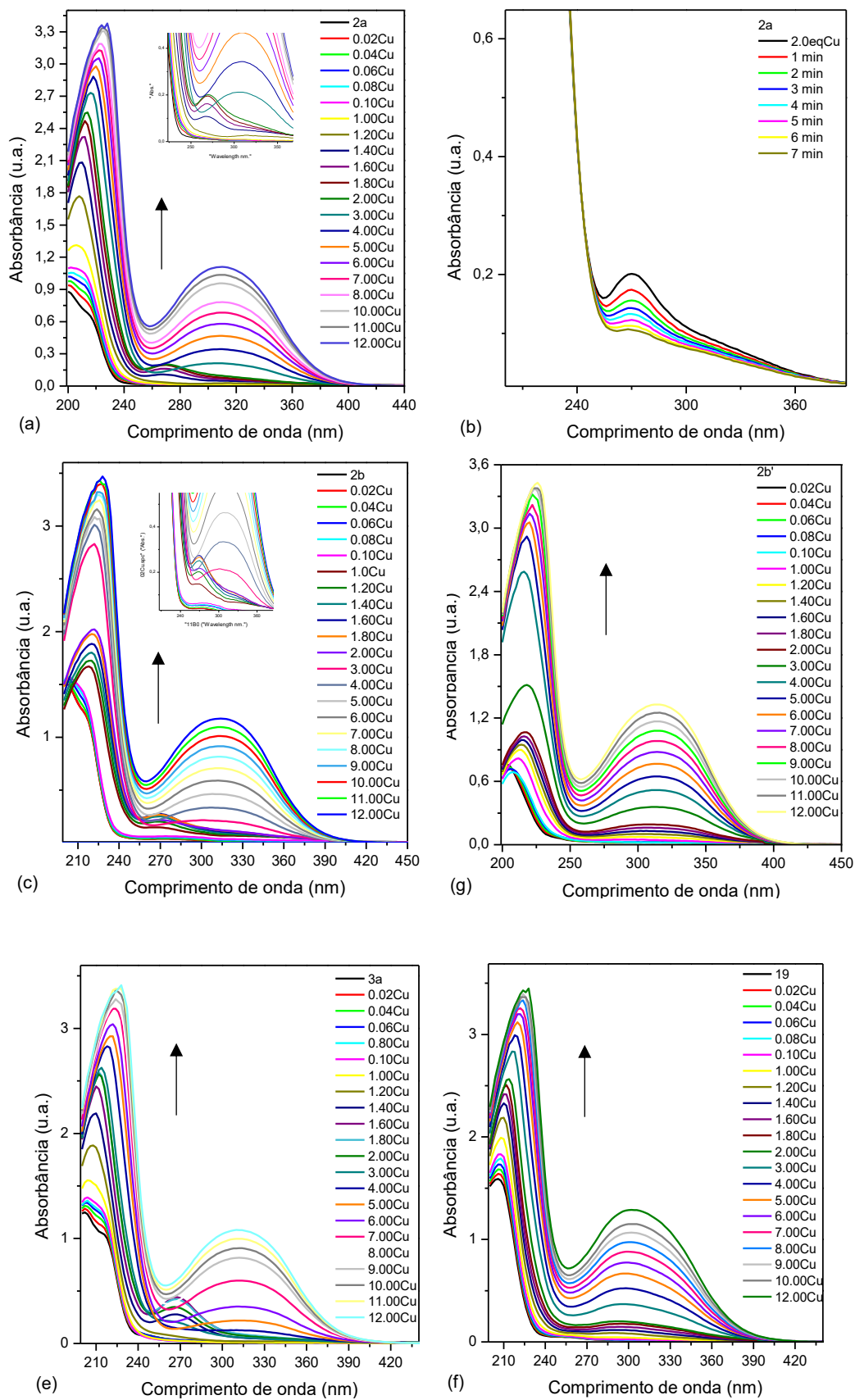
A titulação dos compostos com  $\text{Zn(II)}$  mostra espectros de absorção com o mesmo perfil da titulação com  $\text{Co(II)}$  (anexo). A titulação com  $\text{Cu(II)}$ , no entanto, apresentou alterações mais interessantes nos espectros de absorção dos compostos estudados. Para o composto **2a** (Figura 37 a e b), a adição do  $\text{Cu(II)}$ , acima de 1,0 equivalente, levou ao deslocamento batocrômico da banda com máximo de absorção em 204 nm. Entre 1,4 e 2,0 equivalentes do cátion, houve o aparecimento de uma banda com máximo de absorção em 270 nm. No entanto, foram realizadas medidas a cada 1 minuto após a adição de 2 equivalentes de  $\text{Cu(II)}$  e verificou-se que a banda tende a diminuir sua intensidade com o tempo, até desaparecer (Figura 37c). Acima desta concentração, esta banda não é mais observada e outra, com máximo localizado em 308 nm, pode ser observada. Esta possui valor de coeficiente de absorvidade molar na ordem  $10^4$ , valor este correspondente à faixa de coeficiente de absorvidade molar de bandas de transferência de carga, que neste caso, pode ocorrer do metal para o anel catiônico, se a energia dos orbitais HOMO e LUMO forem favoráveis. Para atribuir a banda com maior precisão, seria necessário um estudo teórico que estimasse esta possibilidade. Adicionalmente, esta banda aumenta sua intensidade com o aumento da concentração do cátion, até 12 equivalentes, o máximo adicionado no experimento.

Para o composto **2b** (Figura 37c), as mudanças no espectro são mais abruptas. O deslocamento batocrômico da banda em 204 nm ocorre significativamente entre as diferentes faixas de concentração do metal. Até 0,10 equivalente, quase não há alterações. Porém, quando 1,0 equivalente é adicionado, há um deslocamento para 218 nm e esse se

altera pouco até a adição de 3 equivalentes, quando se observa um deslocamento para 221 nm. Ainda, na presença de 1,0 a 2,0 equivalentes de Cu(II), a banda em 270 nm aumenta de intensidade com o aumento da concentração do cátion; e só a partir de 2,0 equivalentes que esta banda desaparece e a banda de menor energia (310 nm, neste caso) surge.

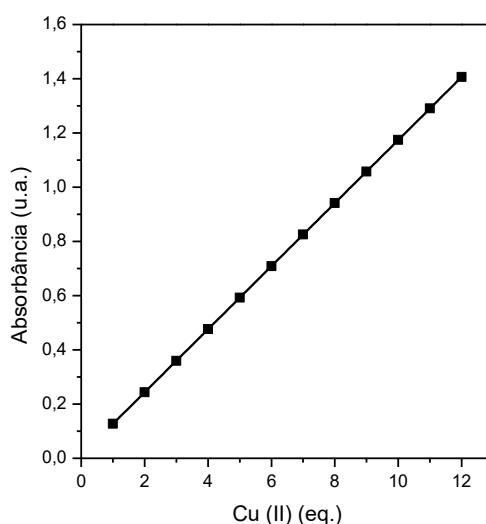
Na titulação fotométrica do composto **2b'**, a banda de absorção com máximo localizado em 207 nm sofre deslocamento batocrômico a partir da adição de 1,0 equivalente de Cu(II), seguindo o mesmo comportamento observado para o composto **2b**. No entanto, a banda localizada em 270 nm não aparece, enquanto uma banda com máximo de absorção em 315 nm pode ser vista a partir de 1,0 equivalente de Cu(II) (Figura 37d). A alteração espectral na presença de menor concentração de Cu(II) em solução pode ser devida à diferença do contraion do LI. Neste caso, o LI **2b'** contém o ânion  $\text{NTf}_2$  em sua estrutura, que pode estar tornando mais fácil a aproximação do cátion Cu(II) ao anel catiônico.

No espectro de absorção do composto **3a** (Figura 37e) uma banda localizada em 265 nm pode ser observada com a adição de 1,4 equivalentes de Cu(II), sofrendo efeito hiperacrômico bastante intenso com a adição de 1,6 equivalentes e, então, apresentando efeito hipocrômico após a adição de 1,8 a 3,0 equivalentes, quando desaparece totalmente. Ainda, uma banda com máximo de absorção localizado em 313 nm aparece a partir de 4,0 equivalentes de Cu(II) adicionados, e aumenta sua intensidade com o aumento da concentração do cátion. O composto **19** apresenta comportamento semelhante ao **3a** (Figura 37f), porém, a banda que surge a partir de 1,0 equivalente de Cu(II) tem máximo de absorção localizado em 290 nm, apresentando leve deslocamento batocrômico até 303 nm, também aumentando sua intensidade conforme a concentração do cátion aumenta em solução. O composto **19** possui um substituinte benzila ligado ao átomo de N do anel tiazolidínico e permite supor que o grupamento Boc não influencia nos processos de absorção e emissão, já que os perfis espectrais de compostos que o possuem são similares a este.



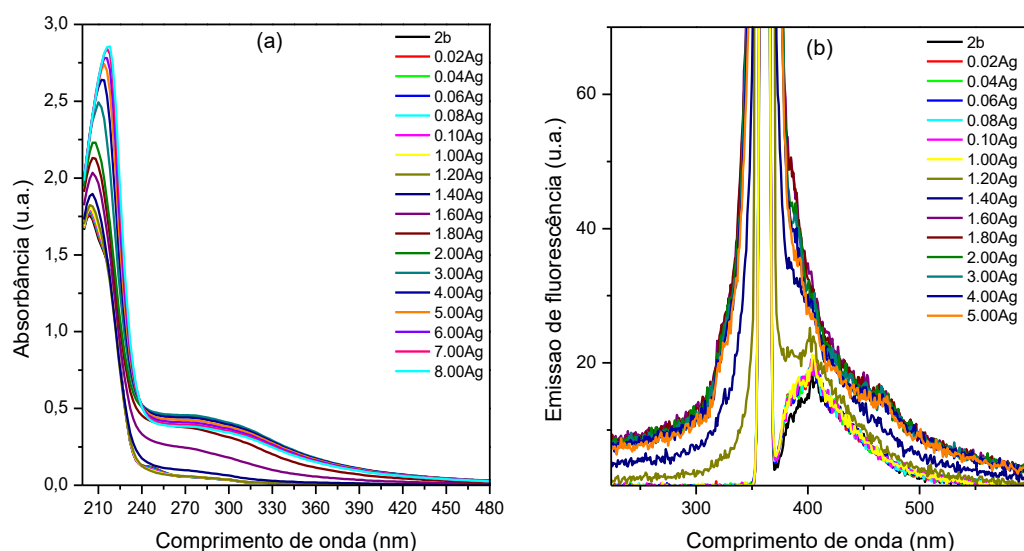
**Figura 37.** Espectros de absorvância da titulação de soluções ( $10^{-4}$  M) compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** com Cu(II), em acetonitrila.

Em uma determinada faixa de concentração, os cinco compostos testados respondem linearmente à adição de Cu(II). A título de exemplo, a Figura 38 ilustra o gráfico da intensidade de absorbância com a concentração de Cu(II) em solução do LI **2b'**. Para este composto, a faixa de adição de 1 a 12 equivalentes de Cu(II) em relação ao LI sustenta uma relação linear com a absorção, podendo ser utilizado para identificar e quantificar o mesmo nesta faixa de concentração.



**Figura 38.** Curva do máximo de absorbância em função da adição de Cu(II) na solução do composto **2b'** ( $10^{-4}$  M) em acetonitrila.

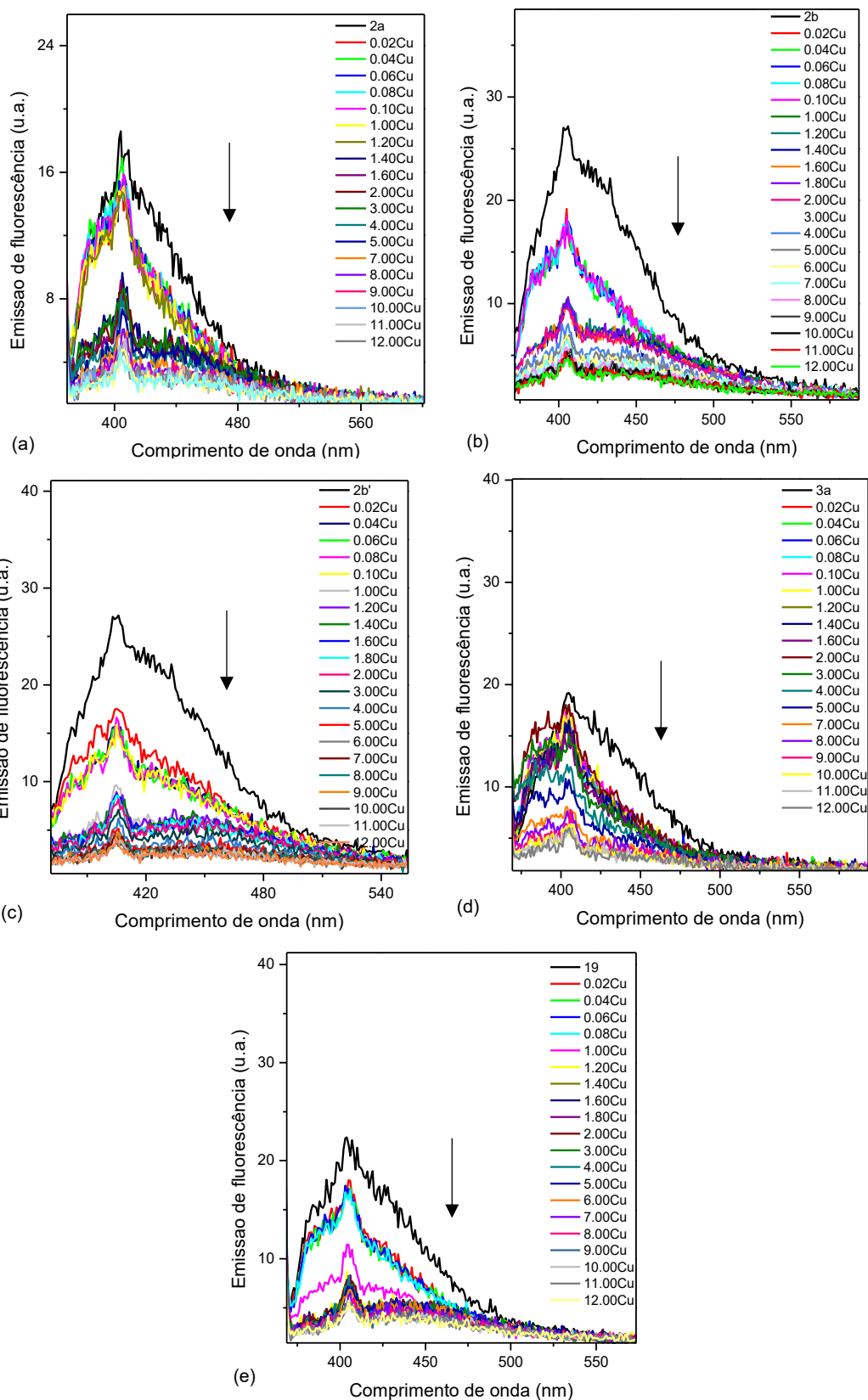
A titulação com o cátion Ag(I) também foi realizada. No entanto, notou-se que a solução de LI em acetonitrila começa a turvar com a adição do cátion. Na Figura 39 são mostrados os espectros de absorção e emissão de fluorescência da titulação feita com Ag(I) para o composto **2b**. É possível observar que embora as curvas de absorção apresentem-se com linha de base relativamente baixa, no espectro de emissão de fluorescência pode se observar claramente um alargamento do sinal referente ao espalhamento de luz do comprimento de onda de excitação utilizado, referente a maior turbidez da solução.



**Figura 39.** Espectros de absorção de (a) e espectro de emissão de fluorescência (b) da titulação do composto **2b** ( $10^{-4}$ M) com Ag (I), em acetonitrila,

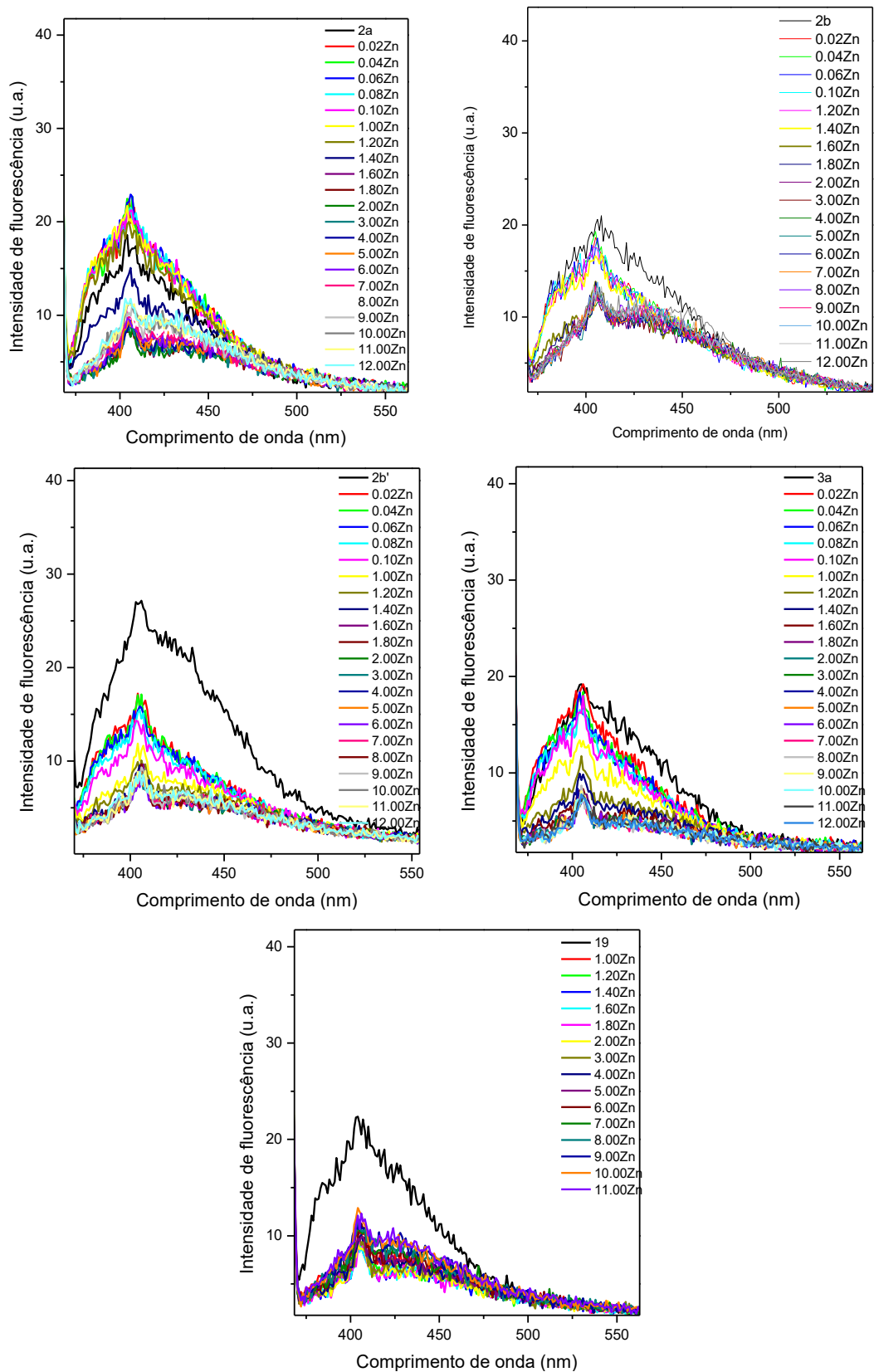
Dessa forma, todos os LIs testados frente a estes cátions metálicos mostraram potencial aplicação como sensores quantitativos para Cu(II), já que este é o único cátion que modificou o perfil dos espectros de absorção com o aparecimento de uma banda adicional com máximo de absorção em aproximadamente 310 nm.

Todas as titulações fotométricas também foram acompanhadas de medidas de emissão de fluorescência. A Figura 40 mostra os resultados obtidos na titulação dos compostos estudados com Cu(II). Todos apresentaram uma diminuição na intensidade de fluorescência com o aumento da concentração de Cu(II). No entanto, apesar de haver alteração no perfil espectral, a relação concentração e emissão de fluorescência não é linear em toda a faixa de concentração estudada, não podendo ser utilizada na quantificação dos cátions metálicos. O mesmo ocorre para as titulações com Zn(II) e Co (II), como observado nas Figuras 41 e 42.

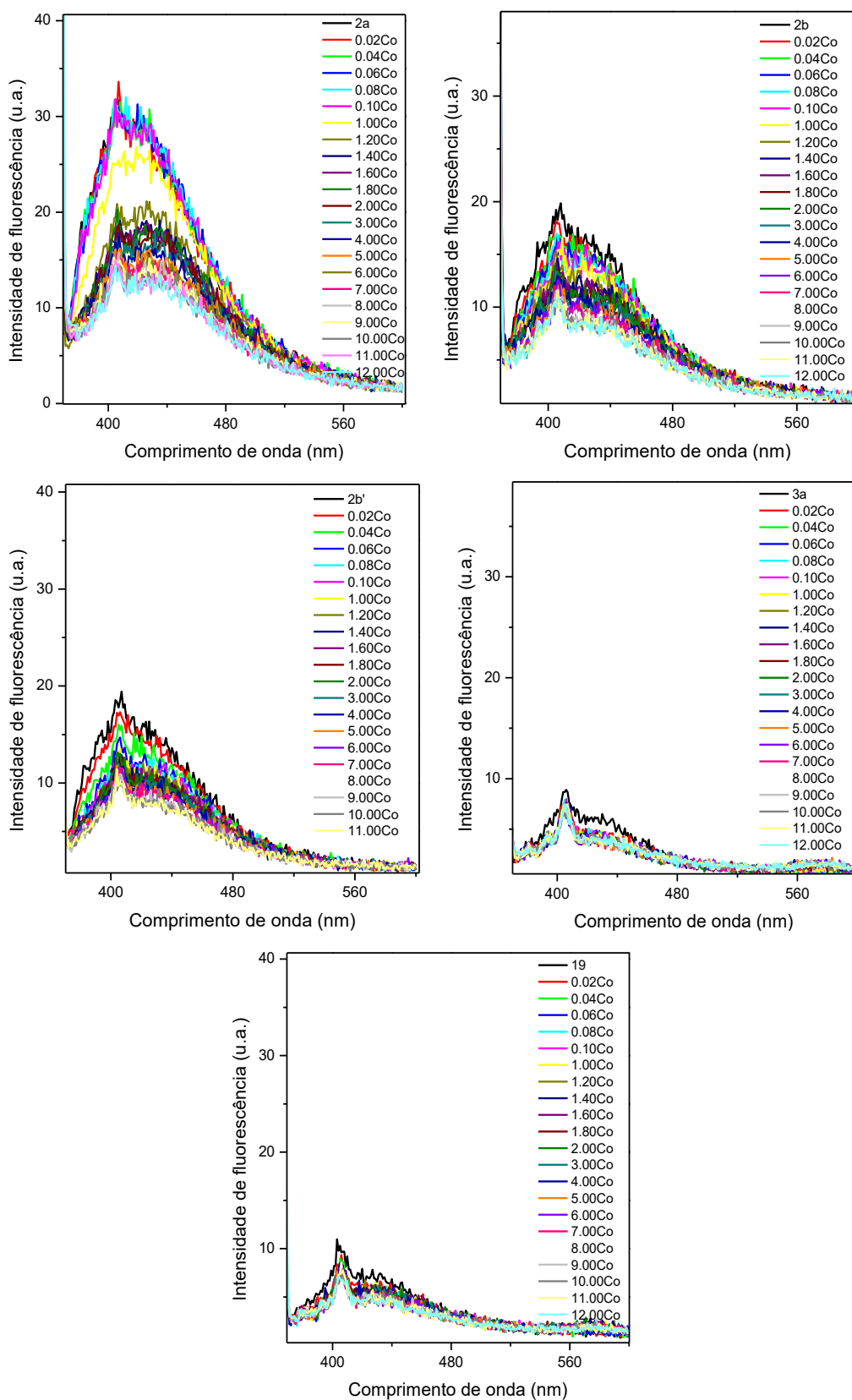


**Figura 40.** Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** em acetonitrila ( $10^{-4}$  M) ( $\lambda_{\text{ex}} = 360\text{nm}$ ), titulados com Cu(II).



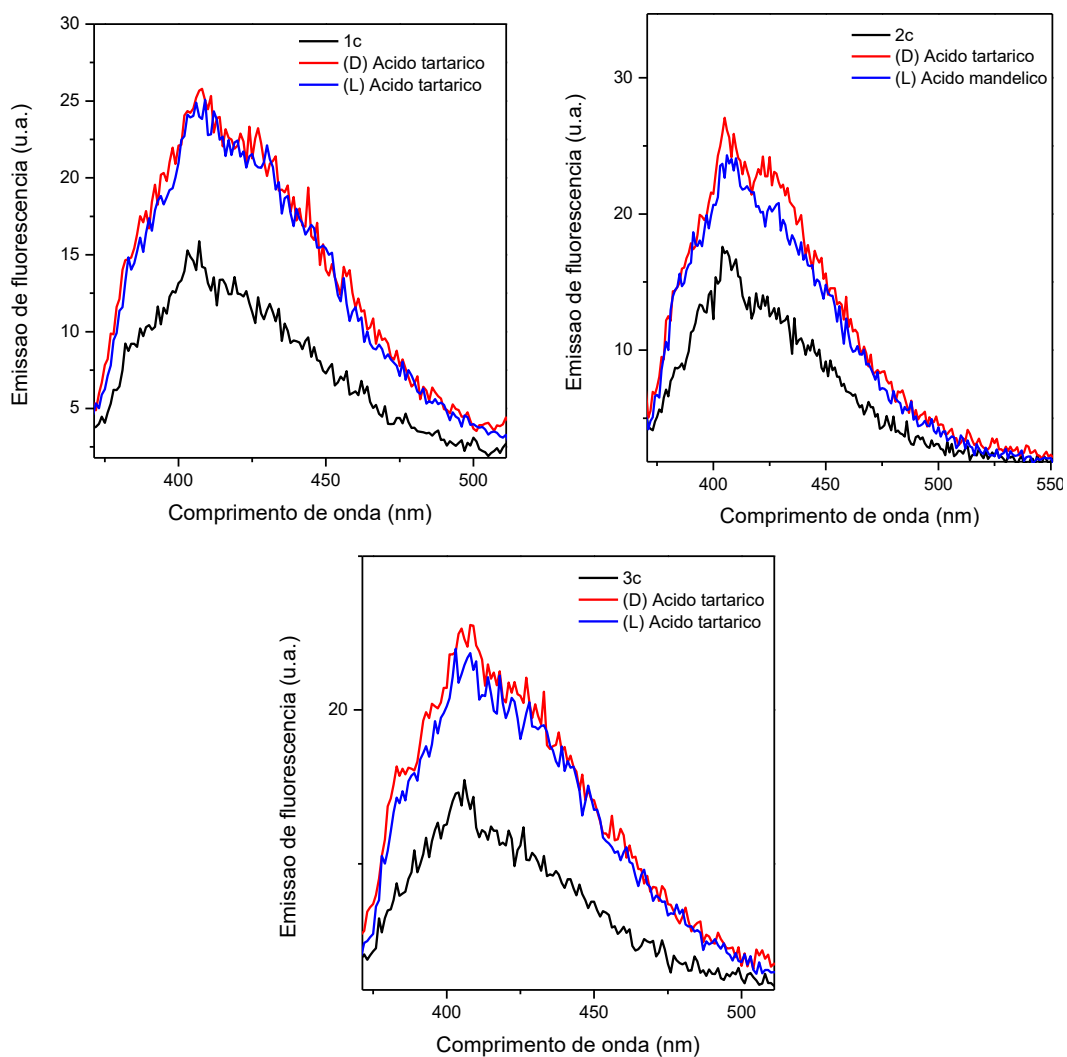


**Figura 41.** Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** em acetonitrila ( $10^{-4}\text{ M}$ ), com  $\lambda_{ex} = 360\text{ nm}$ , titulados com Zn(II).



**Figura 42.** Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** em acetonitrila (10<sup>-4</sup> M), com  $\lambda_{\text{ex}} = 360\text{nm}$ , titulados com Co(II).

Ao trabalhar com LI quirais, é possível ainda testar o potencial dos LIs sintetizados na diferenciação de pares de enantiômeros em solução, por alguma interação específica ou geométrica entre analito e sensor. Para isso, foram realizados testes para os compostos **1c**, **2c** e **3c**, frente aos pares de enantiômeros das moléculas de arabinose (D e L), ácido tartárico (L e D) e ácido mandélico (R e S). A Figura 43 ilustra a modificação no espectro de emissão de fluorescência que ocorre entre os compostos **1c**, **2c** e **3c** e os enantiômeros do ácido tartárico. A adição de um enantiômero à solução do LI causa uma atenuação da intensidade de fluorescência da molécula, porém, essa interação ocorre tanto para o enantiômero L como para o D. Esse resultado se repete para todos os LIs e enantiômeros testados. Assim, não é possível utilizar estes compostos para resolução destes enantiômeros através de medidas de emissão de fluorescência. O mesmo comportamento foi observado para os outros compostos testados (ver gráficos em Anexo).



**Figura 43.** Espectros de emissão de fluorescência de soluções ( $10^{-4}$  M) dos compostos **1b**, **2c** e **3c** puros e na presença dos enantiômeros L e D do ácido tartárico, em acetonitrila.

## 5 Conclusões e considerações finais

Ao todo, neste trabalho foram sintetizadas dezoito moléculas inéditas. A estratégia utilizada foi a síntese linear e os rendimentos foram de ótimos a moderados. A confirmação das estruturas obtidas foi possível através de técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, infravermelho e de massas de alta resolução. As etapas empregadas na síntese permitem outras modificações, como no número de carbonos da cadeia espaçadora que, quando maior, poderia favorecer a conformação dos compostos em “U” ou mesmo a agregação das moléculas levando a formação de micelas. Adicionalmente, outros contra-íons e porções catiônicas podem ser empregados.

A caracterização fotofísica dos compostos agregou informações sobre a estrutura supramolecular dos mesmos, concordando com dados já apresentados na literatura. Entretanto, para maior clareza do comportamento dos compostos sintetizados em solução, é necessário o aprofundamento dos estudos fotofísicos e a utilização de outras técnicas experimentais e teóricas.

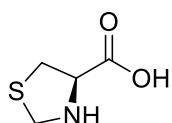
Ainda, os compostos foram empregados como sensores em solução para Cu(II) de forma seletiva e quantitativa. Foi possível identificar uma nova banda na presença do cátion metálico, que tem seu máximo de absorção intensificado com o aumento da concentração deste. A banda pode estar associada à formação de um complexo LI-cátion, havendo possivelmente uma transferência de carga. Cabe salientar que esta é a primeira vez em que um LI quirais é empregado como sensor óptico sem auxílio de um aditivo fluorescente.

Por fim, a utilização dos LIs para reconhecimento enantiomérico não se mostrou efetivo para os enantiômeros testados devido à interação semelhante entre os compostos e os pares de enantiômeros, porém, sinalizaram alguma interação com os analitos.

## 6. Procedimentos Experimentais

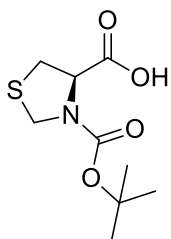
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HSQC foram obtidos em espectrômetros Bruker BioSpin GmbH 400, Varian VNMR5 500 e Varian VNMR5 400. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão descritos em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , em relação ao  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ . Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: singlete, sl: singlete largo, d: duplete, dd: duplo duplete, ddd: duplo duplo duplete, t: triplo, td: triplo duplete, q: quarteto, qn: quintuplete e m: multiplete), a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa. As medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Jasco P-2000, com as concentrações das amostras especificadas entre parênteses, em  $\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$ . Os espectros de massas de alta resolução (HRMS em inglês – high resolution mass spectrometry) foram obtidos com ionização por *electrospray* (ESI) em um espectrômetro Micromass Q-ToF micro. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh). Os espectros no infravermelho por transformada de Fourier foram obtidos no espectrofotômetro Bruker Alpha P, no modo ATR utilizando um cristal de diamante. O reagente cloreto de tosila foi purificado antes de sua utilização. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

### 6.1 Ácido (S)-tiazolidina-4-carboxílico (6)



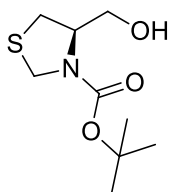
Em um balão monotubulado, foram adicionados cloridrato de L-cisteína (16g, 95mmol), água destilada (10 mL) e solução de formaldeído 37% (11 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Após, foram adicionados álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com álcool etílico. Foi obtido um sólido branco sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 80 %. P. F. = 180 °C (decomposição). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,19 (d,  $J = 8,9$ , 1H); 4,00 (d,  $J = 8,9$ , 1H); 3,81 (t,  $J = 6,8$ , 1H); 3,05 (dd,  $J = 7,1$  e 10,1, 1H); 2,79 (dd,  $J = 6,6$  e 10,1, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 173,4; 66,0; 55,0; 37,1.

## 6.2 Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxilcarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (7)



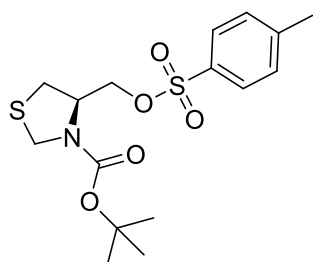
A uma solução do composto **6** (10,8g, 81 mmol) em dioxano (162 mL), água destilada (81 mL) e solução aquosa de NaOH 1 mol L<sup>-1</sup> (81 mL), em balão monotubulado, a 0°C, foi adicionado Boc<sub>2</sub>O (19,42g, 89mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 h, à temperatura ambiente. Em seguida, foi concentrada sob vácuo, resfriada a 0°C, diluída em AcOEt (80 mL) e acidificada com solução aquosa de KHSO<sub>4</sub> 1 mol L<sup>-1</sup> até pH 2-3. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x 60mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido como um sólido branco, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 90%. P.F.: 130 – 132°C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros) δ: 7,90-7,37 (m, 1H); 4,92-4,35 (m, 3H); 3,42-3,20 (2H); 1,48 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros) δ: 176.13, 174.58, 154.12, 153.04, 82.08, 81.73, 61.40, 49.00, 48.47, 34.47, 32.93, 28.28.

## 6.3 (*R*)-*tert*-butil-4-(hidroximetil)tiazolidina-3-carboxilato (8)



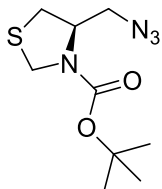
Em balão monotubulado, equipado com funil de adição, sob atmosfera inerte, foram adicionados THF seco (40 mL). O sistema foi resfriado a 0°C e a ele foi adicionado o composto **7** (4,66g; 20 mmol), permanecendo sob agitação por 10 minutos ou até completa solubilização. Através do funil de adição, foi adicionado, gota-a-gota, o BMS (borano-dimetil sulfeto) [20,0mL (solução 2M em THF); 40 mmol]. A mistura reacional foi mantida a 0°C por 5 h e, então, levada a temperatura ambiente, ficando sob agitação por 24 h. Após o término deste período, o sistema foi resfriado a 0°C novamente. Foi adicionado água destilada lentamente e realizadas extrações com AcOEt (3 x 20mL). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com soluções saturadas de NaCl (2 x 20mL), NaHCO<sub>3</sub> (3x 20mL), com água destilada (2x) e com solução saturada de NaCl novamente (2 x 20mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro translúcido. Rendimento: 91%. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,66-4,54 (m, 1H); 4,41-4,29 (m, 1H); 4,26 (d, *J* = 7,2); 3,76-3,65 (m, 2H); 3,14 (dd, *J* = 9,6 e 5,2, 1H); 3,00-2,85 (m, 1H); 1,48 (s, 9H).

#### 6.4 (R)-tert-butil 4-((tosiloxi)metil)tiazolidina-3-carboxilato (9)



Em balão monotubulado foram adicionados piridina (12,5 mL) e o composto **8** (2,77 g, 12,62 mmol). O sistema foi resfriado a 0°C e o cloreto de tosila foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 24 h a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi novamente resfriada a 0°C e éter etílico foi adicionado (100 mL). A mistura foi lavada com solução de HCl 10% (3 x 40 mL), soluções saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 40 mL) e NaCl (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi rota-evaporado. A purificação do produto foi realizada através de cromatografia em coluna utilizando com eluente uma mistura de AcOEt:hexano 10:90. O produto foi obtido na forma de óleo transparente. Rendimento: 92%. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,31 (d, *J* = 8,0, 2H); 4,48-4,26 (m, 2H); 4,11 (d, *J* = 9,2, 1H); 4,08-3,90 (m, 2H); 3,12-3,98 (m, 1H); 2,88 (dd, *J* = 2,0 e 8,0, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,38 (s, 9H), RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156,83; 138,77; 130,91, 118,47, 115,78; 113,69; 67,03; 53,56; 46,13; 43,70; 34,46; 14,02; 7,42.

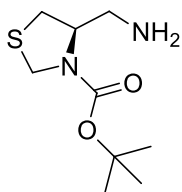
#### 6.5 (R)-tert-butila 4(azidometil)tiazolidina-3-carboxilato (10)



A um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, o composto **9** (3,54g, 9,47mmol) foi dissolvido em DMSO seco (10mL), seguido pela adição de azida de sódio (3,70g, 56,87mmol). A mistura reacional foi aquecida e mantida a 70°C por 24h, sob agitação, e então, resfriada a temperatura ambiente. Éter etílico foi adicionado (80mL), seguido de água destilada (100mL). Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 75mL) e solução saturada de NaCl (3 x 50mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido na forma de óleo incolor de alta viscosidade, mantido sob refrigeração, e foi utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 81%. I.V (cm<sup>-1</sup>): 2097 (-N=N=N<sup>-</sup>), 1698 (C=O). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64-4,51 (m, 1H); 4,44-4,29 (m, 1H); 4,26 (d, *J* = 7,6, 1H); 3,55-3,73 (m, 2H); 3,20-3,09 (m, 1H); 2,98-2,92 (m, 1H); 1,49 (s, H), RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153,16; 81,16; 58,92; 52,20; 51,33; 48,68; 28,34.



## 6.6 (R)-4(aminometil)tiiazolidina-3-carboxilato (11)

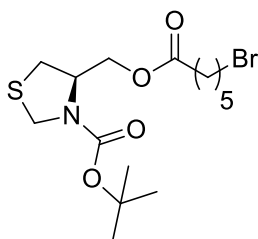


A um balão bitubulado, flambado, sob atmosfera inerte, equipado com condensador, foram adicionados THF seco (35 mL), o composto **10** (1,05g, 5,27 mmol) e trifenilfosfina (2,24g, 8,55 mmol). Por último, água destilada (0,16 mL, 8,97 mmol) foi adicionada a mistura. O sistema foi aquecido e mantido sob refluxo por 3 h. Ao final do período, o sistema foi evaporado e a mistura foi solubilizada em éter etílico e resfriada a 0° C. O pH foi ajustado a 2,0 com solução de HCl 1 mol<sup>-1</sup>. As fases foram separadas e a fase aquosa teve seu pH ajustado para 13 com solução de NaOH 2 mol<sup>-1</sup>. A fase aquosa foi, então, extraída com DCM (6 x 15mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido na forma de óleo viscoso transparente, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 71%. I.V (cm<sup>-1</sup>): 3369 e 3526 (NH<sub>2</sub>), 1691 (C=O). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,79-4,56 (m, 1H); 4,45-4,24 (m, 1H); 4,21 (d, *J* = 7,6, 1H); 3,12 (dd, *J* = 5,2 e 10,4); 2,94-2,85 (m, 2H); 2,80 (dd, *J* = 5,6 e 10,0, 1H); 1,49 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 80,66; 62,11; 44,09; 28,39.

## 6.7 Procedimento geral para obtenção dos compostos 16, 17 e 18

Em um tubo do tipo Schlenk, flambado e sob atmosfera inerte, foi adicionado o ácido correspondente, DCM seco, EDCI e DMAP. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 min. Passado este período, o álcool **8** ou a amina **9** correspondentes foram adicionados. À temperatura ambiente e sob agitação, o tempo reacional foi de 24 horas. Após, foi adicionado DCM. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi evaporado por rota-evaporação. Para os três produtos foi feita purificação em coluna cromatográfica conforme indicado em cada caso.

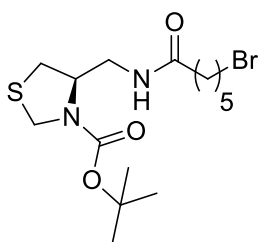
### 6.7.1 (4R)-((6-bromohexanoil)oximetil)tiiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (**16**)



Reagentes e quantidades utilizadas: ácido 6-bromo-hexanoico (1,170 g, 5,00 mmol), DCM seco (10 mL), EDCI (0,988 g; 5,00 mmol), DMAP (catalítico) e o álcool **8** (1,096 g; 5,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de AcOEt:hexano 10:90 como eluente, obtendo-se um óleo translúcido. Rendimento: 86 %.  $[\alpha]_D^{20} = -44$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,72-4,53 (m, 2H); 4,31-4,26 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H); 4,19-4,05 (m, 1H), 3,43 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,16 (dd, *J* = 6,4 e 11,6, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,36 (t, *J* = 7,6, 2H); 1,90 (quint, *J* = 8,2, 2H), 1,68 (quint, *J* = 7,6, 2H), 1,54-1,45 (m, 11H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,96; 153,24; 81,02; 63,09; 57,89; 48,12; 44,75; 33,90; 33,47; 32,35; 28,35; 27,63; 23,99. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 395,0766; encontrado = 396,0739.

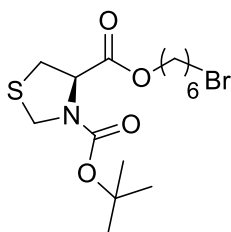
#### 6.7.2 (4*R*)-((6-bromohexanamido)metil)thiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butila (**17**)



Reagentes e quantidades utilizadas: ácido 6-bromohexanoico, (0,43 g, 2,2 mmol), DCM seco (6 mL), EDCI (0,484 g; 2,2 mmol), DMAP (catalítico) e a amina **11** (0,37 g; 2,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de AcOEt:hexano 40:60 como eluente, seguido de

lavagem com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, obtendo-se um óleo amarelo translúcido. Rendimento: 50 %.  $[\alpha]_D^{20} = -89$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,56 (d, *J* = 9,2, 1H) δ = 4,41-4,32 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,6, 1H), 3,39 (dd, *J* = 5,6 e 6,4, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,8, 2H), 3,08 (dd, *J* = 6,8 e 11,6 1H), 2,73 (dd, *J* = 3,2 e 11,6, 1H), 2,11 (t, *J* = 7,6, 2H); 1,81 (quint, *J* = 7,6, 2H), 1,59 (quint, *J* = 7,6, 2H), 1,45-1,36 (m, 11H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,92; 154,51; 81,20; 59,00; 48,35; 44,62; 36,32; 33,91; 33,27; 32,40; 28,30; 27,75; 26,48; 24,61.

#### 6.7.3 (4*R*)-(6-bromohexil)thiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-*tert*-butila (**18**)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **7**, (0,466 g, 2,00 mmol), DCM seco (10 mL), EDCI (0,399 g; 2,00 mmol), DMAP (catalítico) e o 6-bromo-1-hexanol (0,362 g; 2,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de AcOEt:hexano 10:90 como eluente, obtendo-se um óleo amarelo translúcido. Rendimento: 46 %.  $[\alpha]_D^{20} = -70$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confômeros) δ: [4,91-4,84 (m) e 4,71-4,65 (m), 1H]; [4,65-4,61 (m), 4,60-4,54 (m), 4,50-4,44 (m) e 4,44-4,37 (m), 2H]; 4,22-4,09 (m, 2H); 3,41 (t, *J* = 6,4, 2H); 3,36-3,23 (m, 1H); 3,23-3,13 (m, 1H); 1,92-1,81 (m, 2H); 1,72-1,61 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,78; 170,47; 153,20; 153,06; 81,04;

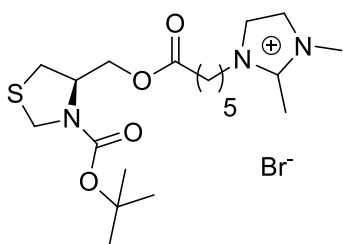
65,37; 61,59; 48,93; 48,05; 34,66; 33,63; 33,26; 32,52; 32,37; 28,39; 28,26; 27,67; 26,40; 25,00. HRMS modo positivo calculado para  $[C_{15}H_{26}BrNO_4S]^+ = 395,0766$ ; encontrado = 395,0746.

## 6.8 Procedimento geral para a formação dos pares iônicos contendo o cátion 1,2-dimetilimidazólio, 1-metilimidazólio ou piridínio

Para os compostos contendo 1,2-dimetilimidazolólio ou 1-metilimidazolólio: em um balão monotubulado de fundo redondo, equipado com condensador de refluxo, foram adicionados o material de partida, acetonitrila e o 1,2-dimetilimidazol ou 1-metilimidazol. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 65°C pelo tempo descrito abaixo para cada composto. Em seguida, o solvente foi removido e o material foi solubilizado em pequena quantidade de água. A solução foi lavada com diclorometano e a água foi, então, evaporada sob vácuo.

Para os compostos contendo piridínio: em um balão monotubulado de fundo redondo, equipado com condensador de refluxo, foram adicionados o material de partida e piridina como solvente. A mistura foi mantida sob agitação a 65°C pelo tempo descrito abaixo para cada composto. Em seguida, foi adicionado tolueno à mistura, levando a segregação dos LIs na forma de óleo. O sobrenadante foi removido com pipeta. Foi, então, adicionado metanol ao balão para solubilização do LI, e novamente adicionou-se tolueno. O processo foi repetido mais duas vezes.

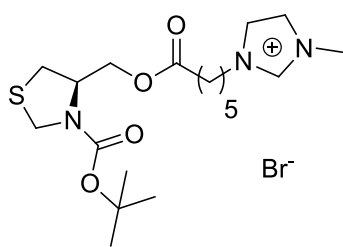
### 6.8.1 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (**1a**)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **16**, (0,198 g, 0,50 mmol), acetonitrila (10 mL), 1,2-dimetilimidazol (0,058 g; 0,60 mmol). Tempo reacional: 72 h. Foi obtido um óleo amarelo constituído pelo produto e pelo 1,2-dimetilimidazol não reagido, na proporção de 1:0,30. Rendimento: 93 %.  $[\alpha]_D^{20} = -52$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,72 (d, *J* = 2,4, 1H); 7,62 (d, *J* = 2,0, 1H); 4,68-4,48 (m, 2H); 4,48-4,32 (m, 1H); 4,32-4,26 (m, 2H); 4,24 (d, *J* = 8,8, 1H); 4,20 (dd, *J* = 4,8 e 10,8, 1H); (dd, *J* = 8,0 e 10,8, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,29-3,11 (m, 1H); 2,98-2,85 (m, 2H); 2,83 (s, 3H); 3,35 (t, *J* = 7,2, 2H); 1,87 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,66 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,52-1,35

(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,87; 153,26; 143,84; 123,06; 121,33; 80,97; 63,06; 57,87; 48,67; 48,30; 36,18; 33,58; 33,23; 29,55; 28,36; 25,68; 24,04; 10,99. \*1,2-dimetilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,95-6,92 (m, 2H); 3,65 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144,74; 124,87; 120,88; 33,91; 12,46. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$  = 412,2265; encontrado = 412,2292.

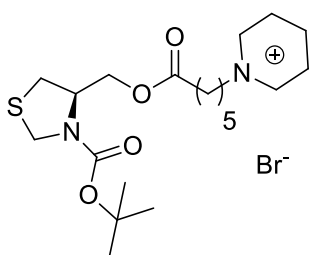
### 6.8.2 Brometo de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (**1b**)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **16**, (0,110 g, 0,28 mmol), acetonitrila (2 mL), 1-metilimidazol (0,22 mL; 0,28 mmol). Tempo reacional: 48 h. Foi obtido um óleo amarelo constituído pelo produto e pelo 1-metilimidazol não reagido, na proporção de 1:0,30.

Rendimento: 52 %.  $[\alpha]_D^{20} = -27$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53-7,50 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 4,60-4,41 (m, 2H); 4,31 (t, *J* = 6,8, 2H); 4,18 (d, *J* = 9,6, 1H); 4,13 (dd, *J* = 4,8 e 10,8, 1H); 4,07-4,03 (m, 3H); 4,03-3,99 (m, 1H); 3,14-3,05 (m, 1H); 2,91-2,77 (m, 1H); 2,28 (t, *J* = 7,6, 2H); 195-186 (m, 2H); 1,66-1,54 (m, 2H); 1,45-1,37 (m, 9H); 1,37-1,27 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 -MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,90; 153,29; 137,47; 123,60; 122,21; 80,98; 63,06; 57,88; 49,74; 48,41; 36,76; 33,56; 29,95; 28,37; 28,08; 25,54; 23,92. \*1-metilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,03-7,00 (m, 1H); 6,90-6,86 (m, 1H); 3,68 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137,21; 128,47; 122,45; 32,30. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$  = 398,2108; encontrado = 398,2133.

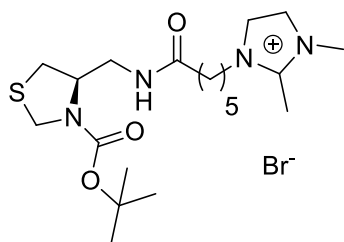
### 6.8.3 Brometo de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-1-piridínio (**1c**)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **16**, (0,121 g, 0,31 mmol), piridina (2 mL). Tempo reacional: 24 h. Foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 89 %.  $[\alpha]_D^{20} = -61$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,61-9,56 (m, 2H); 8,56 (t, *J* = 7,2, 1H); 8,17 (t, *J* = 7,2, 2H); 5,05 (t, *J* = 8,8, 2H); 4,68-4,37 (m, 2H); 4,24 (d, *J* = 9,2, 1H); 4,19 (dd, *J* = 4,8 e 10,8, 1H); 4,07 (dd, *J* = 8,0 e 10,8); 2,38-2,32 (m, 2H); 1,69 (quint, *J* = 8,0, 3H); 1,52-1,40 (m, 11H). RMN

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,84; 153,21; 145,29; 145,17; 128,48; 80,90; 62,94; 61,44; 57,79; 48,20; 33,47; 31,52; 29,58; 28,29; 25,28; 23,88. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+ = 395,1999$ ; encontrado = 395,2039.

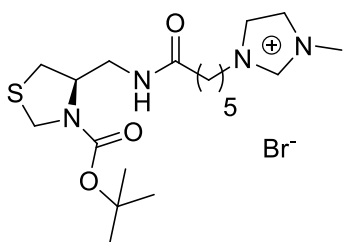
6.8.4 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (**2a**)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **17**, (0,136 g, 0,35 mmol), acetonitrila (2 mL), 1,2-dimetilimidazol (0,0364 g; 0,386 mmol). Tempo reacional: 72 h. Foi obtido um óleo amarelo constituído pelo produto e pelo 1,2-dimetilimidazol não reagido, na proporção de 1:0,30.

Rendimento: 50 %.  $[\alpha]_D^{20} = -43$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77-7,41 (m, 2H); 4,58-4,45 (m, 1H); 4,43-4,32 (m, 1H); 4,24-4,12 (m, 3H), 3,92 (s, 3H); 1,88-1,79 (m, 2H); 1,70-1,54 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,37-1,28 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,56; 153,92; 143,85; 122,86; 121,57; 80,85; 58,92; 48,63; 48,27; 41,88; 36,07; 36,02; 35,65; 29,18; 28,41; 25,42; 24,68; 10,88. \*1,2-dimetilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,98-6,86 (m, 2H); 2,43 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 124,20; 29,68. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}]^+ = 411,2424$ ; encontrado = 411,2465.

6.8.5 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (**2b**)

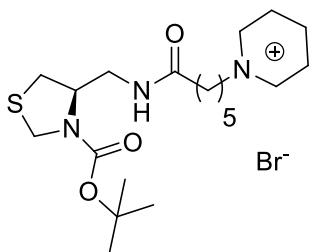


Reagentes e quantidades utilizadas: composto **17**, (0,196 g, 0,49 mmol), acetonitrila (2 mL), 1-metilimidazol (0,039 mL; 0,49 mmol). Tempo reacional: 72 h. O produto foi obtido como um óleo amarelo. Rendimento: 60 %.  $[\alpha]_D^{20} = -54$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,39-10,21 (m, 1H); 7,58=7,48 (m, 2H); 4,68-4,47 (m, 2H); 4,41-4,34 (m, 2H); 4,27-4,15 (m, 2H); 4,14-4,03 (m, 4H); 3,18-3,10 (m, 1H); 2,99-2,83 (m, 1H); 2,50-2,83 (m, 2H); 2,02-1,91 (m, 2H); 1,72-1,60 (m, 2H); 1,51-1,44 (m, 11H); 1,43-1,33 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,91; 153,28; 137,50; 123,55; 122,17; 81,01; 63,06; 57,88; 49,75; 44,77; 36,74; 33,55; 32,18; 29,94; 28,36; 25,53; 23,91. HRMS modo

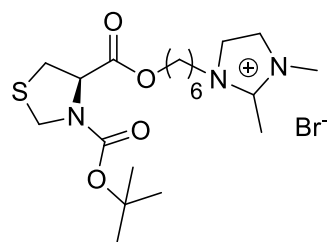
positivo calculado para  $[C_{19}H_{33}N_4O_3S]^+ = 397,2268$ ; encontrado = 397,2271. HRMS modo negativo calculado para  $[C_2F_6NO_4S_2]^-$ : 279,9178; encontrado: 279,9188.

6.8.6 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-1-piridínio (2c)



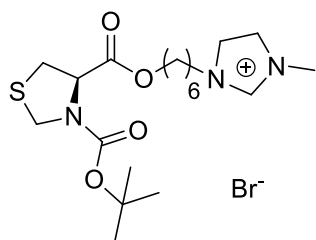
Reagentes e quantidades utilizadas: composto **17**, (0,136g, 0,35 mmol), piridina (2 mL). Tempo reacional: 60 h. Foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 64 %.  $[\alpha]_D^{20} = -80$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9,57-9,44 (m, 2H); 3,56 (t,  $J = 7,6$ , 1H); 3,17 (t,  $J = 7,6$ , 2H); 4,93 (t,  $J = 7,2$ , 2H); 4,63-4,48 (m, 1H); 4,48-4,36 (m, 1H); 4,26 (d,  $J = 8,8$ , 1H); 3,52-3,37 (m, 1H); 3,58-3,27 (m, 1H); 3,09 (dd,  $J = 6,8$  e 11,6, 1H); 3,05-2,90 (m, 1H); 2,35-2,23 (m, 2H); 2,16-2,05 (m, 2H); 1,75-1,63 (m, 2H); 1,50-1,36 (m, 11H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 173,68; 153,87; 145,29; 145,26; 128,55; 80,89; 61,51; 58,96; 48,27; 41,55; 35,62; 33,62; 31,09; 28,42; 25,16; 24,52. HRMS modo positivo calculado para  $[C_{20}H_{32}N_3O_3S]^+ = 394,2159$ ; encontrado = 394,2156.

6.8.7 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1,2-dimetilimidazólio (3a)



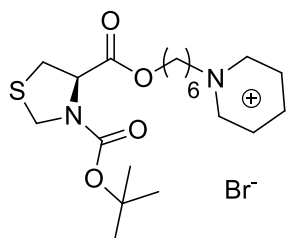
Reagentes e quantidades utilizadas: composto **18**, (0,100 g, 0,25 mmol), acetonitrila (1,5 mL), 1,2-dimetilimidazólio (0,029 g; 0,30 mmol). Tempo reacional: 72 h. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 81 %.  $[\alpha]_D^{20} = -12$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 7,64-7,60 (m, 1H); 7,51-7,45 (m, 1H); [4,85-4,77 (m) e 4,70-4,62 (m), 4,62-4,49 (m) e 4,47-4,34 (m), 2H]; 4,27-4,16 (m, 2H), 4,16-0,07 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,36-3,20 (m, 1H); 3,20-3,08 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,46 (sl.); 1,87-1,73 (m, 2H); 1,69-1,57 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 13H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 170,87; 170,58; 153,31; 153,20; 143,84; 123,07; 123,03; 121,22; 121,19; 81,21; 65,30; 65,19; 61,64; 48,86; 48,19; 36,21; 36,13; 34,70; 33,36; 29,74; 29,68; 28,31; 25,94; 25,80; 25,36; 25,16; 10,93; 10,91. HRMS modo positivo calculado para  $[C_{20}H_{34}N_3O_4S]^+ = 412,2265$ ; encontrado = 412,2203.

6.8.8 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-metilimidazólio (3b)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **18**, (0,100 g, 0,25 mmol), acetonitrila (1,5 mL), 1-metilimidazol (0,024 mL; 0,30 mmol). Tempo reacional: 66 h. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 75 %.  $[\alpha]_D^{20} = -48$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ :10,24-10,07 (m, 1H); 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H); [4,92-4,81 (m) e 4,72 a 4,66 (m), 1H]; [4,66-4,60 (m), 5,60-4,54 (m) e 4,50-4,39 (m), 2H]; 4,36 (t,  $J = 7,2$ , 2H); 4,22-4,13 (m, 4H); 3,37-3,24 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H); 2,48 (sl.); 1,94 (quint,  $J = 7,2$ , 2H); 1,71-,1,60 (m, 2H); 1,52-1,32 (m, 13H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,86; 170,59; 153,30; 153,22; 137,33; 123,64; 123,62; 122,10; 122,08; 81,18; 65,46; 65,22; 61,64; 49,88; 48,92; 36,83; 36,80; 34,70; 32,54; 30,13; 30,08; 28,30; 25,73; 25,57; 25,26; 25,02. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+ = 477,1297$ ; encontrado = 398,2108; encontrado = 398,2134.

6.8.9 Brometo de (R)-1-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-piridínio (3c)

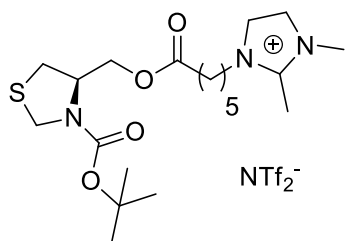


Reagentes e quantidades utilizadas: composto **18**, (0,300g, 0,75mmol), piridina (2 mL). Tempo reacional: 24 h. Foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 83 %,  $[\alpha]_D^{20} = -5$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ :9,60-9,51 (m, 2H); 8,58 (t,  $J = 8,0$ , 2H); 8,19 (t,  $J = 7,2$  2H); 5,07-4,94 (m, 2H); [4,87-4,79 (m) e 4,73-4,65 (m), 1H]; [4,65-4,52 (m) e 4,49-4,37 (m), 2H]; 4,13 (t,  $J = 6,4$ , 2H); 3,40-3,26 (m, 1H); 3,24-3,13 (m, 1H); 2,61 (sl.); 2,15-2,01 (m, 2H); 1,72-1,58 (2H), 1,51-1,32 (m, 13H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 170,78; 170,54; 153,29; 153,20; 145,28; 145,16; 128,53; 81,17; 65,29; 65,17; 61,65; 61,57; 48,90; 48,21; 34,66; 33,35; 31,80; 31,70; 28,28; 25,33; 25,01. HRMS calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+ = 395,1999$ ; encontrado = 395,2036.

## 6.9 Procedimento geral para a troca do ânion brometo pelo ânion N-bis-trifluorometanosulfonato ( $\text{NTf}_2$ )

O composto contendo o brometo como contra-íon foi solubilizado em água destilada e foi adicionado  $\text{LiNTf}_2$ . A mistura reacional foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 12h. Ao final do tempo reacional observou-se a precipitação de um óleo. Em seguida, foram feitas extrações com DCM (6x). As fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{MgSO}_4$ , e o solvente foi evaporado. O produto foi seco sob vácuo.

### 6.9.1 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de (R)-3-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (**1a'**)



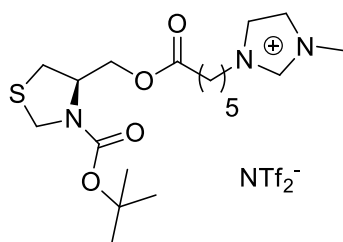
Reagentes e quantidades utilizadas: composto **1a**, (0,060 g, 0,12 mmol),  $\text{LiNTf}_2$  (0,0684 g, 0,24 mmol), água (1 mL). Tempo reacional: 12 h. Foi obtido um óleo amarelo composto pelo produto e pelo 1-metilimidazol não reagido.

Rendimento: 84 %.  $[\alpha]_D^{20} = -13$  (c 1, DCM) [composto

inédito]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 7,26-7,18 (m, 1H); 7,11-7,03 (m, 1H); [4,96-4,82 (m) e 4,63-4,44 (m), 2H]; 4,42-4,31 (m, 1H); 4,29-4,15 (m, 1H); 4,13-4,00 (m, 3H); 3,81-3,75 (m, 3H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H); 1,72-1,57 (m, 2H); 1,57-1,30 (m, 11H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 172,83; 163,54; 151,90; 143,86; 122,55; 120,89; 119,8 (q,  $J = 319,8$ ,  $\text{CF}_3$ ); 80,93; 63,03; 62,60; 57,91; 50,68; 48,42; 35,16; 33,42; 33,31; 29,04; 28,25; 27,91; 25,51; 25,39; 23,83; 9,38. \*1,2-dimetilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,11-7,03 (sl, 2H); 3,71 (sl, 3H); 2,53 (sl, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153,29; 144,44; 122,10; 33,74; 10,96. HRMS modo positivo calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+ = 412,2265$ ; encontrado = 412,2268. HRMS modo negativo calculado para  $[\text{C}_2\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2]^-$ : 279,9178; encontrado = 279,9130.

### 6.9.2 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de (R)-3-(6-((3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (**1b'**)



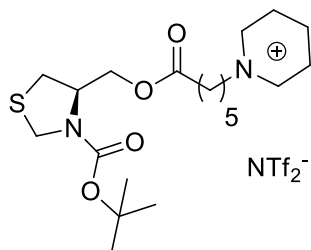


Reagentes e quantidades utilizadas: composto **1b**, (0,060 g, 0,15 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,086 g, 0,30 mmol), água (1 mL).

Tempo reacional: 12 h. Foi obtido um óleo amarelo como produto. Rendimento: 59 %.  $[\alpha]_D^{20} = -76$  (c 1, DCM)

[composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,84-3,66 (m, 1H); 7,42-7,28 (m, 2H); 4,62-4,23 (m, 2H); 4,23-4,13 (m, 2H); 4,13-4,02 (m, 1H); 3,98-3,87 (m, 2H); 3,21-3,98 (m, 1H); 3,08-2,79 (1H); 2,40-2,23 (m, 2H); 1,96-1,80 (m, 2H); 1,72-1,57 (m, 2H); 1,57-1,40 (m, 9H); 1,40-1,29 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,93; 163,71; 136,18; 123,70; 122,31; 119,8 (q; *J* = 319,5; CF<sub>3</sub>); 85,18; 63,02; 57,86; 49,77; 48,28; 36,36; 36,30; 33,41; 29,57; 28,31; 25,24; 23,73. \*1-metilimidazol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136,04; 124,57; 122,43; 27,97. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 398,2108; encontrado = 398,2126. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 270,9178; encontrado = 279,9145.

### 6.9.3 Bis(trifluorometanosulfonyl)imidato de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)metoxi)6-oxoexil)-1-piridínio (**1c'**)

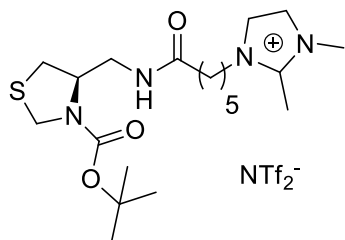


Reagentes e quantidades utilizadas: composto **1c**, (0,105g, 0,21 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,121g, 0,42 mmol), água (1 mL). Foi

obtido um óleo amarelo. Rendimento: 85 %.  $[\alpha]_D^{20} = -15$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

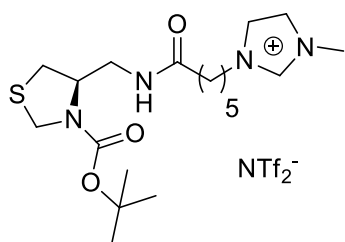
8,88-8,83 (m, 2H); 8,50 (t, *J* = 8,0, 1H); 8,06 (t, *J* = 7,2, 2H); 4,62 (t, *J* = 7,6, 2H), 4,48-4,31 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,4 e 10,8, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,34 (t, *J* = 7,2, 2H), 2,03 (quint, *J* = 7,6, 2H), 1,67 (quint, *J* = 7,6, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 4H). RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,25; 153,38; 145,57; 144,48; 128,70; 119,78 (q, *J* = 319,4, CF<sub>3</sub>); 81,11; 63,08; 62,11; 57,88; 48,26; 33,38; 31,07; 29,70; 28,31; 25,22; 23,84. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 394,1999; encontrado = 395,2024. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado = 279,9107.

6.9.4 *Bis(trifluormetanosulfonyl)imidato de (R)-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-2,3-dimetil-imidazólio (2a')*



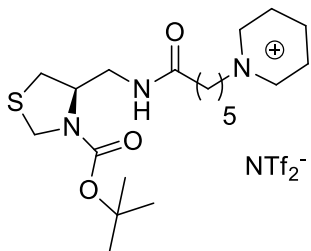
Reagentes e quantidades utilizadas: composto **2a**, (0,098 g, 0,20 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,114 g, 0,40 mmol), água (1 mL). Foi obtido um óleo amarelo claro. Rendimento: 71 %,  $[\alpha]_D^{20} = -17$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,25 (d, *J* = 2,4, 1H); 7,21 (d, *J* = 2,0, 1H); 4,64-4,49 (m, 1H); 4,34-4,30 (m, 1H); 4,24 (d, *J* = 9,2, 1H); 4,05 (t, *J* = 7,2, H); 3,79 (s, 3H); 3,49-3,29 (m, 2H); 3,10 (dd, *J* = 6,4 e 11,8, 1H); 2,19 (t, *J* = 7,2, 2H); 1,80 (quint, *J* = 7,6, 2H); 1,64 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,40-1,30 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173,51; 143,81; 122,51; 120,99; 119,77 (qu; *J* = 319;5; CF<sub>3</sub>); 81,14; 58,86; 48,48; 48,24; 42,47; 35,68; 35,23; 29,06; 28,28; 25,53; 24,63; 9,49. \*1,2-dimetilimidazol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,87-6,75 (m, 1H); 3,73 (m, 2H); 2,56-2,51 (m, 1H). HRMS modo positivo calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 411,2424; encontrado = 411,2483; HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado: 279,9136.

6.9.5 *Bis(trifluormetanosulfonyl)imidato de (R)-3-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-3-metil-imidazólio (2b')*



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **2b**, (0,60,125 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,072 g, 0,250 mmol), água (1 mL). Foi obtido um líquido viscoso translúcido amarelo claro. Rendimento: 81 %,  $[\alpha]_D^{20} = -3$  (*c* 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,73 (s, 1H); 7,36-7,32 (m, 1H); 7,32-7,29 (1H); 4,63-4,31 (m, 12H); 4,25-4,12 (m, 4H); 4,06 (dd, *J* = 8,0 e 10,4, 1H); 3,92 (sl, 3H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,93-2,80 (m, 1H); 2,32 (t, *J* = 7,2, 2H); 1,87 (quint, *J* = 7,6, 2H); 1,63 (quint, *J* = 7,60; 22H); 1,50-1,40 (m, 2H); 1,40-1,27 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172,91; 153,32; 136,15; 123,74; 122,35; 119,80 (q, *J* = 319,2, CF<sub>3</sub>); 81,01; 63,05; 57,89; 49,78; 44,77; 36,35; 33,93; 33,43; 32,36; 29,63; 28,32; 26,36; 25,36. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 397,2268; encontrado = 397,2236.

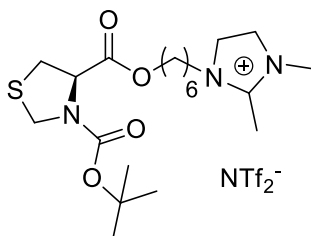
6.9.6 *Bis(trifluorometanosulfonyl)imidato de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)-4-tiazolidinil)amino)6-oxoexil)-1-piridínio (2c')*



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **2c**, (0,041 g, 0,09mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,052 g, 0,180 mmol), água (1 mL). Foi obtido um líquido viscoso translúcido amarelo claro. Rendimento: 68 %  $[\alpha]_D^{20} = -12$  (c 1, DCM) [composto inédito].

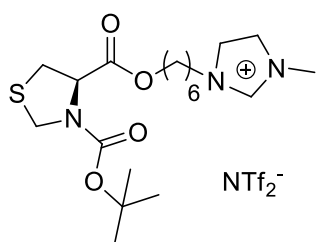
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92-9,83 (m, 2H); 8,45 (t, *J* = 7,6, 1H); 8,04 (t, *J* = 6,8, 2H); 5,60 (t, *J* = 7,2, 2H); 4,57-4,47 (m, 1H); 4,44-4,33 (m, 1H); 4,21 (d, *J* = 9,2, 1H); 3,46-3,29 (m, 2H); 3,08 (dd, *J* = 6,0 e 11,6, 1H); 2,84-2,73 (m, 1H); 2,18 (t, *J* = 7,2, 2H); 2,00 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,65 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,53-1,30 (m, 11H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,19; 154,25; 145,46; 144,51; 128,62; 119;74 (q, *J* = 319,6, CF<sub>3</sub>); 81,08; 62,04; 58,82; 48,21; 42,53; 35,48; 30,91; 29,67; 28,26; 25,19; 24,16. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 394,2159; encontrado = 394,2132. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado = 279,9107.

6.9.7 *Bis(trifluorometanosulfonyl)imidato de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1,2-dimetilimidazólio (3a')*



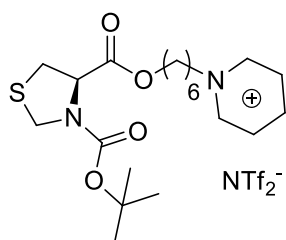
Reagentes e quantidades utilizadas: composto **3a**, (0,050 g, 0,102 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,058 g, 0,204 mmol), água (0,5 mL). Foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 97 %.  $[\alpha]_D^{20} = -7$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confômeros) δ:7,22-7,20 (m, 2H); [4,87-4,81 (m) e 4,72-4,66 (m), 1H]; [4,66-4,54 (m) e 4,48-4,39 (m), 1H]; 4,18-4,10 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,39-3,24 (m, 1H); 3,22-3,13 (m, 1H); 2,61 (s, 3H); 1,80 (quint, *J* = 6,8, 2H); 1,66 (t, *J* = 6,8, 2H), 1,51-1,32 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confômeros) δ: 170,84; 170,58; 153,30; 153,20; 143,74; 122,58; 122,50; 120,89; 120,82; 119;74 (q, *J* = 310,7, CF<sub>3</sub>) 81,22; 65,12; 61,64; 61,56; 48,65; 48,16; 35,35; 35,27; 34,61; 33,28; 29,33; 28,22; 25,77; 25,63; 25,23; 25,01; 9,60; 9,55. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 412,2265; encontrado = 412,2278. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado = 279,9188.

6.9.8 *Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)thiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-metilimidazólio (3b')*



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **3b**, (0,648 g, 0,31 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,180 g, 0,62 mmol), água (1 mL). Foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 46 %.  $[\alpha]_D^{20} = -7$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 8,74 (s, 1H); 7,40-7,36 (m, 1H); 7,36-7,33 (m, 1H); [4,91-4,79 (m) e 4,72-4,65 (m), 1H]; [4,65-4,54 (m) e 4,49-4,38 (m), 2H]; 4,25-4,06 (m, 4H), 3,94 (s, 3H); 3,39-3,24 (m, 1H); 3,23-3,13 (m, 1H); 1,93-1,82 (m, 2H); 1,72-1,61 (m, 2H), 1,56-1,29 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 170,86; 170,66; 153,41; 153,27; 135,99; 123,77; 122,38; 119,78 (q,  $J = 319,5$ , CF<sub>3</sub>); 81,21; 65,47; 65,29; 61,64; 49,92; 48,90; 48,22; 36,31; 34,68; 33,28; 29,85; 29,82; 28,26; 28,20; 25,58; 25,41; 25,13; 24,89. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 398,2108; encontrado = 398,2160. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado = 279,9107.

6.9.9 *Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de (R)-1-(6-((3-(terc-butoxicarbonil)thiazolidina-4-carbonil)oxi)hexil)-1-piridínio (3c')*



Reagentes e quantidades utilizadas: composto **3c**, (0,057 g, 0,12 mmol), LiNTf<sub>2</sub> (0,069 g, 0,24 mmol), água (1 mL). Foi obtido um líquido viscoso translúcido amarelo claro. Rendimento: 60 %.  $[\alpha]_D^{20} = -14$  (c 1, DCM) [composto inédito]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 8,90-8,78 (m, 1H); 8,47 (t,  $J = 8,0$ , 1H); 8,04 (t,  $J = 6,4$ , 1H); [8,34-8,74 (m) e 4,70-4,63 (m), 1H]; 4,62-4,50 (m, 3H); 4,45-4,34 (m, 1H); 4,18-4,05 (m, 2H); 3,39-3,21 (m, 1H); 3,19-3,08 (m, 1H); 2,07-1,94 (m, 2H); 1,68-1,55 (m, 2H); 1,51-1,29 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 170,85; 170,63; 153,40; 153,27; 145,55; 144,45; 128,71; 119,81 (q,  $J = 319,3$ , CF<sub>3</sub>); 81,22; 65,24; 65,12; 62,26; 61,63; 48,93; 48,24; 34,62; 33,30; 31,36; 31,29; 28,26; 28,13; 25,46; 25,27; 25,15; 24,91. HRMS modo positivo calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 395,1999; encontrado = 395,2060. HRMS modo negativo calculado para [C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 279,9178; encontrado = 279,9125.

## 6.10 Estudo fotofísico

Os experimentos de absorção na região do visível (UV-Vis) e emissão de fluorescência foram realizados em solução, utilizando solventes de grau espectroscópico, com concentrações conforme a tabela abaixo, a 25°C. Os equipamentos utilizados foram, respectivamente, um espectrofotômetro Shimadzu UV2450 e um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301P.

A Tabela 3 indica as concentrações utilizadas na obtenção dos espectros de absorção e emissão de fluorescência, onde foram variados os comprimentos de onda de excitação.

**Tabela 3.** Concentração das soluções utilizadas nas medidas de absorção e emissão de fluorescência em etanol, nos experimentos de variação do comprimento de onda de excitação.

Composto	C, mol.L <sup>-1</sup>
<b>17</b>	8,43.10 <sup>-05</sup>
<b>2a</b>	7,49.10 <sup>-05</sup>
<b>2a'</b>	4,22.10 <sup>-05</sup>
<b>2b</b>	8,38.10 <sup>-05</sup>
<b>2b'</b>	4,18.10 <sup>-05</sup>
<b>2c</b>	4,22.10 <sup>-05</sup>
<b>2c'</b>	4,20.10 <sup>-05</sup>
<b>18</b>	2,29.10 <sup>-05</sup>
<b>3a</b>	4,16.10 <sup>-05</sup>
<b>3a'</b>	8,18.10 <sup>-05</sup>
<b>3b</b>	4,18.10 <sup>-05</sup>
<b>3b'</b>	4,17.10 <sup>-05</sup>
<b>3c</b>	7,37.10 <sup>-05</sup>
<b>3c'</b>	8,39.10 <sup>-05</sup>

Nos experimentos de varredura do comprimento de onda de excitação dos compostos em acetonitrila, a concentração utilizada foi de 1,00.10<sup>-4</sup> para todos os compostos.

### 6.10.1 Estudo fotofísico com cátions metálicos

Os testes preliminares foram realizados adicionando-se excesso dos cátions metálicos às soluções dos LIs com concentração de 1.10<sup>-4</sup> M. Os cátions metálicos

testados foram Ag(I), Li(I), Zn(II), Cd(II), Cu(II), Co(II) e Fe(III), na forma de sais contendo nitrato como ânion. Foram realizados experimentos de titulação fotométrica com os metais que causaram mudanças no perfil fotofísico dos LIs testados. Para tal, à uma solução de LI de concentração  $1,00 \cdot 10^{-4}$  M, foram adicionadas alíquotas das soluções dos cátions (de 2 a  $10 \mu\text{L}$ , de soluções com concentração  $2,13 \cdot 10^{-3}$  M), correspondente a adições de 0,02 a 12 equivalentes, conforme indicado nos espectros no corpo do texto. A cada adição realizada, as soluções foram agitadas manualmente e, após 1 minuto, foram realizadas medidas de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência com comprimento de onda excitação de 360 nm.

Nos experimentos de reconhecimento de enantiômeros foram realizadas medidas de emissão de fluorescência com comprimento de onda de excitação de 360 nm, utilizando acetonitrila como solvente. Às soluções dos LIs com concentração de  $10^{-4}$  M, foram adicionados 50 equivalentes de cada enantiômero testado (soluções em acetonitrila) e após agitação manual, foi realizada a medida de emissão de fluorescência e foram observados os efeitos das adições nos espectros obtidos para cada enantiômero separadamente.

## 7 Referências bibliográficas

- 
- <sup>1</sup> Rogers, R.D.; Reflections on ionic liquids. *Nature* **2007**, *447*, 917.
- <sup>2</sup> Castner Jr., E.W.; Wishart, J.F. Spotlight in ionic liquids. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 120901.
- <sup>3</sup> Egorova, K.S.; Gordeev, E.G.; Ananikov, V.P. Biological Activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7132.
- <sup>4</sup> Rogers, R.D; Seddon, K.R. (Eds). *Ionic Liquids: Industrial Applications for Green Chemistry*, ACS Symposium Series 818, American Chemical Society, Washington, DC, **2002**.
- <sup>5</sup> Adawyah, N.; Moniruzzaman, M.; Hawatulaila, S.; Goto, M. The pharmaceutical industries face a series of challenges in the delivery of many newly developed drug molecules because of their low solubility, bioavailability, stability and polymorphic conversion. *Med. Chem. Comm.* **2016**, *7*, 1881.
- <sup>6</sup> Malhotra, S.V.; Kumar, V. A profile of in vitro anti-tumor activity of imidazolium-based ionic liquids. *Bioorg Med Chem Let.* **2010**, *20*, 581.
- <sup>7</sup> Rita C.; Ana J.; Joana P.M.; Catarina R.T.S.D.A. Applicability of Ionic Liquids in Topical Drug Delivery Systems: A Mini Review. *J of Pharmacol & Clin Res* **2018**; *4*, 555649.
- <sup>8</sup> Welton, T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
- <sup>9</sup> Muginova, S.V.; Myasnikova, D.A.; Kazarian, S.G.; Shekhovtsova, T.N. Applications of ionic liquids for the development of optical chemical sensors and biosensors. *Anal Sci.* **2017**, *33*, 261.
- <sup>10</sup> Wang, J.; Wang, H.; Zhang, S.; Zhang H.; Zhao, Y. Conductivities, volumes, fluorescence, and aggregation behavior of ionic liquids [C<sub>4</sub>mim][BF<sub>4</sub>] and [C<sub>n</sub>mim]Br (*n* = 4, 6, 8, 10, 12) in aqueous solutions. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 6181.
- <sup>11</sup> Wang, H.; Wang, J.; Zhang, S.; Xuan, Z., Structural effects of anions and cations on the aggregation behavior of ionic liquids in aqueous solutions. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 2031.
- <sup>12</sup> Bowers, J. ; Butts, C. ; Martin, P.J. ; Vergara-Gutierrez, M.C. Aggregation behavior of aqueous solutions of ionic liquids. *Langmuir* **2004**, *20*, 2191.

- 
- <sup>13</sup> Skarmoutsos, I.; Dellis, D.; Matthews, R.P.; Welton, T.; Hunt, P.A. Hydrogen bonding in 1-butyl- and 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 4140.
- <sup>14</sup> Pal, A.; Chaudhary, S., Ionic liquids effect on critical micelle concentration of SDS: Conductivity, fluorescence and NMR studies. *Fluid Phase Equilibria* **2014**, *372*, 100.
- <sup>15</sup> Cojocar, O.A.; Bica, K.; Gurau, G.; Narita, A.; McCrary, P.D.; Shamshina, J.L.; Barber, P.S.; Rogers, R.D. Prodrug ionic liquids: functionalizing neutral active pharmaceutical ingredients to take advantage of the ionic liquid form. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 559.
- <sup>16</sup> McCrary, P.D.; Beasley, P.A.; Gurau, G.; Narita, A.; Barber, P.S.; Cojocar, A.; Rogers, R.D. Drug specific, tuning of an ionic liquid's hydrophilic-lipophilic balance to improve water solubility of poorly soluble active pharmaceutical ingredients. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2196.
- <sup>17</sup> Earle, M. J., McCormac, P. B., Seddon, K.R. Diels–Alder reactions in ionic liquids. A safe recyclable alternative to lithium perchlorate–diethyl ether mixtures. *Green Chem.* **1999**, *1*, 23.
- <sup>18</sup> Park, J.K.; Sreekanth, P.; Kim, B. M. Recycling Chiral Imidazolidin-4-one Catalyst for Asymmetric Diels–Alder Reactions: Screening of Various Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 49.
- <sup>19</sup> Lombardo, M.; Pasi, F.; Easwar, S.; Trombini, C. Improved Protocol for the Direct Asymmetric Aldol Reaction in Ionic Liquids, Catalysed by Onium Ion-Tagged Prolines. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2061.
- <sup>20</sup> Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. Functionalized chiral ionic liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for Michael addition to nitroolefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093.
- <sup>21</sup> MacMillan, D.W.C.; The advent and development of organocatalysis. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- <sup>22</sup> Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W.; Bioorganometallic Chemistry - Transition Metal Complexes with  $\alpha$ -Amino Acids and Peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1634.
- <sup>23</sup> Micskei, K.; Patonay, T.; Caglioti, L.; Pályi, G.; Amino Acid Ligand Chirality for Enantioselective Syntheses. *Chem. & Biodiv.* **2010**, *7*, 1660.



- 
- <sup>24</sup> Kirchhecker, S.; Esposito, D. Amino acid based ionic liquids: A green and sustainable perspective. *Current Opinion in green and sustainable chemistry*. **2016**, *2*, 28.
- <sup>25</sup> Ohno, H.; Fukumoto, K. Amino Acid Ionic Liquids. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1122.
- <sup>26</sup> Dong, L.-L.; He, L.; Tao, G.-H.; Hu, C.; High yield of ethyl valerate from the esterification of renewable valeric acid catalyzed by amino acid ionic liquids, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4806.
- <sup>27</sup> Yang, Z.-Z.; Zhao, Y.-N.; He, L.-N. CO<sub>2</sub> chemistry: task-specific ionic liquids for CO<sub>2</sub> capture/activation and subsequent conversion, *Rsc Adv.* **2011**, *1*, 545.
- <sup>28</sup> V. Gauchot, M. Vidal, A.R. Schmitzer, Imidazolium and benzimidazolium salts: a veritable playground for organic and supramolecular chemists, *Syn-lett.* **2015**, *26*, 2763.
- <sup>29</sup> Chen, X.; Li, X.; Hu, A.; Wang, F. Advances in chiral ionic liquids derived from natural amino acids, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1.
- <sup>30</sup> Hannig, F.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. Formation of chiral ionic liquids and imidazol-2-ylidene metal complexes from the proteinogenic aminoacid L-histidine. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5959.
- <sup>31</sup> Guillen, D. Brégeon, J.-C. Plaquevent, (S)-Histidine: the ideal precursor for a novel family of chiral aminoacid and peptidic ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1245.
- <sup>32</sup> Hunt, P.A.; Kirchner, B.; Welton, T. Characterising the electronic structure of ionic liquids: an examination of the 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ion pair. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6762.
- <sup>33</sup> Tsuzuki, S.; Tokuda, H.; Hayamizu, K.; Watanabe, M. Magnitude and directionality of interaction in ion pairs of ionic liquids: relationship with ionic conductivity. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*, 16474.
- <sup>34</sup> Weingärtner H. Understanding ionic liquids at the molecular level: facts, problems, and controversies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 654.
- <sup>35</sup> Hardacre, C.; Holbrey, J. D.; McMath, S. E. J.; Bowron, D. T.; Soper, A. K. Structure of molten 1,2-dimethylimidazolium chloride using neutron diffraction. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 273.
- <sup>36</sup> Shi, R.; Wang, Y. Dual Ionic and Organic Nature of Ionic Liquids. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 19644.
- <sup>37</sup> LAKOWICZ, Joseph R. (Ed.). Principles of fluorescence spectroscopy. Springer Science & Business Media, 2013.

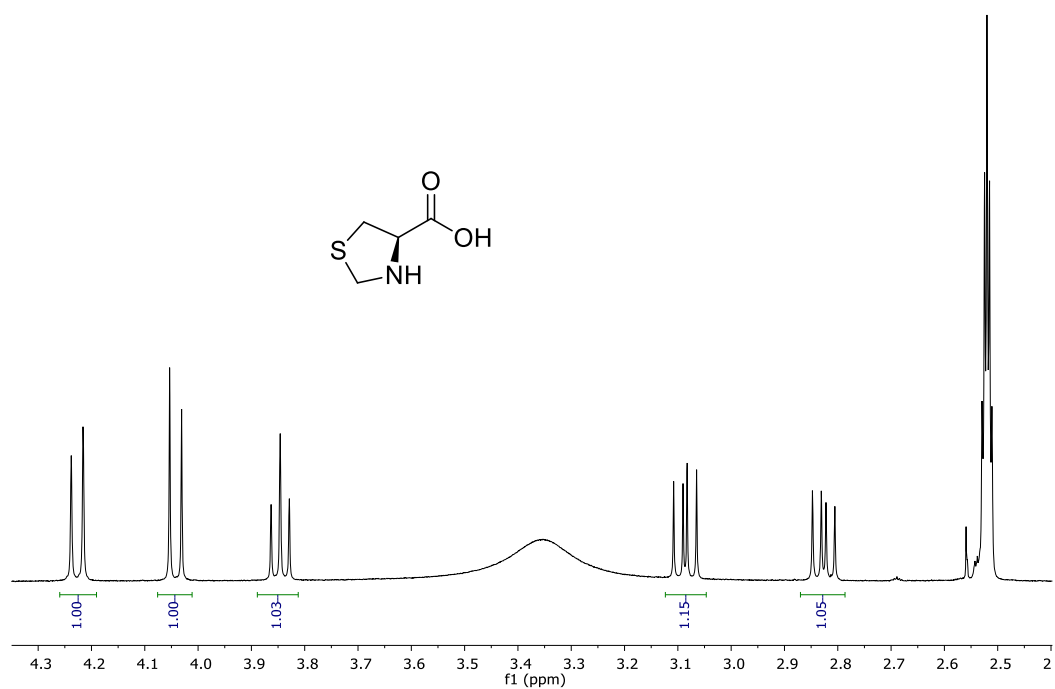
- 
- <sup>38</sup> Kraithong, S.; Sangsuwan, R.; Worawannotai, B.; Sirikak, J.; Charoenpanich, A.; Thamyongkit, P.; Wanichachewa, N. Triple detection modes for Hg<sup>2+</sup> sensing based on NBD-fluorescent and colorimetric sensor and its potential in cell imaging. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 12412.
- <sup>39</sup> (a) Bonhote, P.; Dias, A.P.; Papageorgiou, N.; Kalyansundarm, K.; Graetzel, M. Hydrophobic, highly conductive ambient-temperature molten salts. *Inorg. Chem.* **1996**, *44*, 1168, (b) Muldoon, M.J.; Gordon, C.M.; Dunkin, J.R. Investigations of solvent–solute interactions in room temperature ionic liquids using solvatochromic dyes *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *2*, 433.(c) Reichardt, C. Polarity of ionic liquids determined empirically by means of solvatochromic pyridinium *N*-phenolate betaine dyes. *Green Chem.* **2005**, *1*, 339. (d) Carmichael, A.J.; Seddon, K.R. Polarity study of some 1-alkyl-3-methylimidazolium ambient-temperature ionic liquids with the solvatochromic dye, Nile red. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 591. (e) Aki, S.N.V.K.; Brennecke, J.F.; Samanta, A. How polar are room-temperature ionic liquids? *Chem. Commun* **2001**, 413.
- <sup>40</sup> Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D. Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 10818.
- <sup>41</sup> Paul, A.; Mandal, P. K.; Samanta, A. How transparent are the imidazolium ionic liquids? A case study with 1-methyl-3-butylimidazolium hexafluorophosphate, [bmim][PF<sub>6</sub>]. *Chem Phys Lett.* **2005**, *402*, 375.
- <sup>42</sup> Billard, I.; Moutiers, G.; Labet, A.; Azzi, A. E.; Gaillard, C.; Mariet, C.; Lutzenkirchen, K. Stability of divalent Europium in an ionic liquid: spectroscopic investigations in 1-methyl-3-butylimidazolium hexafluorophosphate. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5, 1726.
- <sup>43</sup> (a) Dupont, J.; de Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z. Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (b) Avent, A.G.; Chaloner, P.A.; Day, M.P.; Seddon, K.R.; Welton, T. Evidence for hydrogen bonding in solutions of 1-ethyl-3-methylimidazolium halides, and its implications for room-temperature halogenoaluminate(III) ionic liquids. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, *23*, 3405. (c) Elaiwi, A.; Hitchcock, P.B.; Seddon, K.R.; Srinivasan, N.; Tan, Y.M.; Welton, T.; Zora, J.A. Hydrogen bonding in imidazolium salts and its implications for ambient-temperature halogenoaluminate(III) ionic liquids. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3467.

- 
- <sup>44</sup> Mandal, P.K.; Paul, A.; Samanta, A. Excitation wavelength dependent fluorescence behavior of the room temperature ionic liquids and dissolved dipolar solutes. *J Photoch Photobio A* **2006**, *182*, 113.
- <sup>45</sup> Paul, A.; Samanta, A. Optical absorption and fluorescence studies on imidazolium ionic liquids comprising the *bis*(trifluoromethanesulfonyl)imide anion. *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 335.
- <sup>46</sup> Singh, T.; Kumar, A. Fluorescence Behavior and Specific Interactions of an Ionic Liquid in Ethylene Glycol Derivatives. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 4079.
- <sup>47</sup> Cha, S.; Shim, T.; Ouchi, Y.; Kim, D. Characteristics of Visible Fluorescence from Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B.* **2013**, *117*, 10818.
- <sup>48</sup> Tokuda, H.; Hayamizu, K.; Ishii, K.; Abu Bin Hasan Susan, M.; Watanabe, M. Physicochemical Properties and Structures of Room Temperature Ionic Liquids. 1. Variation of Anionic Species. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 16593.
- <sup>49</sup> Katoh, R.; Hara, M.; Tsuzuki, S. Ion pair formation in [bmim]I ionic liquids. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 15426.
- <sup>50</sup> Tokuda, H.; Tsuzuki, S.; Susan, M. A. B. H.; Hayamizu, K.; Watanabe, M. How Ionic Are Room-Temperature Ionic Liquids? An Indicator of the Physicochemical Properties. *J. Phys. Chem. B.* **2006**, *110*, 19593.
- <sup>51</sup> Ogura, T.; Akai, N.; Shibuya, K.; Kawai, A. Charge-Transfer Electronic Absorption Spectra of 1-Ethylpyridinium Cation and Halogen Anion Pairs in Dichloromethane and as Neat Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B.* **2013**, *117*, 8547.
- <sup>52</sup> Ogura, T.; Akai, N.; Kawai, A.; Shibuya, K. Gas Phase Electronic Absorption Spectroscopy of Room Temperature Ionic Liquids; N-ethyl-3-methylpyridinium or 1-butyl-3-methylimidazolium cation with bis(trifluoromethylsulfonyl)amido anion. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *555*, 110.
- <sup>53</sup> Blandamer, M. J.; Fox, M. F. Theory and Applications of Charge-Transfer-to-Solvent Spectra. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 59.
- <sup>54</sup> Elshaarawy, R.F.M.; Ali, R.; Saleh, S.M.; Janiak, C. A novel water-soluble highly selective “switch-on” ionic liquid based fluorescent chemi-sensor for Ca (II). *J Chem Mol Liq.* **2017**, *241*, 308.

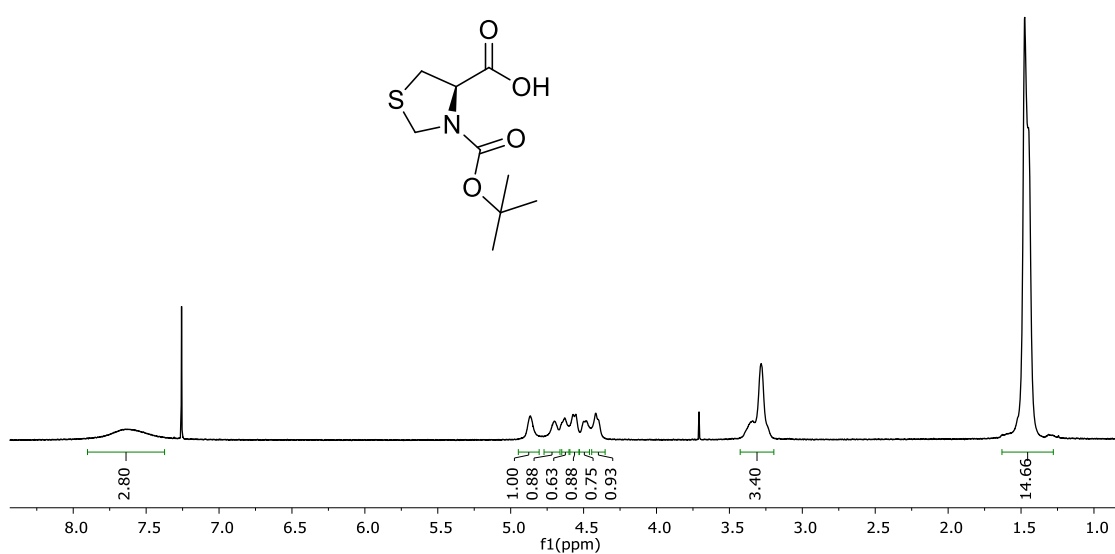
- 
- <sup>55</sup> Zhang, X.; Weiweng, Q. Y.; Chen, S.; Dai, Z. Synthesis of new chiral fluorescent sensors and their applications in enantioselective discrimination. *Tetrahedron Let.* **2017**, *58*, 3924.
- <sup>56</sup> Bach, M.F. Griebeler, C.H.; Jacoby, C.G.; Schneider, P.H. Design of a Chiral Ionic Liquid System for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *46*, 6997.
- <sup>57</sup> Bach, M.F. *Síntese de líquidos iônicos quirais derivados da L-cisteína e sua aplicação em catálise assimétrica*. 2017. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- <sup>58</sup> Borba, L.C. *Síntese de líquidos iônicos anfifílicos derivados de oxa(tia)zolidinas e estudo da interação com BSA e lipossomas*. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- <sup>59</sup> Vidal, M.; Schmitzer, A.R.; Thermophysical Properties of Imidazolium-Functionalized Binols and their application in Asymmetric catalysis. *Organometallics* **2014**, *33*, 3328.
- <sup>60</sup> Zhang, S.; Physical Properties of Ionic Liquids: Database and Evaluation. *J. Phys. Chem.* **2006**, *35*, 1475.
- <sup>61</sup> Yoon, N.M.; Pak, C.S.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T.P. Selective reductions. XIX'. Rapid reaction of carboxylic acids with borane-tetrahydrofuran. Remarkably convenient procedure for the selective conversion of carboxylic acids to the corresponding alcohols in the presence of other functional groups. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786.
- <sup>62</sup> Brown, C.H.; Choi, Y.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3152.
- <sup>63</sup> Brown, H.C.; Heim, P. Selective reductions. XVIII. Fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. Simple, convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.
- <sup>64</sup> Cao, X.-Y.; Zheng, J.-X.; Li, Z.-C.; Shu, Z.-C.; Sun, X.-L.; Wang, B.-Q.; Thang, Y. Pyrrolidine-ureas as bifunctional organocatalysts for asymmetric Michael addition of ketone to nitroalkenes: unexpected hydrogen bonding effect. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9703.
- <sup>65</sup> Ouellette, R.J.; Rawn, J.D. *Organic Chemistry Study Guide*, **2015**, p. 277-297.

## 8 ANEXOS

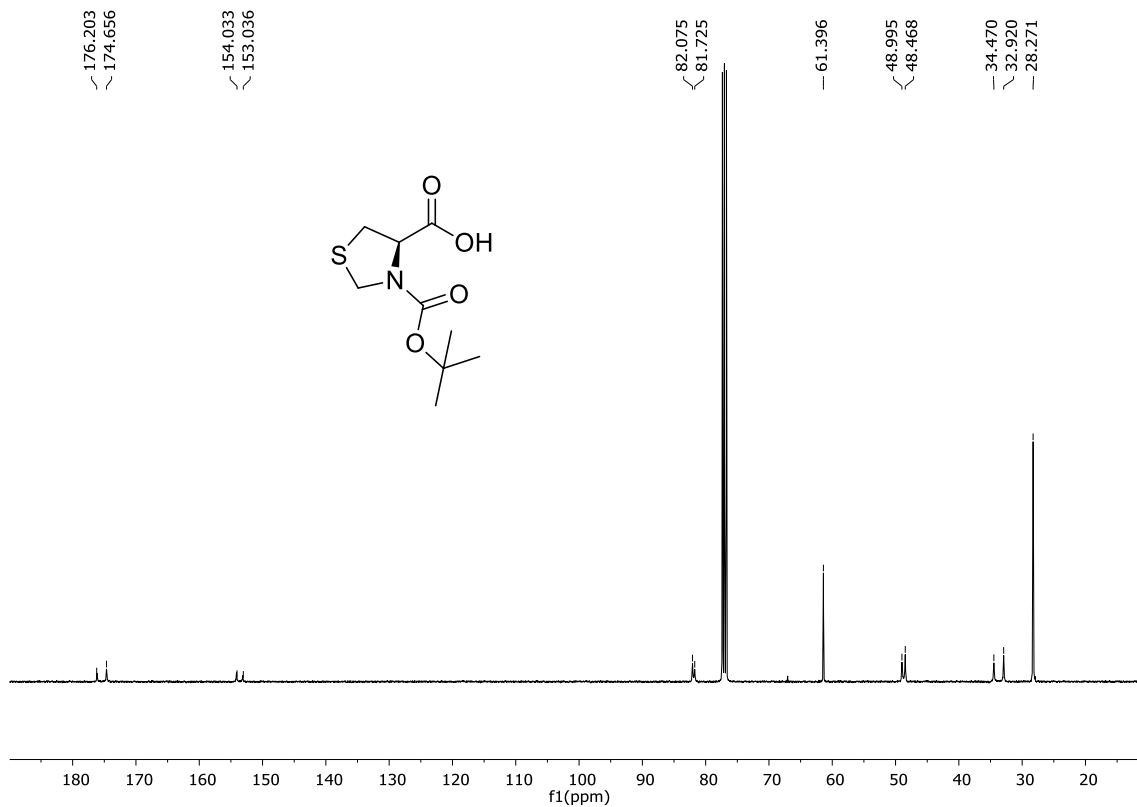
Espectros de ressonância magnética nuclear:



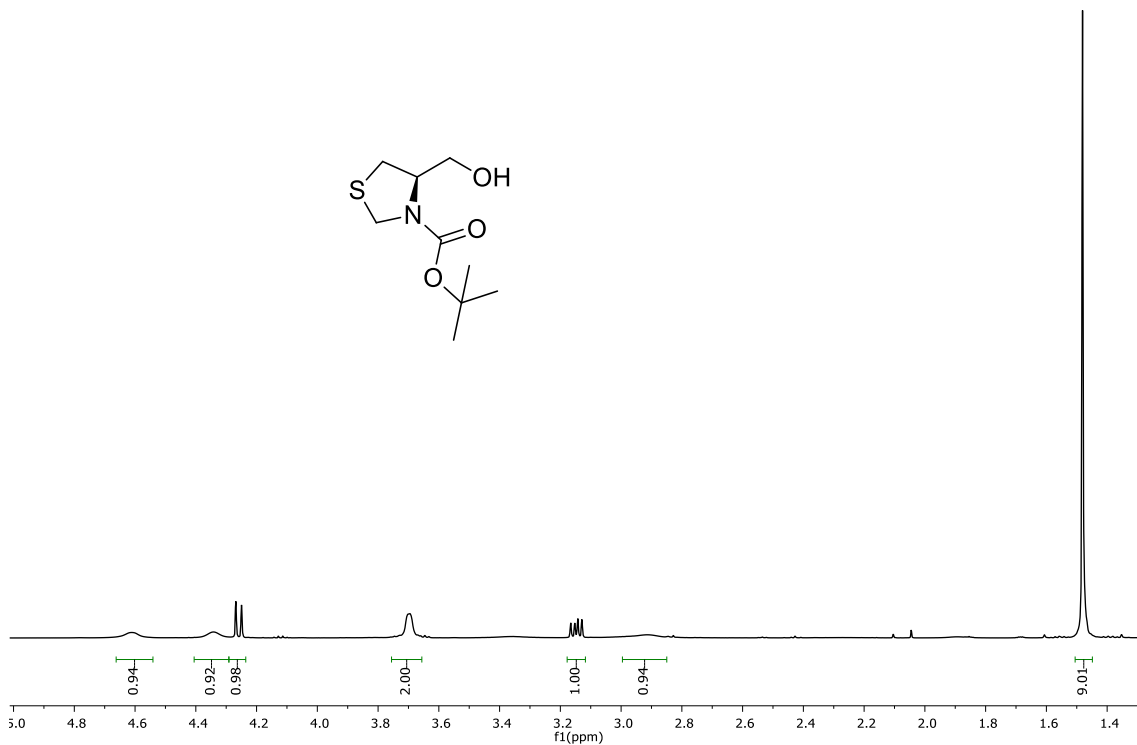
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO (400 MHz) do composto **6**.



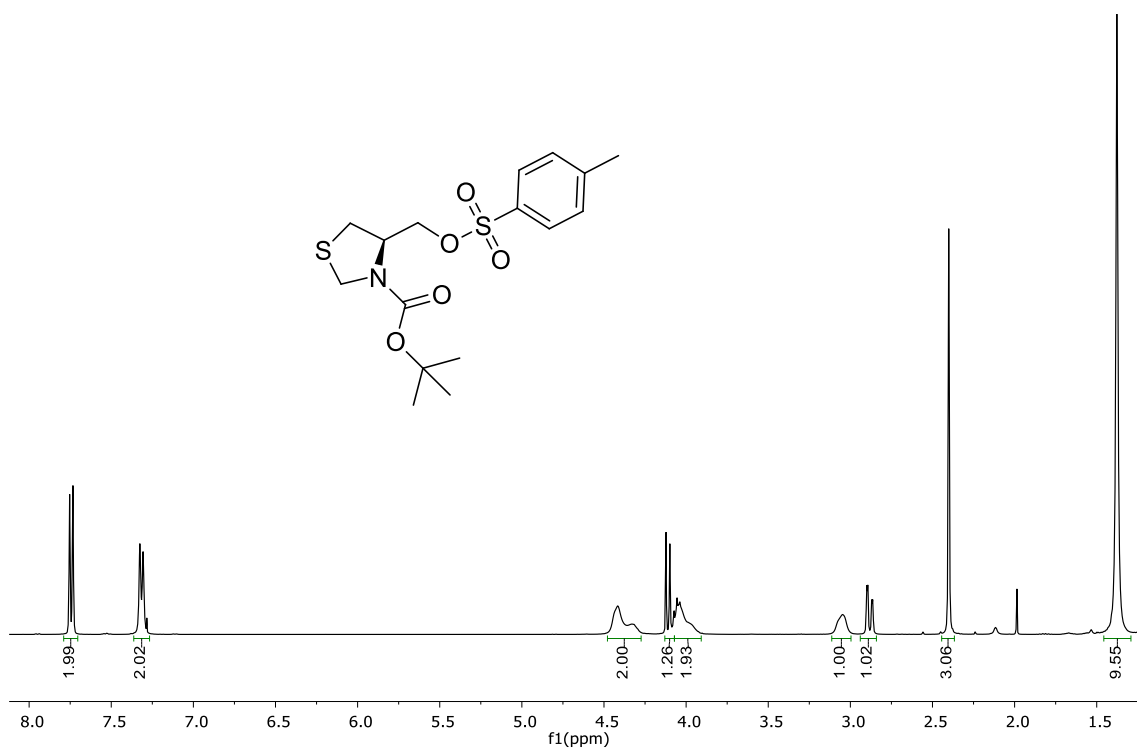
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **7**.



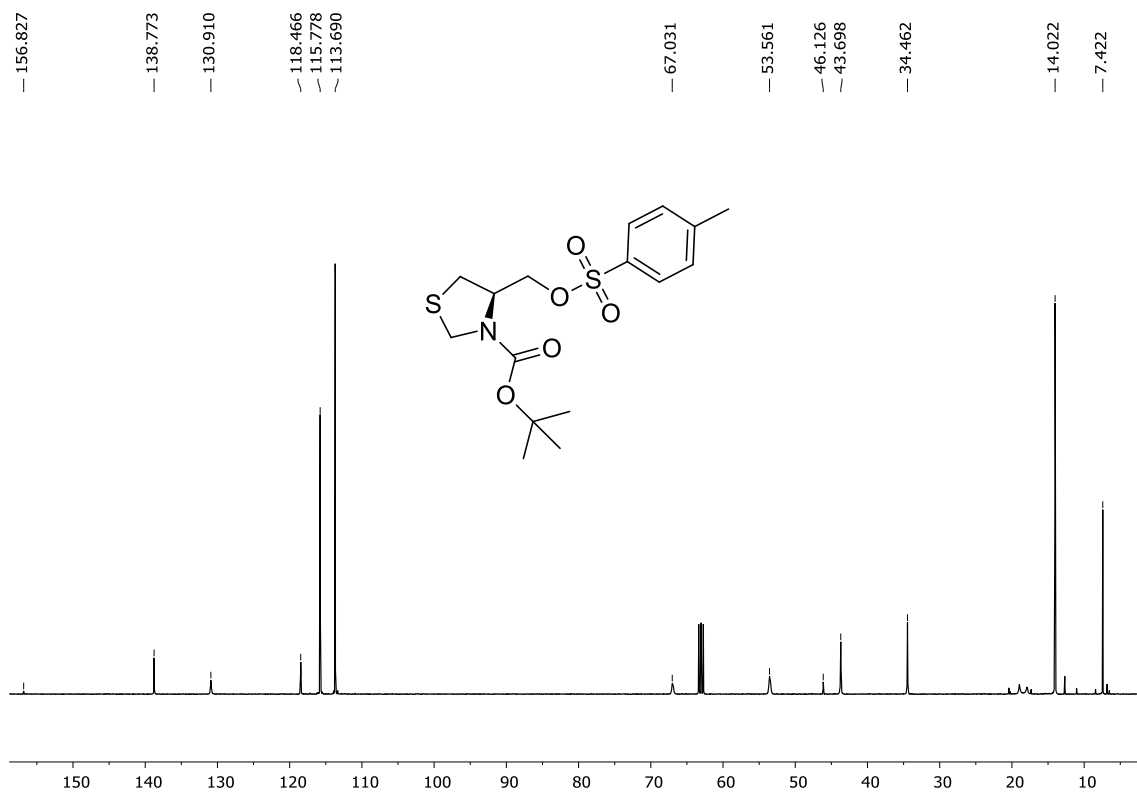
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **7**.



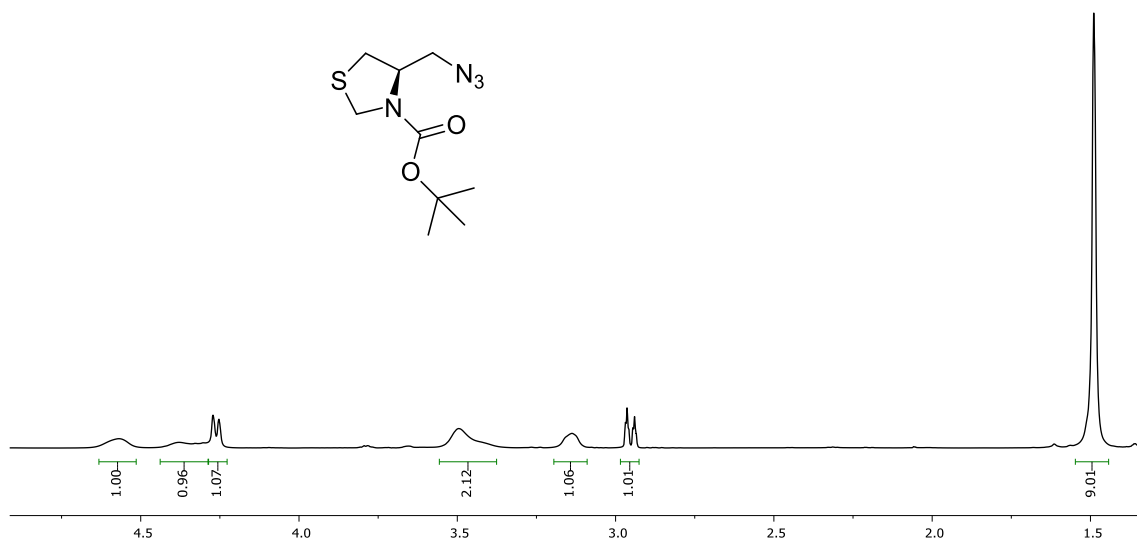
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **8**.



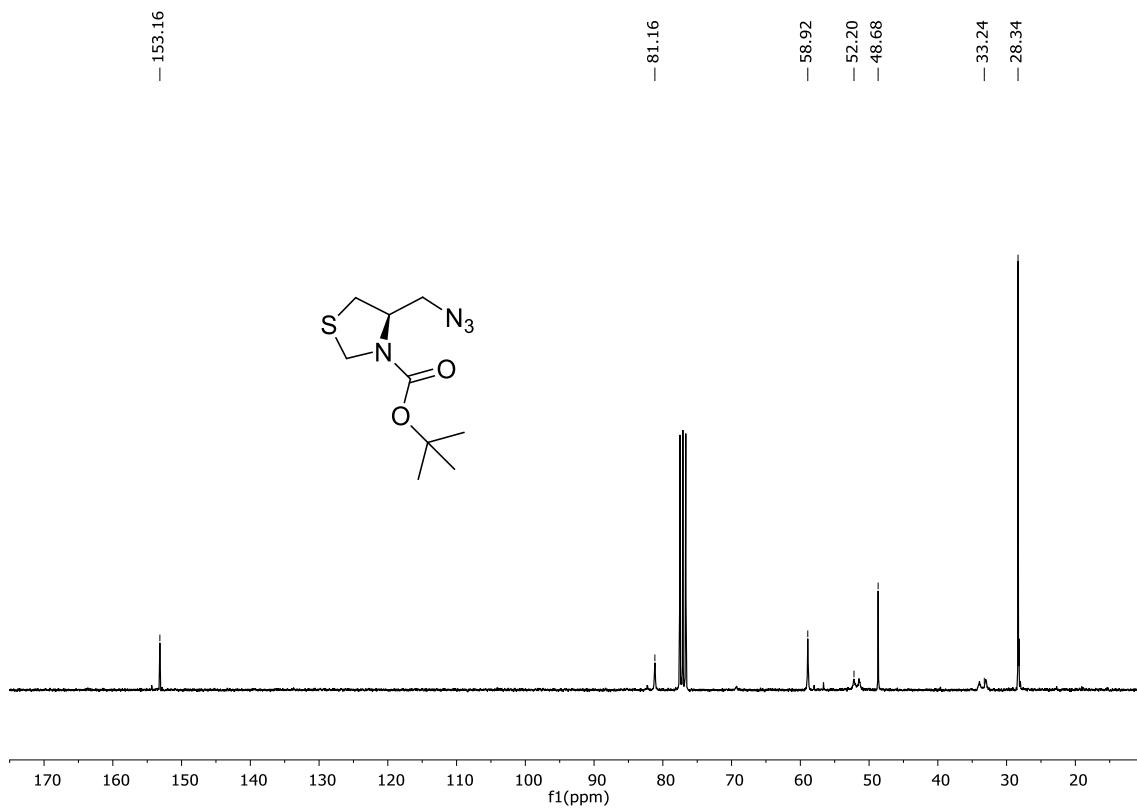
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **9**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **9**.

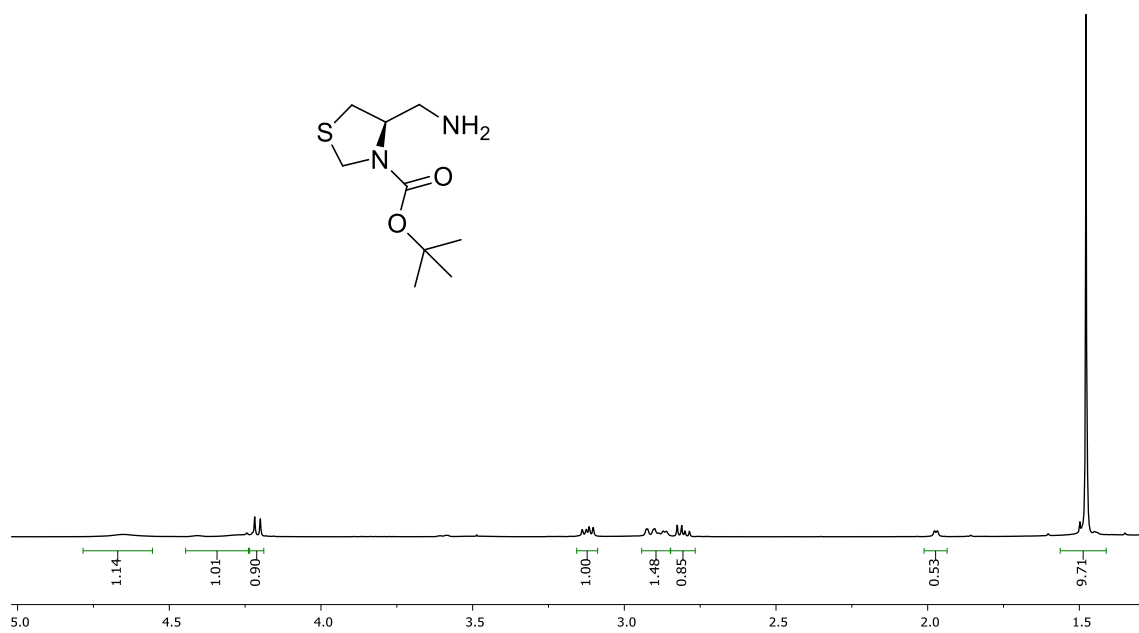


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **10**.

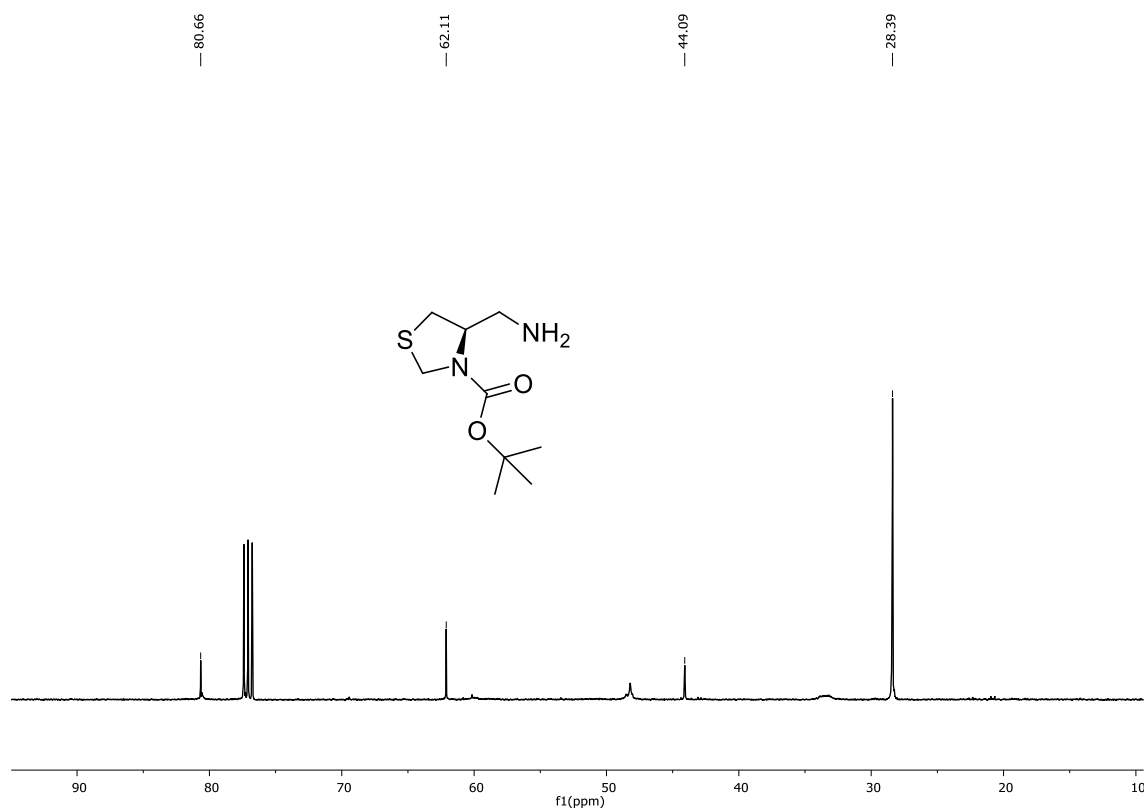


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **10**.

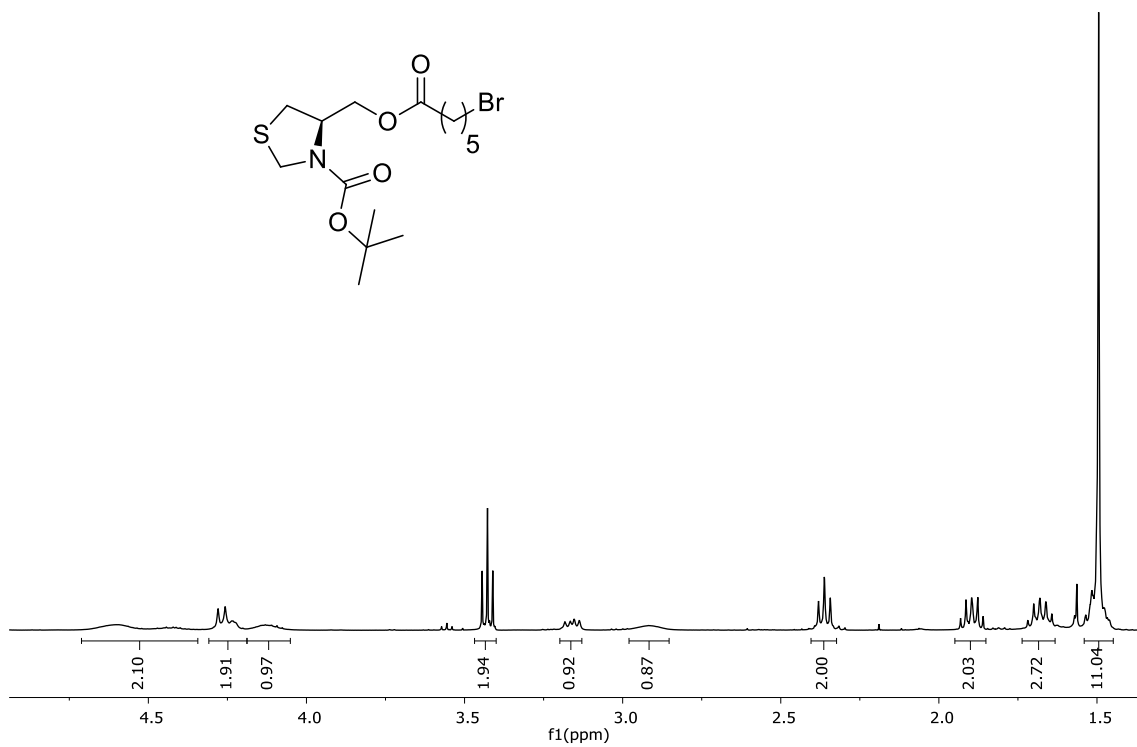




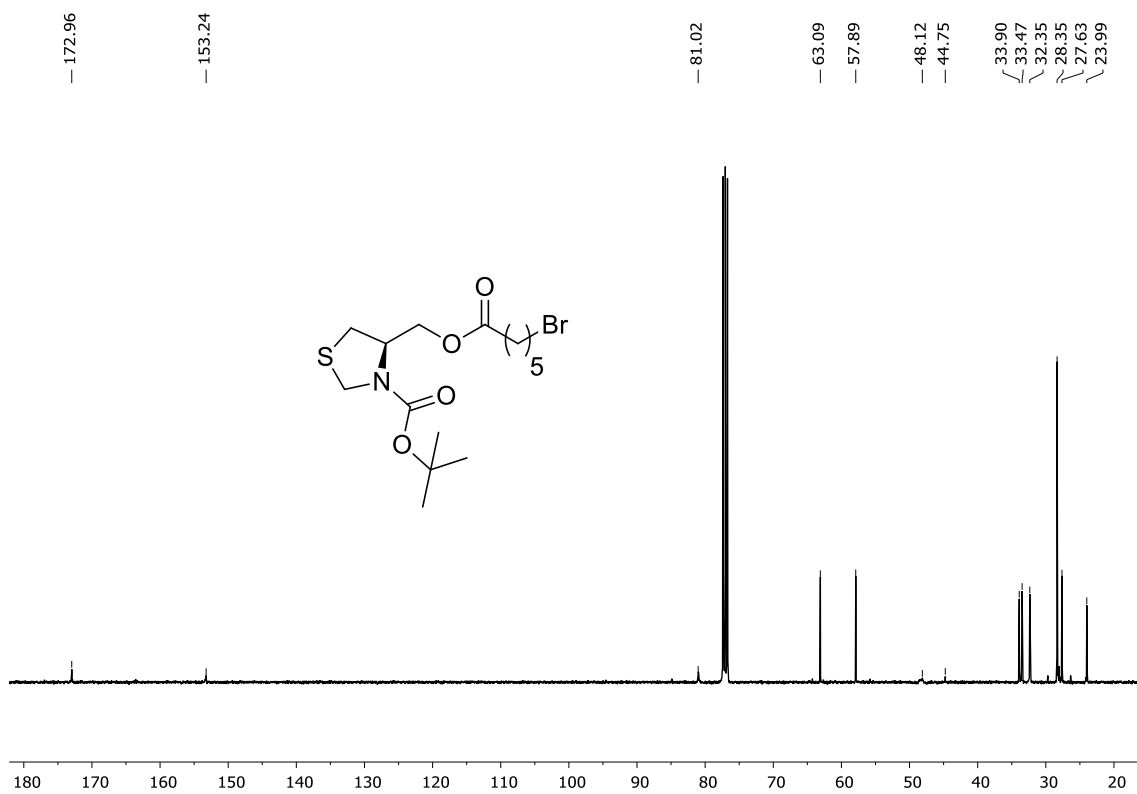
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **11**.



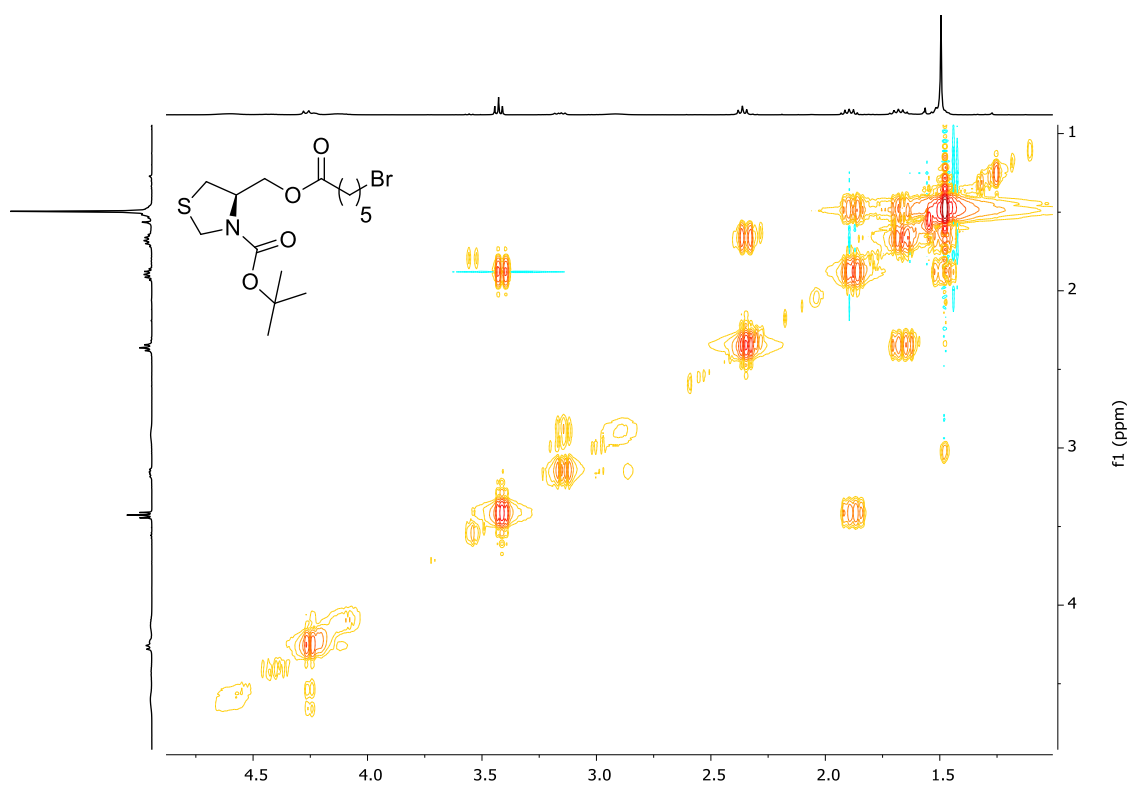
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **11**.



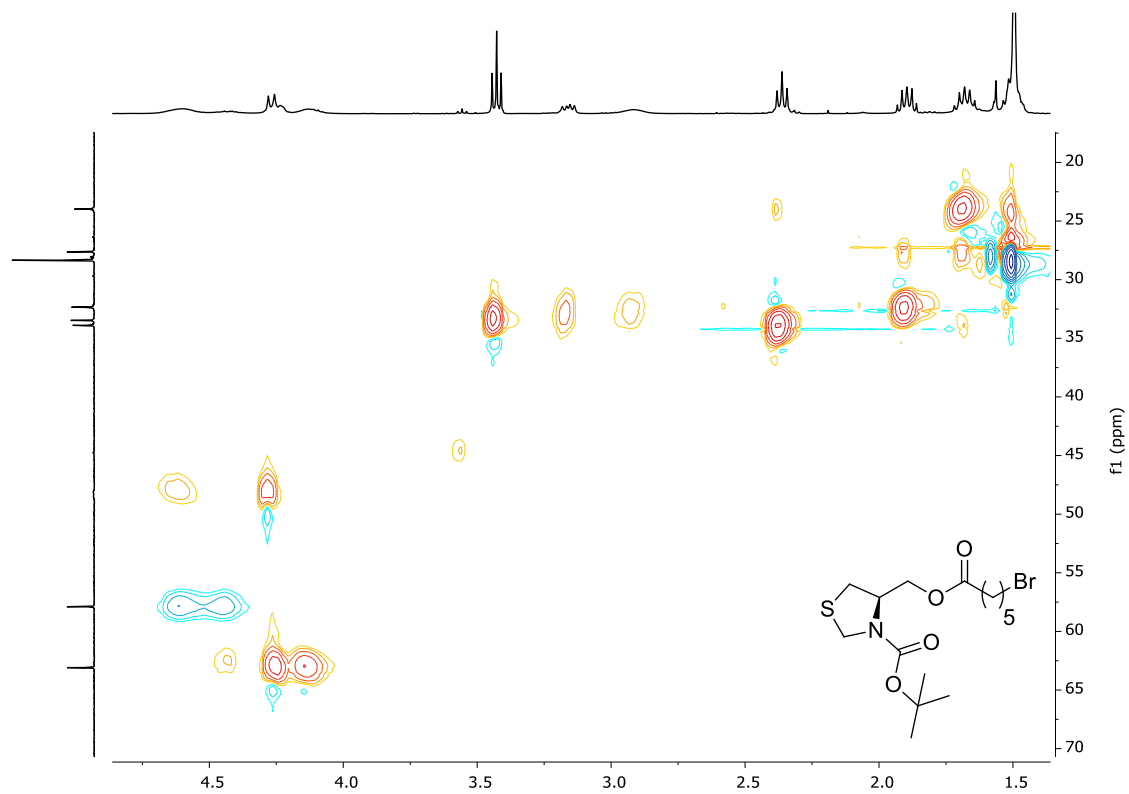
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto 16.



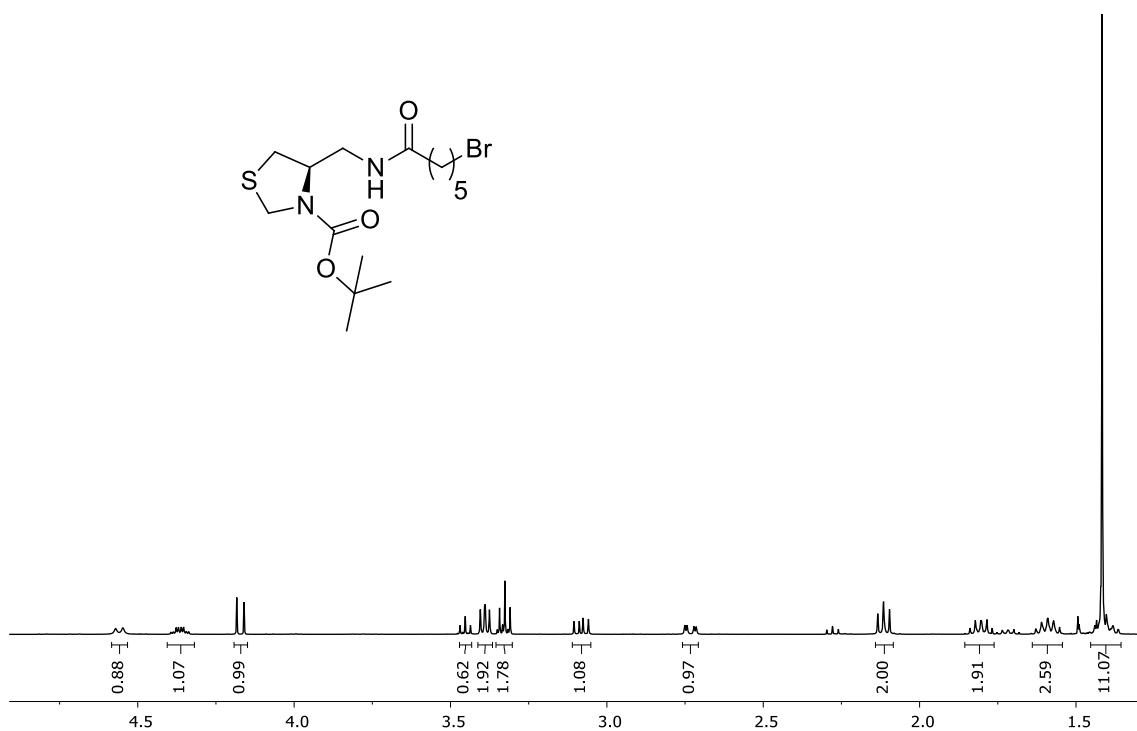
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto 16.



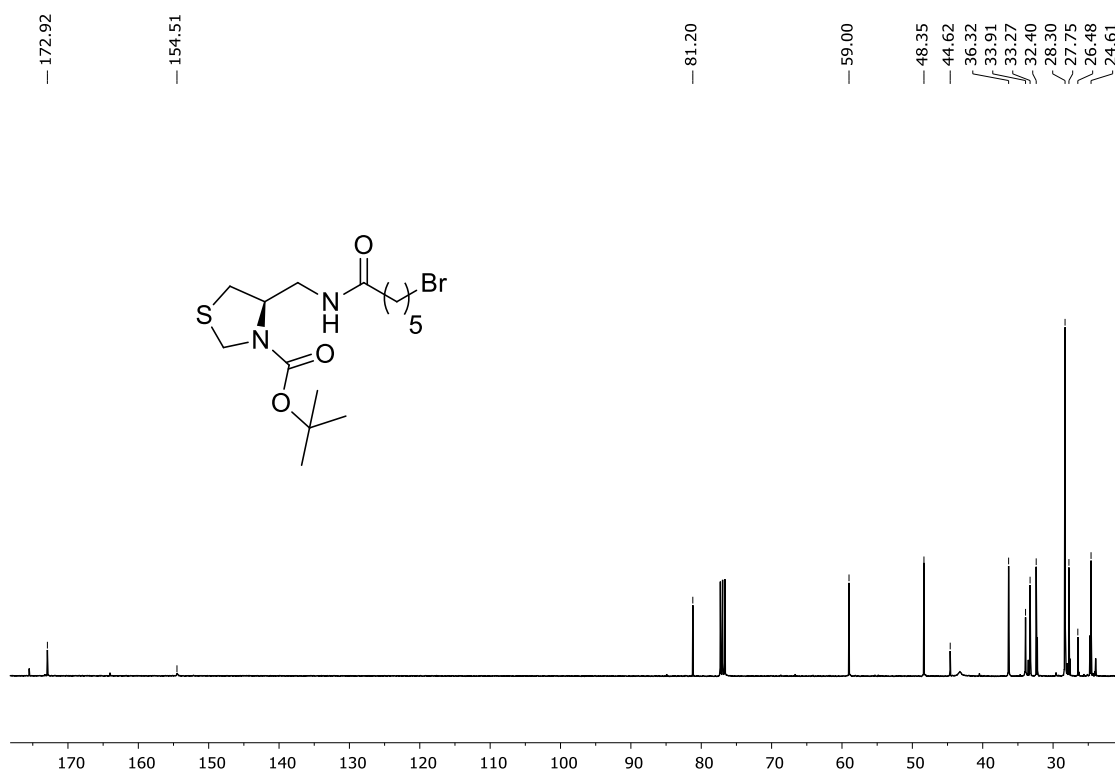
Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **16**



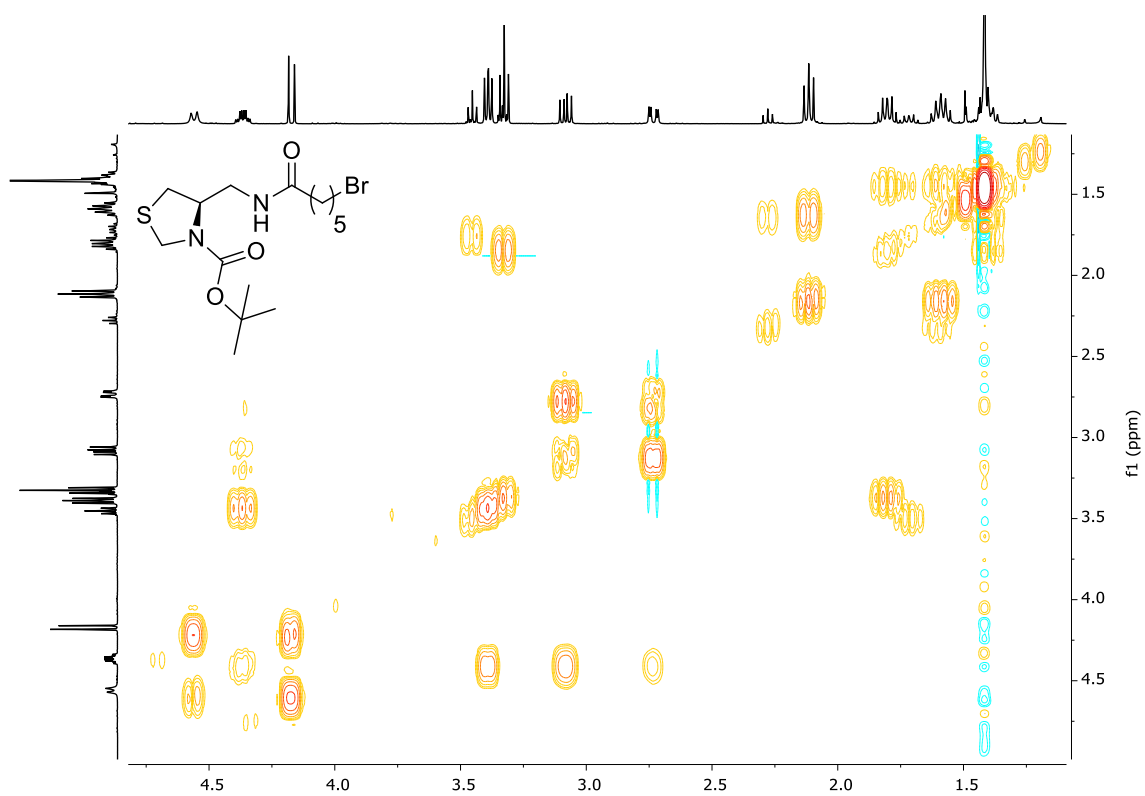
Espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **16**.



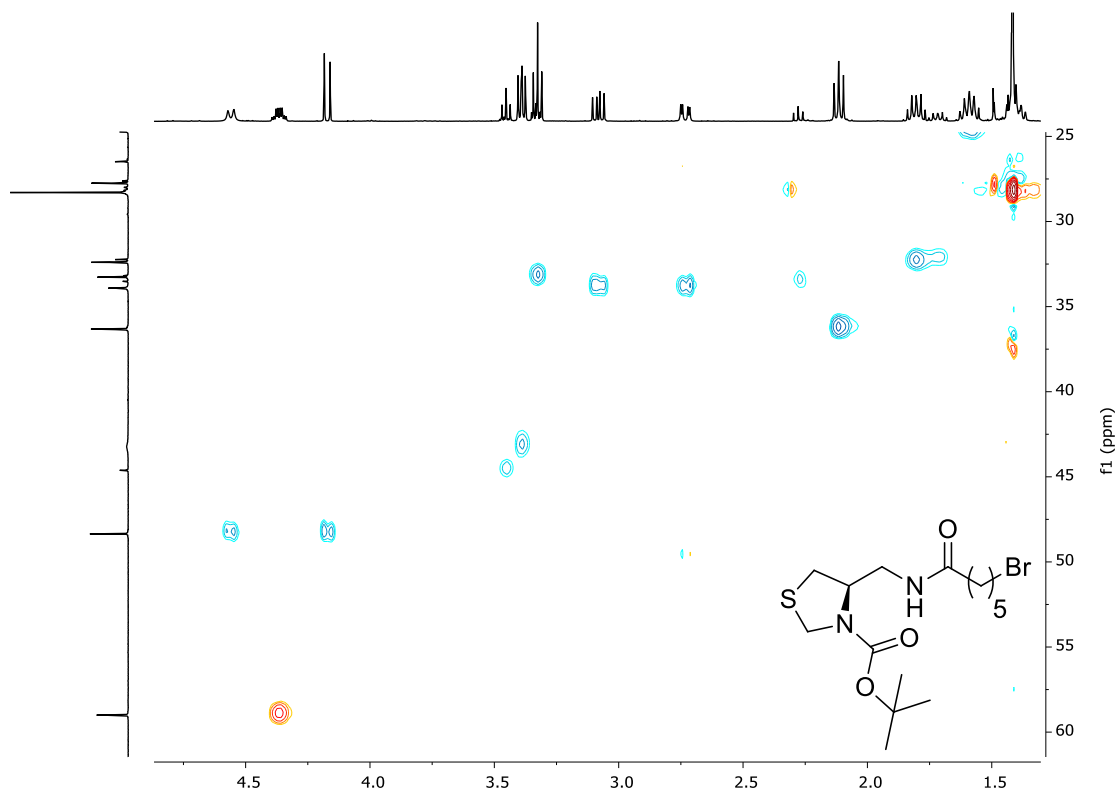
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **17**.



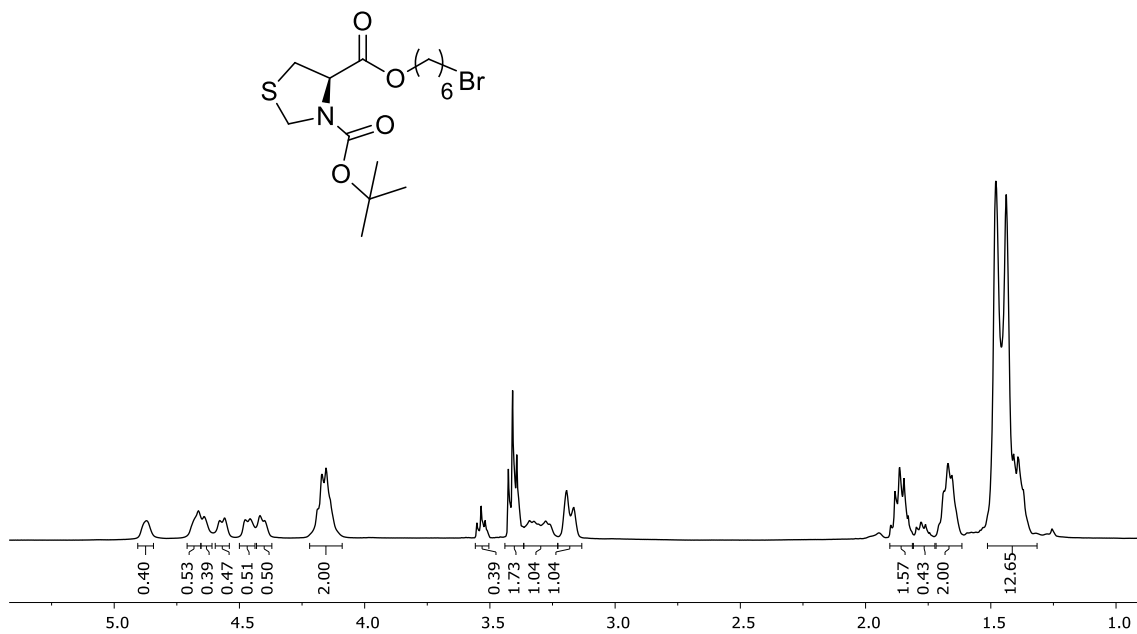
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **17**.



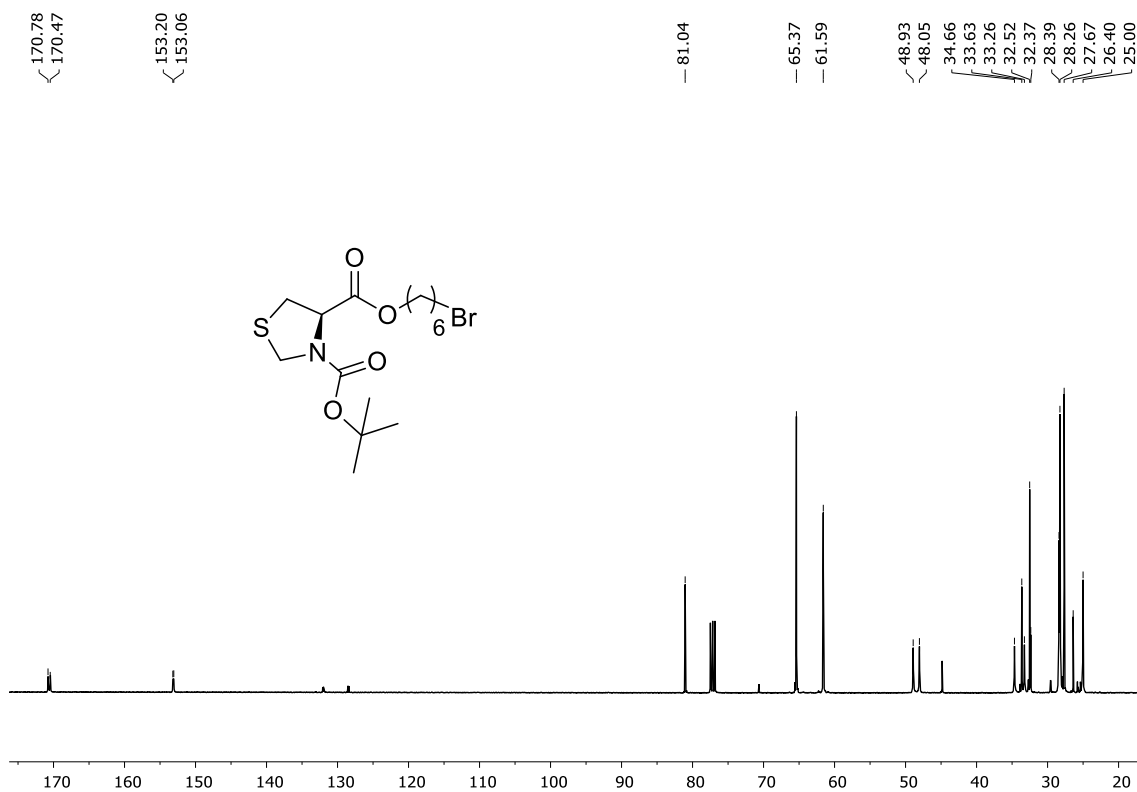
Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **17**.



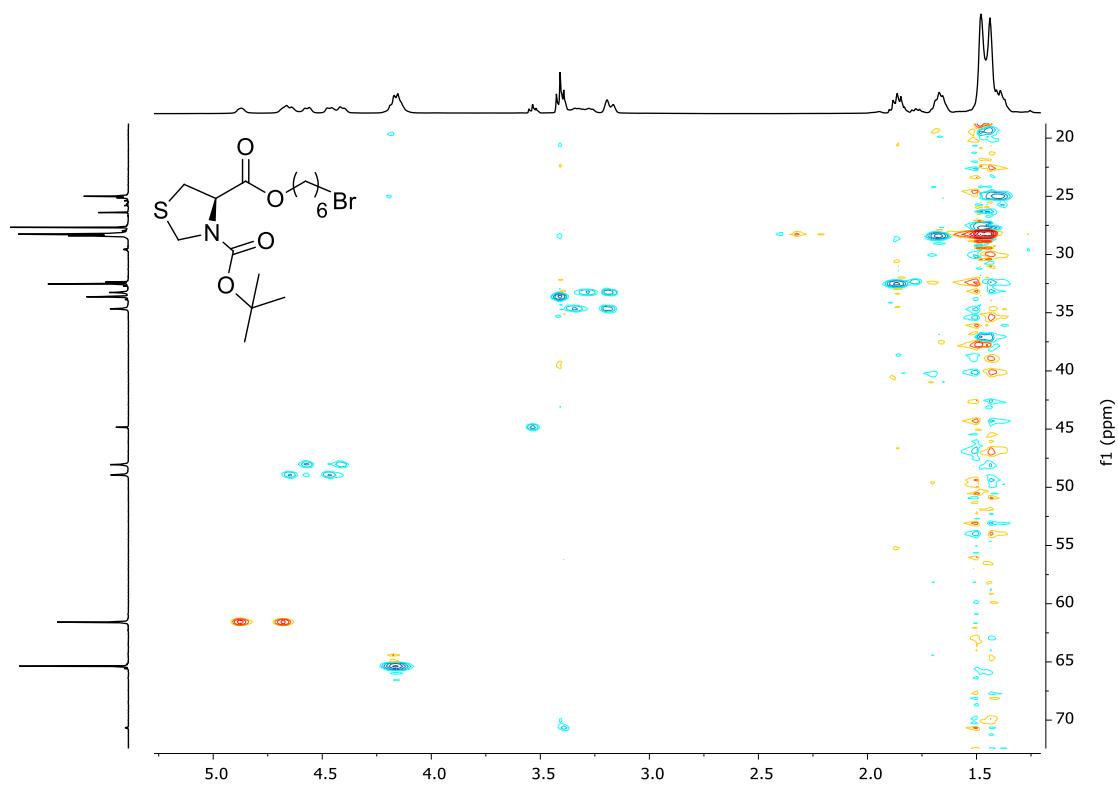
Espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **17**.



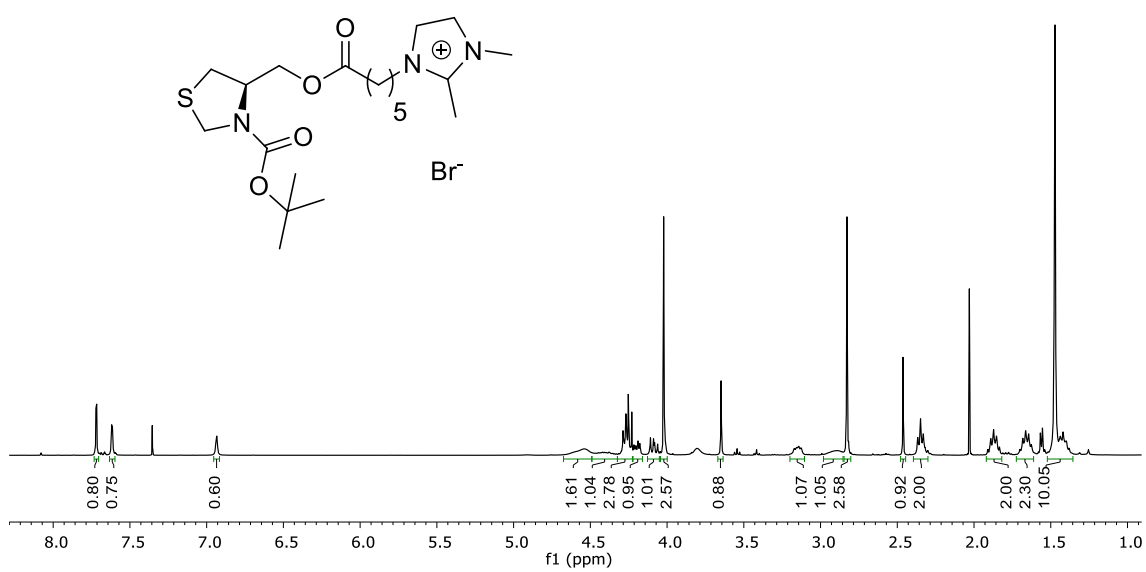
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **18**.



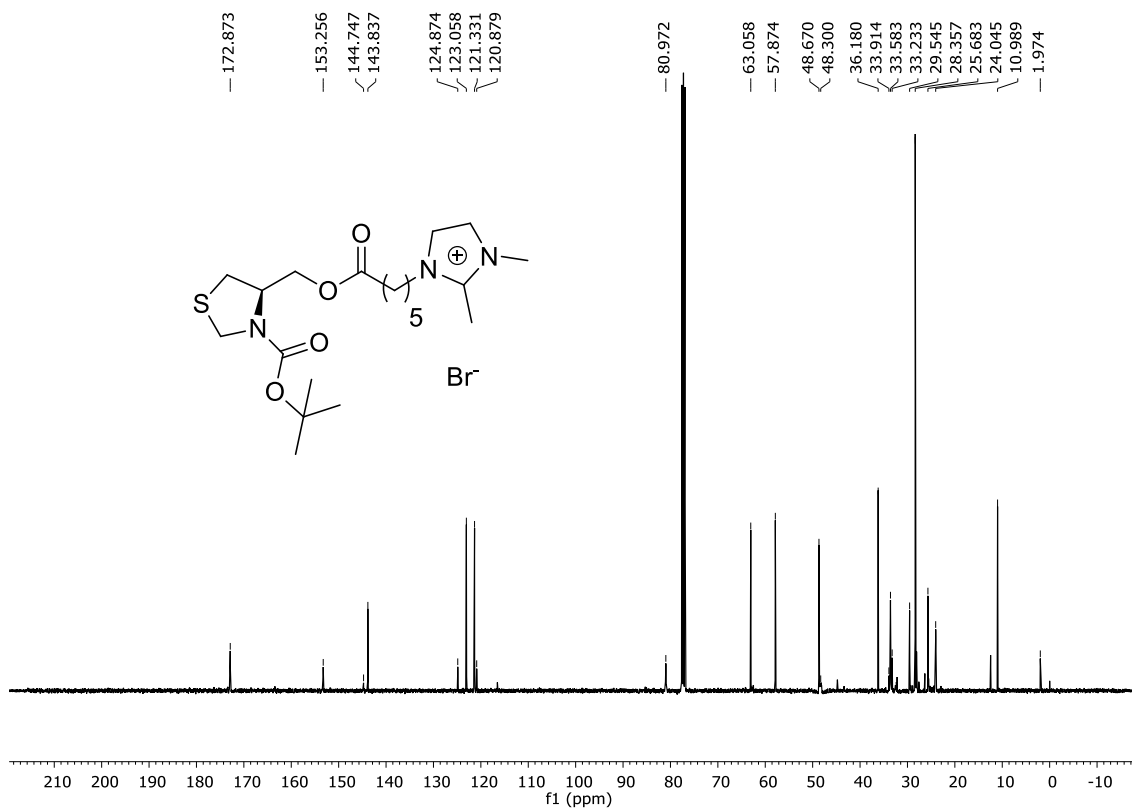
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **18**.



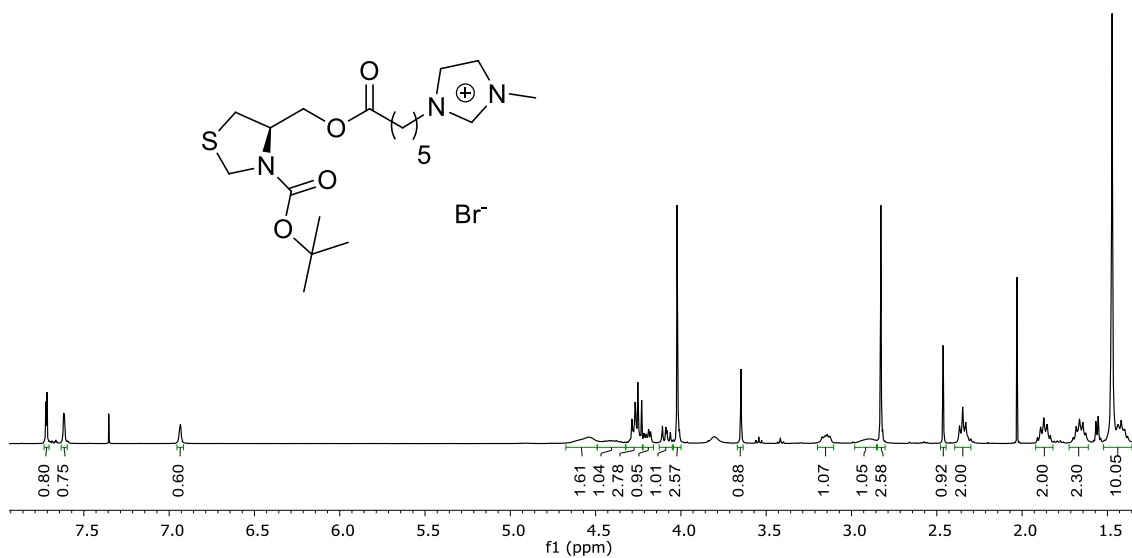
Espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **18**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **1a**.

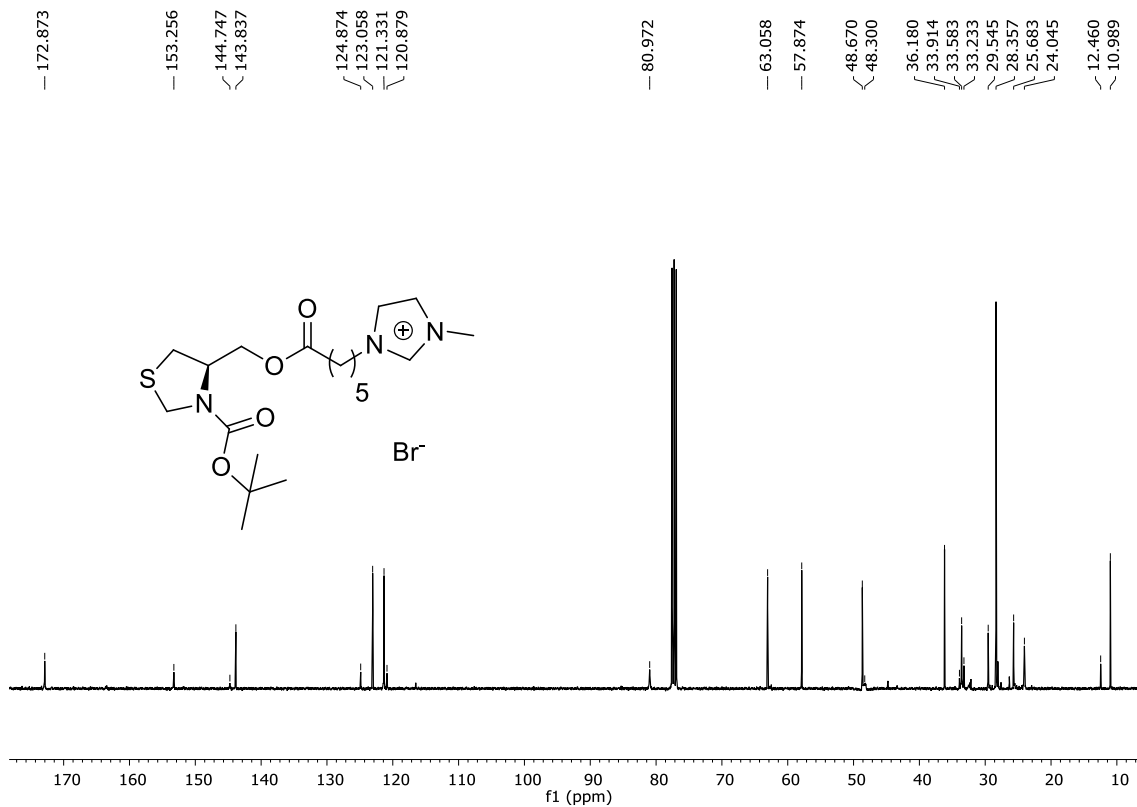


Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **1a**.

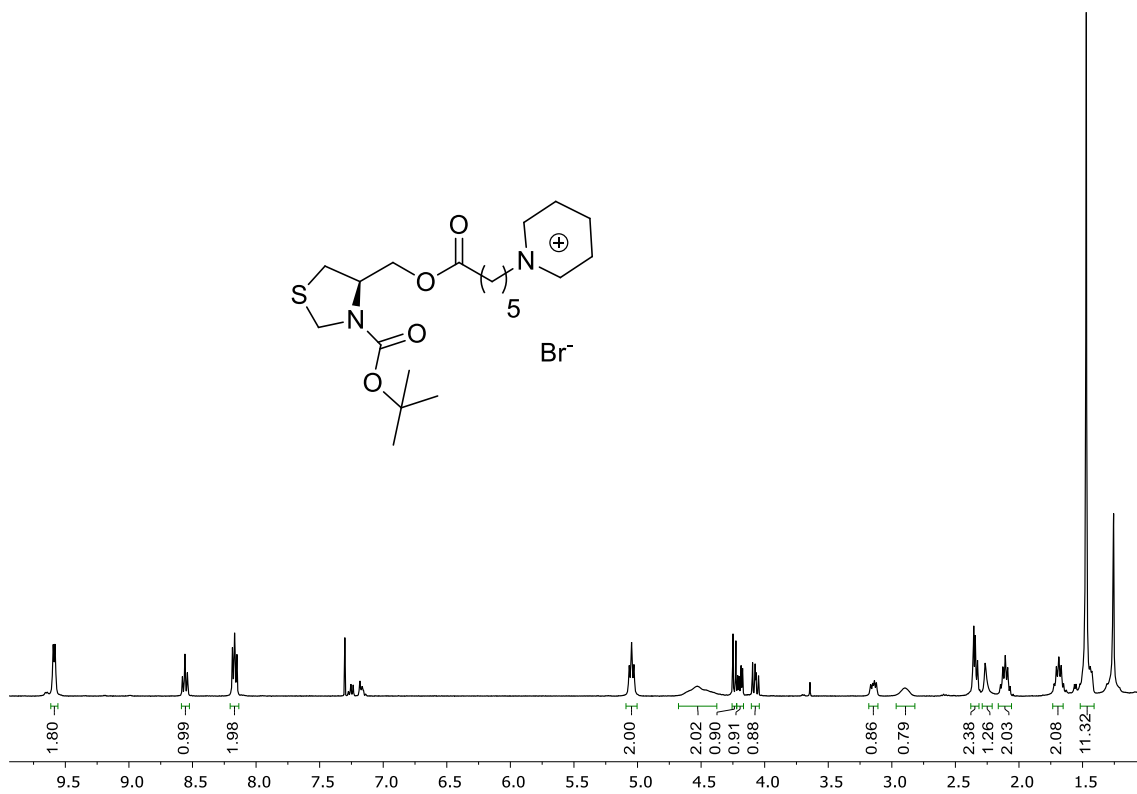


Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **1b**.

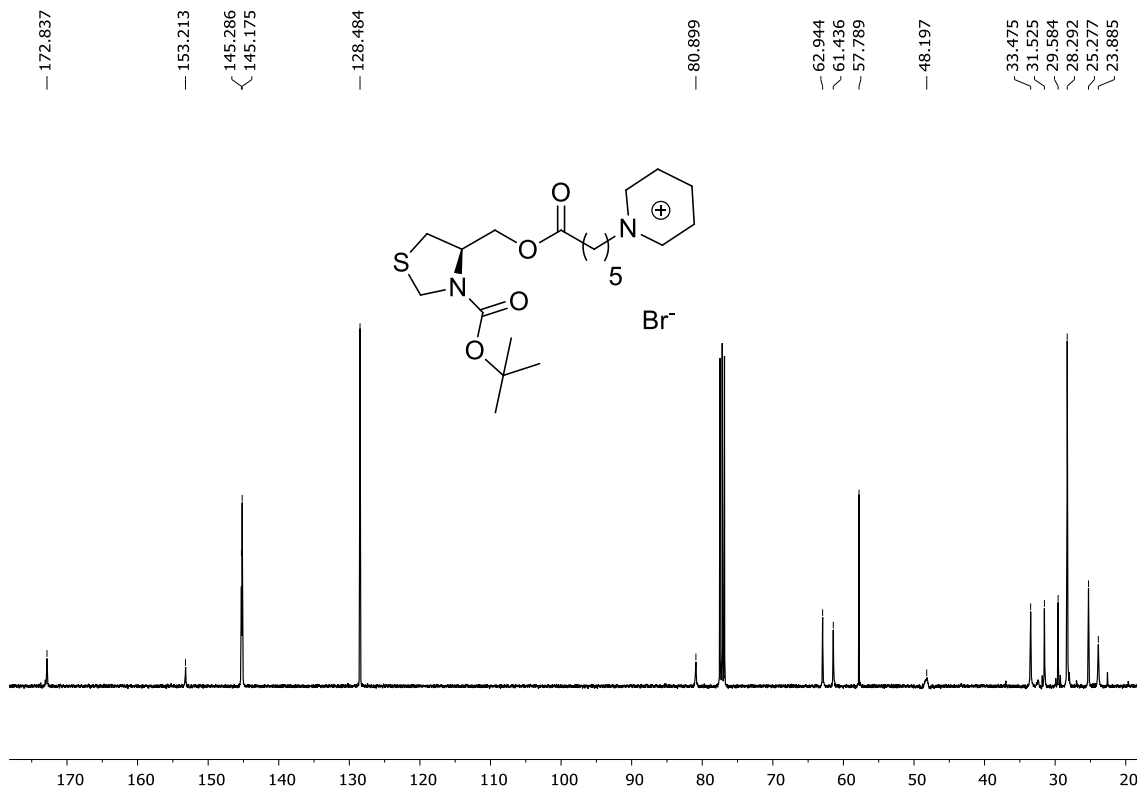




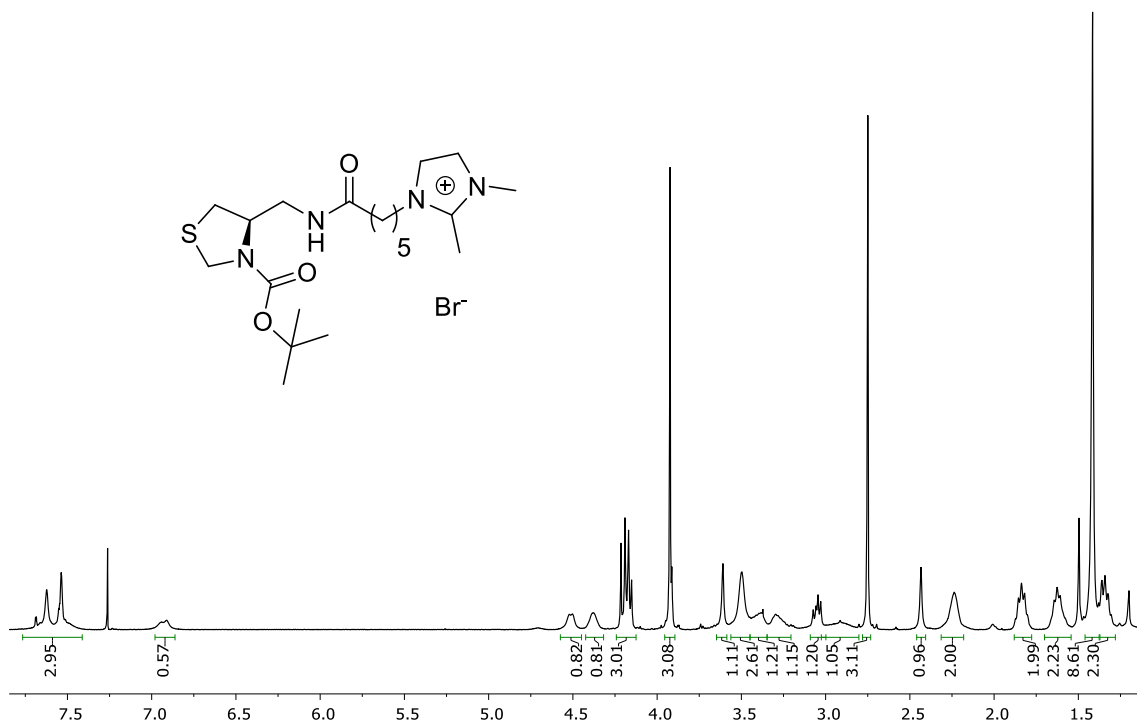
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **1b**.



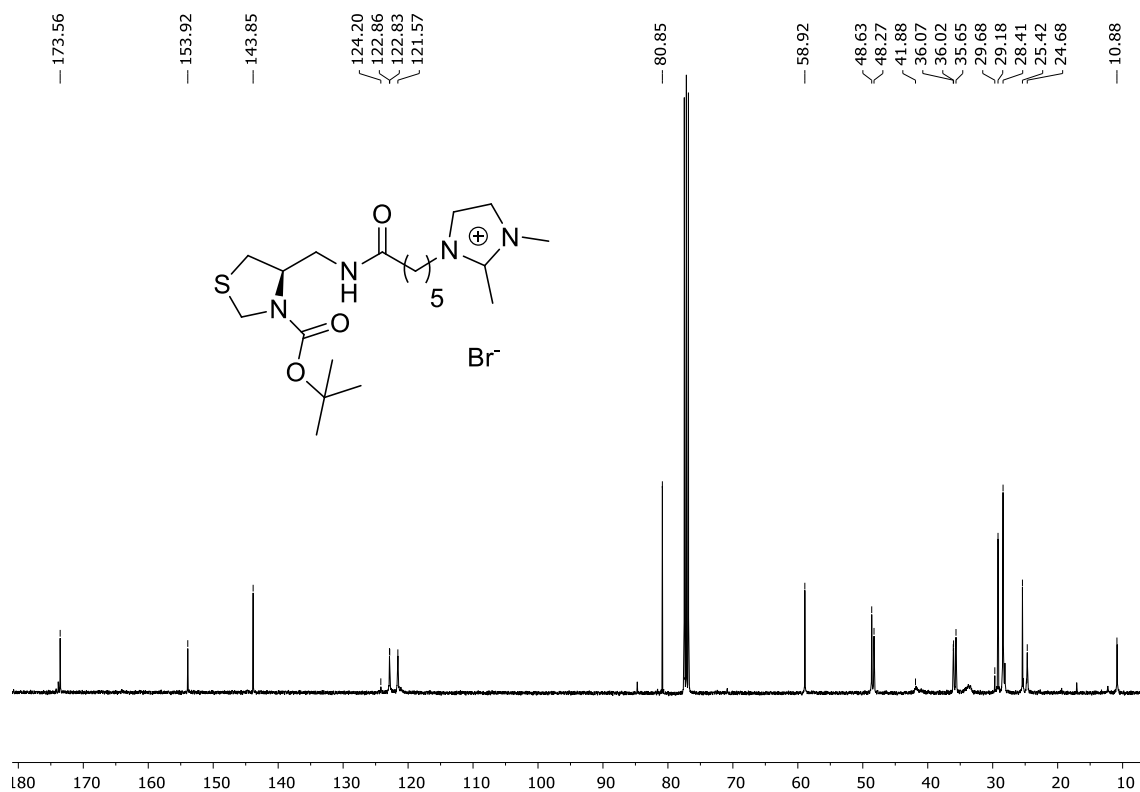
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **1c**.



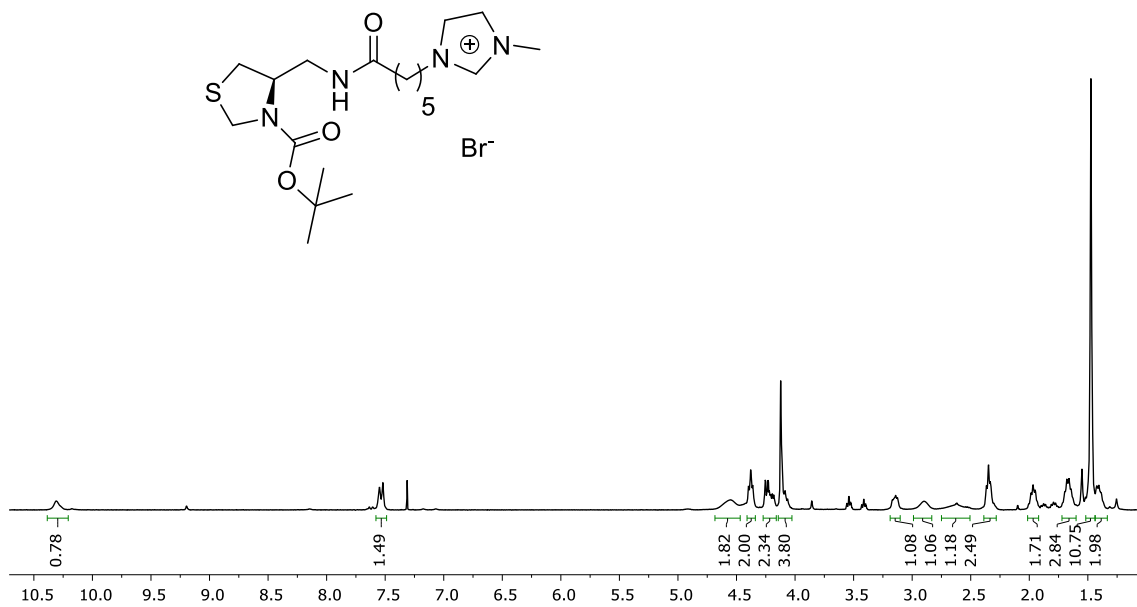
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **1c**.



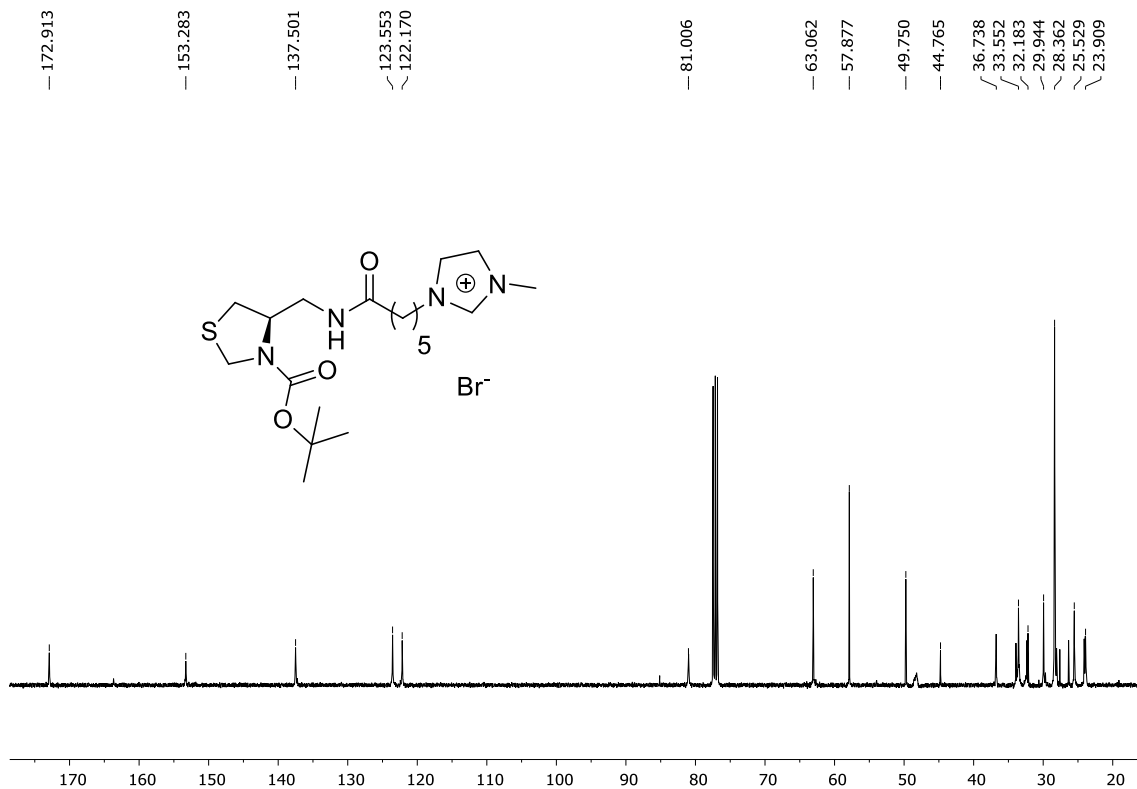
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2a**.



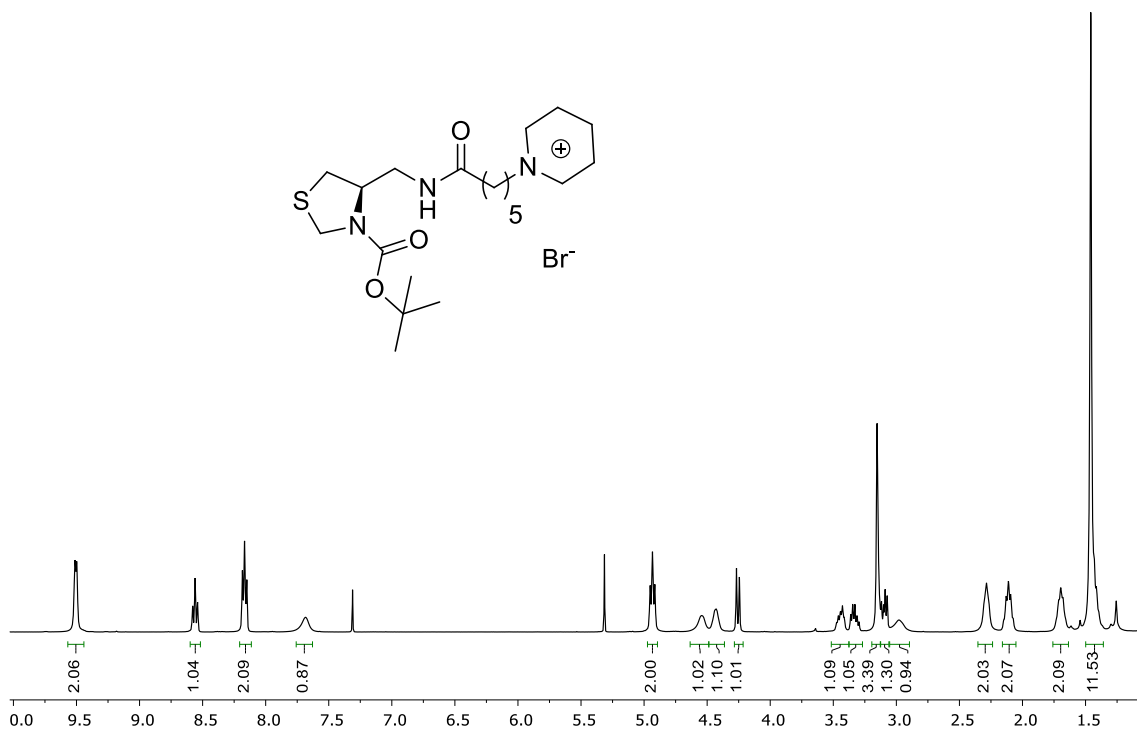
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **2a**.



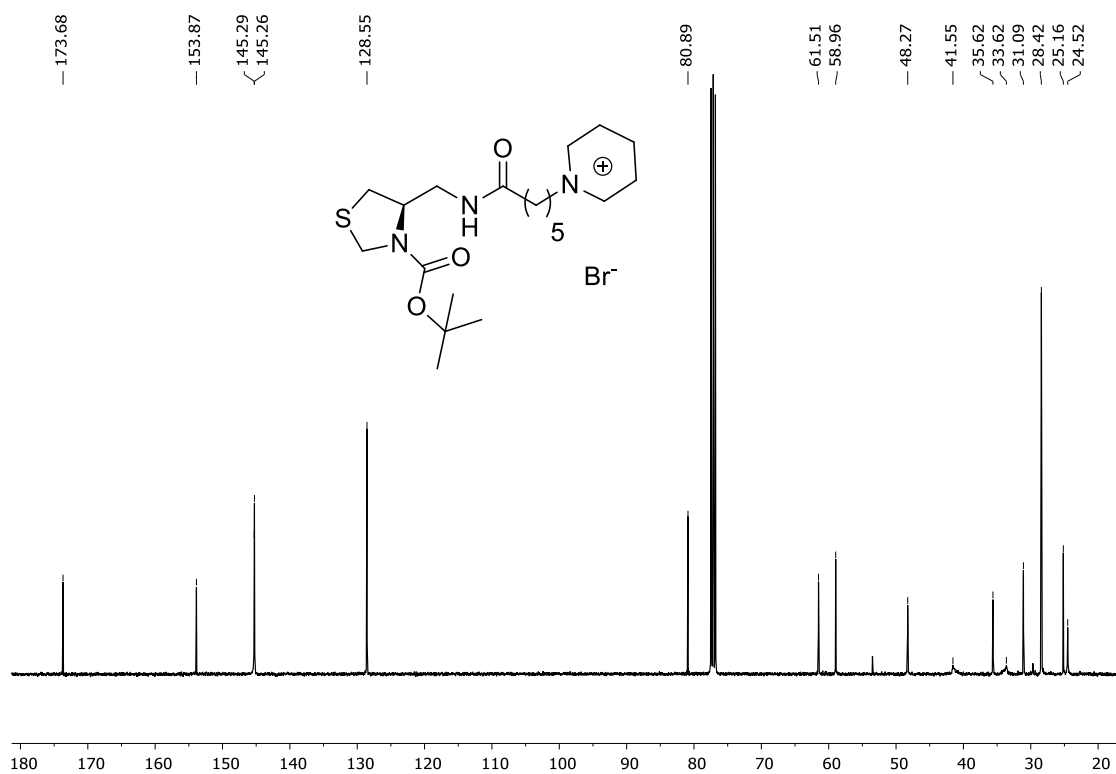
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2b**.



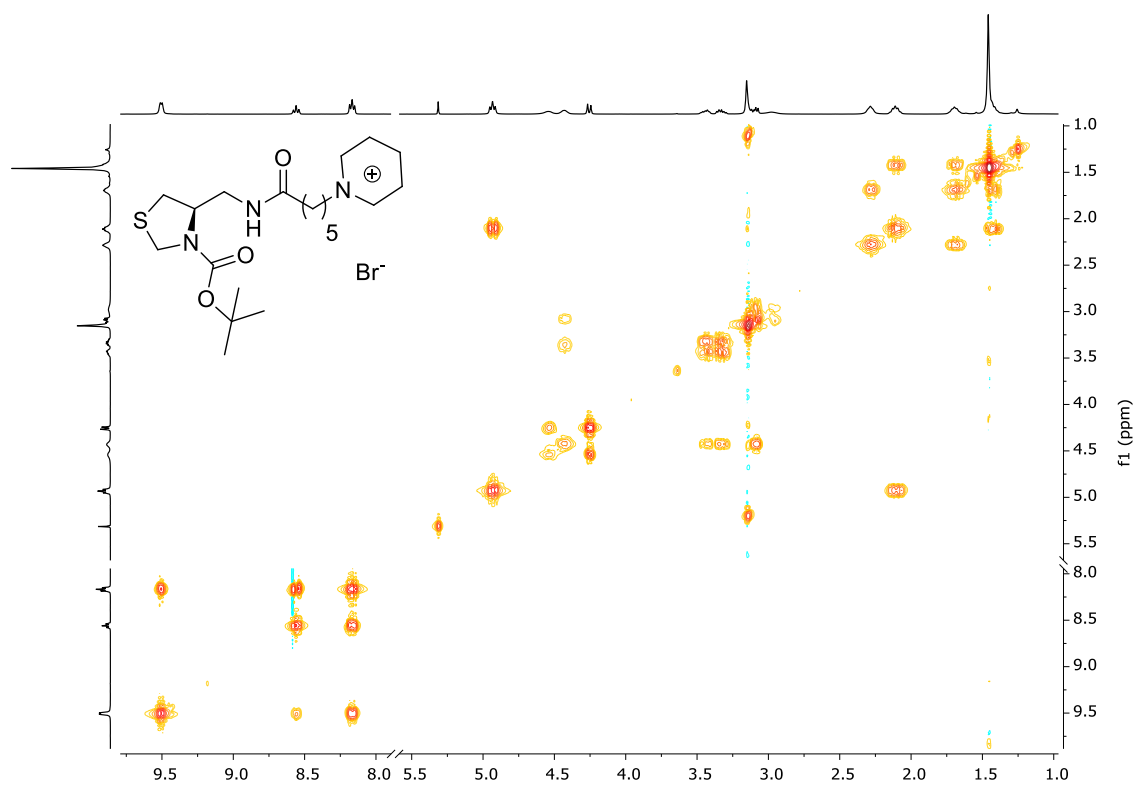
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **2b**.



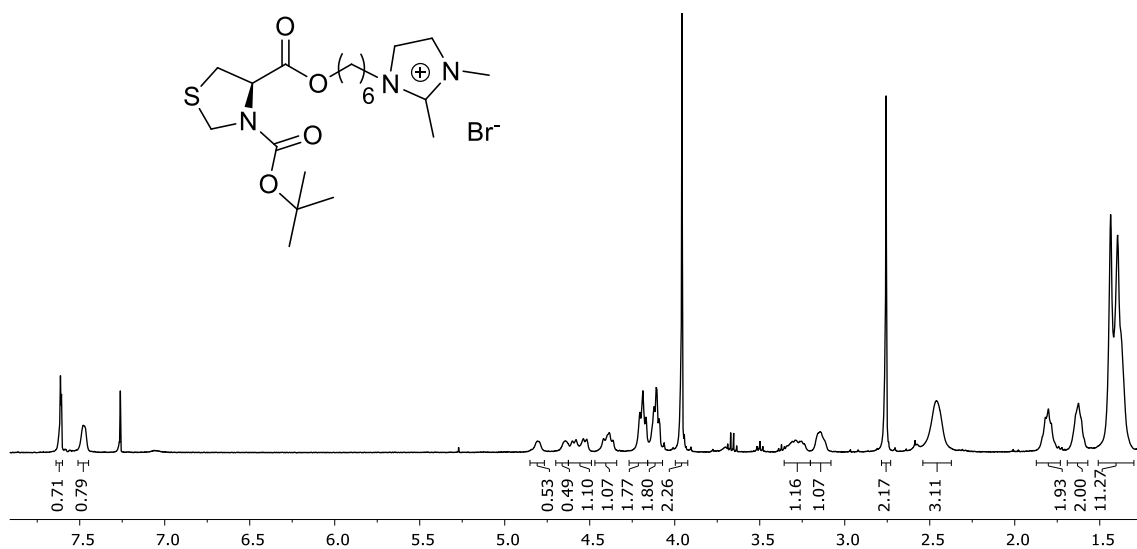
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2c**.



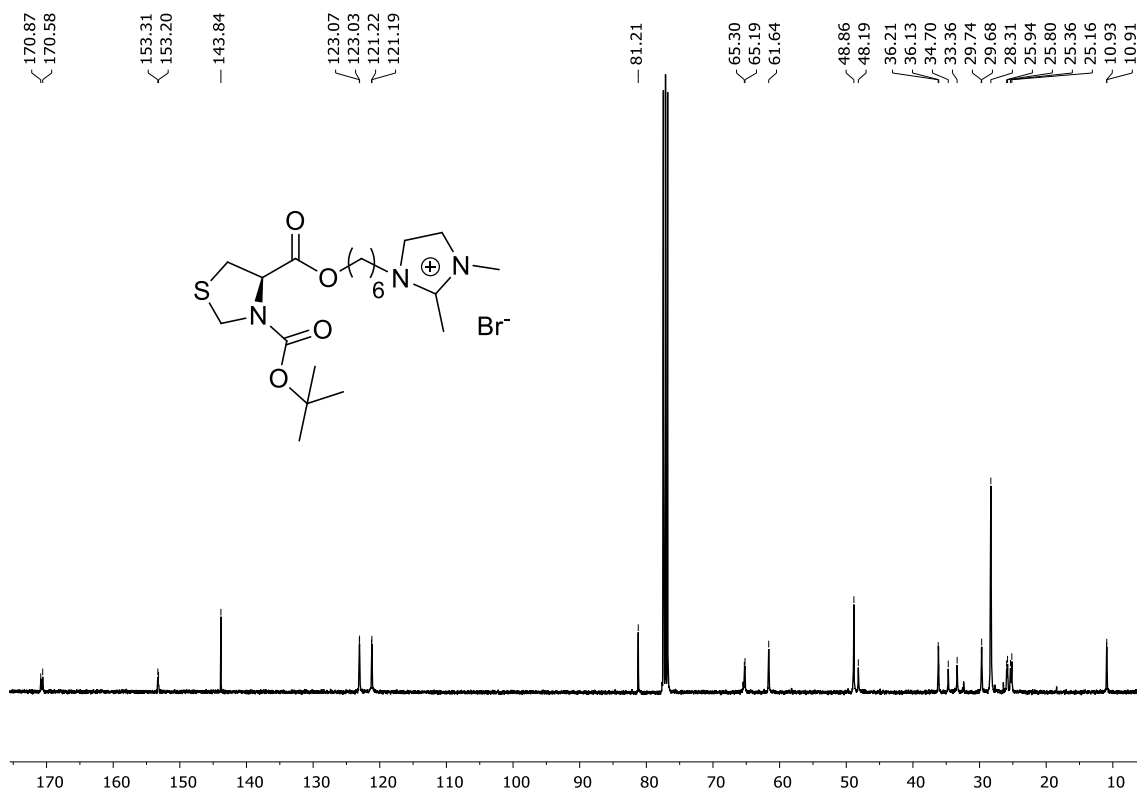
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **2c**.



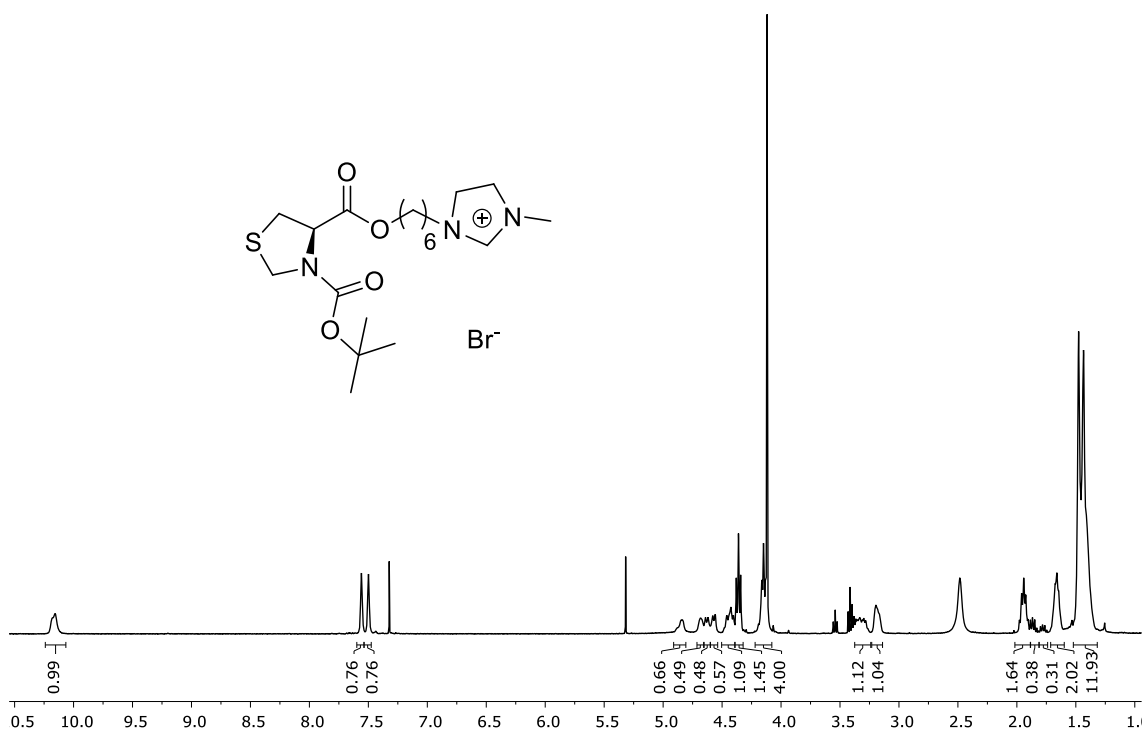
Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2c**.



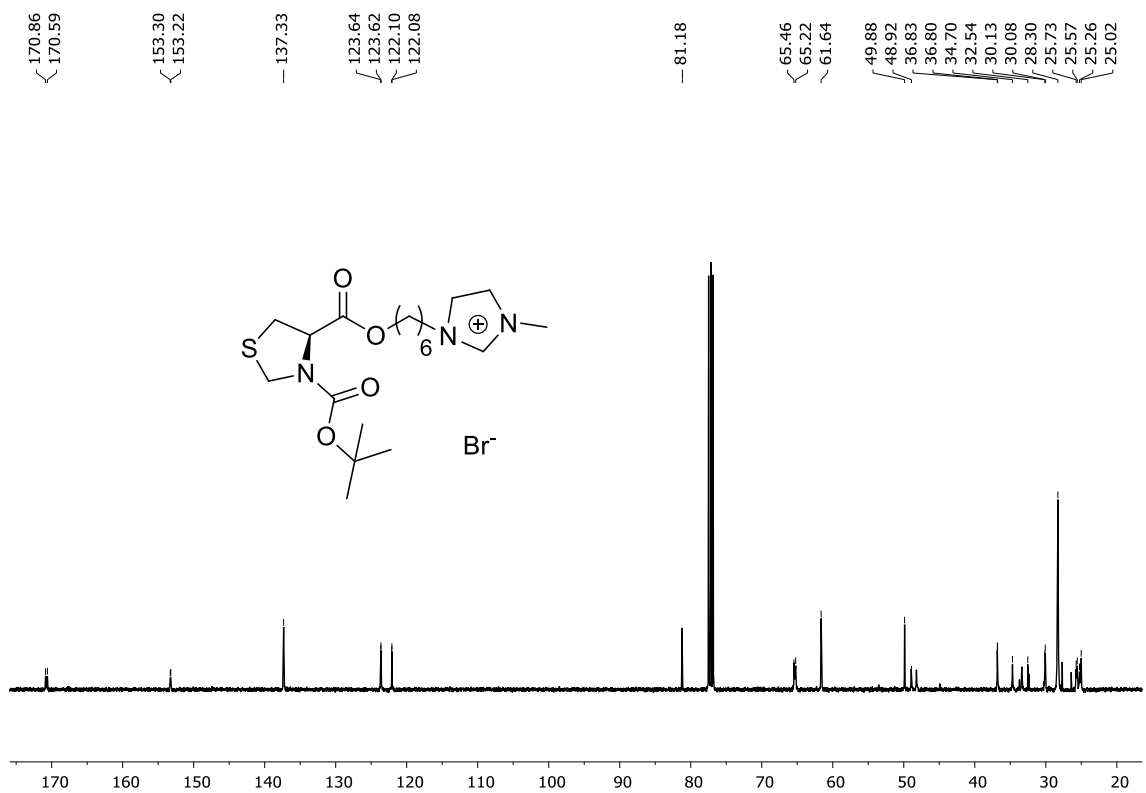
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **3a**.



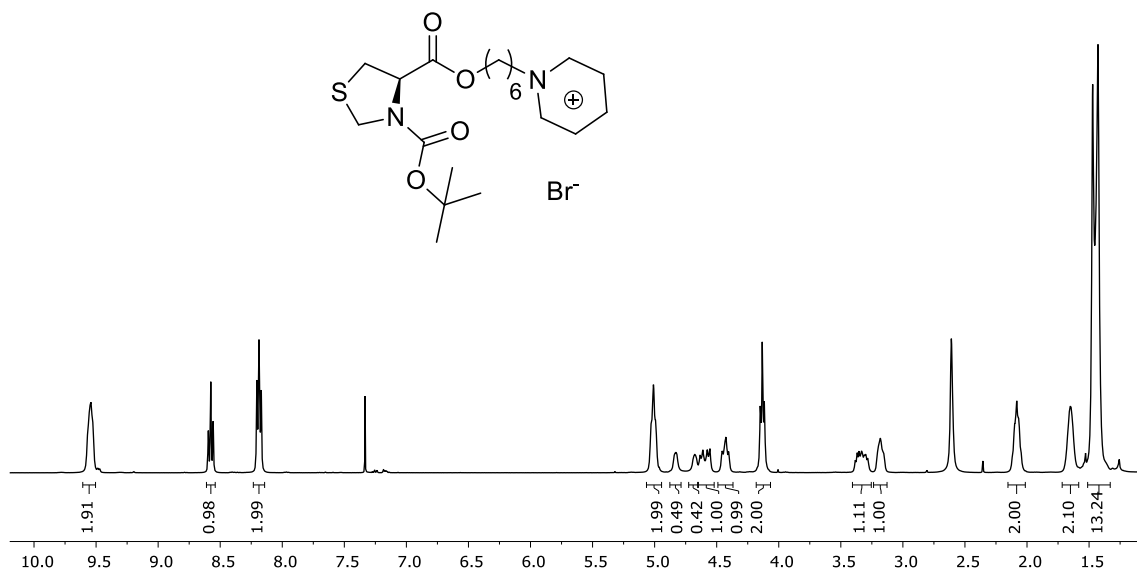
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **3a**.



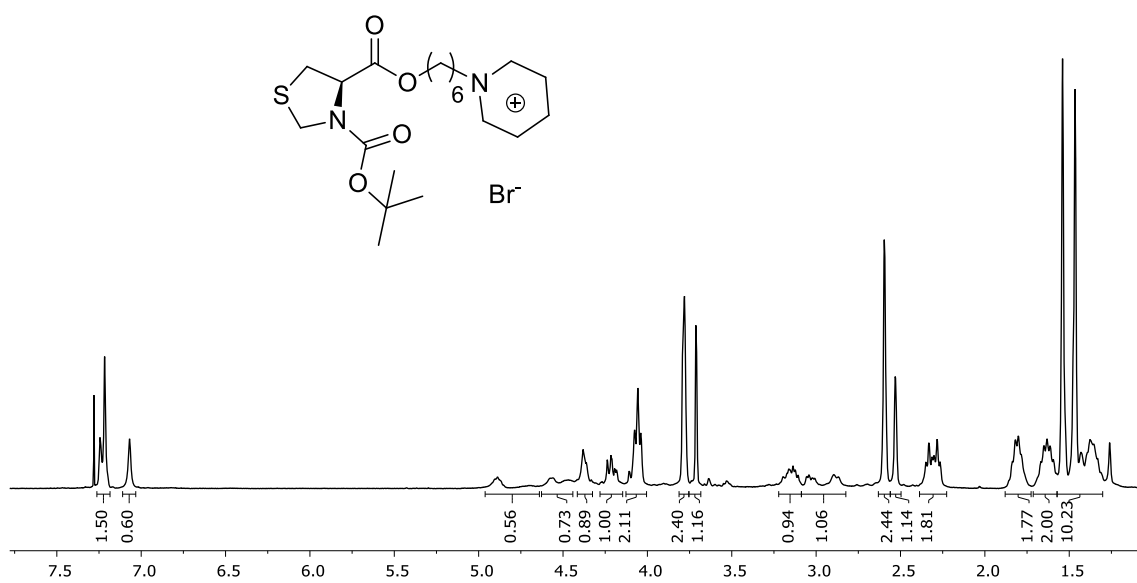
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **3b**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **3b**.

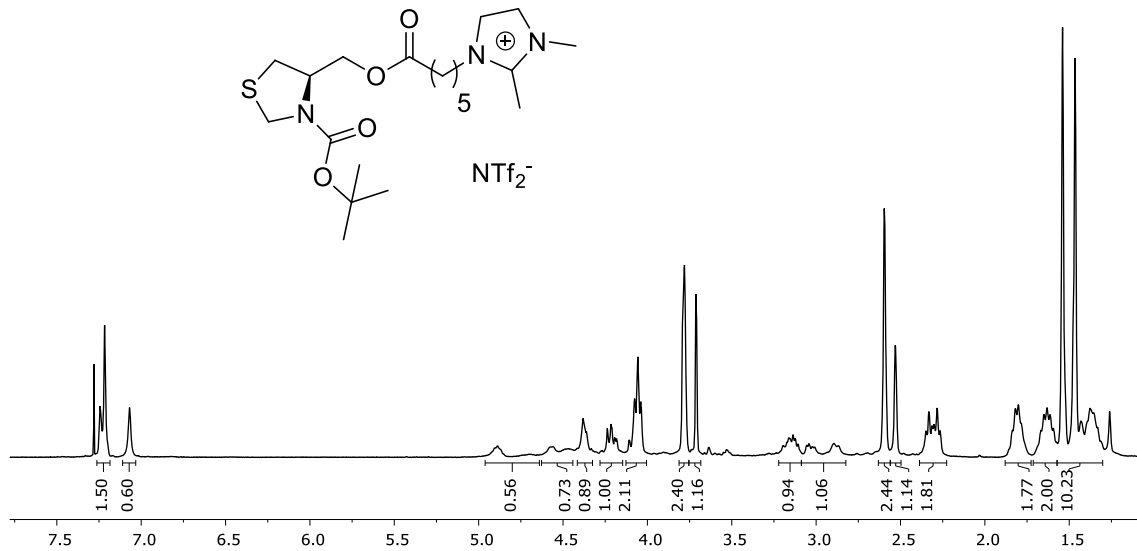


Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **3c**.

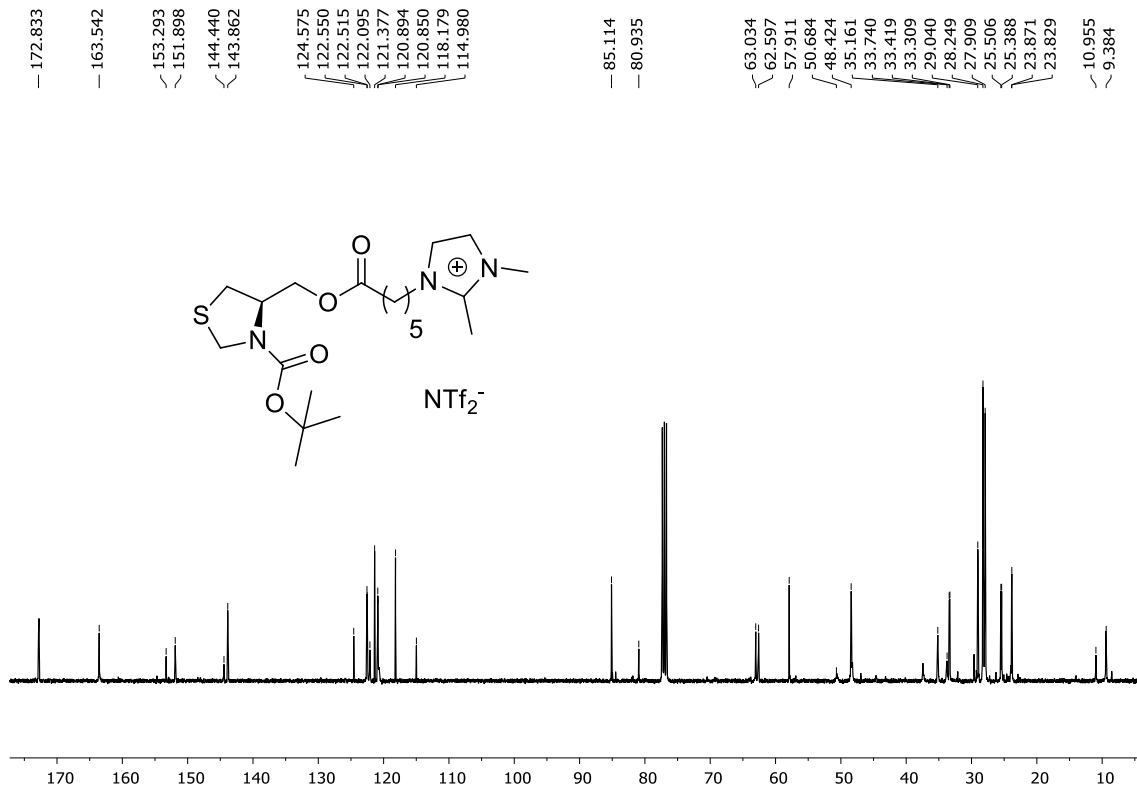


Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **3c**.

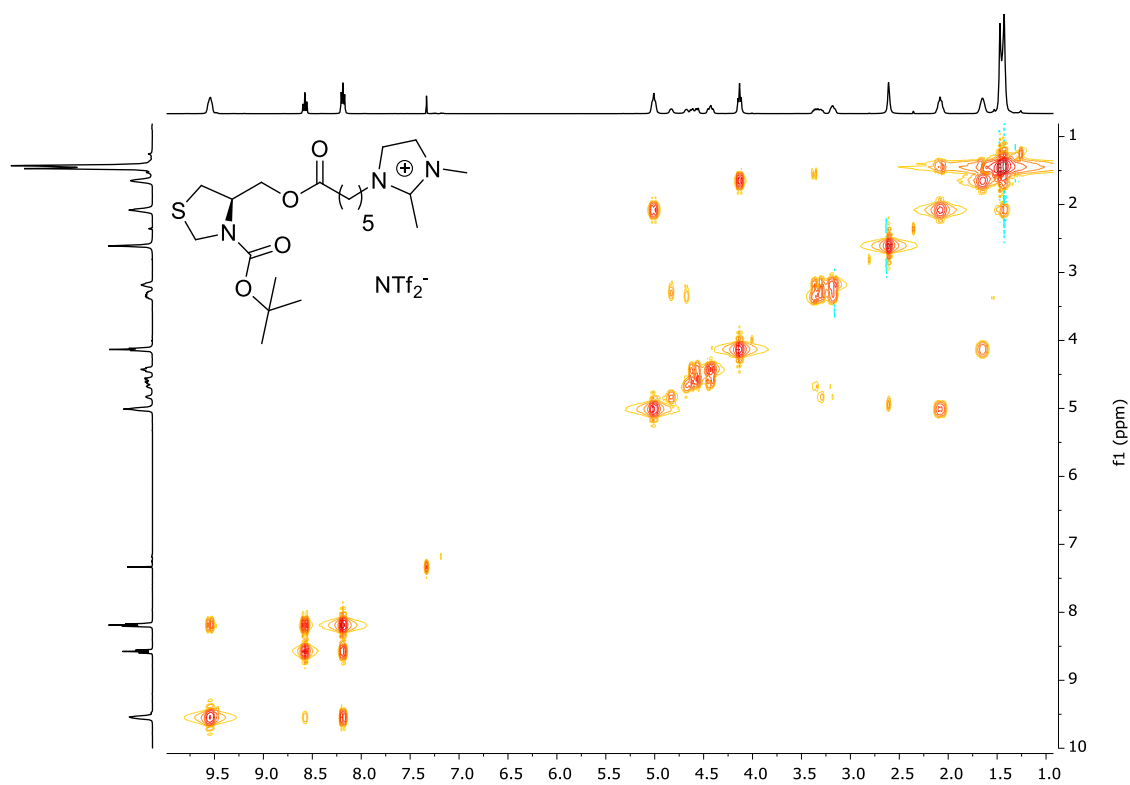




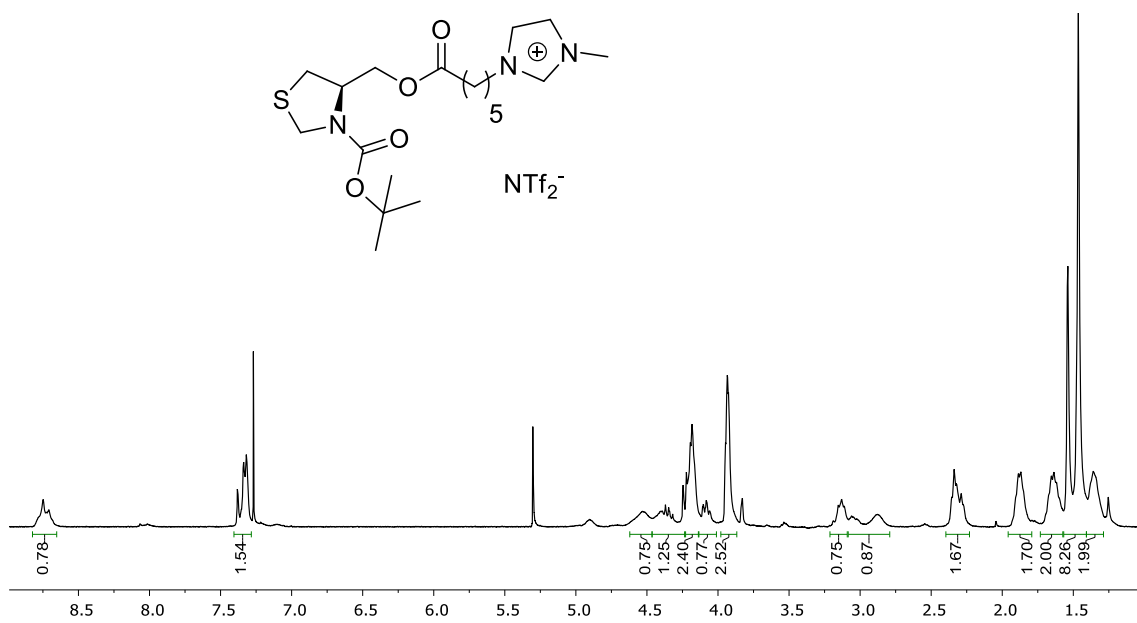
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **1a'**.



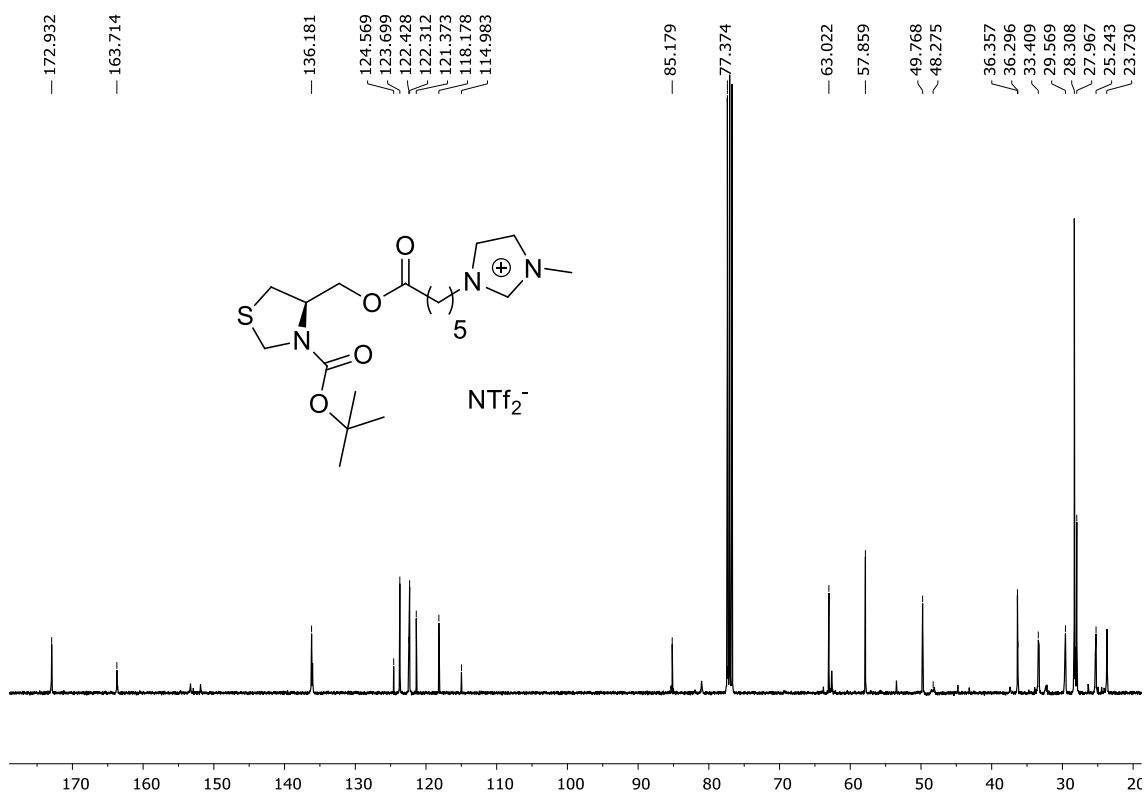
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **1a'**.



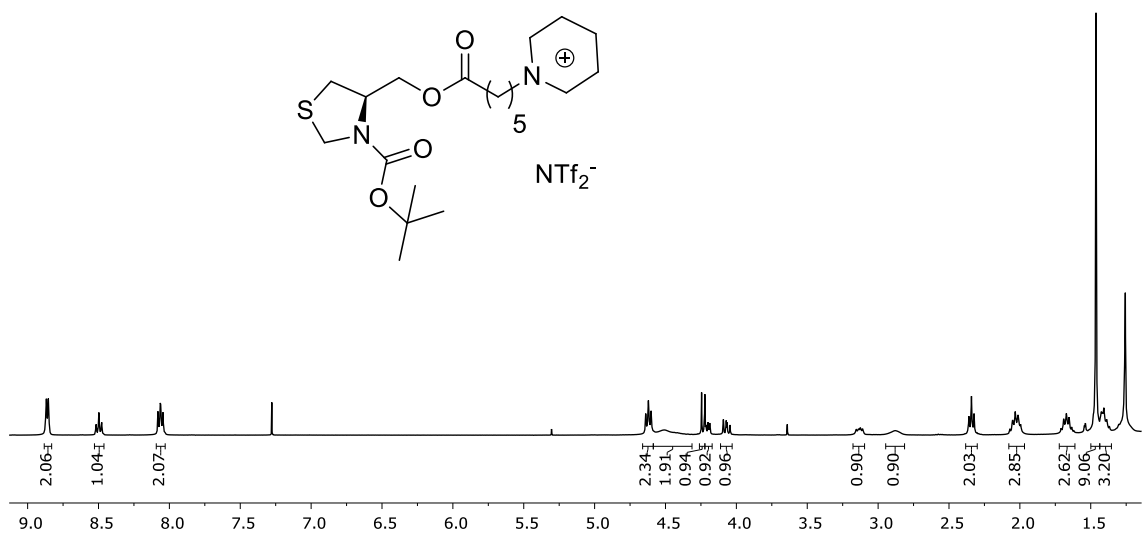
Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **1a'**.



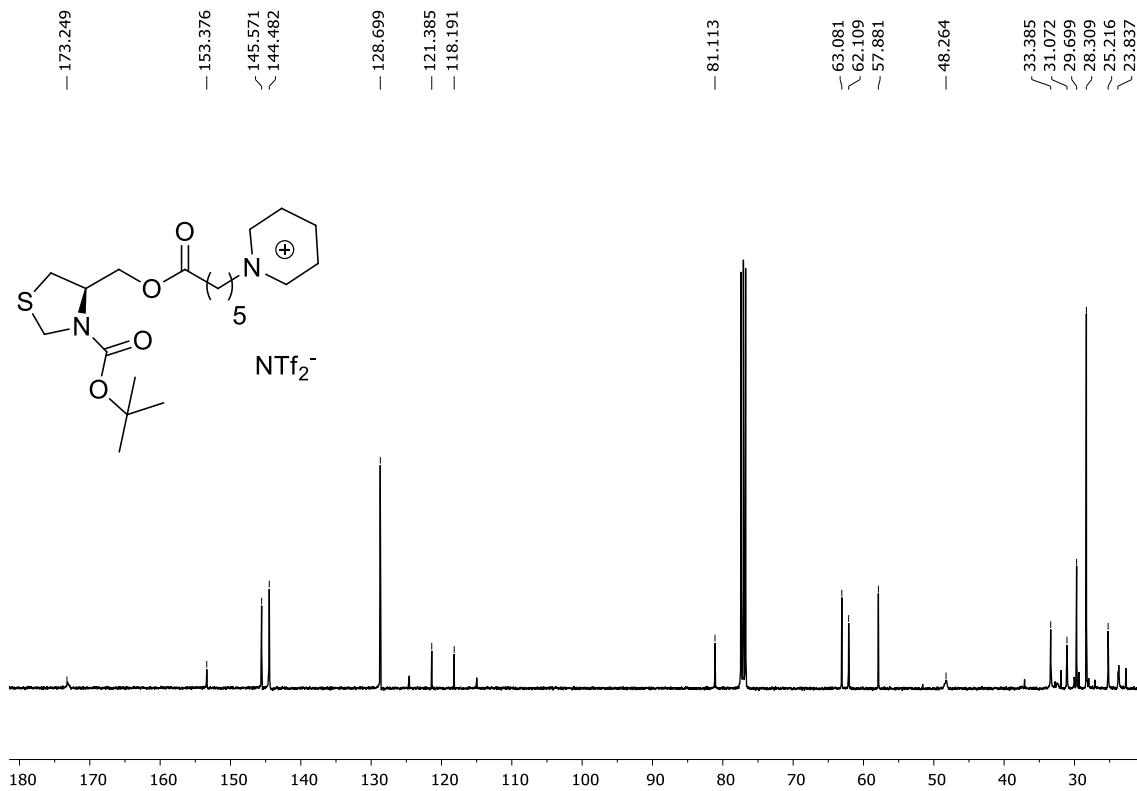
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **1b'**.



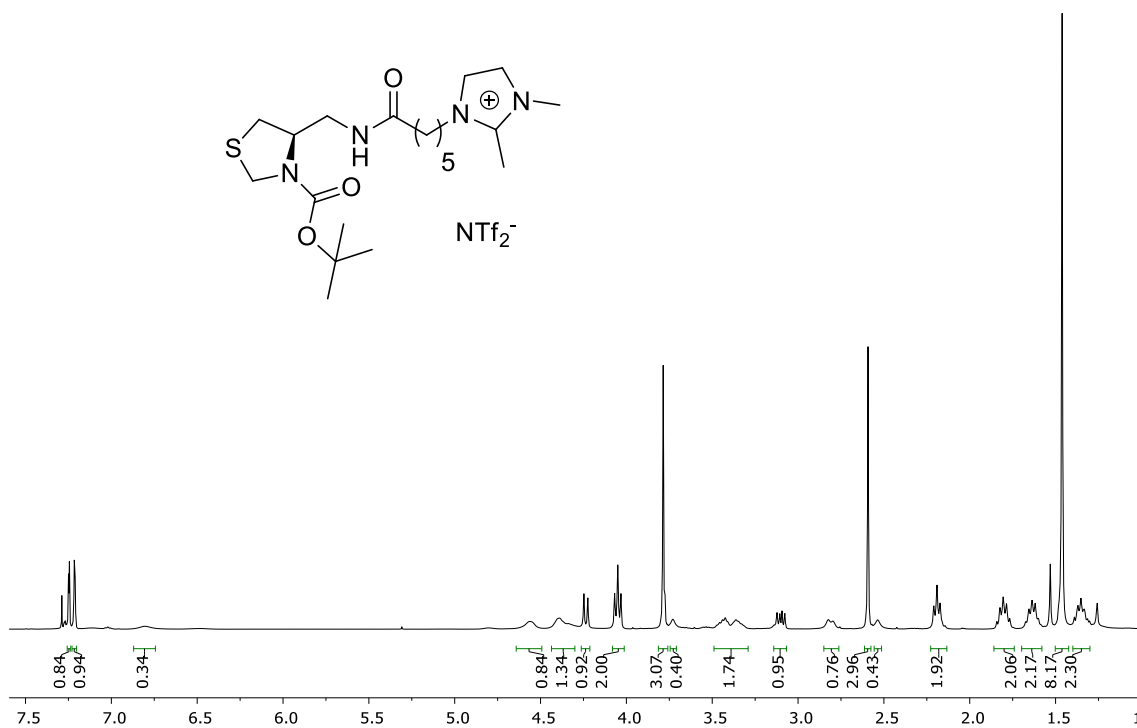
Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **1b'**.



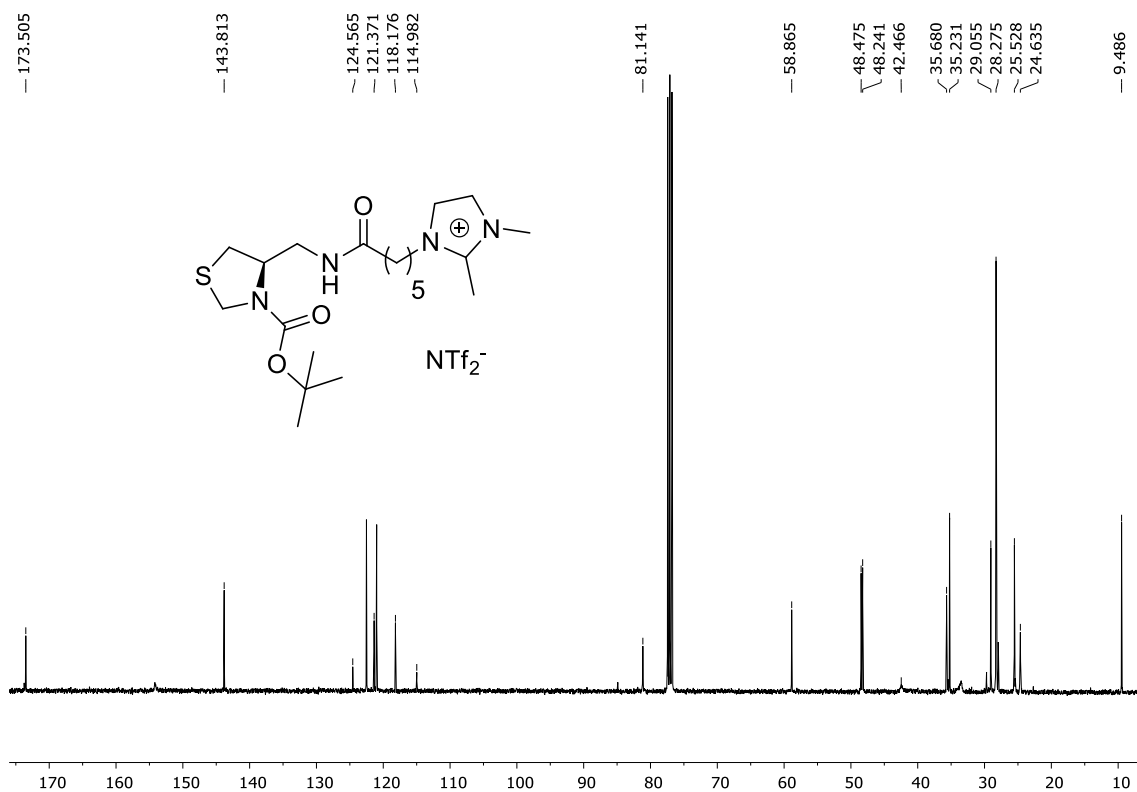
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **1c'**.



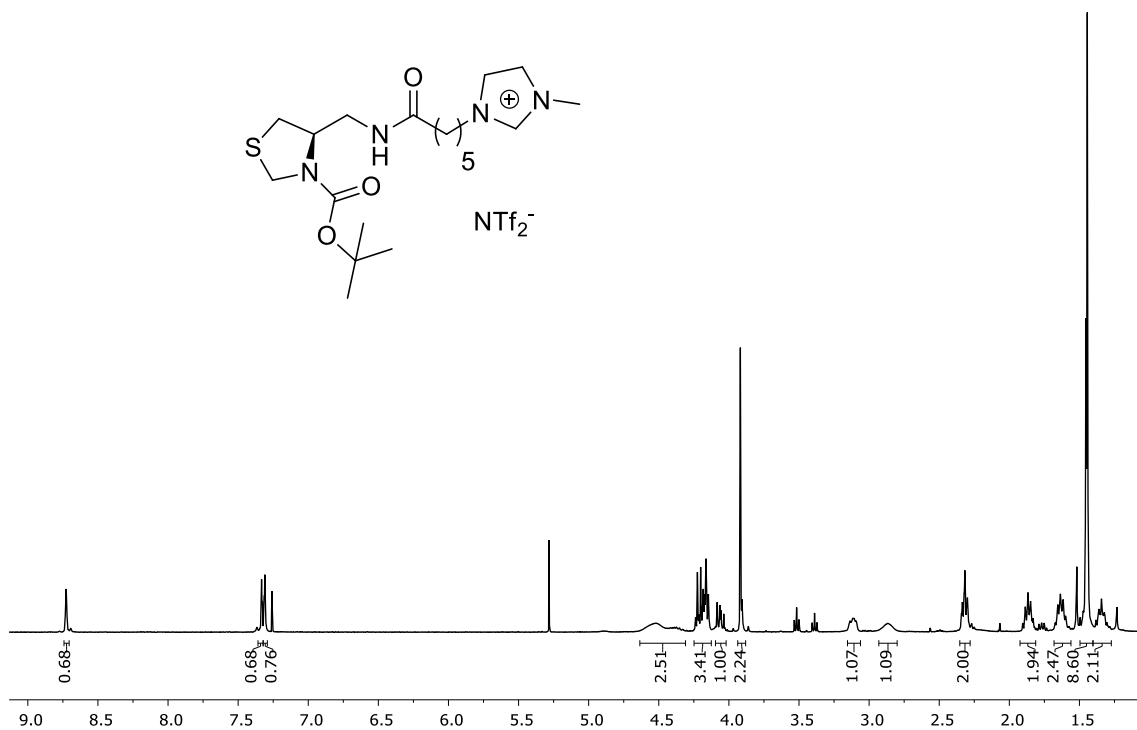
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **1c'**.



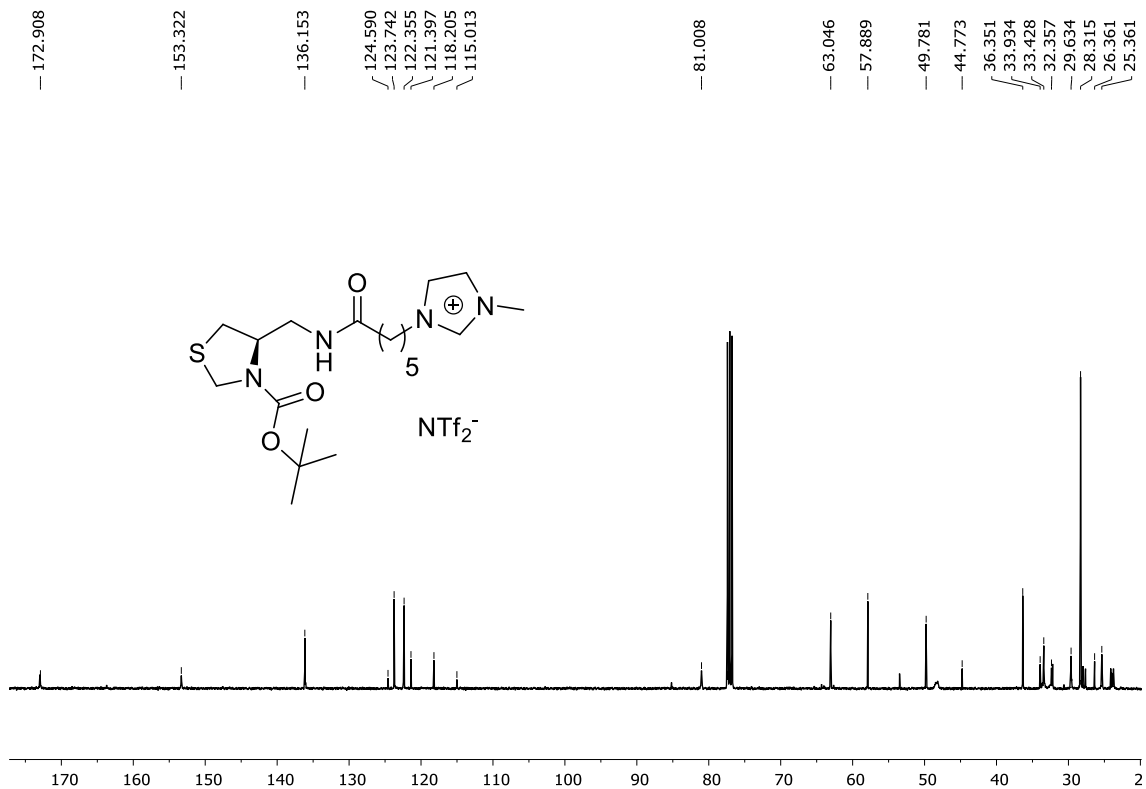
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2a'**.



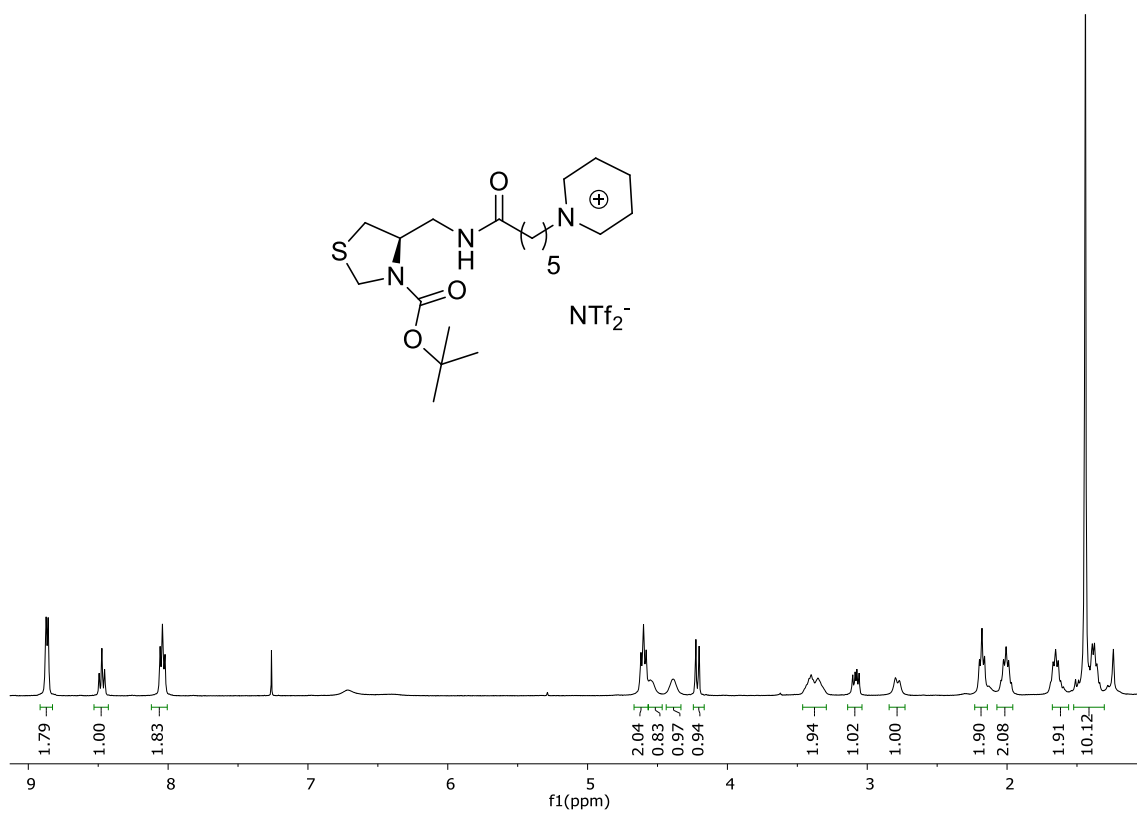
Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **2a'**.



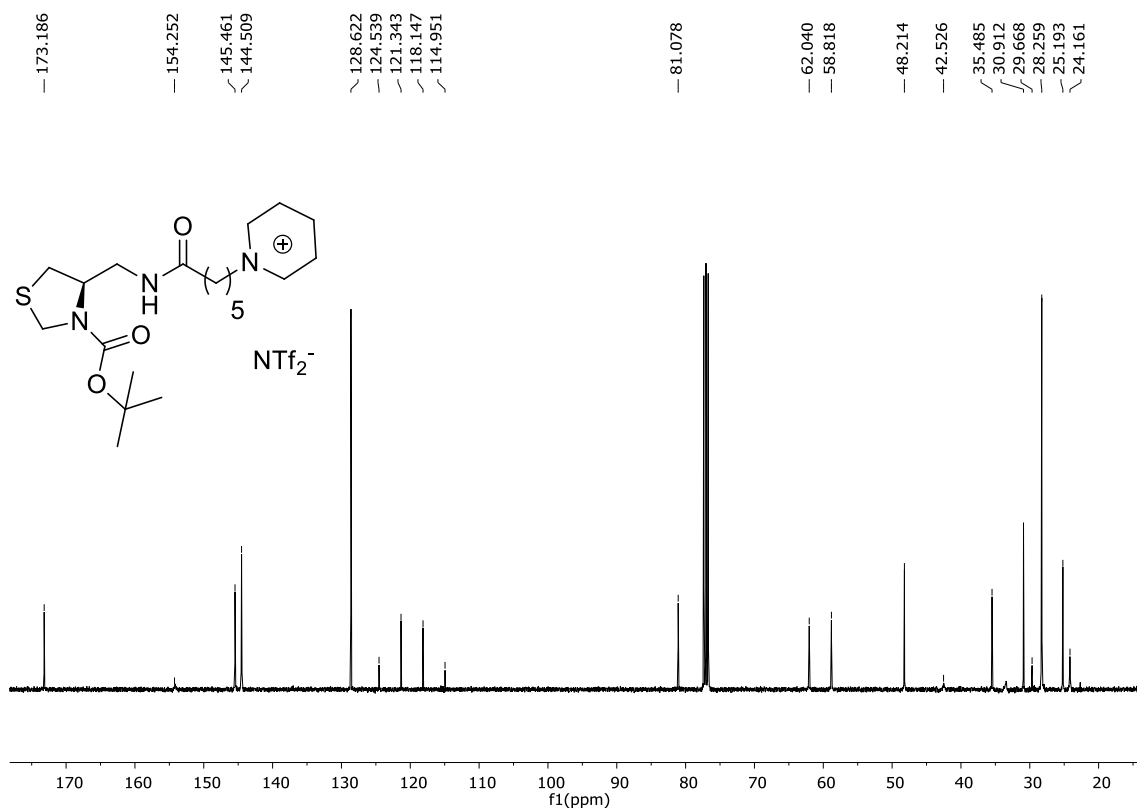
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **2b'**.



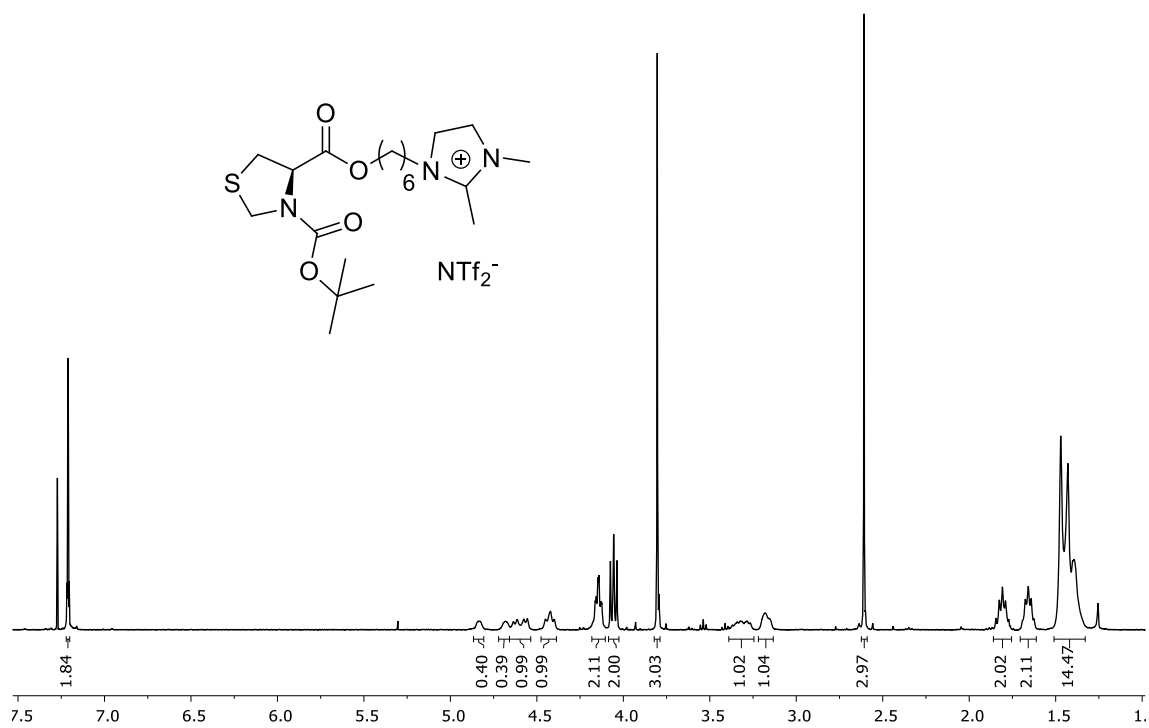
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **2b'**.



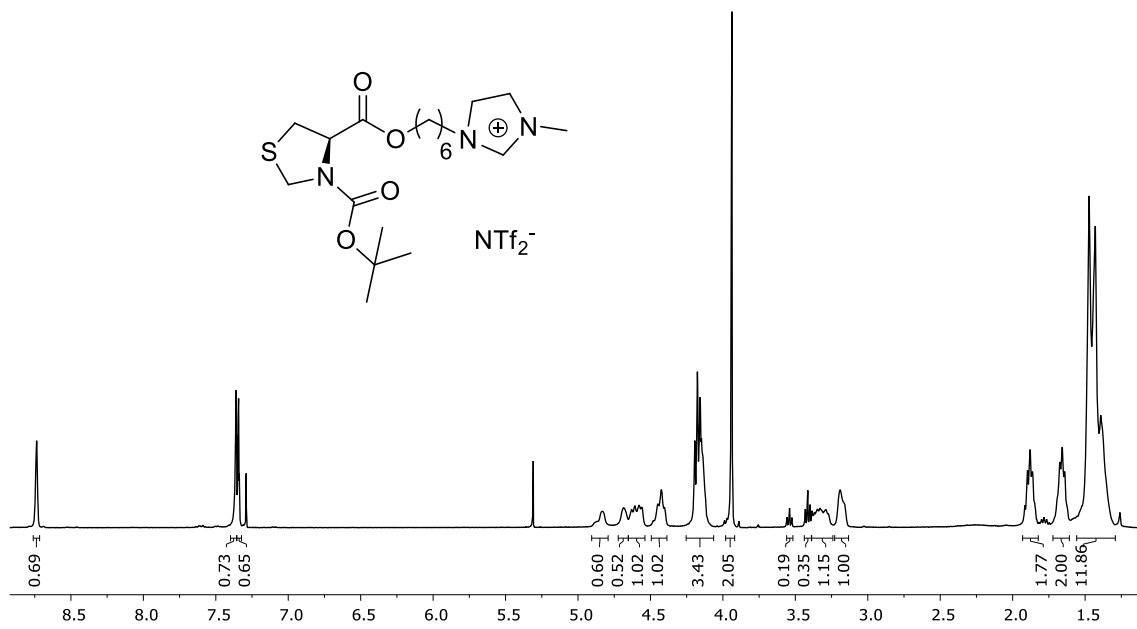
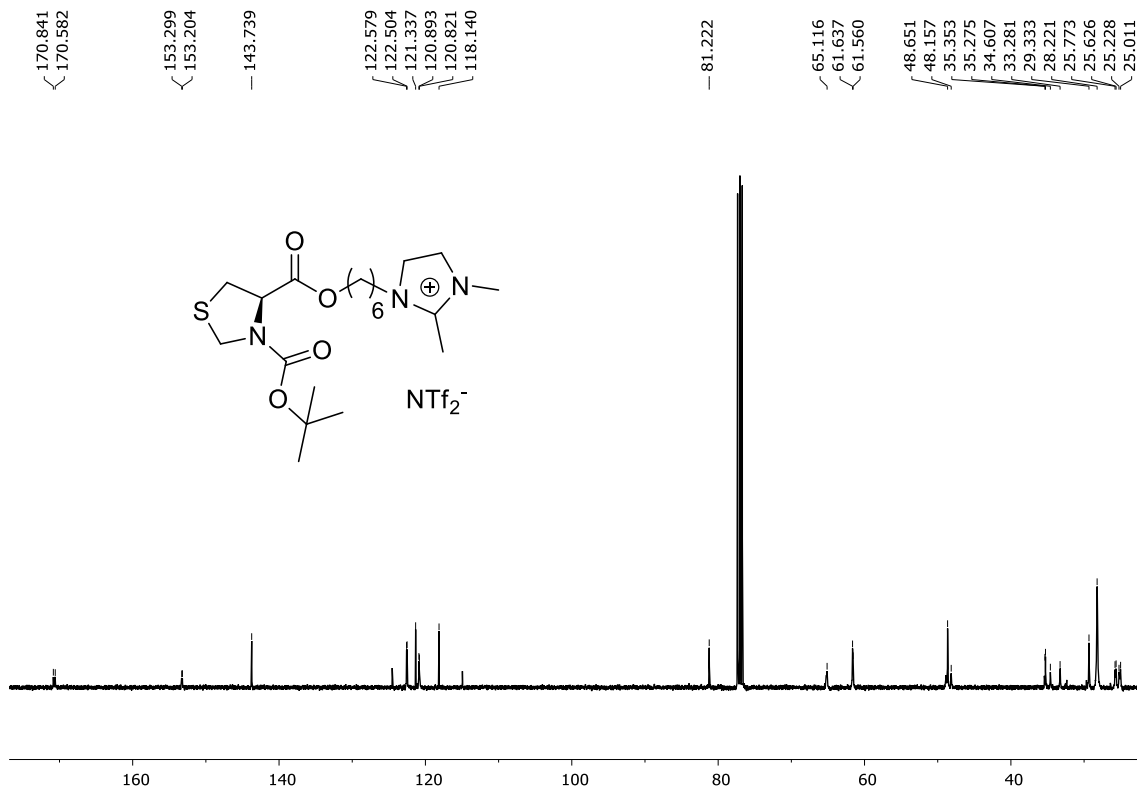
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **2c'**.



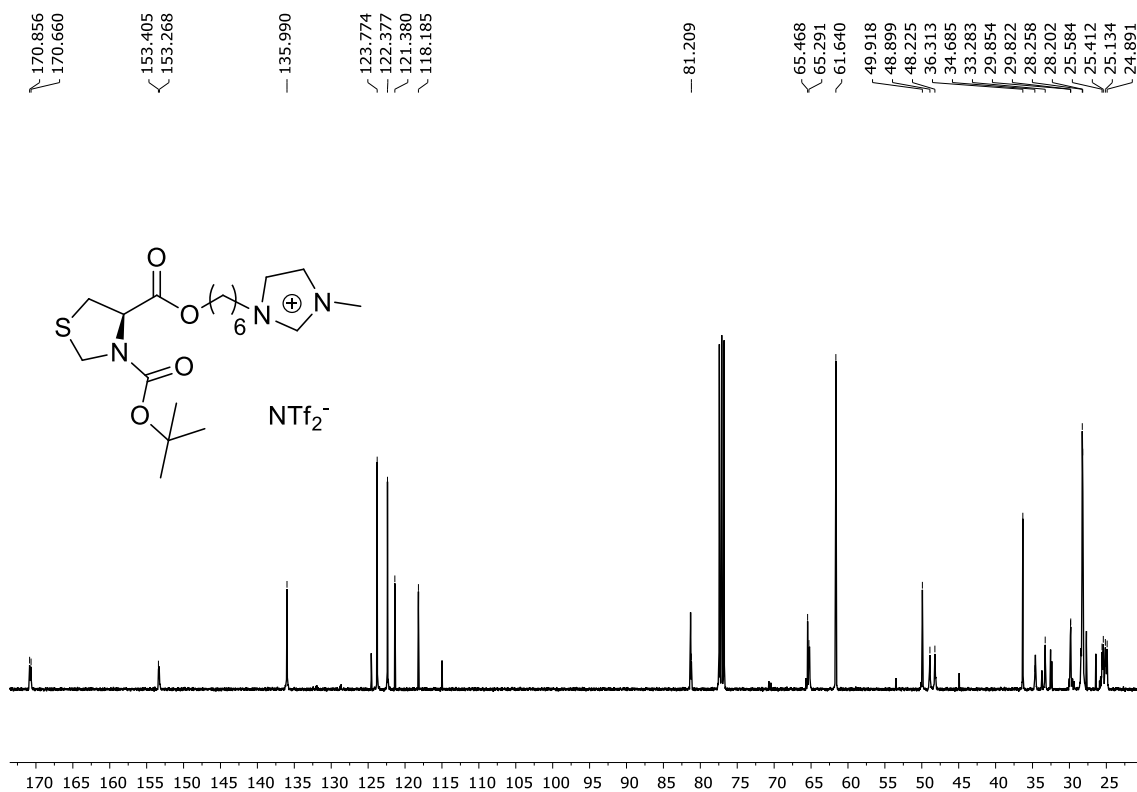
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **2c'**.



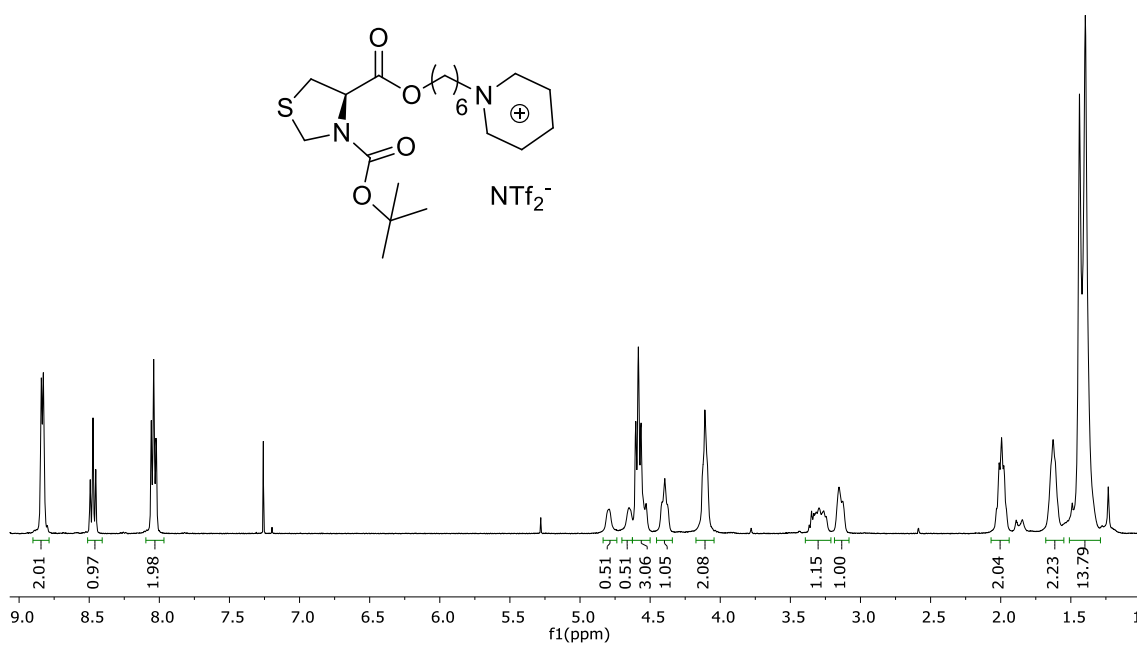
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **3a'**.



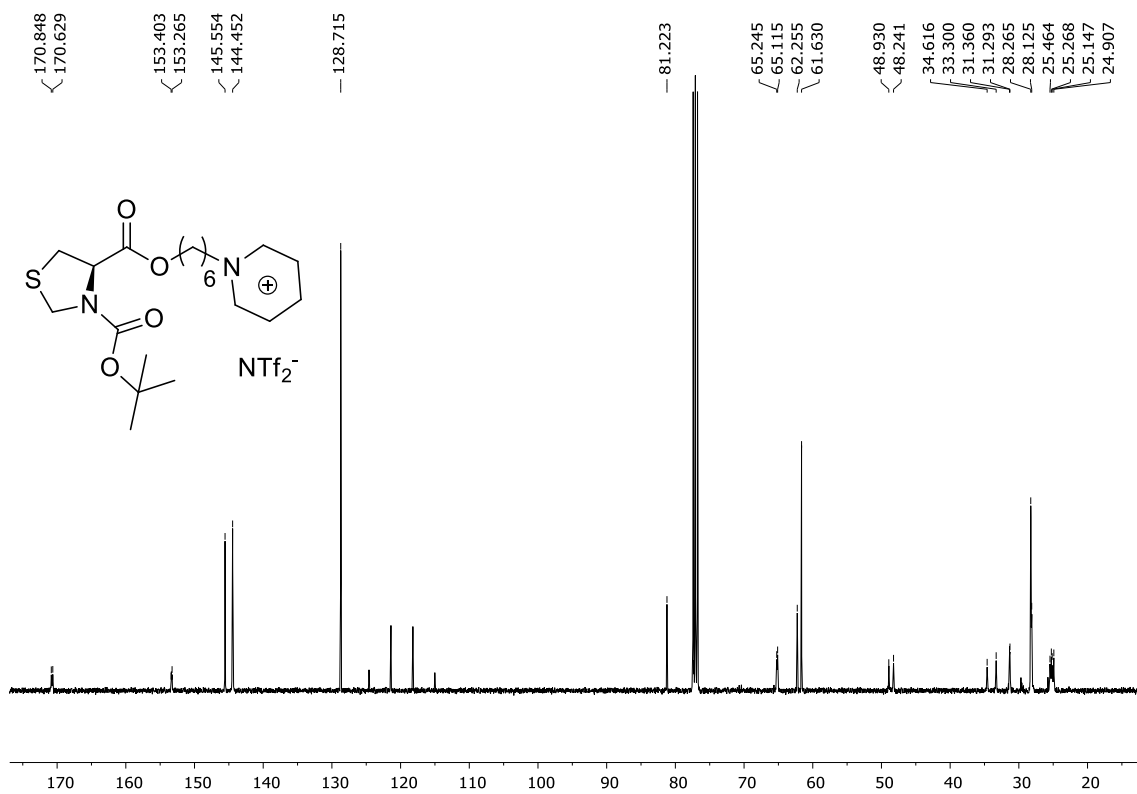




Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **3b'**.

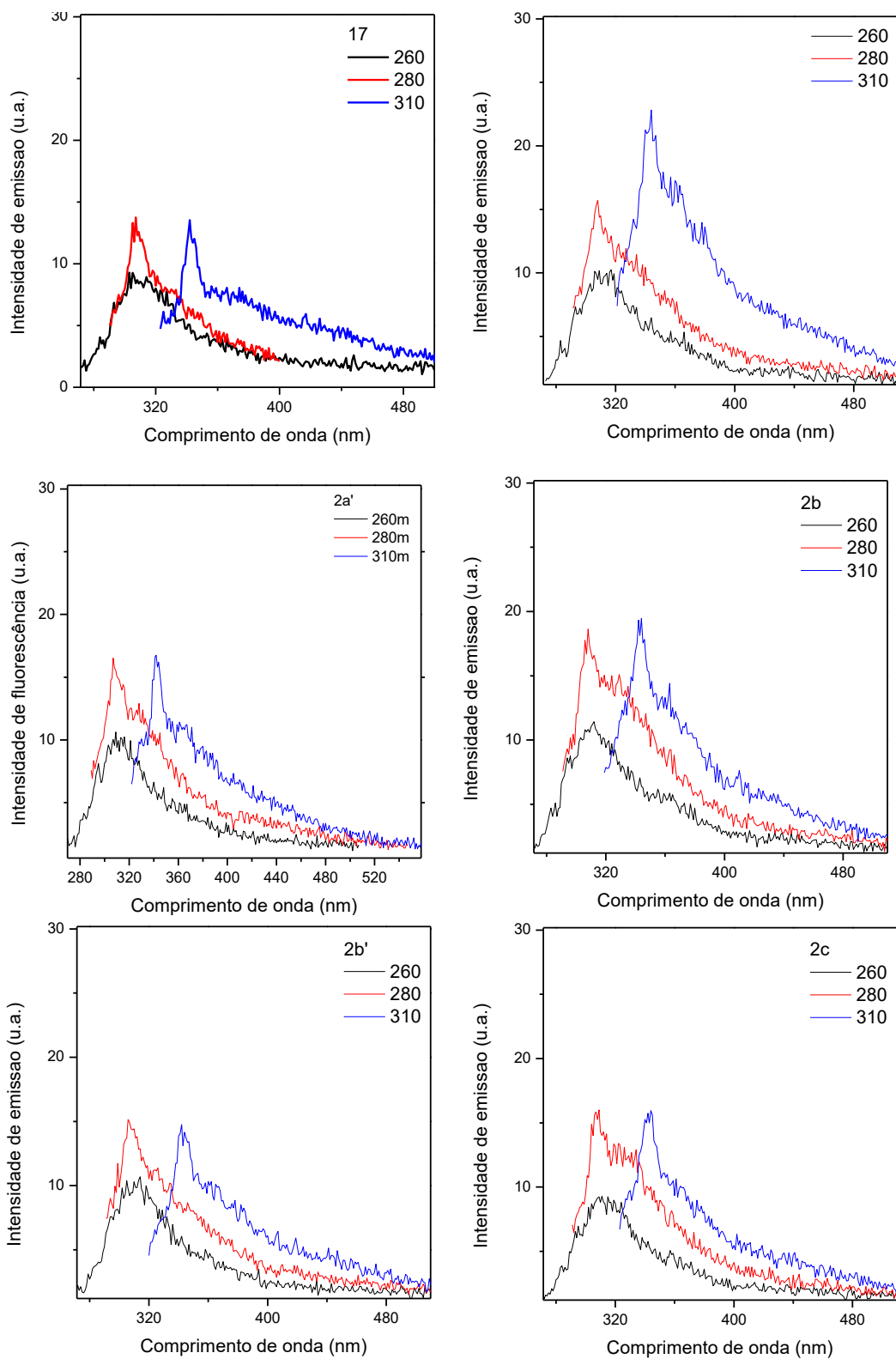


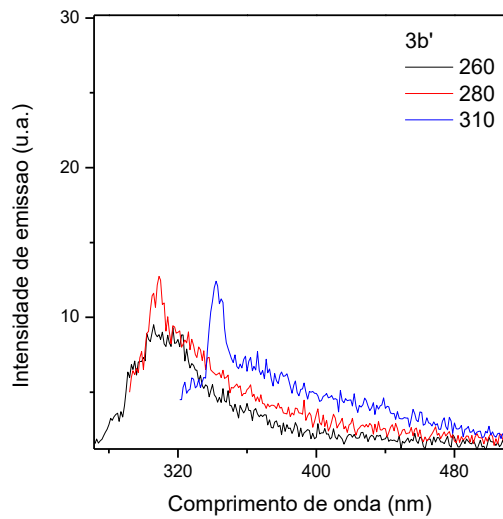
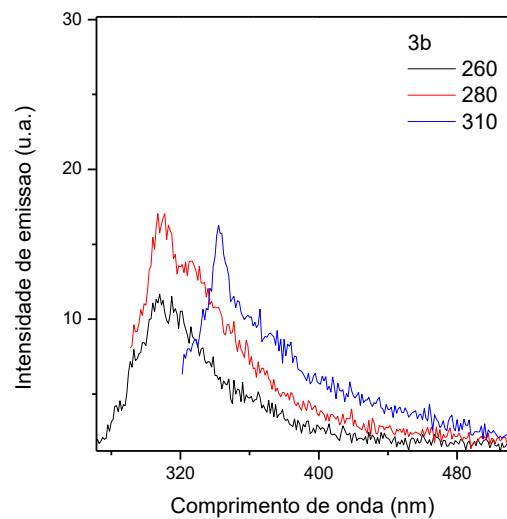
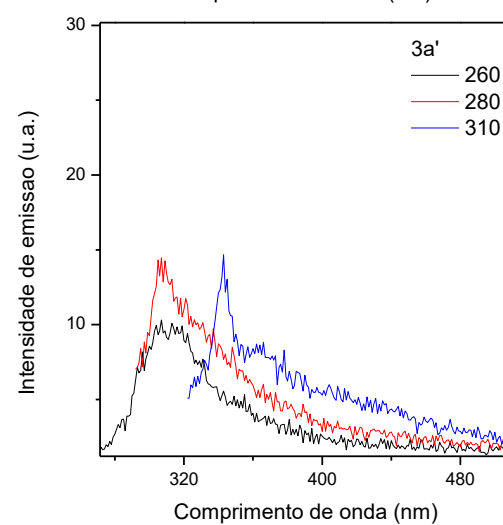
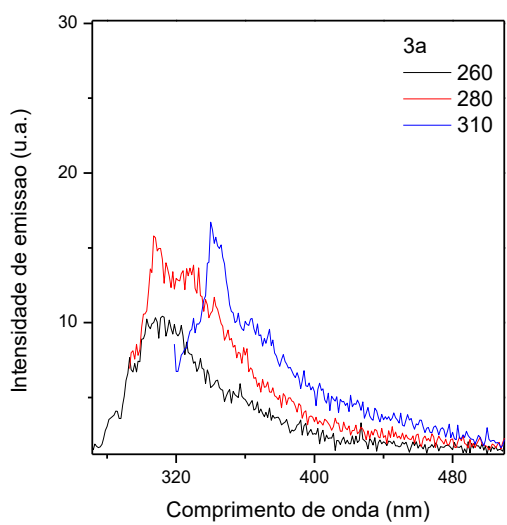
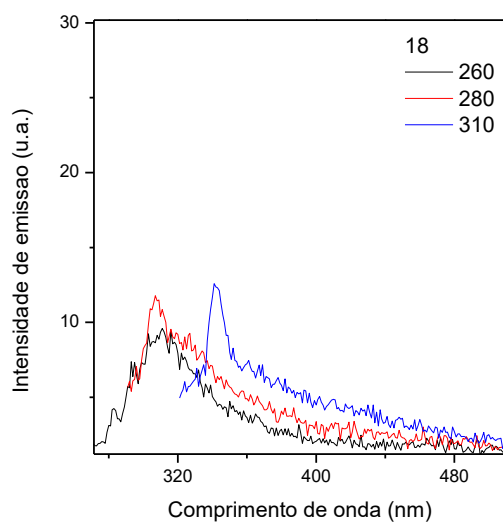
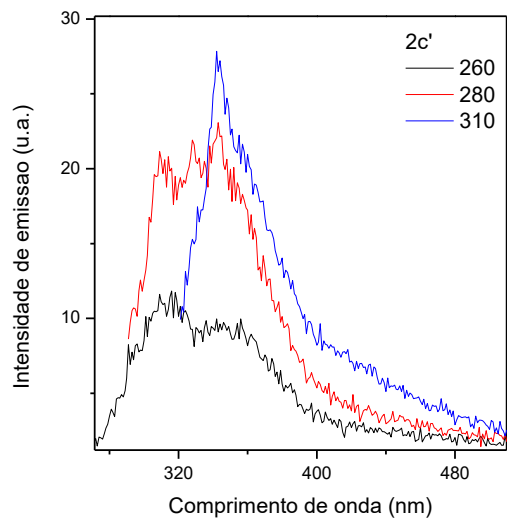
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **3c'**.

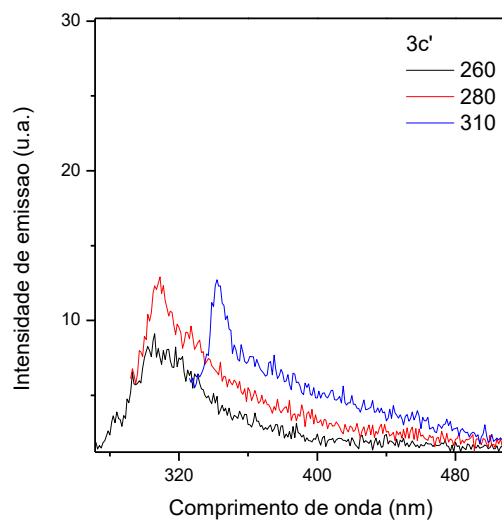
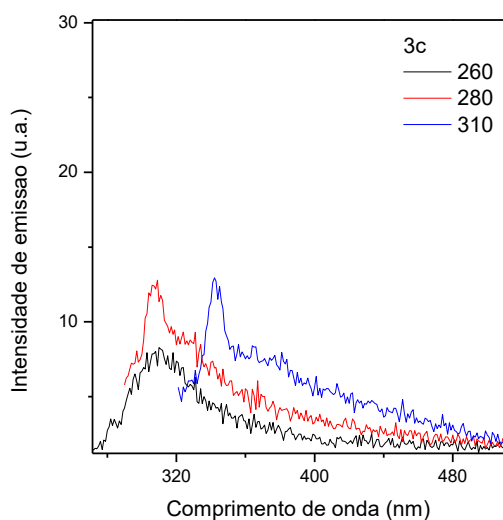


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **3c'**.

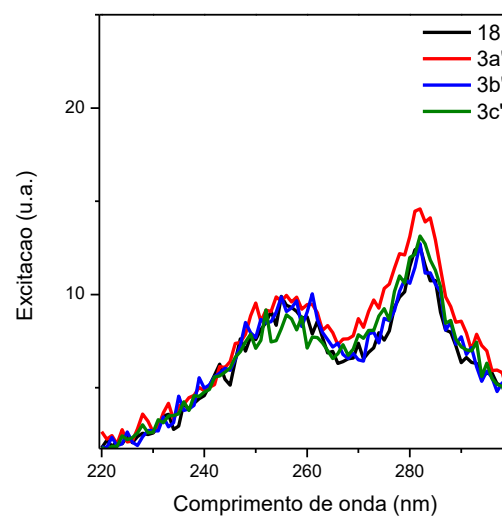
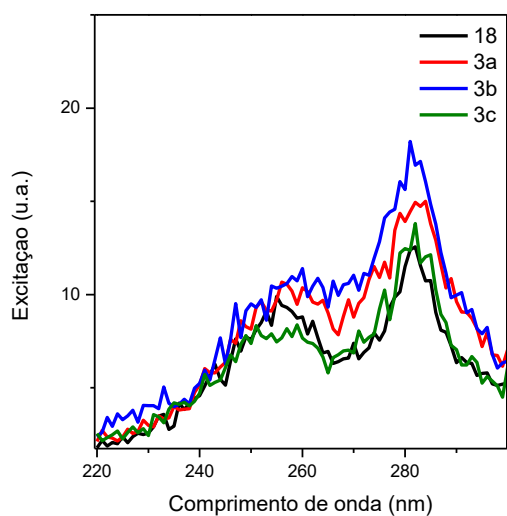
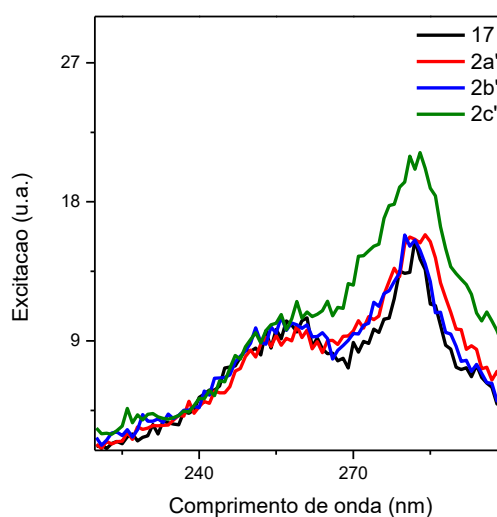
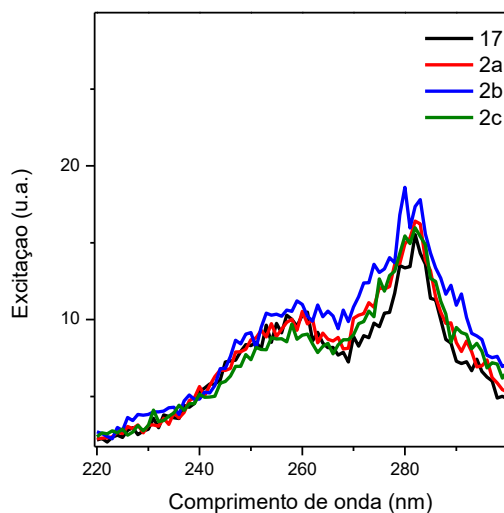
## Espectros de absorção no UV-Vis e de fluorescência:



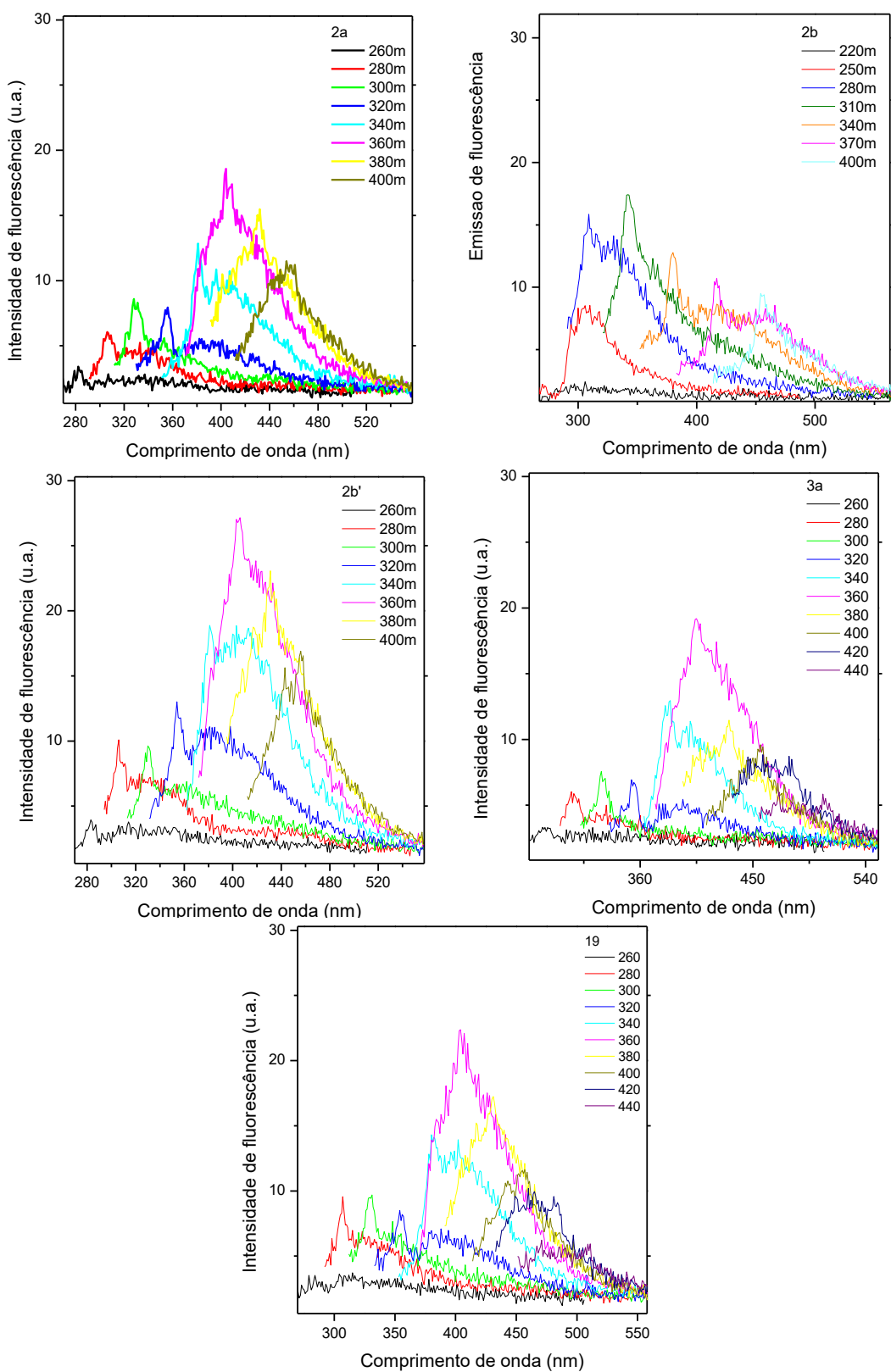




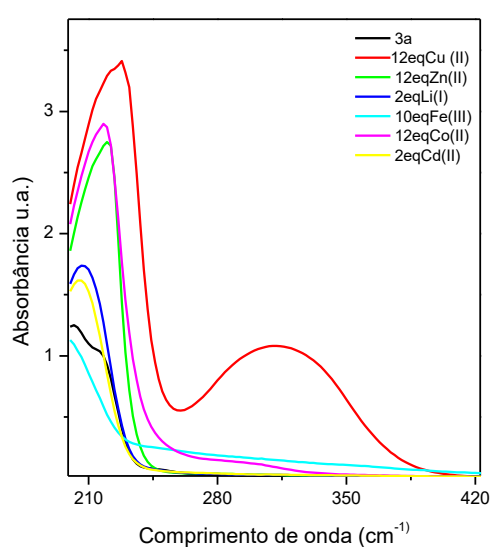
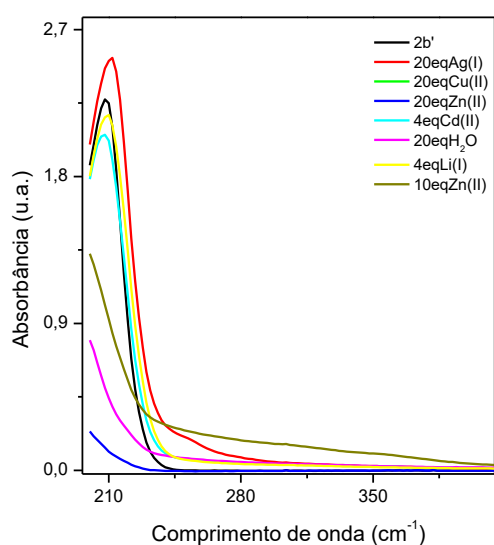
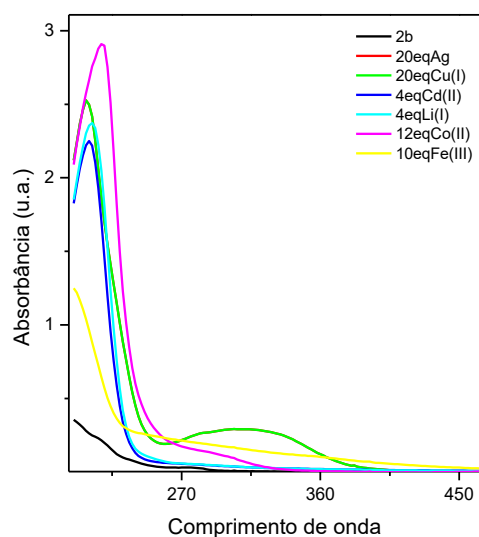
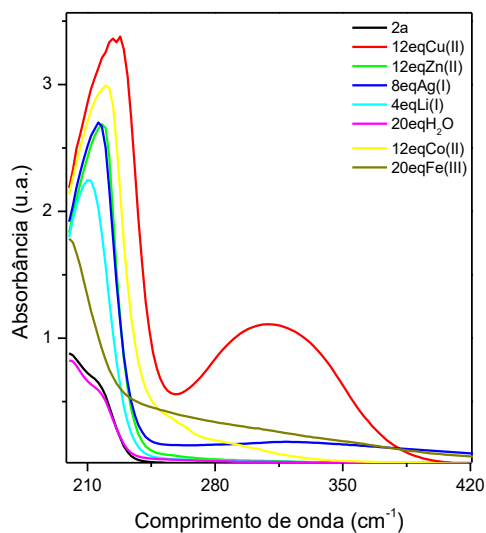
Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **17**, **18**, **2a**, **2a'**, **2b**, **2b'**, **2c**, **2c'**, **3a**, **3a'**, **3b**, **3b'**, **3c** e **3c'** com  $\lambda_{ex}$  em 260, 280 e 310 nm, em etanol.



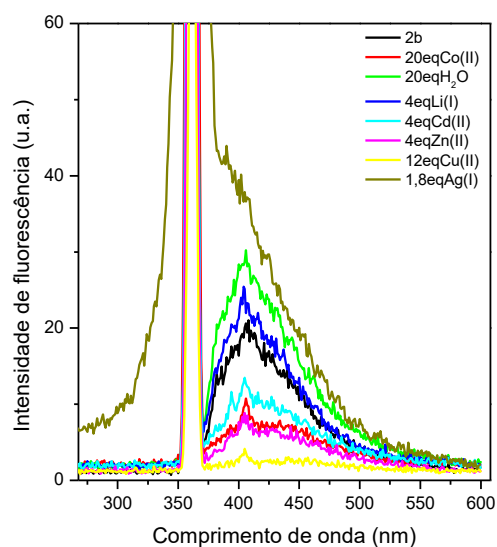
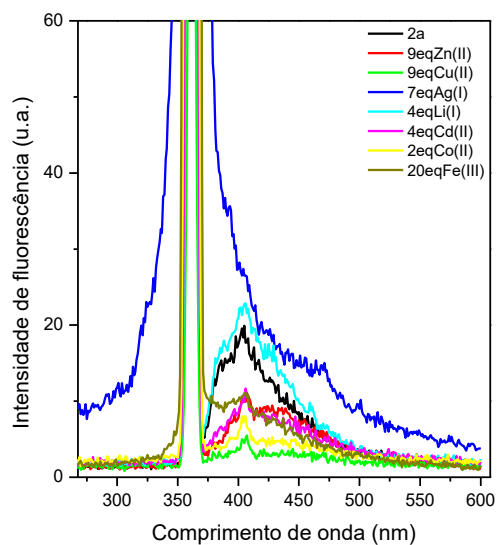
Espectros de excitação de fluorescência dos compostos **17**, **18**, **2a**, **2a'**, **2b**, **2b'**, **2c**, **2c'**, **3a**, **3a'**, **3b**, **3b'**, **3c** e **3c'** com  $\lambda_{ex}^{max} = 308\text{nm}$ , em etanol.

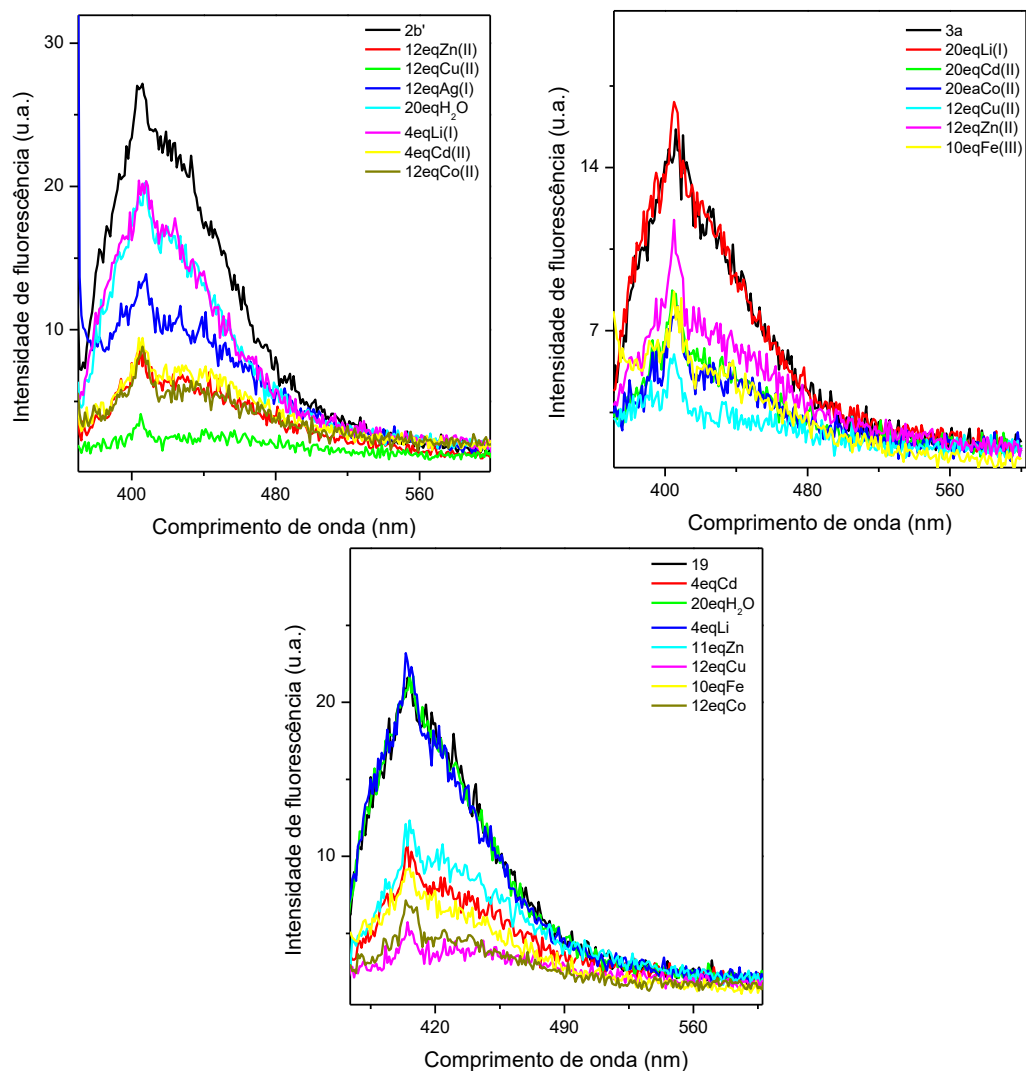


Espetros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19**, com varredura do  $\lambda_{ex}$  entre 260 e 440 nm, conforme indicado nos espectros, em acetonitrila.



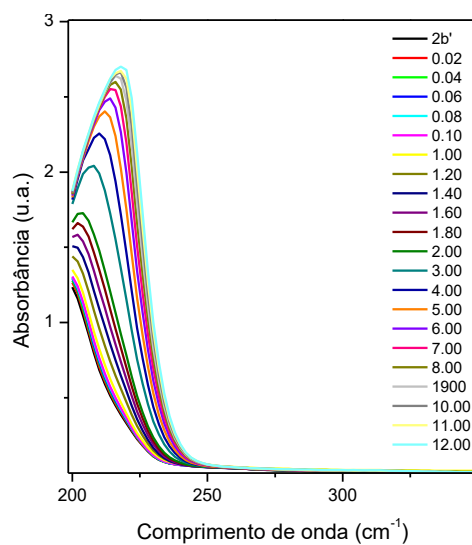
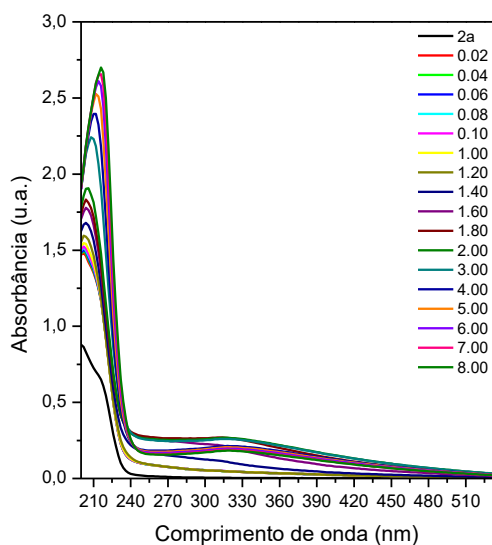
Espetros de absorvância dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** frente a adição de excesso de diferentes cátions metálicos (conforme indicado nos espectros) em acetonitrila.



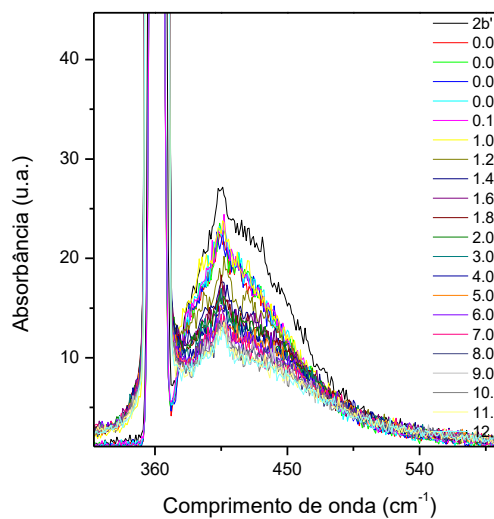
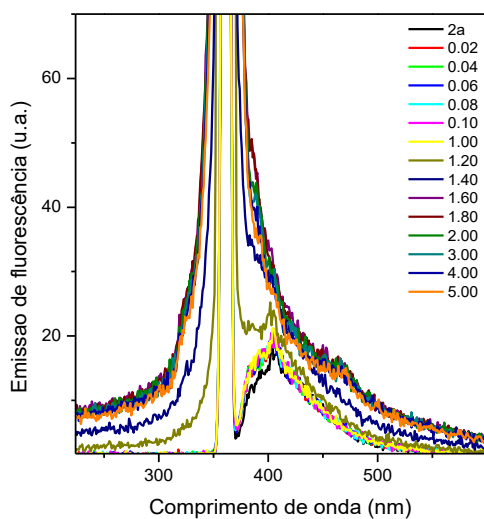


Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **2a**, **2b**, **2b'**, **3a** e **19** frente a adição de excesso de diferentes cátions metálicos (conforme indicado nos espectros) em acetonitrila.

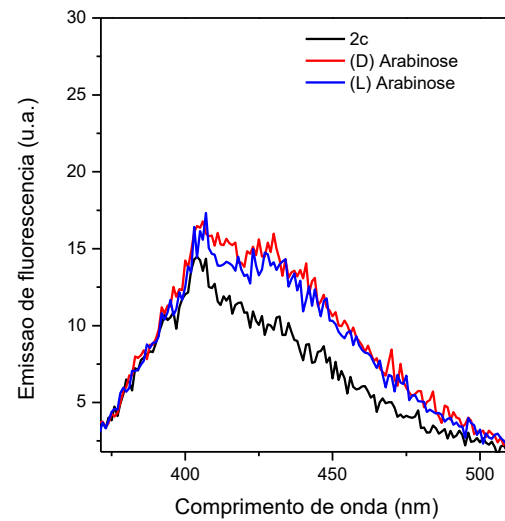
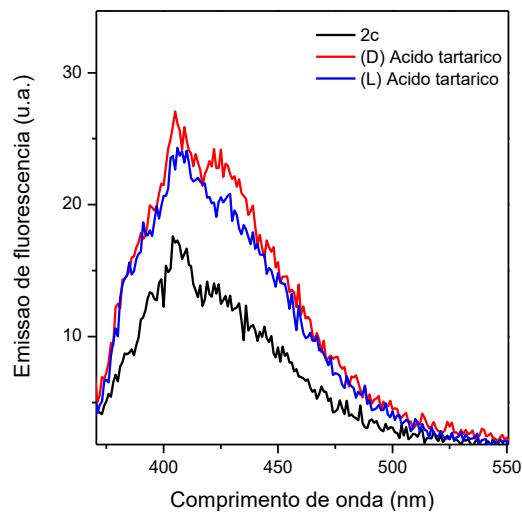
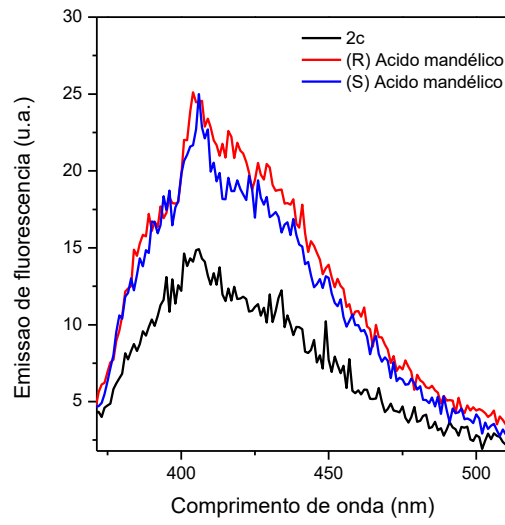
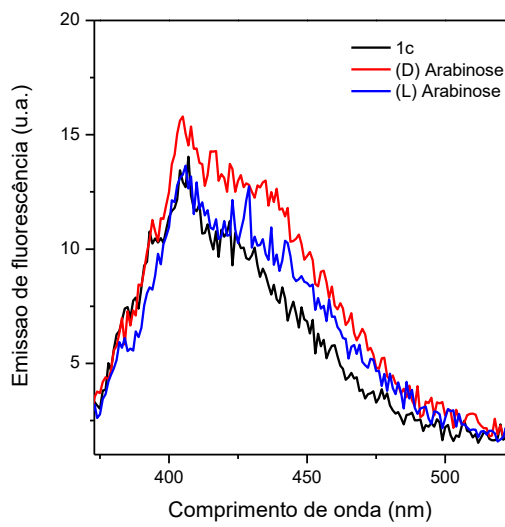
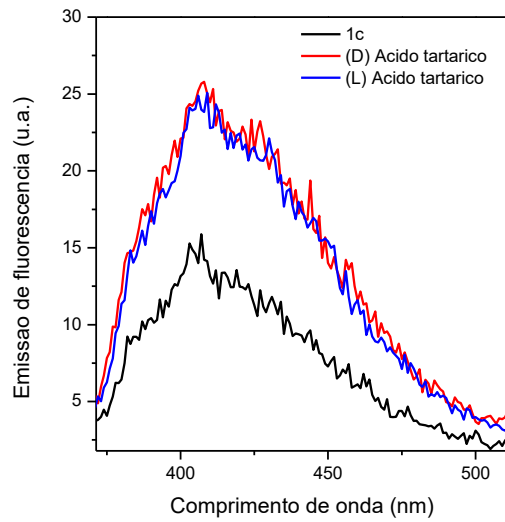
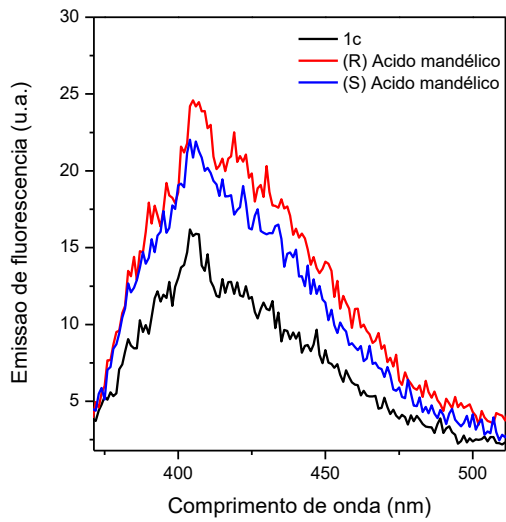


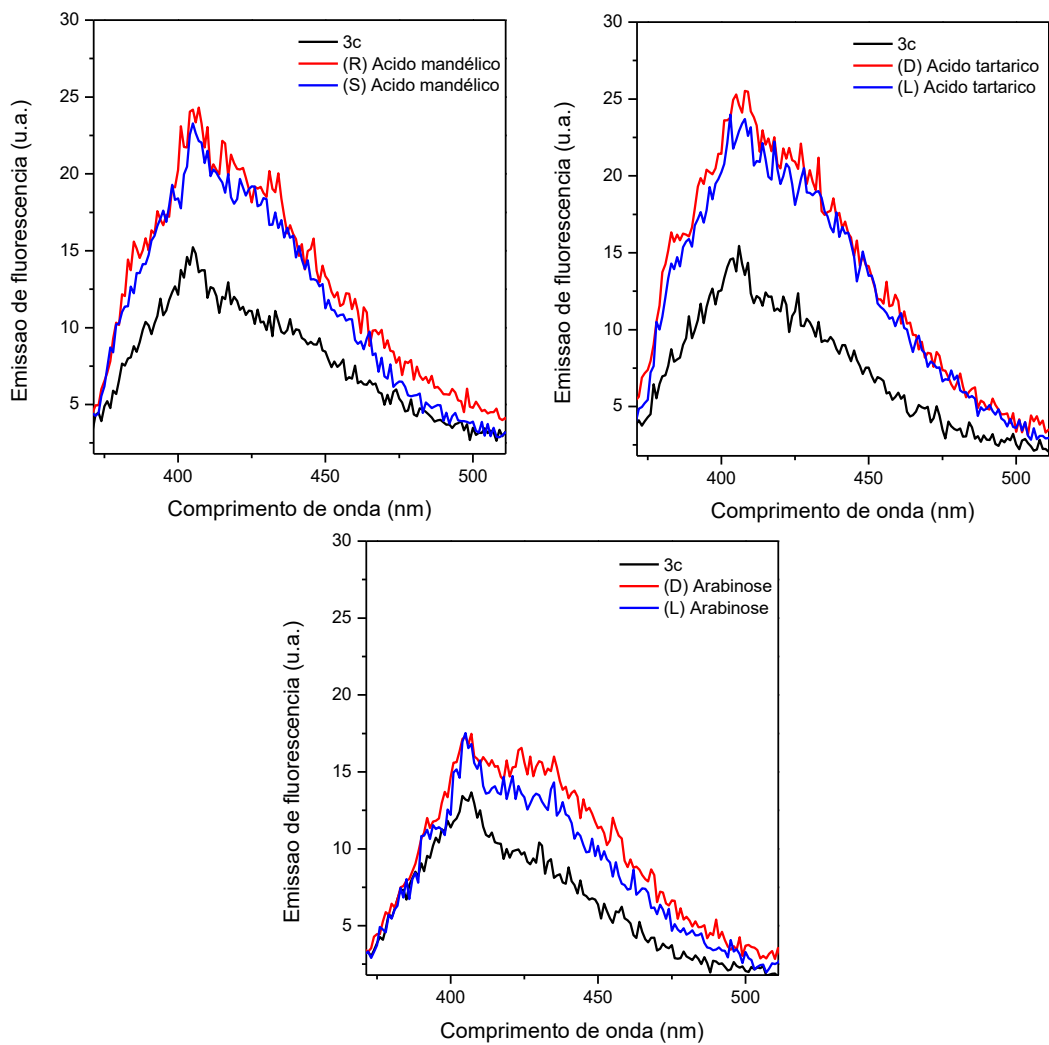


Espectros de absorvância da titulação dos compostos **2a** e **2b'** com Ag (I) em acetonitrila.



Espectros de emissão de fluorescência da titulação dos compostos **2a** e **2b'** com Ag (I) em acetonitrila.





Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **1b**, **2c** e **3c** puros e na presença dos enantiômeros R e S do ácido mandélico, D e L do ácido tartárico e D e L da arabinose.