UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Vithória Eliza Priebe

INTERAÇÃO ENTRE LÍQUIDOS IÔNICOS E ÓXIDOS DE TITÂNIO E SILÍCIO UTILIZANDO RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

Santa Maria, RS, Brasil
2019

Vithória Eliza Priebe

INTERAÇÃO ENTRE LÍQUIDOS IÔNICOS E ÓXIDOS DE TITÂNIO E SILÍCIO UTILIZANDO RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para a obtenção do grau de **Bacharel em Química.**

ORIENTADOR: : Profª. Drª. Clarissa Piccinin Frizzo

Santa Maria, RS, Brasil
2019

Vithória Eliza Priebe

INTERAÇÃO ENTRE LÍQUIDOS IÔNICOS E ÓXIDOS DE TITÂNIO E SILÍCIO UTILIZANDO RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para a obtenção do grau de **Bacharel em Química.**

Aprovado em 25 de Novembro de 2019

_____

Clarissa Piccinin Frizzo, Profª. Drª. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

_____

Davi Fernando Back, Prof. Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS, Brasil
2019

AGRADECIMENTOS

À Professora e orientadora Clarissa, por sempre se mostrar disposta a me ajudar e me aconselhar durante este trabalho. Por não ter desistido de mim e acreditado no meu potencial, quando eu, muitas vezes, não acreditava. Pelo tempo dedicado, pelas sugestões e por toda a compreensão durante esta reta final da graduação – que não foi fácil. E por fim, mas igualmente importante, agradeço por cativar-me a ir em busca de novas respostas e conhecimentos, possibilitando que eu encontrasse, novamente, motivação na química e na pesquisa.

Aos meus pais Luiz Carlos e Roselei Iara Priebe por todo apoio, incentivo e investimento na minha educação, que me possibilitaram chegar até aqui. Por todo amor, carinho e por toda a dedicação em sempre tentar – exaustivamente – oferecer o melhor que conseguem aos filhos, muitas vezes nos colocando em primeiro lugar. Por serem meus exemplos de superação e persistência. Sem vocês a minha conquista hoje não seria possível.

À Natália, que durante esses 4 anos não desistiu de mim. Por ser mais do que uma amiga, mas uma irmã que a vida me permitiu escolher. Por sempre ter me ajudado em momentos difíceis me falando que tudo iria ficar bem. Por me ajudar em matérias que muitas vezes eu não conseguia compreender. E principalmente por ter sido a minha família em Santa Maria. Se hoje eu consegui chegar aqui foi por tu ter caminhado ao meu lado nessa jornada.

Aos colegas de laboratório e amigos Bruna, Jean, Alisson, Thaíssa e Muriel. Por todos os momentos de convivência diária, momentos de descontração, aprendizados e apoio. Por terem me aguentado muitas vezes reclamando ou falando que eu não era capaz. Por dividirem comigo seus conhecimentos e me ajudarem quando eu precisava.

Ao Gustavo, por todas as risadas, conversas, desabafos e momentos inesquecíveis durante a trajetória no curso. Por sempre me escutar, me apoiar, e me dar conselhos.

Ao Professor Davi, por ter sido meu primeiro orientador e um dos meus maiores exemplos de inspiração durante o curso. Por todos os ensinamentos e conhecimentos transmitidos. Pelos conselhos dados. Por ter acreditado em mim desde o início e principalmente por não ter me deixado desistir do curso.

Por fim, agradeço a todas pessoas que entraram em minha vida durante este período. Colegas de graduação, amigos, professores e funcionários. Pessoas que de alguma forma contribuíram para eu ter me tornado quem sou hoje.

RESUMO

INTERAÇÃO ENTRE LÍQUIDOS IÔNICOS E ÓXIDOS DE TITÂNIO E SILÍCIO UTILIZANDO RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

AUTOR: Vithória Eliza Priebe

ORIENTADOR: Clarissa Piccinin Frizzo

Este trabalho apresenta o estudo da interação entre líquidos iônicos com ingredientes farmacologicamente ativos (LI-IFAs) ibuprofenato de bupvacaína [BUP][IBU] e difenidramina [DIF][IBU] e o diibuprofenato de 1,8-bis(3metilimidazol-1-il)-octano [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] com superfícies de TiO_2 e SiO_2. Essa interação foi determinada utilizando a Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR) e quantificada pela obtenção dos valores da constante de dissociação (K_D). Os resultados mostraram que os LI-IFAs apresentaram maior afinidade pela superfície do SiO_2. A maior afinidade dos LI-IFAs pelo SiO_2 pode ser explicada pela superfície irregular do SiO_2 e pela maior eletronegatividade do Si. O [DIF][IBU] interagiu mais fortemente que o [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] tanto com SiO_2 quanto com TiO_2. A maior afinidade do [DIF][IBU] pode ser explicada pelas interações iônicas mais efetivas devido a maior concentração de carga carga em relação ao [BisOct(MIM)$_2$][2IBU]. Os resultados de K_D para [BUP][IBU] não foram comparados uma vez que a condição de equilíbrio para determinação do K_D não foi alcançada com o SiO_2.

Palavras-chave: Líquidos Iônicos com Ingredientes Farmacologicamente Ativos. Ressonância Plasmônica De Superfície. Constante de Dissociação.

ABSTRACT

IONIC LIQUIDS INTERACTION WITH TITANIUM AND SILICON OXIDES USING SURFACE PLASMON RESONANCE

AUTHOR: Vithória Eliza Priebe
ADVISOR: Clarissa Piccinin Frizzo

This work presents the interactions between ionic-liquid-based active pharmaceutical ingredients (IL-APIs) bupivacaine ibuprofenate [BUP][IBU], 1,8-bis(3-methylimidazolium-1-yl) octane ibuprofenate [BisOct(MIM)$_2$][2IBU], diphenhydraminium ibuprofenate [DIP][IBU] with TiO_2 and SiO_2 surfaces. This interaction was specified using Surface Plasmon Resonance (SPR) and quantified through the obtaining values of Dissociation Constante (K_D). The results showed LI-IFAs have higher affinity with SiO_2 surface. The higher affinity of LI-IFAs for SiO_2 can be explained by the irregular surface of SiO_2 and the higher electronegativity of Si. [DIF][IBU] interacts more strongly with both SiO_2 and TiO_2 surfaces. The higher affinity of [DIF][IBU] can be explained by the more effective interactions due to the higher charge concentration compared to [BisOct(MIM)$_2$][2IBU]. K_D results for [BUP][IBU] were not compared as the equilibrium condition for K_D determination was not achieved with SiO_2.

Key words: Ionic-Liquid-Based Active Pharmaceutical Ingredients. Surface Plasmon Resonance. Dissociation Constant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas dos LI-IFAs estudados nesse trabalho.....13
Figura 2 – Exemplo dos principais cátions e ânions utilizados como formadores de líquidos iônicos.....16
Figura 3 – Exemplo das atividades farmacológicas ativas mais utilizadas nos íons dos LI-IFA.....18
Figura 4 – Exemplo geral de uma reação de metátese para a formação de LI-IFAs a partir do ibuprofeno sódico e cloridrato de difenidramina.....18
Figura 5 – Exemplo geral do fenômeno de ressonância plasmônica de superfície.....20
Figura 6 – Esquema geral do princípio de funcionamento da SPR desenvolvido por Kretschamann utilizando-se um *chip* sensor com uma camada de ouro revestida superficialmente com TiO_2 ou SiO_2.....21
Figura 7 – Mudança no índice de refração na superfície do filme do *chip* sensor causa uma mudança de ângulo de θ_1 para θ_2.....22
Figura 8 – Exemplificação da imobilização do DNA em um *chip* sensor de ouro através da interação covalente com diferentes sulfidrilas.....24
Figura 9 – LI-IFAs utilizado no trabalho de Bica e colaboradores, 2012.....25
Figura 10 – LI-IFAs utilizados no trabalho de Wust, 2018.....26
Figura 11 – Exemplo das estruturas de LIs dicatônicos investigados no trabalho de Gindri e colaboradores.....28
Figura 12 – Exemplo das estruturas de LI-IFAs investigados no trabalho de Bender e colaboradores.....29
Figura 13 – Esquema geral do método de síntese dos LI-IFAs derivados de bupivacaíana e difenidramina.....31
Figura 14 – Esquema da síntese do LI precursor $[BisOct(MIM)_2][2Cl]$.....32
Figura 15 – Esquema da síntese do LI-IFA $[BisOct(MIM)_2][2IBU]$.....33
Figura 16 – Sensograma da interação do LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.....40

Figura 17 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2.....41
Figura 18 – Sensograma da interação do LI-IFA [BUP][IBU] com a superfície do *chip* sensor de SiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.....45
Figura 19 – Unidade básica dos tetraedros de sílica $[SiO_4]^{4-}$.....46
Figura 20 – Esquema da estrutura da superfície da sílica hidratada. Destacados os grupos (1): Silanol vicinal; (2): Silanol geminal; (3): Siloxano.....46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estrutura e nomenclatura dos LI-IFAs descritos neste trabalho.....37
Tabela 2 – Aparência física e rendimento dos LI-IFAs sintetizados.....37
Tabela 3 – Constantes de dissociação (K_D) que descrevem a afinidade da interação dos LI-IFAs com a superfície do *chip* sensor de TiO_2.....42
Tabela 4 – Constante de dissociação (K_D) que descrevem a afinidade de interação do LI-IFAs e a superfície do chip SiO_2.....44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 11

2. REVISÃO DA LITERATURA 14

2.1. LIQUÍDOS IÔNICOS 15

2.2. RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE 19

2.3. INTERAÇÕES DE LIs COM SUPERFÍCIES 24

2.3.1. Interações com SiO_2 24

2.3.2. Interações com TiO_2 26

3. PARTE EXPERIMENTAL 30

3.1. SÍNTESE DOS LI-IFAS COM OS CÁTIONS DERIVADOS DE BUPIVACAÍNA E DIFENIDRAMINA 31

3.2. SÍNTESE DO LI-IFA COM O CÁTION DERIVADO DE IMIDAZOL 32

3.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR 33

3.4. RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE 33

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 35

4.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL 36

4.2. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE 39

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 48

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 49

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Líquidos iônicos (LIs) são sais orgânicos que fundem a temperaturas abaixo de 100ºC. A flexibilidade da combinação de cátions (orgânicos) e ânions (orgânicos ou inorgânicos) confere a estes compostos propriedades físico-químicas ajustáveis que potencializam a sua aplicação em plataformas de interesse como a química farmacêutica, medicinal e a química de materiais (EGOROVA, 2017).

Os LIs apresentam um conjunto de propriedade físicas que os torna únicos, tais como baixa pressão de vapor, alta estabilidade química, térmica e eletroquímica, não inflamabilidade e capacidade de solubilizar compostos polares e apolares, sendo considerados, portanto, melhores solventes quando comparados a outros solventes orgânicos (FERNANDES; 2011). Outras propriedades físicas dos LIs que dependem da estrutura e que refletem na sua aplicação LIs são a tensão superficial, viscosidade, ponto de fusão e miscibilidade em água (FERNANDES; 2008).

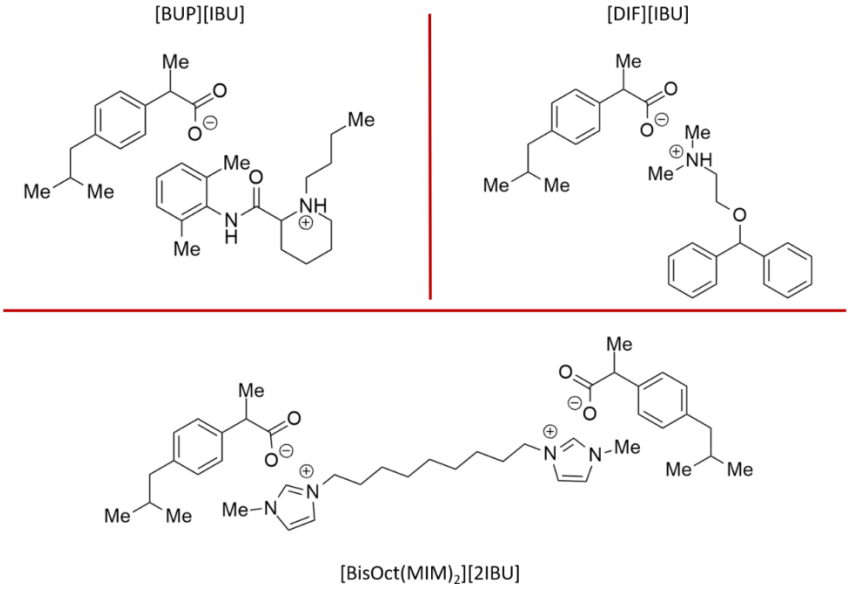
Uma classe particular de LIs formada pela combinação de cátions e/ou ânions de ingredientes farmacologicamente ativos (IFAs) tem mostrado excelente desempenho na melhoria das propriedades de IFAs tais como solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e transporte por membrana (BALK; HOLZGRABE; MEINEL, 2015; BALK et al., 2015). Em 2007, Rogers e col. reportaram o desenvolvimento de LIs a partir de ingredientes farmacologicamente ativos (LI-IFAs), a partir da síntese do ibuprofenato de didecilmetilamônio, docusato de lidocaína, e docusato de ranitidina (HOUGH; ROGERS, 2007). A conversão de fármacos em LI-IFAs elimina problemas como a conversão polimórfica ou a cristalização espontânea de fármacos amorfos, e pode ainda neutralizar efeitos colaterais indesejados (BICA; ROGERS; 2010). Neste contexto, processos de formulação e liberação do LI-IFA a partir de suportes sólidos como o SiO_2 tem sido desenvolvidos (BICA, 2012). A interação do LI-IFA com a sílica e a força destas interações serão determinantes de propriedades de liberação, tais como quantidade do fármaco liberado e velocidade de liberação. A adesão do LI-IFA com o SiO_2 será mais efetiva quando mais forte forem as interações deste com o SiO_2. Em trabalhos prévios mostramos que os LI-IFAs possuem interação com SiO_2 (WUST, 2019) porém parâmetros quantitativos da interação tais como a afinidade entre os LI-IFAs e o SiO_2 não foram determinados, não sendo possível estabelecer uma relação quantitativa entre a estrutura do LI-IFA e a sua adesão à superfície do SiO_2.

Além do uso como fármacos, os LI-IFAs também podem ser utilizados como materiais multifuncionais em revestimentos para superfícies de titânio por

apresentarem características de biocompatibilidade como, baixa toxicidade e atividade antimicrobiana e afinidade, garantindo lubrificação e proteção minimização de danos físicos e desgastes da superfície de titânio, além de inibir o crescimento de bactérias nestas superfícies. Uma vez que a superfície do Ti é oxidada, ou seja, possui uma camada de TiO_2 (LIU; CHU; DING, 2004), a efetividade no revestimento da superfície de Ti pelo LI-IFA pode mensurada pela da força de interação deste com o TiO_2. Portanto a determinação quantitativa da força desta interação permite a melhor escolha dos íons formadores dos LI-IFAs (GINDRI, 2015). Em trabalhos prévios mostramos que os LI-IFAs possuem interação com TiO_2 (BENDER et al., 2018) porém a afinidade entre os sistemas não foi determinada de forma quantitativa.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi determinar a afinidade da interação de LI-IFAs com TiO_2 e SiO_2 pela obtenção de os parâmetros termodinâmicos bem como determinar a influência da estrutura do LI-IFA na afinidade da interação. A Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR, *do inglês Surface Plasmon Ressonance*) foi utilizada para determinar a constante de dissociação (K_D) das interações entre LI-IFA e superfície de TiO_2 e SiO_2. Os LI-IFAs estudados são formados pela combinação do ânion ibuprofenato $[IBU]^-$ com diferentes cátions como a bupivacaína $[BUP]^+$, difenidramina $[DIF]^{1+}$ e $[BisOct(MIM)_2]^{2+}$. A estrutura química destes LI-IFAs está mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Estruturas dos LI-IFAs estudados nesse trabalho.



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar o estado da arte dos temas mencionados neste trabalho, desta forma está dividida em três tópicos: (i) líquidos iônicos; (ii) Ressonância Plasmônica de Superfície (iii) interações de líquidos iônicos com superfícies metálicas;

2.1. LIQUÍDOS IÔNICOS

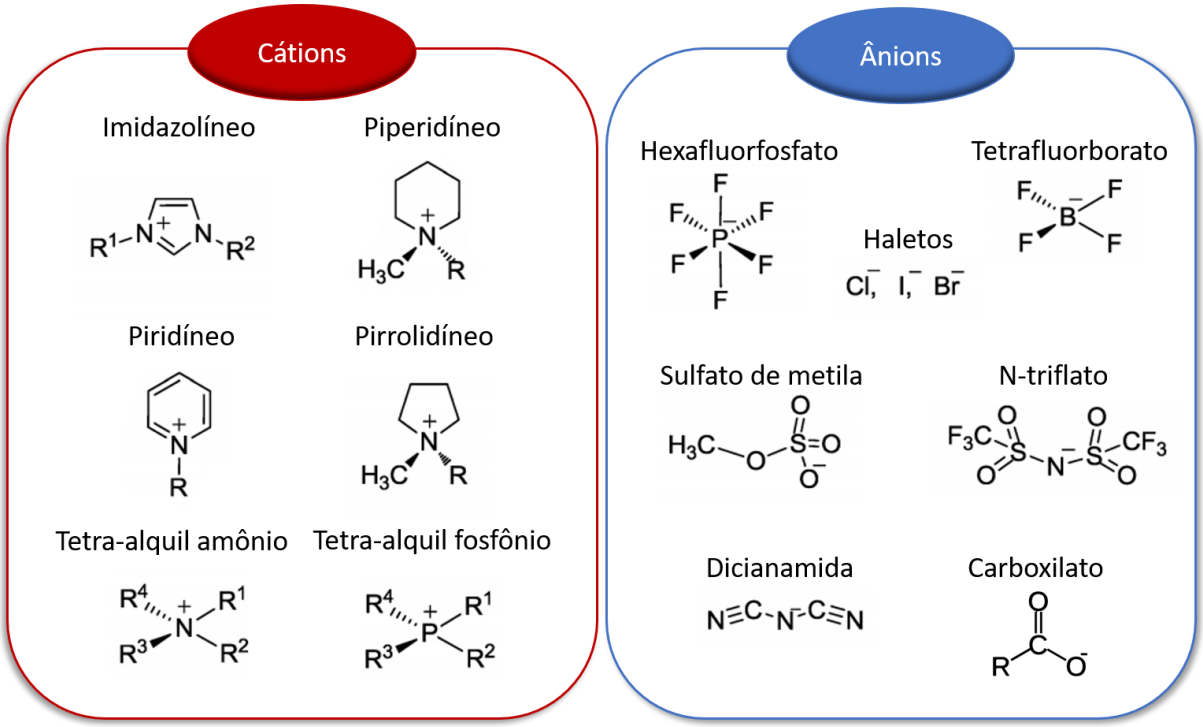
Líquidos iônicos (LIs) são sais fundidos formados por cátions orgânicos e ânions orgânicos ou inorgânicos. Devido a sua estrutura possuir cátions volumosos juntamente de ânions fracamente coordenadores que desestabilizam sua rede cristalina, normalmente encontram-se líquidos a temperaturas abaixo de 100 °C, além de possuir uma alta flexibilidade. (EGOROVA et al., 2017).

A presença de uma carga mais difusa em um ou ambos os íons normalmente produz uma diminuição do ponto de fusão do LI. MacFarlane e colaboradores (MACFARLENE et al., 2002) demonstraram que a substituição do ânion cloreto por um ânion dicianamida diminui o ponto de fusão do sal orgânico cloreto de 3-etil-1-metilimidazólio de 77-79°C para abaixo da temperatura ambiente, transformando-o em um líquido estável com um ponto de fusão de -21°C. Essa flexibilidade da sua composição estrutural devido a diversidade de cátions e ânions que podem ser utilizados oferece oportunidades para projetar-se novos LIs com diferentes propriedades químicas e físicas, sugerindo que aproximadamente todas propriedades desejáveis possam ser combinadas dentro de uma molécula de LI (DEAN; PRINGLE; MACFARLANE, 2010). Entretanto, para classificar-se um composto como líquido iônico existe outras propriedades importantes tais como: pressão de vapor reduzida, estabilidade térmica e química, miscibilidade com compostos orgânicos e inorgânicos, baixa inflamabilidade e alta condutividade elétrica (BENDER, 2018b).

A aplicação de LIs devido a sua estrutura-propriedade pode ser encontrada em diversas áreas como eletroquímica, catálise e síntese química (BENDER, 2018b). Além de também possibilitar seu uso em plataformas tecnológicas que estão sempre em busca de novas estruturas químicas que possuam propriedades específicas como a química farmacêutica, medicinal e de materiais (WUST, 2018) Assim, um entendimento a respeito do desempenho dos LIs nas aplicações anteriormente citadas, depende diretamente da compreensão das interações intermoleculares que ocorre entre os cátions e ânions do LI na forma pura e em sistemas interagentes.

(VIEIRA, 2017) A Figura 2 apresenta alguns dos principais cátions e ânions utilizados em líquidos iônicos.

Figura 2 – Exemplo dos principais cátions e ânions utilizados como formadores de líquidos iônicos.



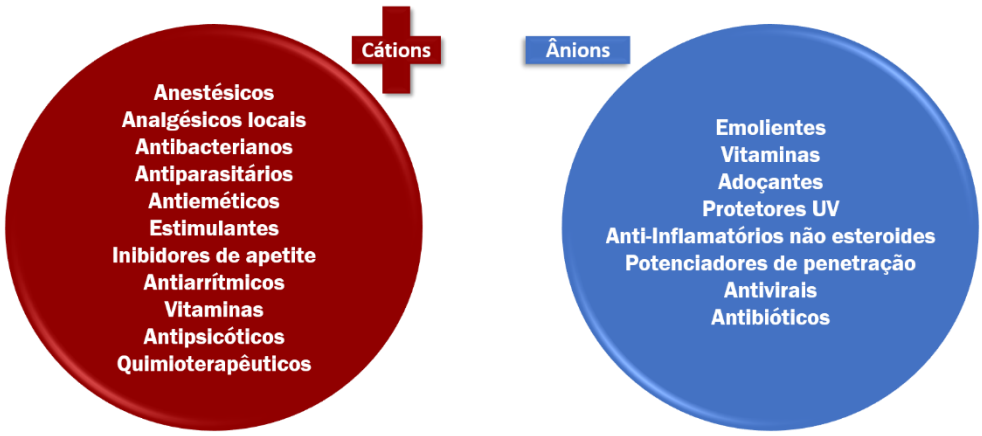
Fonte: adaptado de EGOROVA et al., 2017.

Em meados do Século XIX, a primeira geração mais antiga de LIs, que posteriormente ficou conhecida como “sais fundidos” foi descoberta durante uma reação de Friedel-Crafts. O objetivo da reação era a obtenção de tolueno como produto final a partir da reação entre benzeno e clorometano utilizando-se como catalizador o ácido de Lewis $AlCl_3$. Entretanto o produto obtido foi um óleo avermelhado que possuía um ânion de tetracloroaluminato e um cátion, sendo reconhecido como um dos LIs mais antigos já documentados (DEAN; PRINGLE; MACFARLANE, 2010). Atualmente os LIs são conhecidos por possuírem três gerações distintas. A primeira geração é classificada devido as suas propriedades físicas como baixa ou nenhuma volatilidade e estabilidade térmica de LIs baseados em 1-alquil-3-metilimidazolineo reportados por Wilkes e col. (1982), sendo aplicados principalmente como solventes. Os LIs da segunda geração são um pouco mais sofisticados do que a primeira, pois direcionaram-se à possibilidade de unir

propriedades físicas e químicas que podem ser modificadas independentemente em função da variação estrutural cátion-ânion conforme for a necessidade da aplicação, normalmente sendo aplicados em materiais energéticos, lubrificantes e na complexação de íons metálicos (WILKES et al., 1982; WUST, 2014; HOUGH et al., 2017;). Por fim, a terceira geração de LIs abrange íons naturais e biodegradáveis como, por exemplo, aminoácidos e colina, e íons com ingredientes farmacologicamente ativos (IFAs) que visam o desenvolvimento de líquidos iônicos com atividades farmacológicas (EGOROVA et al., 2017). Particularmente, entre os LIs de terceira geração, a conversão de IFAs em líquidos iônicos tem se mostrado bastante promissora no ramo farmacêutico pois demonstra que um LI-IFA não apenas elimina problemas que estão associados ao polimorfismo e a cristalização espontânea de fármacos sólidos, como também influência em sua solubilidade e taxas de dissolução, gerando um impacto direto na farmacocinética e farmacodinâmica. Outras propriedades de IFAs quando convertidos a LIs que é o melhor desempenho na estabilidade, biodisponibilidade, transporte por membrana, retenção da atividade farmacológica e neutralização de efeitos colaterais ou indesejados (STOIMENOVSKI; MACFARLANE; BICA, 2010; BICA; ROGERS, 2010; BALK; HOLZGRABE; MEINEL, 2015).

Uma das características mais atrativas dos LI-IFAs para aplicações farmacêuticas é a personalização que pode ser feita na sua composição utilizando-se dois íons farmacologicamente ativos, apresentando, assim, efeitos sinérgicos que foram previamente selecionados através da escolha da composição cátion-ânion ou até mesmo um dos íons neutralizando os efeitos colaterais do outro ingrediente ativo. Essa característica não pode ser abordada quando se deseja um fármaco sólido na forma de sal, pois para tanto, o contra-íon normalmente deve ser inativo, sendo sódio (cátion) e cloreto (ânion) (STOIMENOVSKI; MACFARLANE; BICA, 2010). Normalmente, a escolha dos pares cátion-ânion para formar o LI-IFA é realizada com íons que tenham baixa simetria e carga difusa, traços que já são observados em muitos IFAs típicos (HOUGH, W. L. et al 2007). Algumas das combinações possíveis entre dois ingredientes farmacologicamente ativos para LIs pode ser visualizada na figura 3.

Figura 3 – Exemplo das atividades farmacológicas ativas mais utilizadas nos íons dos LI-IFAs.

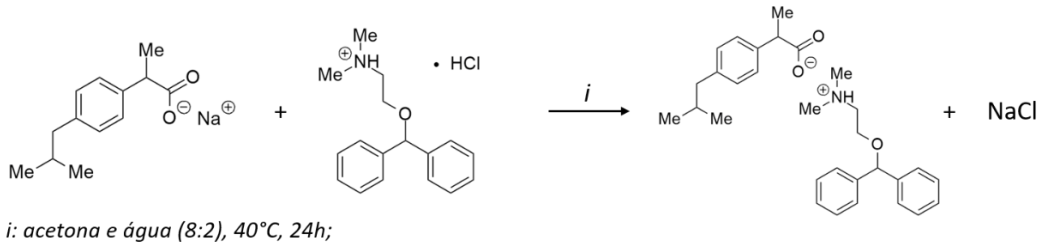


Fonte: adaptado de STOIMENOVSKI; MACFARLANE; BICA, 2010.

A metodologia de síntese mais empregada na obtenção dos LI-IFAs consiste em uma reação de metátese, onde os sais dos respectivos cátion e ânion são solubilizados individualmente em um solvente adequado (água, etanol, acetona, etc.) que favoreça sua solubilização. Posteriormente são misturados e mantidos sob agitação magnética a temperatura ambiente, ocasionalmente sendo necessário o uso de aquecimento (FRIZZO et al., 2013).

Entretanto, alguns métodos alternativos muitas vezes podem ser necessários como, por exemplo, no caso em que Ferraz e colaboradores (FERRAZ et al., 2012) alteraram o ânion utilizando uma resina de troca iônica (na forma ^{-}OH) para trocar os halogenetos (Br^{-} e Cl^{-}) pelo hidróxido. Em seguida, essa solução básica foi neutralizada pela adição de uma solução contendo o ácido adequado obtendo-se como produto o LI desejado. Um exemplo geral de uma reação de metátese pode ser observado na figura 4.

Figura 4 – Exemplo geral de uma reação de metátese para a formação de LI-IFAs a partir do ibuprofeno sódico e cloridrato de difenidramina.



i: acetona e água (8:2), 40°C, 24h;

Fonte: próprio autor.

Dentre os muitos fármacos que podem ser utilizados em LI-IFAs, o ibuprofeno, o cloridrato de bupivacaína e difenidramina já possuem estudos na literatura que demonstraram sua transformação em LI-IFAs (FRIZZO, C. P. et al, 2016). As diferentes atividades farmacológicas ativas que podem ser citadas destes são a atividade anti-inflamatória não-esteroidal utilizada como analgésico e antipirético (ibuprofeno), anestésica local (cloridrato de bupivacaína) e anti-histamínica empregada no tratamento de alergias (cloridrato de difenidramina) (MANRIQUE, J.; MARTÍNEZ, F., 2007; ARAÚJO et al. 2005; CRIADO et al., 2010)

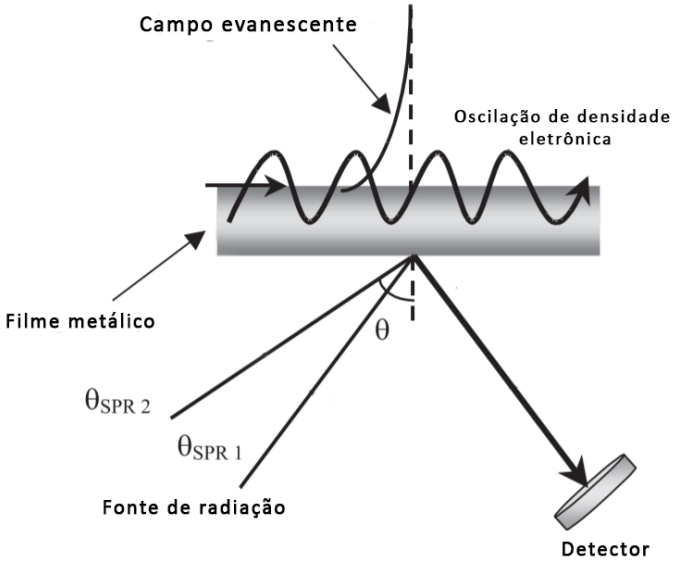
2.2. RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

Em 1968, pela primeira vez, o fenômeno da Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR – do inglês – Surface Plasmon Ressonance) foi demonstrada por Otto (OTTO, 1968). Entretanto, a sua aplicação comercial só foi disponibilizada em 1990 pela Biacore® (GE Healthcare) (OWEN, 1997). Proposta inicialmente para a detecção de compostos gasosos (LIEDBERG; NYLANDER; LUNSTRÖM, 1983), encontrou posteriormente um lugar como uma tecnologia revolucionária em estudos bioquímicos, sendo aplicada em análises de interações biomoleculares. O uso da SPR possibilitou estudos das propriedades funcionais das moléculas biológicas, fazendo com que métodos clássicos como análise imunoenzimática fossem deixados de lado, pois com a SPR era possível obter informações mais completas sobre os mecanismos de bioafinidade (SHYNKARENKO; KRAVCHENKO, 2015). Ao longo da sua descoberta, os avanços tecnológicos possibilitaram algumas vantagens no uso da SPR como o monitoramento em tempo real, mínimo pré-tratamento da amostra, resposta quantitativa e aumento na sensibilidade e reprodutibilidade das análises (*HOMOLA; YEE; GAUGLITZ, 1999;* SCHASFOORT R. B. M, 2017). Mas afinal, o que são plasmons?

Em 1929, Langmuir e Tonks (LANGMUIR; TONKS, 1929), utilizaram a palavra “plasma” para descrever o estado gasoso ionizado que eles haviam observado em certas regiões de um bulbo de tungstênio. Entretanto, hoje o termo é utilizado para descrever uma oscilação rápida de densidade eletrônica em relação aos íons positivos fixos em meios condutores como, por exemplo, os metais. Essas oscilações normalmente são causadas pela incidência de um campo eletromagnético de

frequência específica sobre o metal utilizado, promovendo, assim, a indução de um dipolo elétrico na superfície e fazendo com que ocorra o aparecimento de um campo elétrico que tem como função restaurar o equilíbrio dado pela distorção das cargas. Essa força restauradora e a indução do dipolo, quando acopladas, gera o que chamados por Ressonância Plasmônica (SANTOS et al., 2016; DAMOS; MENDES; KUBOTA, 2004). A profundidade de penetração do campo eletromagnético, denominado como campo evanescente, decai exponencialmente com a distância da superfície metálica do sensor, limitando a área analisada a distâncias bem próximas da superfície e sendo altamente sensível à mudanças do índice de refração do meio circundante (SCHASFOORT R. B. M, 2017). Um esquema dos fenômenos retratados acima pode observado na figura 5.

Figura 5 – Exemplo geral do fenômeno de ressonância plasmônica de superfície.

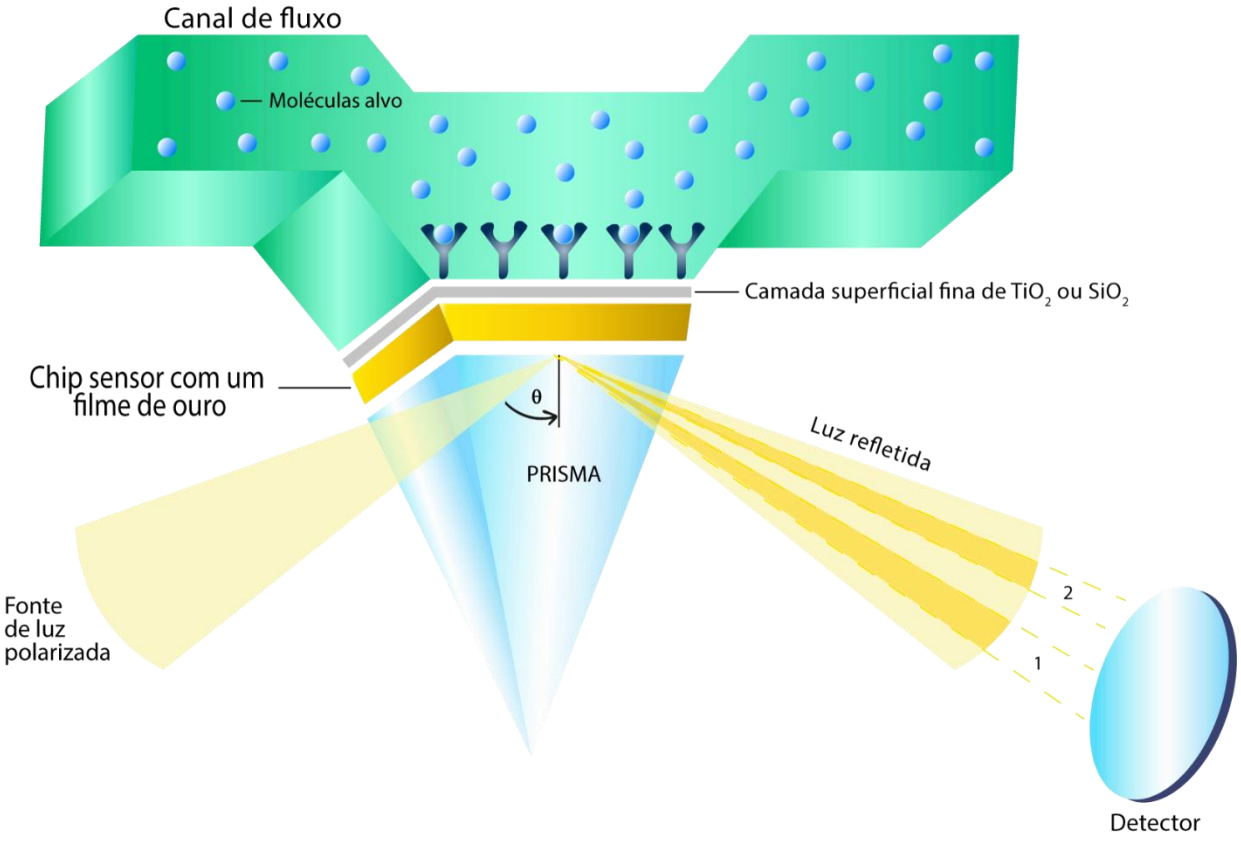


Fonte: adaptado de DAMOS; MENDES; KUBOTA, 2004.

Desta forma, o princípio físico da SPR baseia-se em um fenômeno óptico único e simples, no qual, através de um refratômetro óptico é possível medir as mudanças causadas no índice de refração na vizinhança da superfície de detecção utilizada. Neste fenômeno, o efeito da SPR são as oscilações longitudinais coletivas dos elétrons livres da camada da banda de condução do metal utilizado, normalmente ouro ou prata, ao longo da interface de dois meios com constantes dielétricas de sinais opostos, no qual um é um metal e o outro um dielétrico (água, ar, solução tampão) (DAGHESTANI; DAY, 2010; SCHASFOORT R. B. M, 2017).

Em geral, existe três sistemas ópticos diferentes que podem ser utilizados para excitar plasmons de superfície, sistemas com grades, guias de onda ópticos e por último sistemas com primas, sendo este último o mais utilizado nos instrumentos da SPR. Instrumentos acoplados com prismas são reconhecidos por instrumentos na configuração de Kretschmann (figura 6).

Figura 6 – Esquema geral do princípio de funcionamento da SPR desenvolvido por Kretschamann utilizando-se um *chip* sensor com uma camada de ouro revestida superficialmente com TiO_2 ou SiO_2.

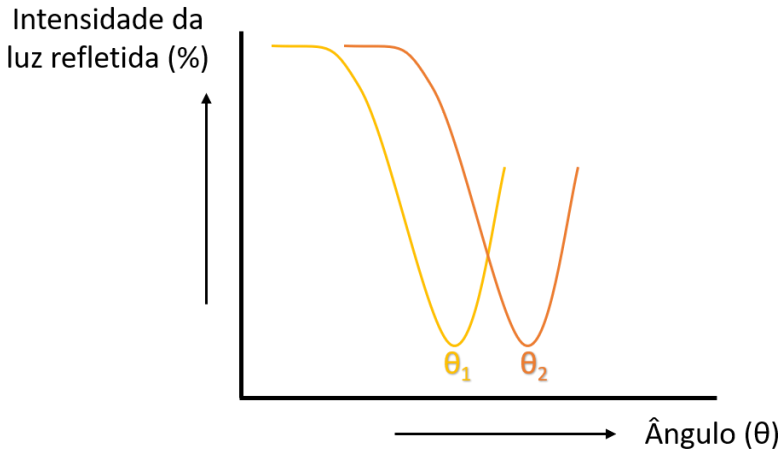


Fonte: próprio autor.

O mecanismo do instrumento na configuração de Kretschmann baseia-se no fenômeno de reflexão interna total. No qual, primeiramente, uma fonte de luz polarizada brilha através de um prisma e chega até o *chip* sensor que possui um filme de metal na sua parte superior. A luz será refletida pelo filme do metal chegando a um detector de fotodiodos ou uma câmera. Ao mudar o ângulo de incidência (θ) da fonte de luz e monitorar-se a intensidade de luz refletida que chega ao detector, é possível observar que esta intensidade em um determinado θ passa por um mínimo. É neste

θ, chamado de ângulo de ressonância, que a luz excita os plasmons de superfície induzindo a ressonância plasmônica de superfície, causando assim, uma perda máxima na intensidade de luz refletida. Desta forma, a adsorção não específica e específica de uma camada de qualquer molécula do analito injetado no canal de fluxo na superfície do *chip* sensor, esta gera alterações no índice de refração na parte superior do metal (enquanto que no lado do prisma o índice não muda). A alteração no índice de refração em um dos lados faz com que a intensidade mínima observada de luz refletida agora ocorra em outro θ (figura 7). Assim, as condições do sistema mudam o deslocamento do ângulo da SPR em tempo real, demonstrando ser uma técnica adequada para fornecer informação sobre a cinética de adsorção em superfícies (SCHASFOORT R. B. M, 2017; DE CARVALHO; RATH; KUBOTA, 2003).

Figura 7 – Mudança no índice de refração na superfície do filme do *chip* sensor causa uma mudança de ângulo de θ_1 para θ_2.



Fonte: próprio autor.

A unidade para o sinal SPR é a variação do ângulo (Δθ) onde representa um desvio no ângulo de ressonância, ou seja, a partir do perfil de adsorção obtido é possível verificar a diferença entre o índice de reflexão inicial e final, assim, desta forma através dos ajustes das curvas obtidas em diferentes concentrações, é possível obter-se o valor de K_D através da equação 1 utilizada pelo software do programa.

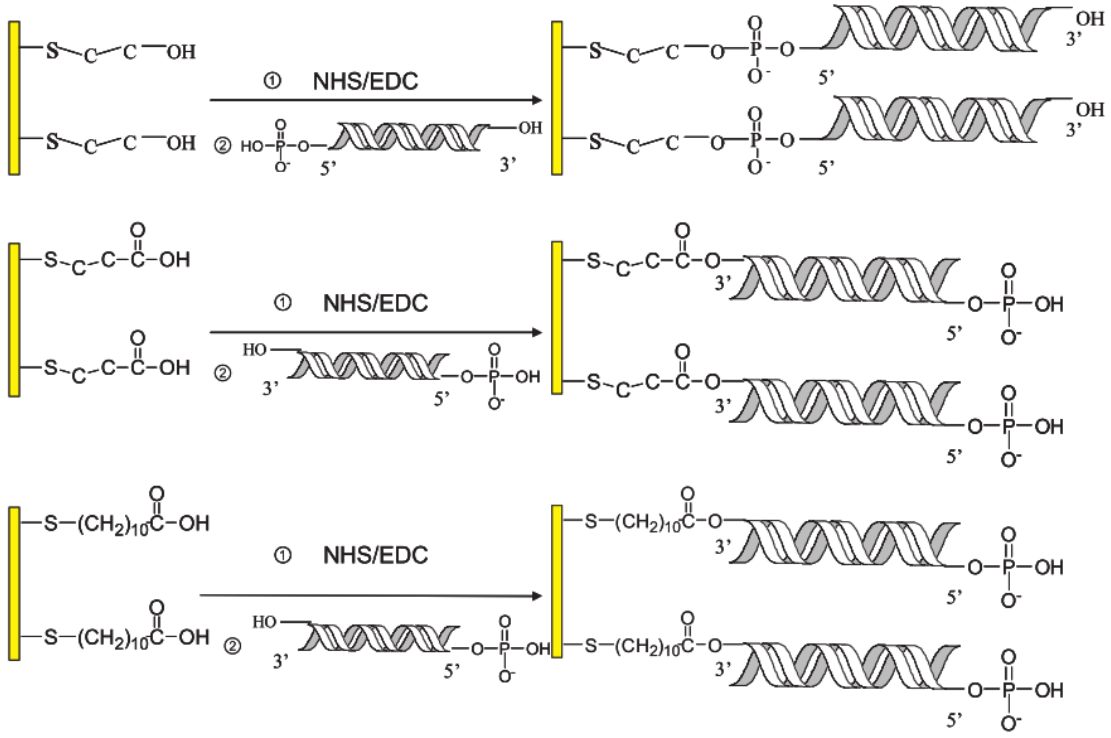
$$Y = \frac{Bmax \times C}{(C + K_D)} \qquad (1)$$

Na qual Y é a mudança de ângulo, B_{max} é o sinal máximo, C é a concentração, e K_D é a constante de dissociação do equilíbrio. Sabendo-se que quanto maior o valor do K_D, menor é a afinidade entre as moléculas dissolvidas no eluente e a superfície do chip sensor.

Trabalhos utilizando-se SPR e LI-IFAs com superfícies de TiO_2 e SiO_2 para calcular a afinidade não foram encontrados na literatura, entretanto a sua aplicação em trabalhos que envolvam afinidade ligações entre droga-proteína, DNA-proteína, anticorpo-microrganismo, proteína-receptor, anticorpo-antígeno, bem como interações com superfícies específicas funcionalizadas podem ser encontrados.

Xu e col. (XU Z. et al., 2010) estudaram a interação entre ctDNA e uma porfirina catiônica afim de entender seu mecanismo de interação pois os resultados obtidos seriam valiosos para o desenvolvimento de drogas antitumorais ou antibióticas direcionadas ao DNA. O monitoramento do processo de ligação foi feito utilizando a SPR. Primeiramente, eles modificaram o DNA utilizado através do acoplamento covalente de sulfidrilas de forma que mantivesse as atividades biológicas do DNA, para então posteriormente o DNA ser facilmente imobilizado na superfície do ouro através da forte ligação de coordenação Au-S formada. Três compostos contendo sulfidrila (2-ME, 3-MPA e 11-MUA) foram utilizados para otimizar a metodologia de imobilização do DNA. Durante a análise no SPR uma solução contendo NHS/EDC foi injetada para ativar os grupos terminais (–OH) dos compostos, e posteriormente injetou-se o ctDNA sendo imobilizado na superfície de ouro (figura 8). Destes, o filme de ouro modificado com 11-MUA foi escolhido para imobilizar o DNA e ser utilizado na SPR por possuir um melhor resultado. O valor obtido para a constante de associação (K_A) entre o ctDNA e porfirina foi de $2.18 \times 10^4\ M^{-1}$. Estes resultados foram comparados com valores obtidos com outras técnicas tais como espectroscopia de absorção de UV-vis e a voltametria cíclica.

Figura 8 – Exemplificação da imobilização do DNA em um *chip* sensor de ouro através da interação covalente com diferentes sulfidrilas.



Fonte: XU Z. et al. 2010.

2.3. INTERAÇÕES DE LIs COM SUPERFÍCIES

2.3.1. Interações com SiO_2

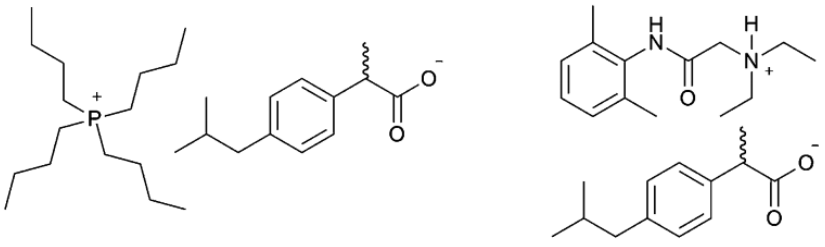
O dióxido de silício, ou sílica, é um óxido utilizado em muitas indústrias, especialmente as de cerâmica e vidros, alimentícias e farmacêuticas. Entre suas funções, as principais são como agente antiespumante, antiaglomerante, controlador de viscosidade, dessecante, clarificador de bebidas e como excipiente de medicamentos e vitaminas.

Ao longo dos anos, a interação LIs-SiO_2 vem despertando o interesse dos pesquisadores do mundo inteiro e suas mais diversas aplicações vem sendo estudadas. Dessalinização por sorção a energia térmica (ASKALANY A. et al., 2019), catalisadores (MOHEISENI; KIASAT; BADRI, 2019; SAADATI-MOSHTAGHIN; ABBASINOHOJI, 2019), remoção de medicamentos de meios aquosos (ALMEIDA et al, 2020), captura de CO_2 (SANTIAGO et al., 2019; UEHARA; KARAMI; MAHINPEY,

2019), síntese de nanopartículas (KUSUMAWATI; SASAKI, 2019), eletrólito para baterias de lítio (LI et al., 2018) e LI-FAS suportados em sílica (BICA et al., 2012; WUST, 2018) são alguns dos exemplos estudados que podem ser citados até o momento.

No que se diz respeito ao suporte de LI-IFAs em sílicas mesoporosas, estes materiais parecem ser particularmente bons candidatos para a entrega controlada de IFAs principalmente devido a sua grande área superficial, estrutura porosa uniforme, não-toxicidade e biocompatibilidade (WANG, 2002; XU et al., 2009; (c) VIAU et al., 2010). Em 2012, Bica e col. (BICA et al., 2012) realizaram a imobilização de LI-IFAs em sílica mesoporosa, como uma alternativa para facilitar a utilização desses LI de forma sólida, combinou-se as vantagens proporcionadas pela sílica, bem como as do LI, o controle da solubilidade e a escolha apropriada do ânion. Os LI-IFAs utilizados foram o ibuprofenato de tetrabutilfosfônio ([P4444][IBU]) e o ibuprofenato de lidocaínio ([LID][IBU]) (figura 9). O suporte do LI-IFA [P4444][IBU] foi realizado em sílica SiO_2-90, com variação de massa de 10, 20 e 50%, os autores conseguiram comprovar o decréscimo na área superficial da sílica após o suporte para o suportado de 20%, indicando que os poros da sílica estavam preenchidos com o LI-IFA. Além disso, os autores concluíram que os LI-IFAs apresentaram uma estabilidade térmica superior quando suportados em sílica, em comparação aos puros.

Figura 9 – LI-IFAs utilizado no trabalho de Bica e colaboradores, 2012.

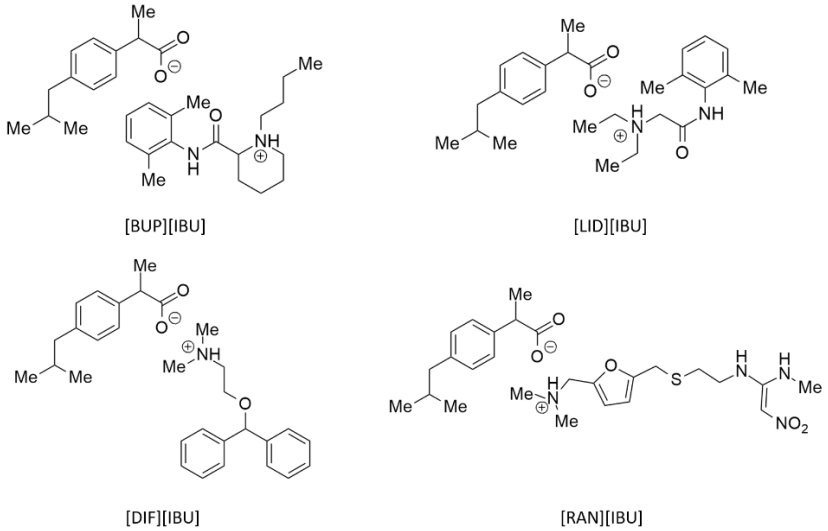


Ibuprofenato de Tetrabutilfosfônio Ibuprofenato de Lidocaínio

Fonte: adaptado de BICA et al., 2012.

Wust, (WUST, 2018) estudou a interação de LI-IFAS derivados do ibuprofeno (figura 10) com sílicas mesoporosas, bem como a estabilidade térmica e oxidativa destes, com o objetivo de desenvolver sistemas de liberação controlada destes compostos.

Figura 10 – LI-IFAs utilizados no trabalho de Wust, (WUST, 2018).



Fonte: adaptado de WUST, 2018.

Neste estudo, Wust (WUST, 2018) concluiu que a estabilidade térmica dos LI-IFAs suportados na sílica-60 aumenta até a proporção de 20% em peso dos LI-IFAs em relação aos LI-IFAs puros, enquanto que os suportados na sílica-90, apenas a proporção 10% mostra aumento na estabilidade térmica, indicando que o tamanho do poro influencia na interação LI-IFAs-Sílica. O perfil de liberação controlada dos LI-IFAs, mostra que quanto maior o tamanho do poro, mais rapidamente os LI-IFAs são liberados e que o suporte em sílica promove um maior controle da liberação destes para o meio. Em estudo realizado utilizando a técnica de SPR, a autora concluiu que a interação dos LI-IFAs com o chip de SiO_2, é dependente da hidrofobicidade do LI, onde quanto mais hidrofóbico o LI-IFA, menor a constante de dissociação (K_D) apresentada.

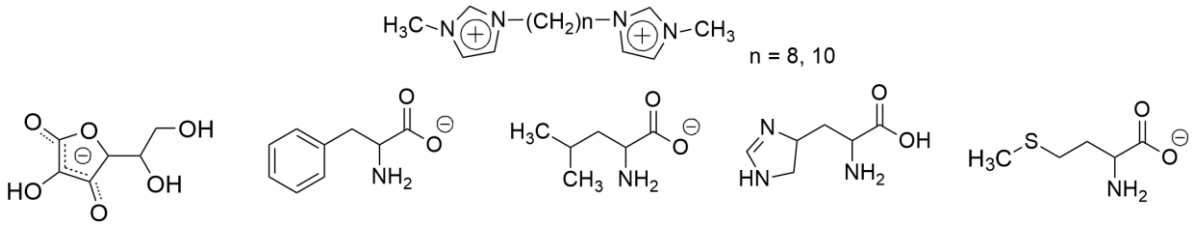
2.3.2. Interações com TiO_2

O dióxido de titânio é um dos materiais de maior importância tecnológica. Foi e ainda é amplamente estudado, devido às suas características como ser branco, possuir alto índice de refração à luz, ser compatível biologicamente com o organismo, possui aplicações vastas como tratamento de água, protetores solares, catálise, células solares, sensores, pigmentos, proteção contra corrosão, biomateriais e revestimentos ópticos (GINDRI, I. M. et al., 2014).

A estrutura cristalina do óxido de titânio mostra o átomo de titânio rodeado por seis átomos de oxigênio. O titânio na forma catiônica na superfície do óxido de titânio pode atuar como um ácido de Lewis interagindo com doadores de elétrons, enquanto os oxigênios podem interagir por meio de ligações de hidrogênio entre a hidroxila ($^{-}$OH) e receptores de elétrons, como por exemplo H^{+} (RØNNAU, 2003). Desta forma, a estrutura do TiO_2 permite inferir que TiO_2 pode interagir com LIs, os quais tem sítios ativos para estas interações e muitos estudos relatam a alta afinidade de TiO_2 por ânions.

Gindri e col. fizeram extensivos estudos sobre a utilização de LIs dicatiônicos como revestimentos de ligas de Ti (GINDRI, I. M. et al, 2014; GINDRI, I. M. et al, 2014b; GINDRI, I. M. et al, 2015). Com o foco em LIs dicatiônicos derivados de aminoácidos, com potenciais atividades antimicrobianas e visando futuras aplicações desses LI como lubrificantes em próteses dentárias. Um destes trabalhos de (GINDRI, I. M. et al, 2014b) LIs com duas cadeias dicatiônicas derivadas do imidazol (com espaçadores de 8 e 10 (CH_2)) com diferentes aminoácidos (fenilalanina, leucina, histidina, metionina) e ácido ascórbico foram sintetizados e comparadas a fim de avaliar sua citotoxicidade e atividade antimicrobiana. As estruturas dos LIs utilizados podem ser observadas na figura 11. Para os testes de citotoxicidade foram utilizadas células pré-osteoblásticas (MC3T3-E1) e para as atividades antimicrobianas, dois grupos de bactérias foram estudadas, onde um grupo compreende as maiores causadoras de infecções em próteses (*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*) e o outro grupo contendo as principais espécies de streptococcus orais (*S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. uberis*). De maneira geral, LIs possuindo cátions e ânions com características hidrofóbicas apresentaram maior toxicidade frente a células semelhantes à osteoblastos. Seus resultados também foram melhores em comparação à análogos monocatiônicos, o que suporta a tese de que LIs dicatiônicos são menos tóxicos que estes. Os resultados das atividades antimicrobianas também demonstram que quanto mais hidrofóbica a combinação cátion-ânion, melhor a atividade. Não foram observados conflitos entre atividade antimicrobiana e toxicidade, especialmente frente às bactérias orais.

Figura 11 – Exemplo das estruturas de LIs dicatônicos investigados no trabalho de Gindri e colaboradores.



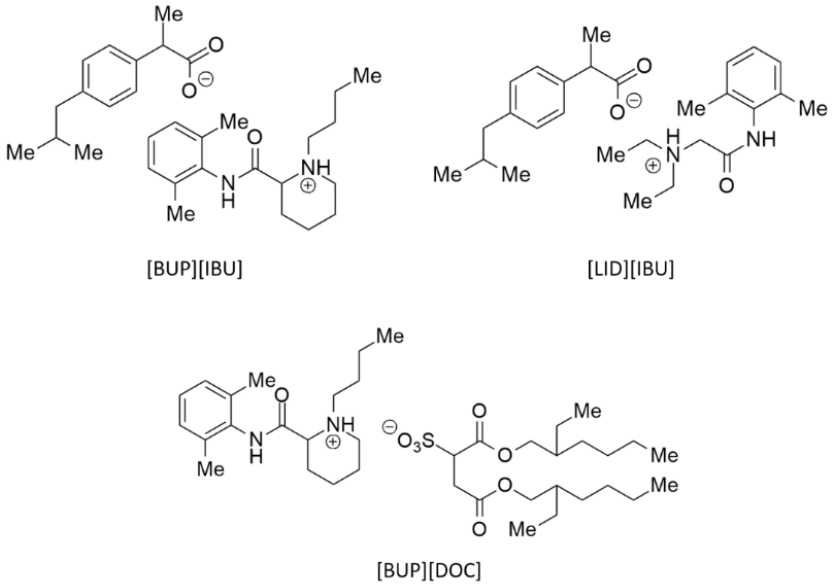
Fonte: adaptado de GINDRI, I. M. et al, 2014b.

Farghali e col. (FARGHALI R. A.; AHMED R. A.; ALHARTHI A. A, 2018) fabricaram um sensor eletroquímico baseado em nanopartículas poliméricas/TiO_2 com cloreto de 1-butilmetil-imizadol e o polímero PEDOT (poli(3, 4-etileno-dioxitiofeno) para determinação de diclofenaco de sódio que posteriormente foi testado em comprimidos e em amostras de urina humana. Os resultados de caracterização morfológica que foram obtidos por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), Sistema de Análise de Raio-X por Energia Dispersiva (EDX), Difração de Raio-X e Infravermelho (IV) mostraram boa incorporação das nanopartículas e sua distribuição na pasta de LI. Os estudos da superfície confirmaram que o LI forma um gel de ligação fina sobre as partículas de TiO_2 e, que o polímero forma uma cama que cobre completamente a pasta formada. O sensor foi utilizado na determinação de diclofenaco em comprimidos de Voltaren e na urina humana, obtendo bons resultados e indicando que este sensor é uma proposta promissora para medições de diclofenaco em fluidos biológicos e formulações farmacêuticas com alta sensibilidade, seletividade, precisão e baixo limite de detecção.

Bender e col. (BENDER, C. R. et al., 2018) investigaram a interação entre superfícies de nanopartículas de TiO_2 (fases anatase e rutilo) e três líquidos iônicos com ingredientes farmacologicamente ativos ([BUP][IBU], [BUP][DOC] e [LID]IBU]). As estruturas dos LI-IFAs podem ser observadas na figura 12. Utilizando as técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Difração de Raio-X em Pó, Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), foi possível observar as diferenças nas interações dos LIs com as fases anatase e rutilo. Em relação a interação LI-IFAs + TiO_2, a fase anatase mostrou alterações mais significativas nas propriedades térmicas e espectroscópicas do que a

fase rutilo do TiO_2, o que pode ser explicado pela maior área superficial da fase anatase. Entre os LI-IFAs utilizados, o LI [BUP][IBU] apresentou uma nova fase cristalina (observação de um novo ponto de fusão na curva de DSC), promovendo também uma maior aglomeração das fases anatase e rutilo. Também este foi o LI que apresentou a melhor atividade antifúngica e toxicidade aceitável. As interações mais promissoras para aplicações biológicas envolvendo LIs e nanopartículas de TiO_2 se deu entre o LI [BUP][IBU] e a fase anatase.

Figura 12 – Exemplo das estruturas de LI-IFAs investigados no trabalho de Bender e colaboradores.



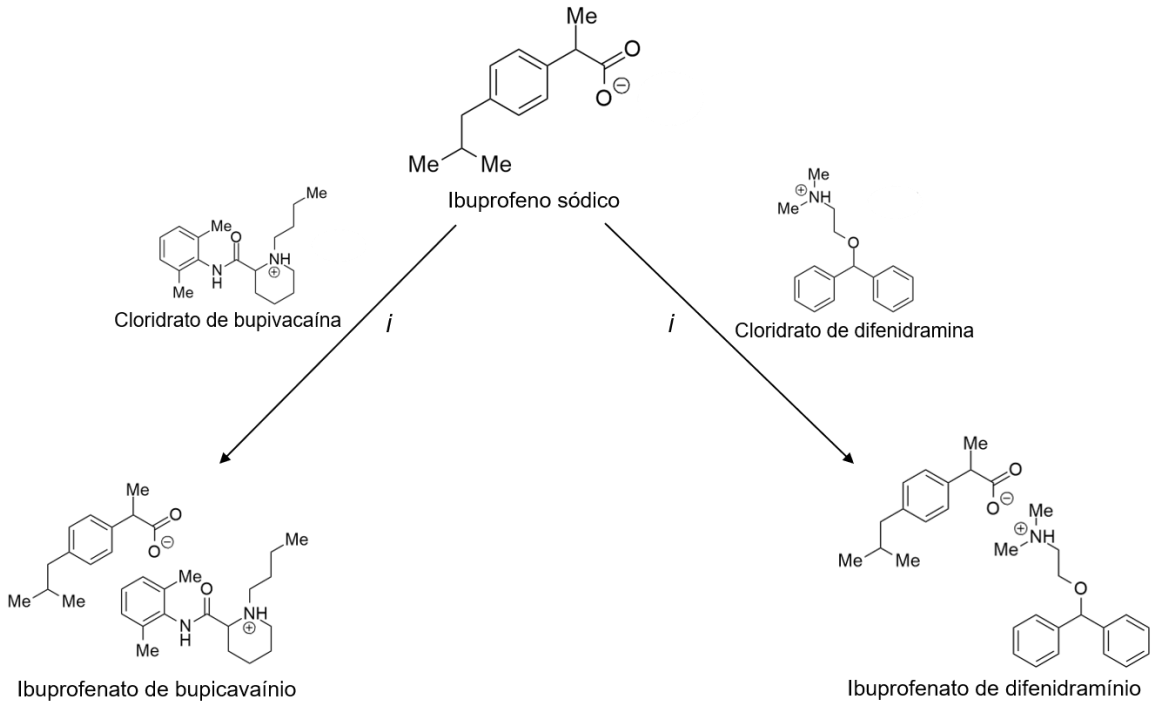
Fonte: adaptado de BENDER, C. R. et al., 2018.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. SÍNTESE DOS LI-IFAS COM OS CÁTIONS DERIVADOS DE BUPIVACAÍNA E DIFENIDRAMINA

Os LI-IFAs foram sintetizados de acordo com a metodologia previamente descrita na literatura (FRIZZO et al., 2016), a qual consiste em uma reação de metátese. Esta reação se baseia em uma troca iônica entre o sal sódico contendo o ânion de interesse $[IBU]^-$ e os diferentes cloridratos contendo os cátions de interesse $[BUP]^+$ e $[DIF]^+$. A estrutura química dos sais envolvidos nas reações de troca iônica realizadas neste trabalho está representada Na figura 13. Os sais utilizados foram solubilizados na proporção de 1:1 em uma mistura de solventes contendo acetona/água (8:2, v/v) e mantidos sob agitação magnética em uma temperatura de aproximadamente 40°C, por 24 horas. Após este período, os solventes foram evaporados sob vácuo em um evaporador rotatório e extraiu-se o produto formado com diclorometano (3 x 20 mL). Para uma efetiva remoção do sal inorgânico formado como subproduto durante a reação, a fase orgânica foi então lavada com água (3 x 20 mL). O produto obtido foi secado sob alto vácuo por pelo menos 24 horas.

Figura 13 – Esquema geral do método de síntese dos LI-IFAs derivados de bupivacaíana e difenidramina.

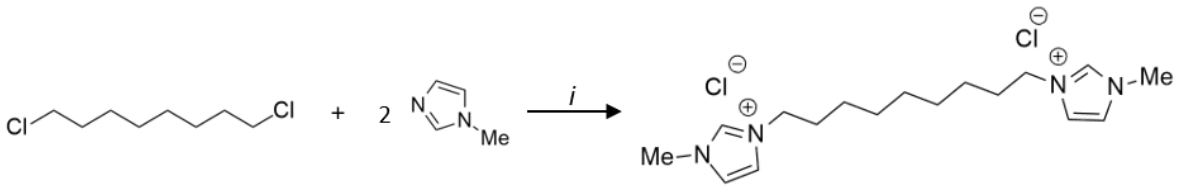


i: acetona e água (8:2), 40°C, 24h;

3.2. SÍNTESE DO LI-IFA COM O CÁTION DERIVADO DE IMIDAZOL

O LI-IFA [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] foi sintetizado de acordo com a metodologia previamente descrita na literatura (VIEIRA, J. C. B. et al, 2019). Nesta síntese, primeiramente é necessário sintetizar o LI derivado de imidazol com o ânion cloreto (precursor). Numa próxima etapa, este LI é usado na reação de metátese com o sal sódico contendo o ânion de interesse $[IBU]^-$, levando a formação do produto final. Para a síntese do seu precursor, adicionou-se 1,8-diclorooctano (25 mmol) e 1-metilimidazol (50 mmol) a uma solução de acetonitrila (30 mL, grau HPLC). A mistura foi mantida sob agitação magnética em uma temperatura de aproximadamente 60 °C, por 72 horas (figura 14). Após este período, o solvente foi evaporado sob vácuo em um evaporador rotatório e extraiu-se o produto formado com dietil éter (3 x 20 mL). O produto obtido foi secado sob alto vácuo por 24 horas à 50°C.

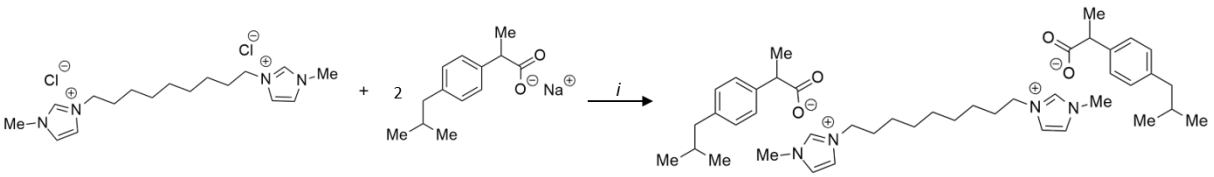
Figura 14 – Esquema da síntese do LI precursor [BisOct(MIM)$_2$][2Cl].



i: acetona HPLC, 60°C, 72h;

Após a obtenção e purificação do precursor [BisOct(MIM)2][2Cl], este foi dissolvido em etanol e sobre esta solução verteu-se o ibuprofeno sódico previamente dissolvido em etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas (figura 15). Em seguida, filtrou-se a solução para remoção de resíduos do sal inorgânico formado (NaCl) como subproduto, e o solvente foi evaporado sob vácuo em evaporador rotatório. O produto final obtido foi, então, lavado com etanol a frio e seco sob alto vácuo por 24 horas a 50°C.

Figura 15 – Esquema da síntese do LI-IFA [BisOct(MIM)$_2$][2IBU].



i: etanol, 25°C, 24h;

3.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos para os LI-IFAs sintetizados descritos na sessão anterior. O equipamento utilizado foi um espectrômetro Bruker AVANCE III que opera na frequência de 600,13 MHz para o ^{1}H e 150,32 MHz para o ^{13}C, localizado no Departamento de Química – UFSM. Para a análise dos LI-IFAs, aproximadamente 30 mg foram diluídos em uma solução de DMSO-d6 ou D_2O (500 µL) e analisados em um tubo de 5 mm, à temperatura de 25 °C. Os deslocamento químicos (δ) demonstrados na discussão de resultados, estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) ou ao solvente, utilizado como padrão interno para os espectros de ^{1}H e ^{13}C. O número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

3.4. RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

As análises de Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR) foram feitas para os LI-IFAs aqui discutidos utilizando o equipamento Multi-Paramétrico de Ressonância Plâsmonica de Superfície (MP-SPR) SPRNavi 200 (BioNavis®, Finlândia), localizado no Centro de Ciências Naturais e Exatas da Universidade Federal de Santa Maria. As medidas foram realizadas utilizando-se um chip sensor de TiO_2 (anatase), para o qual se usou um laser com comprimento de onda de 785 nm, e um chip sensor de SiO_2, para o qual se usou um laser com comprimento de onda de 670 nm. A solução empregada como fase móvel durante as análises foi uma solução hidroalcoólica 50% a um fluxo de 50 µL·min^{-1} e operada a temperatura constante de 25 °C termostatizada pelo equipamento.

Cada medição executada começa com o condicionamento do chip sensor à solução da fase móvel durante 10 minutos, tempo mínimo necessário para que haja a formação de uma linha base estável antes do evento de injeção e medição da amostra contendo o LI-IFA. Após a obtenção da linha base, uma injeção de 250 µL da solução contendo o LI-IFA de interesse dissolvido em solução hidroalcoólica 50% é adicionada ao canal de injeção do equipamento. Nesta etapa é possível verificar a medição em tempo real da cinética de adsorção das moléculas do LI-IFA à superfície do chip sensor que, em seguida, dissociam-se conforme a fase móvel vai passando pelo canal. Finalmente, após o tempo necessário para a medição da amostra, uma solução de limpeza é injetada, o que faz com que efeitos de memória nos canais do equipamento sejam evitados, além da remoção de resquícios do LI-IFA que possam ter permanecido na superfície do chip sensor. Assim, é possível a execução de um ciclo de medidas utilizando-se as mesmas condições de superfície do chip sensor.

As soluções utilizadas dos LI-IFAs [BisOct(MIM)$_2$][IBU], [BUP][IBU], [DIF][IBU] e [LID][IBU] foram preparadas em diferentes concentrações (12,5 mM, 25 mM, 50 mM, 75 mM e 100 mM), obtendo-se um sensograma para cada concentração. Posteriormente, agrupou-se os resultados em um único sensograma por LI-IFA para a determinação da constante de dissociação (K_D). Os valores de K_D obtidos foram calculados através do software TraceDrawer v.1.6 (Ridgeview Instruments AB, Vänge, Suécia).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apresentação e a discussão dos resultados obtidos neste trabalho estão organizados na seguinte ordem: (i) Resultados da síntese dos LI-IFAs bem como sua a caracterização pela técnicas de RMN ^{1}H e ^{13}C; (ii) Resultados das constantes de dissociação (K_D) dos LI-IFAs utilizando-se a técnica de Espectroscopia de Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR).

4.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

Os líquidos iônicos sintetizados neste trabalho são constituídos por um cátion e um ânion formados por fármacos, com exceção do ibuprofenato 1,8-bis(3metilimidazol-1-il)-octano que possui apenas o ânion ibuprofenato caracterizado como fármaco. Para uma melhor compreensão dos resultados um sistema de siglas para a nomenclatura dos LI-IFAs foi adotado de acordo com a estrutura e nome dos cátions e ânions. Na tabela 1 é possível observar as siglas, a estrutura dos LI-IFAs e a sua nomenclatura de acordo com os critérios da IUPAC.

As informações sobre os LI-IFAs como fórmula molecular, massa molecular, aspecto físico e seus respectivos valores de rendimento das reações estão apresentados na tabela 2. Embora os LI-IFAs utilizados já tenham sido relatados na literatura (FRIZZO et al., 2016; VIEIRA, J. C. B. et al, 2019), a afinidade de interação entre os LI-IFAs e superfície de TiO_2 e SiO_2 não foram determinados de forma quantitativa.

Tabela 1 – Estrutura e nomenclatura dos LI-IFAs descritos neste trabalho.

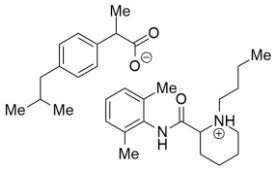
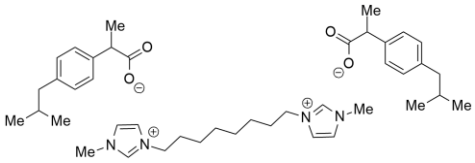
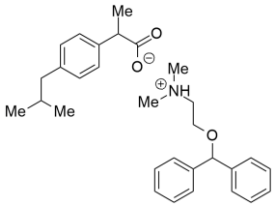
Sigla	Estrutura	Nomenclatura
[BUP][IBU]		2-(4-isobutilfenil) propanoato de 1butil-2-((2,6-dimetilfenil) carbamoil)1-piperidínio [Ibuprofenato de bupicavaínio]
[BisOct(MIM)$_2$][2IBU]		Diibuprofenato de 1,8-bis(3metilimidazol-1-il)-octano
[DIF][IBU]		2-(4-isobutilfenil) propanoato de 2(benzhidriloxi)-N,N-dimetiletanamínio [Ibuprofenato de difenidramínio]

Tabela 2 – Aparência física e rendimento dos LI-IFAs sintetizados.

LI-IFA	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g Mol^{-1})	Aparência	Rendimento
[BUP][IBU]	$C_{31}H_{46}N_2O_3$	494,71	Líquido viscoso alaranjado	81%
[BisOct(MIM)$_2$][2IBU]	$C_{42}H_{62}N_4O_4$	686,98	Líquido viscoso amarelo	72%[a]
[DIF][IBU]	$C_{30}H_{39}NO_3$	461,64	Líquido viscoso incolor	75%

[a] Este LI estava disponível em quantidade adequada no laboratório para realizar os experimentos e não foi necessário refazer a síntese. (VIEIRA, J. C. B. et al, 2019)

Os rendimentos obtidos para o [BUP][IBU] e [DIF][IBU] foram similares ao rendimentos já reportados na literatura para os mesmos LI (FRIZZO et al., 2016).

A comprovação da obtenção e caracterização dos LI-IFAs sintetizados foi feita utilizando-se a técnica de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Outras técnicas de análise não foram abordadas devido aos LI-IFAs não serem inéditos e já constarem na literatura. A designação dos sinais nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foi feita a partir da análise da multiplicidade e integral dos sinais nos espectros comparando-se os resultados

obtidos com os resultados já constados na literatura (WUST, 2014; FRIZZO et al., 2016; VIEIRA, J. C. B. et al, 2019). As numerações dos átomos para atribuição dos sinais podem ser visualizadas juntamente com os espectros de RMN que se encontram no Anexo A. Os valores dos deslocamentos químicos dos núcleos de ^{1}H e ^{13}C estão apresentados a seguir:

[BUP][IBU]: $C_{31}H_{46}N_2O_3$. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6): δ_H 0,87 (m, 9H, $3CH_3$), 1,27 (m, 3H, CH_2, CH), 1,34 (d, 3H, CH3), 1,51 (m, 3H, CH_2, CH), 1,60 (m, 1H, CH), 1,71 (m, 2H, CH_2), 183 (m, 2H, 2CH), 2,03 (m, 1H, CH), 2,13 (s, 6H, $2CH_3$), 2,24 (m, 1H, CH), 2,41 (d, 2H, CH_2), 2,65 (m, 1H, CH), 2,88 (m, 1H, CH), 3,11 (d, 1H, CH), 3,62 (q, 1H, CH), 7,05 (s, 3H, CH-Ar), 7,10 (d, 2H, CH-Ar), 7,18 (d, 2H, CH-Ar), 9,12 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (600 MHz, DMSO-d6): δ_c 14,05 (CH_3), 18,19 ($2CH_3$), 18,62 (CH_3), 20,33(CH_2), 22,24 (CH_2), 23,15 ($2CH_3$), 24,91 (CH), 28,27 (CH), 29,69 (CH_2), 30,23 (CH_2), 44,30 (CH_2), 44,45 (CH), 51,15 (CH_2), 55,98 (CH_2), 67,56 (CH), 126,48 (CH-Ar), 127,17 (2CH-Ar), 127,77 (2CH-Ar), 129,02 (2CH-Ar), 135,12 (C-Ar), 135,41 (2C-Ar), 138,64 (C-Ar), 139,59 (C-Ar), 171,95 (NHCO), 175,62 (C=O).

[BisOct(MIM)$_2$][2IBU]: $C_{42}H_{62}N_4O_4$. RMN ^{1}H (600 MHz, D_2O): δ_H 0,69 (d, 12H, $4CH_3$), 1,19 (m, 8H, $4CH_2$), 1,31 (d, 6H, $2CH_3$), 1,67 (m, 6H, $2CH_2$, 2CH), 2,25 (d, 4H, $2CH_2$), 3,54 (q, 2H, 2CH), 3,74 (s, 6H, $2CH_3$), 4,01 (t, 4H, $2CH_2$), 6,93 (d, 4H, 4CH), 7,23 (d, 4H, 4CH), 7,27 (d, 2H, 2CH), 7,29 (d, 2H, 2CH).

Os dados espectrais de RMN ^{1}H estão de acordo com os dados relatados na literatura (VIEIRA et al., 2019). Portanto os dados de RMN ^{13}C não foram adquiridos.

[DIF][IBU]: $C_{30}H_{39}NO_3$. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6): δ_H 0,85 (d, 6H, $2CH_3$), 1,33 (d, 3H, CH_3), 1,80 (m, 1H, CH), 2,21 (s, 6H, $2CH_3$-Ar), 2,40 (d, 2H, CH_2), 2,57 (t, 2H, CH_2), 3,48 (t, 2H, CH_2), 3,60 (q, 1H, CH), 5,45 (s, 1H, CH), 7,08 (d, 2H, 2CH-Ar), 7,19 (d, 2H, 2CH-Ar), 7,23 (t, 2H, 2CH-Ar), 7,33 (t, 4H, 4CH-Ar), 7,36 (d, 4H, 4CH-Ar); RMN ^{13}C (600 MHz, DMSO-d6): δ_c 18,78 (CH_3), 22,23 ($2CH_3$), 29,68 (CH), 44,31 (CH_2), 44,8 (CH), 45,22 ($2CH_3$), 58,10 (CH_2), 66,37 (CH_2), 82,73 (CH), 126,58 (4CH-Ar), 127,17 (2CH-Ar), 127,29 (2CH-Ar), 128,37 (4CH-Ar), 128,94 (2CHAr), 138,05 (C-Ar), 139,41 (C-Ar), 142,62 (2C-Ar), 175,91 (C=O).

4.2. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA PLASMÔNICA DE SUPERFÍCIE

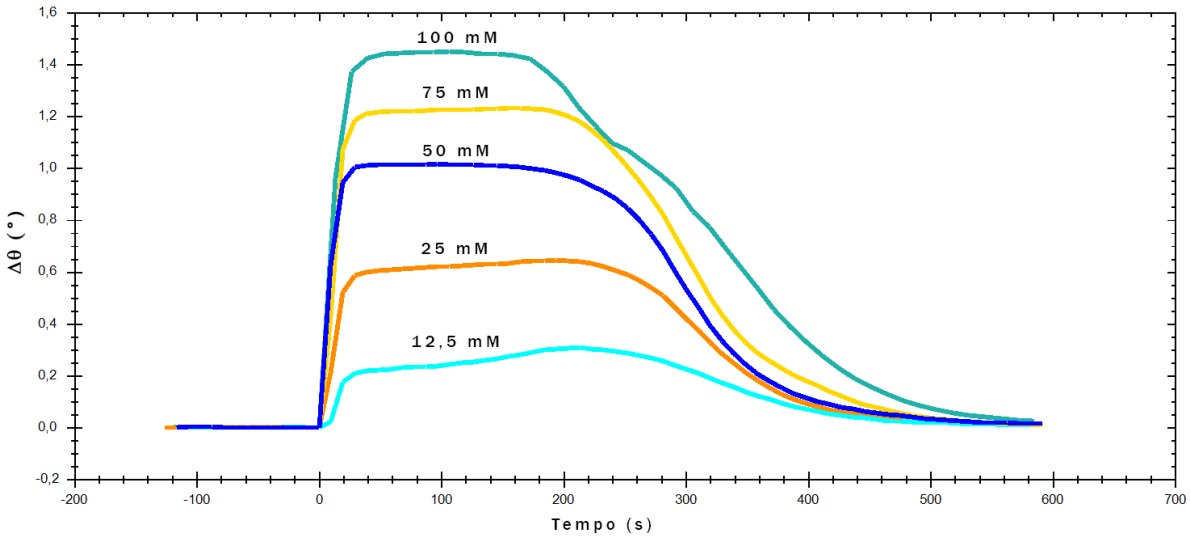
As medidas das interações dos LI-IFAs com superfícies de TiO_2 e SiO_2 foram realizadas por meio da técnica de SPR em condições previamente descritas no item 3.4. A interação é caracterizada por uma mudança no índice de refração na superfície do *chip* sensor utilizado, causando uma mudança no ângulo em que ocorre a ressonância plasmônica de superfície sem a presença do LI-IFA. Desta forma, o sensograma obtido apresenta a variação entre o ângulo de ressonância inicial e final (Δθ), em função do tempo (s).

A sobreposição dos resultados com diferentes concentrações dos LI-IFAs formando o sensograma exibe as etapas de um ciclo de análise. A primeira etapa observada é a formação da linha base a partir da solução utilizada como fase móvel no equipamento. Após a injeção da solução contendo o LI-IFA, observa-se a fase de associação a superfície do *chip* sensor, ocorrendo uma mudança no índice de refração caracterizada pelo aparecimento de uma curva exponencial no sensograma. Após um determinado tempo, a velocidade de associação (K_a) do LI-IFA a superfície se equipara a velocidade de dissociação (K_d) do LI-IFA que estava associado, levando a formação de um equilíbrio dinâmico (equação 2) na superfície do *chip* sensor.

$$A + B \underset{K_d}{\overset{K_a}{\rightleftharpoons}} AB \qquad (2)$$

A última etapa do ciclo é então caracterizada pela dissociação do LI-IFA da superfície até que ocorra a total regeneração da linha base inicial. Há também a possibilidade da formação de uma dissociação residual em que o LI-IFA forma interações moleculares não-especificas fortes o suficiente para permanecer associado à superfície, fazendo com que a linha não volte para a base inicial. Na figura 16 está demonstrado o sensograma obtido para o [DIF][IBU] com o *chip* sensor de TiO_2.

Figura 16 – Sensograma da interação do LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.



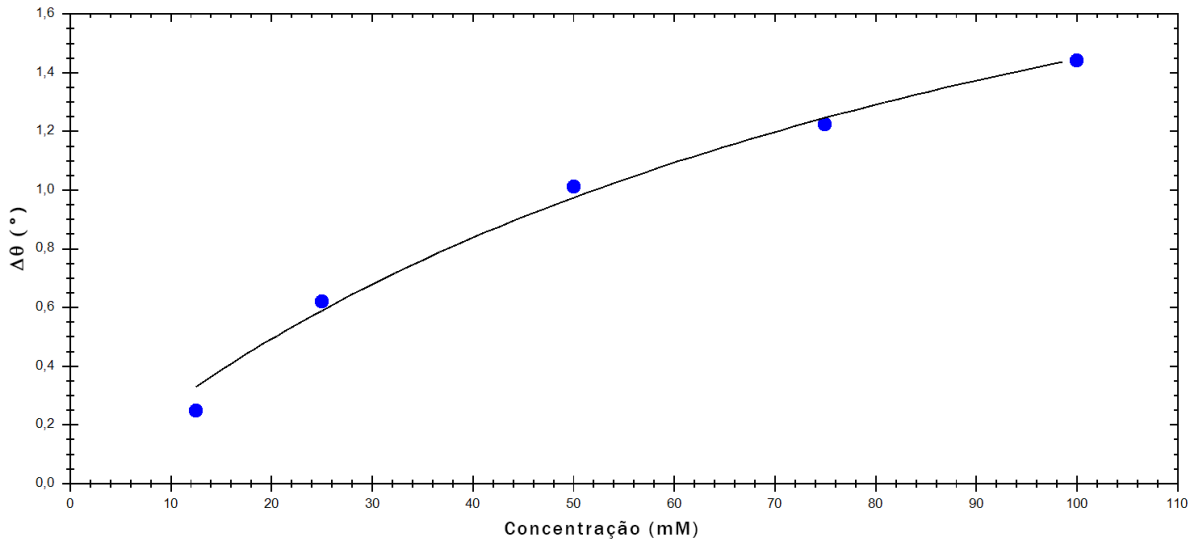
Fonte: próprio autor.

Uma vez estabelecido o equilíbrio dinâmico, é possível obter as constantes de afinidade (K_A) e de dissociação (K_D), pois estas são expressas pelas constantes de velocidade k_a e k_d. Entretanto, a utilização da K_D (equação 3) é preferível, pois esta possui dimensões de concentração ($mol \cdot L^{-1}$) e se relaciona com a quantidade de LI-IFA que foi ligada à superfície em relação ao LI-IFA livre na solução injetada.

$$K_D = \frac{[A][B]}{[AB]} = \frac{K_d}{K_a} \quad (3)$$

Desta forma, a obtenção do valor de K_D permite investigar a medida da afinidade entre o LI-IFA e a superfície, visto que a K_D é uma medida direta da força de interação. Quanto menor for o valor de K_D obtido, maior será a afinidade do LI-IFA com a superfície. A mudança do ângulo em função da concentração que fornece os valores de K_D para o LI-IFA [DIF][IBU] pode ser observada na figura 17.

Figura 17 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2.



Fonte: próprio autor.

Os sensogramas da interação para os três LI-IFAs utilizando-se o *chip* sensor de TiO_2 foram similares, indicando que a quantidade de LI-IFA que interage com a superfície varia proporcionalmente com a concentração de LI-IFA. Os sensogramas e gráficos são dados no Anexo B.

Ao analisar os resultados obtidos para todos os LI-IFAS na superfície do TiO_2, é possível verificar que, após aproximadamente 500 segundos de análise, o sinal do ângulo em que ocorre a ressonância com o LI-IFA retorna a linha a base inicial, ou seja, para um sistema de fluxo constante, após determinado tempo, todo o LI-IFA associado na superfície do *chip* de TiO_2 é dissociado, não possuindo assim, fortes interações que fizessem com que o LI-IFA permanecesse retido na superfície.

O tratamento matemático dos dados foi realizado usando o software TraceDrawer®, o qual utiliza a equação 1, já descrita previamente na introdução do trabalho, que fornece os valores de K_D para cada sensograma dos LI-IFAs. Os valores de K_D para os LIs estudados são dados na tabela 3. A partir da definição da K_D sabe-se que o menor for o valor de K_D corresponde a uma maior afinidade com a superfície.

Tabela 3 – Constantes de dissociação (K_D) que descrevem a afinidade da interação dos LI-IFAs com a superfície do *chip* sensor de TiO_2.

LI-IFAs	K_D (M)	Erro
[BUP][IBU]	$1{,}34 \times 10^{3}$	$3{,}11 \times 10^{-1}$
$[BisOct(MIM)_2][2IBU]$	$3{,}81 \times 10^{3}$	$1{,}71 \times 10^{-1}$
[DIF][IBU]	$9{,}49 \times 10^{1}$	1,27

Baseando-se nesses resultados, uma ordem de afinidade com a superfície de TiO_2 foi estabelecida a partir os valores de K_D:

$$[BisOct(MIM)_2][IBU] < [BUP][IBU] < [DIF][IBU]$$

Para caracterizar qual o tipo de interação que ocorre entre o LI-IFA e a superfície de TiO_2, que explique a ordem de afinidade observada, é necessário, primeiramente, analisar os possíveis sítios de interação nessa superfície. De acordo com Gindri (GINDRI et al, 2015), a superfície do TiO_2 possui dois sítios de interação, um deles é um local básico doador de elétrons (oxigênio carregado negativamente) enquanto que o outro é um local ácido receptor de elétrons (titânio carregado positivamente). Entretanto, de acordo com Bender (BENDER et al, 2018) o dióxido de titânio quando se encontra na fase anatase possui uma grande tendência da sua camada superficial externa em estar hidratada, alterando-se, assim, os locais de interação e como ocorre a interação deste para com os LI-IFAs.

Pode-se dizer que as principais interações intermoleculares que ocorrem entre os LI-IFAs e a superfície de TiO_2 são interações iônicas e interações elestrostáticas, tais como as ligações de hidrogênio. Considerando-se o ânion $[IBU]^-$, que é o constituinte comum em todos os LI-IFAs, este possui a porção carboxilato em sua estrutura como sítio de interação. Este sítio pode interagir com a superfície de duas maneiras, uma delas é formando ligações de hidrogênio do tipo O-H···O entre as hidroxilas com a carga descentralizada do carboxilato e a outra ocorre por meio de interações iônicas desta mesma carga do carboxilato com o cátion titânio (IV). O cátion $[DIF]^+$ possui o sítio de interação do nitrogênio quaternário, carregado positivamente que interage com os oxigênios carregados negativamente presentes na superfície do TiO_2 por interações iônicas. Esse cátion também pode interagir por ligações de

hidrogênio do tipo O-H···O entre as hidroxilas da superfície com o oxigênio da função éter, e ligações de hidrogênio do tipo N-H···O entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio quaternário e os oxigênios das hidroxilas presente na superfície. O cátion $[BUP]^+$ possui três sítios de interação que podem fazer ligações de hidrogênio, uma do tipo N-H···O entre a função amida e as hidroxilas presente na superfície, outra do tipo N-H···O entre a amina quaternária e as hidroxilas presente na superfície, e por último uma do tipo O-H···O entre as hidroxilas da superfície e o oxigênio da função amida. Este cátion também possui um sítio de interação eletrostático entre o nitrogênio quaternário com os oxigênios carregados negativamente presentes na superfície. O cátion $[BisOct(MIM)_2]^{2+}$ entretanto possui as cargas positivas presentes em cada anel imidazolíneo que estão dispersas por efeito de ressonância e que podem interagir por interações iônicas com os oxigênios carregados negativamente do TiO_2 da superfície do *chip* sensor.

Para explicar-se a atribuição da ordem de afinidade obtida pela SPR baseando-se em interações iônicas e ligações de hidrogênio é necessário compreender que interações do tipo íon-íon possuem uma energia típica aproximadamente 12 vezes maior do que interações intermoleculares de hidrogênio (ATKINS, 2018), ou seja, interações iônicas possuem uma maior influência nas interações que ocorrem entre o LI-IFA e o *chip* sensor. Assim, a maior afinidade do [DIF][IBU] com o *chip* sensor pode ser explicada devido ao seu cátion $[DIF]^+$ possuir a sua carga concentrada em um nitrogênio quaternário menos impedido do que, por exemplo, a carga concentrada no cátion $[BUP]^+$, facilitando assim, a interação iônica. Desta forma, levando-se em consideração o fato da interação eletrostática possuir uma maior influência sobre os valores de K_D obtidos, o ânion $[IBU]^-$ também contribui de forma efetiva sobre os valores, visto que seu sítio de interação carboxilato não possui impedimento estérico. Essa hipótese pode ser considerada também quando analisamos o $[BisOct(MIM)_2][2IBU]$ que possui dois ânions contribuindo para força de interação iônica, uma vez que o a carga no cátion está dispersa diminuindo sua magnitude da interação, sendo então o ibuprofenato responsável pelo valor de K_D obtido.

Contudo, outras interações intermoleculares que podem afetar a afinidade entre o LI-IFA e a superfície do *chip* sensor não podem ser descartadas como, por exemplo, interações do tipo íon-dipolo e dipolo-induzido. Ainda, fatores como força de interação cátion-ânion, onde supõe-se que quanto maior a força dessa interação, menor a

disponibilidade dos íons para interagir com a superfície do *chip* sensor. O volume molecular do LI-IFA é outro ponto a ser considerado, o [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] que por ter um cátion mais volumoso do que os outros e dois ânions acaba saturando a área superficial de contato do *chip* sensor mais rapidamente, impedindo que mais LI-IFAs consigam se rearranjar ou interagir na superfície. Assim, um estudo mais aprofundado e com diferentes técnicas como, por exemplo, Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (do inglês X-ray Photoelectron Spectroscopy - XPS), seriam necessárias pra informar precisamente qual a interação que ocorre entre o LI-IFA e o TiO_2.

Recentemente, Wust (Wust, 2018) estudou a interação entre o [BUP][IBU] e o [DIF][IBU] com a superfície de SiO_2 por SPR usando um *chip* sensor de SiO_2. A autora determinou os valores da constante de dissociação, assim, é possível estabelecer uma comparação da afinidade da interação entre todos os LI-IFAs discutidos neste trabalho com as diferentes superfícies (TiO_2 e SiO_2). Para tanto, as medidas da K_D para o [BisOct(MIM)2][2IBU] foram realizadas no mesmo equipamento e o tratamento dos dados foi o mesmo que aqueles utilizados por por Wust (Wust, 2018) com um *chip* sensor de SiO_2. Os valores da K_D para os LI-IFAs com a superfície do *chip* sensor de SiO_2 podem ser observados na tabela 4. Os sensogramas e gráficos que não são mostrados aqui estão descritos no Anexo B.

Tabela 4 – Constante de dissociação (K_D) que descrevem a afinidade de interação do LI-IFAs e a superfície do chip SiO_2.

LI-IFAs	K_D (M)	Erro
[BUP][IBU][a]	$8{,}38 \times 10^{-2}$	$5{,}33 \times 10^{-3}$
[BisOct(MIM)$_2$][IBU]	$7{,}92 \times 10^{2}$	$3{,}69 \times 10^{-1}$
[DIF][IBU][a]	$1{,}58 \times 10^{-1}$	$1{,}74 \times 10^{-3}$

[a] Determinado por Wust (Wust, 2018).

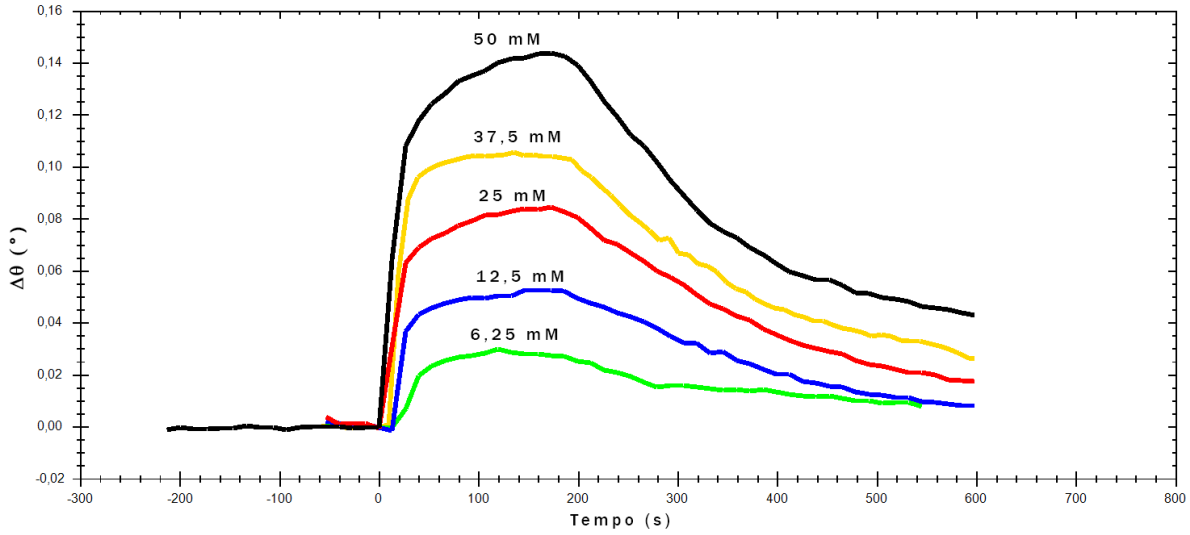
Os valores observados da K_D quando utilizado uma superfície de SiO_2 demonstraram uma ordem de afinidade diferente da observada anteriormente com a superfície de TiO_2, além de também demonstrarem valores de K_D menores quando comparados ao *chip* de TiO_2 indicando que os LIs interagem de forma mais efetiva

com o SiO_2. A ordem de afinidade obtida é a seguinte: [BisOct(MIM)$_2$][IBU] < [DIF][IBU] < [BUP][IBU] e indica que o LI-IFA que agora possui uma maior afinidade com a superfície utilizada é o [BUP][IBU].

Sabendo-se que os sítios de interação dos LI-IFAs com a superfície de SiO_2 continuam sendo os mesmos que quando utilizou-se a superfície de TiO_2, pode-se estabelecer a hipótese de que a afinidade muda conforme o óxido utilizado.

O sensograma obtido para o LI-IFA [BUP][IBU] mostrado na figura 18, mostra que, após 600 segundos de análise, o sinal do ângulo em que ocorre a ressonância com o LI-IFA interagindo na superfície não retornou a linha base, ou seja, que no tempo de análise estipulado identifica-se uma dissociação residual em que parte do LI-IFA fica retido na superfície devido a fortes interações não-específicas.

Figura 18 – Sensograma da interação do LI-IFA [BUP][IBU] com a superfície do *chip* sensor de SiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.

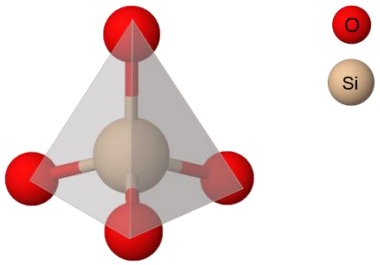


Fonte: Wust, 2018.

A maior afinidade dos LI-IFAS pela superfície podem ser explicadas levando em consideração as propriedade do SiO_2. O SiO_2, também comumente conhecido como sílica, é composto por unidades tetraédricas de $[SiO_4]^{4-}$ (figura 19) que através do compartilhamento dos oxigênios (pontes de siloxano) com outra unidade tetraédrica forma uma rede cristalina tridimensional. Na superfície da sílica, devido a sua hidratação, pode-se encontrar diferentes tipos de silanóis, sendo estes

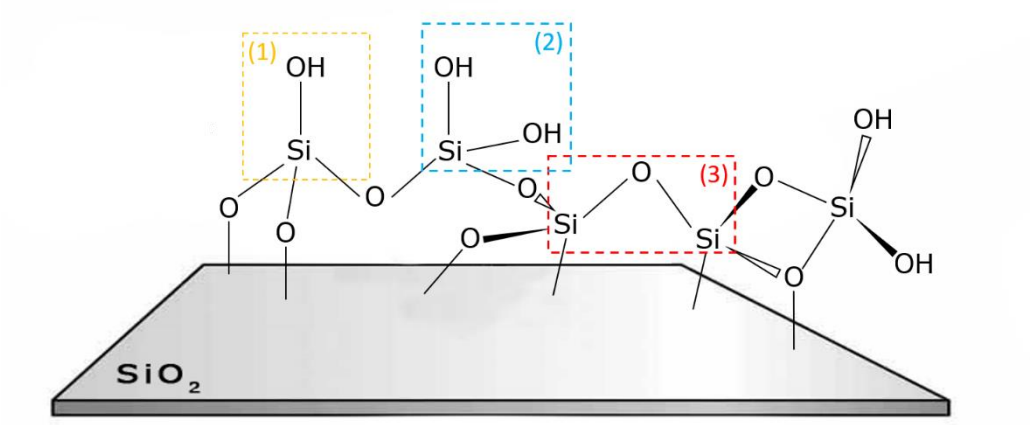
classificados como silanóis vicinais e geminais (figura 20) os quais são sensíveis a interações e reações (GOMES, L. S. et al, 2018; COMAS-VIVES, A., 2016).

Figura 19 – Unidade básica dos tetraedros de sílica $[SiO_4]^{4-}$.



Fonte: próprio autor.

Figura 20 – 5. Esquema da estrutura da superfície da sílica hidratada. Destacados os grupos (1): Silanol vicinal; (2): Silanol geminal; (3): Siloxano.



Fonte: próprio autor.

Os silanóis presentes na superfície podem então interagir por meio de ligações de hidrogênio. Além disso, a superfície do SiO_2 também possui outros dois sítios de interação, o local básico doador de elétrons (oxigênio carregado negativamente do siloxano) e o local ácido receptor de elétrons (silício carregado positivamente). A estrutura superficial irregular da sílica pode ser a causa para a maior afinidade encontrados para os LI-IFAs utilizando-se o *chip* sensor de SiO_2. Além da possibilidade de haver uma maior quantidade de hidroxilas disponíveis para interação na superfície e uma maior facilidade de interação com o oxigênio doador de elétrons do siloxano.

As propriedades químicas dos elementos titânio e silício também devem ser levadas em consideração, pois fatores como a eletronegatividade, conceito que justifica energias de ligação e os tipos de ligação formadas entre as substâncias (SHRIVER, ATKINS, 2018), podem afetar a forma com que ocorrem as interações entre o LI-IFA e a superfície. A partir dos valores de eletronegatividade observa-se que o silício (1,90) demonstrar um maior valor de eletronegatividade quando comparado ao titânio (1,54) indicando, assim, um dos possíveis fatores da melhor afinidade dos LI-IFAs com o silício.

Além da diferença de afinidade entre a superfície dos dois óxidos com os LI-IFAs, é importante mencionar que a ordem de afinidade obtida foi diferente. O principal responsável por essa diferença é o LI [BUP][IBU], porém ao analisarmos mais detalhadamente o resultado obtido para a interação entre o [BUP][IBU] com o *chip* sensor de SiO_2, verificou-se que o valor da K_D foi determinada sem respeitar o princípio do equilíbrio postulado na equação 2 para as concentrações 25mM e 50mM. Este fator é importante porque somente quando estabelecido um equilíbrio a resposta de interação do LI-IFA com a superfície é diretamente proporcional à concentração de LI-IFA utilizada. Somente com a resposta em equilíbrio é que a K_D pode ser determinada (SCHASFOORT, 2017).

Desta forma, optou-se por não incluir o [BUP][IBU] na ordem de afinidade determinada. Os resultados já obtidos para o SiO_2 não foram considerados neste trabalho e os experimentos são refeitos para comparação posterior. Vale ressaltar que a repetição seria apenas para o [BUP][IBU] visto que para os demais LI-IFAs a condição do equilíbrio foi alcançada. Assim, se considerarmos apenas a interação dos LI-IFAs [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] e [DIF][IBU] com o TiO_2 e SiO_2, a ordem de interação seria a mesma, na qual o [DIF][IBU] > [BisOct(MIM)$_2$][2IBU].

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento deste trabalho permitiu que os seus objetivos fossem alcançados, de forma que as principais conclusões são:

Os LI-IFAs de interesse [BUP][IBU], [BisOcr(MIM)$_2$][2IBU] e [DIF][IBU] foram sintetizados por meio de reações de metátese e caracterizados por ^{1}H e ^{13}C RMN.

A afinidades entre os LI-IFAs e as superfícies de TiO_2 e SiO_2 foram estabelecidos de forma quantitativa pela determinação do K_D usando SPR. O [DIF][IBU] apresentou uma melhor afinidade com as superfícies testadas. Isto pode ser explicada devido às inúmeras interações que existem no sistema, sendo que fatores que afetam as interações iônicas tais como concentração de carga, efeito estérico e de ressonância favorecem a maior concentração de carga e menor efeito estérico neste LI.

Os experimentos realizados demonstraram que os LI-IFAs possuem uma maior afinidade pelo SiO_2. As justificativas apresentadas estão relacionadas às irregularidade da superfície do SiO_2 que apresenta mais sítios de interação.

De maneira geral, o trabalho desenvolvido mostrou-se satisfatório para o objetivo estabelecido, porém é necessário a execução de diferentes técnicas de análises para uma discussão mais aprofundada e apresentação de evidências das interações moleculares que possam estar ocorrendo e que expliquem os valores da ordem de afinidade obtida.

Figura A3– Espectro de RMN de ^{1}H do LI [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] (D_2O, 600 MHz)

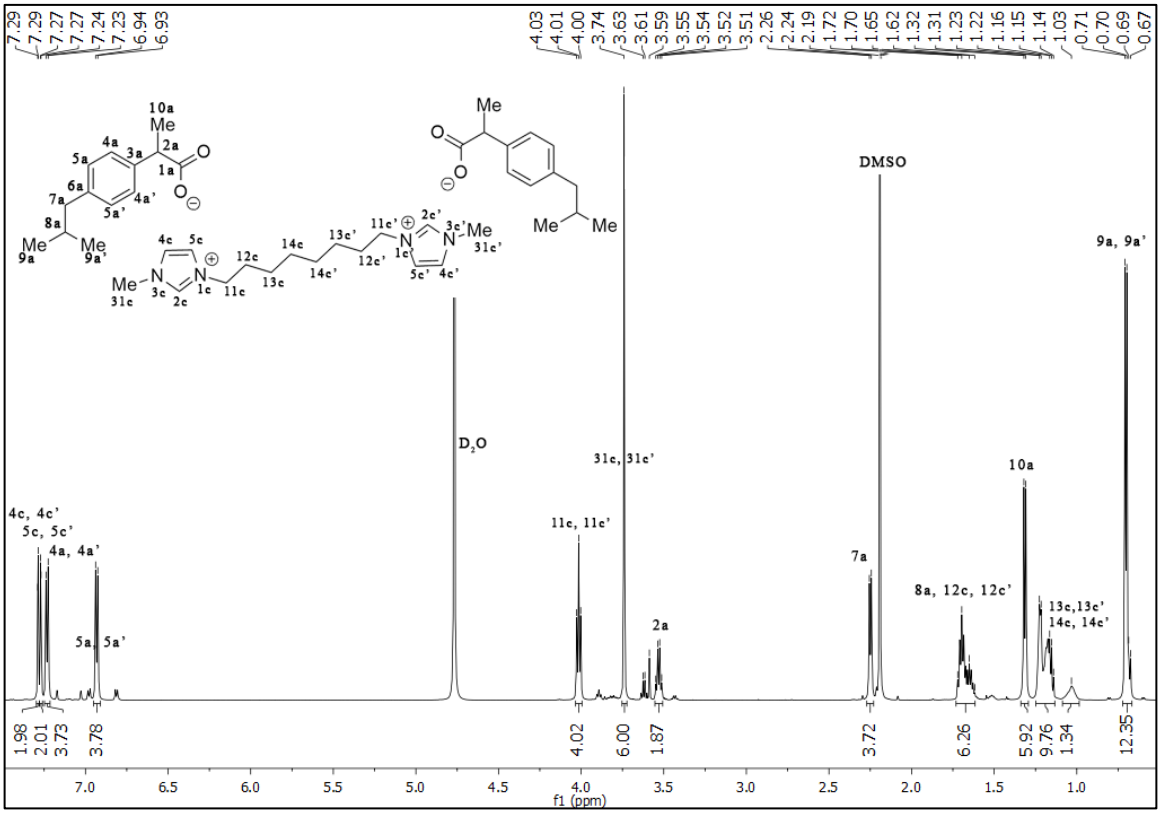


Figura A4– Espectro de RMN de ^{1}H do LI [DIF][IBU] (DMSO-d6, 600 MHz)

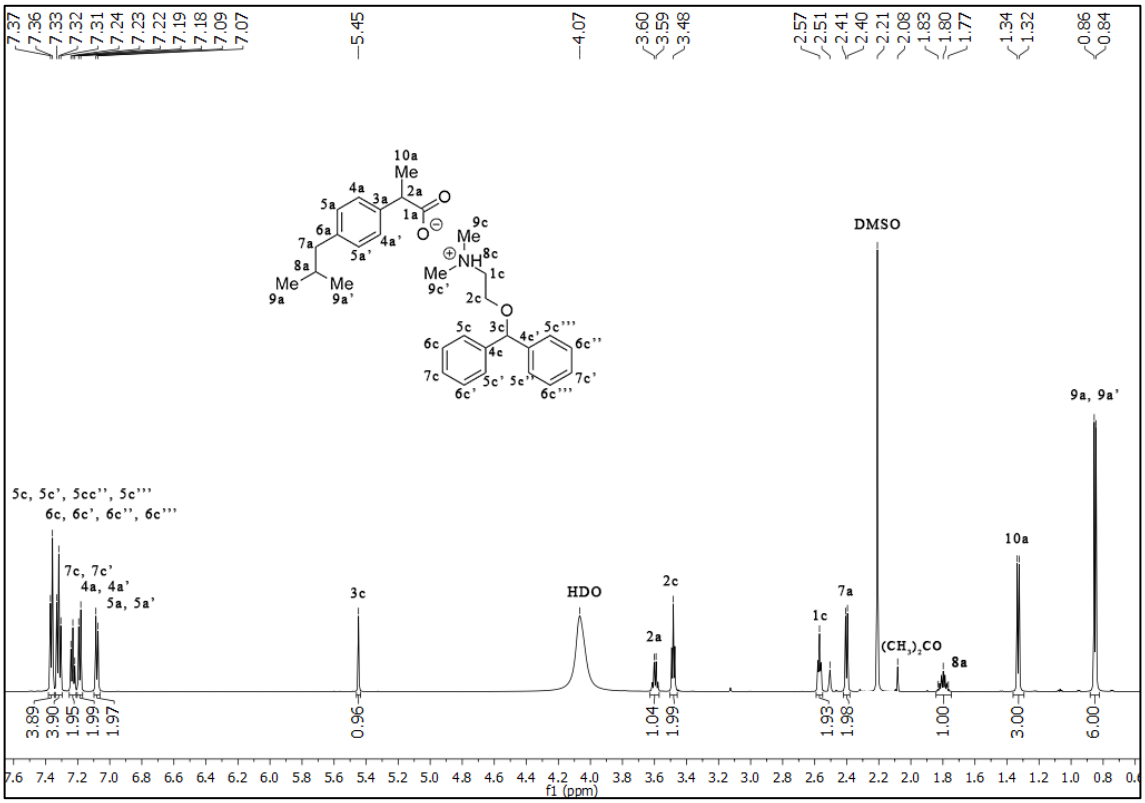
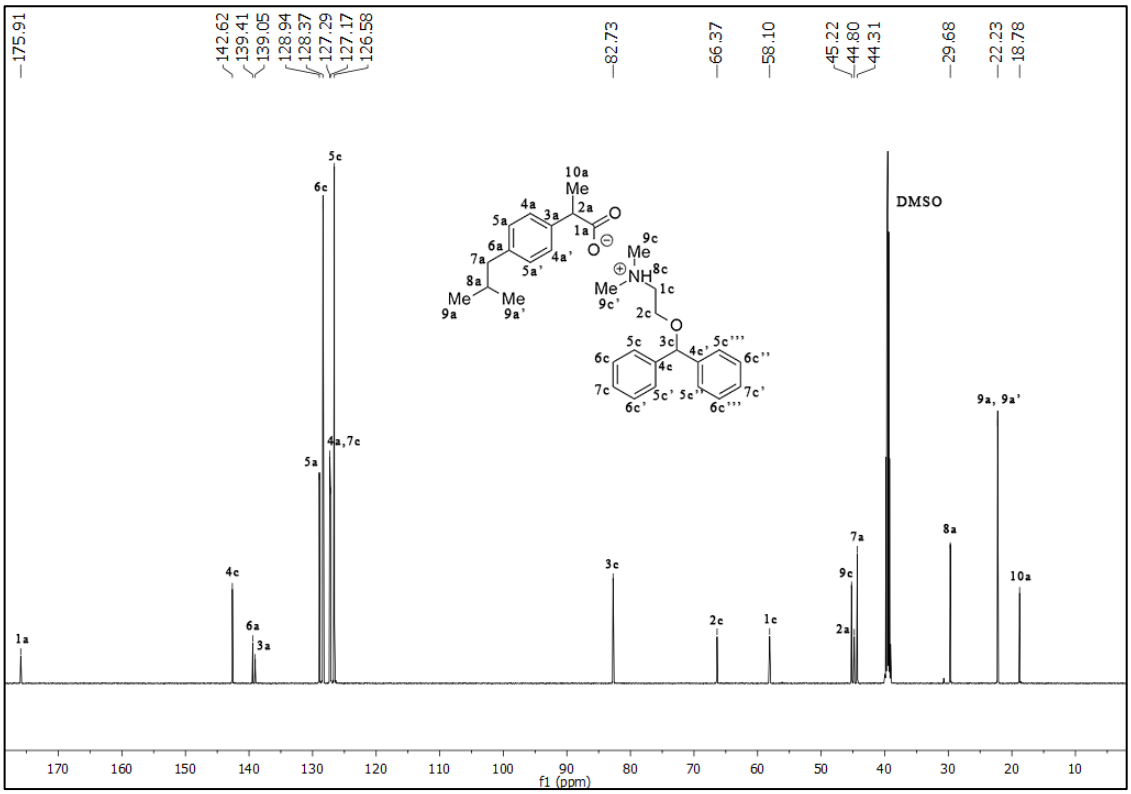
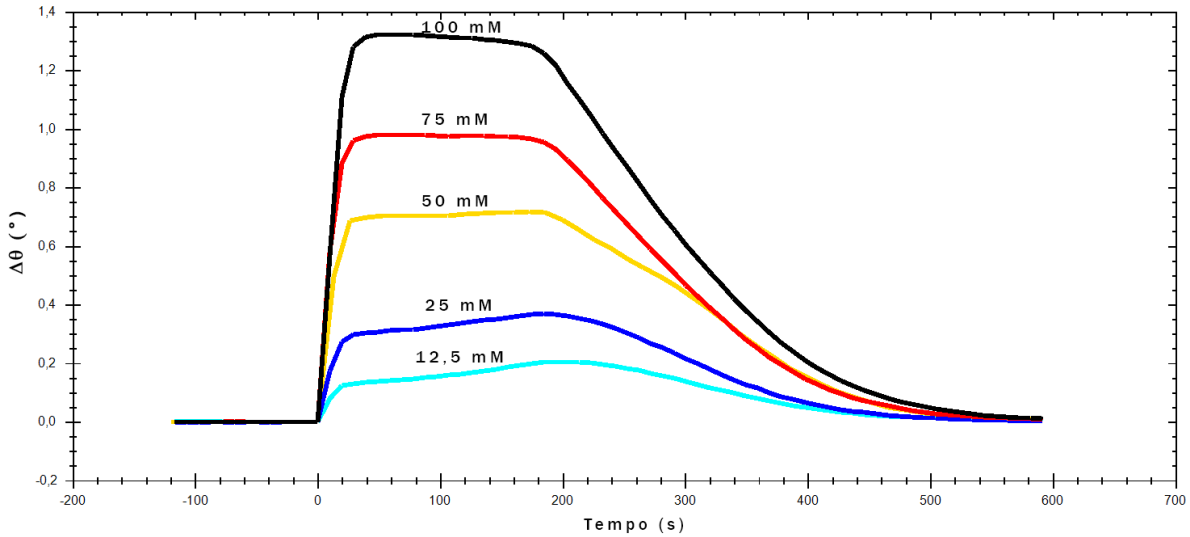


Figura A5– Espectro de RMN de ^{13}C do LI [DIF][IBU] (DMSO-d6, 600 MHz)



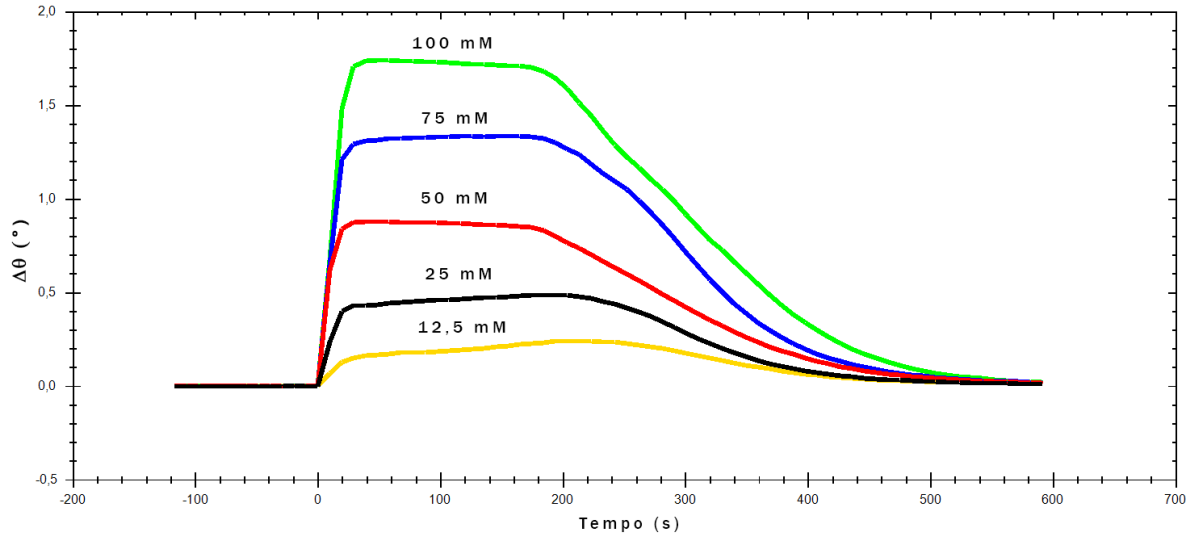
ANEXO B – SPR

Figura B1 – Sensograma da interação do LI-IFA [BUP][IBU] com a superfície do chip TiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.



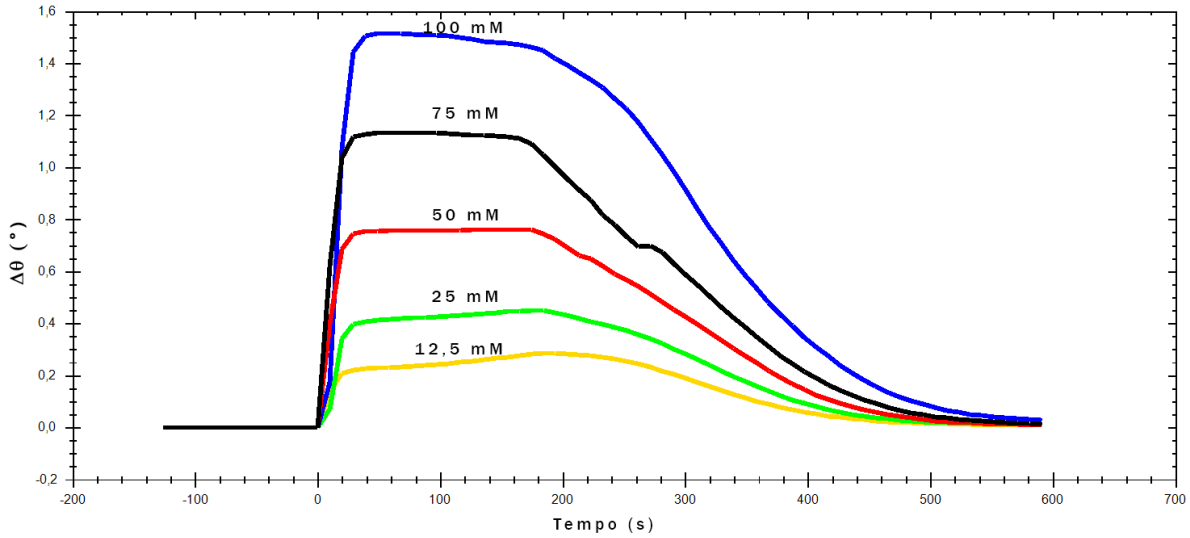
Fonte: próprio autor.

Figura B2 – Sensograma da interação do LI-IFA [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] com a superfície do chip TiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica.



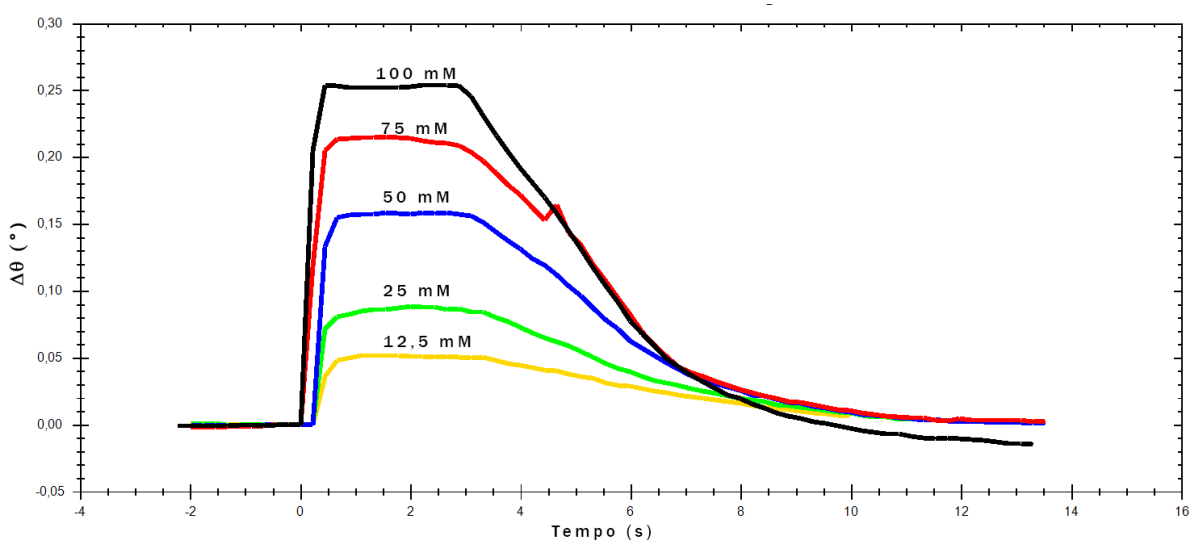
Fonte: próprio autor.

Figura B3 – Sensograma da interação do LI-IFA [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] com a superfície do chip SiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica



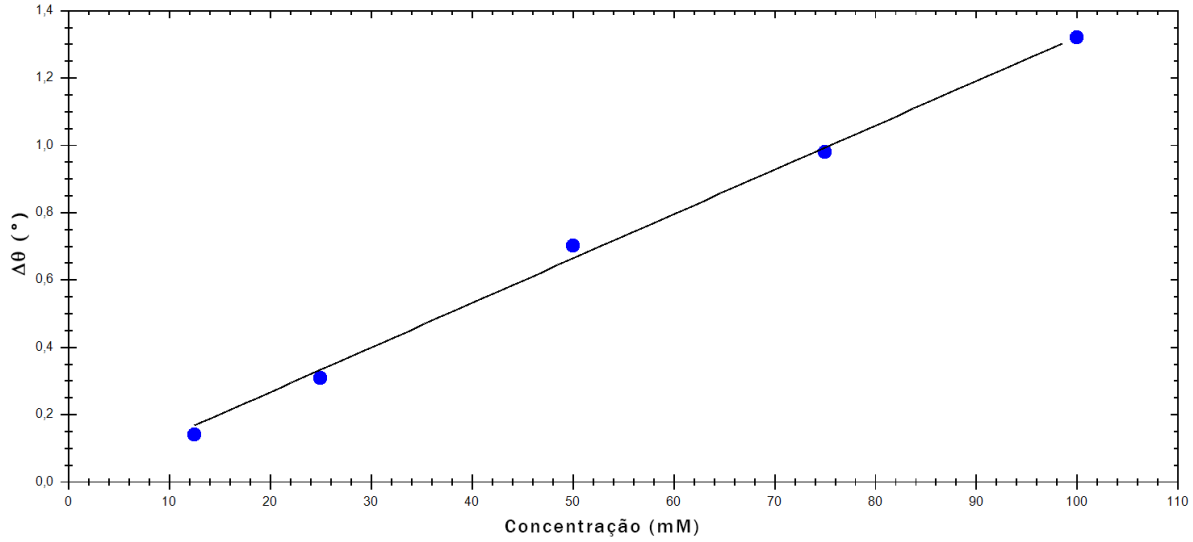
Fonte: próprio autor.

Figura B4 – Sensograma da interação do LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do chip SiO_2. Curvas obtidas em diferentes concentrações de LI-IFA em solução hidroalcoólica



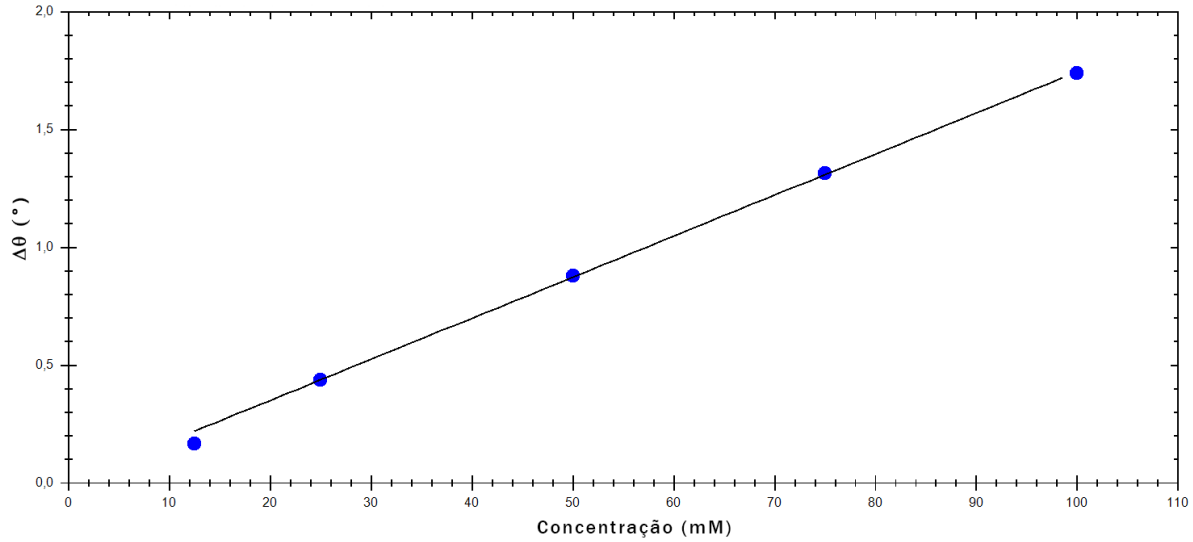
Fonte: Wust, 2018.

Figura B5 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [BUP][IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2



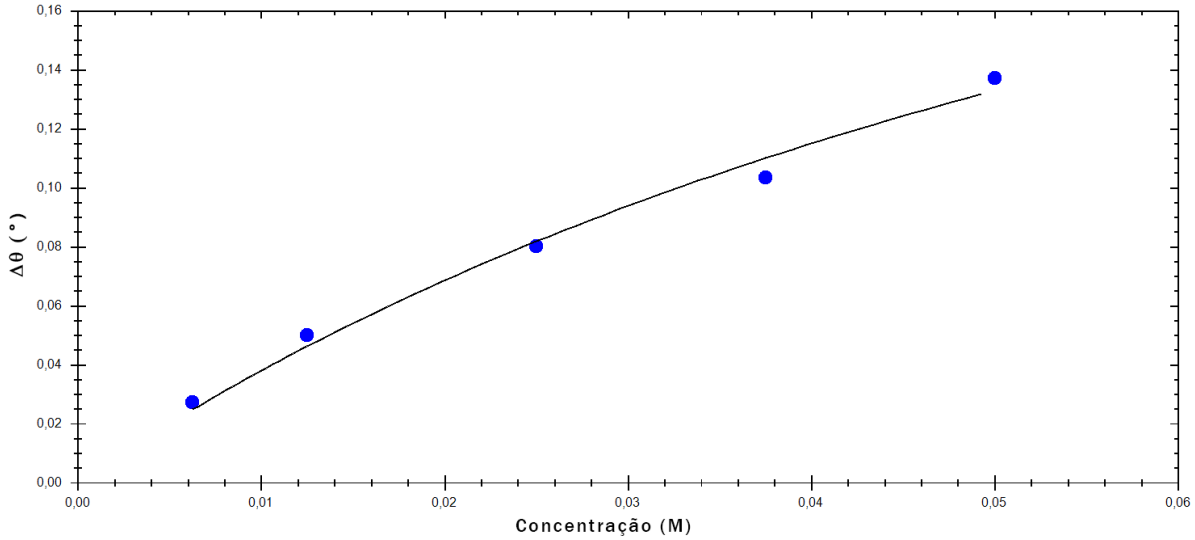
Fonte: próprio autor.

Figura B7 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [$BisOct(MIM)_2$][2IBU] com a superfície do *chip* sensor de TiO_2



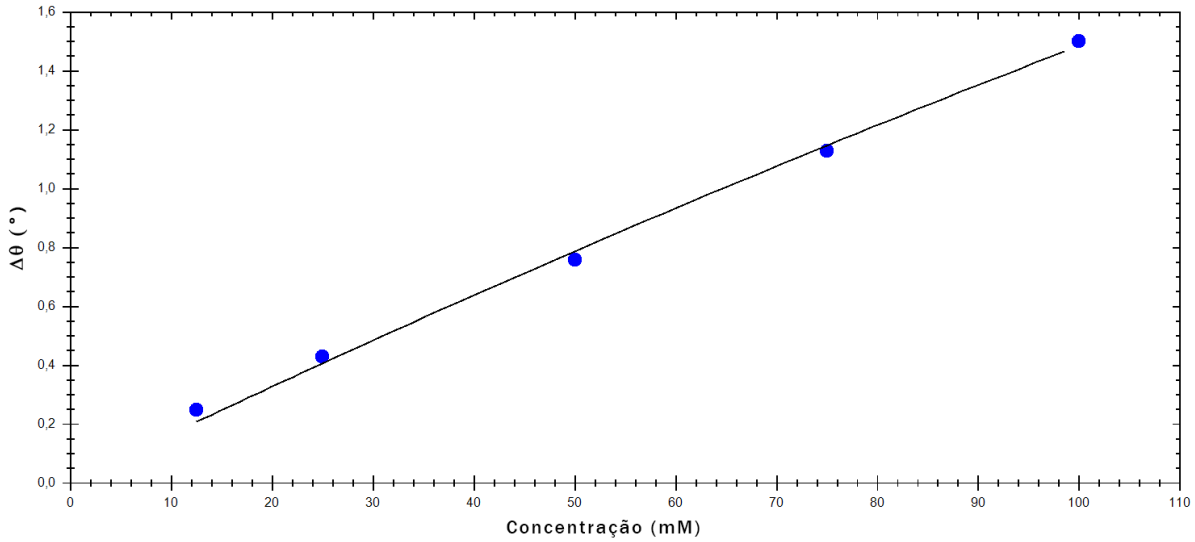
Fonte: próprio autor.

Figura B7 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [BUP][IBU] com a superfície do *chip* sensor de SiO_2.



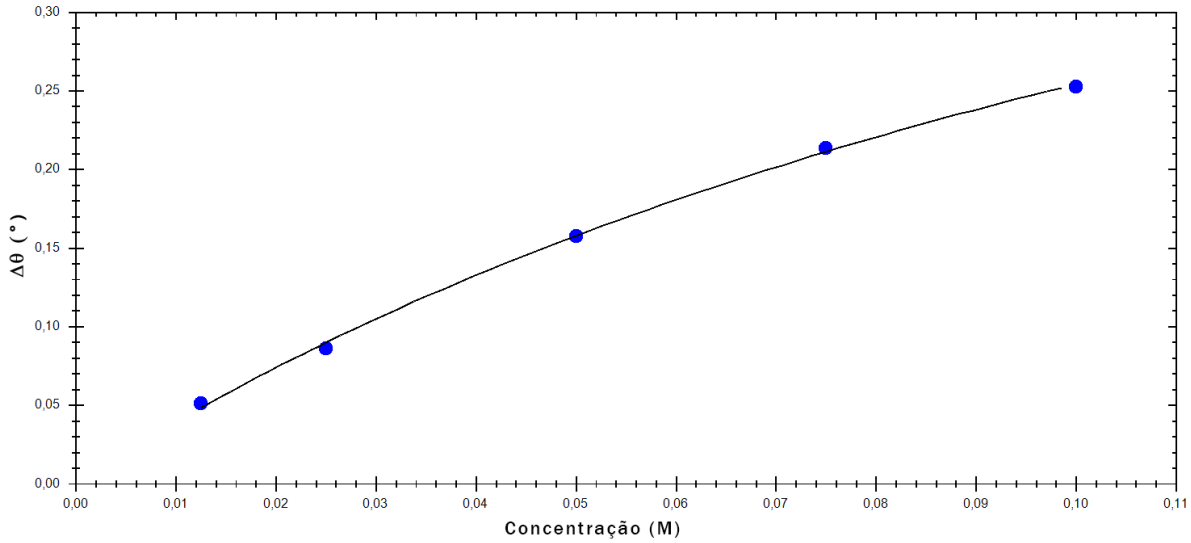
Fonte: Wust, 2018.

Figura B8 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [BisOct(MIM)$_2$][2IBU] com a superfície do *chip* sensor de SiO_2



Fonte: próprio autor.

Figura B9 – Gráfico da mudança de ângulo em função da concentração para o LI-IFA [DIF][IBU] com a superfície do *chip* sensor de SiO_2



Fonte: Wust, 2018.