

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

JUSTINE FREO SAGGIN

**AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE ECONÔMICA DO USO DE LÍQUIDOS IÔNICOS  
IMIDAZÓLIOS COMO CATALISADORES NA PRODUÇÃO DE COMPOSTOS  
DEUTERADOS**

PORTO ALEGRE

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

JUSTINE FREO SAGGIN

**AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE ECONÔMICA DO USO DE LÍQUIDOS IÔNICOS  
IMIDAZÓLIOS COMO CATALISADORES NA PRODUÇÃO DE COMPOSTOS  
DEUTERADOS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial, como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos  
Orientador

Dra. Mariléia Zanatta  
Co-orientadora

PORTO ALEGRE  
2018

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao professor Dr. Francisco Paulo dos Santos pela orientação durante todo o curso da graduação e, em especial, ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

À Marcileia Zanatta por todo suporte, disponibilidade e ensinamentos.

Aos demais professores que fizeram parte da minha construção profissional.

À minha família, em especial minha mãe que sempre incentivou a minha busca por qualificação, e minha tia Marli pelo porto seguro durante esses 6 anos de graduação.

Aos colegas e amigos de UFRGS pelo companheirismo e compartilhamento de vivências.

## RESUMO

Os líquidos iônicos prolinato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio (BMMI.Pro) e imidazolato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio (BMMI.Im) foram empregados como catalisadores em reações de troca isotópica H/D de substratos com funcionalidade cetona e alcino, e os seguintes solventes: dimetilsulfóxido (DMSO), acetona e acetonitrila. O clorofórmio deuterado foi utilizado como fonte de deutério e as reações foram realizadas a temperatura ambiente. Os produtos foram quantificados através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e os resultados demonstraram graus de incorporação de deutério entre 40 e 84%. Teste de reciclagem do catalisador também foi realizado, confirmando a possibilidade de reciclo. A viabilidade econômica da metodologia proposta foi avaliada em comparação com os custos comerciais dos produtos deuterados e de catalisadores metálicos tradicionais disponíveis no mercado. Deste estudo se concluiu que a rota sintética é viável e apresenta bons rendimentos, com redução de custo de até 15 vezes para deuterados e superior a 319 vezes para o catalisador. Outra vantagem observada é o menor impacto ambiental gerado pelo processo proposto, uma vez que não são gerados subprodutos e que os produtos são obtidos sem qualquer purificação adicional.

**Palavras-chave:** Reações de deuteração, líquidos iônicos imidazólios, compostos deuterados, viabilidade econômica.

## ABSTRACT

1-<sup>n</sup>butyl-2,3-dimethylimidazolium proline (BMMI.Pro) and 1-<sup>n</sup>butyl-2,3-dimethylimidazolium imidazolate (BMMI.Im) were used as catalysts in H/D isotopic exchange reactions of substrates with ketone and alkyne functionality, and the following solvents: dimethyl sulfoxide (DMSO), acetone and acetonitrile. The deuterated chloroform was used as a source of deuterium and the reactions were performed at room temperature. The products were quantified using the Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen (<sup>1</sup>H NMR) technique and the results showed degrees of incorporation of deuterium between 40% and 84%. Recycling test of the catalyst was also performed, confirming the possibility of recycling. The economic viability of the proposed methodology was evaluated in comparison with the commercial costs of the deuterated products and traditional metallic catalysts available in the market. From this study, it was concluded that the synthetic route is feasible and presents good yields, with cost reduction of up to 15 times for deuterates and more than 319 times for the catalyst. Another advantage observed was the lower environmental impact generated by the proposed process, since no by-products are generated and the products are obtained without any additional purification.

**Keywords:** Deuteration reactions, imidazole ionic liquids, deuterated compounds, economic viability.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Principais cátions e ânions encontrados na literatura para síntese de LIs

FIGURA 2 – Catalisadores metálicos utilizados pelo processo descrito na patente US7057055B2 de 2006

FIGURA 3 – Exemplos de catalisadores metálicos utilizados na síntese de deuterados e seus preços comerciais por grama

FIGURA 4 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da acetofenona deuterada com BMMI·Pro

FIGURA 5 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da reciclagem do BMMI.Im com fenilacetileno: (a) 1ª reuso (24 h); (b) 2ª reuso (24 h); (c) 2ª reuso (72 h); (d) 3ª reuso (72 h)

## LISTA DE ABREVIATURAS

LIs – Líquidos iônicos

LII – Líquido iônico imidazólio

DMSO – Dimetilsulfóxido

CDCl<sub>3</sub> – Clorofórmio deuterado

D<sub>2</sub>O – Água deuterada

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

LC-MS – Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas

MMI – 1,2-dimetilimidazólio

NaOH – Hidróxido de sódio

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

QUILL – *Queen's University Ionic Liquids Laboratories*

SILP – *Supported Ionic Liquid Phase*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

CIL – *Cambridge Isotope Laboratories*

TBD – Triazabicyclodeceno

BMMI.Im – Imidazolato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio

BMMI.Pro - Prolinato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio

BuCl – Cloreto de butila

BMMI.OH – Hidróxido de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio

ta – Temperatura ambiente

BASIL – *Biphasic Acid Scavenging utilizing Ionic Liquids*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 ESTADO DA ARTE .....</b>	<b>11</b>
2.1 LÍQUIDOS IÔNICOS .....	11
2.1.1 Líquidos iônicos na indústria .....	11
2.2 COMPOSTOS DEUTERADOS .....	14
2.2.1 Compostos deuterados na indústria .....	15
2.2.2 Síntese de compostos deuterados .....	16
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	19
3.1.1 Objetivos específicos.....	19
<b>4 PROPOSTA TECNOLÓGICA.....</b>	<b>20</b>
4.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
4.1.2 Reações de deuteração .....	22
4.2 RECICLO DO CATALISADOR.....	23
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
5.1 PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DEUTERADOS.....	24
5.2 RESULTADOS DE RECICLO DO CATALISADOR.....	26
<b>6 ANÁLISE DE CUSTOS.....</b>	<b>28</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de tecnologias e produtos nas áreas biológicas, ambientais e de novos materiais têm se apresentado como um desafio e oportunidade para os químicos industriais. Neste sentido, tecnologias emergentes como a que envolve os líquidos iônicos (LIs) e suas aplicações merecem destaque.

Os LIs são conhecidos como eletrólitos líquidos em temperaturas inferiores a 100°C. Eles são constituídos por íons e apresentam propriedades que conferem versatilidade de aplicação, tais como: pressão de vapor negligenciável, larga janela eletroquímica, alta condutividade iônica e elevadas estabilidades térmica e química. No que se refere à síntese, estes compostos podem ser preparados com propriedades físico-químicas e funções específicas, a fim de se obter produtos que atendam uma determinada necessidade.<sup>1-2</sup> Por apresentarem tais características e a possibilidade de reciclagem, os líquidos iônicos são também considerados como “solventes verdes”, representando uma alternativa de baixo impacto ambiental aos solventes convencionais utilizados em processos químicos industriais, uma vez que estes solventes tradicionais são geralmente tóxicos, inflamáveis e instáveis à altas temperaturas.<sup>3</sup>

Como aplicações industriais dos LIs podem ser citadas: suportes para síntese, fluídos de armazenamento de gás, lubrificantes e eletrólitos de baterias, na forma de membranas são empregados em extrações e na química analítica em colunas para cromatografia líquida.<sup>4</sup> Além disso, eles podem ser utilizados como catalisadores em reações de troca isotópica na síntese de compostos deuterados.<sup>5</sup>

Compostos deuterados possuem ampla aplicação, tais como: (i) produtos farmacêuticos, na análise do metabolismo de fármacos e na elucidação estrutural de macromoléculas biológicas; (ii) na área ambiental, em análise quantitativa de poluentes; (iii) e em novos materiais, como sensores ópticos e padrões internos em diversas análises químicas, como RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e LCMS (Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrômetro de Massas).

No que se refere à produção industrial, a maior parte destes compostos deuterados são obtidos através da aplicação de catalisadores metálicos, o que dificulta e encarece os custos da síntese.<sup>6</sup> Sendo assim, o emprego de outras tecnologias se faz necessário e, nesse âmbito, a aplicação de líquidos iônicos (LIs)

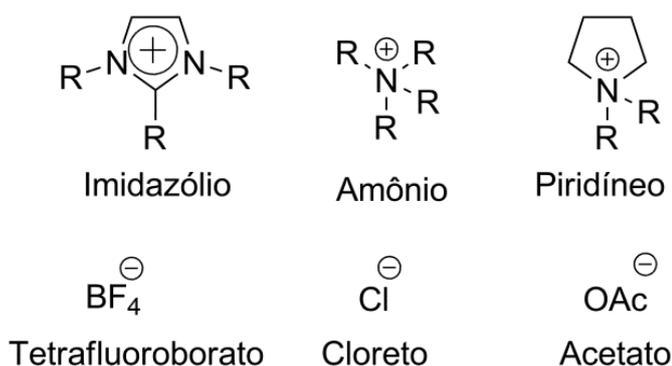
surge como uma alternativa mais viável e também como uma oportunidade de negócio.

## 2 ESTADO DA ARTE

### 2.1 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos são constituídos por cátions orgânicos e ânions inorgânicos ou orgânicos.<sup>7</sup> Na Figura 1 estão representados alguns ânions e cátions que são bastante utilizados na síntese destes compostos. Quanto aos ânions, destacam-se os fluorados, outros halogenetos ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ ) e carboxilatos. E em relação aos cátions, o imidazólio é largamente utilizado devido à sua versatilidade de aplicação, como em solventes verdes<sup>8-9</sup>, células solares<sup>10</sup>, lubrificantes<sup>11</sup> e tecnologias de separação.<sup>12</sup>

Figura 1 – Principais cátions e ânions encontrados na literatura para síntese de LIs.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

#### 2.1.1 Líquidos iônicos na indústria

As inúmeras aplicações dos líquidos iônicos atraíram inevitavelmente a atenção da indústria. Na Tabela 1 são listadas algumas empresas, aplicações e escala de utilização de alguns líquidos iônicos implementadas até 2012.<sup>7</sup> É notável a diversidade de atuação dos LIs.

Tabela 1 – Aplicações industriais dos líquidos iônicos.

<b>Empresa</b>	<b>Processo industrial</b>	<b>Uso do LI</b>	<b>Escala</b>
BASF	Eliminação de ácido	Auxiliar	Comercial
	Destilação extrativa	Extrator	Piloto
	Fiação de fibra de celulose	Solvente	Piloto
	Polímeros antiestáticos	Aditivo	Comercial
Chevron Philips	Oligomerização de olefinas	Catalisador	Piloto
Air Products	Armazenamento de gases	Suporte líquido	Comercial
Panasonic	Supercapacitor	Eletrólito	Comercial

Fonte: Adaptado de KALB, 2012.

Em 2004, o fabricante alemão de produtos químicos BASF iniciou a operação do processo de "eliminação de ácido" conhecido como Basil (Biphasic Acid Scavenging utilizing Ionic Liquids), no qual um líquido iônico imidazólio (LII) é usado para eliminar subprodutos ácidos gerados em processos orgânicos, como esterificações. A eliminação resulta na formação de um LI que é então separado do produto por separação de fases líquido-líquido. O LI pode ser reciclado após sua desprotonação. Este processo, usado para a produção rotineira de  $690.000 \text{ Kg.m}^{-3}\text{h}^{-1}$  de alcóxifenilfosfinas, é realizado em larga escala e utiliza toneladas de LIs.<sup>13</sup>

No mesmo ano, a BASF também lançou sua linha de LIs, conhecida como Basonics, que tem como foco principal a produção de sais de 1-etil-3-metilimidazólio. Estes produtos podem ser usados como aditivos para revestimentos, adesivos, compostos de moldagem e espumas, em acabamento antiestático de calçados de segurança e na produção de produtos para pisos e móveis<sup>13</sup>

Em 2015, outra empresa química alemã, a Evonik, demonstrou, em uma planta piloto destinada a reações de hidroformilações para produção de aldeídos a partir de alcenos ou do gás de síntese, um sistema catalítico, contendo um LI, que poderia funcionar de forma eficiente por cerca de 2000 horas. Este sistema, baseado na tecnologia conhecida como SILP (*Supported Ionic Liquid Phase*), consiste em um catalisador homogêneo suportado em um sólido, como óxido de silício e alumínio,

através da presença de um LI constituído por cátions imidazólios e ânions contendo grupos amina.<sup>14</sup>

A Petronas, empresa nacional de petróleo e gás da Malásia, em colaboração com uma equipe do centro de pesquisa da Queen's University Ionic Liquids Laboratories (QUILL) desenvolveu um projeto que utiliza um LI na remoção de vapor de mercúrio de correntes de gás natural. Estes vapores são conhecidamente tóxicos para a saúde e o meio ambiente, além de serem corrosivos, podendo danificar os equipamentos das plantas industriais. Esta tecnologia, conhecida como *HycaPure Hg*, emprega um sistema SILP que utiliza cloreto de cobre (II) como suporte. A operação em escala comercial do processo começou em novembro de 2011, quando toneladas do SILP foram utilizadas em navios para remoção de mercúrio em uma usina de processamento de gás da Petronas na Malásia. Futuramente, esse sistema deve ser implantado em plataformas marítimas de extração de petróleo e gás.<sup>13</sup>

Além disso, LIs podem ser aplicados à indústria de perfumaria, uma vez que formam uma matriz líquida pró-perfumada, que pode ser utilizada em formulações de fragrâncias e desodorantes, devido à sua capacidade de eliminar o odor desagradável de tióis no suor e, ao mesmo tempo, liberar perfume. Em 2016, o grupo QUILL em parceria com uma empresa francesa de perfumes iniciou o desenvolvimento de projetos voltados ao estudo de pró-fragrâncias.<sup>13</sup>

Em termos de mercado global, a região Ásia-Pacífico compreendida por países como China, Índia, Japão e Malásia, dominam o mercado de LIs. Isso se deve ao baixo custo de mão-de-obra, ao desenvolvimento de novos processos que utilizam LIs e aos incentivos financeiros de investidores. Em seguida vem a América do Norte, com expressiva produção de LIs, e a América do Sul e África, que apresentam pouca representatividade, devido à baixa complexidade dos processos industriais.<sup>15</sup>

Mundialmente as maiores produtoras de LIs são: BASF, Merck, Evonik Industries, Tatva Chintan Reinste Nanoventure, Ionic Liquids Technologies, Proionic e Jinkai Chemical.<sup>15</sup> Já no Brasil, conforme pesquisa no banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), entre os anos de 1993 e 2017, foram depositadas 60 patentes com uso de líquidos iônicos. Sendo as principais aplicações em síntese, na forma de catalisadores, processos de tratamento de efluentes

líquidos e gasosos, produção de lubrificantes e armazenamento de hidrogênio, entre outras.

## 2.2 COMPOSTOS DEUTERADOS

A crescente demanda por compostos termicamente estáveis marcados com isótopos tem conduzido ao aumento do interesse em reações de troca H/D. Em meados da década de 90, houve um crescente interesse em catalisadores que ativam a ligação C-H para uma possível troca isotópica devido ao uso destes materiais na espectrometria de massa. Esses compostos exibem geralmente mesmo comportamento de ionização e retenção em LC-MS que seus análogos hidrogenados, mas diferem na massa molecular, possibilitando uma determinação quantitativa e seletiva. Além disso, outra importante aplicação desta classe de produtos é como solventes para a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), uma ferramenta muito importante para caracterização e identificação de moléculas orgânicas.<sup>16</sup>

Atualmente, compostos marcados com deutério além de serem utilizados como padrão interno na espectrometria de massa, auxiliam na elucidação de mecanismos de reação e teorias químicas.<sup>16,17</sup> Ao mesmo tempo, são de particular interesse para o desenvolvimento de dispositivos ópticos mais eficientes, tais como fibras ópticas poliméricas e materiais orgânicos para diodos emissores de luz.<sup>16,18</sup>

Além disso, no ramo farmacêutico, empresas vêm investigando a ideia de que a simples troca de um átomo de hidrogênio por um isótopo mais pesado (deutério ou trítio) em um medicamento poderia criar uma droga mais eficiente. Estudos clínicos já foram realizados e corroboram com a teoria de que medicamentos deuterados podem atuar de forma diferente no organismo, devido à possibilidade de ligações de hidrogênio mais fortes ocorrerem com o deutério do que com o hidrogênio, podendo assim, afetar a velocidade com que a droga é absorvida no corpo.<sup>19</sup>

Ainda na área da saúde, os compostos deuterados encontram também aplicações importantes nos estudos da dinâmica molecular de proteínas e biomoléculas, uma vez que moléculas marcadas com isótopos de H ou C, possibilitam a elucidação da estrutura e propriedades proteicas, facilitando o estudo

dos sítios ativos e a interação com outras substâncias.<sup>20</sup> Um importante trabalho nesta área demonstrou a marcação isotópica com deutério em subunidades do HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), tornando possível observar interações com determinadas moléculas.<sup>21-22</sup>

### 2.2.1 Compostos deuterados na indústria

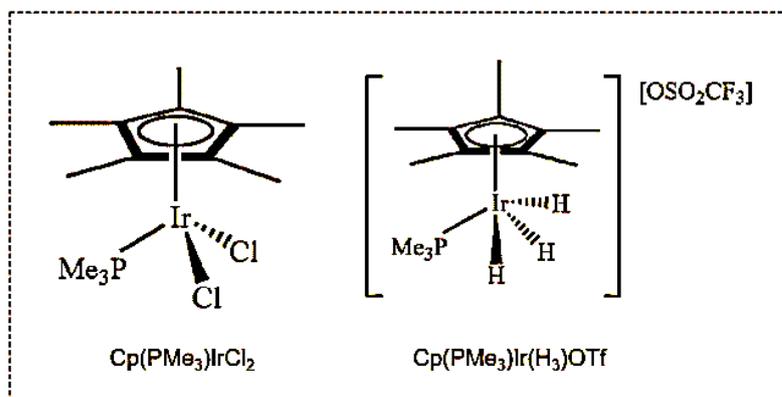
A produção de LIs e compostos deuterados, como solventes e substâncias utilizadas como padrão em análises químicas, geralmente é realizada em pequena escala. O laboratório da empresa Cambridge Isotope Laboratories (CIL), por exemplo, possui reatores com capacidade de 50 litros. Compostos mais específicos são produzidos sob encomenda e, muitas vezes, sintetizados por startups e rotulados por grandes distribuidores, como a Sigma Aldrich. Como exemplo de startup de LIs pode-se citar a Synthio LLC, localizada nos Estados Unidos. Há também a produtora de LI Proionic, localizada na Áustria, que iniciou sua produção no formato de startup e atualmente já tem grande presença no mercado. Além destas, a empresa alemã Ionic Liquid Technologies GmbH & Co KG (IoLiTec) produz LIs desde 2002, possui capacidade de produção de até 100 kg por semana e fornece produtos para Merck e Evonik. A indústria farmacêutica também vem investindo fortemente na produção de drogas deuteradas. A CONCERT Pharmaceuticals dos Estados Unidos, por exemplo, até 2017 já havia depositado 114 patentes para este tipo de produto.

No Brasil, entre os anos de 1985 e 2016, foram depositadas 23 patentes envolvendo a produção de compostos deuterados (dados INPI). Todas essas patentes são referentes à produção de fármacos, o que enfatiza a aplicação dos compostos deuterados nessa área. Exemplos são as sínteses dos compostos ativos deuterados Ibrutinibe, que atua no tratamento da leucemia, e Baricitinibe, que é utilizado no tratamento da artrite reumatóide. Uma caixa contendo 90 cápsulas de 140 mg do medicamento Ibrutinibe pode custar mais de R\$ 50.000,00,<sup>23</sup> o que ressalta o alto valor agregado deste tipo de produto.

Com relação à produção de solventes deuterados, não foram encontradas patentes e/ou produtoras nacionais. Uma patente depositada nos Estados Unidos<sup>24</sup> em 2006 trata de um processo de obtenção de compostos deuterados a partir da

catálise metálica empregando os seguintes catalisadores:  $\text{Cp}(\text{PMe}_3)\text{IrCl}_2$  e  $\text{Cp}(\text{PMe}_3)\text{Ir}(\text{H}_3)\text{OTf}$  (Figura 2).

Figura 2 – Catalisadores metálicos utilizados pelo processo descrito na patente US7057055B2 de 2006.



Fonte: Adaptado de BERGMAN, 2006.

## 2.2.2 Síntese de compostos deuterados

Compostos orgânicos deuterados podem ser obtidos através de reações de troca isotópica, nas quais o deutério pode ser introduzido após a síntese da molécula. Existem duas metodologias principais para este tipo de reação, uma usando ácidos/bases e outra que aborda a catálise metálica.<sup>16</sup>

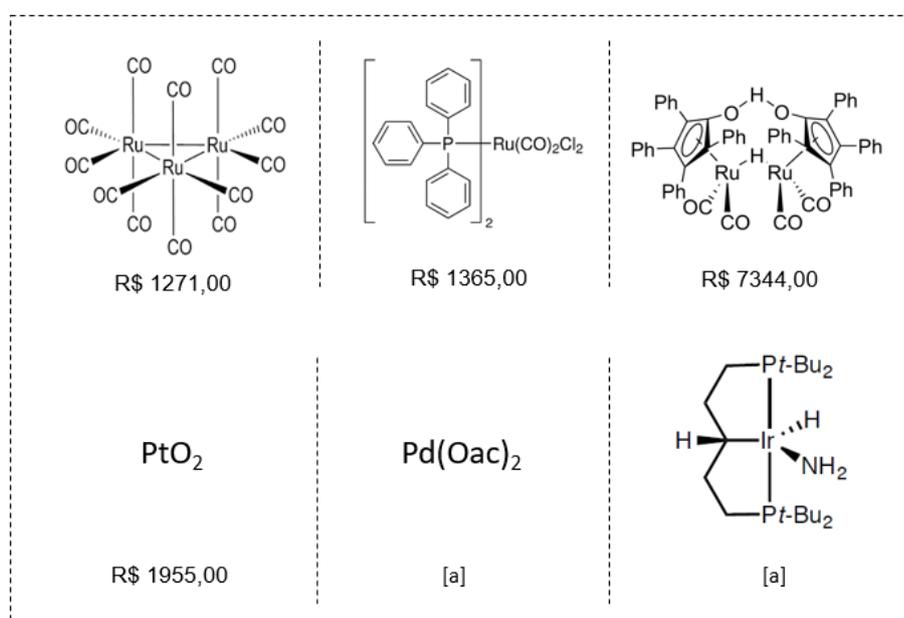
Quando se trata da síntese de cetonas, ácidos carboxílicos, aldeídos, ésteres, aminas e alcinos, entre outros substratos com hidrogênios ácidos, a catálise básica se destaca. Ela é dependente do pH e faz uso de bases fortes, como hidróxido de potássio (KOH) ou butil-lítio, e solventes deuterados como a  $\text{D}_2\text{O}$  e o metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).<sup>16</sup>

O uso do clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como fonte de deutério é uma opção para deuteração de substratos sensíveis e/ou menos solúveis em água.<sup>25</sup>

Mioskowski e colaboradores utilizando TBD (triazabiciclododeceno) como catalisador e  $\text{CDCl}_3$  como solvente obtiveram cetonas e alcinos deuterados com incorporações de deutério entre 21 e 98%. Eles observaram que a estrutura do catalisador e a sua atuação como base neutra são essenciais para este tipo de reação.<sup>25</sup>

Quando se trata da classe de troca isotópica envolvendo catálise metálica, existem inúmeros estudos abordando catálise homogênea e heterogênea. Se destacam métodos para obtenção de alcenos e arenos deuterados. Com o que se refere aos catalisadores, são comumente estudados: Ir,<sup>24,26,27</sup> Pd,<sup>29</sup> Pt,<sup>29</sup> Rh,<sup>30</sup> Re,<sup>31</sup> Cr,<sup>33</sup> Ru<sup>17,34</sup> ou a forma oxidada de metais como PtO<sub>2</sub>.<sup>6,35,36</sup> Exemplos de catalisadores metálicos são apresentados na Figura 3.

Figura 3 – Exemplos de catalisadores metálicos utilizados na síntese de deuterados e seus preços comerciais por grama.



[a] Preços não encontrados.

Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Estudos demonstram que muitos substratos necessitam de condições reacionais severas para que ocorra a troca H/D, como temperaturas da ordem de 200°C a 430°C. No entanto, isso se torna uma desvantagem quando os grupos funcionais presentes na molécula são sensíveis a estas condições operacionais ou ainda, quando os sistemas de nanopartículas metálicas são utilizados, encarecendo o processo.<sup>37</sup>

Esse é um dos maiores diferenciais deste trabalho, pois alto nível de incorporação de deutério é relatado em reações catalisadas por LIs, em solução de CDCl<sub>3</sub> e à temperatura ambiente. Sendo assim, a utilização de LIs pode ser uma alternativa mais viável para a síntese de substratos deuterados.

É importante ressaltar que testes com alcinos e cetonas já haviam sido realizados e publicados em nosso grupo de pesquisa<sup>5</sup>. No presente trabalho, o objetivo é estender o escopo destas reações para outros solventes (acetonitrila, DMSO e acetona) e principalmente avaliar a viabilidade econômica destas reações como uma oportunidade da aplicação industrial do processo.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

Aplicar a metodologia de síntese de compostos orgânicos deuterados desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa para a produção de solventes deuterados, com o intuito de utilizar líquidos iônicos como catalisadores das reações de troca H/D em substituição aos catalisadores metálicos utilizados atualmente pela indústria.

Avaliar a viabilidade econômica da metodologia proposta em comparação aos produtos comerciais disponíveis no mercado, considerando aspectos tecnológicos e ambientais.

##### 3.1.1 Objetivos específicos

Sintetizar solventes deuterados (acetona, DMSO e acetonitrila) utilizando os líquidos iônicos prolinato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio (BMMI.Pro) e imidazolato de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio (BMMI.Im) como catalisadores, e o clorofórmio deuterado como solvente doador de deutério.

Avaliar o rendimento da reação via Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H).

Avaliar os custos de síntese dos produtos deuterados e dos líquidos iônicos produzidos em comparação com os preços de mercado destes produtos, analisando a possibilidade de implementação de uma *startup* nesta área.

## 4 PROPOSTA TECNOLÓGICA

A síntese de cetonas e alcinos deuterados empregando catálise metálica já foi tema de estudos reportados na literatura e é a rota industrial de produção destes produtos. Estes catalisadores possuem metais em sua estrutura, como Pt, Ir, Pd e Ru. Apesar de apresentarem bom desempenho, os catalisadores metálicos apresentam como desvantagem o alto custo. Por consequência, os produtos deuterados através desta metodologia também são encontrados no mercado com alto valor.

Conhecendo-se a tecnologia emergente dos líquidos iônicos, que apresenta vantagens em termos de aplicações, síntese e menor impacto ambiental, quando comparados aos solventes orgânicos convencionais, este projeto tecnológico tem como proposta a aplicação de líquidos iônicos como catalisadores para reações de deuteração de substratos orgânicos, em substituição do uso de catalisadores metálicos.

Para tanto, serão estudadas reações de troca isotópica H/D de solventes orgânicos, estendendo o escopo da metodologia já desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, utilizando dois líquidos iônicos derivados do 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio como catalisadores e clorofórmio deuterado como fonte de deutério.

Deste estudo, se pretende propor uma metodologia de síntese de substratos deuterados utilizando LIs como catalisadores, que possa ser aplicada industrialmente em plantas ativas, que seja economicamente viável e, portanto, uma oportunidade de negócio no ramo químico.

### 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1.1 Síntese dos líquidos iônicos

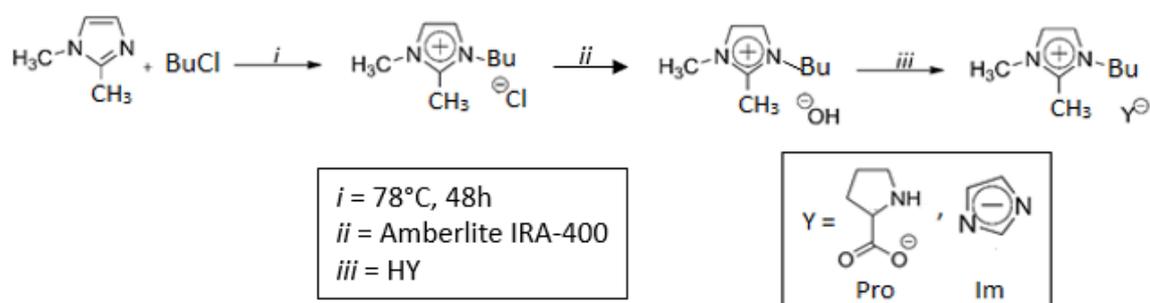
Os dois LIs utilizados como catalisadores das reações de troca isotópica propostas neste trabalho foram previamente sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 1). O BMMI.Pro e o BMMI.Im foram produzidos conforme segue: inicialmente foi preparado o cloreto de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio (BMMI.Cl), de acordo com metodologia descrita na literatura. Em um balão foram

adicionados o 1,2-dimetilimidazol (MMI, 1 Eq., 100 mmol) e o alquilante clorobutano (2 Eq., 200 mmol). A mistura reacional foi aquecida até o refluxo e agitada por 48 horas sob atmosfera inerte. Depois de transcorrido o tempo reacional, a mistura foi resfriada e o clorobutano excedente foi removido por separação de fases. O sólido restante foi lavado com éter etílico (4 x 20 mL) e seco sob pressão reduzida. O produto puro foi obtido com rendimento acima de 99%.

Em seguida foi realizada a troca iônica dos íons cloreto por ânions hidroxila em coluna trocadora de íons. E, por fim, as hidroxilas foram trocadas pelos ânions orgânicos prolinato e imidazolato a partir do BMMI.Cl, conforme descrito a seguir. A resina de troca aniônica (Amberlite IRA-400) foi previamente condicionada com uma solução aquosa de NaOH (1 mol.L<sup>-1</sup>) e o processo monitorado pela variação de pH, até atingir pH 14. Em seguida, a coluna foi lavada com água até atingir o pH 10. Então, soluções aquosas (0,1 mol.L<sup>-1</sup>) do BMMI.Cl foram preparadas e passadas através da coluna contendo a resina, efetuando-se assim, a troca dos ânions halogeneto por ânions hidroxila. Às soluções aquosas obtidas foram adicionados os ácidos correspondentes aos ânions em proporções equimolares. As soluções aquosas foram agitadas e concentradas em evaporador rotatório e os produtos secos sob pressão reduzida com agitação vigorosa e aquecimento a 60 °C por 16 horas, todos com rendimentos superiores a 97%.

Os produtos de síntese resultaram em líquidos amarelos viscosos com pontos de fusão próximos a 23°C.

### Esquema 1 - Etapas de síntese dos LIs.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

#### 4.1.2 Reações de deuteração

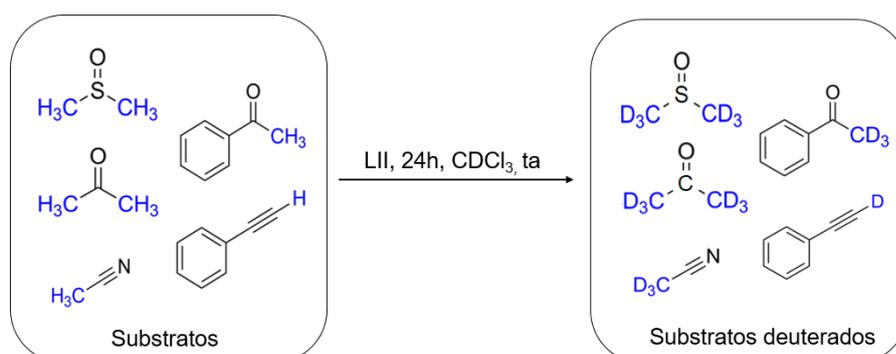
Para os estudos desta proposta metodológica, os Lis BMMI.Pro e BMMI.Im foram utilizados como catalisadores e o  $\text{CDCl}_3$  como fonte de deutério para a síntese dos seguintes produtos deuterados: acetonitrila, DMSO e propanona. Fenilacetileno e acetofenona já haviam sido sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa e, neste trabalho, foram apenas avaliados os seus custos de síntese.

As reações de deuteração de todos os compostos orgânicos deuterados avaliados neste trabalho foram realizadas conforme o Esquema 2. O respectivo LII (0,144 - 0,2 mmol) e o substrato (0,72 - 1 mmol) foram pesados em *ependorf*. Ao conteúdo reacional foi adicionado um volume de  $\text{CDCl}_3$  (0,5 - 0,8 mL). Em seguida, este sistema foi transferido para um tubo de RMN, sendo mantido a temperatura ambiente sem agitação. Análises de RMN de  $^1\text{H}$  foram realizadas após 24 horas do preparo da amostra com a finalidade de quantificar o percentual de deuteração.

Para a reação de deuteração do clorofórmio foi utilizada água deuterada como fonte de deutério e o procedimento foi realizado em duas etapas. Na primeira, o LI foi deuterado com o solvente  $\text{D}_2\text{O}$ . Em seguida, o solvente foi evaporado e o clorofórmio adicionado ao *ependorf*. O sistema foi transferido para tubo de RMN e mantido em repouso por 24h, para então ser realizada a quantificação da deuteração via RMN de  $^1\text{H}$ .

Este procedimento em duas etapas foi também realizado para todos os demais solventes testados (acetona, acetonitrila, DMSO e água) com o intuito de atingir melhores resultados frente aos obtidos nas reações realizadas em etapa única.

#### Esquema 2 – Reações para produção de substratos deuterados.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

## 4.2 RECICLO DO CATALISADOR

Com a finalidade de avaliar a possibilidade de reciclo do catalisador testes de reciclagem foram realizados pelo nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores. As seguintes condições reacionais foram empregadas: 20 mol % de BMMI.Im, fenilacetileno  $0,9 \text{ mol.L}^{-1}$  e  $0,8 \text{ mL}$  de  $\text{CDCl}_3$ .

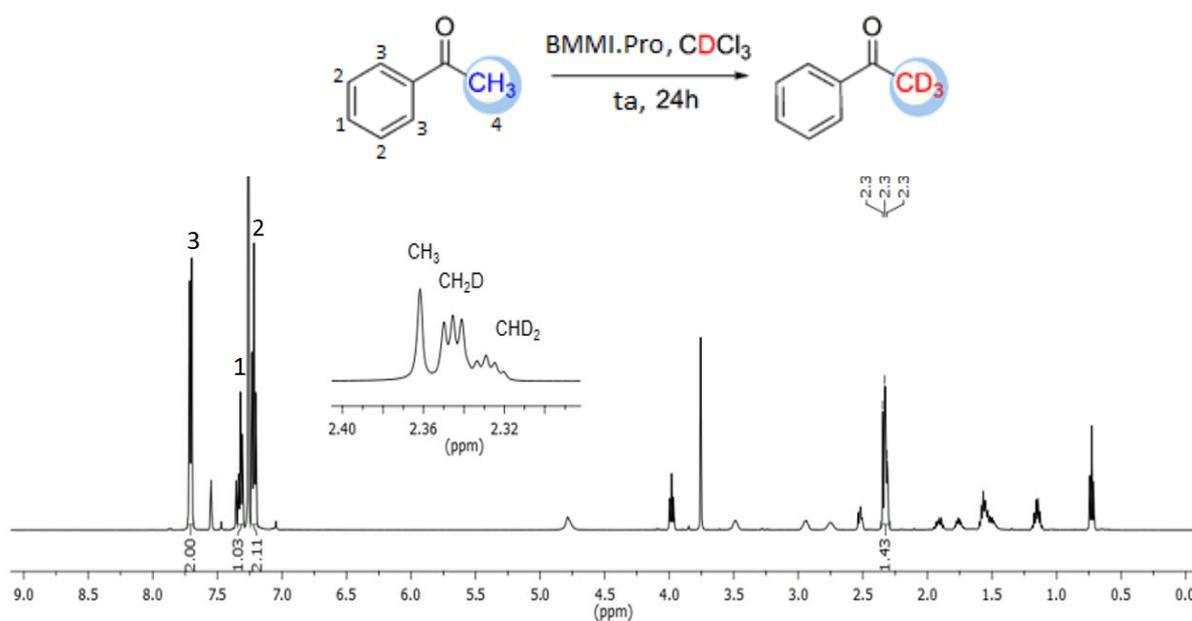
Nestes testes foram realizadas três recargas de substrato e o percentual de deuteração foi quantificado por RMN de  $^1\text{H}$  após 24h da primeira e da segunda recarga. Após 72h da segunda e da terceira recargas foram repetidas as análises.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DEUTERADOS

A quantificação dos compostos deuterados obtidos foi realizada utilizando a técnica de RMN. Através de espectros de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) foram identificados os picos correspondentes ao líquido iônico e ao substrato. Utilizando as integrais dos picos correspondentes aos hidrogênios do substrato como referência, foram calculados os percentuais de deuteração obtidos com as reações. Na Figura 4 está representado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto da reação de deuteração da acetofenona. Neste espectro é possível verificar o surgimento de um tripleto e um quinteto correspondente as formas  $\text{CH}_2\text{D}$  e  $\text{CHD}_2$  em 2,33 e 2,31 ppm, respectivamente, os quais evidenciam a troca isotópica que ocorre na metila de acetofenona ( $\text{C}\alpha$ ) e resultam em grau de incorporação de deutério de 52%.

Figura 4 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da acetofenona deuterada com BMMI·Pro.



Fonte: Adaptado de ZANATTA, 2017.

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos para as reações de troca isotópica propostas. Nela se observa que para cetonas o LI que apresentou maiores

conversões foi o BMMI.Pro, enquanto que para o alcino o BMMI.Im apresentou melhor desempenho.

Tabela 2 – Resultados de incorporação de deutério por substrato.

Entrada	Substrato	Solvente deuterado	Solvente (mmol)	Líquido iônico	LII (mmol)	Porcentagem de conversão (%)
1	Fenilacetileno	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	1	BMMI.Im	0,144	84
2			1	BMMI.Pro	0,144	71
3	Acetofenona	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	3	BMMI.Im	0,2	40
4			3	BMMI.Pro	0,2	52
5	Acetona	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a,b]</sup>	6	BMMI.Im	0,2	39
6			6	BMMI.Pro	0,2	50
7	Acetonitrila	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a,b]</sup>	1	BMMI.Im	0,2	zero <sup>[c]</sup>
8	DMSO	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a,b]</sup>	6	BMMI.Im	0,2	zero <sup>[c]</sup>
9	H <sub>2</sub> O	CDCl <sub>3</sub> <sup>[a,b]</sup>	2	BMMI.Im	0,2	zero <sup>[c]</sup>
10	CHCl <sub>3</sub>	D <sub>2</sub> O <sup>[a,b]</sup>	1	BMMI.Im	0,2	28

<sup>[a]</sup> Condições reacionais: ta, 24 h, resultado calculado a partir de RMN de <sup>1</sup>H. <sup>[b]</sup> Realizado em duas etapas. <sup>[c]</sup> Conversão não foi observada através de RMN <sup>1</sup>H.

Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Avaliando previamente os custos de todos os solventes deuterados disponíveis, observou-se que o CDCl<sub>3</sub> e o D<sub>2</sub>O são os mais baratos. Considerando que a melhor solubilidade de compostos orgânicos é em clorofórmio, todas as reações foram realizadas em CDCl<sub>3</sub>. Um teste da síntese deste solvente a partir de D<sub>2</sub>O também foi realizado.

Quanto aos testes de deuteração dos solventes acetonitrila, dimetilsulfóxido e clorofórmio, apenas para este último foi observada a troca H/D. Este resultado poderia ser justificado pelo pKa elevado do DMSO e da acetonitrila quando

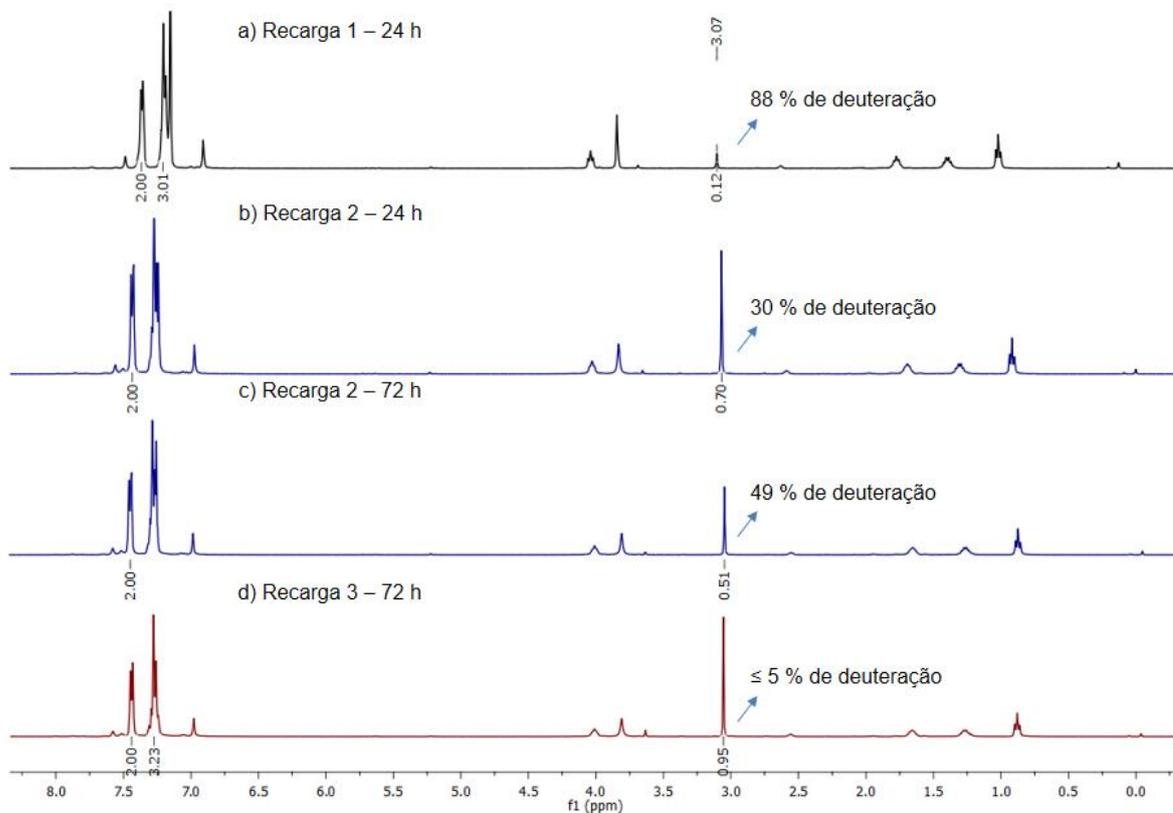
comparados aos valores de pKa da propanona, da acetofenona e do fenilacetileno, o que fornece a informação sobre a acidez dos hidrogênios presentes na estrutura. Quanto maior o pKa, menos ácido é o hidrogênio e menos favorável é a troca H/D.

Desta forma, a proposta inicial de aumentar o escopo da reação de deuteração para solventes em geral foi parcialmente atingida. Observamos que somente os substratos já testados anteriormente (alcinos e cetonas) poderiam sofrer facilmente trocas isotópicas. Com isso, foi possível demonstrar a produção de acetona deuterada e  $\text{CDCl}_3$ , no entanto não foi observada a deuteração de acetonitrila e DMSO. Mesmo assim, vale ressaltar que a análise do custo reacional também é um dos objetivos deste projeto e será demonstrada a seguir.

## 5.2 RESULTADOS DE RECICLO DO CATALISADOR

Os resultados obtidos para o teste de reciclagem do catalisador mostraram que na primeira recarga a capacidade catalítica se manteve constante, apresentando 84 % de conversão no primeiro uso e 88% no segundo (Figura 5 a, página seguinte). A partir do terceiro uso, uma perda significativa na capacidade catalítica é constatada juntamente com uma diminuição na taxa de reação, com redução de mais de 50% de conversão em 24 h. Após 72 h, a máxima conversão para este ciclo foi obtida, apresentando 49 % de produto deuterado (Figura 5 b-c). No terceiro uso se verifica que o catalisador está completamente desativado, demonstrando uma troca isotópica inferior a 5% após 72 h (Figura 5 d).

Figura 5 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da reciclagem do BMMI.Im com fenilacetileno: (a) 1<sup>a</sup> reuso (24 h); (b) 2<sup>a</sup> reuso (24 h); (c) 2<sup>a</sup> reuso (72 h); (d) 3<sup>a</sup> reuso (72 h).



Fonte: ZANATTA, 2017.

O resultado deste teste confirma a possibilidade de reciclo do catalisador, com rendimentos de até 137%, sem degradação do mesmo. Esta informação é bastante relevante quando se pretende aplicar a metodologia proposta em escala industrial, uma vez que indica que altos rendimentos podem ser alcançados antes de ocorrer a desativação do catalisador.

## 6 ANÁLISE DE CUSTOS

Os custos de síntese foram calculados em base molar considerando os investimentos em reagentes. Para tanto, foi realizado o cálculo do custo médio de cada reagente com orçamentos de três fornecedores. Investimentos em equipamentos de laboratório e mão de obra não foram considerados.

Na Tabela 3 constam os custos de síntese dos líquidos iônicos utilizados como catalisadores. Para a síntese do LI BMMI.X são necessários os seguintes reagentes, conforme descrito na literatura<sup>5</sup> e no Esquema 1: clorobutano e MMI, para a etapa de síntese do BMMI.Cl; éter etílico, para a etapa de purificação; NaOH, resina aniônica Amberlite IRA-400 e respectivo ânion (A) para a etapa de troca iônica. Para o custo de síntese de cada LI foram também consideradas as possíveis reutilizações e regenerações, bem como rendimento do LI de  $\geq 99\%$ .

Tabela 3 – Custo de síntese dos Líquidos Iônicos.

Reagente	Marca	Pureza (%)	Custo (R\$)	Quantidade utilizada <sup>a</sup>	Investimento BMMI.Im (R\$/mol)	Investimento BMMI.Pro (R\$/mol)
MMI	Sigma Aldrich	98,0	2.044,0/Kg	98,1g	200,50	200,50
BuCl	Sigma Aldrich	99,5	496,0/L	210,0 mL	104,20	104,20
Éter etílico	PanReac					
	AppliChem	99,9	147,0/L	80,0 mL	11,76	11,76
Resina						
Amberlite IRA-400	Sigma Aldrich	-	1.884,0/Kg	220,5 g	415,40	415,40
NaOH	Fischer Chemical	98,0	115,0/Kg	90,0g	10,35	10,35
Imidazol	Sigma Aldrich	99,0	1.098,8/Kg	68,8 g	75,65	-
Prolina	Sigma Aldrich	99,0	2.775,8/Kg	116,3 g	-	322,80
<b>Custo Total por mol de LI (R\$)</b>					<b>817,90</b>	<b>1.065,05</b>
<b>Custo Total por grama de LI (R\$)</b>					<b>3,71</b>	<b>3,98</b>

<sup>a</sup> quantidade utilizada para produzir 1 mol de LII

Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Um catalisador metálico utilizado em reações de deuteração de compostos orgânicos é o  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ <sup>19</sup>. O seu custo comercial é de R\$ 1.271,00 por grama. Comparando este valor ao custo de síntese dos líquidos iônicos propostos por esta metodologia se observa uma redução de até 319 vezes. O  $\text{PtO}_2$  também é reportado

como catalisador<sup>2,28,29</sup> e seu custo comercial é de R\$ 1.955,00 por grama. Neste caso, o líquido iônico é mais de 490 vezes mais barato.

Com relação aos preços de LIs comerciais, não foram encontrados os custos dos LIs sintetizados, mas, em pesquisa realizada no site da Sigma Aldrich, LIs similares são comercializados por esta empresa por valores da ordem de R\$ 60,00 a R\$ 100,00 o grama.

Estes resultados indicam a viabilidade da catálise com líquido iônico, considerando o custo do catalisador como um fator-chave para o custo final do produto deuterado.

Na Tabela 4 são apresentados os custos de síntese dos substratos deuterados produzidos. Também é apresentada uma comparação de custos de síntese através da metodologia proposta com os produtos comerciais encontrados no mercado.

Para os cálculos foram considerados somente os produtos que apresentaram deuteração significativa (acetona, acetofenona e fenilacetileno). O investimento em solvente ( $\text{CDCl}_3$  – fonte de deutério), catalisador e substrato, foi avaliado para reações com ambos os LIs, sendo considerado o rendimento obtido para o produto final (Tabela 2) e as condições otimizadas de síntese via estequiometria. Na Tabela 4 estão relacionados os custos de síntese na melhor condição obtida, isto é, com o catalisador que apresentou melhor desempenho.

Com estes resultados se observam reduções de custo de até 15 vezes para a acetofenona deuterada, superior a 15 vezes para o fenilacetileno deuterado e de 5,5 vezes para a acetona deuterada. Para o precursor cloreto de 1-<sup>n</sup>butil-2,3-dimetilimidazólio, quando comparado ao custo comercial de R\$ 149,00 por mL, o custo de síntese de R\$ 1,82 por mL representa uma redução de preço de até 80 vezes.

Torna-se, evidente que a síntese dos compostos deuterados com catalisadores constituídos de líquidos iônicos é bastante viável em comparação aos produtos comerciais, ainda que os rendimentos obtidos estejam na faixa de 40 a 84%. Portanto, estes resultados estão de acordo com os objetivos desta proposta tecnológica e indicam que uma startup de produtos deuterados pode ser uma oportunidade de negócio.

Tabela 4 – Custos de síntese dos compostos deuterados.

Reagente	Marca	Pureza (%)	Custo (R\$)	Produção de Acetona-d <sub>6</sub>		Produção de Acetofenona-d <sub>3</sub>		Produção de Fenilacetileno-d <sub>1</sub>	
				Quantidade utilizada	(R\$/mol)	Quantidade utilizada	(R\$/mol)	Quantidade utilizada	(R\$/mol)
CDCl <sub>3</sub>	Scielab	99.8	78/100g	722,30 g	564,53	361,15 g	282,32	80,42 mL	94,10
BMMI.Im	-	97	3,71/g	-	-	-	-	44,06 g	163,50
BMMI.Pro	-	97	3,98/g	53,47 g	212,80	53,47 g	212,80	-	-
Acetona	Fischer	99.5	66,72/L	74,00 mL	4,93	-	-	-	-
Acetofenona	Sigma	99	290/L	-	-	116,65 mL	35,89	-	-
Fenilacetileno	Acros Organics	98	7240/L	-	-	-	-	109,82 mL	795,00
<b>Custo Total por mol</b>				<b>R\$ 782,26</b>		<b>R\$ 531,03</b>		<b>R\$ 1.006,80</b>	
<b>Custo de síntese por mL</b>				<b>R\$ 21,40</b>		<b>R\$ 8,75</b>		<b>R\$ 9,95</b>	
<b>Valor comercial por mL</b>				<b>R\$ 118,00</b>		<b>R\$ 133,20</b>		<b>R\$ 155,00</b>	

Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

## 7 CONCLUSÃO

Os líquidos iônicos avaliados neste trabalho apresentaram bom desempenho na catálise das reações de troca H/D propostas. Rendimentos promissores foram obtidos para a deuteração de cetonas e alcinos testados. No entanto, ao que se refere aos solventes, apenas para o clorofórmio ocorreu a troca isotópica.

Em termos de viabilidade econômica, expressivas reduções de custo foram obtidas pela metodologia proposta, resultado este muito relacionado à substituição dos catalisadores metálicos pelos líquidos iônicos. Sendo assim, os resultados aqui apresentados demonstram a viabilidade da criação de uma startup nesta área, mas que para que isso seja possível, uma avaliação dos investimentos em transporte, mão-de-obra, embalagens e demais investimentos iniciais em infraestrutura devem ser considerados.

Com relação às vantagens apresentadas pela rota sintética proposta, quando comparada aos métodos tradicionais de síntese, podem ser citados: o menor impacto ambiental gerado em virtude de não serem produzidos subprodutos, tampouco ser necessária qualquer purificação posterior, bem como a ausência de solventes tóxicos, elevadas temperaturas e agitação. Estas condições operacionais brandas além de facilitarem a aplicação industrial, permitem a produção de compostos termicamente sensíveis.

Como desafios futuros se pretende testar a metodologia para outros substratos, com o intuito de aumentar a quantidade de produtos a serem produzidos. Um exemplo de estudo a ser desenvolvido é a síntese de aminoácidos para posterior produção de proteínas com enfoque no setor farmacêutico. Além disso, novos testes de reciclo do catalisador devem ser realizados para otimizar o processo, visando apresentar uma alternativa ainda mais econômica.

## REFERÊNCIAS

1. DUPONT, J.; De SOUZA, R. F.; SUAREZ, P. A. Z., Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis. **Chemical Reviews**, 2002, v. 102, n. 10, p. 3667-3691.
2. WASSERSCHIED, P.; KEIM, W., Ionic liquids - New "solutions" for transition metal catalysis. **Angewandte Chemie-International Edition**, 2000, v. 39, n. 21, p. 3773-3789.
3. Solventes verdes. Fábio de Castro. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/solventes-verdes/8501/>. Acesso em: 20/09/2018.
4. ROGERS, R. D.; SEDDON, K. R., Ionic liquids - Solvents of the future? **Science**, 2003, v. 302, n. 5646, p. 792-793.
5. ZANATTA, Marcileia. **Efeitos de confinamento em líquidos iônicos hidratados**. 2017. 198 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
6. CHANDRASEKHAR, S.; VIJAYKUMAR, B. V. D.; MAHESH CHANDRA, B.; RAJI REDDY, C.; NARESH, P. Flow chemistry approach for partial deuteration of alkynes: synthesis of deuterated taxol side chain. **Tetrahedron Letters**, 2011, v. 52, n. 30, p. 3865-3867.
7. KALB, Roland. Ionic **Liquids – on the road to industrial applications?**. Disponível em: <https://www.if.tugraz.at/workshops/presentation.php?808>. Acesso em: 16/09/2018.
8. OLIVIER-BOURBIGOU, H.; MAGNA, L.; MORVAN, D. Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. **Applied Catalysis A: General**, 2010, v. 373, n. 1–2, p. 1-56.
9. HANDY, S. T. Room Temperature Ionic Liquids: Different Classes and Physical Properties. **Current Organic Chemistry**, 2005, v. 9, n. 10, p. 959-988.
10. WANG, P.; ZAKEERUDDIN, S. M.; COMTE, P.; EXNAR, I.; GRATZEL, M. Gelation of ionic liquid-based electrolytes with silica nanoparticles for quasi-solid-

state dye-sensitized solar cells. **Journal Of The American Chemical Society**, 2003, v. 125, n. 5, p. 1166-1167.

11. REICH, R. A.; STEWART, P. A.; BOHAYCHICK, J.; URBANSKI, J. A. Base oil properties of ionic liquids. **Lubrication Engineering**, 2003, v. 59. n.7, p. 16-21.

12. ABRAHAM, M. H.; ZISSIMOS, A. M.; HUDDLESTON, J. G.; WILLAUER, H. D.; ROGERS, R. D.; ACREE, W. E. Some novel liquid partitioning systems: Water-ionic liquids and aqueous biphasic systems. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 2003, v. 42, n. 3, p. 413-418.

13. Ionic liquids have flowed far and wide since they first bubbled to the surface in the late 1990s. Michael Freemantle reports. Disponível em: <https://www.chemistryworld.com/feature/ionic-liquids-revisited/1017383.article>. Acesso em 20/09/2018.

14. Evonik demonstrates for the first time that SILP catalyst systems can be used commercially. Essen, June 10, 2015. Disponível em: <https://corporate.evonik.com/en/media/search/pages/newsdetails.aspx?newsId=52454>. Acesso em: 23/09/2018.

15. Global Ionic Liquid Market 2018 - Production, Sales, Supply, Demand, Analysis & Forecast to 2025. Disponível em: <http://www.pdf.mrsresearchgroup.com/market-analysis/global-ionic-liquid-market-2018-production-sales-supply.pdf>. Acesso em: 10/11/2018.

16. ATZRODT, J.; DERDAU, V.; FEY, T.; ZIMMERMANN, J. The Renaissance of H/D Exchange. **Angewandte Chemie International Edition**, 2007, v. 46, n. 41, p. 7744-7765.

17. PIETERS, G.; TAGLANG, C.; BONNEFILLE, E.; GUTMANN, T.; PUENTE, C.; BERTHET, J.-C.; DUGAVE, C.; CHAUDRET, B.; ROUSSEAU, B. Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. **Angewandte Chemie International Edition**, 2014, v. 53, n. 1, p. 230-234.

18. TONG, C. C.; HWANG, K. C. Enhancement of OLED Efficiencies and High-Voltage Stabilities of Light-Emitting Materials by Deuteration. **The Journal of Physical Chemistry C**, 2007, v. 111, n. 8. p. 3490-3494.
19. SANDERSON, K. M. Big interest in heavy drugs: The drug industry is seeking profits by modifying hydrogen in existing medications. **Nature**, 2009, 458, 269.
20. KHRIZMAN, A.; CHENG, H. Y.; BOTTINI, G.; MOYNA, G. Observation of aliphatic C-H[three dots, centered]X hydrogen bonds in imidazolium ionic liquids. **Chemical Communications**, 2015, v. 51, n. 15, p. 3193-3195.
21. LANMAN, J.; PREVELIGE Jr, P. E. High-sensitivity mass spectrometry for imaging subunit interactions: hydrogen/deuterium exchange. **Current Opinion in Structural Biology**, 2004, v.14, n. 2, p. 181-188.
22. MONROE, E. B.; KANG, S.; KYERE, S. K.; LI, R; PREVELIGE Jr, P. E. Hydrogen/Deuterium Exchange Analysis of HIV-1 Capsid Assembly and Maturation. **Structure**, 2010, v. 18, n. 11, p. 1483-1491.
23. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2018-10-15.pdf/a67c847e-cc06-4c99-9192-b6e1c0b32ee5](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-10-15.pdf/a67c847e-cc06-4c99-9192-b6e1c0b32ee5). Acesso em: 03/11/2018.
24. BERGMAN, Robert C.; KLEI, Steven R. **Process for Preparing a Deuterated or Tritiated Compound**. University Of California, Oakland, Ca (USA). USA nº US007057055B2, 06 jun. 2006, 04 out. 2005. 2006. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/82/38/02/96bca6c326023a/US7057055.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2018.
25. SABOT, C.; KUMAR, K. A.; ANTHEAUME, C.; MIOSKOWSKI, C. Triazabicyclodecene: An Effective Isotope Exchange Catalyst in CDCl<sub>3</sub>. **The Journal of Organic Chemistry**, 2007, v. 72, n. 13, p. 5001-5004.
26. KLEI, S. R.; GOLDEN, J. T.; TILLEY, T. D.; BERGMAN, R. G. Iridium-Catalyzed H/D Exchange into Organic Compounds in Water. **Journal of the American Chemical Society**, 2002, v. 124, n. 10, p. 2092-2093.

27. SKADDAN, M. B.; YUNG, C. M.; BERGMAN, R. G. Stoichiometric and Catalytic Deuterium and Tritium Labeling of "Unactivated" Organic Substrates with Cationic Ir(III) Complexes. **Organic Letters**, 2004, v. 6, n. 1, p. 11-13.
28. HARDACRE, C.; HOLBREY, J. D.; MCMATH, S. E. J. A highly efficient synthetic procedure for deuterating imidazoles and imidazolium salts. **Chemical Communications**, 2001, n. 4, p. 367-368.
29. BUNCEL, E.; CLEMENT, O. Hydrogen isotope exchange in Pt-thiazole complexes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, 1995, n. 7, p. 1333-1338.
30. LENGES, C. P.; WHITE, P. S.; BROOKHART, M. Hydrogen/Deuterium Exchange Reactions and Transfer Hydrogenations Catalyzed by  $[C_5Me_5Rh(olefin)_2]$  Complexes: Conversion of Alkoxysilanes to Silyl Enolates. **Journal of the American Chemical Society**, 1999, v. 121, n. 18, p. 4385-4396.
31. BERINGHELLI, T.; CARLUCCI, L.; D'ALFONSO, G.; CIANI, G.; PROSERPIO, D. M. H/D exchange via reversible pyridine ortho-metallation, and competition between C-H oxidative addition and CO coordination in hydrido-carboxyl triangular rhenium clusters: a  $^1H$ -NMR investigation. X-ray crystal structure of the anion  $[Re_3(\mu-H)_2(CO)11(Py)]^-$ . **Journal of Organometallic Chemistry**, 1995, v. 504, n. 1-2, p. 15-26.
32. BUNCEL, E.; CLEMENT, O.; ONYIDO, I. Catalysis of Isotopic Hydrogen Exchange in 1-Methylimidazole by Cr(III). **Journal of the American Chemical Society**, 1994, v.116, n. 6, p. 2679-2680.
33. ZHAN, M.; JIANG, H.; PANG, X.; ZHANG, T.; XU, R.; ZHAO, L.; LIU, Y.; GONG, Y.; CHEN, Y. A convenient method for the Ru(0)-catalyzed regioselective deuteration of N-alkyl-substituted anilines. **Tetrahedron Letters**, 2014, v. 55, n. 36, p. 5070-5073.
34. BIJANI, S.; JAIN, V.; PADMANABHAN, D.; PANDEY, B.; SHAH, A. Mixed Pd/C and Pt/C as efficient catalysts for deuteration of Mesalamine. **Tetrahedron Letters**, 2015, v. 56, n. 10, p. 1211-1214.

35. YAMAMOTO, M.; OSHIMA, K.; MATSUBARA, S. Platinum(IV) Oxide Catalyzed H–D Exchange Reactions in Arylsilanes. **Organic Letters**, 2004, v. 6, n. 26, p. 5015-5017.
36. MODVIG, A.; ANDERSEN, T. L.; TAANING, R. H.; LINDHARDT, A. T.; SKRYDSTRUP, T. Two-Chamber Hydrogen Generation and Application: Access to Pressurized Deuterium Gas. **The Journal of Organic Chemistry**, 2014, v. 79, n. 12, p. 5861-5868.
37. JUNK, T.; CATALLO, W. J. Preparative supercritical deuterium exchange in arenes and heteroarenes. **Tetrahedron Letters**, 1996, v. 37, n. 20, p. 3445-3448.
38. WERSTIUK, N. H.; JU, C. Protium–deuterium exchange of substituted pyridines in neutral D<sub>2</sub>O at elevated temperatures. **Canadian Journal of Chemistry**, 1989, v. 67, n. 1, p. 5-10.
39. LEUNG, C.W.; ZHENG, W.; ZHENG, D.; Ng, S. M.; YEUNG, C. H.; ZHOU, Z.; LIN, Z.; LAU, C.P. Catalytic H/D Exchange between Organic Compounds and D<sub>2</sub>O with TpRu(PPh<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CN)H (Tp = hydro(trispyrazolyl)borate). Reaction of TpRu(PPh<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CN)H with Water to Form Acetamido Complex TpRu(PPh<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)(NHC(O)CH<sub>3</sub>). **Organometallics**, 2007, v. 26, n. 8, p. 1924-1933.
40. BERNARDES, C. E. S.; MINAS DA PIEDADE, M. E.; CANONGIA LOPES, J. N. The Structure of Aqueous Solutions of a Hydrophilic Ionic Liquid: The Full Concentration Range of 1-Ethyl-3-methylimidazolium Ethylsulfate and Water. **The Journal of Physical Chemistry B**, 2011, v. 115, n. 9, p. 2067-2074.