



**Renato Oliveira
Martins**

Desenho de Novos Solventes Eutéticos Profundos



**Renato Oliveira
Martins**

Desenho de Novos Solventes Eutéticos Profundos

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor João Manuel Costa Araújo Pereira Coutinho, professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e co-orientação de Mónia Andreia Rodrigues Martins, investigadora do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

o júri

presidente

Professora Doutora Maria Inês Purcell de Portugal Branco
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Professor Doutor Simão Pedro de Almeida Pinho
Professor Coordenador do Departamento de Tecnologia Química e Biológica do Instituto Politécnico de Bragança

Professor Doutor João Manuel Costa Araújo Pereira Coutinho
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Apesar desta dissertação ter o meu nome e ser o último passo para finalizar o meu percurso académico, muitas foram as pessoas que de uma forma ou outra, contribuíram para este trabalho. Quero assim deixar algumas palavras de agradecimento.

Ao Professor João Coutinho e à Mónia, por sempre se terem mostrado disponíveis para me ajudar e expressar as suas ideias, de modo a melhorar o meu trabalho e corrigir algumas falhas.

Ao meu amigo Dinis Abranches, que sempre me apoiou e motivou, acabando por me ajudar na construção desta dissertação.

Ao grupo de investigação PATH, que me recebeu muito bem e onde estive presente sempre um ambiente de trabalho espetacular, para além de bons momentos passados fora do trabalho.

À minha família e aos meus amigos, por se preocuparem e me encorajarem a terminar a dissertação, principalmente quando a motivação era pouca e era necessário umas palavras amigas.

palavras-chave

Solventes alternativos . DES . Equilíbrio Sólido-Líquido . Pontes de Hidrogénio. Timol

resumo

O desenho de novos DES é uma medida importante no que diz respeito ao desenvolvimento de solventes alternativos. Assim sendo, o trabalho realizado teve esse desenho de novos DES como objetivo principal.

Um dos compostos com melhores propriedades para a formação de novos DES é o timol. A partir do estudo realizado com álcoois gordos (tetradecanol, hexadecanol e octadecanol), percebeu-se que os diagramas obtidos apresentavam desvios à idealidade acentuados, principal característica dos sistemas que originam DES. Em sentido contrário, o mentol, que apresenta uma estrutura bastante semelhante ao timol, excetuando o anel aromático, não liquefaz significativamente os álcoois gordos, originando assim sistemas em que os diagramas obtidos são praticamente ideais.

Como o timol é um bom doador de pontes de hidrogénio, efetuou-se o diagrama deste com o imidazol, um bom aceitador de pontes de hidrogénio. Neste sistema, as interações entre os dois compostos são tão fortes, que ocorre a formação de um co-cristal. Este facto é provado pela existência de dois pontos eutéticos no diagrama resultante. Também no sistema clorotimol/imidazol, se verificou a existência de dois pontos eutéticos no diagrama e a consequente formação de um co-cristal.

No trabalho realizado com as purinas, os resultados não foram favoráveis no que concerne à formação de novos DES. Os diagramas obtidos para os diferentes sistemas mostraram que estes apresentavam pequenos desvios à idealidade ou eram praticamente ideais.

No estudo feito com os surfactantes, os sistemas apresentaram desvios negativos à idealidade, mas como as entalpias de fusão utilizadas não foram as corretas, não é possível tomar conclusões acerca da formação de novos DES a partir destes sistemas.

keywords

Alternative Solvents . DES . Solid-Liquid Equilibrium . Hydrogen Bonds . Thymol

abstract

The design of new DES is an important measure relative to the development of new alternative solvents. Therefore, the work developed had the design of new DES as the main objective.

One of the compounds with the best properties to the generation of new DES is thymol. From the study realized with fatty alcohol (tetradecanol, hexadecanol and octadecanol), it was realized that the obtained diagrams showed accentuated deviations from the ideal, which is the main characteristic from the systems that originate DES. On the contrary, menthol, which exhibits a similar structure to thymol, excluding the aromatic ring, doesn't substantially liquefy the fatty alcohol, originating systems in which the obtained diagrams are practically ideals.

Since thymol is a good hydrogen bond donor, a diagram was made with this compound and imidazole, a good acceptor of hydrogen bonds. In this system, the interactions between the two compounds are so strong that a formation of a co-crystal occurs. This fact is proved by the existence of two eutectic points on the resulting diagram. Also in the chlorothymol/imidazole system, it was verified the existence of two eutectic points in the diagram and the consequent formation of the co-crystal.

In the work made with purines, the results aren't favorable concerning the formation of new DES. The obtained diagrams to the different systems showed small deviations from the ideal or were practically ideal.

In the study made with surfactants, the systems showed accentuated deviations from the ideal, but the melting enthalpies used are not the correct ones, so it's not possible take conclusions about the formation of new DES from these systems.

Índice

Capítulo 1	1
1.1 Química Verde	2
1.2 Solventes Eutéticos Profundos	2
1.3 Enquadramento	3
Capítulo 2	5
2.1 Substâncias Químicas.....	6
2.2 Determinação Experimental de Equilíbrio Sólido-Líquido.....	6
2.3 Karl Fisher.....	8
Capítulo 3	9
3.1 Modelação de Equilíbrio Sólido-Líquido.....	10
3.2 COSMO-RS	11
Capítulo 4	13
4.1 Álcoois Gordos.....	14
4.2 Diagramas de Fase	14
4.3 Aromaticidade do Timol	17
Capítulo 5	19
5.1 Imidazol.....	20
5.2 Purinas.....	24
Capítulo 6	27
6.1 Surfactantes	28
Capítulo 7	31
Referências	33
Anexos	A1

Lista de Figuras

Figura 2.1. Termograma do sistema timol/tetradecanol ($x_1 = 0.5$), obtido utilizando a técnica de DSC.	8
Figura 3.1. Superfície sigma do timol, evidenciando as zonas com polaridade negativa (cores quentes), as zonas com polaridade positiva (cores frias), e as zonas apolares da molécula (cor verde).....	12
Figura 4.1. Estrutura química do timol e do mentol.	14
Figura 4.2. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (\blacklozenge) e respectivos coeficientes de atividade experimentais (\blacksquare) dos sistemas timol/tetradecanol, timol/hexadecanol e timol/octadecanol, juntamente com as previsões utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).....	15
Figura 4.3. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (\blacklozenge) e respectivos coeficientes de atividade experimentais (\blacksquare) dos sistemas mentol/tetradecanol, mentol/hexadecanol e mentol/octadecanol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).....	16
Figura 4.4. Estruturas de ressonância do timol.	18
Figura 4.5. Superfície sigma do timol.....	18
Figura 4.6. Superfície sigma do mentol.	18
Figura 5.1. Estrutura química do imidazol e respectivo perfil sigma.	20
Figura 5.2. Estruturas químicas de histidina, nitroimidazol, clotrimazol e fluconazol, evidenciando o seu esqueleto à base de imidazol.....	21
Figura 5.3. Diagrama experimental de equilíbrio sólido-líquido (\blacklozenge) do sistema timol/imidazol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).	22
Figura 5.4. Estrutura química do clorotimol, composto semelhante ao timol.	23
Figura 5.5. Perfis Sigma do Timol e do Clorotimol.	23

Figura 5.6. Diagrama experimental de equilíbrio sólido-líquido (◆) do sistema clorotimol/imidazol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—). 24

Figura 5.7. Diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—) para os sistemas adenina/timina, adenina/uracilo, citosina/guanina, citosina/uracilo e guanina/uracilo..... 25

Figura 6.1. Representação esquemática de uma molécula surfactante, evidenciando a região hidrofóbica (vulgo cauda apolar) e a região hidrofílica (vulgo cabeça polar). 28

Figura 6.2. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (◆) dos sistemas $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -)..... 29

Lista de Tabelas

Tabela 2.1. *Lista de substâncias utilizadas experimentalmente neste trabalho juntamente com os seus números CAS, fonte e pureza. 6*

Tabela 3.1. *Temperatura e entalpia de fusão das substâncias estudadas neste trabalho, necessárias à utilização dos modelos de equilíbrio sólido-líquido, juntamente com a respetiva referência. 11*

Tabela 6.1. *Entalpias de fusão dos surfactantes para os sistemas $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$ 30*

Tabela 6.2. *Média e desvio padrão das entalpias de fusão dos surfactantes $[N_{1,1,1,10}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,16}]Br$ 30*

Acrónimos

ADN – ácido desoxirribonucleico

ARN – ácido ribonucleico

DES – *deep eutectic solvent*

DSC – *differential scanning calorimetry*

EPA – *Environmental Protection Agency*

[N_{1,1,1,10}]Br – brometo de
deciltrimetilamónio

[N_{1,1,1,12}]Br – brometo de
dodeciltrimetilamónio

[N_{1,1,1,14}]Br – brometo de
tetradeciltrimetilamónio

[N_{1,1,1,16}]Br – brometo de
hexadeciltrimetilamónio

Capítulo 1

Introdução

1.1 Química Verde

A gestão dos recursos naturais disponíveis deve ser feita de uma forma sustentável, de forma a não prejudicar as gerações vindouras. Num contexto de excesso de população para a quantidade de recursos disponíveis na natureza, contexto esse que se vive em pleno século XXI, esta gestão tem sido impossível de ser feita, aparecendo assim o problema das alterações climáticas. Torna-se assim necessário encontrar soluções alternativas, de modo a corrigir este problema tão grave.

Dentro da química desenvolveu-se uma vertente para tentar minimizar os impactos ambientais da indústria, chamada Química Verde.¹ A Química Verde foi definida pela primeira vez em 1991 por John Warner e Paul Anastas, membros da Environmental Protection Agency (EPA).² Estes definiram a Química Verde como sendo o desenvolvimento de processos e produtos químicos que procuram diminuir a utilização de matérias perigosas, bem como os resíduos resultantes. Assim sendo, a Química Verde tem como objetivo, a redução da poluição ambiental, redução essa que se baseia na redução de outros componentes, tais como, o uso de energia, os resíduos, a utilização de fontes não renováveis e o uso de matéria-prima. Para isso, algumas das ações implementadas dentro da Química Verde incluem a utilização de reagentes renováveis e alternativos, a substituição dos solventes tóxicos, o desenvolvimento de novas substâncias que não poluam o meio ambiente e a minimização do consumo de energia.

Uma das ações implementadas pela Química Verde é a utilização de reagentes renováveis e alternativos e dentro desta medida estão obviamente incluídos os solventes. Em relação a solventes alternativos aos orgânicos voláteis, há vários em utilização, tais como os solventes eutéticos profundos,³⁻⁷ os líquidos iónicos⁸⁻¹² e os solventes supercríticos.¹³⁻¹⁶

1.2 Solventes Eutéticos Profundos

Os solventes eutéticos profundos (DES), do inglês *deep eutectic solvents*, são solventes líquidos preparados a partir da mistura de precursores sólidos.¹⁷ Esta nova classe de solventes surgiu em 2003, quando Abbott et al.¹⁸ reportaram a formação de sistemas líquidos com boa capacidade de solvatação a partir da mistura de ureia e alguns sais de amónio quaternários, nomeadamente o cloreto de colina. O cloreto de colina é um dos compostos mais utilizados para formar solventes eutéticos porque tem uma entalpia de fusão

anormalmente baixa,^{17,19} o que origina significativos abaixamentos de pontos de fusão, e devido às suas características sustentáveis, nomeadamente baixa toxicidade e baixo custo.^{20–}
²² No entanto é de salientar que o cloreto de colina não é, em geral, um composto capaz de induzir desvios negativos à idealidade nos sistemas onde está incluído.^{17,23}

Note-se que os DES não resultam de uma reação química entre dois sólidos, mas sim da formação de um sistema eutético entre eles, onde a temperatura de fusão da mistura é manifestamente inferior à temperatura de fusão dos precursores puros. Deste modo, quanto maiores forem os desvios negativos à idealidade termodinâmica da fase líquida destes sistemas, maior será o abaixamento do ponto de fusão.¹⁷ Portanto, a maioria dos DES estudados são misturas de bons doadores e aceitadores de pontes de hidrogénio. Os líquidos iónicos e os DES podem ser muito facilmente confundidos, mas a principal diferença entre os dois tipos de solventes reside no facto de os DES serem misturas, enquanto que os líquidos iónicos são componentes puros, constituídos por iões.

Existem 5 tipos de DES: DES tipo I (mistura de um sal de amónia quaternário com um cloreto de metal), DES tipo II (mistura de um sal de amónia quaternário com um hidrato de cloreto de metal), DES tipo III (mistura de um sal de amónia quaternário com um doador de ponte de hidrogénio), DES tipo IV (mistura de um hidrato de cloreto de metal com um doador de pontes de hidrogénio) e DES tipo V (mistura de dois componentes moleculares).^{3,24}

Até recentemente, os estudos na literatura onde se utilizem DES focavam-se em sistemas com a presença de pelo menos um composto iónico. No entanto, Abranches et al.²⁴ mostraram que o sistema timol/mentol apresenta elevados desvios à idealidade, o que levou à conclusão de que era possível haver a formação de novos DES a partir da mistura de dois compostos moleculares sem necessidade de um composto iónico. A partir do estudo de sistemas com o timol e um aceitador de pontes de hidrogénio, perceberam que estes apresentavam pontos de fusão bastante abaixo dos compostos puros, dando assim origem a um novo tipo de DES (DES tipo V).

1.3 Enquadramento

Como visto acima, os resultados apresentados por Abranches et al.²⁴ levaram à identificação de um novo tipo de DES (tipo V). Esta descoberta permite então partir para o desenho de

novos DES, principal objetivo deste trabalho. A partir do conhecimento dos mecanismos moleculares por detrás da formação de novos DES, é possível encontrar uma lista de compostos que liquefazem outros, ou seja, compostos que induzem desvios negativos à idealidade noutros compostos, quando misturados.

Os primeiros compostos dessa lista e que foram utilizados neste trabalho são os álcoois gordos. Estes compostos apresentam estruturas moleculares simples e pontos de fusão acima da temperatura ambiente, sendo assim compostos interessantes de serem estudados. Foram usados como moléculas modelo o tetradecanol, o hexadecanol e o octadecanol e mediram-se os diagramas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas destes com o timol e o mentol.

Outro composto que foi estudado para este trabalho foi o imidazol. Este composto é particularmente interessante, devido ao par de eletrões não-ligantes do nitrogénio que possui, o que o torna na teoria um excelente aceitador de pontes de hidrogénio. Assim, mediram-se os diagramas deste composto com o timol e o clorotimol.

De seguida, foi realizado um estudo com as purinas e finalizou-se o trabalho experimental com os surfactantes.

Capítulo 2

Detalhes Experimentais

2.1 Substâncias Químicas

Neste trabalho utilizaram-se as substâncias químicas apresentadas na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. *Lista de substâncias utilizadas experimentalmente neste trabalho juntamente com os seus números CAS, fonte e pureza.*

Substância	Número CAS	Fonte	Pureza
Timol	89-83-8	TCI	>99%
Mentol	2216-51-5	Acros Organics	99.5%
Tetradecanol	112-72-1	Alfa Aesar	98%
Hexadecanol	36653-82-4	Alfa Aesar	98%
Octadecanol	112-92-5	Sigma	99%
Clorotimol	89-68-9	Aldrich	99%
Imidazol	288-32-4	Sigma-Aldrich	>99%
Adenina	73-24-5	Sigma	99%
Citosina	71-30-7	Sigma	99%
Guanina	73-40-5	Aldrich	98%
Timina	65-71-4	Sigma	99%
Uracilo	66-22-8	Sigma	99%
[N_{1,1,1,10}]Br	2082-84-0	TCI	99%
[N_{1,1,1,12}]Br	1119-94-4	Alfa Aesar	99%
[N_{1,1,1,14}]Br	1119-97-7	Alfa Aesar	98%
[N_{1,1,1,16}]Br	57-09-0	Merck	99%

2.2 Determinação Experimental de Equilíbrio Sólido-Líquido

Neste trabalho utilizaram-se três métodos distintos para determinar o diagrama de fases sólido-líquido dos sistemas estudados: aparelho de medição de ponto de fusão com recurso a capilares, medição visual de ponto de fusão em banho de óleo e calorimetria diferencial de varrimento (DSC).

Independentemente do método utilizado, para cada sistema binário prepararam-se nove misturas de composição distinta, com uma fração molar entre 0.1 e 0.9, em intervalos de 0.1. As misturas foram preparadas através da pesagem da quantidade adequada de cada composto numa balança analítica (modelo ALS 220-4N da marca Kern com uma precisão de 0.1 mg), sendo a massa total de cada mistura cerca de 0.3 g. Após a pesagem, a mistura sólida heterogénea é aquecida até à sua fusão. Isto permite que a mistura se torne homogénea.

Quando a mistura arrefece novamente até à temperatura ambiente pode i) recristalizar totalmente, ii) permanecer líquida ou iii) recristalizar parcialmente. O caso i) ocorre quando as temperaturas de fusão e eutética do sistema são superiores à temperatura ambiente. Por outro lado, caso ii) ocorre quando as temperaturas de fusão e eutética do sistema são inferiores à temperatura ambiente. Finalmente, o caso iii) ocorre quando a temperatura ambiente se encontra entre a temperatura eutética do sistema e a sua temperatura de fusão.

Quando a mistura recristaliza totalmente (caso i), a sua temperatura de fusão é medida utilizando o método visual com recurso a capilar. Este procedimento é realizado num aparelho de medição de pontos de fusão da marca BUCHI. Para isso a mistura é moída e o pó resultante é transferido para três capilares distintos, que são inseridos no aparelho. O equipamento faz uma gravação visual do capilar ao longo do tempo e deteta a temperatura de fusão através de alterações no índice de refração da amostra. Notar que a temperatura eutética do sistema é a temperatura à qual se forma o primeiro líquido, enquanto a sua temperatura de fusão é observada quando a última porção de sólido passa para o estado líquido. Apesar do procedimento ser simples, nem sempre é fácil determinar o ponto de fusão de uma amostra, principalmente quando este é muito alto, visto que a amostra se começa a decompor e torna difícil a perceção de quando o sólido desaparece por completo. Foi o que aconteceu nos sistemas realizados com os surfactantes, onde se denotou alguma dificuldade para registar os valores corretos, visto que para uma mesma composição molar, obteve-se pontos de fusão com vários graus de diferença, obrigando assim a várias repetições.

Nos casos em que as amostras apresentam uma temperatura de fusão abaixo dos 25 °C, ou seja, as misturas são líquidas à temperatura ambiente (caso ii), utiliza-se a técnica de calorimetria diferencial de varrimento (DSC), do inglês *differential scanning calorimetry*. Esta técnica mede a temperatura e entalpia de fusão a partir do calor de transição dos materiais e consiste no aquecimento ou arrefecimento de uma amostra sobre ação de um gás com fluxo controlado, registando-se posteriormente a diferença de entrada de calor entre o material de referência e o material de estudo. Nesta técnica, as amostras são colocadas num cadinho de alumínio num calorímetro, onde se aplica um programa de temperaturas adequado. Posteriormente, diminui-se a temperatura até a amostra cristalizar e volta-se a aquecer a amostra, registando-se a temperatura de fusão. O resultado vem apresentado num termograma, conforme exemplificado na Figura 1 para o sistema timol/tetradecanol. A

temperatura de fusão corresponde ao mínimo do pico, enquanto que a entalpia de fusão corresponde à área (integral) deste pico.

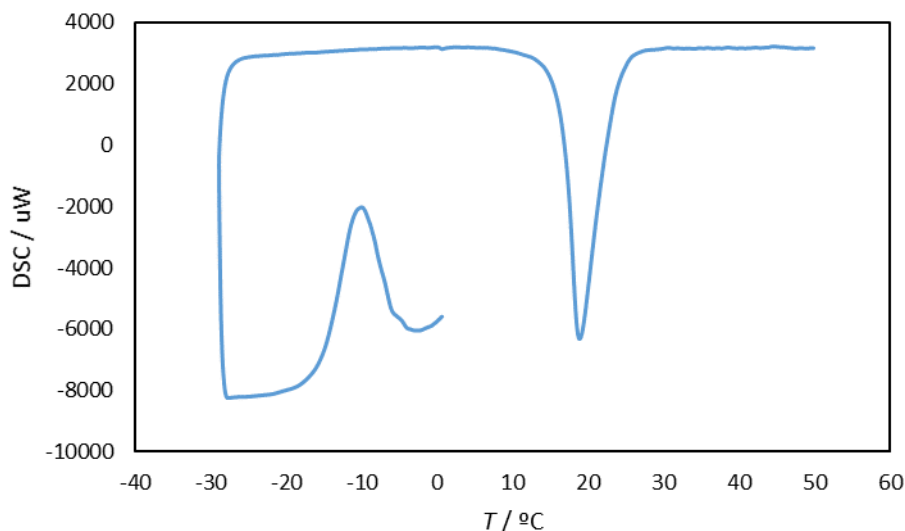


Figura 2.1. Termograma do sistema timol/tetradecanol ($x_1 = 0.5$), obtido utilizando a técnica de DSC.

Quando a mistura não recristaliza totalmente (caso iii), não é possível utilizar o método dos capilares nem o DSC, porque não se consegue retirar uma porção homogênea de uma amostra heterogênea. Assim, quando a mistura se encontra num estado intermédio, ou seja, não é totalmente sólida para se poder utilizar a máquina dos pontos de fusão, nem é totalmente líquida para se usar o DSC, o método utilizado para determinar a temperatura de fusão é o banho de óleo. Neste método, coloca-se o banho de óleo numa placa de aquecimento e introduz-se as amostras no banho. A partir daí, vai-se regulando a temperatura da placa até ocorrer a fusão das diferentes amostras e regista-se as diferentes temperaturas de fusão.

2.3 Karl Fisher

O método de Karl Fisher foi utilizado em algumas situações de modo a determinar o teor de humidade de certas substâncias. Esta técnica foi maioritariamente utilizada nos sistemas realizados com os surfactantes, que apresentavam alguma humidade. Os valores registados de humidade estavam entre 0.3 wt% e 1.3 wt% para os diferentes sistemas, concentrando-se os maiores valores nos sistemas realizados com o $N_{11110}Br$, que era o composto puro que tinha maior valor de humidade.

Capítulo 3

Detalhes Computacionais

3.1 Modelação de Equilíbrio Sólido-Líquido

Num sistema do tipo eutético onde os seus componentes cristalizam na sua forma pura, o seu equilíbrio termodinâmico sólido-líquido é descrito pela seguinte expressão:^{25,26}

$$\ln(x_i\gamma_i) = \frac{\Delta_m h_i}{R} \left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T} \right) + \frac{\Delta_m C_{p,i}}{R} \cdot \left(\frac{T_{m,i}}{T} - \ln \frac{T_{m,i}}{T} - 1 \right) \quad (3.1)$$

onde γ_i é o coeficiente de atividade do componente i , x_i é a sua fração molar, $\Delta_m h_i$ é a entalpia de fusão, R é a constante universal dos gases ideais, $T_{m,i}$ é a temperatura de fusão do componente i , T é a temperatura absoluta e $\Delta_m C_{p,i}$ é a alteração da capacidade de calor ao fundir. Como a diferença entre a temperatura de fusão das misturas estudadas e seus relativos compostos é pequena, o termo da equação 3.1 relativo à capacidade calorífica pode ser desprezado, ficando a equação desta forma:^{25,26}

$$\ln(x_i\gamma_i) = \frac{\Delta_m H}{R} \left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T} \right) \quad (3.2)$$

Esta equação é bastante importante para o desenho de diagramas sólido-líquido pois é a partir dela que se calcula a curva ideal ($\gamma = 1$). É a partir desta curva ideal que, posteriormente, se percebe se um sistema apresenta desvios negativos ou positivos à idealidade, quando determinado experimentalmente.

Rearranjando a equação 3.2 em ordem a γ , obtém-se a Equação 3.3:

$$\gamma_i = \frac{e^{\frac{\Delta_m H}{R} \left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T} \right)}}{x_i} \quad (3.3)$$

A partir desta equação, é possível calcular o coeficiente de atividade experimental e assim quantificar o desvio à idealidade dos componentes do sistema.

É importante realçar que para calcular a curva ideal e o coeficiente de atividade experimental são necessárias as propriedades de fusão dos diferentes compostos estudados neste trabalho, propriedades essas que se encontram reportadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Temperatura e entalpia de fusão das substâncias estudadas neste trabalho, necessárias à utilização dos modelos de equilíbrio sólido-líquido, juntamente com a respetiva referência.

Substância	T_m/K	$\Delta_m H/kJ/mol$	Referência
Timol	323.5	19.65	27
Mentol	315.7	12.89	27
Tetradecanol	311.1	45.81	27
Hexadecanol	322.9	60.96	27
Octadecanol	331.34	65.35	27
Clorotimol	336.15		
Imidazol	361.9	12.8	28
Adenina	646	34	29
Citosina	606	35	29
Guanina	862	58	29
Timina	596	33	29
Uracilo	610	37	29
[N _{1,1,1,10}]Br	516.15		
[N _{1,1,1,12}]Br	519.15		
[N _{1,1,1,14}]Br	520.65		
[N _{1,1,1,16}]Br	522.65		

3.2 COSMO-RS

Conforme explicado na secção anterior, o equilíbrio sólido-líquido dos sistemas eutéticos, por exemplo DES, é descrito pela Equação 3.2. Ora, a Equação 3.2 pode ser usada para prever o diagrama sólido-líquido de um sistema se for acoplada a um modelo termodinâmico capaz de prever os coeficientes de atividade de cada componente num sistema. O COSMO-RS (abreviatura de **C**onductor like **S**creening **M**odel for **R**eal **S**olvents) é um modelo baseado em termodinâmica estatística que utiliza uma descrição quântica das moléculas de um sistema líquido para prever o seu potencial químico e, portanto, o seu coeficiente de atividade. Dado o sucesso do COSMO-RS em descrever o equilíbrio sólido-líquido de DES recentemente reportado na literatura, este modelo foi utilizado neste trabalho

para prever os coeficientes de atividade teóricos dos componentes dos DES estudados, de modo a perceber que sistemas apresentavam desvios negativos à idealidade, para, posteriormente, na parte experimental, medir as respetivas temperaturas de fusão e desenhar os diagramas de fase resultantes.

Para se utilizar o modelo COSMO-RS é necessário primeiro otimizar a geometria de cada molécula e obter a sua distribuição de polaridade (*superfície sigma*). Para isso, neste trabalho utilizou-se o *template* COSMO-BP-TZVP do software TmoleX,³⁰ que recorre a um conjunto base TZVP, uma DFT com o funcional BP86 e o modelo de solvatação COSMO com permitividade infinita, para otimizar as moléculas. O modelo COSMO-RS foi utilizado através da sua implementação no software COSMOtherm com a parametrização BP_TZVP_19.³¹

A superfície de polaridade (*superfície sigma*), base do modelo COSMO-RS, pode ser entendida como uma distribuição de carga à superfície da molécula. Assim sendo, as zonas onde se observam cores quentes (vermelho, laranja e amarelo) são zonas em que a molécula é melhor aceitadora de protões, atingindo o máximo na cor vermelha, enquanto que as zonas onde se observam cores frias (azul, violeta) são zonas em que a molécula é melhor dadora de protões, com o máximo na cor violeta. Este tipo de superfície é exemplificada para o caso do timol na Figura 3.2.

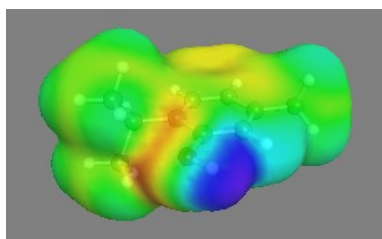


Figura 3.1. *Superfície sigma do timol, evidenciando as zonas com polaridade negativa (cores quentes), as zonas com polaridade positiva (cores frias), e as zonas apolares da molécula (cor verde).*

Como visto anteriormente, a formação de verdadeiros DES necessita da existência de fortes interações na mistura líquida, o que significa que os precursores necessitam de ter zonas de polaridade positiva e negativa elevadas. Deste modo, a metodologia da superfície sigma utilizada pelo COSMO-RS é uma forma intuitiva de perceber se uma substância é boa aceitadora ou dadora de pontes de hidrogénio e em que zona da molécula é mais provável que isso aconteça.

Capítulo 4

Liquefação de Álcoois Gordos

4.1 Álcoois Gordos

Conforme explicado na introdução deste trabalho, o objetivo deste trabalho é estudar a liquefação de álcoois gordos através da sua mistura com timol ou mentol (Figura 4.1), com vista à formação de solventes eutéticos profundos do tipo V. Os álcoois gordos são, por definição, álcoois orgânicos com pelo menos 8 átomos de carbono na sua cadeia alquílica principal. Por serem sólidos à temperatura ambiente, os álcoois gordos são uma boa molécula modelo para estudar as interações entre o timol ou o mentol e o grupo álcool, presente em imensos compostos orgânicos. Os álcoois gordos escolhidos para este trabalho foram o tetradecanol ($C_{14}H_{30}O$), o hexadecanol ($C_{16}H_{34}O$) e o octadecanol ($C_{18}H_{38}O$).

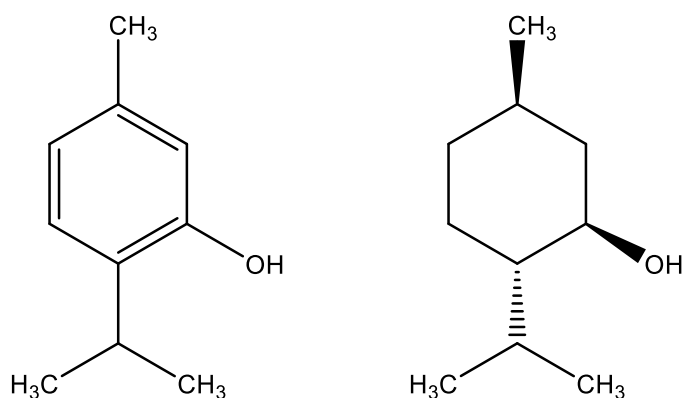


Figura 4.1. Estrutura química do timol (esquerda) e do mentol (direita).

4.2 Diagramas de Fase

Os primeiros sistemas realizados foram com o timol e o mentol e três diferentes álcoois (octadecanol, hexadecanol e tetradecanol). Os diagramas sólido-líquido obtidos são mostrados na Figura 4.2, juntamente com os coeficientes de atividade dos seus componentes.

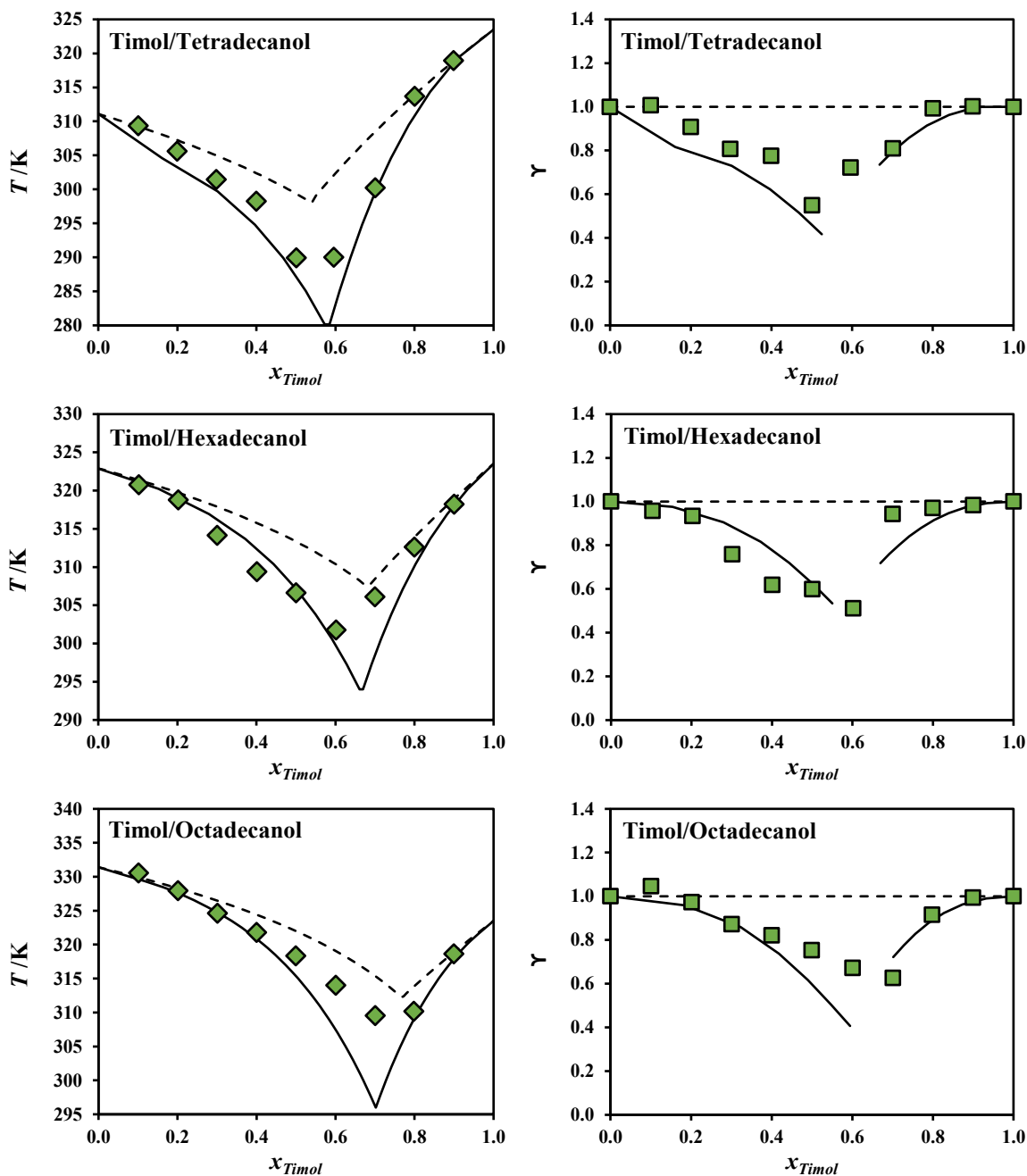


Figura 4.2. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (◆) e respectivos coeficientes de atividade experimentais (■) dos sistemas timol/tetradecanol, timol/hexadecanol e timol/octadecanol, juntamente com as previsões utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).

Por comparação dos pontos experimentais com as curvas ideais, a Figura 4.2 demonstra que o timol é capaz de induzir desvios negativos à idealidade nos álcoois estudados. Isto resulta em temperaturas de fusão experimentais inferiores às previstas considerando a fase líquida ideal, pelo que estes sistemas podem ser considerados solventes eutéticos profundos. Notar que o sistema timol/tetradecanol é líquido à temperatura ambiente para composições em

timol entre 0.4 e 0.7. Relativamente ao COSMO-RS, a Figura 4.2 demonstra a aplicabilidade deste modelo preditivo. O modelo foi capaz de prever satisfatoriamente o equilíbrio sólido-líquido dos sistemas timol/tetradecanol e timol/hexadecanol. No caso do sistema timol/octadecanol, o modelo é capaz de descrever corretamente a curva de equilíbrio do timol, mas sobrestima os desvios negativos à idealidade do octadecanol, o que resulta numa depressão de temperatura de fusão superior à observada experimentalmente.

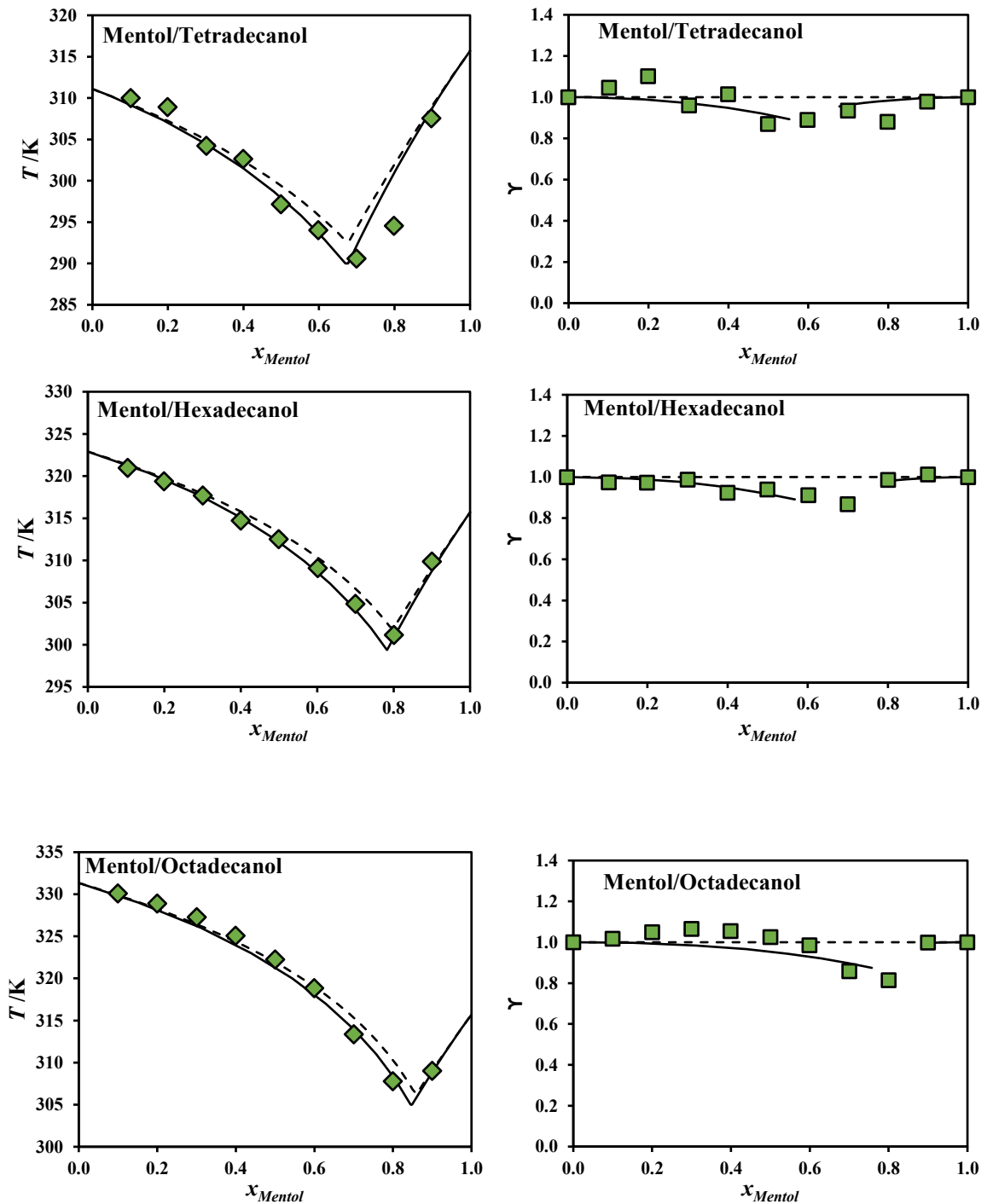


Figura 4.3. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (◆) e respectivos coeficientes de atividade experimentais (■) dos sistemas mentol/tetradecanol, mentol/hexadecanol e mentol/octadecanol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).

Ao contrário dos sistemas reportados na Figura 4.2, os sistemas à base de mentol reportados na Figura 4.3 podem ser considerados termodinamicamente ideais. Isto porque os pontos de equilíbrio experimentais coincidem com as curvas de equilíbrio calculadas assumindo o modelo ideal. Assim, muito embora o sistema mentol/tetradecanol seja líquido à temperatura ambiente, de forma semelhante ao sistema timol/tetradecanol, não pode ser considerado um solvente eutético profundo porque possui um comportamento termodinamicamente ideal, ao contrário do sistema timol/tetradecanol, que possuía desvios negativos à idealidade. Aqui o COSMO-RS foi capaz de prever com grande exatidão os diagramas de equilíbrio sólido-líquido dos três diagramas estudados.

4.3 Aromaticidade do Timol

Muito embora o timol e o mentol sejam compostos estruturalmente semelhantes (Figura 4.1), é curioso verificar que o timol é capaz de gerar desvios negativos à idealidade quando misturado com álcoois gordos (Figura 4.2), ao passo que o mentol gera apenas sistemas termodinamicamente ideais (Figura 4.3). Como a presença de desvios negativos à idealidade num sistema indica a existência de interações entre os seus componentes mais fortes que as interações dos componentes puros consigo mesmos, os resultados das Figuras 4.2 e 4.3 demonstram que o timol é um melhor dador de pontes de hidrogénio que o mentol. Esta diferença nos diagramas obtidos nos sistemas com o timol e com o mentol é explicada pelo facto do grupo OH presente no timol estar ligado a um anel aromático (Figura 4.4).²⁴ O grupo OH é um bom dador e aceitador de pontes de hidrogénio, mas a sua presença no anel aromático no timol, faz com que existam efeitos de ressonância que lhe retiram carga.²⁴ Com isto, o grupo OH do timol fica mais positivo, o que o torna um melhor dador de pontes de hidrogénio, mas em sentido inverso, pior aceitador. Isto faz com que o timol consiga estabelecer pontes de hidrogénio anormalmente fortes, quando combinado com um composto com um grupo OH normal, algo que é positivo para os dois compostos, levando assim a desvios negativos à idealidade. Em sentido contrário, o mentol, como não possui anel aromático, não sofre estes efeitos de ressonância, conseguindo assim estabelecer boas pontes de hidrogénio entre si, o que faz com que quando combinado com um grupo OH de

um álcool como o dos representados acima, não existam grandes desvios à idealidade, visto que as interações entre os dois compostos são praticamente idênticas às presentes nos compostos puros.

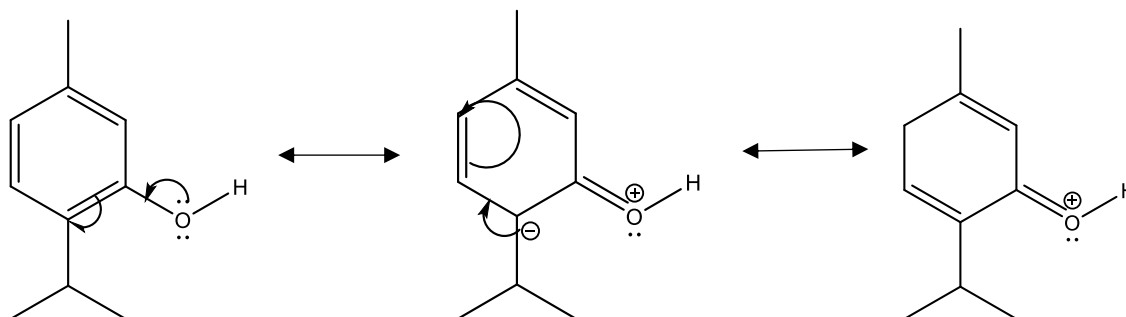


Figura 4.4. Estruturas de ressonância do timol. Adaptado de Abranches et al.²⁴

Esta diferença de polaridade existente entre o timol e o mentol é explicada pela química quântica, daí o COSMO-RS ser capaz de prever tão bem os sistemas apresentados nas Figuras 4.2 e 4.3. Para provar este facto, encontram-se abaixo, nas Figuras 4.5 e 4.6, as superfícies sigma do timol e do mentol, onde se comprova que o timol é um ótimo dador de pontes de hidrogénio (presença da cor violeta na zona do grupo OH), mas um péssimo aceitador, enquanto que o mentol é simultaneamente um bom dador e aceitador de pontes de hidrogénio (comprovado pela presença das cores vermelha e violeta na zona do grupo OH).

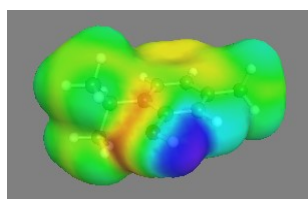


Figura 4.5. Superfície sigma do timol

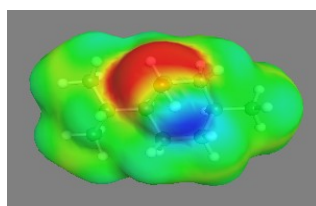


Figura 4.6. Superfície sigma do mentol

Capítulo 5

Liquefação de Compostos Aromáticos Azotados

5.1 Imidazol

Com base na compreensão das interações intermoleculares estabelecidas entre o timol e os álcoois, procura-se neste capítulo desenhar solventes eutéticos profundos à base de compostos aromáticos azotados, nomeadamente à base de imidazol. Estes compostos são particularmente interessantes porque são, normalmente, excelentes aceitadores de pontes de hidrogénio devido ao par de eletrões não-ligantes do nitrogénio. A estrutura química do imidazol juntamente com a sua superfície de polaridade encontram-se representadas na Figura 5.1.

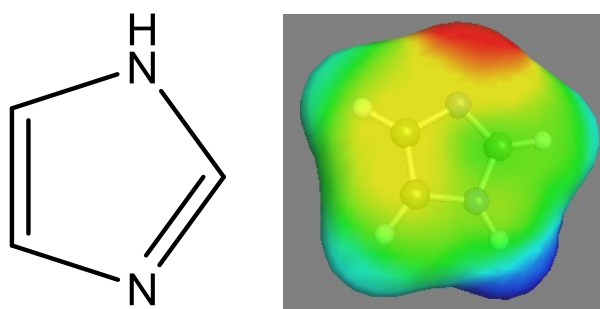


Figura 5.1. Estrutura química do imidazol (esquerda) e respetivo perfil sigma (direita).

O imidazol é um composto orgânico de fórmula $C_3H_4N_2$. Pode ainda denominar-se imidazol a classe de compostos com estrutura de anel aromático similar, mas com outros grupos substituintes. O anel imidazol está presente em diversos compostos, tais como a histidina, um aminoácido que está presente em muitas proteínas do corpo humano; o nitroimidazol, que está presente nos antibióticos; o clotrimazol e o fluconazol, que são usados no tratamento de infeções fúngicas, entre outros. Deste modo, compreender as interações intermoleculares do anel imidazol permite também compreender as interações destes outros compostos e a capacidade que o timol terá em liquefazê-los através da formação de solventes eutéticos profundos do tipo V.

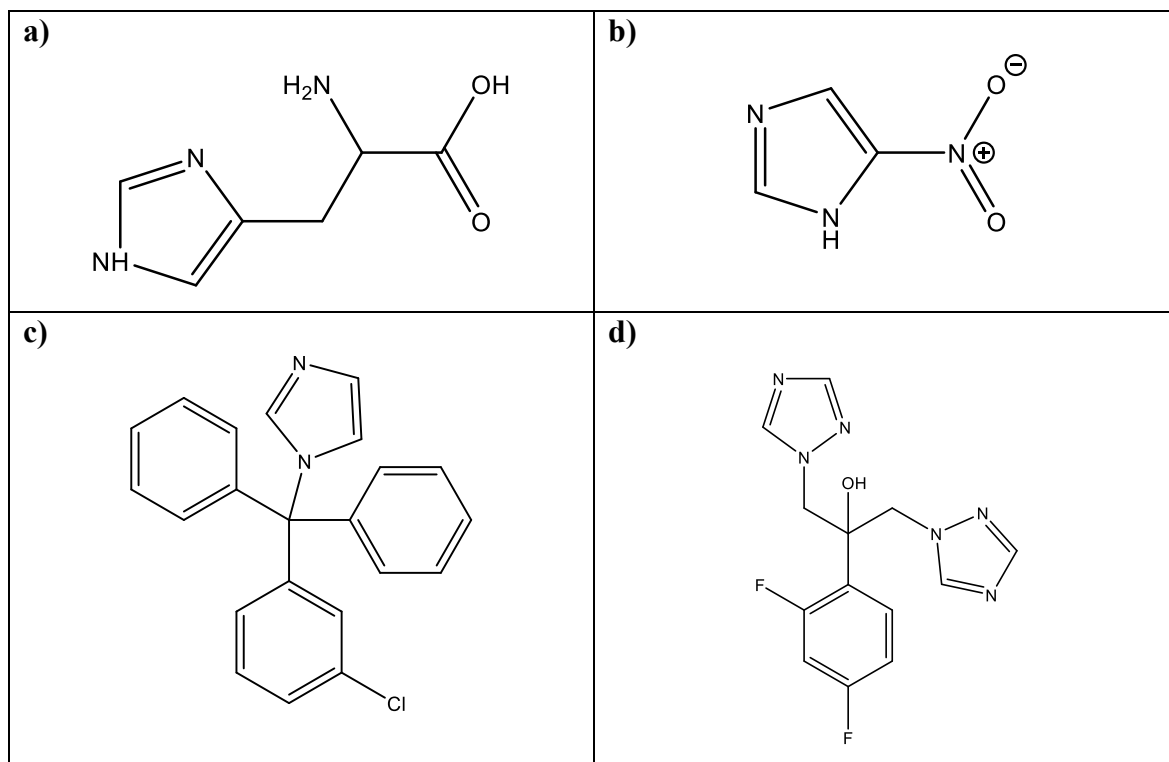


Figura 5.2. Estruturas químicas de a) histidina, b) nitroimidazol, c) clotrimazol e d) fluconazol, evidenciando o seu esqueleto à base de imidazol.

O imidazol é uma molécula anfifílica, ou seja, é simultaneamente um bom aceitador e um bom dador de pontes de hidrogénio. Para além disso, esta molécula apresenta efeitos de ressonância que tornam o seu protão mais ácido e o seu nitrogénio aprótico mais básico. Deste modo, é expectável que o imidazol estabeleça fortes pontes de hidrogénio consigo mesmo, complicando a formação de solventes eutécticos profundos à base deste composto. No entanto, é possível que o timol, excelente dador de pontes de hidrogénio conforme verificado na secção anterior, seja capaz de estabelecer pontes de hidrogénio com o imidazol ainda mais fortes. Assim, inicia-se esta secção com a análise do sistema timol/imidazol, cujo diagrama de fases sólido-líquido foi medido neste trabalho. Estes resultados, juntamente com as previsões do modelo ideal e do COSMO-RS, encontram-se reportados na Figura 5.3.

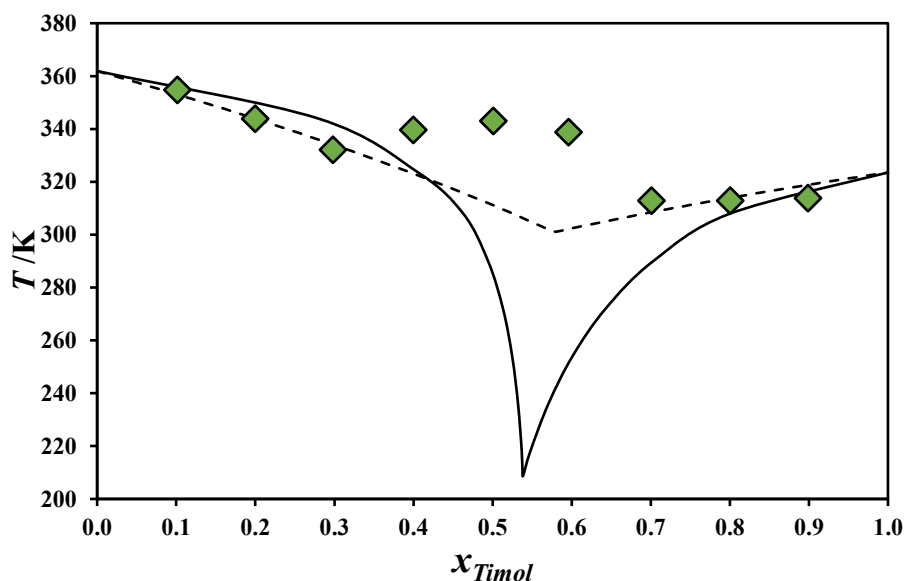


Figura 5.3. Diagrama experimental de equilíbrio sólido-líquido (\blacklozenge) do sistema timol/imidazol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—).

Os resultados do COSMO-RS representados na Figura 5.3 confirmam, em parte, a hipótese levantada no parágrafo anterior. Para elevada concentração de imidazol, este apresenta ligeiros desvios positivos à idealidade, fruto da sua forte interação consigo mesmo. Ou seja, a introdução do timol no imidazol interfere com a rede de pontes de hidrogénio deste composto, o que é desfavorável. Este resultado computacional sugere que o protão ácido do imidazol pode ser um melhor dador de pontes de hidrogénio que o protão do grupo hidroxilo do timol. Fora da zona de concentração elevada de imidazol, o COSMO-RS prevê que o sistema possua elevadíssimos desvios negativos à idealidade, nomeadamente acentuados para valores de fração molar do timol entre 0.4 e 0.6. Ou seja, o COSMO-RS prevê um potencial enorme para a preparação de solventes eutéticos profundos a partir deste sistema.

Embora os resultados preditivos do COSMO-RS fossem promissores para o sistema timol/imidazol, não foi possível obter os coeficientes de atividade do sistema a partir do seu diagrama de fases sólido-líquido. Conforme se observa na Figura 5.3, o diagrama sólido-líquido do sistema apresenta dois pontos eutéticos, ou seja, as interações entre os dois compostos são tão fortes que promovem a formação de um co-cristal. Quando um diagrama sólido-líquido apresenta dois pontos eutéticos, a zona de composições molares entre estes corresponde ao co-cristal.

No seguimento do trabalho experimental com o imidazol, mediu-se o diagrama sólido-líquido deste com o clorotimol (Figura 5.4). Neste sistema, como não é conhecida a entalpia de fusão do clorotimol, na parte correspondente a este foi utilizada a entalpia de fusão do timol, quer para a previsão no COSMO-RS, quer para o desenho da curva ideal.

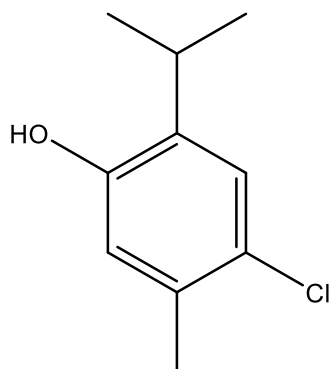


Figura 5.4. Estrutura química do clorotimol, composto semelhante ao timol.

Como o timol é um bom dador de pontes de hidrogénio, o clorotimol foi escolhido para se perceber de que modo o cloro influencia o sistema. O cloro presente retira mais carga ao grupo OH do timol, fazendo com que este se torne ainda um melhor dador de pontes de hidrogénio. Isto é visível na diferença entre perfis sigma de ambos os compostos, apresentados na Figura 5.5.

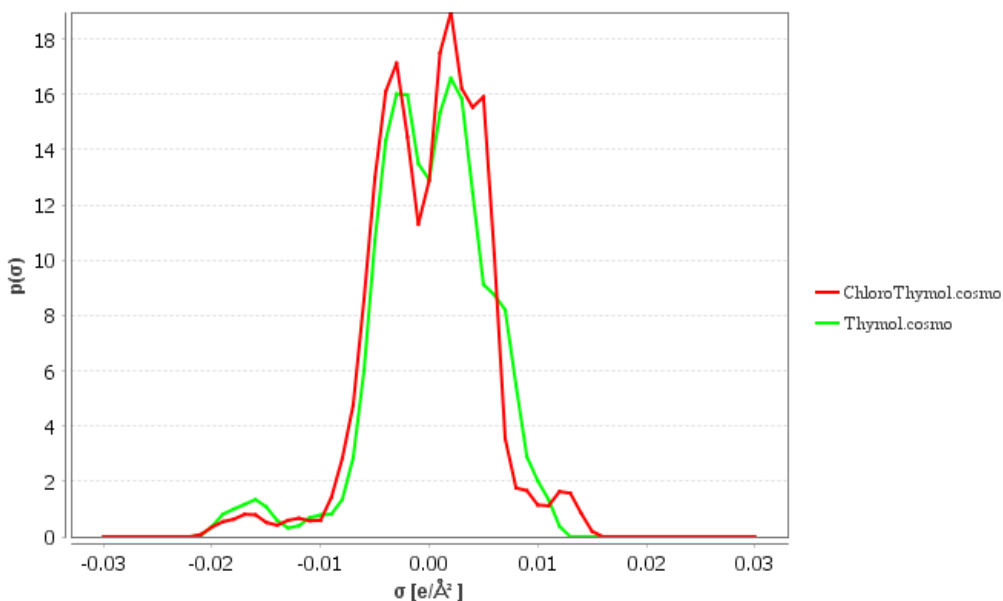


Figura 5.5. Perfis Sigma do Timol e do Clorotimol

Tal como no sistema timol/imidazol, no sistema clorotimol/imidazol também se verifica que existem dois pontos eutéticos e, conseqüentemente, o aparecimento de um co-cristal, conforme se verifica na Figura 5.6.

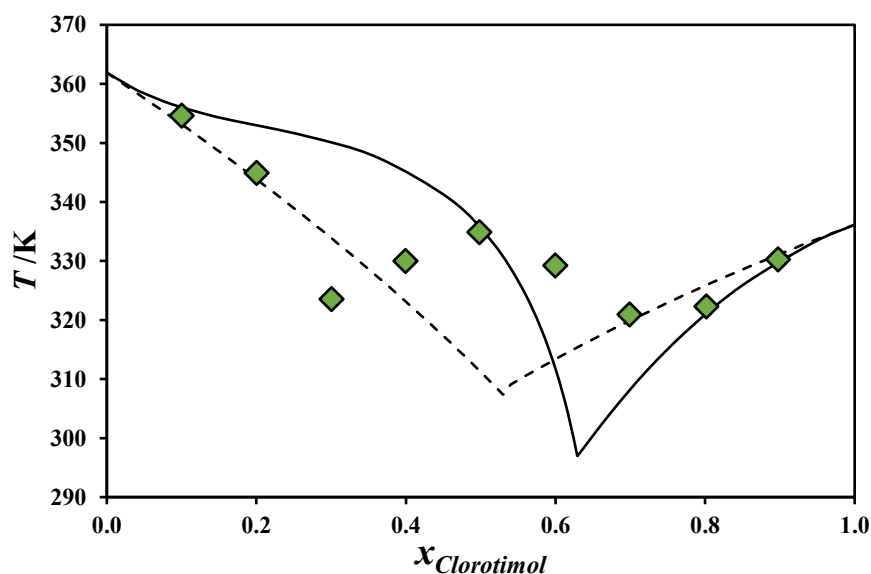


Figura 5.6. Diagrama experimental de equilíbrio sólido-líquido (◆) do sistema clorotimol/imidazol, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- -) e utilizando o COSMO-RS (—).

5.2 Purinas

As purinas são bases azotadas constituídas por um anel pirimidínico, fundido a um anel imidazólico. Dentro deste grupo de compostos, destacam-se a adenina e a guanina, que estão presentes no nosso ADN (ácido desoxirribonucleico) e no qual formam pontes de hidrogénio com as pirimidinas timina e citosina, respetivamente. Neste grupo de bases azotadas que fazem parte da constituição do nosso corpo, existe ainda o uracilo, que está presente no ARN (ácido ribonucleico), em detrimento da timina.

Como visto nas secções de resultados apresentadas anteriormente, o software COSMO-RS tem apresentado boas previsões nos sistemas estudados. Assim sendo, vai ser utilizado para

prever os diagramas sólido-líquido nestes sistemas com as diferentes bases azotadas, de modo a verificar se existe algum que apresente desvios negativos à idealidade.

A figura 5.7 mostra as curvas obtidas para os diferentes sistemas realizados.

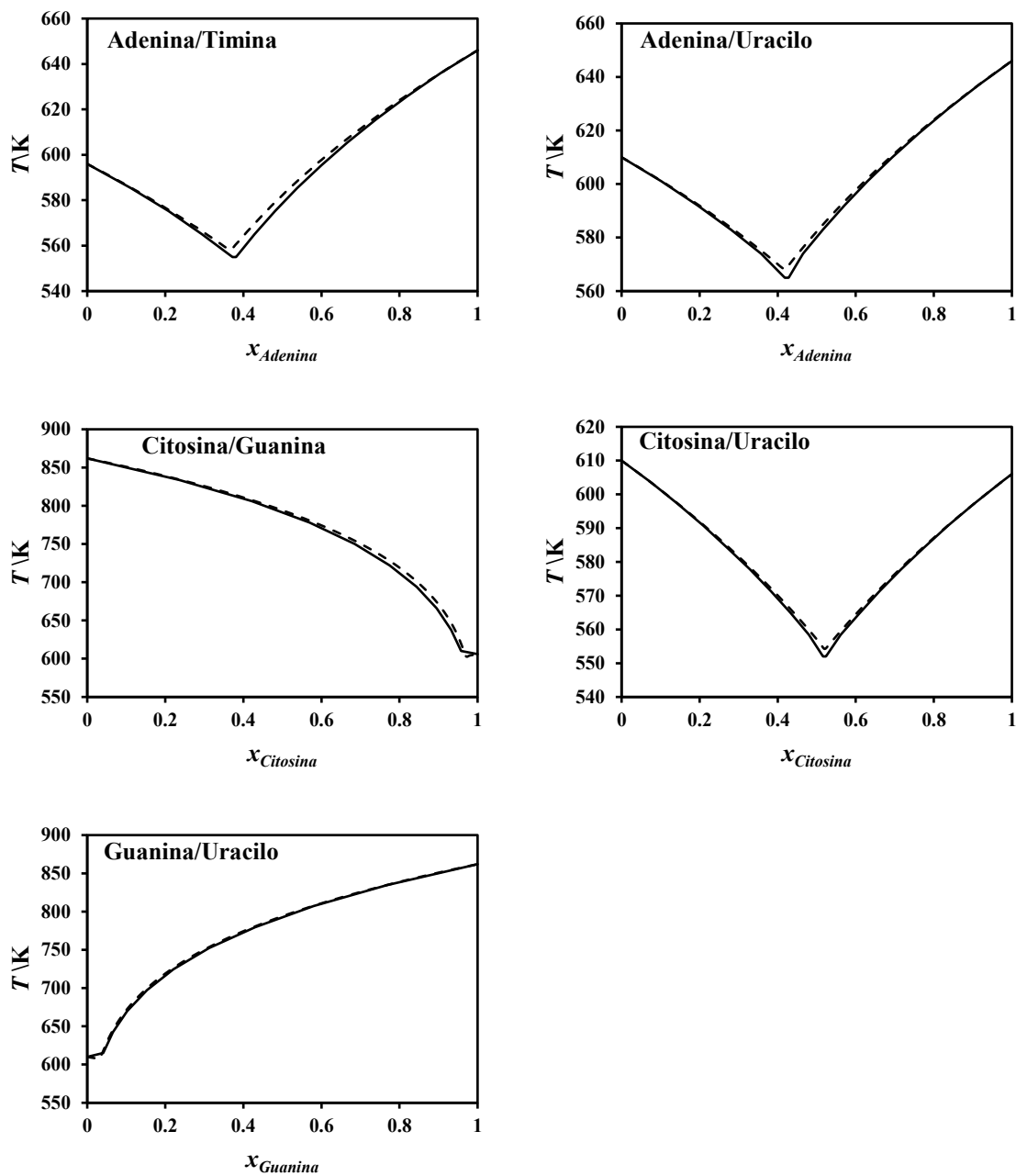


Figura 5.7. Diagramas previstos utilizando o modelo ideal (- - -) e utilizando o COSMO-RS (—) para os sistemas adenina/timina, adenina/uracilo, citosina/guanina, citosina/uracilo e guanina/uracilo

Neste estudo realizado com as bases azotadas presentes no nosso ADN e ARN, e tendo em conta que o objetivo principal é a obtenção de novos DES, fez-se um estudo prévio no COSMO-RS para saber quais os sistemas que apresentavam desvios negativos à idealidade, estando presentes acima os diagramas em que isso se verificou. Como se pode perceber, apesar destes sistemas não terem sido realizados experimentalmente, os desvios existentes, embora sejam negativos, não são suficientemente elevados para haver a formação de DES. As interações entre as diferentes bases azotadas presentes em cada sistema binário são praticamente idênticas às presentes nas bases azotadas puras.

Capítulo 6

Solventes Eutéticos Profundos Baseados em Surfactantes

6.1 Surfactantes

Os surfactantes, que também podem ser chamados tensoativos, são substâncias que apresentam um comportamento anfifílico, ou seja, tanto interagem com substâncias polares como com substâncias apolares.^{32,33} Isto deve-se ao facto de possuírem uma parte hidrofóbica e uma parte hidrofílica.

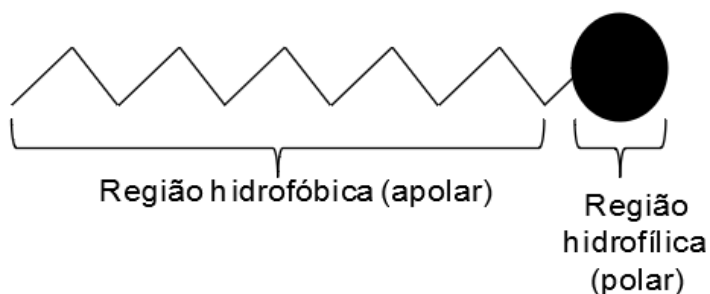


Figura 6.1. Representação esquemática de uma molécula surfactante, evidenciando a região hidrofóbica (vulgo cauda apolar) e a região hidrofílica (vulgo cabeça polar). Adaptado de Shao et al.³⁴

Os surfactantes podem ser divididos em várias categorias: catiónicos, aniónicos, não iónicos e anfotéricos. Os catiónicos são tensoativos que, ao ionizarem-se em solução aquosa, formam catiões. Em sentido inverso, os aniónicos, ao ionizarem-se em solução aquosa, formam aniões. Os não-iónicos são surfactantes que não possuem carga, logo não se ionizam em solução aquosa. Os anfotéricos possuem um grupo carboxilo e um grupo de amónio quaternário, podendo assim apresentar um comportamento catiónico ou aniónico, dependendo do pH do meio onde se encontram.

Abaixo, estão presentes os diagramas obtidos dos sistemas realizados com os surfactantes brometo de deciltrimetilamónio ($[N_{1,1,1,10}]Br$), brometo de dodeciltrimetilamónio ($[N_{1,1,1,12}]Br$), brometo de tetradeciltrimetilamónio ($[N_{1,1,1,14}]Br$) e brometo de hexadeciltrimetilamónio ($[N_{1,1,1,16}]Br$) (**Figura 6.2.**).

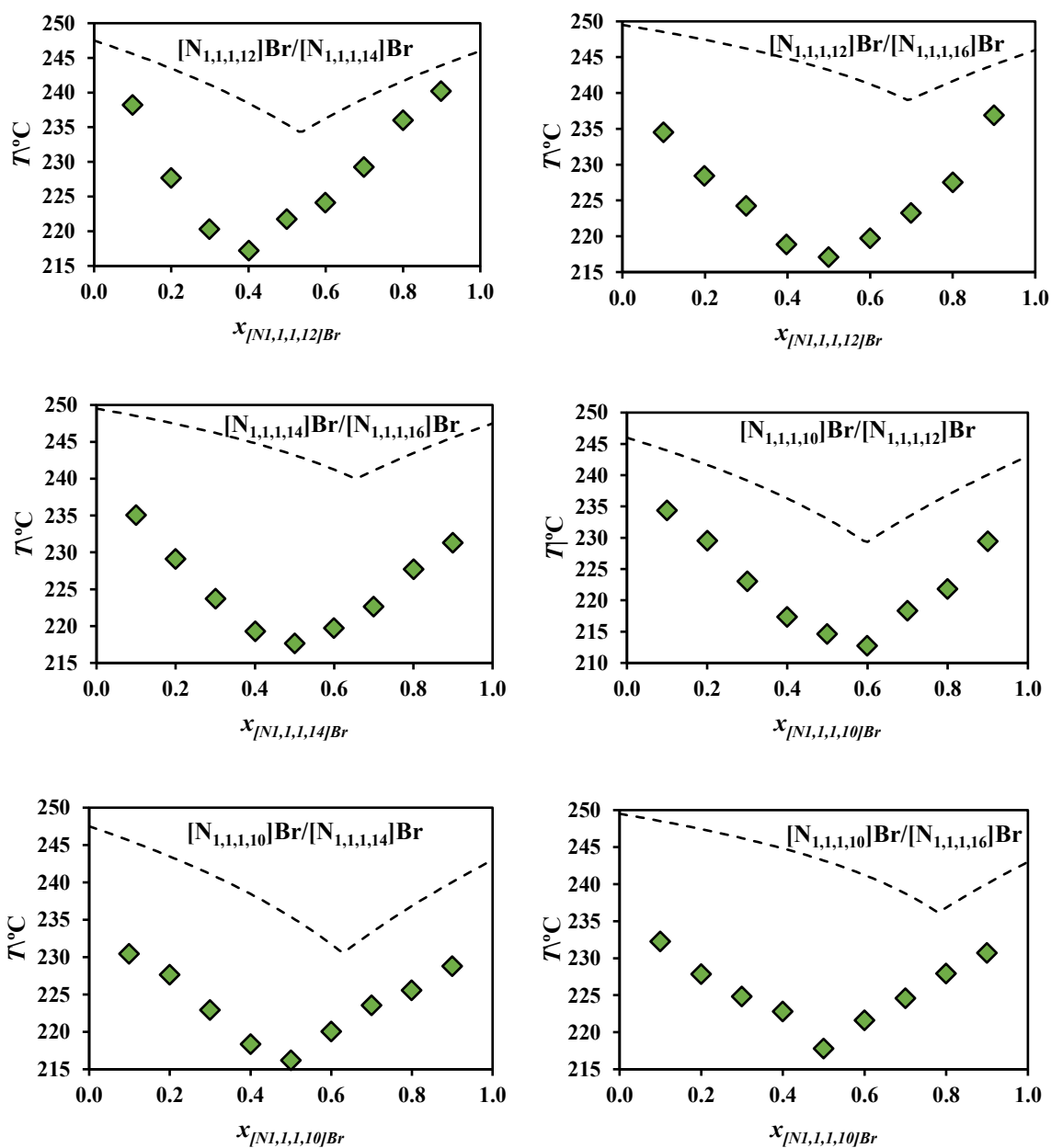


Figura 6.2. Diagramas experimentais de equilíbrio sólido-líquido (\blacklozenge) dos sistemas $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,10}]Br/[N_{1,1,1,16}]Br$, juntamente com os diagramas previstos utilizando o modelo ideal (---)

Tabela 6.1. Entalpias de fusão dos surfactantes para os sistemas $[N_{1,1,1,12}]Br / [N_{1,1,1,14}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$

ΔH (J/mol)	$[N_{1,1,1,10}]Br$	$[N_{1,1,1,12}]Br$	$[N_{1,1,1,14}]Br$	$[N_{1,1,1,16}]Br$
$[N_{1,1,1,10}]Br$	-	10392	20785	20785
$[N_{1,1,1,12}]Br$	41570	-	13856	20785
$[N_{1,1,1,14}]Br$	41570	27713	-	13856
$[N_{1,1,1,16}]Br$	83140	41570	41570	-

Tabela 6.2. Média e desvio padrão das entalpias de fusão dos surfactantes $[N_{1,1,1,10}]Br$, $[N_{1,1,1,12}]Br$, $[N_{1,1,1,14}]Br$ e $[N_{1,1,1,16}]Br$

	$[N_{1,1,1,10}]Br$	$[N_{1,1,1,12}]Br$	$[N_{1,1,1,14}]Br$	$[N_{1,1,1,16}]Br$
Média	17321	25404	27713	55427
Desvio Padrão	6000	14422	13857	24000

Nestes sistemas realizados com os surfactantes, eram apenas conhecidas as temperaturas de fusão dos mesmos, não se sabendo os valores relativos às entalpias de fusão. Assim sendo, as entalpias de fusão dos diferentes surfactantes foram estimadas a partir da linearização da reta do gráfico de $\frac{1}{T}$ em função de $\ln(x)$, na qual o declive corresponde a $\frac{R}{\Delta H}$, onde R é constante dos gases ideais. Este método não é muito preciso, podendo levar ao aparecimento de erros no desenho da curva ideal. Para trabalhos futuros, estes valores desconhecidos das entalpias de fusão devem ser determinados através dum método fiável, evitando assim o possível aparecimento de erros associados.

Como se observa, os diagramas obtidos apresentam acentuados desvios negativos à idealidade, mas visto que as entalpias de fusão utilizadas não foram as corretas, não se pode tomar conclusões sobre a formação de novos DES a partir destes sistemas.

Capítulo 7

Conclusões

O desenho de novos DES é uma medida importante no que diz respeito ao desenvolvimento de solventes alternativos. Assim sendo, o trabalho realizado teve esse desenho de novos DES como objetivo principal.

Um dos compostos com melhores propriedades para a formação de novos DES é o timol. A partir do estudo realizado com álcoois gordos (tetradecanol, hexadecanol e octadecanol), percebeu-se que os diagramas obtidos apresentavam desvios à idealidade acentuados, principal característica dos sistemas que originam DES. Em sentido contrário, o mentol, que apresenta uma estrutura bastante semelhante ao timol, excetuando o anel aromático, não liquefaz significativamente os álcoois gordos, originando assim sistemas em que os diagramas obtidos são praticamente ideais.

Como o timol é um bom doador de pontes de hidrogénio, efetuou-se o diagrama deste com o imidazol, um bom aceitador de pontes de hidrogénio. Concluiu-se que neste sistema, as interações entre os dois compostos são tão fortes, que ocorre a formação de um co-cristal. Este facto é provado pela existência de dois pontos eutéticos no diagrama resultante. Também no sistema clorotimol/imidazol, se verificou a existência de dois pontos eutéticos no diagrama e a consequente formação de um co-cristal.

No trabalho realizado com as purinas, os resultados não foram favoráveis no que concerna à formação de novos DES. Os diagramas obtidos para os diferentes sistemas mostraram que estes apresentavam pequenos desvios à idealidade ou eram praticamente ideais.

No estudo feito com os surfactantes, os sistemas apresentaram desvios negativos à idealidade, mas como as entalpias de fusão utilizadas não foram as corretas, não é possível tomar conclusões acerca da formação de novos DES a partir destes sistemas. Para isso, as entalpias devem ser determinadas a partir de um método fidedigno e aí sim, podem ser tiradas as conclusões certas acerca dos sistemas realizados com os surfactantes.

Referências

1. Anastas P, Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem Soc Rev.* 2010;39(1):301-312. doi:10.1039/B918763B.
2. Green Chemistry By Paul T. Anastas and John C. Warner. Oxford University Press: Oxford. 2000. Paperback. 135 pp. {£}14.99. ISBN 0-19-850698-9. *Org Process Res & Dev.* 2000;4(5):437-438. doi:10.1021/op000054t.
3. Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem Rev.* 2014;114(21):11060-11082. doi:10.1021/cr300162p.
4. Shishov A, Bulatov A, Locatelli M, Carradori S, Andruch V. Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. *Microchem J.* 2017;135:33-38. doi:10.1016/j.microc.2017.07.015.
5. Zhao H, Baker GA. Ionic liquids and deep eutectic solvents for biodiesel synthesis: a review. *J Chem Technol Biotechnol.* 2013;88(1):3-12. doi:10.1002/jctb.3935.
6. Zainal-Abidin MH, Hayyan M, Hayyan A, Jayakumar NS. New horizons in the extraction of bioactive compounds using deep eutectic solvents: A review. *Anal Chim Acta.* 2017;979:1-23. doi:10.1016/j.aca.2017.05.012.
7. Zdanowicz M, Wilpiszewska K, Szychaj T. Deep eutectic solvents for polysaccharides processing. A review. *Carbohydr Polym.* 2018;200:361-380. doi:10.1016/j.carbpol.2018.07.078.
8. Forsyth SA, Pringle JM, MacFarlane DR. Ionic Liquids—An Overview. *Aust J Chem.* 2004;57(2):113. doi:10.1071/CH03231.
9. Rogers RD. CHEMISTRY: Ionic Liquids--Solvents of the Future? *Science (80-).* 2003;302(5646):792-793. doi:10.1126/science.1090313.
10. Marsh K., Boxall J., Lichtenthaler R. Room temperature ionic liquids and their mixtures—a review. *Fluid Phase Equilib.* 2004;219(1):93-98. doi:10.1016/j.fluid.2004.02.003.
11. Vekariya RL. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. *J Mol Liq.* 2017;227:44-60. doi:10.1016/j.molliq.2016.11.123.
12. Swatloski RP, Spear SK, Holbrey JD, Rogers RD. Dissolution of Cellulose with Ionic

- Liquids. *J Am Chem Soc.* 2002;124(18):4974-4975. doi:10.1021/ja025790m.
13. Sihvonen M. Advances in supercritical carbon dioxide technologies. *Trends Food Sci & Technol.* 1999;10(6-7):217-222. doi:10.1016/S0924-2244(99)00049-7.
 14. Subramaniam B, Rajewski RA, Snavely K. Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide. *J Pharm Sci.* 1997;86(8):885-890. doi:10.1021/js9700661.
 15. Leitner W. Supercritical Carbon Dioxide as a Green Reaction Medium for Catalysis. *Acc Chem Res.* 2002;35(9):746-756. doi:10.1021/ar010070q.
 16. Weingärtner H, Franck EU. Supercritical Water as a Solvent. *Angew Chemie Int Ed.* 2005;44(18):2672-2692. doi:10.1002/anie.200462468.
 17. Martins MAR, Pinho SP, Coutinho JAP. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *J Solution Chem.* 2019;48(7):962-982. doi:10.1007/s10953-018-0793-1.
 18. Abbott AP, Capper G, Davies DL, Rasheed RK, Tambyrajah V. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures Electronic supplementary information (ESI) available: spectroscopic data. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b2/b210714g/>. *Chem Commun.* 2003;(1):70-71. doi:10.1039/b210714g.
 19. Fernandez L, Silva LP, Martins MAR, et al. Indirect assessment of the fusion properties of choline chloride from solid-liquid equilibria data. *Fluid Phase Equilib.* 2017;448:9-14. doi:10.1016/j.fluid.2017.03.015.
 20. Radošević K, Cvjetko Bubalo M, Gaurina Srček V, Grgas D, Landeka Dragičević T, Radojčić Redovniković I. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2015;112:46-53. doi:10.1016/j.ecoenv.2014.09.034.
 21. Hayyan M, Hashim MA, Hayyan A, et al. Are deep eutectic solvents benign or toxic? *Chemosphere.* 2013;90(7):2193-2195. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.11.004.

22. Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *J Am Chem Soc.* 2004;126(29):9142-9147. doi:10.1021/ja048266j.
23. Abranches DO, Silva LP, Martins MAR, Fernandez L, Pinho SP, Coutinho JAP. Can cholinium chloride form eutectic solvents with organic chloride-based salts? *Fluid Phase Equilib.* 2019;493:120-126. doi:10.1016/j.fluid.2019.04.019.
24. Abranches DO, Martins MAR, Silva LP, Schaeffer N, Pinho SP, Coutinho JAP. Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chem Commun.* 2019;55(69):10253-10256. doi:10.1039/C9CC04846D.
25. Elliott JR, Lira CT. *Introductory Chemical Engineering Thermodynamics*. Prentice Hall; 1999.
26. Prausnitz, John Lichtenthaler R, de Azevedo EG. *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*. Pearson Educacion; 1998.
27. Abranches DO, Martins RO, Silva LP, Martins MAR, Pinho SP, Coutinho JAP. Liquefying Compounds by Forming Deep Eutectic Solvents: A Case Study for Organic Acids and Alcohols. *J Phys Chem B.* 2020;124(20):4174-4184. doi:10.1021/acs.jpcc.0c02386.
28. De Wit HGM, Offringa JCA, De Kruif CG, Van Miltenburg JC. Thermodynamic properties of molecular organic crystals containing nitrogen, oxygen and sulfur. III. Molar heat capacities measured by differential scanning calorimetry. *Thermochim Acta.* 1983;65(1):43-51. doi:10.1016/0040-6031(83)80006-9.
29. Abdelaziz A, Zaitsau DH, Kuratieva N V, Verevkin SP, Schick C. Melting of nucleobases. Getting the cutting edge of “Walden’s Rule.” *Phys Chem Chem Phys.* 2019;21(24):12787-12797. doi:10.1039/C9CP00716D.
30. TmoleX.
31. COSMO.
32. Rosen MJ, Kunjappu JT. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. Hoboken, NJ,

- USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012. doi:10.1002/9781118228920.
33. Porter MR. *Handbook of Surfactants*. Boston, MA: Springer US; 1991.
doi:10.1007/978-1-4757-1293-3.
 34. Shao J, Darkwa J, Kokogiannakis G. Review of phase change emulsions (PCMEs) and their applications in HVAC systems. *Energy Build.* 2015;94:200-217.
doi:10.1016/j.enbuild.2015.03.003.

Anexos

Tabela A1. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema timol/octadecanol*

x_{Timol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1013	57.4	57.3	57.5	57.40	330.55
0.2014	54.7	54.8	54.8	54.77	327.92
0.3012	51.5	51.5	51.4	51.47	324.62
0.4003	48.9	48.2	48.8	48.63	321.78
0.4993	45.5	45.2	44.8	45.17	318.32
0.6007	41.2	40.7	40.6	40.83	313.98
0.7008	37.0	36.0	36.2	36.40	309.55
0.7982	37.4	36.9	36.8	37.03	310.18
0.8996	45.6	45.3	45.5	45.47	318.62

Tabela A2. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema timol/hexadecanol*

x_{Timol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1029	47.7	47.5	47.6	47.60	320.75
0.2027	45.2	45.6	46.0	45.60	318.75
0.3012	41.0	40.6	41.3	40.97	314.12
0.4011	36.8	36.2	35.7	36.23	309.38
0.5005	33.0	34.1	33.3	33.47	306.62
0.6019	28.5	28.6	28.7	28.60	301.75
0.7001	33.0	33.1	32.7	32.93	306.08
0.7995	39.2	39.4	39.8	39.47	312.62
0.9002	44.8	44.8	45.6	45.07	318.22

Tabela A3. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema timol/tetradecanol*

x_{Timol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1001	36.0	36.3	36.4	36.23	309.38
0.2003	32.2	32.6	32.4	32.40	305.55
0.3005	28.0	28.3	28.4	28.23	301.38
0.3992	25.1	25.2	24.8	25.03	298.18
0.4994	16.8	16.9	16.6	16.77	289.92
0.5991	16.9	17.0	16.7	16.87	290.02
0.6999	27.0	27.1	27.1	27.07	300.22
0.8003	40.6	40.5	40.4	40.50	313.65
0.8998	45.9	45.8	45.7	45.80	318.95

Tabela A4. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema mentol/octadecanol*

x_{Mentol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1000	57.0	56.9	57.0	56.97	330.12
0.2001	55.9	55.6	55.8	55.77	328.92
0.3004	54.2	53.8	54.4	54.13	327.28
0.3995	51.9	51.9	52.0	51.93	325.08
0.5005	49.2	49.1	49.0	49.10	322.25
0.5995	46.0	45.4	45.7	45.70	318.85
0.7007	40.4	40.3	40.0	40.23	313.38
0.8001	34.5	34.4	35.0	34.63	307.78
0.9002	36.2	35.6	35.8	35.87	309.02

Tabela A5. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema mentol/hexadecanol*

x_{Mentol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1041	47.9	47.6	48.0	47.83	320.98
0.1994	46.3	46.2	46.2	46.23	319.38
0.3008	44.8	44.3	44.6	44.57	317.72
0.4002	41.7	41.2	41.8	41.57	314.72
0.4997	39.1	39.3	39.7	39.37	312.52
0.6016	36.2	35.7	36.0	35.97	309.12
0.7000	31.8	31.3	32.0	31.70	304.85
0.8007	28.2	27.9	28.0	28.03	301.18
0.9001	36.7	37.0	36.5	36.73	309.88

Tabela A6. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema mentol/tetradecanol*

x_{Mentol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1012	36.9	36.8	36.9	36.87	310.02
0.1995	35.9	35.7	35.7	35.77	308.92
0.3015	31.1	31.2	30.9	31.07	304.22
0.3994	29.6	29.4	29.5	29.50	302.65
0.4993	23.9	24.0	24.1	24.00	297.15
0.5984	20.9	21.0	20.8	20.90	294.05
0.6996	17.5	17.5	17.3	17.43	290.58
0.7984	21.5	21.4	21.3	21.40	294.55
0.8975	34.5	34.4	34.3	34.40	307.55

Tabela A7. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema timol/imidazol*

x_{Timol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1013	81.8	81.4	81.4	81.53	354.68
0.2000	70.6	71.0	70.4	70.67	343.82
0.2983	59.0	58.9	58.9	58.93	332.08
0.3997	66.3	66.5	66.7	66.50	339.65
0.5009	69.8	69.8	69.8	69.80	342.95
0.5961	65.5	65.7	65.6	65.60	338.75
0.7011	39.7	39.7	39.7	39.70	312.85
0.8006	40.1	39.4	39.5	39.67	312.82
0.8988	40.5	40.3	41.2	40.67	313.82

Tabela A8. *Temperaturas de fusão das amostras e média do sistema clorotimol/imidazol*

x_{Timol}	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash K$
0.1003	81.6	81.7	81.1	81.47	354.62
0.2002	72.0	73.2	70.2	71.80	344.95
0.3003	50.4	50.2	50.7	50.43	323.58
0.3993	56.8	56.7	57.1	56.87	330.02
0.4981	61.7	61.7	61.9	61.77	334.92
0.5994	56.1	56.4	55.9	56.13	329.28
0.6989	47.5	47.8	48.1	47.80	320.95
0.8015	49.2	48.9	49.4	49.17	322.32
0.8977	57.0	56.8	57.6	57.13	330.28

Tabela A9. *Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,12}]Br / [N_{1,1,1,14}]Br$*

$x_{[N_{1,1,1,12}]Br}$	$T_{f1}\backslash^{\circ}C$	$T_{f2}\backslash^{\circ}C$	$T_{f3}\backslash^{\circ}C$	$T_{fm}\backslash^{\circ}C$	Teor de água\%
0.0995	238.0	238.2	238.4	238.20	0.59
0.2000	227.6	227.7	227.7	227.67	0.71
0.2984	220.4	220.2	220.3	220.30	0.62
0.4005	217.4	217.2	217.0	217.20	0.49
0.4989	221.8	221.7	221.7	221.73	0.51
0.5992	224.2	223.8	224.3	224.10	0.45
0.6990	229.3	229.2	229.3	229.27	0.40
0.7999	236.0	236.2	235.8	236.00	0.38
0.8981	240.3	240.2	240.1	240.20	0.43

Tabela A10. Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,12}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$

$x_{[N_{1,1,1,12}]Br}$	$T_{f1} \text{ } ^\circ C$	$T_{f2} \text{ } ^\circ C$	$T_{f3} \text{ } ^\circ C$	$T_{fm} \text{ } ^\circ C$	Teor de água\%
0.0998	234.6	234.5	234.4	234.50	0.59
0.1986	228.5	228.6	228.2	228.43	0.71
0.3001	224.3	224.2	224.2	224.23	0.62
0.3981	218.9	218.8	218.9	218.87	0.49
0.4995	217.1	217.2	217.0	217.10	0.51
0.6000	219.8	219.6	219.8	219.73	0.45
0.6993	223.0	223.3	223.4	223.23	0.40
0.8009	227.4	227.3	227.9	227.53	0.38
0.9006	237.1	236.7	236.8	236.87	0.43

Tabela A11. Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,14}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$

$x_{[N_{1,1,1,14}]Br}$	$T_{f1} \text{ } ^\circ C$	$T_{f2} \text{ } ^\circ C$	$T_{f3} \text{ } ^\circ C$	$T_{fm} \text{ } ^\circ C$	Teor de água\%
0.1004	234.8	235.1	235.3	235.07	0.63
0.1996	228.6	229.4	229.3	229.10	0.65
0.3008	223.6	223.8	223.7	223.70	0.66
0.4008	219.4	219.3	219.1	219.27	0.92
0.5009	217.6	217.8	217.5	217.63	0.81
0.5998	219.6	219.8	219.7	219.70	0.60
0.6996	222.5	222.4	223.0	222.63	0.91
0.8006	227.6	227.7	227.8	227.70	0.67
0.8999	231.1	231.3	231.5	231.30	0.66

Tabela A12. Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,12}]Br$

$x_{[N_{1,1,1,10}]Br}$	$T_{f1} \text{ } ^\circ C$	$T_{f2} \text{ } ^\circ C$	$T_{f3} \text{ } ^\circ C$	$T_{fm} \text{ } ^\circ C$	Teor de água\%
0.1004	234.4	234.5	234.2	234.37	0.80
0.2006	229.5	229.4	229.6	229.50	1.02
0.3007	223.0	223.0	223.1	223.03	0.99
0.3997	217.1	217.4	217.5	217.33	1.07
0.4995	214.6	214.7	214.6	214.63	0.87
0.5996	212.8	212.9	212.5	212.73	1.18
0.7002	218.5	218.2	218.3	218.33	1.35
0.7997	221.6	222.0	221.8	221.80	0.97

0.9002	229.5	229.5	229.3	229.43	0.90
--------	-------	-------	-------	--------	------

Tabela A13. *Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,14}]Br$*

$x_{[N_{1,1,1,10}]Br}$	$T_{f1} \text{ } ^\circ C$	$T_{f2} \text{ } ^\circ C$	$T_{f3} \text{ } ^\circ C$	$T_{fm} \text{ } ^\circ C$	Teor de água\%
0.0993	230.4	230.4	230.5	230.43	0.93
0.1997	227.6	227.6	227.7	227.63	0.77
0.2997	222.9	222.8	223.0	222.90	1.29
0.4002	218.1	218.3	218.6	218.33	1.25
0.5000	216.2	216.1	216.2	216.17	0.88
0.5999	220.1	220.0	220.0	220.03	0.86
0.7005	223.7	223.5	223.4	223.53	0.72
0.7995	225.6	225.5	225.5	225.53	0.90
0.9000	228.8	228.7	228.9	228.80	0.75

Tabela A14. *Temperaturas de fusão das amostras e média e teores de água do sistema $[N_{1,1,1,10}]Br / [N_{1,1,1,16}]Br$*

$x_{[N_{1,1,1,10}]Br}$	$T_{f1} \text{ } ^\circ C$	$T_{f2} \text{ } ^\circ C$	$T_{f3} \text{ } ^\circ C$	$T_{fm} \text{ } ^\circ C$	Teor de água\%
0.0995	232.2	232.1	232.4	232.23	0.66
0.1998	227.6	227.7	228.2	227.83	0.93
0.2996	225.0	224.8	224.6	224.80	0.82
0.3998	222.9	222.7	222.8	222.80	0.87
0.5003	217.8	217.5	218.0	217.77	0.68
0.5999	221.3	221.5	222.0	221.60	1.30
0.7003	224.9	224.5	224.3	224.57	1.05
0.8001	228.1	227.7	227.9	227.90	0.76
0.9002	230.6	230.8	230.7	230.70	0.94