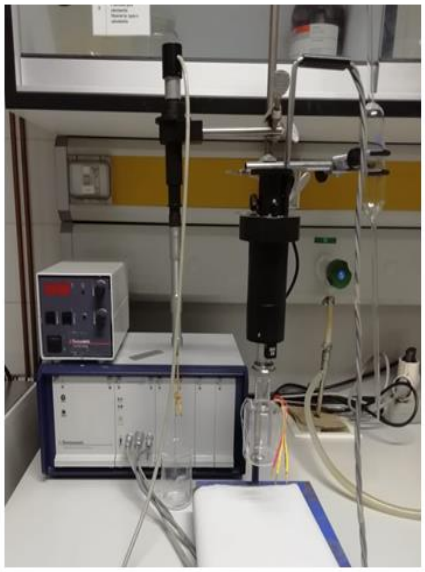
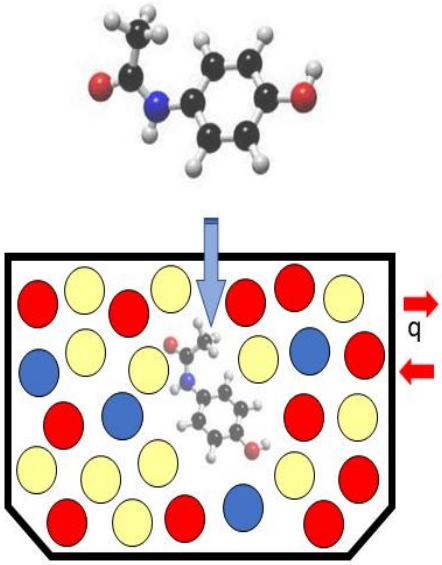
ISEL
INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA





Termoquímica de princípios ativos farmacêuticos em solventes eutéticos

ANDREIA FILIPA OUTERELO LOPES

(Licenciada em Engenharia Química e Biológica)

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre

em Engenharia Química e Biológica

Orientadores:

Prof. Doutor Nelson Guerreiro Cortez Nunes

Prof. Doutora Filomena Elisabete Lopes Martins Elvas Leitão

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Rúben Anacoreta Seabra Elvas Leitão

Vogais:

Prof. Doutor Luís Manuel Carreira Moreira

Prof. Doutora Elisabete C. Bastos do Amaral Alegria

Prof. Doutor Nelson Guerreiro Cortez Nunes

Dezembro 2022

Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado foi um percurso longo com mais momentos de alegria que momentos de tristeza, e é com muito orgulho que vejo este trabalho concluído.

Queria deixar um especial agradecimento aos meus orientadores, Prof. Doutora Filomena Martins e Prof. Doutor Nelson Nunes, que me acompanharam durante todo este percurso estando sempre disponíveis para me ajudarem tanto no trabalho laboratorial como em problemas da minha vida pessoal. Ao Prof. Doutor Ruben Leitão, um especial agradecimento, já que apesar de não ser meu orientador sempre o considerei como tal. Agradeço aos três, pela confiança que depositaram em mim e por tudo o que me ensinaram.

À Prof. Doutora Maria Soledade Santos agradeço pela disponibilidade e apoio na utilização do densímetro e à Andreia Janeiro pela ajuda nas determinações experimentais.

À Constanza Quel Piñol, aluna argentina, que acompanhei no seu estágio na FCUL, também quero agradecer por ter realizado algumas frações molares para o meu trabalho e por me ter ajudado a treinar o meu espanhol e inglês.

Agradeço também ao Grupo de Estrutura e Reatividade pertencente ao G9 (grupo de investigação em molecular and enginnering thermodynamics) do Centro de Química Estrutural, polo de Ciências, por me ter dado todas as condições para eu poder realizar este trabalho.

Agradeço muito à minha família e ao Nuno, que ao longo deste caminho, sempre me apoiaram e me continuaram a animar para a realização do trabalho.

Por fim, quero agradecer a todos aqueles que tornaram possível a concretização deste trabalho.

Resumo

Os solventes eutéticos (ES) são considerados uma nova classe de solventes "verdes" que tem vindo a despertar muito interesse como alternativa aos solventes orgânicos convencionais, devido à sua preparação simples, baixo custo, baixos pontos de fusão e baixa toxicidade.

Uma das áreas onde existem estudos prometedores envolvendo misturas eutéticas é a área da saúde onde estes solventes têm sido utilizados para síntese e dissolução de diferentes princípios ativos farmacêuticos (APIs), e também como "drug delivery systems". Neste trabalho, os APIs estudados foram o paracetamol, o ibuprofeno e a isoniazida devido à sua grande aplicação como analgésicos, caso do paracetamol e do ibuprofeno (este último também com alguma ação anti-inflamatória), ou como antituberculares, caso da isoniazida.

Do lado dos solventes, foram preparadas diferentes misturas eutéticas binárias e ternárias de cloreto de colina (ChCl), etilenoglicol (Eg) e água em diferentes frações molares. Além da mistura ChCl:Eg, que foi a mais estudada ao longo deste trabalho, foram ainda preparadas e estudadas misturas com diferentes espécies doadoras de ligações por pontes de hidrogénio, em que o etilenoglicol foi substituído por glicerol (Gly) e ureia (Ur) para avaliar possíveis similaridades.

Para as misturas que se mostraram estáveis à temperatura ambiente foram determinadas, diferentes propriedades físico-químicas como, entalpias de solução, índices de refração, densidades e parâmetros solvatocrómicos tendo-se utilizado neste último caso cinco sondas solvatocrómicas que permitiram calcular os parâmetros de Kamlet-Taft α, β e π^*. Através das propriedades medidas concluiu-se que para as misturas binárias ChCl:Eg não existe grande variação das propriedades. Porém, com a adição da água verifica-se um aumento da acidez e da polarizabilidade do solvente e uma diminuição da basicidade. Em relação aos índices de refração e às densidades verificou-se um aumento destas propriedades com a adição da água. Para além da caracterização dos ES, e uma vez que estes possuem um caráter higroscópico, também se procedeu à sua análise por Karl-Fischer para determinação do conteúdo em água.

Finalmente, estabeleceram-se algumas relações quantitativas estrutura-propriedade – QSPR – entre as entalpias de solução e os parâmetros de Kamlet-Taft de modo a tentar perceber o tipo de interações dominantes nos processos de solução dos APIs estudados em misturas eutéticas, tendo-se verificado uma grande similaridade de comportamento entre estas misturas e solventes puros.

Palavras-Chave: Solventes Eutéticos, Misturas Binárias, Misturas Ternárias, Entalpias de Solução, Parâmetros Solvatocrómicos, Cloreto de Colina, Etilenoglicol.

Abstract

Eutectic solvents (ES) are considered a new class of "green" solvents which have aroused much interest as an alternative to conventional organic solvents due to their simple preparation, low cost, low melting points and low toxicity.

One of the areas where there are some promising studies involving eutectic mixtures is the area of health where they have been used in the synthesis and dissolution of different active pharmaceutical ingredients (APIs) and as drug delivery systems. In this work, the APIs that were studied were paracetamol, ibuprofen and isoniazid due to their large application as analgesics, as in the case of paracetamol and ibuprofen (the latter also with some anti-inflammatory action), or as antituberculars as in the case of isoniazid.

From the solvent perspective, different binary, and ternary eutectic mixtures of choline chloride (ChCl), ethylene glycol (Eg) and water with different mole fractions, were prepared. In addition to this mixture, which was the most studied throughout the work, mixtures with different hydrogen bond donors were also prepared and studied, where ethylene glycol was replaced by either glycerol (Gly) or urea (Ur) in order to evaluate possible similarities.

For those mixtures that proved to be stable at room temperature, different physicochemical properties such as solution enthalpies, refractive indices, densities and solvatochromic parameters were determined. For the latter, five solvatochromic probes were used allowing the calculation of the Kamlet-Taft parameters, namely α, β and π^*. From the measured properties it was concluded that for the binary mixtures ChCl:Eg there was no major variation in the properties. However, with the addition of water there was an increase in acidity and polarizability of the solvent and a decrease in basicity. As regards, to the refractive index and density an increase of these properties with the addition of water was observed. In addition to the characterization of ES, and given the fact they have a hygroscopic character, a Karl-Fischer analysis was also carried out to determine their water content.

Finally, some quantitative structure-property relationships – QSPR – between solution enthalpies and the Kamlet-Taft parameters were established in order to get some insight into the type of interactions predominant in the solution processes of

the studied APIs in the eutectic mixtures. These QSPR studies showed a great similarity between these mixtures and pure solvents.

Keywords: Eutectic Solvents, Binary Mixtures, Ternary Mixtures, Solution Enthalpies, Solvatochromic Parameters, Choline Chloride, Ethylene Glycol.

Índice

Agradecimentos V

Resumo VII

Abstract IX

Glossário de símbolos e abreviaturas XIII

Índice de figuras XVII

Índice de tabelas XIX

1. Introdução teórica 1

1.1. Solventes eutéticos (ES) 2

1.1.1. Aplicações dos ES 4

1.2. Determinação de entalpias de solução 5

1.3. Substratos usados 7

1.4. Parâmetros solvatocrómicos 8

1.5. Análises de correlação 12

2. Parte experimental 15

2.1. Preparação das misturas eutéticas 16

2.2. Testes de estabilidade e solubilidade 21

2.3. Calorimetria de solução 22

2.3.1. Teste ao aparelho 23

2.3.2. Descrição de um ensaio 23

2.4. Determinação da quantidade de água por Karl-Fischer 26

2.4.1. Descrição de uma análise de Karl-Fischer pelo método volumétrico 27

2.4.2. Descrição de uma análise de Karl-Fischer pelo método coulométrico 27

2.5. Espetroscopia de UV-Vis 29

2.5.1. Descrição de um ensaio 30

2.6. Refratometria 31

2.6.1. Descrição de um ensaio 32

2.7. Densimetria 32

2.7.1. Descrição de um ensaio 33

3. Resultados e discussão 35

3.1. Preparação misturas eutéticas 37
3.2. Testes de solubilidade 39
3.3. Calorimetria de solução 41
3.3.1. Teste ao equipamento 41
3.3.2. Ensaios de calorimetria 42
3.4. Determinação da quantidade de água por Karl-Fischer 50
3.5. Espetroscopia UV-Vis - parâmetros solvatocrómicos 53
3.6. Refratometria 68
3.7. Densimetria 73
3.8. Análises de correlação 79
4. Conclusão e perspetivas futuras 87
5. Bibliografia 92
6. Anexos 96
I. Procedimento otimizado para os métodos de Karl-Fischer 97
II. Entalpias de solução 103
III. Karl-Fischer 116
IV. Comprimentos de onda e parâmetros solvatocrómicos 125
V. Índices de refração 148
VI. Densidades 152

Glossário de símbolos e abreviaturas

2-BuOH – 2-Butanol

2-PrOH – 2-Propanol

APIs - Princípios ativos farmacêuticos

Betaína (30) – 1- fenolato de 2,6-difenil-4-(2,4,6- trifenilpiridínio)

Betaína (33) – 1-fenolato de 2,6-dicloro-4-(2,4,6-trifenil-1-piridínio)

c – Calor específico

C – Concentração (expresso em % (p/p))

ChCl – Cloreto de colina

ES – Solventes eutéticos

DMA – Dimetilacetamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

e_r – erro relativo

Eg – Etilenoglicol

E_T (30) – Parâmetro de Dimroth e Reichardt relativo à energia de transição da betaína (30)

E_T (33) – Parâmetro de Dimroth e Reichardt relativo à energia de transição da betaína (33)

E_T^N (30) – Parâmetro de Dimroth e Reichardt normalizado

F – Estatística de Fisher-Snedecor

FDA – Food and Drug Administration

Gly – Glicerol

H – Entalpia (expressa em kJ mol^{-1})

HBA – Aceitador de ligações por pontes de hidrogénio

HBD – Doador de ligações por pontes de hidrogénio

HCl – Ácido clorídrico

K – Constante de calibração do calorímetro

K_a – Constante de acidez

ILs – Líquidos iónicos

M – Massa molar (expressa em g mol^{-1})

MeOH – Metanol

n_D – Índice de refração

n_D^E – Índice de refração de excesso

N – Número de observações

NaOH – Hidróxido de sódio

(p/p) – Percentagem em massa

q – Calor

QSPR – Quantitative Structure-Property Relationships (relações quantitativas estrutura-propriedade)

r – Coeficiente de correlação

r^2 – Coeficiente de determinação

s – Desvio padrão

s_{ajuste} – Desvio padrão do ajuste

T – Temperatura (expressa em K)

T_E – Temperatura eutética real (expressa em K)

$T_{E,ideal}$ – Temperatura eutética ideal (expressa em K)

T_{fus} – Temperatura de fusão (expressa em K)

TMS – Tetrametilsilano

TRIS – Tris(hidroximetil)aminometano

Ur – Ureia

UV – Vis – Ultravioleta-Visível

V^E – Volume de excesso

x – Fração molar

α_{NMe2} − Parâmetro solvatocrómico de acidez do solvente de Kamlet e Taft (escala do nitrogénio)

α_{OMe} − Parâmetro solvatocrómico de acidez do solvente de Kamlet e Taft (escala do oxigénio)

β_{NH2} − Parâmetro solvatocrómico de basicidade do solvente de Kamlet e Taft (escala do nitrogénio)

β_{OH} − Parâmetro solvatocrómico de basicidade do solvente de Kamlet e Taft (escala do oxigénio)

Δ – Variação

$\Delta_{sol}H$ – Variação da entalpia de solução

$\Delta_{sol}H^{\infty}$ – Variação da entalpia de solução a diluição infinita

θ – Temperatura (expressa em ºC)

λ − Comprimento de onda (expresso em nm)

$\bar{\nu}$ – Número de onda (expresso em kK)

π^*_{NMe2} − Parâmetro solvatocrómico misto de dipolaridade/polarizabilidade do solvente de Kamlet e Taft (escala do nitrogénio)

π^*_{OMe} − Parâmetro solvatocrómico misto de dipolaridade/polarizabilidade do solvente de Kamlet e Taft (escala do oxigénio)

ρ – Densidade (expressa em kg m^{-3})

τ – Período de oscilação (expresso em s)

exp – experimental

tab – tabelado

Índice de figuras

Figura 1 – Diagrama de fases de uma mistura eutética binária. 3
Figura 2 – Estrutura do cloreto de colina. 5
Figura 3 – Estrutura do etilenoglicol. 5
Figura 4 – Paracetamol. 7
Figura 5 – Ibuprofeno. 7
Figura 6 – Isoniazida. 7
Figura 7 – Betaína (30) 9
Figura 8 – 4-nitroanisole. 9
Figura 9 – 4-nitrofenol. 9
Figura 10 – N,N-dimetil-4-nitroanilina. 9
Figura 11 – 4-nitroanilina. 9
Figura 12 – Betaína (33). 10
Figura 13 – Balança Analítica Precisa. 16
Figura 14 – Balança Analítica Highland. 16
Figura 15 – Caixa de luvas. 17
Figura 16 – Placa de aquecimento e agitação. 17
Figura 17 – Testes de solubilidade para os três solutos na mistura eutética ChCl:Eg (1:3). 22
Figura 18 – Calorímetro de solução. 22
Figura 19 – Karl Fischer utilizado. 26
Figura 20 – Espetrofotómetro de UV-Vis. 29
Figura 21 – Refratómetro de Abbé. 31
Figura 22 – Banho Termostático, Julabo. 31
Figura 23 – Imagem obtida da ocular do refratómetro 32
Figura 24 – Densímetro de tubo vibrante. 33
Figura 25 – Mistura eutética ChCl:Eg (1:2) com formação de agulhas. 37
Figura 26 – Pontos com fase líquida estável da mistura ChCl:Eg:água à temperatura ambiente (25ºC) 38
Figura 27 – Variação de π_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água.* 65
Figura 28 – Variação de β_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água. 65
Figura 29 – Variação de α_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água. 66
Figura 30 – Variação de E_T^N na mistura ternária ChCl:Eg:água. 66
Figura 31 – Variação do índice de refração das misturas ChCl:Eg:água com a fração molar. 70
Figura 32 – Variação do índice de refração de mistura em função da fração molar do etilenoglicol para a mistura binária água:Eg. 71
Figura 33 – Variação da densidade com diferentes frações molares da mistura ChCl:Eg:água. 75
Figura 34 – Variação do volume molar de excesso em função da fração molar do etilenoglicol para a mistura binária água:Eg. 77
Figura 35 – Variação da entalpia de solução do paracetamol em misturas ChCl:Eg em função do parâmetro β. 80
Figura 36 – Correlação entre a entalpia de solução e o parâmetro β para as misturas eutéticas e para os solventes puros. 81
Figura 37 – Relação entre a entalpia de solução experimental e a entalpia de solução calculada com base nas correlações. 85

Figura A.I. 1 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método volumétrico. 97
Figura A.I. 2 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método volumétrico. 97
Figura A.I. 3 – Identificação do local onde se introduz a amostra, consoante seja líquida ou sólida. 99
Figura A.I. 4 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método coulométrico. 100

Índice de tabelas

Tabela 1 – Classificação dos diferentes tipos de ES. 4
Tabela 2 – Misturas eutéticas preparadas. 18
Tabela 3 – Reagentes utilizados para preparar as misturas eutéticas estudadas. 21
Tabela 4 – Solutos utilizados nos ensaios de calorimetria. 23
Tabela 5 – Solventes puros utilizados nas experiências calorimétricas. 25
Tabela 6 – Solventes utilizados para os ensaios de Karl-Fischer. 26
Tabela 7 – Sondas solvatocrómicas utilizadas nos ensaios de espetroscopia de UV-Vis. 29
Tabela 8 – Resultados dos testes de solubilidade dos diferentes APIs nas diferentes misturas binárias e ternárias. 40
Tabela 9 – Resultados dos testes de solubilidade dos diferentes APIs em alguns solventes puros. 40
Tabela 10 – Entalpias de solução experimentais e tabeladas para o soluto TRIS em NaOH 0,05 M e respetivo erro relativo associado. 41
Tabela 11 – Entalpias de solução experimentais e tabeladas para o soluto TRIS em HCl 0,1 M e respetivo erro relativo associado. 41
Tabela 12 – Entalpias de solução do paracetamol e ibuprofeno nas misturas binárias ChCl:Eg. 42
Tabela 13 – Entalpias de solução do paracetamol e da isoniazida nas misturas binárias água:Eg. 43
Tabela 14 – Entalpias de solução do paracetamol e ibuprofeno nas misturas ternárias ChCl:Eg:água. 44
Tabela 15 – Entalpias de solução do paracetamol em diferentes misturas binárias e ternárias. 45
Tabela 16 – Entalpias de solução do ibuprofeno em diferentes misturas binárias e ternárias. 46
Tabela 17 – Entalpias de solução da isoniazida em diferentes misturas ternárias. 47
Tabela 18 – Entalpias de solução dos três solutos nos vários solventes puros estudados. 48
Tabela 19 – Concentração de água esperada e concentração de água medida para cada mistura binária ChCl:Eg. 50
Tabela 20 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura binária água:Eg. 51
Tabela 21 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura ternária ChCl:Eg:água. 51
Tabela 22 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura binária e ternária indicada. 52
Tabela 23 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg e Eg:água. 54
Tabela 24 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, *N,N*-dimetil-4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg e Eg:água. 56

Tabela 25 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina na mistura ternária ChCl:Eg:água. 58
Tabela 26 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, *N*,*N*–dimetil-4-nitroanilina na mistura ternária ChCl:Eg:água. 60
Tabela 27 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina nas diferentes misturas binárias e ternárias estudadas. 62
Tabela 28 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, *N*,*N*–dimetil-4-nitroanilina nas diferentes misturas binárias e ternárias estudadas. 63
Tabela 29 – Parâmetros solvatocrómicos calculados para as misturas binárias (ChCl:Eg e Eg:água) e para a mistura ternária (ChCl:Eg:água) à temperatura ambiente. 64
Tabela 30 – Parâmetros solvatocrómicos para as diferentes misturas binárias e ternárias. 67
Tabela 31 – Índice de refração médio e respetivo erro associado para as misturas binárias (ChCl:Eg e água:Eg) e ternárias (ChCl:Eg:água). 69
Tabela 32 – Índice de refração médio e respetivo erro associado para as diferentes misturas binárias e ternárias. 72
Tabela 33 – Índice de refração médio, respetivo erro associado e erro relativo face aos valores tabelados. 73
Tabela 34 – Densidades das misturas binárias (ChCl:Eg e Eg:água) e da mistura ternária (ChCl:Eg:água). 74
Tabela 35 – Densidades de diferentes misturas binárias e ternárias. 78
Tabela 36 – Densidade média, e erro relativo face aos valores tabelados dos solventes puros. 79
Tabela 37 – Número de pontos (N) e coeficientes de determinação (r^2) obtidos nas diferentes correlações uniparamétricas. 80
Tabela 38 – Comparação entre a entalpia de solução experimental para o paracetamol nas misturas com diferentes doadores e a entalpia de solução obtida com base na correlação expressa pela Eq.23. 84
Tabela 39 – Comparação entre a entalpia de solução experimental para o ibuprofeno nas misturas com diferentes doadores e a entalpia de solução obtida com base na correlação expressa pela Eq.24. 84

Tabela A.II. 1 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do paracetamol em várias misturas a 25,00 ºC. 103
Tabela A.II. 2 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do paracetamol em solventes puros a 25,00 ºC. 107
Tabela A.II. 3 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do ibuprofeno em misturas eutéticas a 25,00 ºC. 109
Tabela A.II. 4 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do ibuprofeno em solventes puros a 25,00 ºC. 111

Tabela A.III. 1 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura binária ChCl:Eg à temperatura ambiente pelo método coulométrico.....116
Tabela A.III. 2 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura binária água:Eg à temperatura ambiente pelo método coulométrico.....118
Tabela A.III. 3 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura ternária ChCl:Eg:água à temperatura ambiente pelo método volumétrico.....120
Tabela A.III. 4 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para diferentes doadores em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente pelo método coulométrico e volumétrico.....123

Tabela A.IV. 1 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.....125
Tabela A.IV. 2 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.....125
Tabela A.IV. 3 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.....125
Tabela A.IV. 4 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.....126
Tabela A.IV. 5 – Comprimento de onda da banda característica da *N*,*N*–dimetil –4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.....126
Tabela A.IV. 6 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....127
Tabela A.IV. 7 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....127
Tabela A.IV. 8 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....128
Tabela A.IV. 9 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....128
Tabela A.IV. 10 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....130
Tabela A.IV. 11 – Comprimento de onda da banda característica da *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.....131
Tabela A.IV. 12 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.....132
Tabela A.IV. 13 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.....134
Tabela A.IV. 14 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.....135

Tabela A.IV. 15 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente. 137
Tabela A.IV. 16 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente. 139
Tabela A.IV. 17 – Comprimento de onda da banda característica da *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente. 141
Tabela A.IV. 18 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente. 143
Tabela A.IV. 19 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) na mistura ternária à temperatura ambiente. 143
Tabela A.IV. 20 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente. 144
Tabela A.IV. 21 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente. 144
Tabela A.IV. 22 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente. 145
Tabela A.IV. 23 – Comprimento de onda da banda característica da *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente. 145
Tabela A.IV. 24 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente. 145
Tabela A.IV. 25 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas binárias água: Eg à temperatura ambiente. 146
Tabela A.IV. 26 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente. 146
Tabela A.IV. 27 – Parâmetros solvatocrómicos para as diferentes misturas binária e ternárias à temperatura ambiente. 147
Tabela A.IV. 28 – Parâmetros solvatocrómicos para os solventes puros. 148

Tabela A.V. 1 – Índices de refração das misturas binárias ChCl:Eg a 25,0 °C. 148
Tabela A.V. 2 – Índices de refração das misturas binárias água:Eg a 25,0 °C. 149
Tabela A.V. 3 – Índices de refração das misturas ternárias ChCl:Eg:água a 25,0 °C. 149
Tabela A.V. 4 – Índices de refração de diferentes misturas binárias e ternárias a 25,0 °C. 150
Tabela A.V. 5 – Índices de refração dos solventes puros a 25 °C retirados da literatura. 151

Tabela A.VI. 1 – Densidades das misturas binárias ChCl:Eg a 25,00 ºC. 152
Tabela A.VI. 2 – Densidades das misturas binárias água:Eg a 25,00 ºC. 152
Tabela A.VI. 3 – Densidades das misturas ternárias ChCl:Eg:água a 25,00 ºC. 153
Tabela A.VI. 4 – Densidades das diferentes misturas binárias e ternárias a 25,00 ºC. 154
Tabela A.VI. 5 – Densidades dos solventes puros a 25,00 ºC retirados da literatura. 154

1. Introdução teórica

1.1. Solventes eutéticos (ES)

A pesquisa de novos solventes com vista a substituir os solventes orgânicos comuns que apresentam elevada toxicidade e volatilidade, levando por isso à dispersão de compostos orgânicos voláteis para a atmosfera, continua a ser um assunto muito atual.

Nas últimas duas décadas, os líquidos iónicos (ILs) despertaram grande interesse na comunidade científica. Os ILs são sais fundidos, líquidos à temperatura ambiente, podendo as suas propriedades ser ajustadas pela combinação de diferentes catiões e aniões. Este tipo de solventes pode ser utilizado, por exemplo, em processos biocatalíticos e de extração e ainda para aplicações eletroquímicas. Porém, alguns investigadores questionam, se os ILs podem ser considerados uma nova classe de solventes verdes, uma vez que têm baixa biodegradabilidade e biocompatibilidade [1].

Uma alternativa promissora aos ILs são os chamados solventes eutéticos (ES - Eutectic Solvent), considerados por alguns mais ecológicos. Os ES têm um grande potencial para serem usados em diferentes aplicações como sínteses, absorção de gases, processos biocatalíticos, entre outros, como será visto mais em detalhe em 1.1.1. [1,2].

Os ES, são descritos como a junção de dois ou mais componentes puros, sólidos ou líquidos em que um desses componentes é um aceitador de ligações por pontes de hidrogénio (HBA - hydrogen bond acceptor), normalmente um sal, e o outro um doador de ligações por pontes de hidrogénio (HBD - hydrogen bond donor) por exemplo, um álcool, uma amina ou um ácido. A mistura formada por esses dois componentes designa-se mistura eutética, sendo uma mistura líquida à temperatura ambiente, e com um ponto de fusão mais baixo que o ponto de fusão dos componentes puros. Este abaixamento do ponto de fusão é causado em grande parte por ligações de hidrogénio que se formam durante a preparação da mistura eutética [2–4].

Para que um solvente eutético seja considerado diferente de qualquer outra mistura eutética, este deve ser definido como uma mistura de compostos puros para os quais o ponto eutético possui uma temperatura inferior à de uma mistura líquida ideal ($T_{E,ideal}$) – Figura 1. Se misturarmos dois componentes puros com temperaturas de fusão, $T_{fus,1}$ e $T_{fus,2}$, respetivamente, a temperatura de fusão da mistura eutética ideal ($T_{E,ideal}$) não resulta de uma combinação linear entre as temperaturas de fusão dos compostos de partida, a uma dada composição (linha vermelha). Numa mistura eutética profunda, existe um abaixamento adicional da temperatura eutética face à temperatura eutética ideal ($T_{E,ideal}$), como indicado na Figura 1 ($T_{E,}$ linha azul). Ou seja, numa mistura eutética profunda a temperatura eutética está abaixo da temperatura de uma mistura líquida ideal (desvio negativo à idealidade) e a depressão na temperatura de fusão deve ser tal que a mistura deve permanecer líquida, para um dado intervalo de composições (x_1-x_2), à temperatura de trabalho, normalmente a temperatura ambiente [4,5].

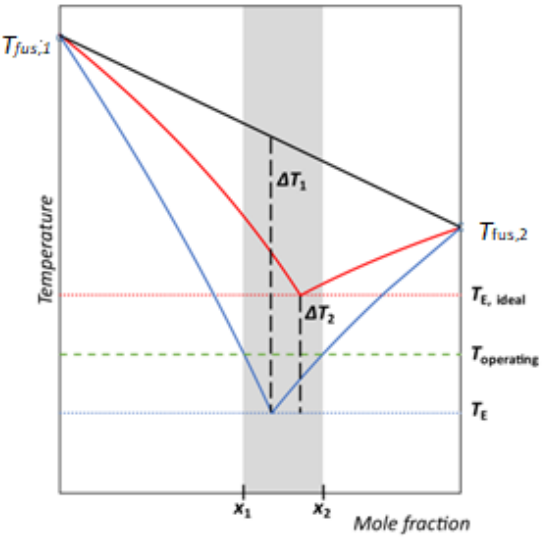


Figura 1 – Diagrama de fases de uma mistura eutética binária. A linha a vermelho representa uma mistura eutética ideal e a linha a azul uma mistura eutética profunda [4].

Tanto os ES como os ILs apresentam baixas pressões de vapor e elevadas estabilidades térmicas. Contudo, os ES apresentam vantagens face aos ILs, no que se refere à facilidade de preparação, ao relativo baixo custo, à baixa volatilidade e ao fato de serem potencialmente mais biodegradáveis e biocompatíveis. Os ES têm gerado bastante interesse e curiosidade devido à sua baixa toxicidade face aos solventes orgânicos tradicionais e aos líquidos iónicos, apresentando ainda assim um desempenho igual ou superior. Contudo, uma desvantagem dos ES comummente estudados comparativamente com os ILs, é que os primeiros são menos inertes quimicamente e em muitos casos apresentam maior viscosidade.

Uma das formas mais comuns de lidar com o problema da viscosidade, é a utilização de um terceiro componente – um co-solvente, como, por exemplo a água [1,3,6].

Segundo alguns autores, os ES podem ser classificados em quatro categorias com base na natureza do composto utilizado. Os de tipo I combinam um sal de amónio quaternário e um metal clorado; os de tipo II são compostos por um sal de amónio quaternário e um metal clorado hidratado; os de tipo III são compostos por um sal de amónio quaternário e um HBD e os de tipo IV são constituídos por um metal clorado e um HBD. A Tabela 1 mostra a fórmula geral dos diferentes tipos de ES [7,8].

Tabela 1 – Classificação dos diferentes tipos de ES.

	Fórmula geral	**Termos**
Tipo I	$Cat^+X^- + zMCl_x$	M = Zn, In, Sn, Al, Fe
Tipo II	$Cat^+X^- + zMCl_x \cdot yH_2O$	M = Cr, Ni, Cu, Fe
Tipo III	$Cat^+X^- + zRZ$	Z = OH, COOH, $CONH_2$
Tipo IV	$MCl_x + RZ$	M = Zn, Al; Z = OH, $CONH_2$

1.1.1. Aplicações dos ES

Os ES têm vindo a ser muito estudados nos últimos anos e identificadas diversas aplicações para esta nova classe de solventes, como por exemplo na indústria eletroquímica devido à sua elevada condutividade, como solventes em processos de síntese orgânica, em extrações, na produção de biodiesel, como agentes transportadores de fármacos, em processos biocatalíticos, etc [1,8–12].

Em virtude do conjunto de características destes solventes, nomeadamente da potencial baixa toxicidade, têm sido realizados estudos de caracterização envolvendo diagramas de fase, idealidade, medidas de densidade, índices de refração, tensão superficial, condutividade e viscosidade. Estes estudos são, porém, ainda escassos, tendo sido feitos essencialmente para a mistura eutética cloreto de colina (ChCl) + etilenoglicol (Eg) (figuras 2 e 3) e para alguns outros sistemas eutéticos [3,4].

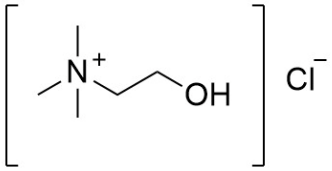


Figura 2 – Estrutura do cloreto de colina.

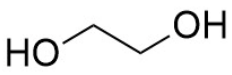


Figura 3 – Estrutura do etilenoglicol.

1.2. Determinação de entalpias de solução

A entalpia de solução, $\Delta_{sol}H$, uma das grandezas mais importantes determinadas neste trabalho, é uma propriedade bastante sensível ao efeito de solvente e por essa razão tem sido usada para avaliar e quantificar as várias interações moleculares que intervêm nos processos de solução.

Em estudos de efeito de solvente em processos de solução são utilizadas entalpias de solução a diluição infinita, $\Delta_{sol}H^{\infty}$, uma vez que dessa forma se podem minimizar as interações soluto-soluto, sendo a atenção centrada exclusivamente nas interações soluto-solvente e solvente-solvente [13].

A entalpia de solução de um soluto num solvente pode ser descrita em termos gerais com base em três contribuições energéticas:

i) uma contribuição endotérmica correspondente ao processo de quebra das interações soluto-soluto;

ii) uma contribuição endotérmica relativa à criação de uma cavidade de tamanho adequado para acomodar o soluto, e que corresponderá à quebra das interações solvente-solvente;

iii) e, finalmente, uma interação, em regra exotérmica, que dá conta da acomodação do soluto na cavidade formada e subsequente formação de interações soluto-solvente, específicas e não específicas, e o restabelecimento das interações solvente-solvente.

De um modo geral, se a energia libertada na formação das interações soluto-solvente for superior à soma das energias necessárias para destruir as interações soluto-soluto e solvente-solvente, o processo de solução será exotérmico. Caso contrário o processo de solução será endotérmico [13,14].

As entalpias de solução são determinadas num calorímetro de solução. Este equipamento mede quantitativamente a variação do calor de um determinado sistema e é composto pelo vaso calorimétrico (onde ocorre a reação), um banho termostático (que permite a realização dos ensaios a uma temperatura controlada) e dispositivos de agitação, aquecimento, arrefecimento e de medição de temperatura [13].

Num calorímetro adiabático ideal não há trocas de calor entre o vaso calorimétrico e o meio envolvente. Assim sendo, qualquer variação da energia térmica no sistema causa um aumento (processo exotérmico) ou uma diminuição (processo endotérmico) da temperatura. Desta forma, a variação de calor, Δq, é igual ao produto da variação da temperatura, ΔT, pela capacidade calorífica do vaso calorimétrico, C - Eq. 1. [13].

$$\Delta q = C \times \Delta T \tag{1}$$

Num calorímetro semi-adiabático existem trocas de calor entre o vaso calorimétrico e o meio envolvente, no entanto, essas trocas de calor são pequenas e constantes.

No presente trabalho as entalpias de solução foram obtidas utilizando um calorímetro de solução de precisão que opera sob condições semi-adiabáticas, sendo a temperatura do banho termostático mantida constante durante toda a experiência [13].

1.3. Substratos usados

Uma das áreas onde existem estudos prometedores envolvendo misturas eutéticas é na sua utilização como solventes alternativos aos solventes orgânicos comuns para a síntese de diferentes princípios ativos farmacêuticos (APIs). Todavia, é notória a falta de dados termodinâmicos para estes sistemas. Porém, estes dados são fundamentais para a utilização adequada destes solventes à escala industrial, possibilitando a compreensão da natureza destas misturas a nível molecular.

Neste trabalho foram testados os APIs indicados nas Figuras 4-6. A escolha destes compostos deve-se à sua grande aplicação quer como analgésicos, como no caso do paracetamol e do ibuprofeno (este último também com alguma ação anti-inflamatória), quer como antituberculares, como no caso da isoniazida.

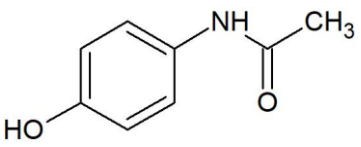


Figura 4 – Paracetamol.

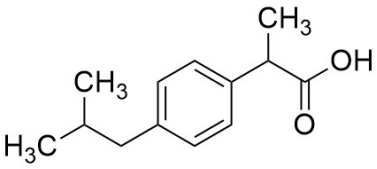


Figura 5 – Ibuprofeno.

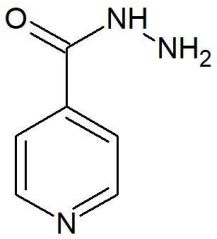


Figura 6 – Isoniazida.

O paracetamol é um medicamento analgésico e antipirético de uso livre, utilizado para dor e febre leves a moderadas. Este medicamento é inofensivo em baixas doses, mas quando tomado em doses elevadas pode causar lesão hepática aguda e morte por insuficiência hepática aguda. O paracetamol é um pó branco, levemente solúvel em água fria, e com um valor de p*K*a de 9,80 tratando-se de um ácido fraco [15].

O ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório comummente usado, sendo, em regra, seguro e bem tolerado, se bem que, raramente, possa causar lesão hepática aguda grave. Trata-se de um pó branco incolor e cristalino, insolúvel em água, mas

muito solúvel em alcoóis e na maioria dos solventes orgânicos e que apresenta um valor de p*K*a de 4,45 [16].

A isoniazida é um medicamento de prescrição antibacteriano aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para a prevenção e tratamento da tuberculose. Trata-se de um pó branco cristalino, com valores de pKa_1 de 1,75, pKa_2 de 3,57 e pKa_3 de 10,75 e elevada solubilidade em água [17].

1.4. Parâmetros solvatocrómicos

De forma a compreender melhor o processo de solução é necessário perceber a nível molecular os mecanismos de interação entre as moléculas de soluto e de solvente e uma das formas de o fazer é através da utilização de sondas solvatocrómicas. Com efeito as sondas solvatocrómicas são uma ferramenta valiosa para medir a polaridade de meios líquidos não só porque permitem a identificação de diferentes tipos de interação, mas também porque permitem a quantificação dessas interações [18].

Reichardt define polaridade de solvente como o poder de solvatação para reagentes e complexos ativados, assim como para moléculas no estado fundamental e excitado. Este poder de solvatação depende da intervenção de todas as interações intermoleculares específicas e não específicas entre moléculas de soluto e de solvente [19,20].

O solvatocromismo, dado a sua simplicidade, continua a ser um método muito utilizado para estudar a polaridade de solventes. Esta propriedade relaciona-se com a mudança de posição, intensidade e forma das bandas de absorção de uma determinada sonda devido à influência das interações sonda-solvente. Essas interações influenciam o grau de estabilização do estado fundamental e dos primeiros estados excitados da molécula da sonda, fazendo aumentar ou diminuir a diferença de energia entre esses estados. Esta situação conduz, respetivamente, a um desvio para o azul ou para o vermelho, com o aumento da polaridade do solvente [5,21].

Inicialmente Kamlet e Taft propuseram o uso de várias sondas solvatocrómicas para determinar a polaridade de um solvente [22].

Porém, mais tarde, Laurence e Nicolet propuseram para esse efeito a utilização de apenas cinco sondas solvatocrómicas, a saber, 4-nitroanisole, 4-nitroanilina, 4-nitrofenol, *N,N*-dimetil-4-nitroanilina e betaína (30) designada também por 1-fenolato de 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenilpiridínio) – Figuras 7 a 11 [20,23,24].

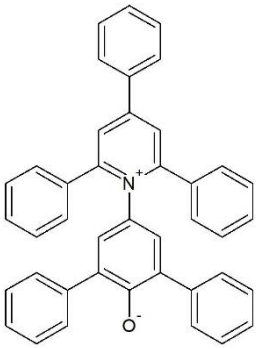


Figura 7 – Betaína (30)

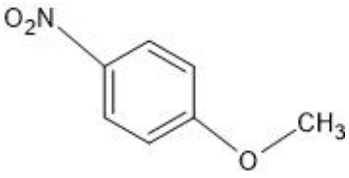


Figura 8 – 4-Nitroanisole.

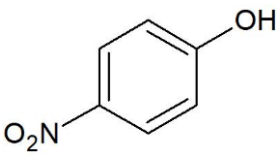


Figura 9 – 4-Nitrofenol.

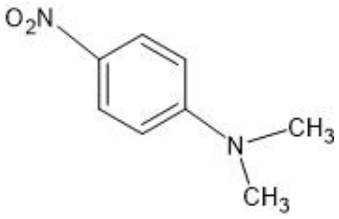


Figura 10 – N,N-Dimetil-4-nitroanilina.

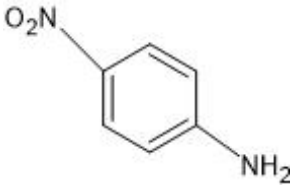


Figura 11 – 4-Nitroanilina.

É com base nestas sondas que se constroem diferentes escalas que medem a magnitude dos diferentes tipos de interação envolvidos na definição de polaridade, como se verá em seguida.

O parâmetro $E_T(30)$ mede a energia de transição molar da sonda solvatocrómica betaína (30) num dado solvente ou mistura de solventes, calculada com base no

valor do comprimento de onda, λ, do máximo do seu espetro de absorção em nm - Eq. 2. [5,18,20,23].

$$E_{\mathrm{T}}\,(30) = \frac{28590}{\lambda_{betaina\,(30)}} \qquad (2)$$

A betaína (30) é uma molécula cujas bandas solvatocrómicas estão na região do visível sendo por isso facilmente percetível a variação da posição da banda com a polaridade do solvente. No entanto, a escala E_{T} apresenta algumas limitações, sendo a principal a baixa solubilidade da betaína (30) em alguns solventes apolares. Outro problema é o uso de solventes com forte carácter ácido. Quando tal acontece recorre-se à betaína (33) designada também por 1-fenolato de 2,6-dicloro-4-(2,4,6-trifenil-1-piridínio) - Figura 12 [19].

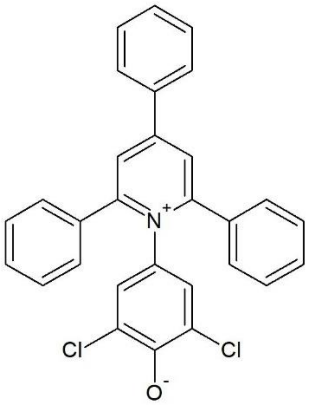


Figura 12 – Betaína (33).

Como existem valores tabelados de E_{T} obtidos com a utilização das duas sondas, betaína (30) e betaína (33), para vários solventes e como existe uma boa correlação entre elas, é possível determinar o valor de $E_{\mathrm{T}}(30)$ com base no valor de $E_{\mathrm{T}}(33)$ e vice-versa [25].

O parâmetro E_{T} (30) é posteriormente normalizado para o tornar adimensional, conduzindo ao parâmetro $E_{\mathrm{T}}^{\mathrm{N}}$ (30) calculado a partir da Eq. 3, em que se utiliza como solvente de referência menos polar o tetrametilsilano (TMS), $E_{\mathrm{T}}^{\mathrm{N}} = 0$, e como solvente mais polar a água, $E_{\mathrm{T}}^{\mathrm{N}} = 1$ [19].

$$E_{\mathrm{T}}^{\mathrm{N}}\ (30) = \frac{E_{\mathrm{T}}\ (30) - 30{,}7}{32{,}4} \tag{3}$$

A escala π^*, desenvolvida por Kamlet, Abboud e Taft, mede todas as interações intermoleculares não específicas, sendo uma medida mista de dipolaridade/polarizabilidade do solvente [19].

Laurence e Nicolet propuseram o uso de duas sondas para medir estas interações, o 4-nitroanisole e a *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina, que conduziram a duas subescalas de π^*, π^*_{OMe} e π^*_{NMe2}, cujos valores são obtidos através das Eqs. 4 e 5, onde o número de onda, $\bar{\nu}$, está expresso em kilo Kaiser (1 kK = 10^3 cm^{-1}). Estas duas escalas foram normalizadas utilizando como solventes de referência o ciclohexano, para o qual $\pi^* = 0$ e o dimetilsulfóxido (DMSO) para o qual $\pi^* = 1$ [18,20,25,26].

$$\pi^*_{\mathrm{OMe}} = \frac{[\bar{\nu}(4-\mathrm{nitroanisole})_{\mathrm{Solvente}}] - 34{,}12}{(31{,}72 - 34{,}12)} \tag{4}$$

$$\pi^*_{\mathrm{NMe2}} = \frac{[\bar{\nu}(N,N-\mathrm{dimetil}-4-\mathrm{nitroanilina})_{\mathrm{Solvente}}] - 28{,}18}{(24{,}66 - 28{,}18)} \tag{5}$$

A escala β é uma medida das interações específicas soluto-solvente que se relaciona com a basicidade de solventes aceitadores de ligações por pontes de hidrogénio. Para o cálculo deste parâmetro são utilizados dois pares de sondas, o 4-nitrofenol e o 4-nitrosole e a *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina e a 4-nitroanilina. Do primeiro par resulta a escala β_{OH}, uma vez que o grupo doador de ligações por pontes de hidrogénio é o grupo -OH; do outro par resulta a escala β_{NH2}, visto que o grupo doador de ligações por pontes de hidrogénio é o grupo -NH. Cada subescala é calculada de acordo com as Eqs. 6 e 7. Estas escalas foram normalizadas utilizando a hexametilfosforamida e o ciclohexano como solventes de referência, com valores de $\beta = 1$ e $\beta = 0$, respetivamente [5,18,25,26].

$$\beta_{\mathrm{OH}} = \frac{([1{,}0434 \times \bar{\nu}(4-\mathrm{nitroanisole})_{\mathrm{Solvente}}] - 0{,}57) - \bar{\nu}(4-\mathrm{nitrofenol})_{\mathrm{Solvente}}}{2} \tag{6}$$

$$\beta_{\mathrm{NH2}} = \frac{([0{,}9841 \times \bar{\nu}(N,N-\text{dimetil}-4-\text{nitroanilina})_{\text{Solvente}}] + 3{,}49) - \bar{\nu}(4-\text{nitroanilina})_{\text{Solvente}}}{2{,}759} \quad (7)$$

Por último, a escala α quantifica as interações específicas soluto-solvente relacionadas com a acidez de solventes doadores de ligações por pontes de hidrogénio quando comparadas com as interações soluto-metanol (para as quais α = 1). Mais uma vez, foram desenvolvidas duas subescalas, utilizando em ambas a betaína (30), uma sonda sensível à acidez do solvente, e o 4-nitrosole, com o qual se obtém a subescala α_{OMe} ou a *N*,*N*-dimetil-4-nitroanilina que conduz à subescala α_{NMe2}. Ambas as subescalas são calculadas a partir das Eqs. 8 e 9 [18,25,26].

$$\alpha_{\mathrm{OMe}} = \frac{([1{,}873 \times \bar{\nu}(4-\text{nitroanisole})_{\text{Solvente}}] - 74{,}58) + \bar{\nu}(\text{betaína (30)})_{\text{Solvente}}}{6{,}24} \quad (8)$$

$$\alpha_{\mathrm{NMe2}} = \frac{([1{,}318 \times \bar{\nu}(\mathrm{N},\mathrm{N}-\text{dimetil}-4-\text{nitroanilina})_{\text{Solvente}}] - 47{,}7) + \bar{\nu}(\text{betaína (30)})_{\text{Solvente}}}{5{,}47} \quad (9)$$

1.5. Análises de correlação

O desenvolvimento de modelos explicativos de fenómenos observados é um dos principais objetivos da Ciência. Estes modelos tentam obedecer de um modo geral a dois objetivos:

i) Ter carácter preditivo em relação a sistemas ainda não testados experimentalmente;

ii) Permitir uma interpretação físico-química do fenómeno estudado.

Uma das formas de estabelecer estes modelos é através de relações quantitativas estrutura–propriedade (Quantitative Structure-Property Relationship – QSPR).

As QSPR são relações quantitativas entre propriedades químicas de um determinado sistema, tais como o coeficiente de partição, o ponto de ebulição, a concentração micelar crítica, a solubilidade, a densidade, a constante de velocidade, etc. e um conjunto de descritores moleculares que modelam essa propriedade.

As QSPR englobam relações lineares (ou multilineares) e relações não lineares. A metodologia para o estabelecimento dessas relações pode ter origem em regressões lineares múltiplas, regressões por mínimos quadrados parciais, redes neuronais artificiais, análise discriminatória linear, e máquinas de suporte vetorial, entre outros [19]. Neste trabalho foi possível obter relações quantitativas entre uma propriedade – neste caso, a entalpia de solução – e um conjunto de descritores de solvente – no caso vertente, os parâmetros de Kamlet-Taft – que permitem identificar possíveis fatores dominantes no processo de solução destes sistemas através de análises de correlação.

2. Parte experimental

Neste capítulo será descrito o procedimento experimental utilizado para a preparação das misturas eutéticas, bem como a descrição experimental das técnicas utilizadas para a sua caracterização, nomeadamente espetroscopia de UV-Vis, refratometria, densimetria, e ainda o procedimento para a determinação das entalpias de solução e a determinações do teor de água por análise de Karl-Fischer. Serão também apresentados os reagentes e equipamentos utilizados ao longo deste trabalho.

2.1. Preparação das misturas eutéticas

O procedimento iniciou-se com a determinação da quantidade necessária dos componentes que constituem as misturas eutéticas para se obter as proporções molares pretendidas.

Determinada a quantidade necessária de cloreto de colina (ChCl), este foi pesado numa balança analítica da marca Precisa – Figura 13 – com um intervalo de leitura de 0,001 a 120 g ± 0,001 g; para massas maiores utilizou-se uma balança analítica da marca Highland – Figura 14 – com um intervalo de leitura de 0 g a 1000 g ± 0,01 g.

Figura 13 – Balança Analítica Precisa.

Figura 14 – Balança Analítica Highland.

Após a pesagem do ChCl este foi colocado na estufa pelo menos durante 24 horas sendo depois novamente pesado na mesma balança. Com base na massa pesada de ChCl determinou-se a quantidade necessária dos outros componentes que compõem a mistura eutética. A junção dos componentes foi feita num ambiente de humidade reduzida (caixa de luvas saturada em nitrogénio – Figura 15). Após esta junção, voltou a pesar-se o gobelé onde estava o ChCl de forma a contabilizar a massa que não foi transferida para a mistura eutética final, corrigindo-se assim as massas de forma a obter as verdadeiras proporções de cada componente.

Figura 15 – Caixa de luvas.

Em seguida, a mistura eutética foi aquecida numa placa de aquecimento com agitação da marca ARE Heating Magnetic Stirrer – Figura 16, durante uma hora, a 100 ºC. A escala de temperatura do equipamento vai desde os 0 ºC até aos 370 ºC e a agitação posicionou-se no nível 3 numa escala de 0 a 10. A mistura foi depois deixada a arrefecer à temperatura ambiente antes de continuar para os restantes ensaios.

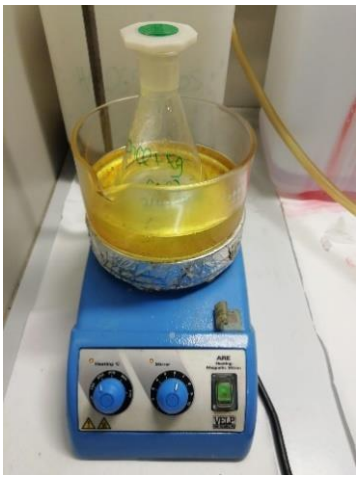


Figura 16 – Placa de aquecimento e agitação.

Foram preparados diferentes tipos de eutéticos, com diferentes reagentes e diferentes razões molares (Tabela 2).

Tabela 2 – Misturas eutéticas preparadas.

Mistura eutética	x_1	x_2
ChCl (1) + Eg (2)	0,60	0,40
	0,50	0,50
	0,40	0,60
	0,35	0,65
	0,33	0,67
	0,25	0,75
	0,20	0,80
	0,17	0,83
	0,14	0,86
	0,10	0,90
	0,05	0,95
água (1) + Eg (2)	0,95	0,05
	0,89	0,11
	0,83	0,17
	0,79	0,21
	0,70	0,30
	0,59	0,41
	0,50	0,50
	0,39	0,61
	0,30	0,70
	0,20	0,80
	0,10	0,90
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,55	0,05
	0,44	0,45

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela 2 – Cont.

Mistura eutética	x_1	x_2
	0,40	0,10
	0,36	0,28
	0,31	0,43
	0,30	0,54
	0,30	0,30
	0,30	0,10
	0,29	0,57
	0,29	0,42
	0,26	0,41
	0,25	0,50
	0,25	0,25
	0,24	0,57
	0,22	0,56
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,22	0,44
	0,22	0,36
	0,20	0,70
	0,20	0,60
	0,20	0,10
	0,17	0,67
	0,17	0,33
	0,14	0,71
	0,13	0,75
	0,12	0,60
	0,11	0,22
	0,10	0,75
	0,10	0,60
	0,10	0,30

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela 2 – Cont.

Mistura eutética	x_1	x_2
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,10	0,10
	0,09	0,82
	0,08	0,17
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67
ChCl (1) + Ur (2)	0,33	0,67
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol; x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

A Tabela 2 reflete a totalidade das misturas preparadas, incluindo diferentes misturas eutéticas com um único aceitador de ligações por pontes de hidrogénio - HBA (ChCl) e diferentes doadores - HBD (Eg, Ur, Gly). Em alguns casos contou-se ainda com a presença de um terceiro componente, a água. A inclusão de água teve como principal finalidade a diminuição da viscosidade e será discutida no próximo capítulo. A opção pela mistura eutética ChCl:Eg para as determinações calorimétricas reflete-se naturalmente no maior número de frações molares (binarias e ternárias) associadas a esta mistura na Tabela 2 e a inclusão de uma mistura não eutética (água:Eg), será justificada mais adiante.

As características de cada reagente usado para preparar as misturas eutéticas estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Reagentes utilizados para preparar as misturas eutéticas estudadas.

Composto	**Marca**	***M* (g mol^{-1})**	**Pureza (%)**	**θ_{fus} (ºC)**
Ácido Acético (CH_3COOH)	Panreac	60,05	≥ 90	16,7
Cloreto de Colina ($C_5H_{14}ClNO$)	Acros Organics	139,62	99	302,0
Etilenoglicol ($C_2H_6O_2$)	Sigma-Aldrich	62,07	99,8	- 12,9
Glicerol ($C_3H_8O_3$)	Analytical Reagent	92,10	≥ 99	18,1
Mentol ($C_{10}H_{20}O$)	Acros Organics	156,27	99	36 – 38
Timol ($C_{10}H_{14}O$)	Acros Organics	150,22	99	48,0 – 52,0
Ureia (CH_4N_2O)	Sigma-Aldrich	60,06	≥ 99	133,0

Para além dos reagentes acima mencionados, foi utilizada água millipore tipo I (resistividade igual ou inferior a 18 MΩcm).

2.2. Testes de estabilidade e solubilidade

Após a preparação das misturas eutéticas analisou-se a sua estabilidade, durante 24 horas, depois de arrefecidas até à temperatura ambiente. Caso a mistura se apresentasse estável, *i.e.*, se não solidificasse ao fim desse tempo, realizavam-se os testes de solubilidade, como exemplificado na Figura 17. Estes ensaios foram feitos em frascos de vidro de 5 mL com tampa onde se colocava a mistura eutética e uma pequena quantidade de um dos três solutos que se pretendiam estudar. A realização destes testes de solubilidade permitiu concluir se a dissolução era total ou parcial e ainda se era imediata ou lenta. Caso o soluto demorasse mais de 10 minutos a dissolver-se na mistura eutética então o processo era considerado demasiado lento no contexto deste trabalho, já que inviabilizava a realização dos ensaios de calorimetria.

Figura 17 – Testes de solubilidade para os três solutos na mistura eutética ChCl:Eg (1:3).

2.3. Calorimetria de solução

Com as misturas estáveis e em que os solutos se dissolveram em menos de 10 minutos, foi possível realizar os ensaios de calorimetria, utilizando para tal um calorímetro de solução de precisão Thermometric modelo 2225 – Figura 18. Este equipamento opera em regime semi-adiabático e possui uma resolução de temperatura na ordem de 1 μK, o que corresponde a uma resolução nas entalpias de 1-4 mJ [13].

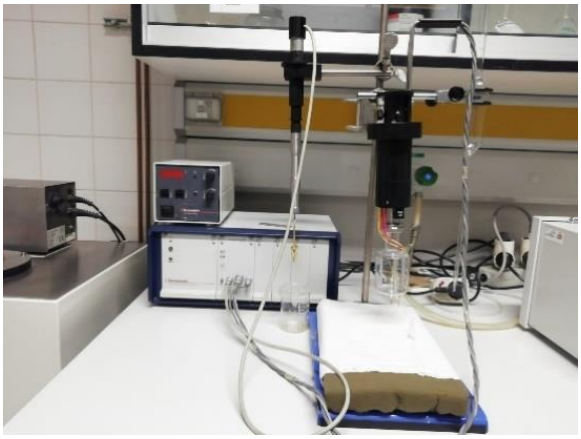


Figura 18 – Calorímetro de solução.

O sistema calorimétrico é constituído por um banho termostático, um vaso reacional, uma interface TAM e um computador com um programa que permite controlar as experiências e determinar os valores de entalpia de solução (programa SolCal®).

Cada resultado de entalpia de solução a 25 ºC e num dado solvente resultou da média de pelo menos três ensaios independentes com uma incerteza inferior a 5 %.

As características dos solutos utilizados no decurso do trabalho estão indicadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Solutos utilizados nos ensaios de calorimetria.

Soluto	**Marca**	***M* (g mol^{-1})**	**Pureza (%)**
Ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$)	Sigma-Aldrich	206,29	99
Isoniazida ($C_6H_7N_3O$)	Sigma-Aldrich	137,14	≥ 99
Paracetamol ($C_8H_9NO_2$)	Sigma-Aldrich	151,16	≥ 98

2.3.1. Teste ao aparelho

Para testar o aparelho, determinou-se a entalpia de solução do tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, pureza de 99,9%) em hidróxido de sódio (NaOH) 0,05 M e em ácido clorídrico (HCl) 0,1 M. A grande proximidade entre os valores médios obtidos e os valores tabelados para cada uma destas soluções (*vd.* 3.3.1) permitiu garantir que o equipamento se encontrava em boas condições de funcionamento [27].

2.3.2. Descrição de um ensaio

A determinação de entalpias de solução iniciava-se com a regulação do banho até que a temperatura estabilizasse no valor pretendido. Seguidamente, numa ampola cilíndrica manuseada com luvas apropriadas pesou-se cerca de 0,1 g de soluto, utilizando uma balança analítica da marca Precisa – Figura 11. Após a pesagem, a ampola era fechada com uma tampa de borracha de silicone e selada com cera de vela. Após esse passo, a ampola era colocada no suporte do agitador e o sistema de agitação introduzido no vaso calorimétrico e imerso em 100 mL de

solvente/mistura eutéctica e, posteriormente, agitado a 500 rpm com uma resolução em temperatura inicialmente "baixa".

Para que se possa prosseguir com a experiência é necessário que a diferença entre a temperatura do vaso calorimétrico e a temperatura pretendida seja aproximadamente de – 200 mK, sendo necessário em alguns casos usar acetona para arrefecer o vaso ou um secador para o aquecer. Quando a diferença de temperatura se aproxima de – 200 mK coloca-se o vaso dentro do cilindro calorimétrico no banho termostático (Thermometric Heto Calibration) e altera-se a resolução na temperatura para "alta". Nessa altura define-se o tipo de experiência (quebra ou calibração), o número de calibrações, os parâmetros de calibração (calor e potência), a duração da linha de base, a duração do processo de quebra e a introdução ou não de pausas após as calibrações e/ou após o processo de quebra. Para que se possa iniciar a experiência, o desvio padrão do ajuste da função correspondente à linha de base deve ser pelo menos inferior a 100 μK. Após atingidas as condições referidas, a experiência era iniciada. O programa começa por fazer uma linha de base, seguida da primeira calibração e uma nova linha de base. Após o traçado da nova linha de base, o programa avisa que se deve proceder à quebra da ampola que depois de concluída leva ao traçado de uma nova linha de base, a uma segunda calibração e por fim a outra linha de base. No final do ensaio introduz-se no programa a massa pesada e a massa molar do soluto e o programa calcula a entalpia de solução por dois métodos distintos - o método da dinâmica de calibração e o método da dinâmica de quebra e indica o valor da temperatura no momento da quebra.

Este procedimento repetiu-se tanto para as misturas eutéticas como para os solventes puros convencionais analisados neste trabalho. A razão para a utilização de alguns solventes puros será explanada mais adiante.

As características dos solventes puros utilizados estão indicadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Solventes puros utilizados nas experiências calorimétricas.

Solventes puros	**Marca**	***M* (g mol^{-1})**	**Pureza (%)**
Acetona (C_3H_6O)	Honeywell	58,08	≥ 99,5
Acetonitrilo (C_2H_3N)	Honeywell	41,05	≥ 99,9
2-Butanol ($C_4H_{10}O$)	Merck	74,12	≥ 99
Dimetilsulfóxido (C_2H_6OS)	Honeywell	78,13	≥ 99,9
Metanol (CH_3OH)	Sigma-Aldrich	32,04	99,8
N,*N*–Dimetilacetamida ($CH_3CN(CH_3)_2$	Sigma-Aldrich	87,12	99
Nitrometano (CH_3NO_2)	Sigma-Aldrich	61,04	≥ 96
2-Propanol (C_3H_8O)	AnalaR	60,10	≥ 95

2.4. Determinação da quantidade de água por Karl-Fischer

Devido ao caráter higroscópico do ChCl e do Eg, o controlo da quantidade de água nas misturas eutéticas envolvendo estes compostos é de extrema importância, uma vez que a sua presença pode afetar significativamente as propriedades medidas. A determinação da quantidade de água foi feita através de análise de Karl-Fischer. Esta análise pode ser feita por dois métodos, o método volumétrico, usado para amostras com quantidades de água superiores a 5% (p/p) e o método coulométrico para amostra com conteúdo de água até 5 % (p/p). O equipamento utilizado foi um Karl Fischer Moisture Titrator híbrido, da marca KEM Kyoto Electronics, modelo MKH-710 – Figura 19 – com uma bureta de 10 mL.

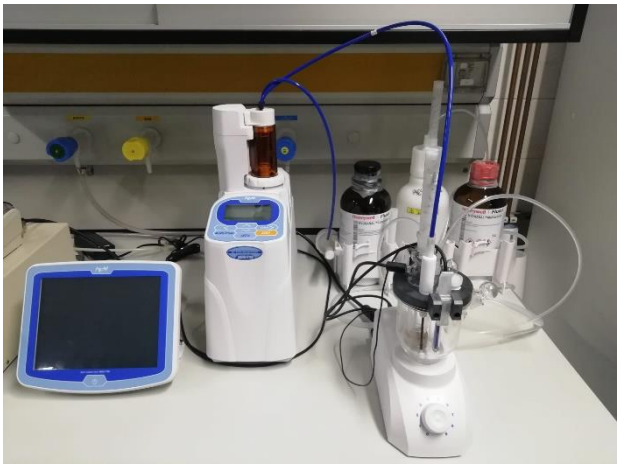


Figura 19 – Karl Fischer utilizado.

Os ensaios foram realizados à temperatura ambiente. As pesagens das amostras foram feitas numa balança analítica da marca Precisa – Figura 13. As características dos solventes utilizados nestas análises estão indicadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Solventes utilizados para os ensaios de Karl-Fischer.

Reagentes	**Marca**	***M* (g mol^{-1})**	**Pureza (%)**
Metanol Seco (CH_3OH)	Honeywell	32,04	…
Hydranal, Composite 5	Sigma-Aldrich	…	…
Hydranal Coulomat CG	Honeywell	…	…
Hydranal Coulomat AG	Honeywell	…	…

2.4.1. Descrição de uma análise de Karl-Fischer pelo método volumétrico

A célula era inicialmente cheia com metanol seco, sendo necessário fazer-se, antes de iniciar o procedimento, uma pré-titulação para que o metanol seco pudesse ser titulado de forma a não se contabilizar o teor de água nele existente, por mais pequeno que fosse. Encheu-se a bureta com 10 mL de Hydranal Composite 5.
Antes de começar os ensaios com as amostras das misturas eutéticas, fez-se uma titulação com um padrão, com um teor de água conhecido, para o cálculo do fator. O fator é uma variável utilizada na equação do método para o cálculo do teor de água. Após 3 ensaios concordantes, iniciaram-se os ensaios com as misturas eutéticas. Para isso começava por encher-se uma seringa de 5 mL com a mistura, determinava-se a sua massa e de seguida injetava-se cerca de 5 gotas na célula e procedia-se à titulação com o reagente Hydranal Composite 5. No final da titulação voltava-se a pesar a seringa e introduzia-se no *software* do equipamento as duas massas pesadas. No final, o equipamento indicava automaticamente a percentagem de água de cada amostra e o procedimento era repetido pelo menos 3 vezes. O procedimento recomendado para as determinações do conteúdo em água por este método foi desenvolvido no decurso deste trabalho e apresenta-se de forma detalhada no Anexo I.
A titulação Karl-Fischer pelo método volumétrico é geralmente realizada por libertação do titulante numa bureta automatizada. Geralmente o solvente utilizado, para a reação de titulação, é o metanol, sendo o processo descrito pelas reações 10 e 11 a seguir apresentadas [28]:

$$CH_3OH + SO_2 + RN \rightarrow [RNH]SO_3CH_3 \quad (10)$$

$$I_2 + H_2O + [RNH]SO_3CH_3 + RN \rightarrow [RNH]SO_4CH_3 + 2[RNH]I \quad (11)$$

2.4.2. Descrição de uma análise de Karl-Fischer pelo método coulométrico

A célula era inicialmente cheia com Hydranal Coulomat AG (a designação AG representa o *anolyte* que se comporta como ânodo), tendo-se colocado dentro do diafragma 5 mL de Hydranal Coulomat CG (a designação CG representa o

catholyte que se comporta como cátodo). Também neste caso foi necessário fazer uma pré-titulação para determinar o teor em água do Hydranal Coulomat AG de forma a não ser contabilizado no final.

Antes de começar os ensaios com as amostras das misturas eutéticas, fez-se uma titulação com um padrão, com um teor de água conhecido, para verificar que o valor obtido era igual ao esperado. Após 3 ensaios concordantes, iniciaram-se os ensaios com as misturas eutéticas. Para isso começava por se encher uma seringa de 5 mL com a mistura eutética, determinava-se a sua massa, e de seguida injetava-se cerca de 3 gotas na célula e procedia-se à titulação com o reagente Hydranal Coulomat CG. No final da titulação voltava-se a pesar a seringa e introduzia-se no *software* do equipamento as duas massas pesadas. No final, o equipamento indicava automaticamente a percentagem de água de cada amostra e o procedimento era repetido pelo menos 3 vezes. O procedimento recomendado para as determinações do conteúdo em água por este método foi desenvolvido no decurso deste trabalho e apresenta-se de forma detalhada no Anexo I.

As titulações de Karl-Fischer utilizadas para medir o teor de água nas misturas eutéticas pelo método coulométrico foram feitas através do titulante I_2, que é gerado no ânodo, segundo a reação 12:

$$2I^-\,(aq) \rightarrow I_2\,(aq) + 2e^- \tag{12}$$

A solução anódica contém um álcool (ROH) estabilizado por uma base (B) e um iodeto. Neste solvente a presença de água é quantificada por reação com o iodo, gerado electroquimicamente, de acordo com a reação 14 [29]:

$$ROH + SO_2 + B \rightarrow BH^+ + ROSO_2^- \tag{13}$$

$$H_2O + I_2 + ROSO_2^- + 2B \rightarrow ROSO_3^- + 2BH^+I^- \tag{14}$$

2.5. Espetroscopia de UV-Vis

A determinação de parâmetros solvatocrómicos é uma das formas de caracterizar as misturas eutéticas. Estes parâmetros são determinados através de medidas espetroscópicas na gama do UV-Vis. O espetrofotómetro utilizado para estes ensaios foi um espetrómetro de UV-Vis, da marca Thermo Fisher, modelo Nicolet Evolution 300 – Figura 20. Este equipamento tem uma exatidão de ± 0,004 A até 1 A, ± 0,006 A até 2 A, e ± 0,012 A até 3 A e opera entre 190 e 1100 nm, com uma exatidão de ± 0,3 nm e uma repetibilidade de ± 0,1 nm, e com uma largura de banda variável entre 0,5 e 4 nm. Todos os ensaios foram realizados à temperatura ambiente e eventuais (pequenas) variações de temperatura foram negligenciadas.

Figura 20 – Espetrofotómetro de UV-Vis.

Para a realização dos ensaios de espetroscopia de UV-Vis, foram utilizadas as sondas solvatocrómicas referidas na Tabela 7: 4-nitroanisole, betaína (30), betaína (33), 4–nitrofenol, 4–nitroanilina e *N*,*N*–dimetil-4-nitroanilina. As especificações destas sondas encontram-se indicadas na Tabela 7.

Tabela 7 – Sondas solvatocrómicas utilizadas nos ensaios de espetroscopia de UV-Vis.

Sondas	**Marca**	***M* (g mol^{-1})**	**Pureza (%)**
Betaína (30) ($C_{41}H_{29}NO$)	Sigma-Aldrich	551,69	95
Betaína (33) ($C_{29}H_{19}Cl_2NO$)	Biosynth-Carbosynth	487,80	…
4–Nitroanilina ($NO_2C_6H_4NH_2$)	Aldrich	138,12	≥ 99

Tabela 7 – Cont.

Sondas	Marca	*M* (g mol^{-1})	Pureza (%)
4-Nitroanisole ($NO_2C_6H_4OCH_3$)	Aldrich	153,14	97
4-Nitrofenol ($NO_2C_6H_4OH$)	Merck	139,11	…
N,*N*–Dimetil-4-nitroanilina ($NO_2C_6H_4N(CH_3)_2$)	TCI	166,18	> 98

2.5.1. Descrição de um ensaio

Primeiramente ligou-se o equipamento. Em seguida, as células de quartzo, de percurso ótico de 1 cm, foram lavadas com etanol e acetona, sendo secas sob corrente de azoto. Esta lavagem ocorreu sempre que se procedeu à troca de amostras e à troca de misturas. Uma vez colocadas ambas as células com a mistura em questão dentro do espetrofotómetro, devidamente tapadas, procedeu-se ao traçado da linha de base. A linha de base traçada entre 200 e 1100 nm foi repetida sempre que se mudou a mistura eutética e foi traçada para um dado conjunto de condições tantas vezes quantas as necessárias para se obter uma linha o mais coincidente possível com o eixo dos *xx*.

Em seguida procedeu-se à preparação das amostras, sendo estas preparadas em frascos onde se adicionou cerca de 5 mL de mistura e uma quantidade vestigial da respetiva sonda. Para garantir uma boa homogeneização, a solução foi agitada manualmente ou colocada em banho de ultrassons, durante 5 minutos. As quantidades adicionadas de cada sonda não foram pesadas porque apenas se pretendia que as bandas tivessem uma absorvância entre 0,5 e 1,0 e por essa razão não foi necessário conhecer a concentração rigorosa das soluções.

Com a linha de base traçada, a célula de quartzo da referência manteve-se no espetrofotómetro tendo-se mudado apenas o conteúdo da outra célula para a mistura que se pretendia analisar (já com a sonda dissolvida). Para a mesma amostra foram traçados pelo menos três espetros entre 200 e 1100 nm. Este procedimento foi realizado da mesma forma para as cinco sondas. Para as misturas

eutéticas com grandes quantidades de água houve problemas de solubilidade com a betaína (30) e, por essa razão, utilizou-se nesses casos a betaína (33) ou em alguns casos esperou-se que a betaína (30) depositasse totalmente, enchendo-se a célula de quartzo com o sobrenadante. Todos os ensaios foram realizados à temperatura ambiente e o valor obtido para o comprimento de onda de cada sonda na respetiva mistura eutética resultou da média de pelo menos três ensaios.

2.6. Refratometria

As medições de índices de refração foram feitas com um refratómetro de Abbé, da marca Atago modelo 302 – Figura 21 – com um intervalo de medida que vai desde 1,3000 n_D a 1,7000 n_D com uma incerteza de ± 0,0002. De forma a manter a temperatura a 25 ºC, o refratómetro estava acoplado a um banho termostático da marca Julabo, modelo F12 – Figura 22 – com uma incerteza na temperatura de ± 0,5 ºC. As leituras de todas as amostras foram realizadas a 25 ºC, tendo sido feitas três medidas independentes para cada amostra e duas leituras para cada ensaio.

Figura 21 – Refratómetro de Abbé.

Figura 22 – Banho Termostático, Julabo.

2.6.1. Descrição de um ensaio

Primeiramente, ligou-se a fonte de luz do refratómetro e o banho termostático esperando que este estabilizasse na temperatura desejada. Quando a temperatura no termómetro marcava 25,0 ºC procedia-se à realização dos ensaios.
Uma gota da mistura era então colocada no prisma inferior sobre a superfície do prisma principal, fazendo-se aderir suavemente o prisma principal e colateral. Acertava-se a linha de demarcação (zona iluminada/escura) com o ponto de cruzamento das linhas diagonais e fazia-se então a leitura na escala (Figura 23).

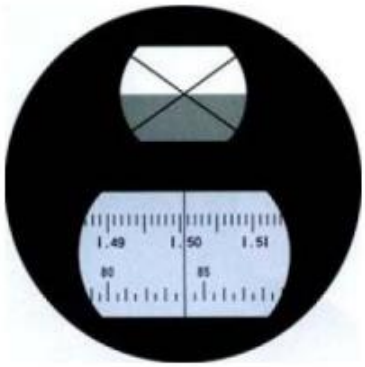


Figura 23 – Imagem obtida da ocular do refratómetro: na zona superior a zona iluminada/escura com as linhas de cruzamento e na zona inferior a escala respetiva [19].

Caso a linha de demarcação não estivesse bem definida (por efeito da dispersão da luz) fazia-se o ajuste através do parafuso micrométrico do refratómetro. Uma vez obtido o valor do índice de refração, voltava-se a desregular o acerto à linha de demarcação para voltar a acertar e confirmar o primeiro valor. Após esta operação limpava-se a superfície dos prismas com acetona e secava-se.

2.7. Densimetria

A densidade das misturas foi determinada recorrendo a um densímetro de tubo vibrante, Anton Paar, constituído por uma unidade de processamento, DMA 60, e por uma unidade de célula de medida, DMA 602 (Figura 24). A temperatura foi controlada usando um banho termostático, Julabo F25, de precisão ± 0,01 ºC.

Figura 24 – Densímetro de tubo vibrante.

O equipamento é constituído por um tubo de vidro com um formato em U onde é introduzida a amostra. A célula que contém a amostra é posta a vibrar por excitação elétrica. Ao injetar-se a massa no tubo a frequência altera-se, pois depende da massa da amostra. Como consequência disto o período de oscilação do tubo altera-se também [31].

2.7.1. Descrição de um ensaio

Primeiramente começou-se por registar a pressão e a humidade relativa. A determinação experimental das densidades era iniciada com a regulação da temperatura do banho até que o valor lido no computador estabilizasse na temperatura pretendida (25 ± 0,03 ºC). Inicialmente começou-se por ler o valor de τ (período de oscilação) do ar.

Após essa medida injetava-se uma seringa com água millipore e aguardava-se cerca de 3 minutos até que o período de oscilação estabilizasse, registando-se o valor de τ da água. Posteriormente o tubo era lavado com etanol e acetona, sendo depois seco com uma bomba de ar. Esperava-se que o período de oscilação estabilizasse de novo e registava-se mais uma vez o valor de τ para o ar. De seguida injetava-se com uma seringa a mistura eutética e, após a estabilização do período de oscilação, registava-se o seu valor. Entre cada injeção de amostras diferentes o tubo era lavado com etanol e acetona, sendo posteriormente seco e sendo então determinados novos valores de τ_{ar} e $\tau_{água}$.

3. Resultados e discussão

Neste capítulo irão ser apresentados e discutidos todos os resultados obtidos ao longo deste trabalho, começando pela preparação e avaliação da estabilidade das misturas eutéticas, a que se seguiram os testes de solubilidade dos três APIs nas misturas que permaneceram estáveis. Estes testes iniciais permitiram compreender desde logo os problemas de solubilidade e viscosidade inerentes a estes sistemas.

A mistura eutética mais utilizada ao longo dos ensaios foi a de ChCl:Eg, uma vez que era a que apresentava menor viscosidade; contudo foram também feitos ensaios com misturas que apresentavam diferentes compostos doadores de ligações por pontes de hidrogénio, substituindo o Eg por Ur ou Gly.

São apresentados de seguida os resultados dos ensaios calorimétricos que permitiram obter as entalpias de solução dos diferentes APIs nas diferentes misturas eutéticas.

A caracterização de algumas das misturas eutéticas foi também, realizada por via de parâmetros solvatocrómicos que foram obtidos através de medidas espetrofotométricas.

As misturas estudadas foram ainda caracterizadas por refratometria e densimetria, tal como uma seleção de solventes orgânicos que foram analisados para efeitos comparativos. Para estes solventes convencionais foram também feitos ensaios de calorimetria.

Devido ao caráter higroscópico dos componentes das misturas eutéticas objeto deste estudo, foi também necessário determinar a quantidade de água nas misturas, o que foi feito por análise de Karl-Fischer.

Finalmente para explicar e compreender os resultados calorimétricos foram ainda aplicadas análises de correlação envolvendo como descritores os parâmetros solvatocrómicos.

O número de algarismos significativos expresso varia conforme a grandeza estudada devido à incerteza das medidas. Nalguns casos (por exemplo, nas entalpias de solução e nas experiências de Karl-Fischer), o critério usado para a apresentação do número de algarismos significativos foi usar o número de casa decimais suficientes para conseguir observar variações na grandeza com a composição da mistura.

3.1. Preparação misturas eutéticas

Como referido anteriormente, foram preparadas diferentes misturas eutéticas com diferentes solventes e em diferentes razões molares (*vd.* Tabela 2). Destas preparações, algumas delas conduziram a misturas eutéticas estáveis à temperatura ambiente por longos períodos de tempo e outras não.

De referir que todas as misturas eutéticas ficaram líquidas durante o aquecimento. No entanto, após arrefecimento até à temperatura ambiente algumas mostraram-se instáveis e solidificaram.

No caso da mistura ChCl:Eg por ser a que apresentava maior potencial para a realização dos ensaios calorimétricos (em virtude da sua menor viscosidade), tentou-se cobrir o máximo de frações molares para as quais a mistura se encontrava na fase líquida. Este objetivo foi complementado pela utilização de composições ternárias com a água como terceiro componente.

A mistura binária ChCl:Eg (1:2) não se mostrou estável uma vez que, em regra, solidificava após o arrefecimento – Figura 25 – chegando mesmo a formar agulhas. Apesar disso, algumas das preparações desta mistura tiveram sucesso e por isso foi possível realizar alguns ensaios. Devido às características da mistura ChCl:Eg foi necessário avaliar o seu domínio de estabilidade, bem como o da mistura ternária ChCl:Eg:água, em diferentes frações molares.

Figura 25 – Mistura eutética ChCl:Eg (1:2) com formação de agulhas.

Para esse efeito e de forma a delimitar bem a região de estabilidade – Figura 26 – das misturas binárias ChCl:Eg e das misturas ternárias ChCl:Eg:água, procedeu-se à preparação de misturas com maior fração molar de ChCl.

- ChCl:Eg (0,60:0,40)
- ChCl:Eg (0,50:0,50)
- ChCl:Eg (0,40:0,60)
- ChCl:Eg (0,35:0,65)
- ChCl:Eg:água (0,55:0,05:0,40)
- ChCl:Eg:água (0,44:0,45:0,11)
- ChCl:Eg: água (0,40:0,10:0,50)
- ChCl:Eg: água (0,36:0,28:0,36)

Todas as misturas acima mencionadas, após arrefecimento, solidificaram e por isso são consideradas misturas instáveis/meta-estáveis. Concluiu-se, assim, que frações elevadas de ChCl levam a perda de estabilidade destas misturas eutéticas e por essa razão foi necessário utilizar frações molares mais baixas em ChCl. Como se pode notar pela figura 26, também existem pontos experimentais na aresta água:Eg, o que, muito embora se trate de uma mistura não eutética, permitindo compreender a variação das diferentes propriedades estudadas num maior intervalo de variação.

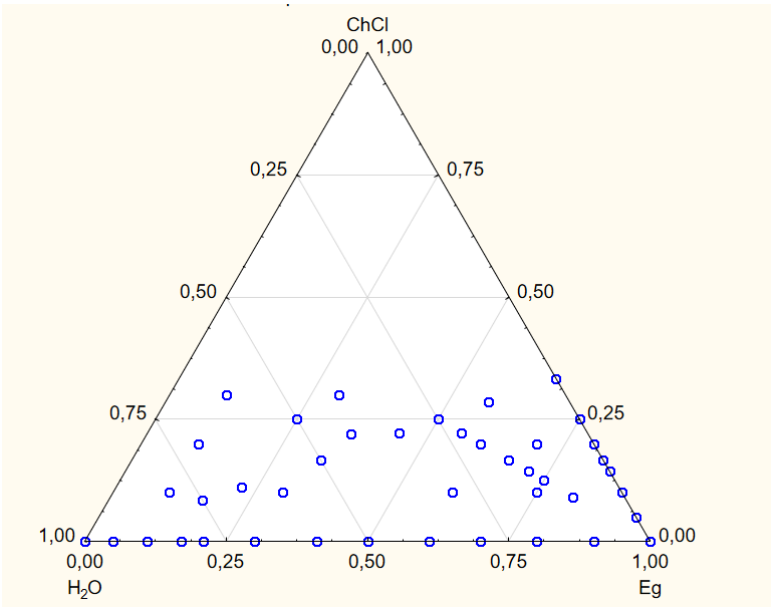


Figura 26 – Pontos correspondentes a fases líquidas estáveis das misturas ChCl:Eg:água à temperatura ambiente (25ºC).

3.2. Testes de solubilidade

Para o propósito deste trabalho, não interessava apenas que as misturas eutéticas fossem estáveis por longos períodos de tempo, mas também que os princípios ativos (APIs) fossem solúveis nessas misturas, para ser possível a realização de ensaios de calorimetria. Foi também por essa razão que se fizeram testes de solubilidade dos diferentes APIs em alguns solventes orgânicos selecionados. Os resultados obtidos nos vários testes de solubilidade estão indicados nas Tabelas 8 e 9. Dos testes de solubilidade concluiu-se o seguinte:

- O paracetamol dissolveu-se em todas as frações molares tanto nas misturas binárias ChCl:Eg e água:Eg como nas misturas ternárias ChCl:Eg:água.
- O ibuprofeno, uma vez que é insolúvel em água, apenas se dissolveu nas misturas binárias ChCl:Eg (em todas as frações molares) e na mistura ternária ChCl:Eg:água (0,25:0,50:0,25).
- A isoniazida, uma vez que apresenta elevada solubilidade em água, apenas se dissolveu nas misturas binárias não eutéticas água:Eg com grande quantidade de água ($x_{\text{água}} > 0{,}59$); para a mistura $x_{\text{água}} = 0{,}59$ o processo de dissolução demorou cerca de 10 minutos.

Apesar da mistura eutética mais promissora, devido à sua baixa viscosidade, ser a mistura ChCl:Eg decidiu-se preparar misturas com diferentes doadores por pontes de hidrogénio de forma a perceber as diferenças relativamente à mistura ChCl:Eg. Contudo, as misturas contendo ureia, glicerol, mentol, timol ou ácido acético apresentaram-se muito viscosas e os APIs mostraram-se, em regra, pouco solúveis – *vd.* Tabela 8. Na Tabela 9 mostram-se os testes de solubilidade dos mesmos APIs nalguns solventes puros.

Tabela 8 – Resultados dos testes de solubilidade dos diferentes APIs nas diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Paracetamol	Ibuprofeno	Isoniazida
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	NS	**S**	NS
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	NS	**S**	NS
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	**S**	**S**	NS
ChCl (1) + Ur (2)	0,33	0,67	PS	PS	NS
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	**S**	**S**	**S**
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	**S**	NS	NS
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	PS	PS	PS
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	PS	PS	PS
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	PS	PS	PS

S – Solúvel; NS – Não Solúvel; PS - Parcialmente Solúvel (apenas uma pequena quantidade do soluto dissolveu se na mistura eutética). x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela 9 – Resultados dos testes de solubilidade dos diferentes APIs em alguns solventes puros.

Solvente	Paracetamol	Ibuprofeno	Isoniazida
Acetona	**S**	**S**	NS
Acetonitrilo	**S**	**S**	**S**
Água	**S**	NS	**S**
2-BuOH	**S**	**S**	NS
DMA	**S**	**S**	**S**
DMSO	**S**	**S**	**S**
Eg	**S**	**S**	NS
Metanol	**S**	**S**	**S**
Nitrometano	PS	NS	NS
2-PrOH	**S**	**S**	NS

2-BuOH- 2-Butanol, DMA- Dimetilacetamida, DMSO- Dimetilsulfóxido, Eg- Etilenoglicol, 2-PrOH- 2-Propanol.
S – Solúvel; NS – Não Solúvel; PS - Parcialmente Solúvel.

3.3. Calorimetria de solução

Sendo o tema principal do trabalho os estudos termoquímicos dos APIs selecionados recorrendo a calorimetria de solução, vai começar-se por discutir este tópico.

3.3.1. Teste ao equipamento

Como descrito no capítulo 2.3.1, antes dos ensaios de calorimetria foi necessário calibrar o aparelho com um calibrante, neste caso TRIS, cujo processo de solução foi estudado em NaOH 0,05 M e HCl 0,1 M. Os valores das entalpias de solução experimentais para estes sistemas, bem como os valores tabelados e o erro relativo associado estão indicados nas Tabelas 10 e 11 [27]. Dada a proximidade entre os dois conjuntos de valores, considerou-se o equipamento testado e operacional.

Tabela 10 – Entalpias de solução experimentais e tabeladas para o soluto TRIS em NaOH 0,05 M e respetivo erro relativo associado.

NaOH 0,05 M			
$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ **(kJ mol^{-1})**	***N***	$\Delta_{sol}\bar{H}_{tab} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ **(kJ mol^{-1})**	e_r **(%)**
17,004 ± 0,207	3	17,210 ± 0,023	1

Tabela 11 – Entalpias de solução experimentais e tabeladas para o soluto TRIS em HCl 0,1 M e respetivo erro relativo associado.

HCl 0,1 M			
$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ **(kJ mol^{-1})**	***N***	$\Delta_{sol}\bar{H}_{tab} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ **(kJ mol^{-1})**	e_r **(%)**
-29,503 ± 0,121	2	-29,770 ± 0,032	1

3.3.2. Ensaios de calorimetria

Com base nos testes de solubilidade foram selecionados os sistemas para análise calorimétrica, *i.e.*, os sistemas em que o processo de dissolução dos APIs era previsivelmente rápido. Nas tabelas 12-18 encontram-se as diferentes misturas eutéticas estudadas, os respetivos valores da entalpia de solução, o desvio padrão associado e o número de experiências para o cálculo da média, *N*. Nestas determinações fizeram-se pelo menos 3 ensaios independentes. No anexo II encontram-se todos os ensaios de calorimetria realizados, Tabelas A.II.1 a A.II.6.

Tabela 12 – Entalpias de solução do paracetamol e ibuprofeno nas misturas binárias ChCl:Eg.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Paracetamol		Ibuprofeno	
		N	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})	N	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})
0,33	0,67	3	11,197 ± 0,470	-	[*1]
0,25	0,75	3	11,419 ± 0,197	4	17,516 ± 0,359
0,14	0,86	3	11,742 ± 0,273	3	21,576 ± 0,444

[*1] Calor muito pequeno/processo de dissolução muito lento e soluto depositado no vaso.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Como se verificou que o limite de estabilidade da mistura binária ChCl:Eg, correspondia a uma fração molar de ChCl de 0,33 e como pelos testes de solubilidade o paracetamol apresentava elevada solubilidade nestas misturas, escolheram-se duas frações molares adicionais para determinar as entalpias de solução. Neste caso, verificou-se que aumentando a fração molar de etilenoglicol a entalpia de solução também aumentava, embora na realidade os valores sejam idênticos dentro da ordem do erro. No caso do ibuprofeno apesar deste soluto se ter mostrado solúvel na mistura ChCl:Eg (0,33:0,67), observou-se um calor de solução pequeno e o soluto não se dissolveu totalmente. Com a isoniazida testaram-se as frações molares (0,33:0,67) e (0,25:0,75) e em ambos os casos a isoniazida mostrou-se pouco solúvel ficando depositada no fundo do vaso calorimétrico.

Tal como foi referido, os valores da entalpia de solução para a mistura ChCl:Eg não variaram de forma significativa, e por essa razão decidiu testar-se também a solubilidade dos três APIs na mistura binária não eutética água:Eg para alargar o espetro de frações molares estudadas.

O paracetamol mostrou-se solúvel até uma fração molar de água de 0,20, tendo-se obtido um valor máximo de entalpia de solução para uma fração de 0,83 de água, ou seja, um valor de 22,634 ± 0,517. Como o ibuprofeno, não se mostrou solúvel em água, não se fizeram quaisquer estudos calorimétricos deste soluto nestas misturas. Por seu turno, a isoniazida mostrou-se solúvel para $x_{\text{água}} \geq 0{,}59$ e apresentou o maior valor de entalpia de solução para uma fração molar de água de 0,89 - Tabela 13.

Tabela 13 – Entalpias de solução do paracetamol e da isoniazida nas misturas binárias água:Eg.

$x_{\text{água}}$	x_{Eg}	Paracetamol		Isoniazida	
		N	$\Delta_{\text{sol}}\bar{H}_{\text{exp}} \pm s_{\Delta\text{sol}}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})	N	$\Delta_{\text{sol}}\bar{H}_{\text{exp}} \pm s_{\Delta\text{sol}}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})
0,95	0,05	3	21,542 ± 0,566	3	21,159 ± 0,915
0,89	0,11	4	22,414 ± 0,915	3	23,234 ± 0,583
0,83	0,17	3	22,634 ± 0,517	3	21,968 ± 0,935
0,79	0,21	3	21,879 ± 0,597	3	21,806 ± 0,292
0,59	0,41	3	18,284 ± 0,359	3	18,664 ± 0,415
0,20	0,80	3	13,198 ± 0,561	-	-

Eg – Etilenoglicol.

No caso das misturas ternárias, escolheram-se diferentes frações molares para as quais se verificou que os APIs apresentavam solubilidade. No caso do ibuprofeno, apenas foi possível obter resultados na mistura com uma fração molar de ChCl de 0,25 pois era a mistura que apresentava menor quantidade de água. A isoniazida não apresentou solubilidade nestas misturas, tendo-se testado este soluto na mistura ChCl:Eg:água (0,25:0,50:0,25) e verificado um depósito no fundo do vaso reacional - Tabela 14.

Tabela 14 – Entalpias de solução do paracetamol e ibuprofeno nas misturas ternárias ChCl:Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Paracetamol		Ibuprofeno	
		N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})
0,30	0,30	3	14,520 ± 0,485	-	-
0,30	0,10	4	16,942 ± 0,771	-	-
0,25	0,50	3	13,647 ± 0,586	3	15,095 ± 0,769
0,17	0,33	3	15,654 ± 0,705	-	-
0,10	0,10	3	18,773 ± 0,620	-	-

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

O foco deste trabalho como se disse era a mistura eutética ChCl:Eg, com ou sem adição de água, ao qual se adicionou posteriormente o estudo de uma mistura não eutética, água:Eg, para se aumentar o intervalo da variação das propriedades estudadas. Contudo, também foi relevante compreender a estabilidade e solubilidade dos três APIs em misturas eutéticas compostas por outros doadores de ligações por pontes de hidrogénio como se ilustra nas Tabelas 15 e 16.

Tabela 15 – Entalpias de solução do paracetamol em diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Paracetamol	
			N	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})
ChCl (1) + Eg (2)	0,33	0,67	3	11,197 ± 0,470[*1]
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	-	[*2]
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	3	11,443 ± 0,348
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	3	11,449 ± 0,161
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	3	10,357 ± 0,615
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	-	[*3]
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	3	11,296 ± 0,595

[*1]Valor apresentado na Tabela 12 aqui indicado apenas para efeitos comparativos.
[*2] Calor muito pequeno/processo de dissolução muito lento.
[*3] Mistura muito viscosa, processo de dissolução muito lento.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tal como verificado nas misturas ChCl:Eg, o soluto que apresentou melhor solubilidade foi o paracetamol, tendo-se, porém, obtido valores idênticos dentro da ordem do erro para todas as misturas à exceção da mistura ChCl:Gly:água. A solubilidade do paracetamol nas misturas mentol:timol e mentol:ácido acético é muito baixa e por isso não foi possível realizar ensaios de calorimetria. Comparando as misturas de cloreto de colina com respetivamente etilenoglicol e glicerol verifica-se que o paracetamol apresentou problemas de solubilidade na mistura ChCl:Gly. Este fato está relacionado com a elevada viscosidade do glicerol tornando o processo de dissolução muito lento.

Tabela 16 – Entalpias de solução do ibuprofeno em diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Ibuprofeno	
			N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	3	19,228 ± 0,489
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	3	19,913 ± 0,225
ChCl (1) + Ur (2)	0,33	0,67	-	*1
ChCl (1) + Eg (2)	0,33	0,67	-	*1
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	3	-16,542 ± 0,714
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	-	*2
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	-	*2

*1 Calor muito pequeno/processo de dissolução muito lento.
*2 Calor muito pequeno/processo de dissolução muito lento, soluto depositado no vaso.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

No caso do ibuprofeno, este apresentou uma solubilidade muito baixa para a maior parte destas misturas eutéticas devido à elevada viscosidade das mesmas. Pela Tabela 16 é possível concluir que a entalpia de solução é igual dentro da ordem do erro nas misturas mentol:timol e mentol:ácético e que a entalpia de solução na mistura ChCl:Eg:Ur é negativa tratando-se, portanto, de um processo exotérmico. Com base nas estruturas dos componentes ureia e ibuprofeno é possível existirem ligações por pontes de hidrogénio entre estes dois compostos que favoreçam o processo de solução.

A isoniazida, por seu turno, foi o soluto que ao longo deste trabalho apresentou maiores dificuldades de dissolução. Mesmo nas misturas mais promissoras do ponto de vista da solubilidade, o processo de dissolução foi muito lento dificultando a realização dos ensaios de calorimetria - Tabela 17.

Tabela 17 – Entalpias de solução da isoniazida em diferentes misturas ternárias.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Isoniazida	
			N	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$ (kJ mol^{-1})
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	-	[*1]
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	-	[*1]

[*1] Calor muito pequeno/processo de dissolução muito lento, soluto depositado no vaso.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Ao longo deste trabalho questionou-se se as misturas eutéticas analisadas teriam de fato um comportamento distinto dos solventes convencionais. Deste modo, recorrendo a um conjunto de 10 solventes orgânicos habitualmente estudados no âmbito do Grupo de Estrutura e Reatividade Química pertencente ao G9 do CQE, em cujos laboratórios este trabalho decorreu, avaliou-se a solubilidade dos diferentes APIs nesses solventes e a possibilidade de realizar ensaios calorimétricos. Mais uma vez pelos testes de solubilidade, o paracetamol foi o soluto com maior solubilidade em todos os solventes orgânicos, tendo-se conseguido realizar ensaios de calorimetria em todos eles, enquanto nos restantes solutos foram apenas realizados ensaios nos solventes em que havia uma dissolução total e rápida - Tabela 18.

Tabela 18 – Entalpias de solução dos três solutos nos vários solventes puros estudados.

Solvente	Paracetamol		Ibuprofeno		Isoniazida	
	N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	N	$\Delta_{sol}\overline{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})
Água	3	19,260 ± 0,350	-	-	3	20,438 ± 0,080
Acetona	3	13,390 ± 0,332	4	19,276 ± 0,296	-	-
Acetonitrilo	3	22,345 ± 0,224	3	27,050 ± 0,208	3	27,982 ± 1,079
2-BuOH	3	11,792 ± 0,517	3	24,549 ± 0,257	-	-
DMA	3	-2,331 ± 0,153	3	8,612 ± 0,141	3	16,198 ± 0,181
DMSO	3	0,454 ± 0,039	3	10,295 ± 0,464	3	15,035 ± 0,456
Eg	3	11,849 ± 0,382	3	22,948 ± 0,137	-	-
Metanol	3	12,983 ± 0,243	3	20,438 ± 0,290	3	24,477 ± 0,298
Nitrometano	3	30,494 ± 0,788	-	-	-	-
2-PrOH	3	11,216 ± 0,361	3	22,021 ± 0,100	-	-

2-BuOH –2-Butanol; DMA –Dimetilacetamida; DMSO –DimetilSulfóxido; Eg –Etilenoglicol; 2-PrOH –2-Propanol.

No caso dos solventes orgânicos convencionais observou-se, como já referido, que o paracetamol foi o soluto que apresentou maior solubilidade à semelhança do que acontecia nas misturas eutéticas. No caso do DMA, verifica-se um valor negativo para a entalpia de solução, o que pode ser explicado pela formação de pontes de hidrogénio entre o grupo C=O do DMA e um dos dois grupos doadores (ou ambos) do paracetamol, N-H e O-H. De notar que este soluto apresenta valores iguais (dentro da ordem do erro) para as entalpias de solução nos 3 álcoois 2-PrOH, 2-BuOH e Eg, se bem que não em MeOH. Em solventes mais estruturados é necessário quebrar as redes existentes para acomodar as moléculas de soluto; assim, a entalpia envolvida é tanto maior quanto maior a estruturação do solvente. Desta forma a entalpia de solução em água é maior visto a sua estruturação ser também mais elevada, sendo esse efeito bastante menos pronunciado em metanol. O alto valor em nitrometano pode eventualmente ser explicado pela baixa capacidade deste solvente para estabelecer interações "eficazes" com o paracetamol.

Quanto ao ibuprofeno, não foi possível determinar as entalpias de solução deste soluto em água e nitrometano uma vez que ele não se mostrou solúvel em nenhum destes solventes (*vd.* Tabela 9). O soluto em causa possui uma cadeia alquílica com quatro átomos de carbono e uma ramificação que lhe conferem um caráter apolar que interfere no processo de solução em solventes muito polares.

A isoniazida, sendo um soluto polar dissolve-se mais facilmente em solventes polares, tais como a água, o metanol, o acetonitrilo, o DMA e o DMSO, mas não em nitrometano (*vd.* Tabela 9). Assim, foram determinadas as entalpias de solução nestes solventes, tal como indicado na Tabela 18, onde se observa que a maior entalpia de solução corresponde ao processo em acetonitrilo. O valor muito endotérmico neste solvente pode dever-se à magnitude das interações solvente-solvente que têm de ser quebradas para acomodar a isoniazida e que neste caso não parecem ser compensadas pelo estabelecimento de interações soluto-solvente que devem ser menos fortes e em menor número.

Da análise dos resultados é também percetível que as entalpias de solução estão afetadas por múltiplos efeitos, o que se torna evidente quando se compara os valores em solventes como o DMSO e o DMA com os observados em mono-alcóois. Este tipo de análise mais

detalhada só poderá ser feita recorrendo a análises de correlação tal como se ira detalhar mais adiante.

3.4. Determinação da quantidade de água por Karl-Fischer

Devido ao caráter higroscópico destas misturas eutéticas foi necessário medir o seu teor em água. A determinação da quantidade de água por Karl-Fischer envolveu a possibilidade de escolha entre dois métodos, volumétrico ou coulométrico: o primeiro foi usado para todas as amostras que tinham água na sua composição; nas restantes, isentas de água ou com uma quantidade vestigial de água, foi utilizado o método coulométrico.
No anexo III, nas Tabelas A.III.1 a A.III.4 encontram-se todos os ensaios de Karl-Fischer obtidos para cada uma das misturas eutéticas estudada. Nas Tabelas 19-22 encontram-se os resultados do teor em água, que incluem para além da identificação das misturas e respetivas frações molares, a concentração de água esperada, a concentração de água medida e o respetivo desvio padrão e, em regra, o erro relativo associado.

Tabela 19 – Concentração de água esperada e concentração de água medida para cada mistura binária ChCl:Eg.

x_{ChCl}	x_{Eg}	$c_{água,esperada}$ (%)	$c_{água}$ (%)
0,33	0,66	0	3,1 ± 0,1
0,25	0,75	0	0,47 ± 0,01
0,20	0,80	0	0,58 ± 0,02
0,14	0,86	0	0,42 ± 0,02
0,05	0,95	0	0,33 ± 0,02

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 20 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura binária água:Eg.

$x_{água}$	x_{Eg}	$c_{água,esperada}$ (%)	$c_{água}$ (%)	e_r(%)
0,95	0,05	84,6	-	-
0,89	0,11	70,1	73,0 ± 0,9	4
0,83	0,17	58,6	62 ± 1	6
0,79	0,21	52,2	56,4 ± 0,9	8
0,70	0,30	40,4	41 ± 1	3
0,59	0,41	29,4	32,3 ± 1,0	10
0,20	0,80	6,8	*1	-
0,10	0,90	3,1	4,2 ± 0,2	36

*1 Mistura em quantidade insuficiente para os ensaios de Karl-Fischer.
Eg – Etilenoglicol.

Quando se realizaram os ensaios para a mistura com x_{H2O} = 0,89 notou-se que o aparelho começou a ler valores do teor em água muito elevados, o que indiciava eventuais problemas de calibração; por essa razão não se fez o ensaio para a mistura com x_{H2O} = 0,95.

Tabela 21 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura ternária ChCl:Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	$c_{água,esperada}$ (%)	$c_{água}$ (%)	e_r(%)
0,30	0,30	10,6	11,8 ± 0,2	11
0,30	0,10	18,3	20,1 ± 0,7	10
0,29	0,57	3,2	5,0 ± 0,2	56
0,25	0,50	6,4	8,0 ± 0,4	24
0,25	0,25	15,2	16,4 ± 0,4	8
0,22	0,44	9,3	10,5 ± 0,1	13
0,22	0,36	12,5	13,6 ± 0,3	9

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 21 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	$c_{água,esperada}$ (%)	$c_{água}$ (%)	e_r(%)
0,20	0,60	5,2	6,4 ± 0,2	23
0,17	0,33	16,9	22,4 ± 0,4	33
0,11	0,22	29,4	29,23 ± 0,02	0
0,10	0,75	4,3	5,2 ± 0,1	21
0,10	0,60	9,5	9,9 ± 0,2	5
0,10	0,10	41,7	43,9 ± 0,5	5
0,09	0,82	2,5	5,2 ± 0,1	111
0,08	0,17	38,3	40,4 ± 0,5	5

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 22 – Concentração de água esperada, concentração de água medida e erro relativo para cada mistura binária e ternária indicada.

Mistura Eutética	x_1	x_2	$c_{água,esperada}$ (%)	$c_{água}$ (%)	e_r(%)
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	0	0,51 ± 0,03	-
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	0	2,1 ± 0,1	-
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	0	10 ± 0	-
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	0	1,63 ± 0,07	-
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	0	2,4 ± 0,1	-
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	5,3	6,9 ± 0,6	30
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	0	1,10 ± 0,05	-
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	6,5	8,1 ± 0,7	26

ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Ur – Ureia; Eg – Etilenoglicol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

A percentagem de água para todas as amostras foi ligeiramente superior à esperada uma vez que os frascos utilizados para estes ensaios foram também utilizados para os ensaios de densimetria e refratometria, e como se trata de misturas higroscópicas, a abertura dos frascos fez aumentar o teor em água final. Os ensaios de Karl-Fischer foram feitos no final do trabalho experimental. Esta opção foi tomada de forma a garantir que a quantidade de água de cada mistura correspondia à quantidade máxima absorvida ao longo do tempo. Esta opção condicionou, no entanto, o número de ensaios uma vez que no final havia pouca quantidade de cada mistura.

3.5. Espetroscopia UV-Vis - parâmetros solvatocrómicos

Para proceder a uma melhor caracterização das misturas estudadas, decidiu investigar-se o efeito do solvente com base na determinação dos parâmetros de Kamlet -Taft utilizando sondas solvatocrómicas. Esta determinação foi feita no UV-Vis a partir dos números de onda, $\bar{\nu}$, dos máximos de absorção das bandas características das diferentes sondas solvatocrómicas usadas e que foram dissolvidas nas diferentes misturas eutéticas. No anexo IV, nas Tabelas A.IV.1 a A.IV.23 encontram-se todos os comprimentos de onda e os parâmetros solvatocrómicos obtidos para cada uma das misturas eutéticas nas respetivas sondas. Nas Tabelas 23-28, apresentam-se para além da identificação das misturas e respetivas frações molares, o número de experiências (no mínimo três) efetuadas para chegar ao valor médio do comprimento de onda, *N*, o valor médio dos números de onda, $\bar{\nu}$, obtido pela Eq.15 e o desvio padrão associado,$s_{\bar{\nu}}$.

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} \tag{15}$$

Tabela 23 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg e Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Betaína (30)		Betaína (33)		4-Nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,33	0,67	3	20,16 ± 0,02	-	*2	3	25,87 ± 0,02
0,25	0,75	3	20,13 ± 0,03	-	*2	3	25,88 ± 0,02
0,17	0,83	3	20,09 ± 0,02	-	*2	3	25,92 ± 0,02
0,14	0,86	3	20,06 ± 0,01	-	*2	4	25,97 ± 0,01
0,10	0,90	3	20,04 ± 0,01	-	*2	3	26,061 ± 0,004
0,00	0,00	-	*1	3	24,56 ± 0,04	3	25,89 ± 0,00
0,00	0,05	-	*1	3	24,47 ± 0,08	3	26,19 ± 0,01
0,00	0,11	-	*1	3	24,3 ± 0,2	3	26,08 ± 0,01
0,00	0,17	3	20,89 ± 0,07 *3	3	24,0 ± 0,1	5	26,04 ± 0,03
0,00	0,21	3	20,84 ± 0,01	-	*2	3	26,06 ± 0,01
0,00	0,30	3	20,479 ± 0,004	-	*2	5	25,93 ± 0,01
0,00	0,41	3	20,31 ± 0,02	-	*2	3	26,09 ± 0,01

*1 Frações molares na qual a betaína (30) não se dissolveu.
*2 Fração molares já estudadas com a betaína (30).
*3 Fração para a qual a betaína 30 não dissolveu de imediato, tendo-se por isso recorrido à betaína 33. Contudo, passadas 24 horas a betaína 30 depositava-se, sendo possível a realização do ensaio usando a solução sobrenadante.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 23 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Betaína (30)		Betaína (33)		4-Nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,00	0,50	3	20,145 ± 0,001	-	*1	3	26,098 ± 0,004
0,00	0,61	3	19,991 ± 0,003	-	*1	3	26,07 ± 0,03
0,00	0,70	3	19,90 ± 0,01	-	*1	3	26,114 ± 0,004
0,00	0,80	3	19,87 ± 0,03	-	*1	3	26,13 ± 0,01
0,00	0,90	3	19,76 ± 0,02	-	*1	3	26,104 ± 0,004
0,00	1,00	3	19,69 ± 0,01 *2	3	23,51 ± 0,02	3	26,12 ± 0,01

*1 Fração molares já estudadas com a betaína (30).

*2 Fração para a qual a betaína 30 não dissolveu de imediato, tendo-se por isso recorrido à betaína 33. Contudo, passadas 24 horas a betaína 30 depositava-se, sendo possível a realização do ensaio usando a solução sobrenadante.

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 24 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, N,N-dimetil-4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg e Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	4-Nitrofenol		4-Nitroanisole		*N, N*–Dimetil-4-nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,33	0,67	3	31,26 ± 0,01	3	31,66 ± 0,02	3	24,268 ± 0,003
0,25	0,75	3	31,30 ± 0,02	5	31,59 ± 0,01	3	24,28 ± 0,02
0,17	0,83	3	31,32 ± 0,07	3	31,68 ± 0,03	3	24,32 ± 0,02
0,14	0,86	3	31,32 ± 0,02	3	31,69 ± 0,03	3	24,32 ± 0,02
0,10	0,90	3	31,32 ± 0,03	3	31,71 ± 0,02	3	24,43 ± 0,03
0,00	0,00	3	31,44 ± 0,01	6	31,54 ± 0,01	3	23,72 ± 0,05
0,00	0,05	5	31,48 ± 0,03	3	31,61 ± 0,05	3	23,777 ± 0,003
0,00	0,11	3	31,35 ± 0,02	3	31,51 ± 0,01	3	23,72 ± 0,01
0,00	0,17	3	31,35 ± 0,05	3	31,57 ± 0,03	3	23,76 ± 0,01
0,00	0,21	3	31,32 ± 0,01	3	31,528 ± 0,003	3	23,785 ± 0,009
0,00	0,30	3	31,34 ± 0,04	3	31,51 ± 0,06	3	23,87 ± 0,02
0,00	0,41	3	31,30 ± 0,01	3	31,66 ± 0,01	3	24,04 ± 0,02

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 24 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	4-Nitrofenol		4-Nitroanisole		*N, N*–Dimetil-4-nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**
0,00	0,50	3	31,29 ± 0,02	3	31,60 ± 0,10	3	24,05 ± 0,02
0,00	0,61	3	31,32 ± 0,01	3	31,7 ± 0,3	3	24,18 ± 0,02
0,00	0,70	3	31,30 ± 0,02	3	31,86 ± 0,01	3	24,33 ± 0,07
0,00	0,80	3	31,30 ± 0,02	3	31,8 ± 0,4	3	24,39 ± 0,02
0,00	0,90	4	31,37 ± 0,01	3	31,92 ± 0,03	3	24,485 ± 0,002
0,00	1,00	3	31,41 ± 0,03	9	31,93 ± 0,06	9	24,59 ± 0,06

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 25 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina na mistura ternária ChCl:Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Betaína (30)		Betaína (33)		4-Nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,30	0,30	3	20,42 ± 0,02	-	*1	3	25,85 ± 0,02
0,30	0,10	3	20,48 ± 0,01 *2	3	24,08 ± 0,04	3	26,103 ± 0,007
0,29	0,57	4	20,11 ± 0,02 *2	3	23,184 ± 0,002	6	25,87 ± 0,02
0,25	0,50	4	20,23 ± 0,01 *2	3	23,22 ± 0,03	9	25,87 ± 0,02
0,25	0,25	3	20,44 ± 0,01	-	*1	3	25,84 ± 0,02
0,22	0,56	3	20,198 ± 0,004 *2	3	23,92 ± 0,06	5	25,88 ± 0,02
0,22	0,44	5	20,27 ± 0,05 *2	3	23,29 ± 0,04	7	25,864 ± 0,003
0,22	0,36	3	20,42 ± 0,01	-	*1	3	25,87 ± 0,02
0,20	0,70	3	20,20 ± 0,02	-	*1	3	25,94 ± 0,09
0,20	0,60	3	20,149 ± 0,003 *2	3	23,75 ± 0,01	6	25,88 ± 0,02
0,20	0,10	3	20,86 ± 0,03	-	*1	3	25,84 ± 0,01
0,17	0,67	6	20,13 ± 0,02 *2	3	23,68 ± 0,07	4	25,91 ± 0,01

*1 Fração molares já estudadas com a betaína (30).

*2 Fração para a qual a betaína 30 não dissolveu de imediato, tendo-se por isso recorrido à betaína 33. Contudo, passadas 24 horas a betaína 30 depositava-se, sendo possível a realização do ensaio usando a solução sobrenadante.

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 25 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	Betaína (30)		Betaína (33)		4-Nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,17	0,33	4	20,29 ± 0,03 [*2]	3	23,63 ± 0,05	13	25,88 ± 0,03
0,14	0,71	3	20,11 ± 0,02 [*2]	3	23,59 ± 0,06	5	25,94 ± 0,01
0,13	0,75	3	20,08 ± 0,02 [*2]	3	23,48 ± 0,03	6	25,95 ± 0,01
0,11	0,22	5	20,57 ± 0,09 [*2]	3	23,61 ± 0,02	5	25,878 ± 0,003
0,10	0,75	3	20,17 ± 0,03	-	[*1]	3	26,02 ± 0,03
0,10	0,60	3	20,27 ± 0,06	-	[*1]	3	26,09 ± 0,03
0,10	0,30	3	20,46 ± 0,01	-	[*1]	3	25,88 ± 0,01
0,10	0,10	3	20,93 ± 0,06 [*2]	3	24,16 ± 0,08	3	25,95 ± 0,09
0,09	0,82	8	20,05 ± 0,06 [*2]	3	23,6 ± 0,1	11	25,97 ± 0,02
0,08	0,17	3	21,1 ± 0,2 [*2]	3	23,92 ± 0,04	3	25,89 ± 0,01

[*1] Fração molares já estudadas com a betaína (30).

[*2] Fração para a qual a betaína 30 não dissolveu de imediato, tendo-se por isso recorrido à betaína 33. Contudo, passadas 24 horas a betaína 30 depositava-se, sendo possível a realização do ensaio usando a solução sobrenadante.

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 26 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, N,N–dimetil-4-nitroanilina na mistura ternária ChCl:Eg:água.

x_{ChCl}	x_{Eg}	4-Nitrofenol		4-Nitroanisole		*N,N*–Dimetil–4-nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,30	0,30	3	31,28 ± 0,01	3	31,50 ± 0,01	3	24,09 ± 0,03
0,30	0,10	3	31,31 ± 0,01	3	31,30 ± 0,01	3	24,021 ± 0,002
0,29	0,57	12	31,18 ± 0,03	10	31,62 ± 0,03	11	24,26 ± 0,04
0,25	0,50	10	31,14 ± 0,05	7	31,59 ± 0,03	9	24,16 ± 0,01
0,25	0,25	3	31,19 ± 0,03	3	31,47 ± 0,04	3	24,04 ± 0,03
0,22	0,56	10	31,19 ± 0,05	8	31,54 ± 0,07	5	24,21 ± 0,01
0,22	0,44	12	31,07 ± 0,03	6	31,55 ± 0,03	4	24,17 ± 0,03
0,22	0,36	3	31,27 ± 0,02	3	31,54 ± 0,01	3	24,09 ± 0,01
0,20	0,70	3	31,32 ± 0,04	3	31,64 ± 0,03	3	24,28 ± 0,05
0,20	0,60	8	31,20 ± 0,04	8	31,53 ± 0,09	4	24,16 ± 0,01
0,20	0,10	3	31,314 ± 0,008	3	31,53 ± 0,01	3	24,05 ± 0,03
0,17	0,67	10	31,21 ± 0,04	12	31,54 ± 0,07	6	24,25 ± 0,02
0,17	0,33	7	31,14 ± 0,02	5	31,52 ± 0,03	9	24,04 ± 0,03

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 26 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	4-Nitrofenol		4-Nitroanisole		*N,N*–Dimetil–4-nitroanilina	
		N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)	N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ (kK)
0,14	0,71	9	31,23 ± 0,06	6	31,57 ± 0,05	9	24,26 ± 0,04
0,13	0,75	8	31,25 ± 0,05	5	31,60 ± 0,04	6	24,29 ± 0,03
0,11	0,22	7	31,22 ± 0,02	12	31,50 ± 0,04	4	23,99 ± 0,01
0,10	0,75	3	31,31 ± 0,02	3	31,77 ± 0,03	3	24,32 ± 0,06
0,10	0,60	3	31,31 ± 0,01	3	31,6 ± 0,2	3	24,13 ± 0,01
0,10	0,30	3	31,29 ± 0,01	3	31,53 ± 0,01	3	23,98 ± 0,04
0,10	0,10	3	31,30 ± 0,02	3	31,52 ± 0,03	3	23,84 ± 0,02
0,09	0,82	9	31,27 ± 0,04	9	31,71 ± 0,02	8	24,29 ± 0,03
0,08	0,17	3	31,29 ± 0,01	3	31,48 ± 0,01	3	23,83 ± 0,00

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 27 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas betaína (30), betaína (33) e 4–nitroanilina nas diferentes misturas binárias e ternárias estudadas.

Mistura eutética	x_1	x_2	**Betaína (30)**		**Betaína (33)**		**4-Nitroanilina**	
			N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	3	16,7 ± 0,1	-	[*1]	3	27 ± 0
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	3	32,4 ± 0,1	-	[*1]	3	27,52 ± 0,01
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	6	20,0 ± 0,1	-	[*1]	6	25,84 ± 0,01
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	6	20,14 ± 0,04	-	[*1]	6	25,88 ± 0,04
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	3	20,46 ± 0,03	-	[*1]	6	25,89 ± 0,02
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	6	20,4 ± 0,1 [*2]	3	23,20 ± 0,04	6	25,82 ± 0,02

[*1] Fração molares já estudadas com a betaína (30).

[*2] Fração para a qual a betaína 30 não dissolveu de imediato, tendo-se por isso recorrido à betaína 33. Contudo, passadas 24 horas a betaína 30 depositava-se, sendo possível a realização do ensaio usando a solução sobrenadante.

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.

x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela 28 – Número de onda médio e desvio padrão associado para as sondas 4–nitrofenol, 4–nitroanisole, N,N–dimetil-4-nitroanilina nas diferentes misturas binárias e ternárias estudadas.

Mistura eutética	x_1	x_2	**4-Nitrofenol**		**4-Nitroanisole**		***N,N*–Dimetil–4-nitroanilina**	
			N	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**	***N***	$\bar{\nu} \pm s_{\bar{\nu}}$ **(kK)**
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	3	32,00 ± 0,01	3	32,09 ± 0,01	3	24,91 ± 0,02
Mentol (1) + Ác. Acético (2)	0,50	0,50	3	32,18 ± 0,06	3	32,89 ± 0,05	3	26,10 ± 0,02
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	6	24,59 ± 0,03	6	31,49 ± 0,01	6	24,15 ± 0,02
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	6	31,28 ± 0,05	6	31,51 ± 0,03	6	24,24 ± 0,03
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	6	31,29 ± 0,02	6	31,4 ± 0,2	6	23,99 ± 0,05
ChCl (1) + Ur (2) +água (3)	0,25	0,50	6	24,30 ± 0,02	6	31,36 ± 0,02	6	24,02 ± 0,01

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Recorrendo aos comprimentos de onda das sondas nas diversas misturas eutéticas foi possível, com base nas expressões 3-9, calcular os parâmetros solvatocrómicos E_T^N, α, β e π^* (Tabela 29). No Anexo IV, Tabelas A.IV.24 a A.IV.28, são apresentados todos os parâmetros solvatocrómicos das subescalas (π^*_{OMe} , π^*_{NMe2} , α_{OMe} , α_{NMe2} , β_{OH} e β_{NH2}).

Tabela 29 – Parâmetros solvatocrómicos calculados para as misturas binárias (ChCl:Eg e Eg:água) e para a mistura ternária (ChCl:Eg:água) à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	E_T^N	π^*_{avg}	α_{avg}	β_{avg}	x_{ChCl}	x_{Eg}	E_T^N	π^*_{avg}	α_{avg}	β_{avg}
0,33	0,67	0,832	1,068	0,798	0,575	0,30	0,30	0,855	1,126	0,798	0,500
0,25	0,75	0,829	1,082	0,783	0,544	0,30	0,10	0,859	1,178	0,768	0,381
0,20	0,80	0,826	1,066	0,790	0,548	0,29	0,57	0,827	1,078	0,781	0,581
0,17	0,83	0,826	1,058	0,794	0,564	0,25	0,50	0,838	1,098	0,786	0,565
0,14	0,86	0,822	1,056	0,790	0,558	0,25	0,25	0,856	1,138	0,791	0,507
0,10	0,90	0,821	1,036	0,803	0,563	0,22	0,56	0,835	1,102	0,779	0,549
0,05	0,95	0,813	1,007	0,809	0,584	0,22	0,44	0,841	1,104	0,789	0,577
0,00	0,00	1,000	1,171	1,041	0,397	0,22	0,36	0,854	1,119	0,801	0,507
0,00	0,05	0,951	1,149	0,963	0,358	0,20	0,70	0,835	1,072	0,802	0,541
0,00	0,11	0,938	1,177	0,915	0,376	0,20	0,60	0,830	1,100	0,772	0,547
0,00	0,17	0,895	1,160	0,846	0,405	0,20	0,10	0,893	1,101	0,770	0,544
0,00	0,21	0,892	1,164	0,836	0,405	0,17	0,67	0,829	1,097	0,772	0,542
0,00	0,30	0,860	1,156	0,782	0,433	0,17	0,33	0,845	1,130	0,770	0,524
0,00	0,41	0,845	1,100	0,797	0,485	0,14	0,71	0,826	1,088	0,771	0,542
0,00	0,50	0,830	1,102	0,766	0,482	0,13	0,75	0,825	1,078	0,778	0,549
0,00	0,61	0,816	1,078	0,760	0,509	0,11	0,22	0,868	1,142	0,810	0,490
0,00	0,70	0,809	1,017	0,791	0,582	0,10	0,75	0,832	1,039	0,820	0,569
0,00	0,80	0,806	1,014	0,789	0,585	0,10	0,60	0,841	1,093	0,796	0,489
0,00	0,90	0,796	0,984	0,793	0,609	0,10	0,30	0,858	1,136	0,795	0,478
0,00	1,00	0,790	0,967	0,795	0,619	0,10	0,10	0,900	1,160	0,856	0,435
-	-	-	-	-	-	0,08	0,17	0,911	1,168	0,873	0,435
-	-	-	-	-	-	0,09	0,82	0,821	1,053	0,790	0,571

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

De forma a visualizar melhor os resultados, foram construídos gráficos tridimensionais para cada um dos parâmetros para a mistura ternária ChCl:Eg:água e para as respetivas misturas binárias ChCl:Eg e água:Eg como mostrado nas Figuras 27-30.

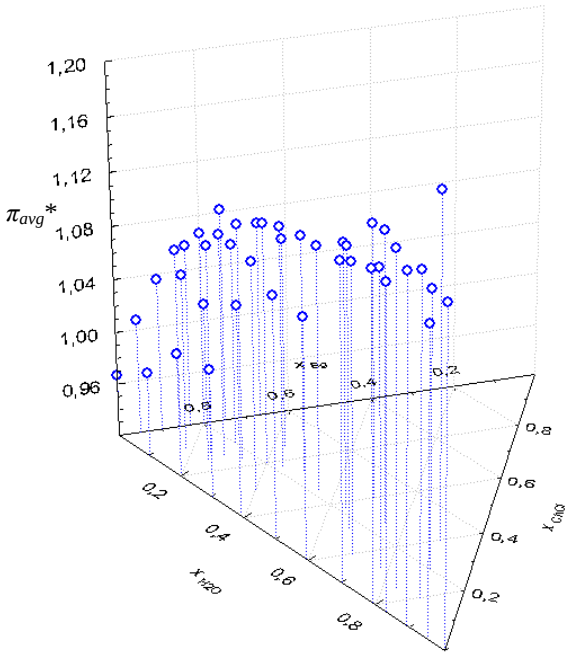


Figura 27 – Variação de π_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água.*

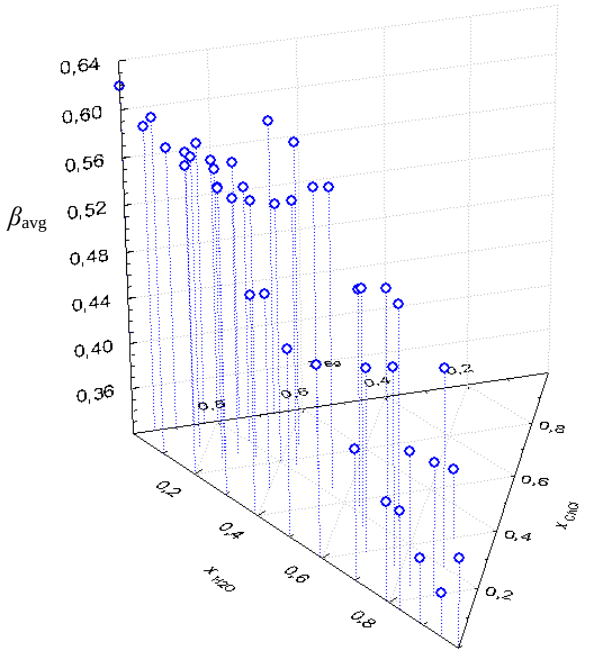


Figura 28 – Variação de β_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água.

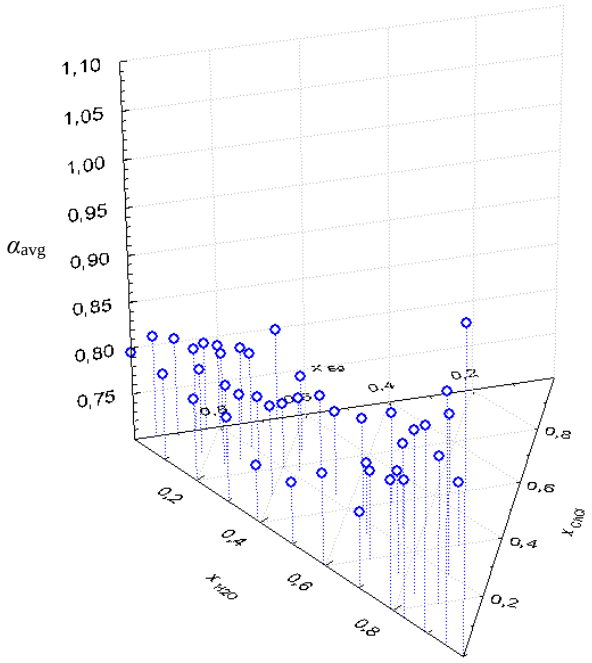


Figura 29 – Variação de α_{avg} na mistura ternária ChCl:Eg:água.

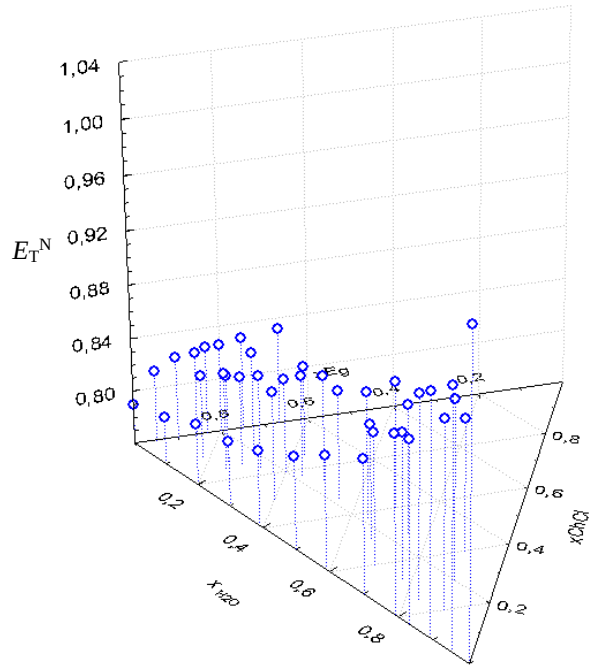


Figura 30 – Variação de E_T^N na mistura ternária ChCl:Eg:água.

Como já se tinha notado nas entalpias de solução, não existe grande variabilidade das propriedades na mistura binária ChCl:Eg. A aresta referente à mistura ChCl:água não apresenta nenhum ponto devido à insolubilidade das sondas nesta mistura.
O parâmetro π^* que está relacionado com a dipolaridade/polarizabilidade da mistura é o parâmetro com menor variação, estando o pequeno incremento positivamente correlacionado com maiores frações molares de água, sugerindo assim um aumento da capacidade das misturas com maior percentagem de água para dispersar cargas na região à volta da sonda.

O parâmetro β, que, tal como já referido, é uma medida da basicidade de solventes aceitadores de ligações por pontes de hidrogénio, apresenta um valor máximo para o etilenoglicol e diminui com o aumento da fração molar de água.

A variação do parâmetro α está mais uma vez diretamente relacionada com o teor em água da mistura, aumentando com a acidez do solvente.

Verifica-se ainda que o parâmetro E_T^N, diminui com o aumento da fração molar de etilenoglicol em ambas as misturas binárias, tal como esperado, uma vez que reflete a combinação dos comportamentos dos parâmetros α e π^*.

Foram também calculados os parâmetros solvatocrómicos E_T^N, α, β e π^* para as misturas eutéticas binárias e ternárias com diferentes componentes – Tabela 30.

Tabela 30 – Parâmetros solvatocrómicos para as diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura eutética	x_1	x_2	E_T^N	π^*_{avg}	α_{avg}	β_{avg}
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	0,529	0,888	0,350	0,391
Mentol (1) + Ác. Acético (2)	0,50	0,50	---[*1]	0,552	---[*1]	0,692
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	0,821	1,121	0,737	0,512[*2]
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	0,830	1,103	0,769	0,523
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	1,035	1,154	1,164	0,456
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	0,855	1,166	0,768	0,476[*2]

[*1] No caso de sistemas acídicos a protonação da betaína leva ao desaparecimento da banda de transferência de carga típica.
[*2] A ureia reage com o 4-nitrofenol, desaparecendo o sinal da sonda.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Pela Tabela 30, nas misturas ternárias em que a água está presente notam-se valores mais elevados de π^* e valores intermédios de β. Os valores de α também são elevados. Contudo na mistura ChCl:Ur:água esse valor não é tão grande uma vez que existe a possibilidade da ureia e a água interagirem por ligações por pontes de hidrogénio entre si e não com as sondas, tal como deve acontecer, aliás, na mistura ChCl:Eg:Ur, entre o Eg e a ureia.

É possível verificar que a mistura mentol:timol (no ponto eutético) apresenta valores de α e β inferiores aos obtidos para a mistura ChCl:Eg (também no ponto eutético), o que indica que a mistura apresenta uma menor capacidade doadora e aceitadora de ligações por pontes de hidrogénio. No caso da mistura acídica mentol:ácido acético verifica-se o desaparecimento da banda característica, devido à protonação da betaína, o que não permite obter valores de E_T^N nem de π^*.

As restantes misturas apresentam parâmetros solvatocrómicos dentro da ordem dos valores obtidos para a mistura ChCl:Eg. Porém, para as misturas ChCl:Eg:Ur e ChCl:Ur:água os valores de β são apenas contabilizados utilizando a escala β_{NH2}, uma vez que a reação da ureia com o 4-nitrofenol causa problemas no sinal espetroscópico.

3.6. Refratometria

O índice de refração de uma substância, n_D, é uma propriedade utilizada como medida da polarizabilidade, ou seja, da facilidade de distorção da nuvem eletrónica de um átomo ou molécula pela presença próxima de um ião ou dipolo, *i.e.*, por ação de um campo elétrico externo. Embora a polarizabilidade seja proporcional à refração molar e não ao índice de refração, em termos práticos esta propriedade varia com o número de eletrões e com a difusão da nuvem eletrónica.

Neste trabalho, foram medidos os índices de refração das misturas eutéticas para as quais se realizaram ensaios de calorimetria e algumas frações molares adicionais para melhor compreender o comportamento destas misturas. No anexo V, Tabelas A.V.1 a A.V.4, encontram-se todos os índices de refração medidos. Nas Tabelas 31 e 32 encontram-se os resultados dos índices de refração que incluem para além da identificação das misturas e respetivas frações molares, o número de experiências efetuadas para chegar ao valor médio do índice de refração, *N*, o valor médio dos índices de refração, $\bar{n}_D$, e o desvio padrão associado, $s_{\bar{n}_D}$.

Tabela 31 – Índice de refração médio e respetivo erro associado para as misturas binárias (ChCl:Eg e água:Eg) e ternárias (ChCl:Eg:água).

x_{ChCl}	x_{Eg}	N	$\bar{n}_D \pm s_{\bar{n}_D}$	x_{ChCl}	x_{Eg}	N	$\bar{n}_D \pm s_{\bar{n}_D}$
0,33	0,67	5	1,4868 ± 0,0002	0,30	0,30	5	1,4660 ± 0,0000
0,25	0,75	23	1,4618 ± 0,0007	0,30	0,10	12	1,4646 ± 0,0006
0,20	0,80	5	1,4574 ± 0,0000	0,29	0,57	5	1,4546 ± 0,0002
0,17	0,83	6	1,4528 ± 0,0006	0,25	0,50	18	1,4601 ± 0,0007
0,14	0,86	11	1,4508 ± 0,0004	0,25	0,25	5	1,4590 ± 0,0000
0,05	0,95	5	1,4383 ± 0,0000	0,22	0,44	6	1,4563 ± 0,0008
0,00	0,05	11	1,3480 ± 0,0000	0,22	0,36	6	1,4566 ± 0,0003
0,00	0,11	10	1,3630 ± 0,0000	0,20	0,60	6	1,4561 ± 0,0003
0,00	0,17	11	1,3743 ± 0,0007	0,17	0,33	6	1,4480 ± 0,0000
0,00	0,21	11	1,3800 ± 0,0000	0,11	0,22	6	1,4320 ± 0,0000
0,00	0,30	6	1,3938 ± 0,0002	0,10	0,75	6	1,4427 ± 0,0005
0,00	0,41	12	1,4023 ± 0,0004	0,10	0,60	5	1,4400 ± 0,0000
0,00	0,80	5	1,4240 ± 0,0000	0,10	0,10	12	1,4185 ± 0,0004
0,00	0,90	6	1,4267 ± 0,0005	0,09	0,82	6	1,4407 ± 0,0002
-	-	-	-	0,08	0,17	5	1,4170 ± 0,0000

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Representando os resultados num gráfico ternário obtém-se o gráfico da Figura 31.

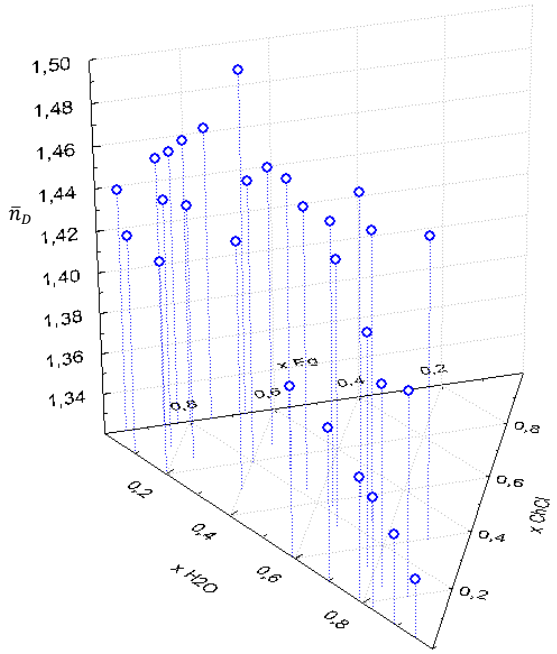


Figura 31 – Variação do índice de refração das misturas ChCl:Eg:água com a fração molar.

O índice de refração varia essencialmente com o tipo de moléculas envolvidas e com a sua polarizabilidade, ou seja, moléculas mais polarizáveis terão maior índice de refração. Pela Figura 31, observa-se que na mistura binária água:Eg quanto maior a fração molar de Eg maior o índice de refração; pelo contrário nas misturas binárias ChCl:Eg quanto maior a quantidade de Eg menor o índice de refração. Uma vez que o cloreto de colina é uma molécula maior, e mais polarizável, quanto maior a sua quantidade na mistura maior será o índice de refração.

Como se pode observar, os valores dos índices de refração desta mistura estão entre os valores dos índices de refração das respetivas misturas binárias.

Para além da análise das propriedades, recorre-se muitas vezes ao cálculo de funções de mistura ou excesso que permitem compreender/quantificar o desvio de comportamento de um sistema relativamente a uma situação de idealidade. A expressão para o cálculo destas funções é dada por:

$$Y^E = Y_{exp} - \sum_{i=0}^{N} x_i Y_i^0 \tag{16}$$

em que Y^E é o valor da propriedade de mistura, Y_{exp} o valor medido da propriedade, x_i a fração molar do componente i e Y_i^0 o valor da propriedade do componente i quando puro.

No gráfico da Figura 32, mostram-se as funções de mistura relativas aos índices de refração, n_D^E, para a mistura binária água:Eg, uma vez que é a única mistura para a qual se tem os índices de refração dos componentes puros.

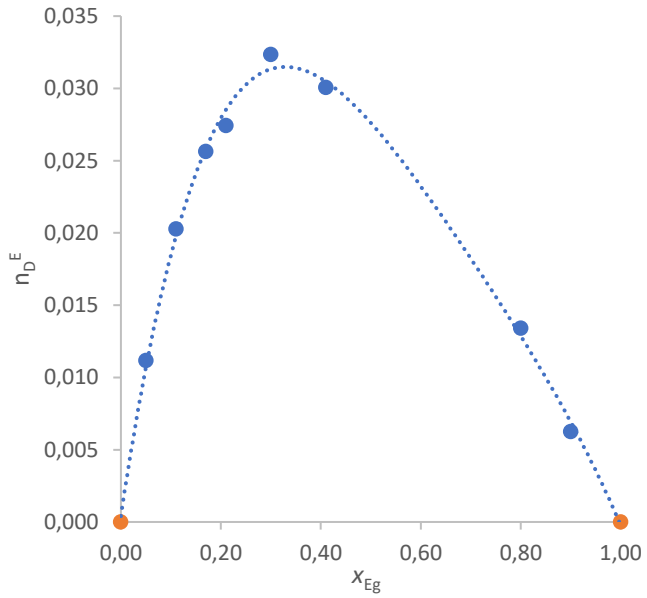


Figura 32 – Variação do índice de refração de mistura em função da fração molar do etilenoglicol para a mistura binária água:Eg (a laranja indicam-se os valores de n_D^E para os solventes puros; a linha a tracejado pretende representar apenas uma linha de tendência).

A variação do índice de refração de mistura, figura 32, mostra um desvio positivo à idealidade, correspondendo o ponto com maior desvio a uma fração molar de etilenoglicol de 0,30. Este desvio positivo à idealidade deverá estar relacionado com a densidade da mistura como adiante será discutido.

Foram também calculados os índices de refração para as misturas eutéticas binárias e ternárias com diferentes componentes – Tabela 32.

Tabela 32 – Índice de refração médio e respetivo erro associado para as diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura eutética	x_1	x_2	N	$\overline{n}_D \pm s_{\overline{n}_D}$
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	5	1,4894 ± 0,0005
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	6	1,4376 ± 0,0004
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	5	1,4684 ± 0,0004
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	12	1,4745 ± 0,0006
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	6	1,4669 ± 0,0003
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	17	1,4753 ± 0,0007
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	5	1,4879 ± 0,0002
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	22	1,491 ± 0,002

ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Ur – Ureia; Eg – Etilenoglicol.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Pela análise da tabela 32 é possível concluir-se que, admitindo que todas as misturas estão no seu ponto eutético, as misturas mentol:timol, ChCl:Gly:Ur e ChCl:Ur:água apresentam valores de índice de refração superiores à mistura ChCl:Eg devido à natureza dos constituintes da mistura.

Realizaram-se ainda ensaios de refratometria para os solventes puros analisados - Tabela 33 - de forma a poderem comparar-se com valores da literatura (Anexo V - Tabela A.V. 5). A tabela apresenta também o erro relativo face aos valores da literatura[23].
Como se pode constatar os valores determinados estão muito próximos dos valores da literatura.
Relativamente ao erro relativo utilizou-se uma casa decimal uma vez que o valor é muito pequeno.

Tabela 33 – Índice de refração médio, respetivo erro associado e erro relativo face aos valores tabelados [23].

Mistura eutética	$n_{D\,\mathbf{tab}}$	N	$\overline{n}_D \pm s_{\overline{n}_D}$	$\mathbf{e_r}$ **(%)**
Acetona	1,3560	5	1,3569 ± 0,0002	0,1
Acetonitrilo	1,3410	6	1,3418 ± 0,0002	0,1
Água	1,3325	6	1,3319 ± 0,0003	0,0
2-BuOH	1,3953	6	1,3974 ± 0,0003	0,2
DMA	1,4350	6	1,4370 ± 0,0008	0,1
DMSO	1,4770	5	1,4770 ± 0,0000	0,0
Eg	1,4306	6	1,4303 ± 0,0003	0,0
Metanol	1,3265	5	1,3276 ± 0,0004	0,1
Nitrometano	1,3790	6	1,3800 ± 0,0000	0,1
2-PrOH	1,3837	5	1,3758 ± 0,0002	0,6

2-BuOH – 2-Butanol; DMA – Dimetilacetamida; DMSO – Dimetilsulfóxido; Eg- Etilenoglicol, 2-PrOH – 2-Propanol.

3.7. Densimetria

A densidade é uma propriedade específica da matéria que relaciona a massa de uma substância com o volume que ela ocupa**.** Para além da caracterização mencionada anteriormente, foi ainda relevante fazer ensaios de densimetria medindo a densidade de diferentes frações molares de cada mistura eutética de forma a compreender melhor a natureza das interações solvente-solvente nestas misturas.

Foram mais uma vez medidas as densidades, ρ, das misturas eutéticas para as quais se realizaram ensaios de calorimetria e para algumas frações molares adicionais.

A densidade de uma substância é determinada recorrendo ao uso de outra substância cuja densidade seja conhecida. No presente caso usou-se a água. Assim sendo, a densidade pretendida foi calculada através das Eq. 17 e 18.

$$\rho = K\left(\tau^2 - \tau^2_{\text{água}}\right) + \rho_{\text{água}} \quad (17)$$

$$K = \frac{(\rho_{\text{água}} - \rho_{\text{ar}})}{(\tau^2_{\text{água}} - \tau^2_{\text{ar}})} \quad (18)$$

em que:

K é a constante de calibração do aparelho, determinada utilizando como substâncias calibrantes o ar e a água; τ é o período de oscilação e $\rho_{\text{água}}$ é a densidade da água a 25 ºC [32].

No anexo VI, Tabelas A.VI.1 a A.VI.4 encontram-se todas as densidades medidas. Nas Tabelas 34 e 35 encontram-se os resultados médios das densidades, incluindo para além da identificação das misturas e respetivas frações molares, o número de experiências efetuadas para chegar ao valor médio da densidade, *N*, o valor médio das densidades, $\bar{\rho}$, e o desvio padrão associado,$s_{\bar{\rho}}$. Para determinadas frações molares, devido à pequena quantidade de mistura guardada, só se pôde realizar um ensaio.

Tabela 34 – Densidades das misturas binárias (ChCl:Eg e Eg:água) e da mistura ternária (ChCl:Eg:água).

x_{ChCl}	x_{Eg}	*N*	$\bar{\rho} \pm s_{\bar{\rho}}$ (kg m^{-3})	x_{ChCl}	x_{Eg}	*N*	$\bar{\rho} \pm s_{\bar{\rho}}$ (kg m^{-3})
0,33	0,67	1	1115,125974[*1]	0,30	0,30	1	1110,291050[*1]
0,25	0,75	4	1115,3 ± 0,2	0,30	0,10	2	1103,6 ± 0,5
0,20	0,80	3	1114,93 ± 0,02	0,29	0,57	1	1113,813984[*1]
0,17	0,83	1	1114,275173[*1]	0,25	0,50	3	1111,3 ± 0,3
0,14	0,86	2	1113,9 ± 0,2	0,25	0,25	1	1105,150279[*1]
0,05	0,95	3	1112,191 ± 0,002	0,22	0,44	1	1107,952599[*1]
0,00	0,05	2	1016,9 ± 0,1	0,22	0,36	1	1107,021092[*1]

[*1]Para esta mistura, devido à pequena quantidade remanescente, só se conseguiu realizar um ensaio. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela 34 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	N	$\bar{\rho} \pm s_{\bar{\rho}}$ (kg m^{-3})	x_{ChCl}	x_{Eg}	N	$\bar{\rho} \pm s_{\bar{\rho}}$ (kg m^{-3})
0,00	0,11	2	1036,9 ± 0,3	0,20	0,60	1	1111,582656[*1]
0,00	0,17	2	1051,6 ± 0,3	0,17	0,33	1	1102,359625[*1]
0,00	0,21	2	1058,6 ± 0,3	0,11	0,22	1	1088,872199[*1]
0,00	0,30	1	1074,136575[*1]	0,10	0,75	1	1110,312006[*1]
0,00	0,41	2	1084,4 ± 0,4	0,10	0,60	1	1106,700275[*1]
0,00	0,80	1	1104,964091[*1]	0,10	0,10	2	1072,91 ± 0,01
0,00	0,90	1	1107,447587[*1]	0,09	0,82	1	1109,852028[*1]
-	-	-	-	0,08	0,17	1	1077,171160[*1]

[*1]Para esta mistura, devido à pequena quantidade remanescente, só se conseguiu realizar um ensaio. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

A figura 33, traduz a representação gráfica da variação da densidade com a fração molar das misturas.

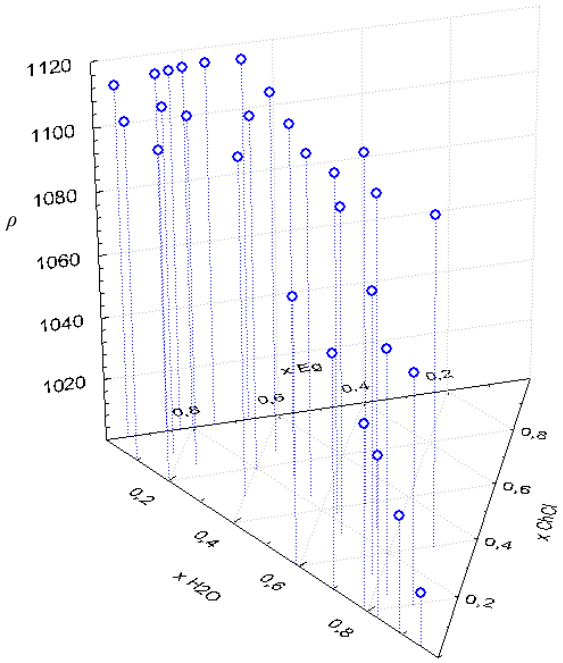


Figura 33 – Variação da densidade com diferentes frações molares da mistura ChCl:Eg:água.

Com base na figura 33, pode dizer-se que as densidades para as diferentes frações molares da mistura binária ChCl:Eg não sofrem uma alteração significativa; na mistura binária água:Eg nota-se, por seu turno, uma diminuição da densidade com o aumento da fração molar de água. A adição de água provoca uma diminuição nos valores de densidade e viscosidade devido ao enfraquecimento das interações intermoleculares. Por outro lado, as misturas ternárias apresentam valores de densidade no intervalo dos das misturas binárias.

Esta propriedade tem sido muito estudada devido ao fato da densidade não poder ser estimada com rigor (especialmente em solventes muito diferentes) usando a média das composições dos componentes da mistura. A partir dos valores das densidades é possível facilmente calcular a grandeza volume molar da mistura. Os volumes molares permitem por sua vez avaliar as possíveis contrações ou expansões da mistura que podem ser expressas através do chamado volume de excesso V^E de acordo com a equação 19:

$$V^E = V - \sum_i x_i V_i = \frac{(\sum_i x_i M_i)}{\rho} - \sum_i x_i \left(\frac{M_i}{\rho_i}\right) \quad (19)$$

onde V corresponde ao volume molar da mistura, x_i à fração molar do componente i, V_i ao volume molar do componente i, $\boldsymbol{\rho}$ à densidade da mistura, M_i à massa molar do componente i e $\boldsymbol{\rho}_i$ à densidade do componente i.

Mostra-se em seguida, de uma forma gráfica – Figura 34 - a função de excesso relativa aos volumes, V^E, para a mistura binária água:Eg, uma vez que esta é a única para a qual se têm os valores de densidade dos componentes puros.

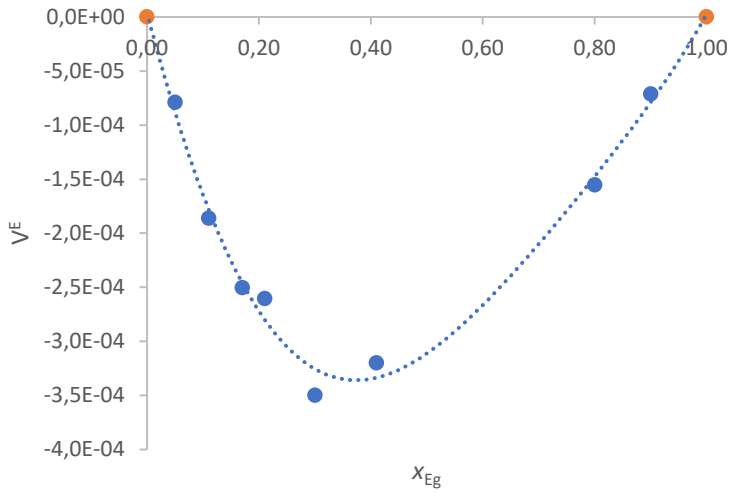


Figura 34 – Variação do volume molar de excesso em função da fração molar do etilenoglicol para a mistura binária água:Eg (a laranja indicam-se os valores de V^E para os solventes puros; a linha a tracejado pretende representar apenas uma linha de tendência).

.

Pela variação do volume molar de excesso, figura 34, verifica-se que há um desvio negativo à idealidade e que o ponto com maior desvio corresponde a uma fração molar de etilenoglicol de 0,30. O desvio máximo à idealidade quer do índice de refração quer do volume correspondem à mesma fração molar em Eg, atestando assim uma relação entre as duas propriedades: um incremento da densidade da mistura corresponde a um acréscimo do índice de refração.

Dado que o volume de excesso apresenta um desvio negativo, esse comportamento corresponde a uma contração de volume face ao esperado que se pode dever a:

(a) uma interação química entre os vários componentes da mistura tal como formação de ligações de hidrogénio, também denominadas interações específicas fortes;

(b) uma associação através de forças intermoleculares mais fracas como forças dipolo-dipolo;

(c) uma acomodação de moléculas de um componente em posições intersticiais da rede estrutural das moléculas de outro componente;

(d) e, finalmente, uma geometria molecular favorável à acomodação das moléculas de componentes da mistura umas em relação às outras.

No caso da mistura água:Eg estudada é provável a ocorrência de todos estes fenómenos.

Foram também calculadas as densidades para as misturas eutéticas binárias e ternárias com diferentes componentes – Tabela 35.

Tabela 35 – Densidades de diferentes misturas binárias e ternárias.

Mistura eutética	x_1	x_2	N	$\overline{\rho} \pm s_{\overline{\rho}}$ **(kg m^{-3})**
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	1	933,309202[*1]
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	1	930,583119[*1]
ChCl (1) + Eg (2)	0,33	0,67	1	1115,125974[*1*2]
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	1	1170,216612[*1]
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	2	1147,1 ± 0,2
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	1	1145,067515[*1]
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	3	1178,7 ± 0,8
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1	1205,758316[*1]
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	3	1180,9 ± 0,6

[*1] Para esta mistura, devido à pequena quantidade guardada, só se conseguiu realizar um ensaio.
[*2]Valor apresentado na Tabela 34 aqui indicado apenas para efeitos comparativos.
ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Pela análise da tabela 35 conclui-se que as misturas mentol:timol e mentol:ácido acético apresentam densidades menores que a mistura ChCl:Eg. Já as restantes misturas apresentam valores de densidade superiores relativamente à mistura ChCl:Eg. A diversidade de valores existentes entre as misturas reflete diferentes efeitos, já mencionados, e que dependem dos componentes envolvidos.

Realizaram-se também ensaios de densidade para solventes puros - Tabela 36 - que foram comparados com valores da literatura (Anexo VI Tabela A.VI.5) [32].

Tabela 36 – Densidade média, e erro relativo face aos valores tabelados dos solventes puros [32].

Solvente	ρ_{tab} (kg m^{-3})	ρ_{exp} (kg m^{-3})	e_r (%)
Acetona	784,400	784,825958	0,1
Acetonitrilo	776,490	776,641025	0,0
Água	997,047	997,065202	0,0
2-BuOH	802,410	805,928506	0,4
DMA	936,337	936,586214	0,0
DMSO	1095,370	1095,320808	0,0
Eg	1110,000	1109,841226	0,0
Metanol	786,370	790,383260	0,5
Nitrometano	1131,280	1130,842985	0,0
2-PrOH	781,260	790,145840	1,1

2–BuOH-2-Butanol; DMA–Dimetilacetamida; DMSO–Dimetilsulfóxido; Eg–Etilenoglicol; 2–PrOH–2-Propanol.

Mais uma vez os valores determinados são muito próximos dos valores tabelados.

3.8. Análises de correlação

Um dos principais objetivos da Ciência é o desenvolvimento de modelos que racionalizem os resultados experimentais. Uma das formas de estabelecer estes modelos é o recurso a técnicas computacionais que incluem metodologias como, por exemplo, as relações quantitativas estrutura–propriedade (Quantitative Structure-Property Relationship – QSPR). As QSPR são relações quantitativas entre propriedades de um dado sistema e um conjunto de descritores moleculares de natureza diversa que modelam essas propriedades – Eq.20.

$$\text{Propriedade} = f(\text{descritores moleculares}) + \text{erro} \quad (20)$$

No caso concreto deste trabalho, estudou-se como propriedade os valores das entalpias de solução do paracetamol. Para este soluto existiam maior número de resultados experimentais pelo fato de ele ser solúvel na maior parte das misturas.

Os descritores moleculares utilizados foram os parâmetros solvatocrómicos de Kamlet-Taft (α, π^*, β). Foi com base nestes pressupostos que foi possível testar correlações entre as entalpias de solução e os parâmetros solvatocrómicos. Com este objetivo, começaram por se estabelecer correlações uniparamétricas tendo-se verificado que a melhor correlação era obtida com o parâmetro β (maior coeficiente determinação) - Tabela 37 e Figura 35.

Tabela 37 – Número de pontos (N) e coeficientes de determinação (r^2) obtidos nas diferentes correlações uniparamétricas.

	N	r^2
α		0,44
β	14	0,82
π^*		0,67

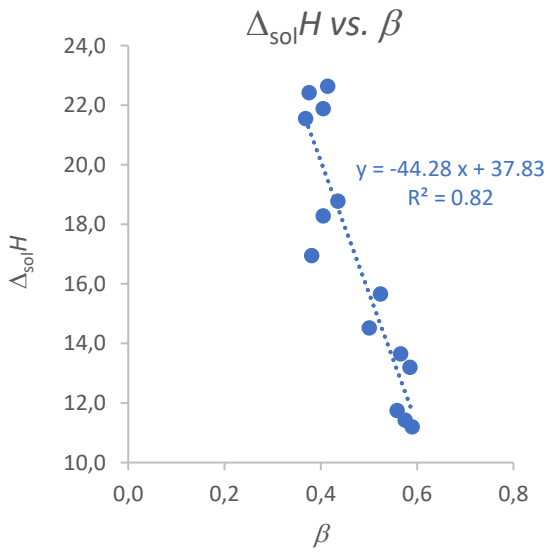


Figura 35 – Variação da entalpia de solução do paracetamol em misturas ChCl:Eg:água em função do parâmetro β.

Verifica-se que quanto maior β menor a entalpia de solução (menos endotérmico o processo). Porém, só 82% da variabilidade do sistema é explicada por este modelo uniparamétrico o que revela que este parâmetro por si só não é suficiente para explicar o processo de solução do paracetamol nestes sistemas.

Para tentar perceber se haveria ou não semelhanças entre os solventes puros e as misturas eutéticas, estabeleceu-se também uma correlação entre as entalpias de solução e o parâmetro β para esses solventes puros. O grande desvio observado para os monoalcoóis, levou a que se eliminassem estes solventes e se refizesse a regressão com os restantes solventes puros.

A figura 36 mostra as duas correlações testadas, a referente às misturas eutéticas e a referente aos solventes puros, assim como os pontos excluídos (monoálcoois).

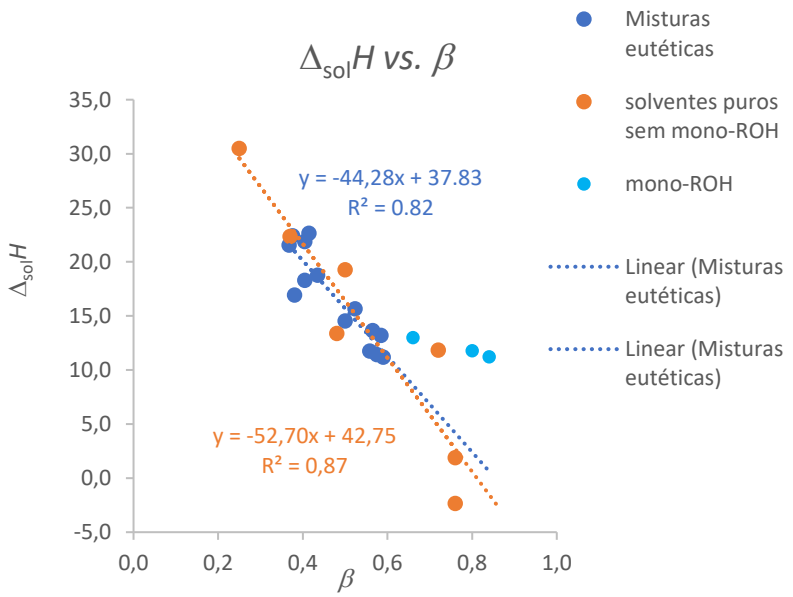


Figura 36 – Correlação entre a entalpia de solução e o parâmetro β para as misturas eutéticas e para os solventes puros.

Do gráfico da Figura 36, verifica-se que as retas correspondentes às duas correlações são praticamente sobreponíveis, o que aponta para um comportamento muito próximo entre os dois conjuntos de solventes, descrito nos dois casos predominantemente por β.

A equação que resulta de considerar simultaneamente todas as misturas eutéticas e os solventes puros excluindo os três monoálcoois é a seguinte – Eq. 21:

$$\Delta_{sol}H_{paracetamol} = -(49{,}6 \pm 4{,}6)\beta + (40{,}6 \pm 2{,}4)$$

(21)

(100%)

N = 21; r^2 = 0,86; s_{ajuste} = 2,8; F = 114.

Tendo em conta que apenas 86% da variabilidade de $\Delta_{sol}H$ do paracetamol é explicada por β, testaram-se também equações multiparamétricas envolvendo os restantes parâmetros solvatocrómicos.

Assim, começaram por se testar regressões biparamétricas, *i.e.*, regressões com β e π* e β e α mas nenhuma delas levou a uma correlação melhor que a regressão apenas com β. Testou-se em seguida a regressão triparamétrica β, π* e α que apresentou um coeficiente de determinação de 0,85 - Eq. 22 - mas em que mais uma vez os monoálcoois se afastaram da linha de tendência.

$$\Delta_{sol}H_{paracetamol} = -(19{,}7 \pm 3{,}9)\,\pi^* + (9{,}7 \pm 2{,}1)\alpha - (43{,}1 \pm 4{,}4)\beta + (51{,}5 \pm 5{,}3) \quad (22)$$

(100%) (100%) (100%)

N = 24; r^2 = 0,85; s_{ajuste} = 2,9; F = 38.

Testou-se finalmente a regressão triparamétrica β, π* e α sem os monoálcoois – Eq.23.

$$\Delta_{sol}H_{paracetamol} = -(13{,}5 \pm 5{,}6)\,\pi^* + (8{,}1 \pm 2{,}4)\alpha - (48{,}2 \pm 3{,}9)\beta + (48{,}5 \pm 5{,}3) \quad (23)$$

(97%) (100%) (100%)

N = 21; r^2 = 0,91; s_{ajuste} = 2,3; F = 61.

A análise da equação 23, mostra que o parâmetro β é o parâmetro dominante, contribuindo negativamente para $\Delta_{sol}H$, ou seja, tornando o processo de solução mais exotérmico. Por seu turno, a dipolaridade/polarizabilidade do solvente (π^*) torna também o processo mais exotérmico (coeficiente negativo) enquanto a capacidade doadora de ligações por pontes de hidrogénio do solvente, traduzida por α, o torna mais endotérmico.

Apesar de se ter chegado a uma melhor correlação, a variabilidade em $\Delta_{sol}H$ ainda não é totalmente explicada por este conjunto de parâmetros. A introdução de um termo adequado de estruturação do solvente, um termo de cavidade, poderá eventualmente melhorar o modelo.

Esta metodologia foi também aplicada para os restantes substratos, embora o número reduzido de pontos, devido a questões de solubilidade, tenha sido um problema.
Apesar disso, quer no caso do ibuprofeno quer no da isoniazida as correlações mostraram tendências idênticas ao verificado com o paracetamol, sendo a melhor regressão uniparamétrica novamente a que envolve β e o melhor modelo o que inclui as três variáveis, sem os monoalcoóis – equação 24:

$$\Delta_{sol}H_{ibuprofeno} = -(15{,}5 \pm 4{,}7)\,\pi^* + (7{,}8 \pm 2{,}8)\,\alpha - (21{,}2 \pm 7{,}1)\,\beta + (40{,}8 \pm 6{,}9) \quad (24)$$

(99%) (97%) (98%)

$N = 9$; $r^2 = 0{,}72$; $s_{ajuste} = 3{,}4$; $F = 7$.

Sendo o ibuprofeno uma molécula maior, no processo de solução tem de se ter em conta o efeito do seu tamanho na destruição da estrutura do solvente; assim, quanto maior for a molécula, mais relevante deverá ser o efeito do termo da cavidade e essa será provavelmente a razão para se obter uma pior correlação para este soluto.

No caso da isoniazida, há poucos pontos, pois este soluto apenas é solúvel em alguns solventes orgânicos, incluindo o metanol mas não nos outros dois monoálcoois, e na mistura binária não eutética (água:Eg). A regressão multiparamétrica resultante conduziu a um coeficiente de determinação final de 0,91, com o termo β a ser de novo dominante – Eq. 25.

$$\Delta_{sol}H_{isoniazida} = -(17{,}8 \pm 2{,}8)\,\pi^* + (2{,}4 \pm 1{,}3)\,\alpha - (21{,}7 \pm 3{,}6)\,\beta + (48{,}5 \pm 4{,}2) \quad (25)$$

(100%) (90%) (100%)

$N = 10$; $r^2 = 0{,}91$; $s_{ajuste} = 1{,}4$; $F = 20$.

A maior relevância do descritor β e a sua contribuição exotérmica no processo pode ser explicada pelo caráter ácido dos solutos testados e pelas suas interações com os solventes com um caráter mais "básico". De modo análogo e inverso, podemos discutir o efeito do parâmetro α embora o mesmo seja de menor relevância quando comparado com o parâmetro β. A influência do parâmetro π^* com uma contribuição também exotérmica, pode ser explicada pelo fato do incremento deste descritor se refletir num incremento de

interações não específicas particularmente importantes na componente apolar dos solutos testados.

Ao longo do trabalho foram preparadas misturas eutéticas com diferentes doadores por pontes de hidrogénio e realizados ensaios de calorimetria e de caracterização com esses solventes, tendo-se verificado diferenças e semelhanças com a mistura eutética ChCl:Eg.

Para testar a robustez das diferentes correlações obtidas para cada um dos solutos (equações 23 e 24) utilizaram-se os descritores de Kamlet-Taft de um conjunto de misturas eutéticas com diferentes doadores por pontes de hidrogénio e estimaram-se os valores de $\Delta_{sol}H$ respetivos. Os valores calculados por estas equações foram depois comparados com os valores experimentais (tabelas 38 e 39).

Tabela 38 – Comparação entre a entalpia de solução experimental para o paracetamol nas misturas com diferentes doadores e a entalpia de solução obtida com base na correlação expressa pela Eq.23.

Paracetamol		
Mistura eutética	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$	$\Delta_{sol}H_{estimado}$
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	11,449 ± 0,161	14,689
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	11,443 ± 0,348	14,498
ChCl (1) + Ur (2) + água	11,296 ± 0,595	15,464
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	10,357 ± 0,615	20,403

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.

Tabela 39 – Comparação entre a entalpia de solução experimental para o ibuprofeno nas misturas com diferentes doadores e a entalpia de solução obtida com base na correlação expressa pela Eq.24.

Ibuprofeno		
Mistura eutética	$\Delta_{sol}\bar{H}_{exp} \pm s_{\Delta sol}\bar{H}$	$\Delta_{sol}H_{estimado}$
Mentol (1) + Timol (2)	19,228 ± 0,489	21,477
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	-16,542 ± 0,714	18,319

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia.

Da análise dos resultados resultam diferenças por vezes significativas entre os valores experimentais e os calculados, podendo existir múltiplas razões para este fato. Em alguns sistemas poderão existir processos reacionais associados (por exemplo, no caso do ibuprofeno em ChCl:Eg:Ur). Nos outros sistemas a diferença poderá ser provavelmente explicada pela eventual falta de um descritor adicional. Este argumento torna-se mais claro se compararmos, no caso do paracetamol, os valores calculados com os valores experimentais (Figura 37). A linearidade sugere a existência de uma relação entre os valores, sendo que os sistemas que apresentam água têm maior erro, o que parece indicar a necessidade de incluir um descritor de estruturação do solvente.

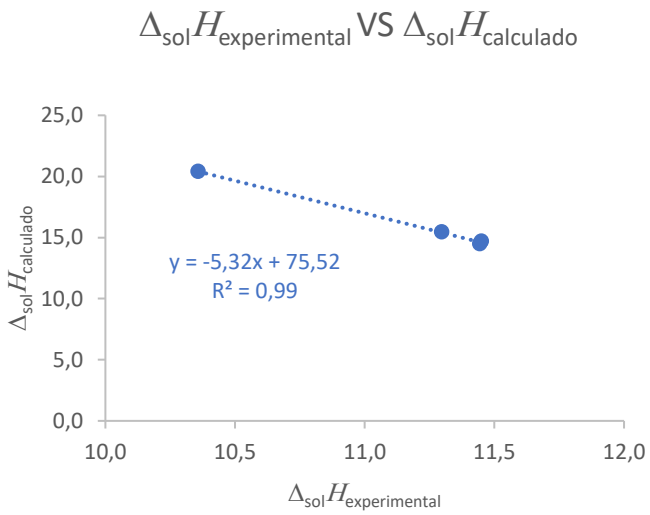


Figura 37 – Relação entre a entalpia de solução experimental e a entalpia de solução calculada com base nas correlações no caso do paracetamol.

4. Conclusão e perspetivas futuras

O propósito deste trabalho foi o estudo termoquímico de APIs em misturas eutéticas. Os APIs escolhidos foram o paracetamol, o ibuprofeno e a isoniazida pelas razões já descritas na introdução deste trabalho. Nenhum destes APIs tinha sido previamente estudado sobre o ponto de vista das entalpias de solução em sistemas eutéticos.

Dos múltiplos resultados obtidos ao longo deste trabalho um dos aspetos mais importantes a destacar foram os problemas de baixa solubilidade dos APIs nestas misturas e igualmente a estabilidade das próprias misturas eutéticas. Paralelamente a viscosidade dos solventes, enquanto parâmetro que afeta o processo de solução e a solubilidade, revelou-se como um problema adicional não negligenciável. Parte destes problemas foram ultrapassados com a utilização de um co-solvente de baixa viscosidade (água).

As razões acima descritas levaram a que a principal mistura eutética estudada fosse a mistura ChCl:Eg. No entanto, outras misturas, compostas por diferentes doadores por pontes de hidrogénio, nomeadamente ureia e glicerol em substituição do etilenoglicol foram também preparadas.

Para as misturas eutéticas ChCl:Eg foram preparadas diferentes frações molares, tendo-se desde logo percebido que para frações molares com maior percentagem de ChCl a mistura solidificava, o que impossibilitava o seu uso no âmbito deste trabalho.

No decurso deste trabalho foram usadas diversas técnicas analíticas (calorimetria de solução, espetroscopia de UV-Vis, refratometria, densimetria) com o objetivo de proceder a uma caracterização físico-química das várias misturas eutéticas.

A calorimetria de solução permitiu obter as entalpias de solução dos diferentes APIs nas várias misturas eutéticas. Existiram, contudo, misturas nas quais não foi possível obter valores de entalpia de solução, como é o caso da isoniazida, na totalidade das misturas eutéticas. Existem também algumas frações molares das misturas para as quais se verificou o mesmo problema de solubilidade no caso do ibuprofeno. Já para o paracetamol este problema não se colocou.

Para o ibuprofeno a adição da água revelou-se uma contrariedade porque em todas as frações molares com uma quantidade significativa de água o ibuprofeno era insolúvel. Pelo contrário, a isoniazida apresentou-se solúvel nas misturas compostas maioritariamente por água.

No paracetamol, os resultados das entalpias de solução nas mistura binária ChCl:Eg mostraram pouca variabilidade e só a adição de água fez variar os valores tornando-os mais endotérmicos.
Para as misturas compostas por diferentes doadores por pontes de hidrogénio verificaram-se também problemas de solubilidade dos solutos. Os valores de entalpia de solução nas várias misturas revelaram-se aproximadamente constantes para as diferentes frações molares no caso do paracetamol e em parte também no ibuprofeno.
Por forma a aumentar a variabilidade dos solventes e verificar as semelhanças entre as misturas eutéticas e solventes puros foram escolhidos 10 solventes e testados nos diferentes APIs. Foi assim possível aumentar em 10 pontos experimentais o número de valores de entalpias de solução para o paracetamol, em 8 para o ibuprofeno e em 5 para a isoniazida. Os valores de entalpia revelaram uma maior variabilidade e apontam para uma dependência da entalpia de solução relativamente a múltiplos efeitos.

Os ensaios de Karl-Fischer para a determinação de água nos ES permitiram avaliar o caráter higroscópico das misturas. De facto, verificou-se que a quantidade de água foi sempre ligeiramente superior ao esperado inicialmente uma vez que os frascos que continham as amostras foram abertos e fechados várias vezes para a realização de outros ensaios.

Os parâmetros de Kamlet-Taft obtidos a partir dos números de onda das sondas solvatocrómicas para as misturas binárias e ternárias permitiram verificar que não existe grande variabilidade dos resultados na mistura binária ChCl:Eg. Os parâmetros solvatocrómicos variam com a adição de água diminuindo o parâmetro β e aumentando o parâmetro α. O parâmetro π^* é o parâmetro com menor variação, estando o pequeno incremento positivamente correlacionado com maiores frações molares de água.

Os índices de refração, propriedade correlacionada com a polarizabilidade das moléculas, mostraram que quanto maior a quantidade do cloreto de colina (molécula de maiores dimensões) maior o índice de refração. O índice de refração de mistura pôde ser também correlacionado com o volume de excesso na mistura água:Eg havendo coincidência nas frações molares onde existia menor volume de excesso e maior índice de refração de mistura.

Sendo a entalpia de solução um processo que reflete um conjunto complexo de interações moleculares soluto-solvente e solvente-solvente, a metodologia seguida para quantificar essas interações foram as análises QSPR. Os descritores utilizados nestas análises foram os parâmetros solvatocrómicos de Kamlet-Taft.

A análise destas correlações permitiu concluir que é possível utilizar uma relação triparamétrica envolvendo os três descritores de Kamlet-Taft (β, α, π^*) para cada um dos solutos.
De entre todos eles o parâmetro de maior relevância é o parâmetro β (com uma contribuição negativa), o que pode ser explicado pelo caráter ácido dos solutos testados e pelas suas interações com os solventes com um caráter mais "básico". Em sinal contrário, mas de menor importância surge o parâmetro α cujo efeito (contribuição positiva) é o inverso do parâmetro β. Igualmente relevante e com contribuição positiva surge o parâmetro π^* explicado pelo aumento da dipolaridade/polarizabilidade dos solventes e que traduz um aumento das interações não-específicas. Apesar das regressões multiparamétricas terem qualidade estatística satisfatória (erros baixos e coeficientes de determinação relativamente elevados) a sua análise também sugere a eventual falta de um parâmetro descritor adicional.

As correlações obtidas foram ainda testadas no conjunto de misturas eutéticas não incluídas nas análises de correlação iniciais, comparando os valores de entalpias calculados com os valores experimentais. No caso do paracetamol a linearidade entre os valores das entalpias calculadas e experimentais salienta de novo a possível falta de um parâmetro descritor que poderá estar relacionado com a estruturação dos solventes.

Em relação a perspetivas de trabalho futuro, seria interessante avaliar o comportamento destes e outros APIs em outras misturas eutéticas com características diferentes das já testadas, tendo sempre em atenção o controlo da viscosidade e do teor em água em misturas sem água adicionada. Por outro lado, seria importante poder determinar/calcular o termo de cavidade para estes sistemas para se poder aplicar equações modelo mais completas que permitissem compreender melhor a natureza dos processos de solução de APIs nestes solventes "mais verdes".

5. Bibliografia

[1] A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R.L. Reis, A.R.C. Duarte, Natural deep eutectic solvents - Solvents for the 21st century, ACS Sustain. Chem. Eng. 2 (2014) 1063–1071. https://doi.org/10.1021/sc500096j.

[2] V. Alizadeh, F. Malberg, A.A.H. Pádua, B. Kirchner, Are there magic compositions in deep eutectic solvents? Effects of composition and water content in choline chloride/ethylene glycol from Ab Initio molecular dynamics, J. Phys. Chem. B. 124 (2020) 7433–7443. https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.0c04844.

[3] D. Lapeña, L. Lomba, M. Artal, C. Lafuente, B. Giner, Thermophysical characterization of the deep eutectic solvent choline chloride:ethylene glycol and one of its mixtures with water, Fluid Phase Equilib. 492 (2019) 1–9. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.03.018.

[4] M.A.R. Martins, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Insights into the nature of eutectic and deep eutectic mixtures, J. Solution Chem. 48(7) (2018) 962–982. https://doi.org/10.1007/s10953-018-0793-1.

[5] I. Nunes, Síntese e caracterização fisico-química de solventes eutéticos profundos hidrofílicos e comparação da sua capacidade extrativa com a de métodos convencionais, (2019).

[6] H.S. Salehi, M. Ramdin, O.A. Moultos, T.J.H. Vlugt, Computing solubility parameters of deep eutectic solvents from molecular dynamics simulations, Fluid Phase Equilib. 497 (2019) 10–18. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.05.022.

[7] B.B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J.M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B.W. Doherty, B. Gurkan, E.J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T.A. Zawodzinski, G.A. Baker, M.E. Tuckerman, R.F. Savinell, J.R. Sangoro, Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications, Chem. Rev. 121 (2021) 1232–1285. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385.

[8] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, Deep eutectic solvents (DESs) and their applications, Chem. Rev. 114 (2014) 11060–11082. https://doi.org/10.1021/cr300162p.

[9] A. Valvi, J. Dutta, S. Tiwari, Temperature-dependent empirical parameters for polarity in choline chloride based deep eutectic solvents, J. Phys. Chem. B. 121 (2017) 11356–11366. https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.7b07754.

[10] M.R.S.J. Foreman, S. Holgersson, C. McPhee, M.S. Tyumentsev, Activity coefficients in deep eutectic solvents: Implications for the solvent extraction of metals, New J. Chem. 42 (2018) 2006–2012. https://doi.org/10.1039/c7nj03736h.

[11] C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gõmez, A.R. Kennedy, E. Hevia, Introducing deep eutectic solvents to polar organometallic chemistry: Chemoselective addition of organolithium and grignard reagents to ketones in air, Angew. Chemie - Int. Ed. 53 (2014) 5969–5973. https://doi.org/10.1002/anie.201400889.

[12] B.L. Gadilohar, G.S. Shankarling, Choline based ionic liquids and their applications in organic transformation, J. Mol. Liq. 227 (2017) 234–261. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.136.

[13] M. Agapito, Processos reactivos e de solução de compostos terciários e líquidos iónicos em solventes próticos e apróticos, tese de doutoramento, Universidade de Lisboa, 2012. https://repositorio.ul.pt/handle/10451/8088.

[14] M. Reis, L. Moreira, N. Nunes, R. Leitão, F. Martins, Solution enthalpies of hydroxylic compounds: Study of solvent effects through quantitative structure property relationships, J. Therm. Anal. Calorim. 108 (2012) 761–767. https://doi.org/10.1007/s10973-011-1975-x.

[15] Acetaminophen,https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen (acedido em 8 agosto, 2022).

[16] Ibuprofen,https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672 (acedido em 8 agosto, 2022).

[17] Isoniazid,https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3767(acedido em 8 agosto, 2022).

[18] R. Nunes, N. Nunes, R. Elvas-Leitão, F. Martins, Using solvatochromic probes to investigate intermolecular interactions in 1,4-dioxane/methanol/acetonitrile solvent mixtures, J. Mol. Liq. 266 (2018) 259–268. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.06.071.

[19] N.G.C. Cortez-Nunes, Caracterização das interacções soluto (ou substrato) – solvente - solvente em misturas ternárias, tese de doutoramento, Universidade de Lisboa, 2010. https://core.ac.uk/download/pdf/12422653.pdf.

[20] C. Reichardt, Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators, Chem. Rev. 94 (1994) 2319–2358. https://doi.org/10.1021/cr00032a005.

[21] A.K. Dwamena, D.E. Raynie, Solvatochromic parameters of deep eutectic solvents: effect of different carboxylic acids as hydrogen Bond donor, J. Chem. Eng. Data. 65 (2020) 640–646. https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00872.

[22] M.J. Kamlet, R.W. Taft, The B-Scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities, J. Am. Chem. Soc. 98 (1975) 377–383. http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00418a009.

[23] Y. Marcus, The Properties of Solvents, Editor-in-Chief, Jerusalem, 1998.

[24] P. Nicolet, C. Laurence, Polarity and basicity of solvents. Part 1. A thermosolvatochromic comparison method, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. (1986) 1071–1079. https://doi.org/10.1039/P29860001071.

[25] C. Florindo, A.J.S. McIntosh, T. Welton, L.C. Branco, I.M. Marrucho, A closer look into deep eutectic solvents: Exploring intermolecular interactions using solvatochromic probes, Phys. Chem. Chem. Phys. 20 (2017) 206–213. https://doi.org/10.1039/c7cp06471c.

[26] N. Nunes, R. Elvas-Leitão, F. Martins, UV-Vis spectroscopic study of preferential solvation and intermolecular interactions in methanol/1-propanol/acetonitrile by means of solvatochromic probes, Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 124 (2014) 470–479. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.021.

[27] K N Marsh, Recommended Reference Materials for the Realization of Physicochemical Properties, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.

[28] Karl Fischer volumetric titration theory and practice, https://www.igz.ch/downloads/22499/KarlFischer_T&P-e.pdf (acedido em 29 setembro, 2022).

[29] D.C. Harris, Quantitative Chemical Analysis, 7th editio, W.H. Freeman and Company, New York, 2007.

[30] Refratometria, https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/56/o/refratometria.pdf (acedido em 15 outubro, 2022).

[31] A. Janeiro, Estudo da agregação de moléculas do tipo $HOC_6H_4C(O)R$ em etanol usando medidas de densidades, Projeto de Licenciatura, Universidade de Lisboa, 2022.

[32] J. Riddick, W. Bunger, T. Sakano, Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th edition, Techniques of Chemistry, Nova Iorque,1987.

[33] L. Moreira, Desenvolvimento e aplicação de QSPRS ao estudo de reacções de heterólise em matrizes alargadas de substratos e solventes, tese de doutoramento, Universidade de Lisboa, 2012. https://repositorio.ul.pt/handle/10451/7841.

6. Anexos

I. Procedimento otimizado para os métodos de Karl-Fischer

Protocolo para utilização do Karl Fischer

Marca: KEM Kyoto Electronics

Método Volumétrico (*vd*. Fig.A.I.1)

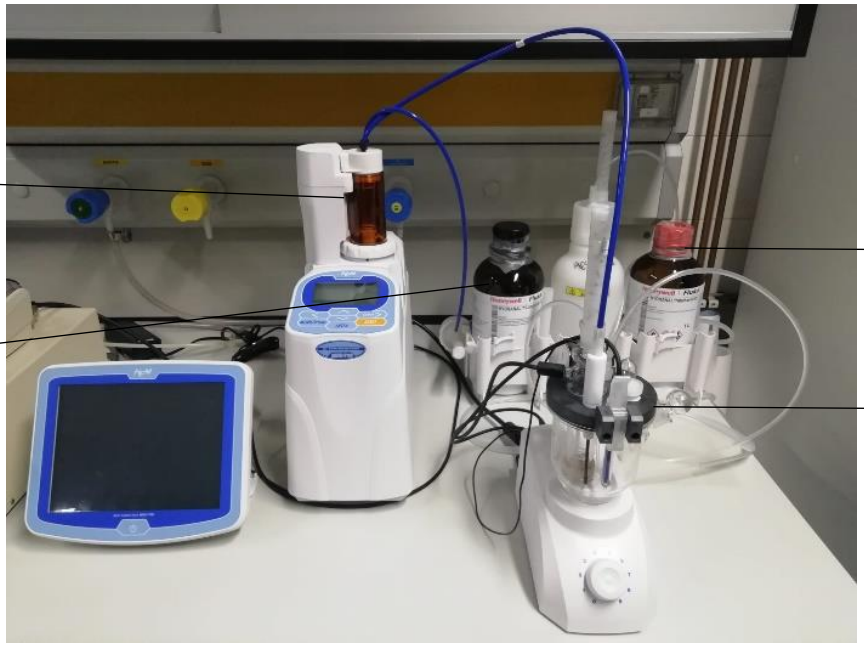


Figura A.I. 1 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método volumétrico.

Figura A.I. 2 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método volumétrico.

1. Ligar o equipamento que tem a bureta na parte de trás – *vd*. Fig. A.I.1;
2. Ligar o *tablet*;
3. Se o vaso estiver cheio, carregue em ***drain on*** para retirar o líquido; quando todo o líquido for removido, carregue em ***drain off***;
4. Quando o vaso estiver vazio verifique que tem o agitador dentro do vaso; a velocidade de agitação está pré-definida; caso a queira aumentar ou diminuir pode fazê-lo no *tablet* (*vd*. Fig. A.I.2);
5. Comece por introduzir metanol seco no vaso carregando em ***inject on*** até ao 1º traço branco marcado no vaso (garanta que o elétrodo está todo mergulhado). Quando chegar ao 1º traço carregue em ***inject off*** para parar de encher;
6. Carregue em ***method*** e escolha **o método 7** e de seguida carregue em ***OK***;
7. Carregue no botão verde ***pré-titr*** para fazer a pré-titulação (o equipamento pode fazer mais do que uma pré-titulação dependendo do valor ***drift*** que deverá ser o menor possível);
8. Carregue no botão ***sample*** e de seguida carregue em ***constant*** e introduza a concentração do padrão na ***std.Conc (C1)***;
9. Carregue em ***back*** para voltar ao menu inicial;
10. Pese a seringa com o padrão e aponte a massa ***WT1*** no caderno;

11. Carregue em ***sample*** para definir o nome da sua amostra;
12. Carregue em ***home*** para voltar ao menu inicial;
13. Quando a pré-titulação acabar irá aparecer a mensagem ***drift***; depois disso pode carregar em ***START***;
14. De seguida irá aparecer a mensagem ***inject sample***; a partir desse momento pode injetar o padrão no vaso (*vd.* Fig. A.I.3);
15. Depois de injetar a amostra carregue em ***START***;
16. Volte a pesar o padrão e aponte a massa ***WT2*** no caderno;
17. No fim da titulação aparece uma janela para colocar as massas ***WT1*** e ***WT2***; depois de introduzir os valores carregue em ***EXIT*** e aponte os resultados; caso queira os resultados impressos deverá ligar a impressora e a impressão será automática;
18. No fim da titulação, carregue em ***function*** > ***reagent information*** > ***volumetric*** - irá aparecer uma lista onde é dito qual é o fator que o equipamento vai considerar nas titulações posteriores.

B. Procedimento para o cálculo do teor em água da amostra (<u>obs</u>. o método volumétrico é adequado para amostras com teores em água acima de 5 % (p/p))

Se correu o procedimento anterior salte para o ponto 6.

1. Ligar o equipamento que tem a bureta na parte de trás;
2. Ligar o *tablet*;
3. Se o vaso estiver cheio, carregue em ***drain on*** para retirar o líquido; quando todo o líquido for removido, carregue em ***drain off***;
4. Quando o vaso estiver vazio verifique que tem o agitador lá dentro;
5. Comece por colocar metanol seco na célula carregando em ***inject on*** até ao 1º traço branco (garanta que o elétrodo está mergulhado). Quando chegar ao 1º traço carregue em ***inject off*** para parar de encher;
6. Escolha o método, na tecla ***method*** (método 4);
7. Comece por fazer a pré-titulação, carregando na tecla verde ***pré-titr*** (este passo serve para definir a *baseline* e corresponde à titulação do metanol seco). O equipamento pode fazer mais do que uma pré-titulação de forma a garantir que o ***drift*** é mínimo; todos os dias é necessário começar por fazer uma pré-titulação;
8. Quando a pré-titulação acabar aparece uma mensagem por baixo do gráfico a dizer ***drift***;
9. Carregue no botão ***sample*** e identifique a sua amostra;
10. Encha a seringa com a sua amostra e pese a massa correspondente, registando esse valor como **WT1**;
11. Carregue em ***START***;
12. Por baixo do gráfico irá aparecer a indicação ***inject sample***; insira 5 gotas da sua amostra na tampa ao lado do elétrodo (*vd.* Fig. A.I.3);
13. Carregue novamente em ***START***;
14. Pese novamente a seringa e anote o valor ***WT2***;
15. Quando a titulação acabar o aparelho apita; nessa altura coloque os valores ***WT1*** e ***WT2*** e carregue em ***EXIT***;

16. Aponte os resultados; volte ao ponto 10 para repetir a experiência (faça, pelo menos, 3 ensaios).

Quando o líquido que está dentro do vaso passar o traço superior, voltar ao ponto 3.

Caso se engane a introduzir as massas ***WT1*** e ***WT2***, pode alterá-las fazendo: **function > result list > show > sample** e alterar.

O cálculo do teor em água é automático e vem em percentagem; se quiser mudar as unidades, pode alterá-las fazendo: **sample > constant > std. conc. unit**.

Se a impressora estiver ligada a impressão será automática.

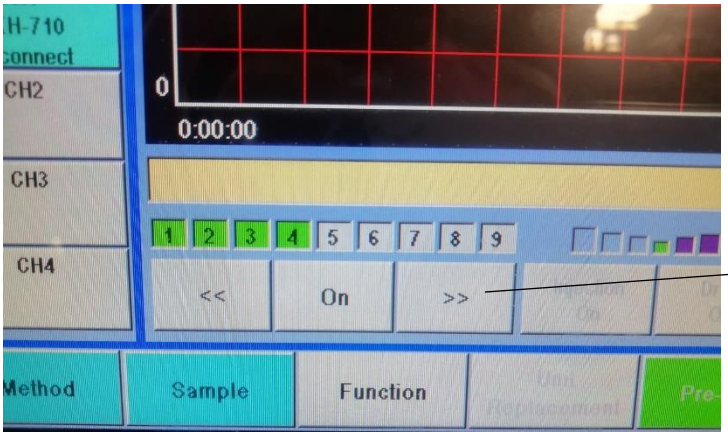


Figura A.I. 2 – Identificação do local onde se aumenta ou diminui a agitação.

Figura A.I. 3 – Identificação do local onde se introduz a amostra, consoante seja líquida ou sólida.

Figura A.I. 3 – Identificação do local onde se introduz a amostra, consoante seja líquida ou sólida.

Protocolo para utilização do Karl Fischer
Marca: KEM Kyoto Electronics
Método Coulométrico

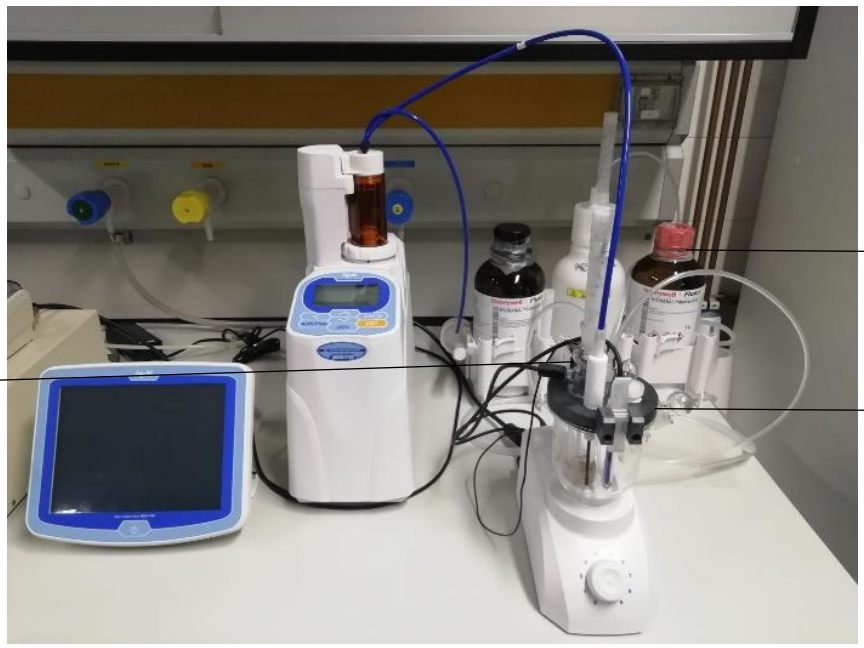


Figura A.I. 4 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método coulométrico.

Figura A.I. 4 – Equipamento de Karl-Fischer usado no método coulométrico.

Hydranal Coulomat AG.

A. Procedimento para o método Coulométrico (<u>obs</u>. o método coulométrico é adequado para amostras com teores em água inferior a 5 % (p/p))

Neste método não se procede ao cálculo do fator; contudo para um maior rigor aconselha-se a fazer pelo menos três ensaios com um padrão com um teor em água conhecido.

1. Ligar o equipamento que tem a bureta na parte de trás – *vd.* Fig. A.I.4;
2. Ligar o *tablet*;
3. Se o vaso estiver cheio, carregue em ***drain on*** para retirar o líquido; quando todo o líquido for removido, carregue em ***drain off***;
4. Quando o vaso estiver vazio verifique que tem o agitador dentro do vaso; a agitação está pré-definida; caso queira aumentar ou diminuir pode fazê-lo no *tablet* (*vd*. Fig. A.I.2);

5. Dentro da célula vai encontrar um tubo de vidro com um exsicador por cima que deve verificar se tem o diafragma colocado; introduza com uma pipeta 5 mL de Hydranal Coulomat CG (*vd*. Fig. A.I.3)
6. Comece por introduzir Hydranal Coulomat AG no vaso carregando em ***inject on*** até ao 1º traço branco marcado no vaso (garanta que o elétrodo está todo mergulhado). Quando chegar ao 1º traço carregue em ***inject off*** para parar de encher;
7. Carregue em ***method*** e escolha o **método 1** e de seguida carregue em ***OK***;
8. Carregue no botão verde ***pré-titr*** para fazer a pré-titulação (o equipamento pode fazer mais do que uma pré-titulação dependendo do valor ***drift*** que deverá ser o menor possível);
9. Carregue em ***sample*** para definir o nome da sua amostra;
10. Pese a seringa com a amostra e aponte a massa ***WT1*** no caderno;
11. Carregue em ***home*** para voltar ao menu inicial;
12. Quando a pré-titulação acabar irá aparecer a mensagem ***drift stable***; depois disso pode carregar em ***START***; pode acontecer o ***drift*** não ficar logo estável; nesse caso terá de esperar até que isso aconteça antes de iniciar os ensaios;
13. De seguida irá aparecer a mensagem ***inject sample***; a partir desse momento pode injetar a amostra no vaso (*vd.* Fig. A.I.3);
14. Depois de injetar a amostra carregue em ***START***;
15. Volte a pesar a seringa com a amostra e aponte a massa ***WT2*** no caderno;
16. No fim da titulação aparece uma janela para colocar as massas ***WT1*** e ***WT2***; depois de introduzir os valores carregue em ***EXIT*** e aponte os resultados, caso queira os resultados impressos deverá ligar a impressora e a impressão será automática;
17. Volte ao ponto 10 para repetir a experiência (faça, pelo menos, 3 ensaios de modo a obter o valor esperado do teor em água do padrão). Quando concluir estes ensaios com o padrão com sucesso pode realizar os ensaios para as suas amostras voltando ao ponto 10.

Quando o líquido que está dentro do vaso passar o traço superior, voltar ao ponto 3.

Caso se engane a introduzir as massas ***WT1*** e ***WT2***, pode alterá-las fazendo: **function > result list > show > sample** e alterar.

O cálculo do teor em água é automático e vem em percentagem; se quiser mudar as unidades, pode alterá-las fazendo: **sample > constant > std. conc. unit.**

Se a impressora estiver ligada a impressão será automática.

Aplicação do critério de Peirce para eliminação de *outliers*

Nos anexos seguintes encontram-se todos os ensaios experimentais de cada capítulo, onde os valores não utilizados para a média final estão assinalados a negrito, usando como critério de rejeição de pontos o critério de Peirce. O critério de Peirce, permite a identificação dos valores suspeitos ou *outliers* sem a realização de cálculos. A eliminação destes valores deve ser feita com base num critério estatístico rigoroso, recorrendo a um conjunto de passos caso exista uma ou mais ocorrências suspeitas [19].

1. Calcular a média ($\overline{x}$)e o desvio padrão (s) com todos as medidas;
2. Obter o valor de U correspondente ao número de medidas efetuadas, a partir das tabelas de Peirce. Assumir inicialmente a ocorrência de apenas uma observação duvidosa, ainda que possam existir outras;
3. O desvio máximo é dado por: $sU = |x_i - \bar{x}\,|_{max}$;
4. Calcular para cada ocorrência suspeita $|x_i - \bar{x}\,|$;
5. Eliminar a medida suspeita se $|x_i - \bar{x}\,| > |x_i - \bar{x}\,|_{max}$;
6. Se dos passos anteriores resultar a rejeição de uma medida e caso pareça existir uma segunda ocorrência duvidosa, assumir a ocorrência de duas observações suspeitas e, mantendo o valor original do desvio padrão e do número de medidas, encontrar o novo valor de U para o número de medidas e passar para o passo 8;
7. Se mais do que uma medida for rejeitada no passo 5, assumir o valor mais alto de observações suspeitas: por exemplo, se duas medidas forem rejeitadas no passo 5, assumir três observações duvidosas, mantendo os valores originais do desvio padrão e do número original de medidas enquanto o procedimento se justificar;
8. Repetir sequencialmente os passos 2 a 5, aumentando o número de possíveis medidas suspeitas, até que mais nenhuma medida seja eliminada;
9. Obter os novos valores de média e desvio padrão para o conjunto de dados sem os pontos eliminados.

II.Entalpias de solução

Tabela A.II. 1 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do paracetamol em várias misturas a 25,00 ºC.

Mistura eutética	Concentração (mol dm^{-3})	$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})				$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$
		Dinâmica de calibração		Dinâmica de quebra				
		Calibração antes quebra	Calibração depois quebra	Calibração antes quebra	Calibração depois quebra			
ChCl:Eg (0,33:0,67)	0,0810	11,627	11,627	11,728	11,683	11,197	0,470	4,2
	0,1112	11,375	11,375	11,308	11,265			
	0,006	**7,890**	**7,488**	**7,691**	**7,778**			
	0,006	**8,185**	**9,139**	**8,892**	**9,356**			
	0,0971	10,627	10,547	10,527	10,678			
ChCl:Eg (0,25:0,75)	0,007	11,563	11,650	11,626	11,607	11,419	0,197	1,7
	0,007	11,173	11,186	11,165	11,135			
	0,007	11,491	11,489	11,486	11,455			
ChCl:Eg (0,14:0,86)	0,007	11,317	11,937	11,477	11,457	11,742	0,273	2,3
	0,007	**10,736**	**10,926**	**10,714**	**10,751**			
	0,007	11,572	11,598	11,769	11,690			
	0,007	12,065	11,865	12,237	11,914			
ChCl:Gly (0,25:0,75)	**0,007**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
	0,006[*1]	---	---	---	---			
ChCl:Eg: Ur (0,25:0,50:0,25)	0,007	11,233	11,899	11,600	11,878	11,443	0,348	3,0
	0,007	11,606	11,739	11,563	11,670			
	0,007	11,051	11,053	10,963	11,060			

[*1] Não foi possível obter valores para este sistema devido a problemas de solubilidade. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.
A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros ensaios obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 1 – Cont.

Mistura eutética	Concentração (mol dm^{-3})	$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})				$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$
		Dinâmica de calibração		Dinâmica de quebra				
		Calibração antes quebra	Calibração depois quebra	Calibração antes quebra	Calibração depois quebra			
ChCl:Gly: água (0,25:0,50:0,25)	**0,007**	**7,189**	**9,304**	**8,162**	**8,639**	10,357	0,615	5,9*[1]
	0,007	**11,779**	**11,873**	**11,725**	**11,617**			
	0,007	**9,449**	**8,454**	**8,848**	**8,859**			
	0,007	**16,078**	**15,459**	**15,810**	**15,641**			
	0,007	10,893	9,658	10,293	9,972			
	0,007	11,124	10,405	10,771	11,089			
	0,007	10,849	9,216	10,277	9,741			
ChCl: Eg: água (0,25:0,50:0,25)	0,007	12,935	12,999	13,057	12,983	13,647	0,586	4,3
	0,008	**8,509**	**7,749**	**8,125**	**8,112**			
	0,007	13,497	13,581	13,735	13,612			
	0,007	14,331	14,194	14,597	14,239			
ChCl: Ur: água (0,25:0,50:0,25)	**0,007**	**12,931**	**12,944**	**12,752**	**12,782**	11,296	0,595	5,3
	0,008	**10,622**	**8,574**	**10,422**	**10,085**			
	0,007	**8,362**	**7,564**	**8,038**	**8,073**			
	0,007	**12,466**	**10,836**	**12,611**	**10,922**			
	0,007	**10,243**	**9,586**	**9,590**	**10,051**			
	0,007	11,644	10,632	11,209	10,956			
	0,007	12,455	10,131	11,973	11,353			
	0,007	11,303	11,297	11,152	11,441			
	0,007	15,810	16,727	16,385	16,193			

[*1] Mistura insuficiente para a realização de mais ensaios. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II.1 – Cont.

Mistura eutética	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
ChCl:Gly:Ur (0,25:0,50:0,25)	**0,007**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl: Eg: Gly (0,25:0,50:0,25)	0,007	11,652	11,588	11,508	11,579	11,449	0,161	1,4
	0,007	11,231	11,410	11,074	11,468			
	0,007	11,545	11,463	11,391	11,478			
água: Eg (0,95:0,05)	0,007	21,350	22,134	22,501	22,524	21,542	0,566	2,6
	0,007	20,723	20,956	21,326	21,267			
	0,007	21,224	21,427	21,549	21,526			
água: Eg (0,89:0,11)	0,007	21,843	21,447	21,577	21,375	22,414	0,915	4,1
	0,006	22,440	22,769	23,150	23,048			
	0,006	22,636	22,982	23,578	23,374			
	0,006	20,320	21,857	23,366	22,854			
água: Eg (0,83:0,17)	0,007	22,284	22,306	22,619	22,376	22,634	0,517	2,3
	0,007	22,256	23,103	23,623	23,623			
	0,007	22,400	22,302	22,415	22,306			
água: Eg (0,79:0,21)	0,007	20,599	21,927	22,967	22,584	21,879	0,597	2,7
	0,007	22,098	22,002	22,175	21,993			
	0,007	21,495	21,582	21,524	21,604			

[1] Não foi possível obter valores para este sistema devido a problemas de solubilidade. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol.

[*] A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II.1 – Cont.

Mistura eutética	Concentração (mol dm^{-3})	$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})				$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$
		Dinâmica de calibração		Dinâmica de quebra				
		Calibração antes quebra	Calibração depois quebra	Calibração antes quebra	Calibração depois quebra			
água: Eg (0,60:0,40)	0,007	17,612	18,366	18,712	18,808	18,284	0,359	2,0
	0,007	17,764	18,089	18,083	18,159			
	0,007	18,422	18,406	18,568	18,422			
água: Eg (0,20:0,80)	0,007	13,152	13,379	13,416	13,394	13,198	0,561	4,3
	0,007	**9,985**	**9,593**	**9,714**	**9,681**			
	0,007	12,558	12,477	12,484	12,447			
	0,007	13,629	13,734	13,906	13,805			
ChCl: Eg: água (0,30:0,30:0,40)	0,007	14,112	14,774	13,793	13,853	14,520	0,485	3,3
	0,007	14,648	14,802	15,365	15,196			
	0,007	14,335	14,345	14,663	14,355			
	0,007	14,112	14,774	13,793	13,853			
ChCl: Eg: água (0,30:0,10:0,60)	0,007	16,707	17,349	18,566	18,253	16,942	0,771	4,6
	0,007	15,810	16,727	16,385	16,193			
	0,007	16,243	16,707	16,543	16,500			
	0,007	16,705	16,997	17,853	17,537			
ChCl: Eg: água (0,17:0,33:0,50)	0,007	14,529	14,829	14,840	14,915	15,654	0,705	4,5
	0,007	15,634	15,896	16,013	16,034			
	0,007	**14,532**	**13,666**	**13,839**	**13,780**			
	0,007	15,897	16,165	16,724	16,377			
ChCl: Eg: água (0,10:0,10:0,80)	0,007	18,476	19,081	20,099	19,695	18,773	0,620	3,3
	0,007	17,849	18,198	18,494	18,467			
	0,007	18,520	18,751	18,875	18,766			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 2 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do paracetamol em solventes puros a 25,00 ºC.

Solventes puros	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**%[$s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}$]**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
água	0,007	19,351	19,578	19,427	19,594	19,260	0,350	1,8
	0,007	19,761	19,256	19,438	19,129			
	0,007	18,811	19,07	18,513	19,193			
Metanol	0,007	12,732	12,663	12,831	12,678	12,983	0,243	1,9
	0,007	13,150	13,285	13,320	13,320			
	0,007	12,847	12,991	12,957	13,018			
DMSO	**0,007**	**1,164**	**1,204**	**1,188**	**1,176**	0,454	0,039	8,6
	0,007	0,473	0,504	0,492	0,490			
	0,007	**0,613**	**0,648**	**0,638**	**0,633**			
	0,007	0,425	0,506	0,455	0,452			
	0,007	**1,62**	**1,629**	**1,627**	**1,625**			
	0,007	**0,853**	**0,896**	**0,876**	**0,871**			
	0,007	**0,344**	**0,394**	**0,370**	**0,366**			
	0,007	**1,288**	**1,415**	**1,341**	**1,331**			
	0,007	**-0,790**	**-0,801**	**-0,804**	**-0,802**			
	0,007	0,425	0,396	0,415	0,412			
	0,007	**-0,119**	**-0,108**	**-0,112**	**-0,112**			
	0,007	**0,173**	**0,462**	**0,340**	**0,337**			
	0,007	**-0,151**	**0,674**	**0,207**	**0,207**			

DMSO – Dimetilsulfóxido. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 2 – Cont.

Solventes puros	Concentração (mol dm^{-3})	$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})				$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$
		Dinâmica de calibração		Dinâmica de quebra				
		Calibração antes quebra	Calibração depois quebra	Calibração antes quebra	Calibração depois quebra			
Acetonitrilo	0,007	21,991	22,256	22,411	22,325	22,345	0,224	1,0
	0,007	22,542	22,074	22,337	22,022			
	0,007	22,693	22,482	22,553	22,459			
Eg	0,006	11,168	12,264	11,527	11,209	11,849	0,382	3,2
	0,006	11,950	12,064	12,366	12,152			
	0,006	11,764	11,875	12,019	11,833			
2-PrOH	0,007	11,669	11,541	11,466	11,429	11,216	0,361	3,2
	0,007	11,449	11,308	11,387	11,119			
	0,007	11,174	10,875	10,542	10,629			
Acetona	0,007	12,662	13,433	13,884	13,893	13,390	0,332	2,5
	0,007	13,366	13,484	13,542	13,529			
	0,007	13,114	13,247	13,242	13,279			
2-BuOH	0,007	11,385	11,183	11,009	10,977	11,792	0,517	4,4
	0,007	12,028	11,902	11,970	11,860			
	0,007	12,321	12,334	12,253	12,281			
DMA	**0,007**	**-1,605**	**-1,639**	**-1,632**	**-1,628**	-2,331	0,153	6,6
	0,007	-2,555	-2,528	-2,533	-2,529			
	0,007	-2,238	-2,185	-2,210	-2,195			
	0,007	-2,270	-2,231	-2,256	-2,244			
Nitrometano	0,007	30,733	31,037	31,156	31,082	30,494	0,788	2,6
	0,007	28,346	30,174	31,009	30,809			
	0,007	31,042	30,146	30,283	30,111			

Eg – Etilenoglicol; 2-PrOH –2-Propanol; 2-BuOH –2-Butanol; DMA – Dimetilacetamida. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 3 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do ibuprofeno em misturas eutéticas a 25,00 ºC.

Mistura eutética	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
ChCl: Eg (0,33:0,67)	**0,005**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl: Eg (0,25:0,75)	0,005	**15,552**	**14,374**	**14,893**	**14,746**	17,516	0,359	2,0
	0,005	17,762	16,798	17,331	17,171			
	0,005	**14,375**	**13,801**	**13,771**	**14,493**			
	0,005	18,075	16,963	17,555	17,543			
	0,005	17,953	17,292	17,611	17,574			
	0,005	18,016	17,322	17,709	17,575			
ChCl: Eg (0,143:0,857)	0,005	21,547	21,804	22,425	22,195	21,576	0,444	2,1
	0,005	21,239	21,516	21,868	21,744			
	0,005	21,308	21,113	21,072	21,083			
ChCl:Ur (0,25:0,75)	**0,005**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl:Ur: água (0,25:0,50:0,25)	**0,003**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl:Gly: água (0,25:0,50:0,25)	**0,005**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl:Gly: água (0,25:0,50:0,25)	**0,005**[*1]	---	---	---	---	---	---	---

[*1] Não foi possível obter valores para este sistema devido a problemas de solubilidade. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 3 – Cont.

Mistura eutética	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
ChCl: Eg: Ur (0,25:0,50:0,25)	0,005	-17,408	-16,514	-16,672	-17,104	-16,542	0,714	4,3
	0,005	**16,931**	**17,457**	**17,081**	**17,366**			
	0,005	-16,966	-17,208	-16,703	-17,323			
	0,005	**17,241**	**17,459**	**17,252**	**17,345**			
	0,005	**16,9220**	**16,814**	**16,807**	**16,803**			
	0,005	-15,778	-15,607	-15,417	-15,802			
ChCl: Eg: água (0,25:0,50:0,25)	**0,005**	**20,107**	**17,733**	**19,899**	**19,839**	15,095	0,769	5,1
	0,002	16,413	14,380	15,507	15,626			
	0,002	**17,873**	**15,518**	**16,958**	**16,951**			
	0,002	15,752	13,874	14,335	15,257			
	0,002	**16,972**	**15,689**	**16,658**	**16,202**			
	0,002	15,699	14,141	15,069	15,089			
Mentol:Timol (0,50:0,50)	0,005	18,481	18,916	19,071	19,054	19,228	0,489	2,5
	0,005	19,043	19,244	19,292	19,353			
	0,005	**16,705**	**16,940**	**17,437**	**17,224**			
	0,005	18,775	19,261	20,287	19,961			
Mentol:Ácido Acético (0,50:0,50)	0,005	19,512	19,588	19,959	19,722	19,913	0,225	1,1
	0,005	19,916	19,863	20,268	19,990			
	0,005	19,980	19,930	20,237	19,988			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia; Gly – Glicerol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 4 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução do ibuprofeno em solventes puros a 25,00 ºC.

Solventes puros	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
Acetona	0,005	18,572	19,225	19,107	19,351	19,276	0,296	1,5
	0,005	**21,569**	**21,275**	**22,177**	**21,357**			
	0,005	19,014	19,316	19,381	19,424			
	0,005	19,614	19,498	19,685	19,521			
	0,005	18,781	19,164	19,427	19,338			
Acetonitrilo	0,005	27,420	27,077	27,420	27,078	27,050	0,208	0,8
	0,005	26,845	26,957	26,897	26,991			
	0,005	26,707	27,032	27,059	27,116			
Água	**0,005**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
2-BuOH	0,005	24,567	24,763	24,889	24,854	24,549	0,257	1,0
	0,005	23,989	24,415	24,737	24,723			
	0,005	24,419	24,390	24,429	24,408			
DMA	0,005	8,622	8,826	8,600	8,617	8,612	0,141	1,6
	0,005	8,557	8,766	8,413	8,407			
	0,005	8,648	8,835	8,516	8,540			

[*1] Não foi possível obter valores para este sistema devido a problemas de solubilidade. 2–BuOH –2-Butanol; DMA – Dimetilacetamida. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 2 – Cont.

Solventes puros	Concentração (mol dm^{-3})	$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})				$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})	$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$
		Dinâmica de calibração		Dinâmica de quebra				
		Calibração antes quebra	Calibração depois quebra	Calibração antes quebra	Calibração depois quebra			
DMSO	0,005	10,626	10,830	10,532	10,432	10,295	0,464	4,5
	0,005	**13,750**	**13,650**	**13,640**	**13,615**			
	0,005	9,836	9,585	9,813	9,702			
	0,005	**14,901**	**14,86**	**15,007**	**14,881**			
	0,005	**5,123**	**5,137**	**5,136**	**5,093**			
	0,005	**15,096**	**15,219**	**15,714**	**15,573**			
	0,005	**8,825**	**9,004**	**8,716**	**8,666**			
	0,005	10,367	11,053	10,380	10,378			
	0,005	**7,751**	**7,737**	**7,746**	**7,700**			
Eg	0,005	23,115	22,963	22,840	22,900	22,948	0,137	0,6
	0,005	22,641	22,838	22,986	22,961			
	0,005	22,949	22,985	23,170	23,028			
Metanol	0,005	20,440	20,588	20,605	20,605	20,438	0,290	1,4
	0,005	20,773	20,484	20,919	20,494			
	0,005	**22,775**	**21,870**	**22,876**	**21,882**			
	0,005	20,033	20,069	20,164	20,084			
2-PrOH	0,005	22,071	22,154	22,158	22,167	22,021	0,100	0,5
	0,005	21,948	21,899	22,056	21,915			
	0,005	21,941	21,942	22,043	21,955			

DMSO - Dimetilsulfóxido; Eg – Etilenoglicol; 2-PrOH –2-Propanol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 3 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução da isoniazida em misturas eutéticas a 25,00 ºC.

Mistura eutética	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**%[$s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}$]**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
ChCl:Eg (0,25:0,75)	**0,008**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
	0,008[*1]	---	---	---	---			
ChCl:Eg (0,33:0,67)	**0,009**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl:Eg:Ur (0,25:0,50:0,25)	**0,008**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
ChCl:Eg: água (0,25:0,50:0,25)	**0,008**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
	0,002[*1]	---	---	---	---			
água: Eg (0,95:0,05)	**0,007**	**28,026**	**27,119**	**29,838**	**27,611**	21,159	0,915	4,3
	0,008	19,370	20,768	19,653	20,814			
	0,008	21,171	21,233	21,316	21,280			
	0,008	21,870	22,118	22,124	22,188			
água: Eg (0,89:0,11)	**0,007**	**29,760**	**24,874**	**27,211**	**25,963**	23,234	0,583	2,5
	0,008	22,217	23,461	23,255	23,653			
	0,007	22,228	22,949	23,071	23,128			
	0,007	23,193	23,711	24,091	23,852			
água: Eg (0,83:0,17)	**0,008**	**19,206**	**22,145**	**26,946**	**26,703**	21,968	0,935	4,3
	0,008	19,547	21,007	22,157	21,836			
	0,008	21,832	21,997	22,314	22,179			
	0,008	22,102	22,676	22,940	23,029			

[*1] Não foi possível obter valores para este sistema devido a problemas de solubilidade. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.II. 5 – Cont.

Mistura eutética	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$\%[s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}]$**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
água: Eg (0,79:0,21)	0,008	21,540	21,874	22,068	22,004	21,806	0,292	1,3
	0,008	21,596	21,909	22,206	22,141			
	0,007	21,954	21,379	21,636	21,365			
água: Eg (0,60:0,40)	0,007	19,215	18,312	18,436	18,190	18,664	0,415	2,2
	0,007	18,922	18,475	18,356	18,225			
	0,008	19,523	18,872	18,799	18,642			

Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.II. 4 – Valores de entalpias de solução correspondentes ao processo de solução da isoniazida em solventes puros a 25,00 ºC.

Solventes puros	**Concentração (mol dm^{-3})**	**$\Delta_{sol}H$ (kJ mol^{-1})**				**$\Delta_{sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**$s_{\Delta sol}\overline{H}$ (kJ mol^{-1})**	**%[$s_{\Delta sol}\overline{H}/\Delta_{sol}\overline{H}$]**
		Dinâmica de calibração		**Dinâmica de quebra**				
		Calibração antes quebra	**Calibração depois quebra**	**Calibração antes quebra**	**Calibração depois quebra**			
Água	0,007	20,368	20,549	20,507	20,561	20,438	0,080	0,4
	0,007	20,417	20,318	20,475	20,319			
	0,008	20,392	20,443	20,457	20,445			
Acetonitrilo	0,007	30,025	27,648	26,985	26,634	27,982	1,079	3,9
	0,008	**26,382**	**17,634**	**20,059**	**19,958**			
	0,007	29,458	27,896	26,775	26,835			
	0,008	28,097	28,493	28,441	28,498			
DMA	0,008	15,945	16,319	16,288	16,363	16,198	0,181	1,1
	0,007	15,770	16,179	16,297	16,397			
	0,008	16,124	16,181	16,246	16,271			
DMSO	0,007	14,777	14,782	15,063	14,896	15,035	0,456	3,0
	0,008	14,518	14,577	14,727	14,642			
	0,007	15,857	15,554	15,569	15,458			
Metanol	0,008	24,305	24,892	24,917	24,944	24,477	0,298	1,2
	0,008	24,447	24,320	24,696	24,327			
	0,008	24,227	24,196	24,259	24,197			

DMA – Dimetilacetamida; DMSO – Dimetilsulfóxido. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

III. Karl-Fischer

Tabela A.III. 1 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura binária ChCl:Eg à temperatura ambiente pelo método coulométrico.

Mistura binária	x_1	x_2	Resultados Karl-Fischer				Teor de água médio % (*p*/*p*)	Desvio padrão	Erro relativo (%)
			Massa adicionada na célula (g)	Volume (mL)	Mistura (mg)	% (*p*/*p*) água			
ChCl (1) + Eg (2)	0,33	0,67	0,0181	0,6500	598,0000	3,3039	3,1048	0,1459	---
			0,0202	0,5600	597,6000	2,9584			
			0,0194	0,6100	592,1000	3,0521			
	0,25	0,75	**0,0269**	**0,6000**	**628,2000**	**2,3353**	1,1764	0,2256	-[*1]
			0,0290	**0,6600**	**799,5000**	**2,7569**			
			0,0259	**0,6300**	**623,6000**	**2,4077**			
			0,0237	0,6200	215,9000	0,9110			
			0,0216	0,6400	217,8000	1,0083			
			0,0186	0,6500	178,7000	0,9608			
			0,0225	**0,5700**	**105,2000**	**0,4676**			
			0,0263	**0,5900**	**120,6000**	**0,4586**			
			0,0286	**0,6200**	**140,9000**	**0,4927**			
			0,0169	0,5600	220,5000	1,3047			
			0,0178	0,5500	267,1000	1,5006			
			0,0198	0,5600	271,9000	1,3732			
			0,0187	**0,5500**	**504,5000**	**2,6979**			
			0,0238	**0,7200**	**130,8000**	**0,5496**			
			0,0221	**0,7100**	**134,0000**	**0,6063**			

[*1] Estas determinações foram feitas com Eg de origem diferente, o que justifica em parte a falta de reprodutibilidade obtida. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III.1 – Cont.

Mistura binária	x_1	x_2	**Resultados Karl-Fischer**				**Teor de água médio % (*p*/*p*)**	**Desvio padrão**	**Erro relativo (%)**
			Massa adicionada na célula (g)	**Volume (mL)**	**Mistura (mg)**	**% (*p*/*p*) água**			
ChCl (1) + Eg (2)	0,20	0,80	0,0178	0,7100	103,4000	0,5809	0,5789	0,0232	---
			0,0238	0,7200	130,8000	0,5496			
			0,0221	0,7100	134,0000	0,6063			
	0,14	0,86	0,0176	0,8300	74,0000	0,4205	0,4234	0,0165	---
			0,0192	0,8000	79,7000	0,4151			
			0,0199	0,7200	84,8000	0,4261			
			0,0199	0,7000	84,7000	0,4256			
			0,0190	0,7100	86,3000	0,4542			
			0,0198	0,7200	79,0000	0,3990			
	0,05	0,95	0,0234	0,6900	71,7000	0,3064	0,3266	0,0154	---
			0,0242	0,7000	79,8000	0,3298			
			0,0199	0,7000	68,4000	0,3437			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III. 2 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura binária água:Eg à temperatura ambiente pelo método coulométrico.

Mistura binária	x_1	x_2	**Resultados Karl-Fischer**				**Teor de água médio % (*p*/*p*)**	**Desvio padrão**	**Erro relativo (%)**
			Massa adicionada na célula (g)	**Volume (mL)**	**Mistura (mg)**	**% (*p*/*p*) água**			
água (1) + Eg (2)	**0,95**	**0,05**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
	0,89	0,11	0,0247	3,1600	17,7930	72,0364	73,0280	0,8920	4
			0,0214	2,8200	15,8786	74,1991			
			0,0257	3,3250	18,7221	72,8486			
	0,83	0,17	0,0208	2,3200	13,0632	62,8038	62,0074	1,0074	6
			0,0228	2,5800	14,5272	63,7158			
			0,0245	2,5900	14,5835	59,5245			
			0,0408	4,4700	25,1692	61,6892			
			0,0226	2,4400	13,7389	60,7916			
			0,0203	2,1850	12,3031	60,6064			
	0,79	0,21	0,0376	3,8700	21,7908	57,9543	56,3619	0,8946	8
			0,0403	4,0450	22,7762	56,5166			
			0,0403	3,9500	22,2413	55,1893			
			0,0353	3,5550	20,0171	56,7057			
			0,0383	3,7750	21,2559	55,4984			
			0,0403	4,0300	22,6917	56,3069			

[*1] Envenenamento do equipamento. Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III. 2 – Cont.

Mistura binária	x_1	x_2	Resultados Karl-Fischer				Teor de água médio % (*p/p*)	Desvio padrão	Erro relativo (%)
			Massa adicionada na célula (g)	Volume (mL)	Mistura (mg)	% (*p/p*) água			
água (1) + Eg (2)	0,70	0,30	0,0411	2,9250	16,4698	40,0725	41,5047	1,0423	3
			0,0407	3,0300	17,0610	41,9189			
			0,0337	2,5450	14,3301	42,5226			
	0,59	0,41	0,0361	2,1700	12,2186	33,8465	32,2741	1,0006	10
			0,0391	2,2750	12,8098	32,7616			
			0,0432	2,3500	13,2321	30,6299			
			0,0381	2,2000	12,3875	32,5131			
			0,0415	2,3250	13,0914	31,5455			
			0,0396	2,2750	12,8098	32,3480			
	0,20	**0,80**[*1]	---	---	---	---	---	---	---
	0,10	0,90	0,0368	0,2750	1,5484	4,2076	4,2428	0,1879	36
			0,0276	0,2200	1,2388	4,4884			
			0,0384	0,2750	1,5484	4,0323			

[*1] Mistura insuficiente para a realização destes ensaios. Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III. 3 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para a mistura ternária ChCl:Eg:água à temperatura ambiente pelo método volumétrico.

Mistura Eutética	x_1	x_2	**Resultados Karl-Fischer**				**Teor de água médio % (*p*/*p*)**	**Desvio padrão**	**Erro relativo (%)**
			Massa adicionada na célula (g)	**Volume (mL)**	**Mistura (mg)**	**% (*p*/*p*) água**			
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,30	0,30	0,0345	0,7300	4,1104	11,9142	11,4728	0,2356	11
			0,0321	0,6850	3,8570	12,0156			
			0,0346	0,7050	3,9696	11,4728			
	0,30	0,10	0,0313	1,1600	6,5316	20,8677	20,1302	0,6853	10
			0,0390	1,4200	7,9956	20,5015			
			0,0341	1,2600	7,0947	20,8056			
			0,0331	1,1400	6,4190	19,3927			
			0,0381	1,2900	7,2636	19,0646			
			0,0408	1,4600	8,2208	20,1490			
	0,29	0,57	0,0378	0,3250	1,8300	4,8413	5,0281	0,1871	56
			0,0357	0,3350	1,8863	5,2838			
			0,0369	0,3250	1,8300	4,9593			
	0,25	0,50	0,0334	0,4700	2,6464	7,9234	7,9500	0,3749	24
			0,0335	0,4500	2,5338	7,5636			
			0,0331	0,4700	2,6464	7,9952			
			0,0296	0,4450	2,5057	8,4652			
			0,0321	0,4800	2,7027	8,4196			
			0,0396	0,5550	3,1250	7,8914			
			0,0420	**1,5950**	**8,9810**	**21,3833**			
			0,0374	**1,4600**	**8,2208**	**21,9807**			
			0,0451	**1,6900**	**9,5159**	**21,0996**			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III.3 – Cont.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Resultados Karl-Fischer				Teor de água médio % (*p*/*p*)	Desvio padrão	Erro relativo (%)
			Massa adicionada na célula (g)	Volume (mL)	Mistura (mg)	% (*p*/*p*) água			
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,25	0,50	0,0422	0,5400	3,0406	7,2052	7,9500	0,3749	24
			0,0302	0,4400	2,4775	8,2036			
			0,0300	0,4200	2,3649	7,8830			
	0,25	0,25	0,0429	1,2100	6,8131	15,8814	16,3773	0,3746	8
			0,0342	1,0000	5,6307	16,4640			
			0,0374	1,1150	6,2782	16,7866			
	0,22	0,44	0,0291	0,5500	3,0969	10,6423	10,5006	0,1015	13
			0,0357	0,6600	3,7163	10,4098			
			0,0326	0,6050	3,4066	10,4497			
	0,22	0,36	0,0297	0,6950	3,9133	13,1761	13,5562	0,2693	9
			0,0320	0,7800	4,3919	13,7247			
			0,0319	0,7800	4,3919	13,7677			
	0,20	0,60	0,0301	0,3600	2,0271	6,7346	6,4305	0,2377	23
			0,0398	0,4350	2,4494	6,1543			
			0,0321	0,3650	2,0552	6,4025			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III.3 – Cont.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Resultados Karl-Fischer				Teor de água médio % (*p*/*p*)	Desvio padrão	Erro relativo (%)
			Massa adicionada na célula (g)	Volume (mL)	Mistura (mg)	% (*p*/*p*) água			
ChCl (1) + Eg (2) + água (3)	0,17	0,33	0,0314	1,2450	7,0102	22,3255	22,4385	0,3591	33
			0,0323	1,3150	7,4044	22,9238			
			0,0407	1,5950	8,9810	22,0663			
	0,11	0,22	0,0374	1,9400	10,9236	29,2075	29,2272	0,0197	0
			0,0380	**1,9000**	**10,6983**	**28,1534**			
			0,0412	2,1400	12,0497	29,2468			
	0,10	0,75	0,0327	0,3100	1,7455	5,3379	5,1717	0,1214	21
			0,0357	0,3250	1,8300	5,1261			
			0,0379	0,3400	1,9144	5,0512			
	0,10	0,60	0,0394	0,7000	3,9415	10,0038	9,9868	0,2121	5
			0,0449	0,7750	4,3638	9,7189			
			0,0363	0,6600	3,7163	10,2377			
	0,10	0,10	0,0307	2,3700	13,3448	43,4684	43,8633	0,5362	5
			0,0309	2,4100	13,5700	43,9159			
			0,0319	2,4900	14,0204	43,9511			
			0,0353	2,7050	15,2310	43,1473			
			0,0350	2,7900	15,7097	44,8849			
			0,0347	2,7000	15,2029	43,8124			
	0,09	0,82	0,0360	0,3450	1,9426	5,3961	5,2435	0,1366	111
			0,0390	0,3650	2,0552	5,2697			
			0,0378	0,3400	1,9144	5,0646			
	0,08	0,17	0,0404	2,9350	16,5261	40,9062	40,4392	0,5052	5
			0,0407	2,9400	16,5543	40,6740			
			0,0384	2,7100	15,2592	39,7375			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III. 4 – Resultados obtidos nos ensaios de Karl-Fischer para diferentes doadores em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente pelo método coulométrico e volumétrico.

Mistura Eutética	x_1	x_2	**Resultados Karl-Fischer**				**Teor de água médio % (*p/p*)**	**Desvio padrão**	**Erro relativo (%)**
			Massa adicionada na célula (g)	**Volume (mL)**	**Mistura (mg)**	**% (*p/p*) água**			
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	0,0179	0,7100	88,7000	0,4955	0,5102	0,0263	0
			0,0193	0,7400	105,6000	0,5472			
			0,0192	0,7500	93,7000	0,4880			
Mentol (1) + Ácido Acético	0,50	0,50	0,0283	0,6700	534,9000	1,8901	2,0945	0,1493	0
			0,0171	0,6500	367,8000	2,1509			
			0,0158	0,6600	354,3000	2,2424			
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,67	0,0220	0,5200	2302,0000	10,4636	10,4636	0,0000	0
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	0,0176	0,7600	288,9000	1,6415	1,5937	0,0908	0
			0,0228	0,7200	326,3000	1,4311			
			0,0190	0,7100	302,4000	1,5916			
			0,0200	**0,8200**	**3440,7000**	**17,2035**			
			0,0219	**0,6500**	**3414,6000**	**15,5918**			
			0,0164	**0,7300**	**2517,0000**	**15,3476**			
			0,0223	0,8700	352,7000	1,5816			
			0,0227	0,8600	394,2000	1,7366			
			0,0217	0,8400	342,8000	1,5797			
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	0,0184	0,7500	470,2000	2,5554	2,4039	0,1372	0
			0,0191	0,7200	464,7000	2,4330			
			0,0233	0,7300	518,0000	2,2232			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.III.4 – Cont.

Mistura Eutética	x_1	x_2	Resultados Karl-Fischer				Teor de água médio % (*p*/*p*)	Desvio padrão	Erro relativo (%)
			Massa adicionada na célula (g)	Volume (mL)	Mistura (mg)	% (*p*/*p*) água			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	0,0394	0,4550	2,4857	6,3089	6,8638	0,6247	30
			0,0443	0,4950	2,7042	6,1043			
			0,0391	0,4600	2,5130	6,4271			
			0,0287	0,4050	2,2125	7,7091			
			0,0330	0,4500	2,4584	7,4723			
			0,0311	0,4350	2,3764	7,6412			
			0,0474	0,5550	3,0320	6,3966			
			0,0352	0,4750	2,5949	7,3719			
			0,0478	0,5550	3,0320	6,3431			
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	0,0356	0,5850	3,1959	8,9772	8,1423	0,66312	26
			0,0402	0,6400	3,4963	8,6973			
			0,0440	0,7050	3,8514	8,7532			
			0,0367	0,5300	2,8954	7,8894			
			0,0386	0,5450	2,9773	7,7132			
			0,0463	0,6650	3,6329	7,8464			
			0,0331	0,5350	2,9227	8,8299			
			0,0346	0,5500	3,0047	8,6841			
			0,0425	0,6600	3,6056	8,4838			
			0,0464	0,5750	3,1412	6,7698			
			0,0515	0,6950	3,7968	7,3724			
			0,0380	0,5350	2,9227	7,6913			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

IV. Comprimentos de onda e parâmetros solvatocrómicos

Tabela A.IV. 1 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) Betaína (30)**		
0,33	0,67	496,11	496,30	495,42
0,25	0,75	497,60	496,40	496,20
0,17	0,83	498,20	497,20	497,60
0,14	0,86	498,60	498,80	498,20
0,10	0,90	499,40	499,00	498,60

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 2 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) 4-Nitroanilina**					
0,33	0,67	386,58	386,95	386,60			
0,25	0,75	386,00	386,60	386,80			
0,17	0,83	385,60	386,20	385,60			
0,14	0,86	385,20	385,00	385,20	**385,69**	**384,73**	385,05
0,10	0,90	**386,00**	**385,20**	**386,00**	383,78	383,70	383,65

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 3 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) 4-Nitrofenol**					
0,33	0,67	320,02	319,90	319,83			
0,25	0,75	**320,20**	**320,80**	**320,60**	319,35	319,69	319,31
0,17	0,83	319,80	319,80	318,40			
0,14	0,86	319,60	319,40	319,00			
0,10	0,90	318,80	319,40	319,60			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 4 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) 4-Nitroanisole**					
0,33	0,67	316,09	315,74	315,72			
0,25	0,75	**316,20**	316,40	316,60	316,68	316,57	316,64
0,17	0,83	315,60	316,00	315,40			
0,14	0,86	315,40	316,00	315,40			
0,10	0,90	315,20	315,60	315,40			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 5 – Comprimento de onda da banda característica da N,N–dimetil –4-nitroanilina nas misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) *N,N*–Dimetil-4-nitroanilina**		
0,33	0,67	412,10	412,10	412,00
0,25	0,75	412,40	412,00	411,40
0,17	0,83	411,00	411,60	411,20
0,14	0,86	410,80	411,60	411,20
0,10	0,90	409,40	410,00	408,80

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 6 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	λ (nm) Betaína (30) [*1]		
0,83	0,17	479,99	479,98	476,40
0,79	0,21	479,89	479,85	479,65
0,70	0,30	488,40	488,18	488,35
0,59	0,41	491,82	492,80	492,22
0,50	0,50	496,42	496,39	496,37
0,39	0,61	500,31	500,14	500,23
0,30	0,70	502,28	502,27	502,66
0,20	0,80	503,93	503,52	502,42
0,10	0,90	506,44	506,47	505,32
0,00	1,00	507,81	507,73	508,37

[*1] Frações molares na qual a betaína (30) se dissolveu.
Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 7 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	λ (nm) Betaína (33) [*1]		
1,00	0,00	404,08	408,47	408,81
0,95	0,05	407,80	410,57	407,69
0,89	0,11	415,26	409,50	409,03
0,83	0,17	419,78	414,00	416,56

[*1]A betaína (30) mostrou-se solúvel nas restantes frações molares.
Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 8 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	**λ (nm) 4-Nitroanilina**					
1,00	0,00	386,17	386,17	386,28			
0,95	0,05	381,73	381,91	381,94			
0,89	0,11	383,63	383,36	383,28			
0,83	0,17	384,33	**385,55**	384,69	383,67	384,03	383,67
0,79	0,21	383,65	383,88	383,79			
0,70	0,30	385,84	385,82	385,58	385,39	**384,81**	385,60
0,59	0,41	383,12	383,53	383,42			
0,50	0,50	383,26	383,11	383,14			
0,39	0,61	384,04	383,30	383,25			
0,30	0,70	382,88	382,93	383,01			
0,20	0,80	382,63	383,04	382,65			
0,10	0,90	383,06	383,15	383,02			
0,00	1,00	382,81	382,90	383,00			

Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 9 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	**λ (nm) 4-Nitrofenol**					
1,00	0,00	318,13	318,24	317,94			
0,95	0,05	318,23	317,36	**318,50**	317,43	317,52	317,61
0,89	0,11	319,17	318,74	319,04			
0,83	0,17	318,25	319,54	319,09			
0,79	0,21	319,33	319,19	319,46			

Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabeça A.IV.9 – Cont.

$x_{água}$	x_{Eg}	λ (nm) 4-Nitrofenol					
0,70	0,30	319,06	318,68	319,61			
0,59	0,41	319,58	319,63	319,31			
0,50	0,50	319,78	319,30	319,78			
0,39	0,61	319,15	319,34	319,38			
0,30	0,70	319,63	319,16	319,59			
0,20	0,80	319,22	319,70	319,51			
0,10	0,90	318,86	318,79	318,91	318,22	**319,42**	318,67
0,00	1,00	318,72	318,04	318,48			

Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 10 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	**λ(nm) 4-Nitroanisole**								
1,00	0,00	**317,26**	317,07	317,18	**316,70**	316,87	317,00			
0,95	0,05	317,17	315,95	316,09						
0,89	0,11	317,36	317,28	317,41						
0,83	0,17	316,34	317,13	316,91						
0,79	0,21	317,20	317,14	317,19						
0,70	0,30	316,87	317,01	318,11						
0,59	0,41	**318,70**	**318,85**	**319,23**	315,71	315,89	315,89			
0,50	0,50	314,92	317,83	315,24						
0,39	0,61	313,92	313,81	319,42						
0,30	0,70	313,86	313,77	313,88						
0,20	0,80	311,16	311,79	319,48						
0,10	0,90	313,33	312,96	313,68						
0,00	1,00	312,84	313,08	313,13	313,89	313,80	314,29	312,87	312,35	312,87

Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 11 – Comprimento de onda da banda característica da N,N-dimetil-4-nitroanilina nas misturas binárias água:Eg à temperatura ambiente.

$x_{água}$	x_{Eg}	**λ (nm) *N,N*-Dimetil-4-nitroanilina**								
1,00	0,00	422,16	420,46	422,17						
0,95	0,05	420,51	420,65	420,56						
0,89	0,11	421,43	421,66	421,77						
0,83	0,17	420,83	420,74	421,18						
0,79	0,21	420,51	420,57	420,22						
0,70	0,30	418,74	419,39	418,84						
0,59	0,41	416,50	415,60	415,72						
0,50	0,50	416,33	415,71	415,48						
0,39	0,61	414,01	413,28	413,65						
0,30	0,70	410,08	412,67	410,43						
0,20	0,80	410,36	409,68	409,95						
0,10	0,90	408,45	408,38	408,42						
0,00	1,00	407,65	407,43	407,49	406,81	406,95	407,17	404,76	406,50	404,83

Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 12 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	λ (nm) Betaína (30)								
0,30	0,30	489,13	490,05	489,81						
0,30	0,10	488,37	488,54	488,22						
0,29	0,57	497,58	497,07	497,57	**496,20**	496,66	497,51			
0,25	0,50	**493,00**	494,18	494,15	494,15	494,60	494,53	494,07		
0,25	0,25	488,99	489,28	489,58						
0,22	0,56	495,17	495,17	494,94						
0,22	0,44	494,43	494,40	494,22	492,23	491,51	493,06			
0,22	0,36	489,66	490,08	489,72						
0,20	0,70	494,91	495,48	494,49						
0,20	0,60	496,31	496,38	496,22						
0,20	0,10	479,82	478,41	479,96						
0,17	0,67	496,16	496,29	496,29	497,29	496,94	497,17			
0,17	0,33	**488,32**	493,88	493,17	492,16	492,68	491,39	491,52	491,16	491,55

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV.12 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ (nm) Betaína (30)**								
0,14	0,71	497,56	497,73	497,63						
0,13	0,75	497,59	497,69	498,59						
0,11	0,22	483,87	484,09	485,83	488,54	488,42	**479,63**			
0,10	0,75	497,10	495,45	495,19						
0,10	0,60	494,51	491,36	494,06	0,10	0,60	494,51	491,36	494,06	
0,10	0,30	488,58	488,85	488,78						
0,10	0,10	476,52	476,79	479,77						
0,09	0,82	497,17	497,29	499,44	**501,81**	498,35	497,17	500,23	500,59	500,32
0,08	0,17	470,41	473,65	479,97						

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 13 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	λ (nm) Betaína (33) [*1]		
0,30	0,10	416,06	415,31	414,31
0,29	0,57	431,44	431,31	431,24
0,25	0,50	433,03	429,79	429,49
0,22	0,56	417,33	417,42	419,47
0,22	0,44	428,78	428,82	430,49
0,20	0,60	420,82	421,09	421,16
0,17	0,67	420,46	423,18	423,29
0,17	0,33	422,66	424,59	422,62
0,14	0,71	422,67	423,86	425,11
0,13	0,75	426,30	425,98	425,16
0,11	0,22	424,51	423,41	422,83
0,10	0,10	412,00	414,70	414,86
0,09	0,82	424,58	426,35	422,01
0,08	0,17	417,42	417,94	418,83

[*1]A betaína (30) mostrou-se solúvel nas restantes frações molares.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 14 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	λ(nm) 4-Nitroanilina														
0,30	0,30	386,81	386,53	387,07												
0,30	0,10	383,12	383,20	382,96												
0,29	0,57	387,01	386,42	386,42	386,11	386,91	386,36									
0,25	0,50	386,07	386,48	**387,57**	386,23	386,44	386,41	386,32	386,95	386,90	386,73					
0,25	0,25	387,24	386,70	386,95												
0,22	0,56	386,40	**388,58**	386,66	386,89	386,39	385,87									
0,22	0,44	386,72	386,57	386,62	**387,08**	**386,98**	**386,34**	**387,37**	386,62	**387,15**	386,67	386,66	386,58			
0,22	0,36	386,17	386,79	386,55												
0,20	0,70	383,57	386,76	386,07												
0,20	0,60	386,00	**385,72**	386,75	**386,96**	**386,96**	386,60	386,29	386,30	386,30						
0,20	0,10	386,99	387,03	386,78												
0,17	0,67	386,03	**386,90**	385,84	386,03	385,83	**384,71**									
0,17	0,33	386,20	**384,40**	386,00	387,17	387,25	387,30	386,43	386,97	385,92	386,23	**385,77**	386,43	386,35	386,17	385,77

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV.14 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ(nm) 4-Nitroanilina**														
0,14	0,71	385,77	385,41	**386,11**	385,37	385,33	385,49									
0,13	0,75	385,31	**386,37**	385,18	**386,19**	385,17	**386,17**	385,33	385,33	385,59						
0,11	0,22	**386,60**	386,40	**386,60**	**386,61**	**386,66**	386,50	**386,70**	**387,19**	**387,17**	**386,81**	**387,11**	386,43	386,36	**387,10**	386,48
0,10	0,75	383,92	384,94	384,04												
0,10	0,60	382,88	383,92	383,23												
0,10	0,30	386,35	386,32	386,61												
0,10	0,10	386,45	386,21	383,55												
0,09	0,82	384,68	384,68	385,35	**384,39**	384,68	385,50	385,18	385,20	384,85	385,11	385,02	384,99	384,83		
0,08	0,17	386,08	386,08	386,29	**386,77**	386,55	**385,63**									

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 15 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ(nm) 4-Nitrofenol**															
0,30	0,30	319,77	319,62	319,78													
0,30	0,10	319,53	319,33	319,27													
0,29	0,57	320,62	320,95	320,99	321,00	321,02	321,00	320,77	320,30	320,60	320,77	320,30	320,60				
0,25	0,50	**319,58**	320,70	**320,31**	321,06	**320,42**	**320,32**	320,44	320,75	321,00	321,60	321,23	320,79	321,92	321,91	**317,84**	**318,76**
0,25	0,25	320,58	320,95	320,24													
0,22	0,56	**321,95**	320,47	320,56	321,02	321,19	321,60	319,68	319,95	**319,13**	320,66	320,78	320,73				
0,22	0,44	321,55	321,41	321,46	321,73	321,77	321,90	321,80	322,44	321,81	321,96	322,29	322,25				
0,22	0,36	319,64	319,67	320,12													
0,20	0,70	318,75	319,36	319,83													
0,20	0,60	319,99	320,27	319,95	320,93	320,91	**321,54**	320,59	320,50	320,68							
0,20	0,10	319,42	319,38	319,24													
0,17	0,67	**321,98**	**321,85**	**322,30**	320,85	320,98	320,94	320,12	320,07	319,99	**321,48**	320,91	**321,62**	319,84	319,96	320,24	
0,17	0,33	321,31	**320,09**	321,30	320,89	320,69	321,02	321,07	**321,81**	321,40							

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV.15 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	λ(nm) 4-Nitrofenol								
0,14	0,71	320,33	320,23	320,44	319,80	321,17	321,10	319,19	319,75	319,78
0,13	0,75	320,06	320,47	**320,68**	320,57	320,34	320,28	319,49	319,49	319,26
0,11	0,22	320,00	320,60	320,40	320,18	320,25	320,25	**321,71**	**321,59**	320,52
0,10	0,75	319,50	319,08	319,51						
0,10	0,60	319,31	319,31	319,42						
0,10	0,30	319,63	319,52	319,49						
0,10	0,10	319,35	319,38	319,81						
0,09	0,82	319,61	319,86	319,62	320,40	320,23	320,17	319,27	319,38	319,40
0,08	0,17	319,61	319,51	319,62						

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 16 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ(nm) 4-Nitroanisole**															
0,30	0,30	317,30	317,52	317,47													
0,30	0,10	319,53	319,36	319,54													
0,29	0,57	**318,69**	315,84	**318,87**	316,47	317,07	316,32	316,13	316,51	316,19	316,06	316,07	316,19				
0,25	0,50	316,68	316,79	316,51	315,99	316,70	316,62	316,97	**315,71**	**315,88**	**315,71**	**315,82**	316,00	**315,56**	316,69	316,73	316,66
0,25	0,25	318,22	317,81	317,35													
0,22	0,56	317,42	317,20	317,47	316,13	315,77	315,40	318,05	317,06	317,17							
0,22	0,44	316,57	316,64	317,29	317,19	316,90	316,96										
0,22	0,36	317,17	317,00	317,12													
0,20	0,70	316,23	315,70	316,34													
0,20	0,60	318,87	317,26	317,96	316,40	**315,46**	316,11	316,73	316,52	316,82							
0,20	0,10	317,23	317,27	317,10													
0,17	0,67	**319,21**	**318,81**	**318,31**	316,50	316,26	316,51	317,71	317,45	317,25	318,76	317,76	316,17	316,88	317,23	316,48	
0,17	0,33	**317,68**	317,12	317,35	317,28	317,65	316,96										

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV.16 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	λ(nm) 4-Nitroanisole											
0,14	0,71	317,08	317,18	317,34	**316,06**	316,19	**315,60**	316,67	**315,82**	316,16			
0,13	0,75	316,89	316,04	316,85	316,62	**317,38**	316,01						
0,11	0,22	316,97	317,31	317,46	317,00	317,34	317,11	317,00	317,70	317,74	318,07	317,83	318,11
0,10	0,75	314,66	315,16	314,58									
0,10	0,60	314,21	314,80	319,46									
0,10	0,30	316,98	317,26	317,12									
0,10	0,10	317,70	317,08	317,14									
0,09	0,82	315,44	**315,89**	315,67	315,08	**314,87**	**314,99**	315,54	315,30	315,59	315,48	315,24	315,28
0,08	0,17	317,68	317,73	317,61									

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 17 – Comprimento de onda da banda característica da N,N-dimetil-4-nitroanilina nas misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ(nm) *N,N*-Dimetil-4-nitroanilina**											
0,30	0,30	414,48	415,55	415,11									
0,30	0,10	416,29	416,26	416,36									
0,29	0,57	411,99	411,66	412,62	411,36	411,98	412,27	412,48	412,01	412,65	413,71	**414,00**	411,81
0,25	0,50	413,46	414,13	414,01	413,85	**413,01**	414,17	414,10	413,58	413,77	413,67		
0,25	0,25	415,67	415,71	415,66									
0,22	0,56	413,28	**412,97**	413,06	413,01	413,02	413,29						
0,22	0,44	**415,27**	413,81	413,90	**415,42**	412,94	414,07						
0,22	0,36	414,99	414,84	415,39									
0,20	0,70	412,87	412,01	410,83									
0,20	0,60	413,00	413,00	**413,22**	413,00	**412,30**	413,00						
0,20	0,10	416,39	415,81	415,32									
0,17	0,67	412,00	412,50	412,22	412,80	412,13	412,91						
0,17	0,33	415,80	415,20	415,40	**410,38**	**410,69**	**409,79**	416,17	416,42	416,64			

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV.17 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	**λ(nm) *N,N*-Dimetil-4-nitroanilina**											
0,14	0,71	412,05	411,50	411,50	411,17	413,28	412,22	412,10	413,02	413,02			
0,13	0,75	412,15	412,05	411,61	411,09	411,99	410,91						
0,11	0,22	416,82	**414,80**	416,80	**418,73**	416,81	417,13						
0,10	0,75	410,68	412,63	410,49									
0,10	0,60	414,58	414,22	414,36									
0,10	0,30	416,62	418,02	416,59									
0,10	0,10	419,79	419,58	419,17									
0,09	0,82	**412,13**	**412,10**	**412,10**	411,72	411,62	411,00	411,13	411,70	411,11	411,33	411,61	408,85
0,08	0,17	419,65	419,67	419,64									

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.IV. 18 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (30) em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ(nm) Betaína (30)**					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	598,16	597,42	597,39			
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	308,24	308,21	307,98			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	**401,22**	**401,22**	**401,22**	488,62	487,91	489,83
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	497,4	496,17	495,28	496,84	497,99	495,21
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	504,50	498,00	502,00	496,45	496,86	495,97
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	492,74	490,17	491,90	486,81	488,82	486,68

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 19 – Comprimento de onda da banda característica da betaína (33) na mistura ternária à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ (nm) Betaína (33)** [*1]		
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	431,52	430,05	431,32

[*1]A betaína (30) mostrou-se solúvel nas restantes frações molares.
ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia.
x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 20 – Comprimento de onda da banda característica da 4-nitroanilina em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ(nm) 4-Nitroanilina**					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	369,00	369,00	369,00			
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	363,56	363,18	363,48			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	386,28	386,77	385,95	386,43	386,37	386,06
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	387,55	386,06	385,87	386,36	386,18	386,29
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	387,26	386,85	386,80	387,18	386,98	386,93
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	387,18	387,14	387,73	387,81	386,76	387,30

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 21 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitrofenol em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ(nm) 4-Nitrofenol**					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	312,37	312,67	312,51			
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	310,12	310,64	311,57			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	319,56	319,58	320,08	319,64	319,43	319,57
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	318,67	319,94	320,27	319,99	319,73	319,49
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	407,24	407,24	407,24	406,40	405,96	406,15
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	411,79	411,58	411,79	410,82	411,18	412,00

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 22 – Comprimento de onda da banda característica do 4-nitroanisole em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ(nm) 4-Nitroanisole**					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	311,48	311,68	311,73			
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	304,25	303,48	304,44			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	317,97	318,03	317,48	316,64	316,75	321,83
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	317,79	317,72	318,38	316,75	316,81	316,45
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	317,75	318,00	317,78	317,25	317,24	317,36
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	319,17	318,65	318,83	317,62	322,00	317,26

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 23 – Comprimento de onda da banda característica da N,N-dimetil-4-nitroanilina em diferentes misturas binárias e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	**λ(nm) *N,N*-Dimetil-4-nitroanilina**					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	401,77	401,81	400,99			
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	383,47	383,30	382,80			
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	416,36	417,71	418,28	416,32	416,50	415,96
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	411,68	412,72	412,72	413,00	412,70	412,64
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	414,04	414,39	414,38	413,62	414,28	414,01
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	415,86	416,05	416,20	416,46	416,39	416,59

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 24 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas binárias ChCl:Eg à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	π^*_{OMe}	π^*_{NMe2}	α_{OMe}	α_{NMe2}	β_{OH}	β_{NH2}
0,33	0,67	1,025	1,111	0,783	0,813	0,603	0,546
0,25	0,75	1,055	1,109	0,756	0,809	0,542	0,545
0,17	0,83	1,017	1,098	0,777	0,812	0,584	0,543
0,14	0,86	1,014	1,097	0,773	0,806	0,588	0,528
0,10	0,90	1,006	1,066	0,776	0,829	0,595	0,531

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 25 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas binárias água: Eg à temperatura ambiente.

$x_{\text{água}}$	x_{Eg}	π^*_{OMe}	π^*_{NMe2}	α_{OMe}	α_{NMe2}	β_{OH}	β_{NH2}
1,00	0,00	1,074	1,267	1,053	1,030	0,453	0,340
0,95	0,05	1,048	1,251	0,983	0,942	0,482	0,254
0,89	0,11	1,087	1,268	0,930	0,900	0,479	0,272
0,83	0,17	1,064	1,256	0,870	0,822	0,507	0,321
0,79	0,21	1,080	1,249	0,852	0,821	0,505	0,304
0,70	0,30	1,086	1,225	0,789	0,774	0,487	0,382
0,59	0,41	1,152	1,176	0,715	0,786	0,424	0,386
0,50	0,50	1,031	1,174	0,775	0,757	0,581	0,383
0,39	0,61	1,018	1,138	0,760	0,759	0,581	0,438
0,30	0,70	0,940	1,094	0,802	0,780	0,687	0,477
0,20	0,80	0,951	1,077	0,789	0,789	0,674	0,496
0,10	0,90	0,918	1,050	0,795	0,792	0,684	0,537
0,00	1,00	0,915	1,019	0,786	0,804	0,667	0,571

Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 26 – Parâmetros solvatocrómicos para as misturas ternárias ChCl:Eg:água à temperatura ambiente.

x_{ChCl}	x_{Eg}	π^*_{OMe}	π^*_{NMe2}	α_{OMe}	α_{NMe2}	β_{OH}	β_{NH2}
0,30	0,30	1,090	1,161	0,777	0,819	0,512	0,488
0,30	0,10	1,175	1,182	0,725	0,811	0,389	0,372
0,29	0,57	1,043	1,114	0,761	0,802	0,621	0,541
0,25	0,50	1,055	1,141	0,772	0,800	0,625	0,506
0,25	0,25	1,105	1,171	0,769	0,813	0,535	0,479
0,22	0,56	1,074	1,129	0,753	0,805	0,578	0,520
0,22	0,44	1,069	1,138	0,767	0,810	0,642	0,513
0,22	0,36	1,077	1,161	0,786	0,817	0,533	0,481
0,20	0,70	1,035	1,109	0,782	0,823	0,561	0,521
0,20	0,60	1,076	1,127	0,743	0,797	0,566	0,521

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV.26 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	π^*_{OMe}	π^*_{NMe2}	α_{OMe}	α_{NMe2}	β_{OH}	β_{NH2}
0,20	0,10	1,081	1,174	0,854	0,887	0,505	0,475
0,17	0,67	1,090	1,117	0,731	0,803	0,545	0,522
0,17	0,33	1,084	1,176	0,760	0,781	0,587	0,461
0,14	0,71	1,063	1,114	0,744	0,799	0,569	0,515
0,13	0,75	1,051	1,104	0,751	0,805	0,574	0,524
0,11	0,22	1,092	1,191	0,799	0,820	0,538	0,441
0,10	0,75	0,981	1,098	0,815	0,825	0,631	0,506
0,10	0,60	1,037	1,150	0,791	0,800	0,560	0,418
0,10	0,30	1,078	1,194	0,792	0,797	0,519	0,438
0,10	0,10	1,085	1,234	0,863	0,850	0,508	0,363
0,09	0,82	1,006	1,100	0,778	0,801	0,620	0,522
0,08	0,17	1,100	1,236	0,873	0,873	0,492	0,378

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.IV. 27 – Parâmetros solvatocrómicos para as diferentes misturas binária e ternárias à temperatura ambiente.

Mistura eutética	x_1	x_2	π^*_{OMe}	π^*_{NMe2}	α_{OMe}	α_{NMe2}	β_{OH}	β_{NH2}
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	0,846	0,930	0,361	0,339	0,457	0,326
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	0,513	0,592	---[*1]	---[*1]	0,784	0,600
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	1,118	1,191	1,120	1,208	0,473	0,439
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	1,086	1,120	0,735	0,802	0,515	0,530
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1,096	1,146	0,712	0,762	---[*2]	0,512
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	1,152	1,181	0,734	0,803	---[*2]	0,476

[*1] No caso de sistemas acídicos a protonação da betaína leva ao desaparecimento da banda de transferência de carga típica. [*2] A ureia reage com o 4-nitrofenol, desaparecendo o sinal da sonda. ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol; Gly – Glicerol; Ur – Ureia x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.IV. 28 – Parâmetros solvatocrómicos para os solventes puros [33].

Solventes	π^*_{avg}	α_{avg}	β_{avg}
Acetona	0,71	0,08	0,48
Acetonitrilo	0,75	0,19	0,37
Água	1,13	1,16	0,50
2-BuOH	0,54	0,54	0,91
DMA	0,85	0,00	0,76
DMSO	1,00	0,00	0,76
Eg	0,89	0,88	0,72
Metanol	0,60	0,98	0,73
Nitrometano	0,85	0,22	0,25
2-PrOH	0,48	0,68	0,93

2–BuOH -2-Butanol; DMA –Dimetilacetamida; DMSO –DimetilSulfóxido; Eg - Etilenoglicol; 2–ProOH –2-Propanol.

V. Índices de refração

Tabela A.V. 1 – Índices de refração das misturas binárias ChCl:Eg a 25,0 °C.

x_{ChCl}	x_{Eg}	n_D					
0,33	0,67	1,4670	1,4670	1,4670	**1,4660**	1,4665	1,4665
0,25	0,75	**1,4600**	**1,4600**	**1,4585**	**1,4580**	**1,4600**	**1,4600**
		1,4630	1,4625	1,4615	1,4615	1,4620	1,4620
		1,4625	1,4630	1,4630	1,4620	1,4620	1,4620
		1,4610	1,4610	1,4610	1,4610	1,4610	1,4610
		1,4620	**1,4630**	1,4615	1,4615	1,4615	1,4615
0,17	0,83	1,4535	1,4530	1,4530	1,4530	1,4520	1,4520
0,14	0,86	1,4510	1,4510	1,4510	1,4510	1,4500	1,4500
		1,4510	1,4510	1,4505	**1,4500**	1,4510	1,4510

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.V. 2 – Índices de refração das misturas binárias água:Eg a 25,0 °C.

$x_{\text{água}}$	x_{Eg}	n_D					
0,95	0,05	**1,3490**	1,3480	1,3480	1,3480	1,3480	1,3480
		1,3480	1,3480	1,3480	1,3480	1,3480	1,3480
0,89	0,11	1,3630	1,3630	1,3630	1,3630	**1,3625**	1,3630
		1,3630	1,3630	**1,3635**	1,3630	1,3630	1,3630
0,83	0,17	1,3730	1,3730	1,3740	1,3740	1,3740	1,3740
		1,3750	1,3750	1,3750	**1,3745**	1,3750	1,3750
0,79	0,21	1,3800	**1,3795**	1,3800	1,3800	1,3800	1,3800
		1,3800	1,3800	1,3800	1,3800	1,3800	1,3800
0,70	0,30	1,3935	1,3935	1,3935	1,3940	1,3940	1,3940
0,59	0,41	1,4020	1,4020	1,4020	1,4020	1,4020	1,4020
		1,4020	1,4020	1,4030	1,4030	1,4030	1,4025
0,20	0,80	**1,4245**	1,4240	1,4240	1,4240	1,4240	1,4240
0,10	0,90	1,4270	1,4275	1,4265	1,4265	1,4260	1,4265

Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.V. 3 – Índices de refração das misturas ternárias ChCl:Eg:água a 25,0 °C.

x_{ChCl}	x_{Eg}	n_D					
0,30	0,30	1,4660	**1,4665**	1,4660	1,4660	1,4660	1,4660
0,30	0,10	1,4640	1,4640	1,4640	1,4640	1,4640	1,4640
		1,4655	1,4655	1,4655	1,4650	1,4650	1,4650
0,29	0,57	1,4640	1,4645	**1,4650**	1,4645	1,4640	1,4640
0,25	0,50	**1,4610**	**1,4610**	**1,4600**	**1,4600**	**1,4600**	**1,4600**
		1,4600	1,4600	1,4590	1,4590	1,4590	1,4590
		1,4420	1,4425	1,4430	1,4425	1,4430	1,4430
		1,4610	1,4610	1,4600	1,4600	1,4605	1,4605
0,25	0,25	**1,4600**	1,4590	1,4590	1,4590	1,4590	1,4590

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.V.3 – Cont.

x_{ChCl}	x_{Eg}	n_D					
0,22	0,44	1,4565	1,4570	1,4550	1,4555	1,4570	1,4570
0,22	0,36	1,4565	1,4570	1,4570	1,4565	1,4560	1,4565
0,20	0,60	1,4565	1,4565	1,4560	1,4560	1,4555	1,4560
0,17	0,33	1,4480	1,4480	1,4480	1,4480	1,4480	1,4480
0,11	0,22	1,4320	1,4320	1,4320	1,4320	1,4320	1,4320
0,10	0,75	1,4430	1,4430	1,4430	1,4430	1,4420	1,4420
0,10	0,60	1,4400	**1,4405**	1,4400	1,4400	1,4400	1,4400
0,10	0,10	1,4190	1,4190	1,4185	1,4185	1,4190	1,4185
		1,4180	1,4180	1,4180	1,4190	1,4185	1,4190
0,09	0,82	1,4410	1,4410	1,4405	1,4405	1,4405	1,4405
0,08	0,17	**1,4165**	1,4170	1,4170	1,4170	1,4170	1,4170

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.V. 4 – Índices de refração de diferentes misturas binárias e ternárias a 25,0 °C.

Mistura eutética	x_1	x_2	n_D					
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	1,4890	1,4890	1,4900	1,4890	1,4900	**1,4995**
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	1,4370	1,4370	1,4380	1,4375	1,4380	1,4380
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,66	1,4690	1,4685	1,4680	1,4685	1,4680	**1,4670**
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1,4755	1,4750	1,4750	1,4750	1,4745	1,4750
	0,25	**0,50**	**1,4630**	**1,4630**	**1,4625**	**1,4625**	**1,4620**	**14620**
	0,25	0,50	1,4745	1,4745	1,4740	1,4735	1,4740	1,4740
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	1,4755	1,4750	1,4750	1,4750	1,4745	1,4750
	0,25	0,50	1,4630	1,4630	1,4625	1,4625	1,4620	1,4620
	0,25	0,50	1,4745	1,4745	1,4740	1,4735	1,4740	1,4740

ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.V.4 – Cont.

Mistura eutética	x_1	x_2	n_D					
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	1,4755	1,4750	1,4750	1,4750	1,4745	1,4750
	0,25	0,50	1,4630	1,4630	1,4625	1,4625	1,4620	1,4620
	0,25	0,50	1,4745	1,4745	1,4740	1,4735	1,4740	1,4740
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1,4880	1,4880	1,4880	1,4880	1,4875	**1,4870**
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	1,4890	1,4895	1,4890	1,4890	1,4880	1,4880
	0,25	0,50	1,4920	1,4920	1,4910	**1,4905**	1,4915	1,4920
	0,25	0,50	1,4900	1,4900	1,4900	1,4895	**1,4885**	1,4890
	0,25	0,50	1,4930	1,4930	1,4920	1,4920	1,4920	1,4920
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	1,4670	1,4675	1,4670	1,4670	1,4665	1,4665

ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.V. 5 – Índices de refração dos solventes puros a 25 °C retirados da literatura [23].

Solventes puros	n_D
Acetona	1,3560
Acetonitrilo	1,3410
Água	1,3325
2-BuOH	1,3953
DMA	1,4350
DMSO	1,4770
Eg	1,4306
Metanol	1,3265
Nitrometano	1,3790
2-PrOH	1,3837

2–BuOH –2-Butanol; DMA – Dimetilacetamida; DMSO – DimetilSulfóxido; Eg – Etilenoglicol; 2–PrOH –2–Propanol.

VI. Densidades

Tabela A.VI. 1 – Densidades das misturas binárias ChCl:Eg a 25,00 ºC.

x_{ChCl}	x_{Eg}	$\rho_{mistura}$ (kg m^{-3})
0,33	0,66	1115,125974
0,25	0,75	**1114,036297**
		1115,330652
		1115,492581
		1115,037145
		1115,190598
0,17	0,83	1114,275173
0,14	0,86	1113,692437
		1114,014720

ChCl – Cloreto de Colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

Tabela A.VI. 2 – Densidades das misturas binárias água:Eg a 25,00 ºC.

$x_{água}$	x_{Eg}	$\rho_{mistura}$ (kg m^{-3})
0,95	0,05	1016,761494
		1017,008305
0,89	0,11	1036,681915
		1037,214873
0,83	0,17	1051,294904
		1051,850599
0,79	0,21	1058,221880
		1058,914517
0,70	0,30	1074,136575
0,59	0,41	1083,966571
		1084,804327
0,20	0,80	1104,964091
0,10	0,90	1107,447587

Eg – Etilenoglicol.

Tabela A.VI. 3 – Densidades das misturas ternárias ChCl:Eg:água a 25,00 ºC.

x_{ChCl}	x_{Eg}	$\rho_{mistura}$ (kg m^{-3})
0,30	0,30	1110,291050
0,30	0,10	1103,119034
		1104,028571
0,29	0,57	1113,813984
0,25	0,50	1111,508730
		1110,978324
		1098,657131
		1111,543933
0,25	0,25	1105,150279
0,22	0,44	1107,952599
0,22	0,36	1107,021092
0,20	0,60	1111,582656
0,17	0,33	1102,359625
0,11	0,22	1088,872199
0,10	0,75	1110,312006
0,10	0,60	1106,700275
0,10	0,10	1072,919496
		1072,896091
0,09	0,82	1109,852028
0,08	0,17	1077,171160

ChCl – Cloreto de colina; Eg – Etilenoglicol. A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições.

.

Tabela A.VI. 4 – Densidades das diferentes misturas binárias e ternárias a 25,00 ºC.

Mistura eutética	x_1	x_2	$\rho_{mistura}$ **(kg m^{-3})**
Mentol (1) + Timol (2)	0,50	0,50	933,309202
Mentol (1) + Ácido Acético (2)	0,50	0,50	930,583119
ChCl (1) + Gly (2)	0,33	0,66	1170,216612
ChCl (1) + Eg (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1147,268212
	0,25	0,50	**1135,708994**
	0,25	0,50	1146,929386
ChCl (1) + Eg (2) + Gly (3)	0,25	0,50	1145,067515
ChCl (1) + Gly (2) + água (3)	0,25	0,50	1179,831492
	0,25	0,50	1178,005018
	0,25	0,50	1178,188259
ChCl (1) + Gly (2) + Ur (3)	0,25	0,50	1205,758316
ChCl (1) + Ur (2) + água (3)	0,25	0,50	1180,402028
	0,25	0,50	1181,807087
	0,25	0,50	1180,485299
	0,25	0,50	**1184,209436**

ChCl – Cloreto de Colina; Gly – Glicerol; Eg – Etilenoglicol; Ur – Ureia.
A negrito estão indicados os ensaios desprezados por se encontrarem muito distantes do conjunto dos outros obtidos nas mesmas condições. x_i – fração molar dos componentes 1 e 2.

Tabela A.VI. 5 – Densidades dos solventes puros a 25,00 ºC retirados da literatura [32].

Solventes puros	ρ **(kg m^{-3})**
Acetona	784,400
Acetonitrilo	776,490
Água	997,047
2-BuOH	802,410
DMA	936,337
DMSO	1095,370
Eg	1110,000
Metanol	786,370
Nitrometano	1131,280
2-PrOH	781,260

2–BuOH – 2-Butanol; DMA – Dimetilacetamida; DMSO – DimetilSulfóxido; Eg – Etilenoglicol; 2-PrOH- 2-Propanol.