

Medições de Solubilidade de Compostos Pouco Solúveis em Água

Bruna de Paula Soares

Dissertação apresentada à

Escola Superior de Tecnologia e Gestão

Instituto Politécnico de Bragança

para obtenção do grau de Mestre em

Engenharia Química

Este trabalho foi efetuado sob orientação de:

Simão Pedro Almeida Pinho

Maria Olga Amorim e Sá Ferreira

Priscilla dos Santos Gaschi Leite

Fevereiro, 2017

*“Sabemos muito mais do que julgamos,
podemos muito mais do que imaginamos.”*

José de Sousa Saramago

Agradecimentos

Desde que cheguei a Portugal, cresci muito profissionalmente e pessoalmente. E devo esse crescimento especialmente às pessoas que entraram em meu caminho ou que já faziam parte dele e que me apoiaram com palavras, pensamentos e ensinamentos.

Primeiramente faço meu agradecimento sincero aos Professores Simão Pinho e Olga Ferreira* por todo o aprendizado que eu obtive durante esse ano, pela dedicação, paciência, bondade e incentivo que me deram durante a nossa trajetória juntos. Em muitos momentos essas duas pessoas maravilhosas foram muito mais do que mestres a me ensinar.

Agradeço aos professores António Peres e Helder Teixeira Gomes pela atenção dedicada a este trabalho, como avaliadores, e pelas sugestões feitas para a concretização deste trabalho.

Agradeço a oportunidade que as professoras Juliana Pietrobelli, Priscilla Leite e Erica Lovo me ofereceram para participar do programa de Dupla Diplomação da UTFPR em parceria com o IPB. Muitas vezes elas vibraram junto comigo pelas minhas conquistas. À Professora Priscilla agradeço em especial pela coorientação no meu trabalho, pelas sugestões e pelas palavras de incentivo durante esses meses. Deixo também meus agradecimentos aos demais professores que fizeram parte da minha jornada, da UTFPR e do IPB, e que sem dúvida, construíram este trabalho junto comigo, compartilhando suas experiências, conhecimentos e valores, durante todos esses anos de graduação.

Sou imensamente grata aos meus pais, Carlos e Eliane, que me apoiaram a ir atrás dos meus sonhos e que fizeram o possível e impossível para que eles se tornassem realidade, por todo o apoio que me deram para estudar, colocando sempre a educação de seus filhos em suas prioridades. Obrigada pela confiança que me conferiram e pelos conselhos que me ajudaram nos momentos difíceis e decisórios.

Agradeço com todo o meu amor à minha querida Vó Lia, que com o seu enorme coração sempre me acolheu no aconchego da sua casa e de seus abraços desde que nasci, e é meu grande exemplo de coragem e bondade.

Agradeço às minhas tias, Lineti e Elissandre pelas orações, conselhos, palavras de apoio e por terem vindo até Portugal me visitar. Muitas vezes elas, meus pais e minha avó fizeram da felicidade deles a minha felicidade, me apoiando na realização dos meus sonhos.

Agradeço às minhas amigas do Brasil, que mesmo de longe estiveram este tempo todo comigo, com mensagens de carinho, coragem e afeto e aos amigos que fiz em Portugal, que preencheram meus dias com momentos de alegria e companheirismo.

À todos, muito obrigada.

Resumo

O estudo da solubilidade de compostos pouco solúveis em líquidos reveste-se de grande importância em diversos contextos nas áreas farmacêutica, alimentar ou ambiental. Na área ambiental, a solubilidade de pesticidas em água é um parâmetro relevante na avaliação do seu impacto ambiental e no desenvolvimento de alternativas de descontaminação. Neste contexto, o principal objetivo deste trabalho foi a implementação de uma metodologia experimental para medição de solubilidades de compostos pouco solúveis em água aplicando uma variante do método analítico do frasco agitado, com membranas de diálise. Primeiramente, validou-se a metodologia utilizando o bifenilo como composto modelo. Depois, mediu-se a solubilidade aquosa de cinco pesticidas (carbaril, difenamida, diuron, propaclor e propanil) a 25 e 40 °C, obtendo-se em geral resultados consistentes com a escassa informação disponível na literatura.

Na área farmacêutica, o aumento da solubilidade de compostos pouco solúveis em água poderá ser alcançado, por exemplo, através da adição de solventes orgânicos ou de ciclodextrinas que promovam a formação de complexos solúveis em água. Neste trabalho, o composto escolhido foi um ácido fenólico, o ácido *trans*-cinâmico, com diversas atividades biológicas e farmacêuticas. Assim, mediu-se a solubilidade deste ácido em solventes mistos água + metanol e água + etanol, a 25 °C. Verificou-se um aumento da solubilidade do ácido *trans*-cinâmico de 27,5 vezes em metanol puro e 162 vezes em etanol puro. De forma complementar, os estudos preliminares de complexação com α -ciclodextrina realizados, permitiram demonstrar que a solubilidade aumentou até 7,4 vezes, com um diagrama de fases de solubilidade do tipo B.

Palavras-chave: solubilidade, pesticidas, ácido *trans*-cinâmico, α -ciclodextrina.

Abstract

The study of the solubility of poorly soluble compounds in liquids is of great importance in diverse contexts in the pharmaceutical, food or environmental areas. In the environmental area, the solubility of pesticides in water is a relevant parameter to evaluate their environmental impact and develop decontamination alternatives. In this context, the main objective of this work was the implementation of an experimental methodology for the solubility measurement of poorly soluble compounds in water by applying a variant of the shake flask analytical method, using dialysis membranes. First, the methodology was validated using biphenyl as the model compound. Then, the aqueous solubility of five pesticides (carbaryl, diphenamid, diuron, propachlor and propanil) was measured at 25 and 40 °C, and, in general, the results obtained were consistent with the scarce information available in the literature.

In the pharmaceutical field, increasing the solubility of poorly water soluble compounds can be achieved, for example, by the addition of organic solvents or the formation of water soluble complexes with cyclodextrins. In this work, the selected compound was a phenolic acid, the *trans*-cinnamic acid, with various biological and pharmaceutical activities. Thus, the solubility of this acid in the mixed solvents water + methanol and water + ethanol was measured at 25 °C. The solubility of the *trans*-cinnamic acid was 27.5 times higher in pure methanol and 162 times in pure ethanol than in water. Additionally, the preliminary studies regarding α -cyclodextrin complexation showed that the solubility increased up to 7.4 times, with a type B solubility phase diagram.

Keywords: solubility, pesticides, *trans*-cinnamic acid, α -cyclodextrin.

Conteúdos

| | |
|---|-----------|
| Lista de símbolos | xiii |
| Lista de tabelas | xv |
| Lista de figuras | xvii |
| Capítulo 1 | 1 |
| Enquadramento e objetivos | 1 |
| Capítulo 2 | 3 |
| Estado da Arte | 3 |
| 2.1 Metodologias experimentais para medições de solubilidade..... | 3 |
| 2.1.1 Método do frasco agitado | 5 |
| 2.1.2 Método utilizando membranas de diálise | 6 |
| 2.2 Bifenilo: o composto modelo..... | 7 |
| 2.3 Pesticidas: características físico-químicas e toxicológicas..... | 8 |
| 2.4 O ácido <i>trans</i> -cinâmico e as ciclodextrinas | 11 |
| 2.4.1 O ácido <i>trans</i> -cinâmico: solubilidade e outras características | 11 |
| 2.4.2 As ciclodextrinas | 12 |
| 2.4.3 A formação do complexo com ciclodextrina..... | 14 |
| 2.5 Bases de dados relativa aos casos de estudo | 18 |
| 2.5.1 Bifenilo | 18 |
| 2.5.2 Pesticidas | 20 |
| 2.5.3 Ácido <i>trans</i> -cinâmico..... | 22 |
| Capítulo 3 | 23 |

| | |
|---|-----------|
| Medições de solubilidade em água | 23 |
| 3.1 Metodologia experimental | 23 |
| 3.1.1 Substâncias | 23 |
| 3.1.2 Metodologias experimentais..... | 24 |
| 3.1.2.1 Preparação das membranas de diálise..... | 24 |
| 3.1.2.2 Medição da solubilidade | 25 |
| 3.2 Validação do método: medição da solubilidade do bifenilo em água | 27 |
| 3.3 Medição da solubilidade dos pesticidas em água | 30 |
| Capítulo 4 | 33 |
| Metodologias para favorecer a solubilidade | 33 |
| 4.1 Solventes orgânicos | 33 |
| 4.1.1 Metodologia experimental..... | 33 |
| 4.1.1.1 Substâncias | 33 |
| 4.1.1.2 Determinação da solubilidade do ácido <i>trans</i> -cinâmico em solventes puros e mistos..... | 33 |
| 4.1.2 Resultados e discussão | 34 |
| 4.1.2.1 Determinação da solubilidade do ácido <i>trans</i> -cinâmico em solventes puros (etanol e metanol) a 25 °C..... | 34 |
| 4.1.2.3 Determinação da solubilidade do ácido <i>trans</i> -cinâmico em água a 25 °C | 35 |
| 4.1.2.3 Determinação da solubilidade do ácido <i>trans</i> -cinâmico em solventes mistos (álcool + água) a 25 °C | 36 |
| 4.2 Ciclodextrinas | 38 |
| 4.2.1 Metodologia experimental..... | 38 |
| 4.2.1.1 Substâncias | 38 |
| 4.2.1.2 Procedimentos experimentais | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.2 Resultados e discussão | 39 |
| 4.2.2.1 Construção do diagrama de fase de solubilidade em α -ciclodextrina..... | 39 |
| Capítulo 5 | 41 |
| Conclusões e trabalho futuro..... | 41 |
| Referências bibliográficas | 43 |
| Anexos..... | 51 |

Lista de símbolos

Lista de Símbolos

| | |
|------------------|---|
| K_c | Contante de Estabilidade |
| M | Massa Molecular |
| pH | Potencial hidrogeniônico |
| pK_a | Constante de acidez |
| S_0 | Solubilidade intrínseca |
| T_{hm} | Média harmônica de Temperaturas (K) |
| x_h | Solubilidade do composto em frações molares |
| ΔG_{sol} | Energia livre de Gibbs da solução (kJ/mol) |
| ΔH_{fus} | Entalpia de fusão (kJ/mol) |
| ΔH_{sol} | Entalpia de solução (kJ/mol) |
| ΔS_{sol} | Entropia de solução (J/(mol K)) |

Abreviaturas

| | |
|-----|--|
| IR | Radiação Infravermelha |
| CDs | Ciclodextrinas |
| CGL | Cromatografia Gás-Líquido |
| DCA | Ácido dicloroacético |
| DSC | Calorimetria de Varrimento Diferencial |

| | |
|--------------|---|
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| t-CA | Ácido <i>trans</i> -cinâmico |
| TGA | Análise Termogravimétrica |
| UV | Radiação Ultravioleta |
| UV/Vis | Radiação Ultravioleta Visível |
| α -CD | Alfa-Ciclodextrina |
| β -CD | Beta-Ciclodextrina |
| γ -CD | Gama-Ciclodextrina |

Lista de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características físico-químicas dos pesticidas em estudo. ²² | 9 |
| Tabela 2: Referências para os dados de solubilidade aquosa de pesticidas compiladas do livro de Yalkowsky et al. (2010). ²⁰ | 21 |
| Tabela 3: Nome, massa molecular, CAS, pureza e fornecedor das substâncias utilizadas neste trabalho. | 23 |
| Tabela 4: Comprimentos de onda utilizados para medição por espectrofotometria UV/Vis para as diferentes substâncias. | 27 |
| Tabela 5: Solubilidade experimental do bifenilo em água, em função da temperatura, obtida neste trabalho. | 27 |
| Tabela 6: Propriedades termodinâmicas de solução para bifenilo. | 29 |
| Tabela 7: Solubilidades experimentais dos pesticidas em água a 25 e 40 °C. | 31 |
| Tabela 8: Resultados de solubilidade do ácido trans-cinâmico em álcoois a 25 °C, comparados com dados da literatura. | 35 |
| Tabela 9: Determinação das solubilidades do ácido trans-cinâmico em água a 25 °C para diferentes autores. | 36 |
| Tabela 10: Determinação das solubilidades do ácido trans-cinâmico para diferentes frações de álcoois a 25 °C. | 36 |
| Tabela B.1: Solubilidade (g/1000 g água) do bifenilo em diferentes temperaturas, medidas neste trabalho. | 55 |
| Tabela B.2: Solubilidade (g/1000 g água) dos pesticidas a 20 e 40 °C, medidas neste trabalho. | 55 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Configuração experimental para a medição de solubilidades utilizando membranas de diálise. ¹³ | 7 |
| Figura 2: Estrutura molecular do bifenilo. ¹⁶ | 8 |
| Figura 3: Estrutura molecular do ácido trans-cinâmico..... | 11 |
| Figura 4: Representação de alfa, beta e gama ciclodextrinas, da esquerda para a direita. | 13 |
| Figura 5: Esquema representando os tipos de diagramas de solubilidade (A e B) e os subtipos (AP, AL, AN, BS e BI). ⁵⁰ | 15 |
| Figura 6: Solubilidade do bifenilo em g/1000 g de água em função da temperatura (°C). ²⁰ | 20 |
| Figura 7: Procedimento experimental para preparação de membranas de diálise. A: lavagem de tubos; B: tratamento com sulfureto de sódio a 80 °C; C: lavagem com água quente (60 °C); D: acidificação com ácido sulfúrico; E: armazenamento. | 24 |
| Figura 8: Configuração experimental para as medições de solubilidade em água. A: Tubos de ensaio; B: Membranas de diálise contendo água ultrapura; C: Tubo de vidro para amostragem; D: Rolha de borracha; E: Banho termostático; F: agitador..... | 26 |
| Figura 9: Comparação dos dados experimentais com os dados da literatura ²⁰ | 28 |
| Figura 10: Representação gráfica de $\ln(x_h)$ em função de $(1/T - 1/T_{hm})$ para cálculo das propriedades termodinâmicas de solução para o bifenilo, em que $T_{hm} = 310,42$ K..... | 30 |
| Figura 11: Solubilidade do ácido trans-cinâmico em fração molar x t-Ca em misturas de álcool + água a 25 °C..... | 37 |
| Figura 12: Diagrama de fase de solubilidade ácido trans-cinâmico e α -ciclodextrina.... | 40 |
| Figura A.1: Curva de calibração bifenilo em solvente misto metanol/água (65% metanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise. | 51 |

| | |
|--|----|
| Figura A.2: Curva de calibração carbaril em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 51 |
| Figura A.3 Curva de calibração difenamida etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 52 |
| Figura A.4: Curva de calibração diuron metanol/água (65% metanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 52 |
| Figura A.5: Curva de calibração propacloro etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 53 |
| Figura A.6: Curva de calibração propanil em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 53 |
| Figura A.7: Curva de calibração do ácido trans-cinâmico etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método do frasco agitado. | 54 |
| Figura A.8: Curva de calibração ácido trans-cinâmico em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise..... | 54 |
| Figura C.1: Porção linear do diagrama de fase de solubilidade do ácido trans-cinâmico em α -ciclodextrina. | 57 |

Capítulo 1

Enquadramento e objetivos

O estudo do equilíbrio sólido-líquido de compostos pouco solúveis em água e solventes orgânicos constitui um desafio em termos experimentais, tendo enorme importância em diversos contextos nas áreas farmacêutica, alimentar ou ambiental.

As medições de baixas solubilidades encontram-se limitadas principalmente pela dificuldade em atingir o equilíbrio termodinâmico entre as fases sólida e líquida e pela precisão das metodologias analíticas para quantificação do sólido em solução.

Este trabalho encontra-se dividido em dois casos de estudo. O primeiro, na área ambiental, consiste na medição da solubilidade de um conjunto de pesticidas em água, aplicando uma variante do método analítico do frasco agitado, utilizando membranas de diálise. A primeira parte desse estudo baseia-se na validação dessa metodologia experimental utilizando um composto modelo, o bifenilo, para o qual existe uma extensa base de dados publicados na literatura. A etapa seguinte é a medição da solubilidade em água de cinco pesticidas (carbaril, diuron, difenamida, propanil e propacloro).

O segundo caso de estudo, na área farmacêutica, baseia-se na implementação de estratégias para aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis em água, através da adição de solventes orgânicos ou de ciclodextrinas que promovam a formação de complexos solúveis em água. Neste caso, o composto escolhido foi um ácido fenólico, o ácido *trans*-cinâmico. Este composto apresenta diversas atividades biológicas e farmacêuticas, incluindo propriedades antioxidantes.

Assim, no Capítulo 2, encontra-se uma revisão de literatura para os casos de estudo, um enquadramento relativo à importância dos compostos selecionados, as bases de dados experimentais de solubilidade publicados na literatura. No Capítulo 3, descreve-se a metodologia experimental e os resultados experimentais relativos à medição da solubilidade de pesticidas em água. No Capítulo 4 são estudadas duas metodologias para aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis em água, usando como composto modelo o ácido *trans*-cinâmico. Finalmente, no Capítulo 5, apresentam-se as principais conclusões e sugestões de trabalho futuro.

Capítulo 2

Estado da Arte

2.1 Metodologias experimentais para medições de solubilidade

Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) a solubilidade define-se como “a composição analítica de uma mistura ou solução que está saturada com um dos componentes da mistura ou solução, expressa em termos da proporção do componente designado na designada mistura ou solução”.¹

As medições de solubilidades e as propriedades de equilíbrio de um sistema são requeridas para projetos de extração e separação de componentes, uma vez que essas operações são essenciais em diversas áreas industriais. Ambientalmente, os estudos de solubilidades contribuem para a análise do comportamento de compostos tóxicos libertados no meio ambiente, seus tempos de meia-vida e processos de degradação dessas substâncias.

Na área farmacêutica, é possível encontrar alguns valores de referência para a solubilidade, considerando-se que compostos com solubilidades aquosas superiores a 100 mg/mL não apresentam problemas de dissolução, aqueles cujas solubilidades estão entre 1 e 100 mg /mL requerem o desenvolvimento de formulações especiais para superar problemas de absorção devido a baixa solubilidade. Enquanto solubilidades inferiores a 1 mg/mL apresentam riscos de falha durante o desenvolvimento de formulações.²

Hefter e Tomkins (2003)³ citam várias dificuldades experimentais nos ensaios de determinação de solubilidade, entre elas: supersaturação da solução, condensação nos frascos, contaminação das amostras, reações químicas lentas, tamanho e geometria da

amostra, homogeneidade das soluções e precisão no controle de temperatura e nas composições medidas.

Hefter e Tomkins³ também classificam estes ensaios para medições de solubilidade em métodos diretos e indiretos. Nos métodos diretos a solubilidade é medida a partir de análises químicas das fases em equilíbrio, denominados métodos analíticos. Ou ainda, através da variação das propriedades de uma solução saturada de massa conhecida (temperatura, pressão, composição e etc.), denominados métodos sintéticos. Nos métodos indiretos, o produto de solubilidade é determinado antes que a solubilidade seja medida.³ Neste trabalho trataremos apenas dos métodos diretos de medição de solubilidade.

Os métodos analíticos e sintéticos podem ser realizados de maneira descontínua (estáticos ou quase estáticos) ou de maneira contínua (dinâmicos). Nos métodos descontínuos procura-se estabelecer o equilíbrio de fases termodinâmico, ou seja, quando não há mais tendência a mudanças nas propriedades do sistema (em particular, temperatura, pressão e composição). Nos métodos dinâmicos uma variável ξ do sistema é modificada, passo a passo, e a variação de outro parâmetro P é analisada como uma função de ξ .^{3,4}

Um exemplo de método dinâmico é o da titulação potenciométrica; esta técnica foi desenvolvida por Avdeef e Berger^{5,6} e é aplicada para a determinação da solubilidade da forma não ionizada de um composto com grupos ionizáveis (isto é, espécie neutra). O método envolve a titulação de um composto básico (diminuindo o seu pH), ou de um composto ácido (aumentando o seu pH), onde o pH é a resposta medida. Os volumes conhecidos de ácido ou base são adicionados passo a passo a uma solução do composto medido. A alteração do pH durante a titulação produz uma curva de titulação^{7,8}. O pKa aparente (pK_a^{AP}) é deslocado do pKa real devido à precipitação do composto e a solubilidade pode então ser calculada pela Equação 1.⁵

$$\log S_0 = \log \left(\frac{C}{2} \right) - |pK_a^{AP} - pK_a| \quad (1)$$

onde C é a concentração da amostra (em mg/mL) e S_0 é a solubilidade intrínseca (solubilidade da forma não ionizada do composto, em $\mu\text{g/mL}$). Para que o equilíbrio seja estabelecido, uma titulação leva cerca de 3-10 h, dependendo da solubilidade do composto analisado.⁷

Entre as desvantagens dos métodos contínuos estão a velocidade de adição de reagente em técnicas isotérmicas, a taxa de aquecimento ou arrefecimento em técnicas térmicas e a presença de reações peritéticas incompletas.

Neste trabalho, será aplicado o método do frasco agitado proposto por Higuchi e Connors⁹, um método analítico estático, geralmente combinado com a análise da composição da fase líquida seja por gravimetria ou espectrofotometria UV/Vis. No caso da medição das solubilidades inferiores a 1 g/L utilizou-se uma variante do método do frasco agitado, proposta por Etzweiler *et al.*¹⁰ que inclui a utilização de membranas de diálise. Estes métodos serão descritos em maior detalhe nas secções seguintes.

2.1.1 Método do frasco agitado

Esta técnica foi desenvolvida há mais de 50 anos por Higuchi e Connors⁹ e é amplamente utilizada para medições de solubilidade. A solução é preparada pela adição de sólido em excesso ao solvente num frasco, assegurando que a quantidade de material adicionado é suficiente para produzir uma suspensão, e que não altere significativamente as propriedades do meio de solubilidade.¹¹

O equilíbrio é alcançado através da agitação, e o tempo para que ele ocorra pode variar em função das propriedades da amostra e do método de equilíbrio utilizado. Taxas de agitação adequadas para evitar a aglomeração e assegurar o contato das partículas com o solvente deverão conduzir a solução ao equilíbrio rapidamente (muitas vezes, em 24 h). Para compostos pouco solúveis, o tempo de equilíbrio pode ser prolongado mais do que 24 h, devido a uma fraca taxa de dissolução que é ainda mais reduzida à medida que o processo de equilíbrio avança e a concentração em solução se aproxima do limite de solubilidade do composto. Existem algumas variações a este método, tais como a utilização de técnicas de sonicação e mistura por vórtice para reduzir o tempo de equilíbrio.^{8,11,12}

Após atingir o equilíbrio, o excesso de sólido é precipitado num tempo de sedimentação que varia para cada sistema. Por fim, diferentes técnicas como a centrifugação e a filtração podem ser utilizadas para a separação das fases sólida e líquida.^{11,12}

O filtrado é diluído e quantificado utilizando técnicas como Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), espectrofotometria UV e gravimetria. O material remanescente é analisado por métodos físicos, tais como a Análise Termogravimétrica (TGA), Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC), Radiação Infravermelha (IR) e raios X, para caracterizar o polímero cristalino.⁸

2.1.2 Método utilizando membranas de diálise

Etzweiler *et al.*¹⁰ desenvolveram esta metodologia para determinar a solubilidades de compostos orgânicos em água, em gamas de solubilidade que possam ser da ordem dos ppb. O procedimento baseia-se inicialmente na adição do composto em excesso ao solvente num tubo de ensaio. Essa solução é dispersa num banho de ultrassons à temperatura desejada. Em seguida, uma membrana de diálise previamente preparada é inserida no tubo, com a extremidade inferior fechada por um nó e a superior presa a um tubo de vidro com tampa que passa pelo interior de uma rolha. A membrana de diálise é então preenchida com água destilada de tal forma que a tubagem de vidro não mergulhe na água, e que o nível de água dentro da membrana seja inferior ao nível de solução no tubo de ensaio. O sistema é levado sob agitação num banho termostático durante 16-24 h à temperatura a que se deseja medir a solubilidade. A amostra é retirada do interior da membrana com seringas, diluída num solvente miscível em água, e a concentração é medida por análise quantitativa.^{10,13,14} A Figura 1 representa a configuração experimental das membranas de diálise utilizadas nesta metodologia.

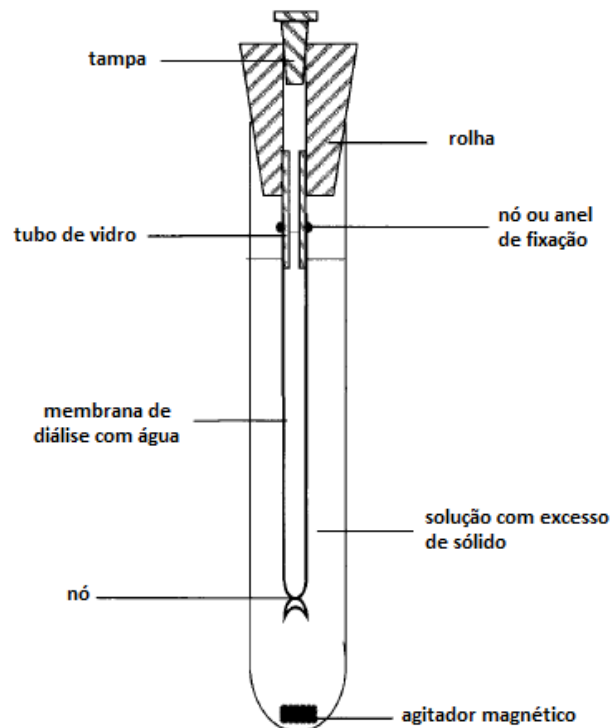


Figura 1: Configuração experimental para a medição de solubilidades utilizando membranas de diálise.¹³

Esta metodologia experimental utiliza um procedimento simples e permite a determinação precisa da solubilidade em meio aquoso, tanto a partir de substâncias puras como com impurezas, líquidos ou sólidos, superando as dificuldades encontradas em outras metodologias.¹⁰

2.2 Bifenilo: o composto modelo

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são moléculas constituídas por blocos de benzeno, tipicamente encontrados em petróleo bruto e seus subprodutos. Esses compostos são poluentes e apresentam atividades mutagênicas e carcinogênicas, encontrando-se o bifenilo nessa classe de hidrocarbonetos.¹⁵

Com fórmula molecular $C_{12}H_{10}$, estrutura molecular representada na Figura 2, o bifenilo apresenta ponto de fusão de $68,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ e ΔH_{fus} de $18,66\text{ kJ/mol}$.¹⁶ Devido à sua significativa pressão de vapor (4 Pa a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) e baixa solubilidade em água o bifenilo apresenta uma volatilidade considerável a partir de soluções aquosas e,

consequentemente, as concentrações nominais podem não corresponder às concentrações efetivas quando presente em ambientes e organismos aquáticos.¹⁷

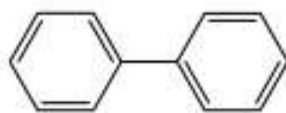


Figura 2: Estrutura molecular do bifenilo.¹⁶

Estável termicamente, eletricamente isolado e resistente aos processos redox, esse composto é largamente utilizado industrialmente na síntese de plásticos e produção de espumas, têxteis, materiais de construção e eletrônicos.^{18,19} Considerado um material de armazenamento de calor, utilizam-se misturas eutécticas de éter difenílico e bifenilo como fluidos de transferência de calor em plantas termo-solares. Com alta persistência no meio ambiente e toxicidade, a acumulação desse poluente pode resultar em riscos ambientais e de saúde.^{15,18}

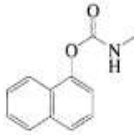
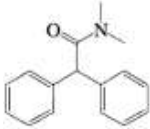
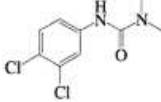
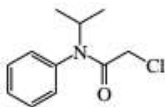
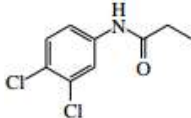
O bifenilo foi escolhido como composto modelo para a validação do método de determinação de solubilidades devido não só à sua baixa solubilidade em água, como também à extensa base de dados de solubilidade deste composto em função da temperatura existente na literatura.²⁰

2.3 Pesticidas: características físico-químicas e toxicológicas

A importância das medições de solubilidades aquosas de pesticidas decorre principalmente da toxicidade destes compostos e da sua presença no meio ambiente. Esses dados podem ser utilizadas na determinação e controle da sua presença em águas superficiais, solo e atmosfera e para avaliação do seu impacto tóxico na fauna aquática e no meio ambiente. Além disso, por apresentarem caráter hidrofóbico, a solubilidade destes compostos fornece informação essencial para o estudo de interações hidrofóbicas e para o cálculo das propriedades de transferência de solutos em solventes.²¹

As características físico-químicas dos pesticidas estudados neste trabalho encontram-se na Tabela 1 e foram retiradas do livro de Mackay *et al.* (2006).²²

Tabela 1: Características físico-químicas dos pesticidas em estudo.²²

| Composto | Fórmula Molecular | Estrutura Molecular | Temperatura de Fusão (°C) | ΔH_{fus} (kJ/mol) |
|------------|---|---|---------------------------|----------------------------------|
| Carbaril | C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ |  | 145 | 24,27 |
| Difenamida | C ₁₆ H ₁₇ NO |  | 135 | 27,405 |
| Diuron | C ₉ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O |  | 158 | 27,3 |
| Propacloro | C ₁₁ H ₁₄ ClNO |  | 77 | 27,614 |
| Propanil | C ₉ H ₉ Cl ₂ NO |  | 92 | 20,08 |

O carbaril, da família dos carbamatos, é um sólido cristalino branco solúvel na maioria dos solventes polares. Além disso, é um dos principais ingredientes ativos de muitos inseticidas, utilizado no controle de pragas de vegetações (frutas, vegetais, forragens e algodão), animais domésticos, aves e predadores aquáticos de ostras. A sua ampla utilização decorre da sua baixa volatilidade, baixa solubilidade em água e do seu curto tempo de meia-vida.^{21,23}

A difenamida é um herbicida utilizado no controle de ervas daninhas em amendoins, tabaco, frutos e plantas ornamentais, além de ser extremamente eficaz no controle de gramíneas germinadas persistindo por um ano ou mais no solo. Em plantas

altas, esse herbicida é absorvido através das raízes, translocado para as folhas, e metabolizado por desmetilação em N-metil-2,2-difenilacetamida.²⁴

Utilizado como esterelizador de solo, o diuron combate uma grande variedade de ervas daninhas, gramíneas perenes e musgos²⁵. De entre suas principais características como herbicida, destaca-se a sua viabilidade de liberação controlada e biodisponibilidade para o alvo, atuando como um inibidor de fotossíntese. Todavia, o diuron possui alta acumulação, alto tempo de meia-vida (superior a 370 dias), dissolve-se lentamente na água e pode penetrar através do solo, contaminando águas subterrâneas e superficiais.^{26,27}

O propacloro, da série de herbicidas de cloroacetamida, possui a mesma aplicabilidade agrícola do diuron no controle de gramíneas e de ervas daninhas em plantações de soja, milho e arroz. Esse composto possui elevada solubilidade em água quando comparado com outros pesticidas (700 mg/L)²⁸, o que entre outras características (como o coeficiente de partição água/octanol) torna fácil a sua transferência da água para o solo; além disso, os herbicidas de cloroacetanilida são considerados de alta toxicidade para plantas aquáticas e algas verdes.²⁹

O propanil é um herbicida pós-emergente pertencente à classe das fenilamidas e é amplamente utilizado em campos de arroz, inibindo a fotossíntese de ervas daninhas de folhas largas. O uso de propanil nas atividades agrícolas polui volumosas quantidades de água de irrigação, que podem transbordar através do solo e contaminar as águas superficiais e subterrâneas. A degradação do propanil pode gerar intermediários ainda mais tóxicos do que o próprio composto, tais como o ácido dicloroacético (DCA).^{30,31}

Considerando a alta toxicidade desses compostos e a sua relevante utilização em atividades agrícolas, torna-se importante o estudo das solubilidades destes compostos em água, uma vez que a contaminação das águas superficiais pode ser o canal de contaminação de solos e posteriormente de águas subterrâneas, alterando as características do meio ambiente e provocando riscos de saúde pública. Adicionalmente, o conhecimento da solubilidade em água, quando combinado com coeficientes de partição água/octanol e pressões de vapor, permite a construção de um diagrama químico onde se representa a distribuição preferencial do composto em diversos compartimentos ambientais.

2.4 O ácido *trans*-cinâmico e as ciclodextrinas

2.4.1 O ácido *trans*-cinâmico: solubilidade e outras características

O ácido *trans*-cinâmico (t-CA) é a forma predominante do ácido cinâmico natural³², de fórmula molecular C₉H₈O₂. O seu aspecto é o de um pó branco oleoso extraído de algumas plantas, frutos e ervas (canela, cravo, ameixas secas) fornecendo proteção natural contra organismos patogênicos.^{33,34,35} A estrutura molecular do ácido *trans*-cinâmico é apresentada na Figura 3.

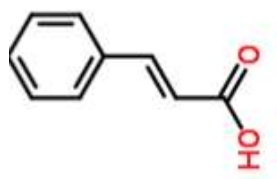


Figura 3: Estrutura molecular do ácido *trans*-cinâmico.

O t-CA é usado como conservante de cereais, frutos e vegetais e como matéria-prima em indústrias de síntese orgânica, indústrias farmacêuticas e na agricultura.^{33,34} As atividades biológicas e farmacêuticas do ácido *trans*-cinâmico incluem atividades antibacterianas, anti-inflamatórias, antifúngicas, antitumorais e efeitos terapêuticos em doenças cardiovasculares, devido às suas propriedades antioxidantes.^{32,35,36}

Estudos anteriores^{35,37} referem que a solubilidade de flavonoides e ácidos fenólicos depende principalmente de quatro fatores: propriedades termodinâmicas do composto estudado, natureza dos solventes, temperatura e condições de pH. Para pH = 1,6, o ácido *trans*-cinâmico (pKa de 4,37-4,44) encontra-se na maior parte protonado, e a um pH de 8,2 está dissociado. A sua forma protonada favorece a formação de complexos e a atividade microbiana. Quando adicionado a solventes alcalinos, é mais solúvel porque se encontra dissociado.^{35,37}

O t-CA é pouco solúvel em água, resultando em baixa biodisponibilidade e utilidade limitada. Por essa razão, foram propostas um conjunto de formulações técnicas com o objetivo de superar a sua insolubilidade e consequente taxa de dissolução lenta. Essas técnicas incluem: a formulação da forma sólida amorfa; a formação de nanopartículas, microemulsões e dispersões sólidas; a extrusão por fusão; a formação de

sais e a formação de complexos solúveis em água. Essa última técnica pode ser conduzida através da adição de ciclodextrinas, compostos capazes de formar complexos com substâncias pouco solúveis em água.^{36,38,39}

2.4.2 As ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, constituídos por unidades de glucose e derivados da degradação enzimática do amido. Possuem a forma de cone truncado, com uma superfície externa relativamente hidrofílica e uma cavidade central hidrofóbica que lhes permitem acomodar certo tipo de moléculas.^{37,40,41,42}

As CDs têm a capacidade de formar complexos de inclusão dinâmicos não-covalentes com compostos pouco solúveis em água, aumentando assim a sua solubilidade e biodisponibilidade.³⁷ Além disso, a formação do complexo com CDs protege os constituintes do composto de interesse das condições ambientais (luz, pH e temperatura), permitindo a manutenção de sua atividade antioxidante, sendo capazes de suportar temperaturas até 200 °C sem se decomporem termicamente.^{40,43,42}

Na indústria farmacêutica, as ciclodextrinas podem ser utilizadas para converter fármacos líquidos em pós microcristalinos, evitar interações fármaco-fármaco ou fármaco-aditivo, reduzir irritações gastrointestinais ou oculares. Além disso, tanto na indústria farmacêutica como na indústria alimentar, as CDs podem ser usadas para mascarar sabores e odores desagradáveis, aumentar a estabilidade de compostos e controlar volatilidade e sublimação de substâncias, sendo capazes de aumentar o tempo de vida de prateleira dos produtos.^{42,44}

As ciclodextrinas têm sido estudadas como agentes encapsulantes muito capazes a nível industrial para componentes alimentares e medicamentos. Durante a complexação, as interações que podem ocorrer entre a CD e o composto incluído são do tipo hidrofóbica, van der Waals, dipolar, dispersão eletrostática e ligações de hidrogénio.^{41,43}

As CDs naturais comumente utilizadas são constituídas por seis, sete ou oito unidades de glucose e denominam-se α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD) respectivamente.^{35,37,41} A Figura 4 apresenta a estrutura das três CDs e o seu formato truncado:

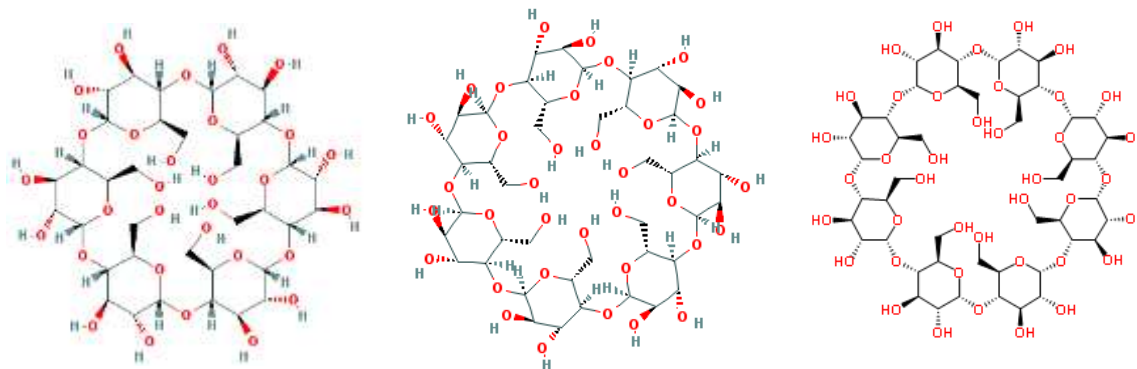


Figura 4: Representação de alfa, beta e gama ciclodextrinas, da esquerda para a direita.

A α -CD, possui a menor cavidade (4,7-5,2 Å), tem um peso molecular de 972 g/mol, e solubilidade intrínseca de 14,5 g/100 mL de solução. A α -CD não forma ligações secundárias com outros compostos (resultantes de atrações eletrostáticas de dipolos), o que faz sua solubilidade ser elevada. É amplamente utilizada na indústria alimentar, sendo ideal para líquidos, uma vez que é estável sob as condições do processo e tem uma baixa viscosidade em solução aquosa.³⁵

A β -CD possui peso molecular de 1135 g/mol e baixa solubilidade em água (1,85 g/100 mL), devido à elevada energia de rede dos cristais de suas moléculas e de ligações de hidrogénio intramoleculares, diminuindo a sua capacidade para formar ligações de hidrogénio com as moléculas de água que a circundam. Todavia, a β -CD possui uma grande cavidade para encapsulação (6,0-6,4 Å), tornando possível a formação de complexos com compostos aromáticos e heterocíclicos, e por isso, é uma das ciclodextrinas mais aplicadas em formulações farmacêuticas.^{35,37,43,45}

A γ -CD possui peso molecular de 1297 g/mol e solubilidade em água de 24,9 g/100 mL de solução, a maior de entre as três ciclodextrinas. Todavia, as soluções contendo γ -CD mesmo em baixas concentrações apresentam opalescência e precipitações, isso ocorre devido a formação de agregados que estão em equilíbrio com as moléculas de ciclodextrina livres. Além disso, a γ -CD é mais suscetível a hidrólise ácida se comparado a α -CD e β -CD.⁴⁶

2.4.3 A formação do complexo com ciclodextrina

O processo de encapsulação do hospedeiro na ciclodextrina ocorre a nível supramolecular e, portanto, há uma substituição das moléculas de água da cavidade interior pelo hospedeiro, sem quebra ou formação de ligações covalentes entre os compostos. O complexo é mantido através de forças hidrofóbicas e de van der Waals, por modificações na superfície do solvente, por tensões e pela formação de ligações de hidrogénio que tornam o complexo energeticamente mais estável.⁴²

Para o estudo de ciclodextrinas é necessário levar em consideração dois fatores principais: o equilíbrio de dissociação e a estequiometria do complexo. A partir do momento em que um complexo é dissolvido em meio aquoso, ou introduzido nos fluidos corporais, ele dissocia-se rapidamente para componentes livres em equilíbrio com o complexo.⁴⁷

Para estimar a força de ligação do complexo formado e as mudanças nas propriedades físico-químicas do composto encapsulado pode utilizar-se a constante de estabilidade (K_c) que é função da temperatura e do pH.⁴⁷

A estequiometria do complexo representa o número de moléculas que interagem com a CD, sendo na maioria das vezes 1:1, em que para cada molécula do hospedeiro existe uma molécula de CD. No entanto, a mesma ciclodextrina pode interagir com duas ou mais moléculas (1:2), ou um hospedeiro pode ser complexado por mais do que uma CD (2:1).⁴²

O complexo formado pelo ácido cinâmico e a α -ciclodextrina possui estequiometria molar 1:1. Já o complexo formado pelo ácido cinâmico e a β -ciclodextrina tem razão molar de 2:1, o que pode ser explicado pela maior cavidade da β -CD.⁴⁸

Em água, a formação de complexos de ciclodextrina é um processo de equilíbrio dinâmico que pode ser descrito pela Equação 2:⁴⁹



A constante de estabilidade K_c para a formação do complexo de inclusão vem dada pela Equação 3:⁴⁹

$$K_C = \frac{[CA_n - CD_m]}{[CA]^n [CD]^m} \quad (3)$$

A estequiometria do complexo e a sua constante de estabilidade podem ser determinados através de diagramas de fases de solubilidade (concentração da substância dissolvida *versus* concentração de ciclodextrina). Essa técnica foi desenvolvida por Higuchi e Connors⁹ e correlaciona como os ligantes, como a ciclodextrina, afetam a solubilidade de compostos por eles complexados. O ensaio consiste em adicionar excesso de substrato a quantidades diferentes de ligantes em água. Os frascos são agitados a temperatura constante até que o equilíbrio seja estabelecido. A solução é filtrada e a concentração total de substrato é determinada aplicando técnicas analíticas adequadas.^{9,49}

A partir desse método é possível estabelecer o perfil de solubilidade para o complexo, o qual pode apresentar comportamentos distintos para pares substrato-ligante diferentes.^{49,50} Os diagramas são de dois tipos principais: A e B, como pode ser observado na Figura 5.

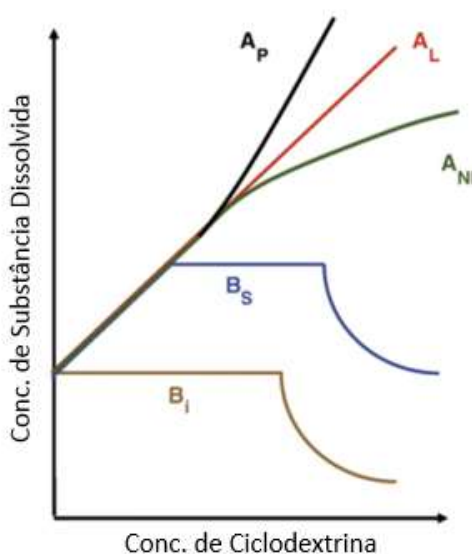


Figura 5: Esquema representando os tipos de diagramas de solubilidade (A e B) e os subtipos (AP, AL, AN, BS e BI).⁵⁰

Os sistemas do tipo AL são formados por substratos cuja solubilidade aumenta linearmente com o aumento da concentração do ligante. Os do tipo AP indicam uma isotérmica em que a curva se desvia no sentido “positivo”, em que o ligante é

proporcionalmente mais eficaz a concentração mais elevadas. Os do tipo AN desviam-se no sentido “negativo” da curva, em que o ligante é menos eficaz a concentrações mais altas.^{49,50.}

A estequiometria dos complexos formados pelo sistema AL é obtida através da medida da curvatura do diagrama de solubilidade de fases. Se o declive de AL for maior que a unidade isso significa que mais do que um complexo foi envolvido para alcançar a solubilidade. Todavia, uma inclinação inferior a um não exclui a possibilidade de ocorrência de complexos de maior ordem. Uma isotérmica que ajusta melhor uma função quadrática sugere um complexo 1:2 e uma função cúbica, um complexo 1:3.⁵⁰

Para o cálculo da constante de estabilidade K_c através da porção linear do diagrama de solubilidade, a equação genérica do equilíbrio de fases do sistema vem dada pelas Equações 4 e 5.⁴⁹



$$K_{m:n} = \frac{[S_mL_n]}{[S]^m \cdot [L]^n} \quad (5)$$

Em que S é o substrato, L é o ligante, S_mL_n é o complexo formado e $K_{m:n}$ é a constante de estabilidade do complexo.

A solubilidade intrínseca do substrato vem dada por S_0 , podendo então escrever-se que:

$$[S] = [S_0] \quad (6)$$

$$[S]_T = S_0 + m \cdot [S_mL_n] \quad (7)$$

$$[L]_T = [L] + n \cdot [S_mL_n] \quad (8)$$

Onde $[S]$ é a concentração do substrato dissolvido, $[L]$ é a concentração de ligante livre e $[S]_T$ e $[L]_T$ são as concentrações totais de substrato dissolvido e de ligante em solução. Os valores de $[S_mL_n]$, $[S]$ e $[L]$ podem ser obtidos por:

$$[S_mL_n] = \frac{[S]_T - S_0}{m} \quad (9)$$

$$[L] = [L]_T - n \cdot [S_m L_n] \quad (10)$$

Para equilíbrios de primeira ordem do ligante ($n=1$), pode mostrar-se que:

$$[S]_T = \frac{m \cdot K \cdot (S_0)^m \cdot [L]_T}{1 + K \cdot (S_0)^m} + S_0 \quad (11)$$

O gráfico de $[S]_T$ versus $[L]_T$, fornece uma reta com intercecção em S_0 e declive definido por:

$$\text{Declive} = \frac{m \cdot K \cdot (S_0)^m}{1 + K \cdot (S_0)^m} \quad (12)$$

Se o valor de m é conhecido, pode-se determinar o valor da constante de estabilidade K :

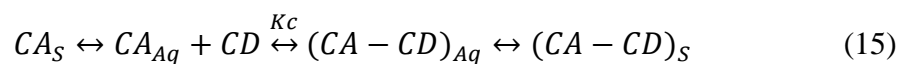
$$K = \frac{\text{Declive}}{(S_0)^m \cdot (m - \text{Declive})} \quad (13)$$

Para uma estequiometria do complexo de 1:1, com $m=1$, tem-se:

$$K = \frac{\text{Declive}}{S_0 \cdot (1 - \text{Declive})} \quad (14)$$

A Equação 14 permite então o cálculo da constante de estabilidade K para complexos formados com estequiometria 1:1, seja através do declive da porção linear do diagrama da fase sólida do substrato e ligante estudados, e ainda da solubilidade intrínseca do substrato.

Os sistemas do tipo B indicam que existe um limite máximo de solubilidade do complexo e são normalmente observados em complexos formados por β -CD. O tipo BS indica que à medida que a concentração de ligante aumenta, um complexo solúvel é formado de forma linear, até que a solubilidade máxima do substrato é alcançada e, a partir daí, todos os complexos adicionais formados precipitam.^{49,50} Durante a fase do patamar, assume-se o seguinte equilíbrio entre CD e t-CA:



em que CA_S é o substrato sólido (t-Ca), CA_{Aq} é o substrato dissolvido, K_C é a constante de estabilidade do complexo, $(CA-CD)_{Aq}$ é o complexo dissolvido e $(CA-CD)_S$ é o complexo no estado sólido. Existe então um ponto onde todo o ácido cinâmico terá sido consumido e a adição de ciclodextrina resulta na formação de complexos adicionais insolúveis, que esgotam a concentração de substrato e precipitam.⁴⁹

2.5 Bases de dados relativa aos casos de estudo

Antes de iniciar o trabalho experimental, foi necessário fazer uma revisão bibliográfica dos dados existentes na literatura para planejar os ensaios a serem realizados. Esses dados servem de base para tomar decisões sobre quais os sistemas a estudar e quais as metodologias experimentais e métodos analíticos existentes, além de ser uma avaliação inicial de que aspectos já foram abordados por outros autores e quais são as lacunas existentes na literatura. Além disso, os dados experimentais devem sempre que possível ser comparados com os dados já existentes na literatura.

2.5.1 Bifenilo

É possível encontrar um conjunto apreciável de dados de solubilidade de bifenilo em água que foram medidos numa gama de temperaturas situada entre -0,7 a 75 °C, e por esse motivo, este composto foi escolhido como modelo neste trabalho. De acordo com a informação recolhida, o primeiro trabalho publicado foi dos investigadores Andrews e Keefer⁵¹, em 1949, que mediram a solubilidade de diferentes hidrocarbonetos aromáticos em soluções aquosas de nitrato de prata a 25 °C.

Bohon e Claussen⁵², em 1951, também determinaram a solubilidade de hidrocarbonetos aromáticos a 25 °C, e o efeito dos solventes no espectro de absorção destes compostos, utilizando espectrofotometria como método analítico.

Wauchope e Getzen⁵³, em 1972, estudaram a dependência com a temperatura da solubilidade de oito compostos, incluindo o bifenilo, desde a temperatura ambiente até 75 °C, sendo grande parte desses dados descritos pela primeira vez na literatura.

Em 1975, Mackay e Leinonen⁵⁴ deram continuação a um trabalho publicado em 1973, determinando a solubilidade em água de pesticidas derivados do bifenilo, e outros

hidrocarbonetos a 25 °C e, também, a taxa de evaporação desses contaminantes partindo da água para a atmosfera.

A solubilidade em sistemas polifásicos contendo hidrocarbonetos aromáticos de peso médio foi medida em 1976 por Eganhouse e Calder⁵⁵, a partir do equilíbrio de saturação desses compostos a 25 °C, analisados por HPLC. Em 1977, Mackay e Shiu⁵⁶ fizeram medições de solubilidade de 32 hidrocarbonetos aromáticos polinucleares a 25 °C, com leitura em espectrofotofluorômetro.

Banerjee *et al.*⁵⁷, em 1980, estudaram a solubilidade em água e os coeficientes de partição água/octanol de uma ampla variedade de compostos orgânicos a 25 °C, incluindo o bifenilo. Ainda em 1980, Nango *et al.*⁵⁸ mediram a solubilidade do benzeno, bifenilo e fenantreno em água e em soluções de açúcar, entre 0 e 35 °C.

Na década de 80, dezenas de outros autores contribuírem com medições de solubilidade a 25 °C para compostos que incluem o bifenilo, como Janado e Yano⁵⁹ e Miller *et al.*⁶⁰, ambos em 1985. Em 1987, Akiyoshi *et al.*⁶¹ implementaram um novo método de medição a partir de vapor saturado. Billington⁶² *et al.* em 1988 apresentaram o método de coluna de geração, que consiste em fluxos de água percorrendo a área do reator com soluto acondicionado nas paredes, comparando com o método do frasco agitado.

Essas e outras referências estão compiladas no livro de Yalkowsky *et al.* (2010)²⁰. A Figura 6 ilustra a dispersão dos dados de solubilidade já existentes, em função da temperatura, estando representados 41 pontos publicados por 26 referências citadas nesse livro.

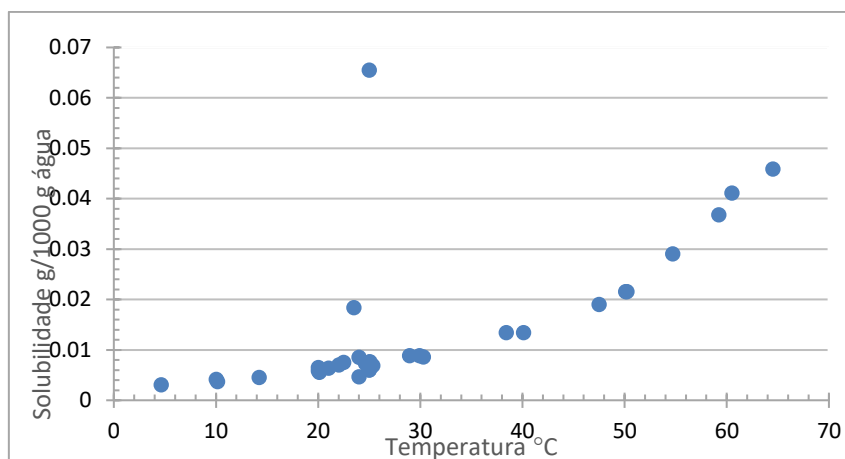


Figura 6: Solubilidade do bifênolo em g/1000 g de água em função da temperatura (°C).²⁰

2.5.2 Pesticidas

Para os pesticidas estudados neste trabalho, existem poucos dados publicados na literatura. Em 1960, David et al.⁶³ realizaram estudos de solubilidade para o carbaril e outros oito inseticidas a 30 °C. Em 1965, Bailey e White⁶⁴ compilaram uma série de dados existentes sobre propriedades físicas, químicas, biológicas e orgânicas de herbicidas. Esses dados incluem as solubilidades aquosas do diuron a 25 °C, e da difenamida e do propanil sem reportar a temperatura.

Outros autores publicaram dados de solubilidade aquosa para o diuron a 25 °C: Hurl e Freed⁶⁵, em 1972, na sua análise sobre os efeitos de eletrólitos na solubilidade dos compostos e Nkedl-Klzza *et al.*⁶⁶, em 1989, em seu estudo de deslocamento de produtos químicos e orgânicos em colunas de solo. Furer e Geiger⁶⁷, em 1977, aplicam um método turbidimétrico de medição de solubilidade para medir a turbidez de 35 pesticidas químicos a 20 °C, incluindo diuron, propanil e carbaril.

Em 1985, Bowman e Sans⁶⁸ determinaram a solubilidade de 30 pesticidas, entre eles o carbaril, a 10, 20 e 30 °C. As análises foram feitas por cromatografia gás-líquido (CGL). Em 1991, Seiber⁶⁹ determinou a solubilidade para uma série de pesticidas, entre eles o carbaril, a temperaturas não reportadas. Um ano depois, em 1992, num estudo de determinação da solubilidade do carbaril em água, água do mar e outros eletrólitos, Huerta-Diaz e Rodriguez²¹, fizeram medições de 5 a 45 °C para os diferentes sistemas usando a combinação do método de coluna de geração e técnicas espectrofotométricas.

A maior parte dos dados já descritos e alguns outros foram compilados no livro de Yalkowsky *et al.* (2010).²⁰ Todavia, a consulta direta de algumas dessas referências aí descritas não foi possível. A Tabela 2 apresenta as referências acima citadas e aquelas para as quais não foi possível fazer a consulta da referência original.

Tabela 2: Referências para os dados de solubilidade aquosa de pesticidas compiladas do livro de Yalkowsky *et al.* (2010).²⁰

| Composto | Temperatura | Referências |
|------------|--|--|
| Carbaril | 5 °C | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ |
| | 10 °C | Bowman e Sans (1985) ⁶⁸ |
| | | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ |
| | 15 °C | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ |
| | 20 °C | Furer e Geiger (1977) |
| | | Briggs (1981) |
| | | Bowman e Sans (1983) |
| | | Bowman e Sans (1985) ⁶⁸ |
| | | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ |
| | 22 °C | Kanazawa (1981) |
| | 22.5 °C | Geyer <i>et al.</i> (1981) |
| | 25 °C | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ |
| | 30 °C | David <i>et al.</i> (1960) |
| | Martin e Worthing (1977) | |
| | Bowman e Sans (1985) ⁶⁸ | |
| | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ | |
| | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ | |
| | Huerta-Diaz e Rodriguez (1992) ²¹ | |
| Difenamida | 25 °C | Melnikov <i>et al.</i> (1971) |
| | | Martin e Worthing (1977) |
| | 27 °C | Barrier <i>et al.</i> (1970) |
| Diuron | 20 °C | Briggs (1981) |
| | | Ellgehausen <i>et al.</i> (1981) |
| | 25 °C | Abel (1957) |
| | | Gysin (1960) |
| | | Bailey e White (1965) ⁶⁴ |
| | | Geissbuhler (1969) |
| | | Barrier <i>et al.</i> (1970) |
| | | Melnikov <i>et al.</i> (1971) |
| | | Hurle e Freed (1972) ⁶⁵ |
| | | Martin e Worthing (1977) |
| | Nkedi-Kizza <i>et al.</i> (1989) ⁶⁶ | |
| Propacloro | 20 °C | Barrier <i>et al.</i> (1970) |
| | | Martin e Worthing (1977) |
| Propanil | 20 °C | Furer e Geiger (1977) ⁶⁷ |

2.5.3 Ácido *trans*-cinâmico

No ano de 1919, Seidel⁷⁰ compilou uma série de dados de solubilidade para compostos orgânicos e inorgânicos, incluindo dados para o ácido *trans*-cinâmico em água, álcoois e outros solventes orgânicos a 25 °C.

Connors e Rosanske⁴⁸, em 1980, basearam os seus estudos no ácido *trans*-cinâmico e na sua complexação com alfa-ciclodextrinas, medindo parâmetros de solubilidade, espectrais e potenciométricos para obter constantes de associação do complexo formado. Os testes foram realizados a 25 °C, com aumento gradativo da concentração de complexo adicionado às soluções de ácido *trans*-cinâmico, obtendo-se um diagrama de fases de solubilidade.

Mota *et al.*⁷¹, em 2008 mediram a solubilidade de cinco ácidos fenólicos, entre eles o ácido *trans*-cinâmico. O método utilizado para obtenção das soluções saturadas foi o do frasco agitado e as análises foram feitas por espectrofotometria e gravimetria. Os ensaios foram conduzidos entre 15 e 50 °C. Na compilação feita no livro de Yalkowsky *et al.*²⁰ de 2010, outras referências são citadas para medições de solubilidade do ácido *trans*-cinâmico, na gama de temperaturas entre 15 e 50 °C.

Mais recentemente, Li *et al.* (2016)³⁴ mediram a solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em solventes mistos compostos por água e um álcool (metanol, etanol, propanol, n-butanol, álcool isopropílico ou álcool isobutílico) aplicando métodos analíticos e sintéticos para alcançar o equilíbrio sólido-líquido. Bradley *et al.* (2009)⁷² compilou uma série de dados de solubilidade de compostos orgânicos em solventes orgânicos puros, incluindo a solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em 1-hexanol, clorofórmio, éter dietil, etanol, metanol e tolueno.

Para os dados referentes à adição de ciclodextrinas, Connors e Rosanske (1980)⁷³ estudaram o sistema ácido *trans*-cinâmico com α -ciclodextrina em água a 25°C para diferentes frações molares de α -CD. Truong³⁵ em 2007, baseou os seus estudos na complexação do ácido *trans*-cinâmico com α - e β -ciclodextrinas, e na avaliação do uso destes complexos para controlar patogénicos bacterianos em sumos. Num estudo mais recente Liu *et al.* (2016)⁷⁴ avaliaram as interações dos derivados do ácido cinâmico com β -ciclodextrina em água.

Capítulo 3

Medições de solubilidade em água

3.1 Metodologia experimental

3.1.1 Substâncias

A identificação e a origem dos compostos estudados neste trabalho encontram-se descritas na Tabela 3. Todos os compostos foram utilizados tal como recebidos dos seus fornecedores, não sofrendo qualquer processo de purificação adicional. A água ultrapura utilizada nos ensaios foi purificada através do processo de osmose reversa pelo sistema Direct-Q® Water Purification (Resistividade: 18,2 M Ω .cm; TOC < 5 μ g.dm⁻³; partículas livres \geq 0,22 μ m).

Tabela 3: Nome, massa molecular, CAS, pureza e fornecedor das substâncias utilizadas neste trabalho.

| Substância | Massa Molecular (M) | CAS | Pureza (%) | Fornecedor |
|------------|---------------------|-----------|------------|-------------------|
| Etanol | 46,07 | 64-17-5 | 99,9%, | Fisher Scientific |
| Metanol | 32,00 | 67-56-1 | 99,9%, | Carlo Erba |
| Bifenilo | 154,21 | - | 99 | Sigma Aldrich |
| Carbaril | 201,22 | 63-25-2 | 99,9 | Sigma Aldrich |
| Difenamida | 239,31 | 957-51-7 | 99,2 | Sigma Aldrich |
| Diuron | 233,09 | 330-54-1 | \geq 98 | Sigma Aldrich |
| Propacloro | 211,69 | 1918-16-7 | 99,8 | Sigma Aldrich |
| Propanil | 218,08 | 709-98-8 | 99,6 | Sigma Aldrich |

3.1.2 Metodologias experimentais

3.1.2.1 Preparação das membranas de diálise

As membranas tubulares celulósicas de diálise, modelo D9277, foram fornecidas pela empresa Sigma-Aldrich. Essas membranas são semipermeáveis e retêm substâncias com peso molecular igual ou superior a 12,000. O seu princípio de funcionamento baseia-se na difusão de pequenos solutos de uma solução de alta concentração a uma solução de baixa concentração até que o equilíbrio seja atingido.

De acordo com as instruções do fabricante, as membranas devem receber um pré-tratamento antes de serem utilizadas. Inicialmente, elas são lavadas em água corrente durante 3-4 horas para a remoção do glicerol, utilizado como humectante. Depois, são tratadas com uma solução 0,3% (m/v) de sulfureto de sódio a 80 °C por um minuto, para remoção de compostos de enxofre. Em sequência, são lavadas em água quente (60 °C) por 2 minutos, acidificadas com solução 0,2% (v/v) de ácido sulfúrico e novamente lavadas em água quente para remoção do ácido remanescente. Por fim, elas são imersas num frasco contendo água destilada e algumas gotas de clorofórmio (para evitar a formação de microrganismos), e mantidas sob refrigeração. O procedimento de preparação das membranas de diálise é mostrado na Figura 7.



Figura 7: Procedimento experimental para preparação de membranas de diálise. A: lavagem de tubos; B: tratamento com sulfureto de sódio a 80 °C; C: lavagem com água quente (60 °C); D: acidificação com ácido sulfúrico; E: armazenamento.

3.1.2.2 Medição da solubilidade

A configuração experimental utilizando as membranas de diálise foi adaptada de outros trabalhos descritos na literatura.^{10,13,14}

A Figura 8 apresenta a configuração experimental utilizada neste trabalho. Inicialmente, foram preparadas soluções com excesso de sólido em água ultrapura em tubos de ensaios (A). As membranas tubulares celulósicas de diálise contendo água ultrapura foram imersas nessa solução. Essas membranas com cerca de 10 cm de comprimento foram pré tratadas e passadas por água ultrapura antes da utilização.

Como apresentado na Figura 8, uma extremidade da membrana de diálise (B) foi fechada com um nó apertado e a outra foi fixada a um tubo de vidro (C), o que permite a amostragem através de uma rolha de borracha (D). Os tubos foram levados durante uma hora ao banho de ultrassons (Ultrasons-H, JP Selecta S.A.) para favorecer cineticamente o processo até à saturação. Em seguida, foram conduzidos ao banho de circulação de água (E) (Lauda Instruments, modelo E20, Ecoline 025) sob agitação (F) por 24 horas. Este sistema foi previamente calibrado sendo possível garantir que a temperatura da solução estava dentro de $\pm 0,1$ K.

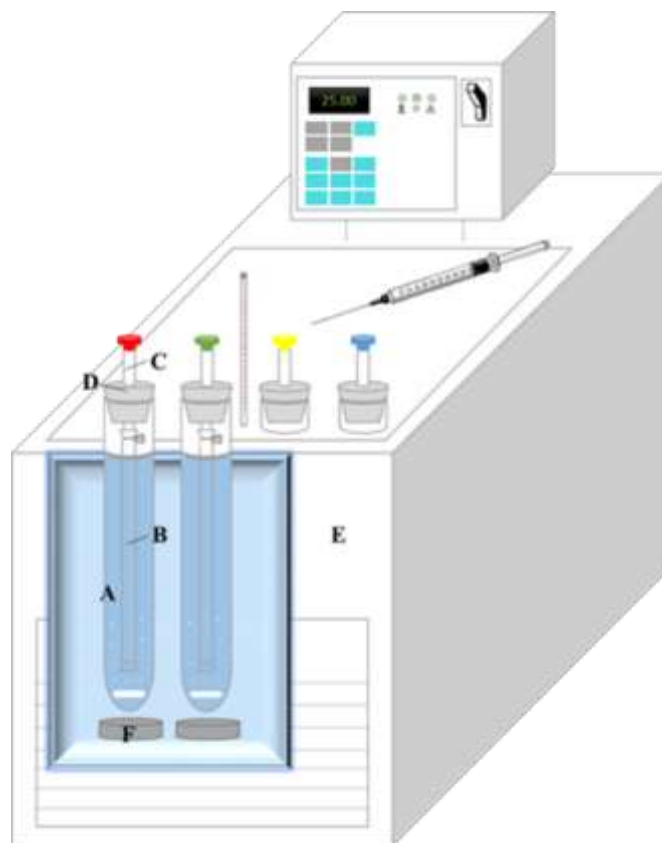


Figura 8: Configuração experimental para as medições de solubilidade em água. A: Tubos de ensaio; B: Membranas de diálise contendo água ultrapura; C: Tubo de vidro para amostragem; D: Rolha de borracha; E: Banho termostático; F: agitador.

O bifenilo foi utilizado como composto modelo para validação do método experimental. Para este composto os ensaios foram realizados a 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C, sendo a temperatura controlada no banho de ultrassons e no banho de circulação de água. Para os demais compostos os ensaios foram conduzidos a 25 e 40 °C, temperaturas encontradas no meio ambiente.

Devido às solubilidades muito baixas, as soluções padrão das curvas de calibração foram preparadas num solvente misto álcool-água contendo 65% (percentagem em massa em base isenta de soluto) de um álcool, metanol para as análises do bifenilo e do diuron e etanol para os demais compostos. As diluições destas soluções também foram realizadas utilizando o mesmo solvente misto, no intervalo de concentração de soluto esperado para a solubilidade em água.

Para a amostragem, recolheu-se aproximadamente 1,5 g de solução saturada contida no interior da membrana, utilizando seringas de plástico mantidas à mesma

temperatura da solução saturada, e diluiu-se em álcool (metanol ou etanol), de modo a obter a mesma composição de solventes da curva de calibração.

A concentração de soluto foi obtida através da leitura por espectrofotometria UV/Vis, nos comprimentos de onda apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Comprimentos de onda utilizados para medição por espectrofotometria UV/Vis para as diferentes substâncias.

| Substância | Comprimento de onda (nm) |
|------------|--------------------------|
| Bifenilo | 250 |
| Carbaril | 280 |
| Difenamida | 259 |
| Diuron | 249 |
| Propacloro | 215 |
| Propanil | 251 |

3.2 Validação do método: medição da solubilidade do bifenilo em água

Os resultados das solubilidades do bifenilo em água, entre 25 e 50 °C, apresentam-se na Tabela 5 e na Figura 9. Entre 15 e 18 amostras independentes foram retiradas para obtenção de cada ponto experimental. A curva de calibração utilizada para as medições por UV/Vis é apresentada na Figura A.1 (no anexo A) e os dados obtidos nas medições de solubilidade são apresentados na Tabela B.1 (no anexo B).

Tabela 5: Solubilidade experimental do bifenilo em água, em função da temperatura, obtida neste trabalho.

| Temperatura °C | Solubilidade (g /1000 g água) |
|----------------|-------------------------------|
| 25 | 0,0068 ± 0,0005 |
| 30 | 0,0086 ± 0,0004 |
| 35 | 0,0098 ± 0,0007 |
| 40 | 0,0118 ± 0,0007 |
| 45 | 0,0169 ± 0,0023 |
| 50 | 0,0186 ± 0,0020 |

Como pode ser observado a solubilidade aumenta com o aumento da temperatura. Na Figura 9, os dados obtidos experimentalmente são comparados com os dados obtidos na literatura.²⁰

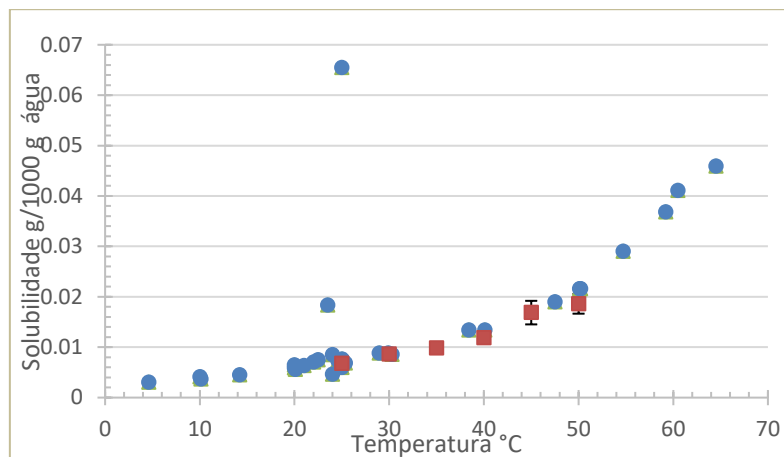


Figura 9: Comparação dos dados experimentais com os dados da literatura²⁰.

Observa-se que os resultados obtidos neste trabalho seguem a tendência esperada em toda a gama de temperaturas sugerindo que o método de medição de solubilidades a partir de membranas de diálise é uma metodologia precisa para a medição de solubilidades na ordem grandeza estudada.

Os dados dos ensaios entre 25 e 40 °C apresentaram coeficiente de variação máximo de 7%. Já os dados a 45 e 50 °C apresentaram coeficientes de variação mais elevados (até 13,9 %). Uma vez que era utilizada a mesma membrana para os ensaios de 25 a 50 °C, poderá ter havido alguma degradação da membrana ao longo do tempo e/ou com o aumento da temperatura. Outro fator a ser considerado, será o aumento da pressão de vapor das substâncias com a temperatura, fazendo com que a sua vaporização seja facilitada durante a colheita das amostras.

Para melhor compreender o processo de dissolução, as propriedades termodinâmicas de solução do bifênolo em água foram calculadas a partir das solubilidades para cada temperatura estudada. De acordo com o trabalho de Krug *et al.*⁷⁵ é possível obter esses parâmetros representando um gráfico de $\ln(x_h)$ em função de $(1/T - 1/T_{hm})$ em que x_h é a solubilidade do composto em frações molares; T é a temperatura do ensaio em K (Kelvin); T_{hm} é a média harmônica das temperaturas experimentais.

Então, foi possível a partir do declive e ordenada na origem da reta calcular a entalpia de solução (ΔH_{sol}) e a energia livre de Gibbs da solução (ΔG_{sol}), respetivamente, a partir das Equações 16 e 17.

$$\Delta H_{sol} = -R \left(\frac{\partial \ln(x_h)}{\partial \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)} \right) \quad (16)$$

$$\Delta G_{sol} = -RT_{hm} \cdot \text{intercepto} \quad (17)$$

A entropia de solução (ΔS_{sol}) pode ser obtida através da Equação 18:

$$\Delta S_{sol} = \frac{\Delta H_{sol} - \Delta G_{sol}}{T_{hm}} \quad (18)$$

Os dados obtidos para as propriedades termodinâmicas de solução do bifenilo em água encontram-se representados na Tabela 6. Para a obtenção da Figura 10 foram tidos em consideração os dados de 25 a 50 °C.

Tabela 6: Propriedades termodinâmicas de solução para bifenilo.

| | |
|------------------------------|-------|
| ΔH_{sol} (kJ/mol) | 33.1 |
| ΔG_{sol} (kJ/mol) | 34.9 |
| ΔS_{sol} (J/(mol K)) | -6.03 |

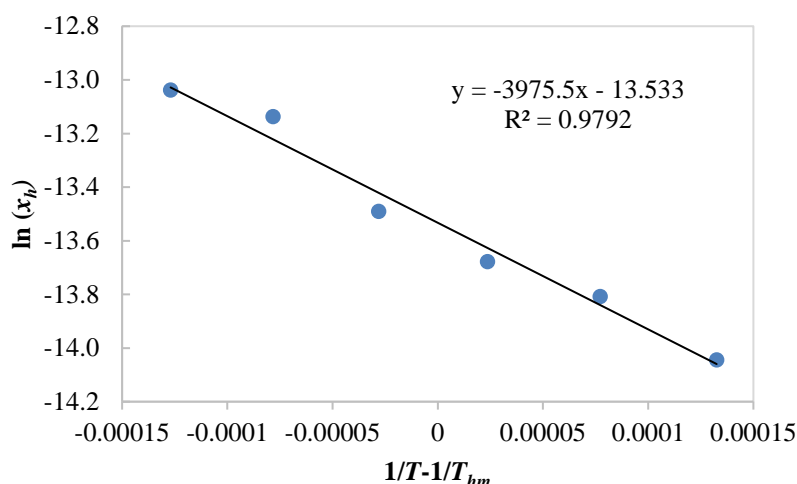


Figura 10: Representação gráfica de $\ln(x_h)$ em função de $(1/T - 1/T_{hm})$ para cálculo das propriedades termodinâmicas de solução para o bifenilo, em que $T_{hm} = 310,42$ K.

Como a solubilidade aumenta com a temperatura, o valor da entalpia de solução é positivo (processo endotérmico). Neste sistema, o valor negativo da entropia de solução parece indicar “dificuldades” no processo de dissolução possivelmente devido a uma maior ordenação das moléculas de solvente. Verifica-se ainda que a contribuição relativa do termo entálpico para a energia livre é muito superior (em percentagem) ao termo entrópico indicando que o factor energético terá maior impacto na variação da solubilidade do bifenilo.

3.3 Medição da solubilidade dos pesticidas em água

Os resultados obtidos para as medições de solubilidade dos pesticidas estão apresentados na Tabela 7. Entre 3 e 6 amostras independentes foram retiradas para obtenção dos resultados. As curvas de calibração utilizadas para as medições por UV/Vis são apresentadas nas Figuras A.2, A.3, A.4, A.5 e A.6. Os dados obtidos nas medições de solubilidade são apresentados na Tabela B.2 (no anexo B).

Tabela 7: Solubilidades experimentais dos pesticidas em água a 25 e 40 °C.

| Substância | Solubilidade a 25 °C (g/1000 g água) | Solubilidade a 40 °C (g/1000 g água) | Nº de amostras |
|-------------------|---|---|-----------------------|
| Carbaril | 0,1327 ± 0,0194 | 0,1514 ± 0,0200 | 6 |
| Difenamida | 0,2411 ± 0,0220 | 0,4433 ± 0,0682 | 3 |
| Diuron | 0,0438 ± 0,0016 | 0,0726 ± 0,0010 | 6 |
| Propacloro | 0,6721 ± 0,0157 | 1,1098 ± 0,0454 | 3 |
| Propanil | 0,1290 ± 0,0084 | 0,2027 ± 0,0122 | 6 |

Os cinco pesticidas avaliados neste trabalho apresentaram aumento de solubilidade com o aumento da temperatura. A solubilidade da difenamida foi a que apresentou maior variação com a temperatura (84%), enquanto a do carbaril foi de apenas 14 %.

Como enunciado no capítulo 2, os dados existentes na literatura para estes compostos são escassos. Para o carbaril existem dados disponíveis entre 5 e 45 °C de Huerta-Diaz e Rodriguez (1992)²¹: 0,1048 g/L a 25 °C e 0,1809 g/L a 40 °C. Embora a ordem de grandeza seja semelhante, seria importante fazer medições numa gama mais alargada de temperatura para efetuar uma comparação mais extensa.

Para a difenamida e para o diuron existem dados a 25 °C, disponíveis no livro de Yalkowsky *et al.* (2010)²⁰. Em ambos os casos os valores são próximos dos valores obtidos neste trabalho. Para a difenamida foram apresentados os valores 0,2399 g/L e 0,2600 g/L e, no caso do diuron, 0,0400 g/L e 0,0420 g/L.

Para o propacloro e o propanil não existem dados a 25 e 40 °C. O livro de Yalkowsky *et al.* (2010)²⁰ apenas disponibiliza dados a 20 °C: 0,7000 g/L e 0,1300 g/L para propacloro e propanil, respetivamente, valores em tudo semelhantes aos encontrados neste trabalho a 25 °C.

Os dados experimentais obtidos para o diuron, o propanil e o propacloro apresentam concordância com a literatura e coeficientes de variação bastante satisfatórios entre 1,4 e 6,5 %. Já os dados obtidos para o carbaril e a difenamida apresentam coeficientes de variação mais elevados, entre 9,1 e 14,6 %. Para estes últimos sistemas será aconselhável, como trabalho futuro, efetuar um maior número de ensaios. Será

necessário proceder do mesmo modo com o propacloro devido, neste caso, ao facto de terem sido realizados apenas 3 ensaios independentes.

Capítulo 4

Metodologias para favorecer a solubilidade

4.1 Solventes orgânicos

4.1.1 Metodologia experimental

4.1.1.1 Substâncias

O ácido *trans*-cinâmico foi fornecido pela empresa Thermo Fisher (pureza $\geq 99\%$, CAS 140-10-3). Metanol, etanol e água ultrapura foram os mesmos descritos na Secção 3.1.1. Todos os compostos foram utilizados tal como recebidos dos seus fornecedores, não sofrendo qualquer processo de purificação adicional

4.1.1.2 Determinação da solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em solventes puros e mistos

Os ensaios de solubilidade foram realizados utilizando o método analítico isotérmico do frasco agitado. As soluções saturadas foram preparadas misturando-se uma pequena quantidade em excesso do soluto sólido, com cerca de 50 a 80 cm³ de solvente. Para os ensaios de solubilidade em solventes mistos compostos por água e um álcool (metanol ou etanol) foram preparadas soluções com diferentes frações molares de álcool em base sem soluto (0,2; 0,4; 0,6 e 0,8). Com a finalidade de se atingir o equilíbrio, agitou-se continuamente a solução durante 30 horas em banho de circulação de água (Lauda Instruments, modelo E20, Ecoline 025), protegida da luz com folha de alumínio, deixando-a, depois, em repouso por pelo menos 12 horas dentro do banho, até que a solução sobrenadante fique límpida. Neste processo a temperatura de 298,15 K foi monitorizada com sondas de platina (Pt-104, Pico-Technology) colocadas em contato

direto com as soluções. Este sistema foi previamente calibrado sendo possível garantir que a temperatura da solução estava dentro de $\pm 0,1$ K.

As amostras de 5 cm^3 do líquido saturado foram recolhidas utilizando seringas de plástico com filtros ($0,45 \text{ }\mu\text{m}$), previamente aquecidos, evitando precipitações por abaixamento da temperatura. Dada a ordem de grandeza estimada das solubilidades, escolheu-se o método gravimétrico para as análises quantitativas. As amostras foram colocadas em recipientes de vidro previamente pesados ($\pm 0,1 \text{ mg}$) e a massa de solução foi aferida através da diferença entre as massas do frasco de vidro vazio e com solução.

Por fim, todo o solvente foi evaporado e os cristais foram secos na estufa a $343,15 \text{ K}$ por 3 dias e arrefecidos num exsiccador com sílica gel por 1 dia, antes de serem pesados. Os frascos foram mantidos na estufa e semanalmente arrefecidos no exsiccador e pesados, até que a massa fosse aproximadamente constante, ou seja, até que todo o solvente fosse retirado. A diferença entre as massas do frasco vazio e do frasco com o resíduo seco indica a quantidade de ácido *trans*-cinâmico existente na solução. A solubilidade (em gramas de soluto por g de solvente) pode ser obtida através da razão entre a massa seca e a massa de solvente que existia na solução.

No caso da medição da solubilidade em água, foi também aplicado o método de análise por espectrofotometria UV-Vis. Para isso, construiu-se uma curva de calibração, a partir de uma solução mãe com concentração de 100 mg/L de ácido cinâmico em etanol.

As curvas foram construídas em triplicado, com diluições (em etanol 99,9 %) a partir da solução mãe cobrindo a gama de $1\text{-}16 \text{ mg/L}$. As análises de todas as concentrações foram realizadas em cuvets de quartzo usando o espectrofotómetro UV/Vis, modelo T70 (PG Instruments), no comprimento de onda de 273 nm .

4.1.2 Resultados e discussão

4.1.2.1 Determinação da solubilidade do ácido trans-cinâmico em solventes puros (etanol e metanol) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Após 40 dias na estufa, calculou-se o valor de solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em etanol e metanol a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e os valores, comparados com os dados da literatura, estão representados na Tabela 8. O ensaio foi realizado em triplicado.

Tabela 8: Resultados de solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em álcoois a 25 °C, comparados com dados da literatura.

| Referência | Solubilidade g t-CA/100g | Solubilidade g t-CA/100g |
|--|--------------------------|--------------------------|
| | metanol | etanol |
| Bradley <i>et al.</i> (2009) ⁷² | 33,67 | 22,41 |
| Li <i>et al.</i> (2016) ³⁴ | 31,7 | 25,4 |
| Este trabalho | 33,64 ± 0.28 | 25,16 ± 0.81 |

Os valores apresentados na literatura^{34,72} foram obtidos aplicando metodologias semelhantes à utilizada neste trabalho, com pequenas diferenças na montagem experimental, utilizando também o método gravimétrico para análise da composição química da solução saturada. Verifica-se uma concordância muito satisfatória entre os resultados obtidos neste trabalho e os da literatura.

4.1.2.3 Determinação da solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em água a 25 °C

A solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em água a 25 °C foi determinada pelo método do frasco agitado utilizando dois tipos de análises da solução saturada (gravimetria e UV/Vis). A curva de calibração utilizada para as medições por UV/Vis é apresentada na Figura A.7. Foram retiradas oito amostras para análise por gravimetria e outras oito por UV/Vis, a partir de quatro soluções saturadas independentes.

A comparação dos resultados obtidos com os dados da literatura é realizada na Tabela 9. Como forma de comparação dos diferentes métodos, a solubilidade do ácido *trans*-cinâmico foi medida utilizando a mesma metodologia descrita no Capítulo 3, com membranas de diálise. A curva de calibração para esse composto está representada pela Figura A.8. O resultado encontrado foi uma solubilidade de 0,493 g/1000 g água ± 0,016; muito próxima da solubilidade medida por UV/Vis utilizando o método do frasco agitado.

Tabela 9: Determinação das solubilidades do ácido *trans*-cinâmico em água a 25 °C para diferentes autores.

| Referência | Solubilidade em g /1000 g água |
|---|-----------------------------------|
| De Jong (1909) <i>apud</i> Seidell (1919) ⁷⁰ | 0,495 |
| Sidgwkk (1910) <i>apud</i> Seidell (1919) ⁷⁰ | 0,607 |
| Connors e Rosanske (1980) ⁴⁸ | 0,446 |
| Meyer (1911) <i>apud</i> Yalkowsky (2010) ²⁰ | 0,546 |
| Mota <i>et al</i> (2008) ⁷¹ | 0,20* ± 0,01 0,23** ± 0,01 |
| Este trabalho | 0,380* ± 0,010 0,483** ± 0,006 |

*método analítico por gravimetria; **método analítico por UV/Vis.

Como se pode observar na Tabela 9, os dados existentes na literatura são muito dispersos entre si. As medições de solubilidades muito baixas, como a do ácido *trans*-cinâmico em água, requerem técnicas de alta precisão. A medição por gravimetria apresentará menor exatidão, uma vez que a massa de resíduo seco é muito baixa, da ordem de 1.0 a 2.0 mg.

4.1.2.3 Determinação da solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em solventes mistos (álcool + água) a 25 °C

Os valores de solubilidade para o ácido *trans*-cinâmico obtidos em função das frações molares de etanol e metanol (em base sem soluto) a 25 °C estão apresentados na Tabela 10. Cada ponto experimental resulta da média de 4 amostras.

Tabela 10: Determinação das solubilidades do ácido *trans*-cinâmico para diferentes frações de álcoois a 25 °C.

| Fração molar de álcool (em base sem soluto) | g t-CA/ 100g metanol/ água | g t-CA/ 100g etanol/ água |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| 0,200 | 0,32 ± 0,01 | 1,79 ± 0,02 |
| 0,400 | 2,47 ± 0,03 | 11,08 ± 0,04 |
| 0,600 | 10,27 ± 0,05 | 19,96 ± 0,05 |
| 0,800 | 21,60 ± 0,03 | 24,35 ± 0,09 |
| 1,000 | 33,64 ± 0,28 | 25,16 ± 0,81 |

A Figura 11 apresenta os diagramas de fase obtidos para a solubilidade do ácido *trans*-cinâmico nos solventes mistos binários (água + álcool). Foram acrescentados também os dados de solubilidade do composto em solventes puros.

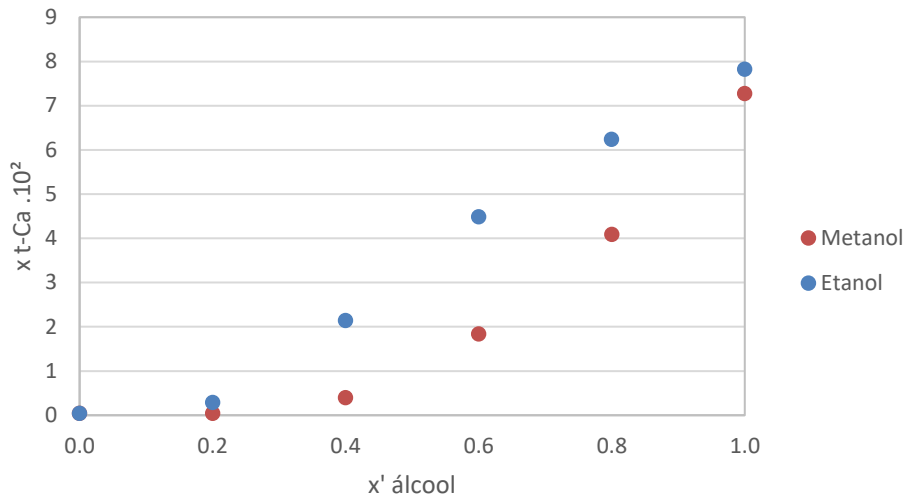


Figura 11: Solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em fração molar x t-Ca em misturas de álcool + água a 25 °C.

No sistema metanol + água a solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em fração molar aumenta 27,5 vezes, a partir de $x'_{\text{metanol}}=0$ até metanol puro, com aumento progressivo da inclinação da curva.

Similarmente, no sistema etanol + água obtém-se um aumento de 162 vezes a partir de $x'_{\text{etanol}}=0$ até etanol puro. A região de x'_{etanol} entre 0,4 e 0,6 apresenta o maior aumento na curva de solubilidade.

A partir dos dados experimentais de solubilidade do composto i , x_i , é possível calcular os coeficientes de atividade do soluto γ_i , considerando a seguinte equação de equilíbrio sólido-líquido:⁴

$$\ln(x_i \gamma_i^L) = \frac{\Delta_{\text{fus}} H}{R} \left(\frac{1}{T_{\text{fus}}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta_{\text{fus}} C_p}{R} \left(\frac{T_{\text{fus}}}{T} - \ln \frac{T_{\text{fus}}}{T} - 1 \right) \quad (19)$$

Em que T é a temperatura (em K), T_{fus} é a temperatura de fusão do composto i , $\Delta_{\text{fus}} H$ é a entalpia de fusão, R é a constante universal dos gases ($R=8.314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) e $\Delta_{\text{fus}} C_p$ é a diferença entre a capacidade calorífica das fases líquida e sólida. Por desconhecimento de $\Delta_{\text{fus}} C_p$ e por ser, em geral, menos relevante, este termo foi

desprezado. Assim, os coeficientes de atividade foram calculados usando os valores de $\Delta_{fus}H = 22214 \text{ J/mol}$ e $T_{fus} = 406,1 \text{ K}$, reportados por Mota *et al.* (2008).⁷⁰

O coeficiente de atividade do ácido *trans*-cinâmico em água é bastante elevado ($\gamma_i = 243$), diminuindo com a adição do álcool, aproximando-se da solubilidade ideal em metanol puro ($\gamma_i = 1,3$) ou etanol puro ($\gamma_i = 1,2$). Na região de composições intermédias de álcool, entre 0,2 e 0,6, o coeficiente de atividade nas soluções contendo água + metanol é bastante superior (entre 60 e 84%) aos valores obtidos no solvente água + etanol. Do ponto de vista estrutural, o ácido *trans*-cinâmico possui uma cadeia apolar longa ligada a um grupo polar ácido e, por essa razão, será capaz de interagir de forma mais favorável com o etanol face ao metanol. É importante ainda referir a relevância de estudar possíveis transições na fase sólida, não consideradas quando se aplica a Equação 19.

4.2 Ciclodextrinas

4.2.1 Metodologia experimental

4.2.1.1 Substâncias

A α -ciclodextrina foi fornecida por Wacker Cavamax (pureza 98%, CAS 10016-20-3). Etanol e água ultrapura foram os mesmos descritos na Secção 3.1.1 e ácido *trans*-cinâmico o mesmo da Secção 4.1.1.1. Todos os compostos foram recebidos de seus fornecedores sem passar por qualquer processo de purificação adicional.

4.2.1.2 Procedimentos experimentais

4.2.1.2.1 Construção do diagrama de fase de solubilidade em α -ciclodextrina

O procedimento experimental aqui aplicado baseou-se no método experimental descrito por Truong (2007).³⁵ O diagrama de fases de solubilidade foi construído dissolvendo quantidades crescentes de α -ciclodextrina (0,8; 2,4; 3,2; 4,8 e 8,0 g) em 80 mL de água ultrapura. Os frascos contendo cada solução foram agitados por 24 horas, a 25 °C e protegidos da luz. Em seguida, foi adicionado um excesso de ácido fenólico (40 mg) em cada frasco e a solução foi agitada novamente por 48 horas nas mesmas condições da agitação anterior e deixada em repouso por 24 horas, a fim de que o sólido precipite.

Amostras de 5 cm³ do líquido saturado foram recolhidas utilizando seringas de plástico com filtros (0,45 µm), previamente aquecidos. As soluções foram diluídas em 50 % etanol e levadas a agitação orbital (agitador IKA, modelo KS 130 basic), a 25 °C, 320 rpm, protegidas da luz, por 30 minutos. Após a agitação as amostras foram diluídas em etanol 99,9 % para que estivessem na gama de absorção entre 0,1 e 1,0; lidas em espectrofotômetro a 273 nm, usando cuvetes de quartzo.

A concentração de ácido cinâmico foi determinada através da curva de calibração em etanol, devido a baixa solubilidade em água do composto estudado. O diagrama de fases de solubilidade foi construído representando a concentração de ácido cinâmico em função da concentração de α -ciclodextrina. Para o cálculo da constante de estabilidade, aplicou-se a Equação 14 (Capítulo 2) utilizando a porção linear do diagrama de fase de solubilidade.

4.2.2 Resultados e discussão

4.2.2.1 Construção do diagrama de fase de solubilidade em α -ciclodextrina

O diagrama de fase de solubilidade para o complexo formado por α -ciclodextrina e ácido *trans*-cinâmico é do tipo B, como pode ser observado comparando as Figuras 5 e 12. O diagrama apresentou aumento na concentração de t-Ca até a concentração 0,30 g/mL de α -ciclodextrina, onde a solubilidade encontrada de 3,503 g/L é 7,4 vezes maior que a solubilidade em água pura, medida por UV/Vis. Truong (2007)³⁵ reportou resultados semelhantes, alcançado o pico de solubilidade em 3,786 g/L de t-Ca na mesma concentração de α -ciclodextrina.

Após atingir o máximo de solubilidade do ácido cinâmico, o gráfico apresentou diminuição da solubilidade com o aumento da concentração de ciclodextrina. Este mesmo tipo de diagrama (tipo B) também foi reportado para outros derivados do ácido cinâmico na literatura⁷⁶.

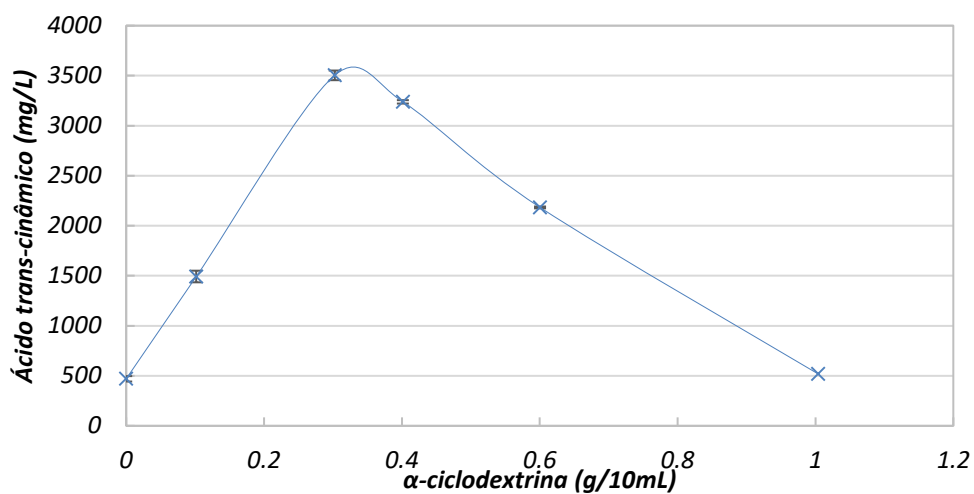


Figura 12: Digrama de fase de solubilidade ácido *trans*-cinâmico e α -ciclodextrina.

A partir do declive e da ordenada na origem da reta (Figura C.1, anexo C), resultante do ajuste linear aos primeiros três pontos experimentais do diagrama de fase de solubilidade do ácido *trans*-cinâmico em α -ciclodextrina, a constante de estabilidade calculada ($K_{1:1}$) foi $600,97 \text{ M}^{-1}$, concordante em ordem de grandeza com a que Truong (2007)³⁵ obteve em seu trabalho de $722,03 \text{ M}^{-1}$.

Estes resultados preliminares são bastante satisfatórios, mas será aconselhável efetuar um maior número de ensaios para completar estes estudos.

Capítulo 5

Conclusões e trabalho futuro

Neste trabalho foram medidas as solubilidades em água do carbaril, difenamida, diuron, propaclor e propanil a 25 e 40 °C. A variante experimental do método do frasco agitado utilizada para realizar as medições mostrou-se precisa e os resultados encontrados foram satisfatórios. Os resultados experimentais apresentam aumento da solubilidade com o aumento da temperatura, tanto para os pesticidas, quanto para o composto modelo utilizado na validação do método, o bifenilo.

Os resultados obtidos para diuron, propanil e propacloro são consistentes com a escassa informação existente na literatura, apresentando coeficientes de variação bastante satisfatórios entre 1,4 e 6,5 %. Para o carbaril e a difenamida, será aconselhável efetuar futuramente um maior número de ensaios, dado que os coeficientes de variação são mais elevados (entre 9,1 e 14,6 %). O mesmo procedimento será levado a cabo para o propacloro devido, neste caso, ao facto de existirem apenas 3 ensaios independentes. Deve aqui registar-se a elevada importância destes resultados, pois para alguns compostos são praticamente os únicos existentes, abrindo a capacidade de estender as medições no nosso laboratório a outros de elevada relevância.

Na segunda parte deste trabalho foi realizada a avaliação de estratégias para o aumento de solubilidade do ácido *trans*-cinâmico. Duas técnicas foram estudadas, a adição de solventes orgânicos e a formação de complexos com α -ciclodextrina. Para ambos os casos a solubilidade aumentou significativamente. Para o estudo com α -ciclodextrina avaliou-se que existe um limite máximo de solubilidade, que foi atingido

quando a concentração de 0,30 g/mL de α -ciclodextrina foi alcançada. Estes resultados preliminares são bastante satisfatórios, mas será aconselhável efetuar um maior número de ensaios para completar este diagrama.

Os resultados encontrados nesse trabalho são importantes para a avaliação e controle de pesticidas no meio ambiente e fornecem uma base de dados mais completa acerca da solubilidade destes compostos em água, que é bastante escassa. Além disso os resultados encontrados para o ácido *trans*-cinâmico são de interesse para as indústrias alimentar e farmacêutica, concedendo informações acerca das propriedades físico-químicas e de equilíbrio de fase desse composto.

Uma vez que as propriedades físicas e químicas dos pesticidas podem ser utilizadas para determinar o seu comportamento no meio ambiente e a influência dessas propriedades na mobilidade e na persistência do contaminante em águas e solo, sugere-se como trabalho futuro, a determinação dos coeficientes de partição ambiental destes compostos, utilizando os dados experimentais obtidos neste trabalho, bem como medições dos coeficientes de partição água/octanol. Além disso outros pesticidas de baixa solubilidade podem ser medidos utilizando o mesmo método, e os seus respectivos coeficientes de partição ambiental calculados.

No estudo de estratégias para aumento da solubilidade, outros solventes orgânicos podem ser testados e outras formas de ciclodextrinas, como a beta e a gama, estudando os seus diagramas de fase de solubilidade.

Referências bibliográficas

1. Gamsjäger, H., Lorimer, J. W., Scharlin, P. & Shaw, D. G. *Glossary of terms related to solubility (IUPAC Recommendations 2008)*. *Pure Appl. Chem.* **80**, (2008).
2. Glomme, A., März, J. & Dressman, J. B. Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities. *J. Pharm. Sci.* **94**, 1–16 (2005).
3. Hefter, G. T. & Tomkins, R. P. T. *Wiley Series in Solution Chemistry: The Experimental Determination of Solubilities*. **6**, (2003).
4. Prasnitz, J. M., Lichtenthaler, R. N. & Gomes de Azevedo, E. *Molecular Thermodynamics of Fluid Phase equilibria*. (1999).
5. Avdeef, A. pH-metric Solubility: Solubility-pH Profiles from Bjerrum Plots. Gibbs Buffer and pKa in the Solid State. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **4**, 165–178 (1998).
6. Avdeef, A. & Berger, C. M. pH-metric solubility.: 3. Dissolution titration template method for solubility determination. *Eur. J. Pharm. Sci.* **14**, 281–291 (2001).
7. Murdande, S. B., Pikal, M. J., Shanker, R. M. & Bogner, R. H. Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: Challenges in measurement. *Pharm. Dev. Technol.* **16**, 187–200 (2011).
8. Kerns, E. H. & Di, L. in *Drug-like Prop.* 313–324 (2008).
9. Higuchi, T. & Connors, K. A. Phase-solubility technique. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **4**, 117–212 (1965).
10. Etzweiler, F., Senn, E. & Schmidt, W. H. Method for measuring aqueous solubilities of organic compounds. *Anal. Chem.* **67**, 655–658 (1995).

11. Apley, M. Determination of thermodynamic solubility of active pharmaceutical ingredients for veterinary species: A new USP general chapter. *Pharmaceutical Forum* **41**, 1–7 (2015).
12. Baka, E., Comer, J. E. A. & Takács-Novák, K. Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **46**, 335–341 (2008).
13. Andersson, J. T. & Schra, W. A Method for Measuring 1-Octanol - Water Partition Coefficients. *Anal. Chem.* **71**, 3610–3614 (2000).
14. Andersson, J. A. N. T. & Schra, W. Fast and Direct Method for Measuring 1-Octanol \pm Water Partition Coefficient Examples for Six Local Anesthetics. **90**, 1948–1954 (2001).
15. Boudouh, I., Djemai, I., González, J. A. & Barkat, D. Solid-liquid equilibria of biphenyl binary systems. *J. Mol. Liq.* **216**, 764–770 (2016).
16. Mackay, D., Shiu, W.-Y., Ma, K.-C. & Lee, S. C. *Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*. **II**, (2006).
17. Boehncke, A., Koennecker, G., Mangelsdorf, I. & Wibbertmann, A. Concise International Chemical Assessment Document 6: Biphenyl. 1–23 (1999).
18. Blanco-Moreno, R., Sáez, L. P., Luque-Almagro, V. M., Roldán, M. D. & Moreno-Vivián, C. Isolation of bacterial strains able to degrade biphenyl, diphenyl ether and the heat transfer fluid used in thermo-solar plants. *N. Biotechnol.* **35**, 35–41 (2017).
19. Rashid, A., Vakurov, A., Mohamadi, S., Sanver, D. & Nelson, A. Substituents modulate biphenyl penetration into lipid membranes. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 1–41 (2017).
20. Yalkowsky, S. H., He, Y. & Jain, P. *Handbook of Aqueous Solubility Data*. (2010).
21. Huerta-Diaz, M. A. & Rodriguez, S. Solubility measurements and determination of Setschenow constants for the pesticide carbaryl in seawater and other electrolyte solutions. *Can. J. Chem.* **70**, 2864–2868 (1992).
22. Mackay, D., Shiu, W. Y., Ma, K. & Lee, S. C. *Handbook of Physical-Chemical*

Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. IV, (2006).

23. Tsogas, G. Z., Giokas, D. L., Nikolakopoulos, P. G., Vlessidis, A. G. & Evmiridis, N. P. Determination of the pesticide carbaryl and its photodegradation kinetics in natural waters by flow injection-direct chemiluminescence detection. *Anal. Chim. Acta* **573-574**, 354–359 (2006).
24. Beingham, S. W. & SHAVER, R. L. Diphenamid Removal from Aquatic Water Plants. *Pestic. Biochem. Physiology* **7**, 8–15 (1977).
25. Sousa, K. M. *et al.* Partitioning of diuron in a novel aqueous two-phase system based on polyols and tetrahydrofuran. *Fluid Phase Equilib.* **429**, 325–330 (2016).
26. Ciou, J. L. & Su, C. S. Measurement of solid solubilities of diuron in supercritical carbon dioxide and analysis of recrystallization by using the rapid expansion of supercritical solutions process. *J. Supercrit. Fluids* **107**, 753–759 (2016).
27. Khongthon, W., Jovanovic, G., Yokochi, A., Sangvanich, P. & Pavarajarn, V. Degradation of diuron via an electrochemical advanced oxidation process in a microscale-based reactor. *Chem. Eng. J.* **292**, 298–307 (2016).
28. Gençten, M. & Ozcan, A. A detailed investigation on electro-Fenton treatment of propachlor: Mineralization kinetic and degradation intermediates. *Chemosphere* **136**, 167–173 (2015).
29. Liu, C. S., Shih, K., Sun, C. X. & Wang, F. Oxidative degradation of propachlor by ferrous and copper ion activated persulfate. *Sci. Total Environ.* **416**, 507–512 (2012).
30. Hou, Y. *et al.* Community structure of a propanil-degrading consortium and the metabolic pathway of *Microbacterium* sp. strain T4-7. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* **105**, 80–89 (2015).
31. González Sánchez, O. M. *et al.* Detoxification of the herbicide propanil by means of Fenton process and TiO₂-photocatalysis. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **291**, 34–43 (2014).
32. Yen, G. C. *et al.* A comparative study on the effectiveness of cis- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung

- adenocarcinoma cells. *Eur. J. Pharm. Sci.* **44**, 281–287 (2011).
33. Chen, Y. P., Chen, Y. M. & Tang, M. Solubilities of cinnamic acid, phenoxyacetic acid and 4-methoxyphenylacetic acid in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilib.* **275**, 33–38 (2009).
 34. Li, J., Zeng, Z., Sun, L., Xue, W. & Wang, H. Solid – Liquid Phase Equilibrium of trans -Cinnamic Acid in Several Alcohols : Measurements and Thermodynamic Modeling. (2016).
 35. Truong, T. Effect of cinnamic acid-cyclodextrin inclusion complexes on populations of Escherichia coli O157:H7 and Salmonella enterica in fruit juices. (2007).
 36. Wang, H. *et al.* Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of trans -Cinnamic acid: Formulation Development and Pharmacodynamic Evaluation in Alloxan-induced Type 2 Diabetic Rat Model. **93**, 82–93 (2015).
 37. Pápay, Z. E. *et al.* Comparative evaluation of the effect of cyclodextrins and pH on aqueous solubility of apigenin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **117**, 210–6 (2016).
 38. Uekama, K., Hirayama, F., Esaki, K. & Inoue, M. Inclusion Complexes of Cyclodextrins with Cinnamic Acid Derivatives: Dissolution and Thermal Behavior. **27**, 76–79 (1979).
 39. Loftsson, T., Hreinsdóttir, D. & Másson, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *Int. J. Pharm.* **302**, 18–28 (2005).
 40. de Lara, L. S., Voltatoni, T., Rodrigues, M. C., Miranda, C. R. & Brochsztain, S. Potential applications of cyclodextrins in enhanced oil recovery. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **469**, 42–50 (2015).
 41. Radu, C.-D., Parteni, O. & Ochiuz, L. Applications of cyclodextrins in medical textiles - review. *J. Control. Release* **224**, 146–157 (2016).
 42. Pinho, E., Grootveld, M., Soares, G. & Henriques, M. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr. Polym.* **101**, 121–135 (2014).
 43. Kfoury, M., Auezova, L., Greige-Gerges, H. & Fourmentin, S. Promising

- applications of cyclodextrins in food: Improvement of essential oils retention, controlled release and antiradical activity. *Carbohydr. Polym.* **131**, 264–272 (2015).
44. Loftsson, T. & Brewster, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Drug solubilisation and stabilization. *J. Pharm. Sci.* **85**, 1017–1025 (1996).
 45. Saokham, P., Sá Couto, A., Ryzhakov, A. & Loftsson, T. The self-assemble of natural cyclodextrins in aqueous solutions: Application of miniature permeation studies for critical aggregation concentration (cac) determinations. *Int. J. Pharm.* **505**, 187–193 (2016).
 46. Saokham, P. & Loftsson, T. γ -Cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* **516**, 278–292 (2017).
 47. Tommasini, S. *et al.* Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with β -cyclodextrin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **35**, 379–387 (2004).
 48. Connors, K. A. & Rosanske, T. trans-Cinnamic Acid- α -Cyclodextrin System as Studied by Solubility, Spectral and Potentiometric Techniques. *J. Pharm. Sci.* **69**, 173–179 (1980).
 49. Felton, A. L. *Remington Essentials of Pharmaceutics. Pharm. Press I*, (2013).
 50. Martínez-Alonso, A., Losada-Barreiro, S. & Bravo-Díaz, C. Encapsulation and solubilization of the antioxidants gallic acid and ethyl, propyl and butyl gallate with β -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* **210**, 143–150 (2014).
 51. Andrews, L. J. & Keefer, R. M. Cation Complexes of Compounds Containing Carbon-Carbon Double Bonds. IV. The Argentation of Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3644–3647 (1949).
 52. Bohon, R. L. & Claussen, W. F. The Solubility of Aromatic Hydrocarbons in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1571–1578 (1951).
 53. Wauchope, R. D. & Getzen, F. W. Temperature Dependence of Solubilities in Water and Heats of Fusion of Solid Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Eng. Data* **17**, 38–41 (1972).
 54. Mackay, D. & Leinonen, P. J. Rate of evaporation of low-solubility contaminants

- from water bodies to atmosphere. *Environ. Sci. Technol.* **9**, 1178–1180 (1975).
55. Eganhouse, R. P. & Calder, J. A. The solubility of medium molecular weight aromatic hydrocarbons and the effects of hydrocarbon co-solutes and salinity. *Geochim. Cosmochim. Acta* **40**, 555–561 (1976).
 56. Mackay, D. & Shiu, W. Y. Aqueous solubility of polynuclear aromatic hydrocarbons. *J. Chem. Eng. Data* **22**, 399–402 (1977).
 57. Banerjee, S., Yalkowsky, S. H. & Valvani, C. Water solubility and octanol/water partition coefficients of organics. Limitations of the solubility-partition coefficient correlation. *Environ. Sci. Technol.* **14**, 1227–1229 (1980).
 58. Nango, M. *et al.* Solubility of aromatic hydrocarbons in water and aqueous solutions of sugars. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 104–105 (1980).
 59. Janado, M. & Yano, Y. The nature of the cosolvent effects of sugars on the aqueous solubilities of hydrocarbons. **58**, (1985).
 60. Miller, M. M., Wasik, S. P., Huang, G. L., Shiu, W. Y. & Mackay, D. Relationships between octanol-water partition coefficient and aqueous solubility. *Environ. Sci. & Technol.* **19**, 522–529 (1985).
 61. Akiyoshi, M., Deguchi, T. & Sanemasa, I. The Vapor Saturation Method for Preparing Aqueous Solutions of Solid Aromatic Hydrocarbons. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**, 3935–3939 (1987).
 62. Billington, J. W., Huang, G.-L., Szeto, F., Shiu, W. Y. & Mackay, D. Preparation of Aqueous Solutions of Sparingly Soluble Organic Substances: I. Single Component Systems. *Environ. Toxicol. Chem.* **7**, 117 (1988).
 63. David, W. A. L., Metcalf, R. L. & Winton, M. The Systemic Insecticidal Properties of Certain Carbamates. *J. Econ. Entomol.* **53**, 1021–1025 (1960).
 64. Bailey, G. W. & White, L. Herbicides: a compilation of their physical, chemical, and biological properties. *Residue Rev.* **10**, 97–120 (1965).
 65. Hurlef, K. B. & Freed, V. H. Effect of electrolytes on the solubility of some 1,3,5-triazines and substituted ureas and their adsorption on soil. *Weed Res.* **12**, 1–10 (1972).

66. Nkedl-klzza, P., Brusseau, M. L., Suresh, P. & Hornsby, A. G. Nonequilibrium Sorption during Displacement of Hydrophobic Organic Chemicals and ⁴⁵Ca through Soil Columns with Aqueous and Mixed Solvents. *Environ. Sci. Technol.* **23**, 814–820 (1989).
67. Furer, R. & Geiger, M. A Simple Method of Determining the Aqueous Solubility of Organic Substances. **8**, 337–344 (1977).
68. Bowman, B. T. & Sans, W. W. Effect of temperature on the water solubility of insecticides. *J. Environ. Sci. Heal. Part B* **20**, 625–631 (1985).
69. Seiber, J. *Paper-Overview of the Problem of Pesticides in Ground Water: Factors which Influence Fate Processes.* (1991).
70. Seidell, A. Solubilities of inorganic and organic compounds: a compilation of quantitative solubility data from the periodical literature. 913 (1919).
71. Mota, F. L., Queimada, A. J., Pinho, S. P. & Macedo, E. A. Aqueous Solubility of Some Natural Phenolic Compounds. *Ind. Eng. Chem. Res.* **47**, 5182–5189 (2008).
72. Bradley, J. C. *et al. Solubilities of Organic Compounds in Organic Solvents.* (2009).
73. Connors, K. A. & Rosanske, T. W. trans-Cinnamic Acid- α -Cyclodextrin System as Studied by Solubility, Spectral and Potentiometric Techniques. *J. Pharm. Sci.* **69**, 173–179 (1980).
74. Liu, B. *et al.* Interaction of cinnamic acid derivatives with β -cyclodextrin in water: Experimental and molecular modeling studies. *Food Chem.* **194**, 1156–1163 (2016).
75. Krug, R. R., Hunter, W. G. & Grleger, R. A. Enthalpy-Entropy Compensation. 2. Separation of the Chemical from the Statistical Effect. *J. Phys. Chem.* **80**, 2341–2351 (1976).
76. Uekama, K., Hirayama, F., Esaki, K. & Inoue, M. Inclusion Complex of Cyclodextrins with Cinnamic Acid Derivates: Dissolution and Thermal Behavior. *Chem.Pharm.Bull.* **27**, 76–79 (1979).

Anexos

Anexo A: Curvas de calibração

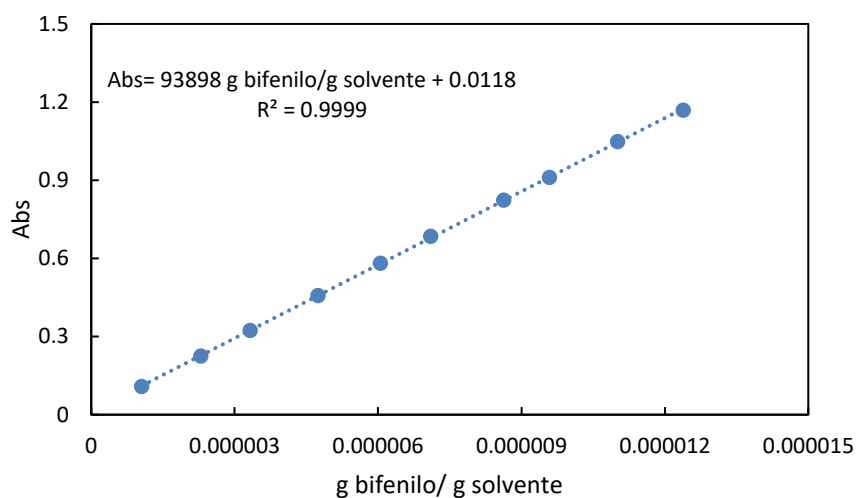


Figura A.1: Curva de calibração bifênolo em solvente misto metanol/água (65% metanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

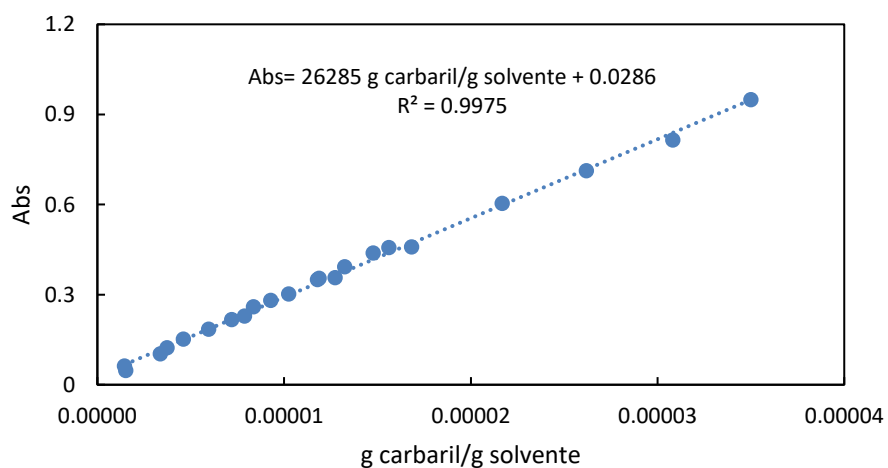


Figura A.2: Curva de calibração carbaril em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

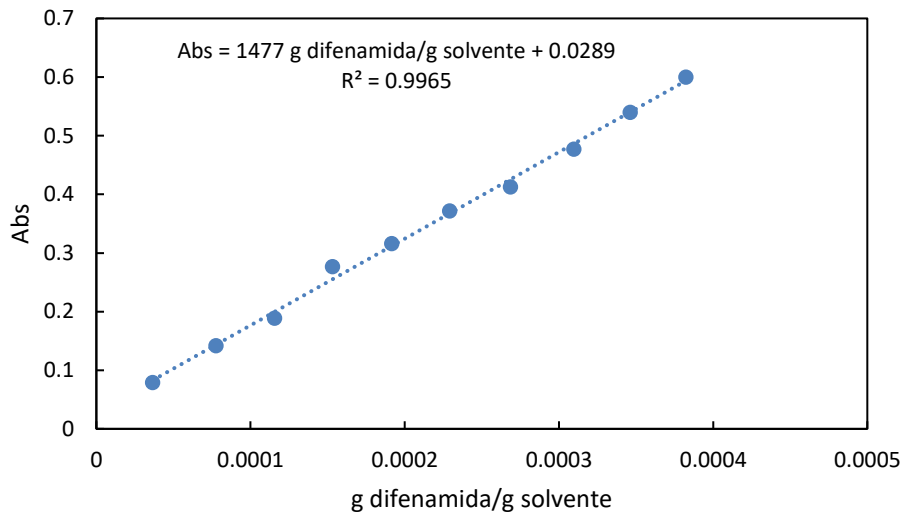


Figura A.3 Curva de calibração difenamida etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

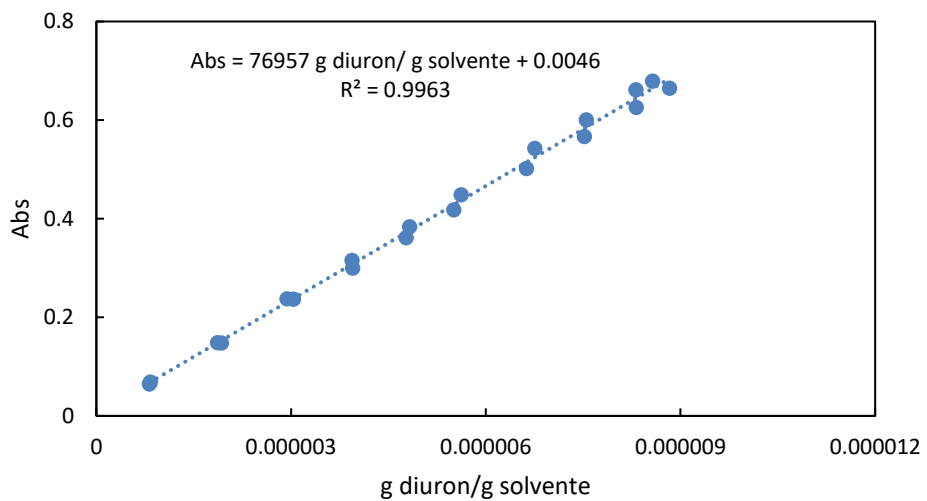


Figura A.4: Curva de calibração diuron metanol/água (65% metanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

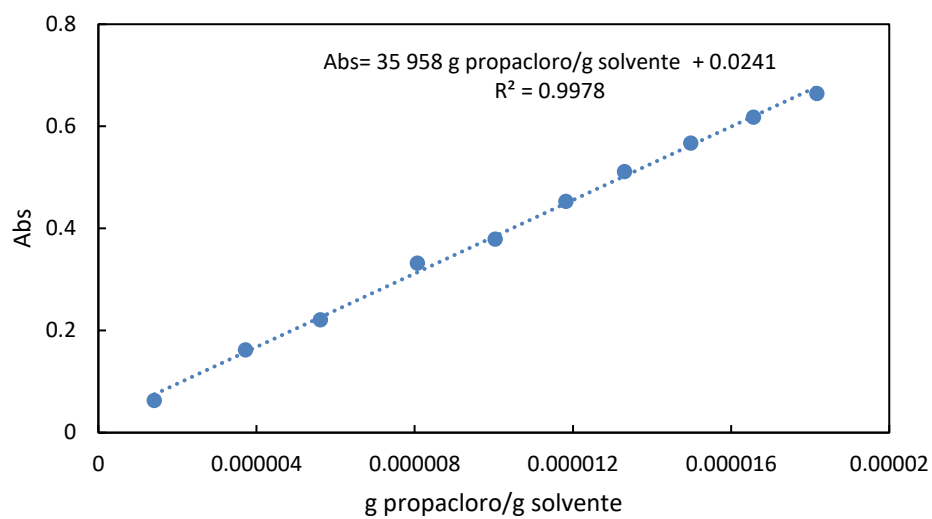


Figura A.5: Curva de calibração propachloro etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

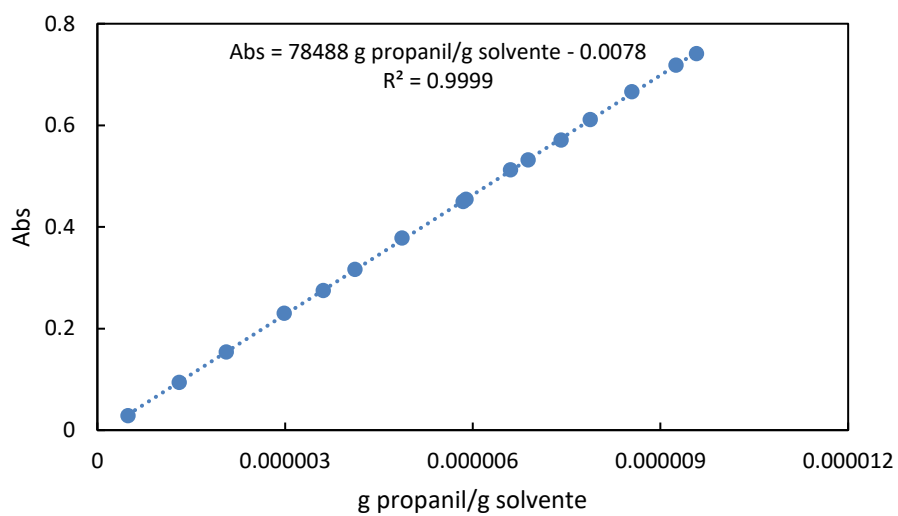


Figura A.6: Curva de calibração propanil em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

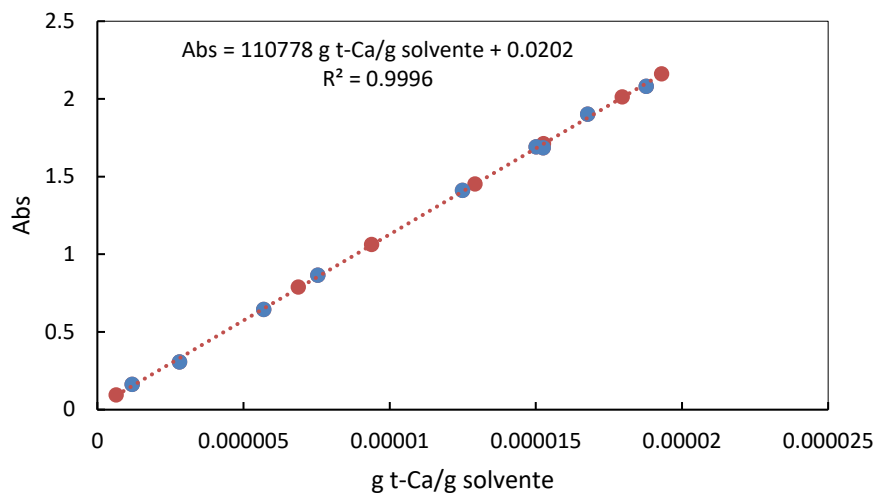


Figura A.7: Curva de calibração do ácido *trans*-cinâmico etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método do frasco agitado.

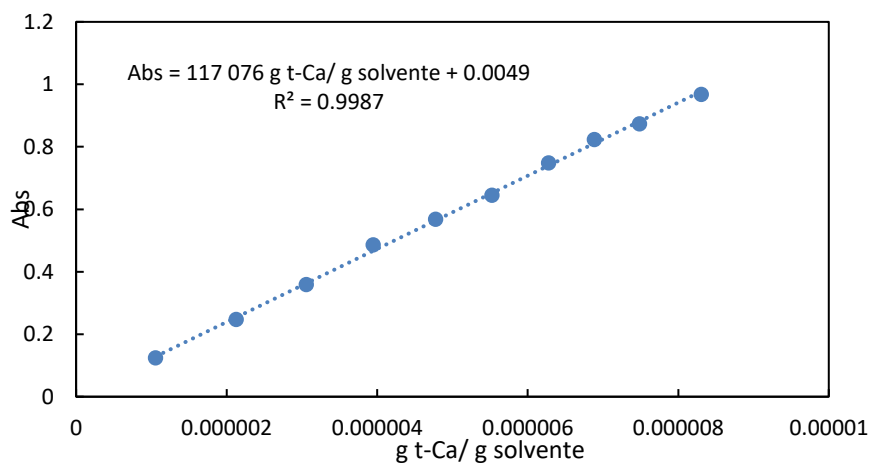


Figura A.8: Curva de calibração ácido *trans*-cinâmico em etanol/água (65% etanol em base sem soluto). Método das membranas de diálise.

Anexo B: Dados de solubilidade

Tabela B.1: Solubilidade (g/1000 g água) do bifenilo em diferentes temperaturas, medidas neste trabalho.

| | 25 °C | 30 °C | 35 °C | 40 °C | 45 °C | 50 °C |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 0,00663 | 0,00827 | 0,00984 | 0,01172 | 0,02076 | 0,02134 |
| | 0,00743 | 0,00854 | 0,00890 | 0,01200 | 0,02012 | 0,01756 |
| | 0,00641 | 0,00826 | 0,00958 | 0,01171 | 0,01448 | 0,01996 |
| | 0,00712 | 0,00923 | 0,00877 | 0,01178 | 0,01507 | 0,01574 |
| | 0,00670 | 0,00891 | 0,00926 | 0,01176 | 0,01383 | 0,01726 |
| | 0,00630 | 0,00913 | 0,01054 | 0,01011 | 0,01497 | 0,01711 |
| | 0,00707 | 0,00875 | 0,00942 | 0,01158 | 0,01713 | 0,01595 |
| | 0,00773 | 0,00843 | 0,01057 | 0,01220 | 0,01587 | 0,01993 |
| | 0,00651 | 0,00809 | 0,01070 | 0,01309 | 0,01753 | 0,01905 |
| | 0,00612 | 0,00803 | 0,01012 | 0,01217 | 0,01498 | 0,02022 |
| | 0,00624 | 0,00895 | 0,01039 | 0,01239 | 0,01889 | 0,02065 |
| | 0,00705 | 0,00812 | | 0,01162 | 0,01870 | |
| | 0,00727 | 0,00881 | | | | |
| | 0,00693 | 0,00916 | | | | |
| | 0,00679 | | | | | |
| Média | 0,00681 | 0,00862 | 0,00983 | 0,01184 | 0,01686 | 0,01862 |
| Desvio-padrão | 0,0005 | 0,0004 | 0,0007 | 0,0007 | 0,0023 | 0,0020 |
| Coefficiente de variação | 6,6 | 4,9 | 7,0 | 5,9 | 13,9 | 10,5 |

Tabela B.2: Solubilidade (g/1000 g água) dos pesticidas a 20 e 40 °C, medidas neste trabalho.

| | Diuron | | Propaclaro | | Difenamida | |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|
| | 25 °C | 40 °C | 25 °C | 40 °C | 25 °C | 40 °C |
| | 0,04281 | 0,07264 | 0,66278 | 1,07772 | 0,23081 | 0,37111 |
| | 0,04219 | 0,07349 | 0,69021 | 1,14192 | 0,22604 | 0,45204 |
| | 0,04625 | 0,07232 | 0,66322 | | 0,26638 | 0,50669 |
| | 0,04225 | 0,07266 | | | | |
| | 0,04416 | 0,07094 | | | | |
| | 0,04498 | 0,07378 | | | | |
| Média | 0,04377 | 0,07264 | 0,67207 | 1,10982 | 0,24107 | 0,44328 |
| Desvio-padrão | 0,00164 | 0,00100 | 0,01571 | 0,04540 | 0,02204 | 0,06821 |
| Coefficiente de variação | 3,8 | 1,4 | 2,3 | 10,2 | 9,1 | 15,4 |

Tabela B.2: continuação.

| | Propanil | | Carbaril | |
|---------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| | 25 °C | 40 °C | 25 °C | 40 °C |
| | 0,13650 | 0,20524 | 0,11939 | 0,15254 |
| | 0,12238 | 0,18541 | 0,12992 | 0,14546 |
| | 0,13682 | 0,20730 | 0,11743 | 0,13048 |
| | 0,13626 | 0,21199 | 0,11654 | 0,13222 |
| | 0,11854 | 0,19033 | 0,15070 | 0,16546 |
| | 0,12338 | 0,21596 | 0,16249 | 0,18231 |
| Média | 0,12898 | 0,20271 | 0,13275 | 0,15141 |
| Desvio-padrão | 0,00842 | 0,01218 | 0,01945 | 0,01998 |
| Coefficiente de variação | 6,5 | 6,0 | 14,6 | 13,2 |

Anexo C: Diagrama de fase de solubilidade

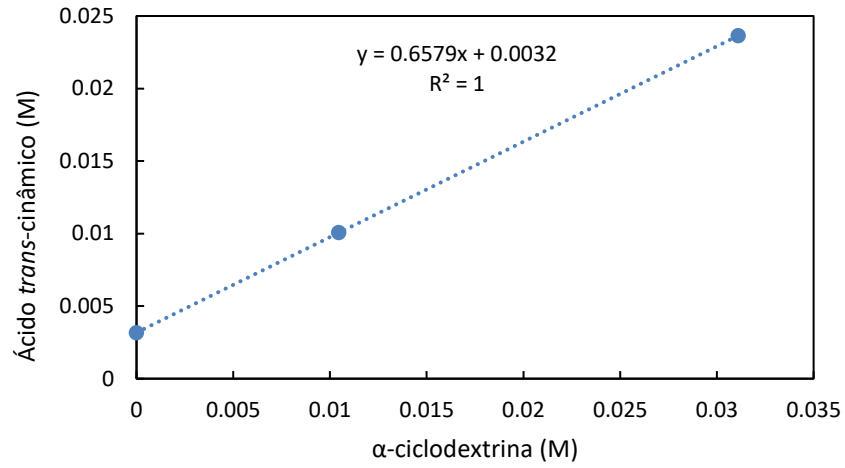


Figura C.1: Porção linear do diagrama de fase de solubilidade do ácido trans-cinâmico em α-ciclodextrina.