TESIS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
2025
111

Fernando José Bergua Peña

Disolventes Eutécticos Hidrofóbicos: Caracterización y Aplicación

http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis

Director/es
Lafuente Dios, Carlos Enrique
Artal Lerín, Manuela

ISSN 2254-7606

Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Universidad Zaragoza
1542

Tesis Doctoral

DISOLVENTES EUTÉCTICOS HIDROFÓBICOS: CARACTERIZACIÓN Y APLICACIÓN

Autor

Fernando José Bergua Peña

Director/es

Lafuente Dios, Carlos Enrique
Artal Lerín, Manuela

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Química Física

2023

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguan http://zaguan.unizar.es

TESIS DOCTORAL

DISOLVENTES EUTÉCTICOS HIDROFÓBICOS: CARACTERIZACIÓN Y APLICACIÓN

HYDROPHOBIC EUTECTIC SOLVENTS: CHARACTERIZATION AND APPLICATION

Autor

Fernando Bergua Peña

Director/es

Carlos Lafuente Dios
Manuela Artal Lerín

Universidad de Zaragoza

Departamento de Química Física

2022

INFORME DE LOS DIRECTORES

Carlos Lafuente Dios, Catedrático de Universidad, y Manuela Artal Lerín, Profesora Titular de Universidad, ambos miembros de la Universidad de Zaragoza, **INFORMAN:**

Que el trabajo descrito en la Memoria "*Disolventes eutécticos hidrofóbicos: Caracterización y aplicación*", presentada por D. Fernando Bergua Peña para optar al grado de Doctor en el Programa de Doctorado en Química Física de la Universidad de Zaragoza ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Asimismo, el Doctorando realizó, una estancia de 5 meses de duración en la University of East Anglia (Norwich), por lo que cumple con los requisitos establecidos para optar a la Mención Internacional en el Título de Doctor.

El trabajo realizado por el Doctorando durante estos años puede considerarse ampliamente satisfactorio, habiendo dado lugar, hasta el momento, a tres artículos de investigación originales en revistas indexadas en el Journal Citation Reports (i.f.:16.7; 6.6, 6.6). Además, todavía quedan resultados pendientes de publicar que darán lugar, sin duda, a dos o tres publicaciones de similar índice de impacto a las anteriores. De este modo, podemos afirmar, sin duda alguna, que la Tesis tiene originalidad y calidad, más que suficientes, para ser presentada.

Por todo ello, consideramos que la Tesis reúne todos los requisitos propios de una Tesis Doctoral en Química Física y presentamos este informe para que se inicie su tramitación por parte de la Comisión Académica del Programa de Doctorado.

En Zaragoza, a 20 de Diciembre de 2022

Fdo:

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN 3

1.1. Química Verde 3
1.2. Disolventes 5
1.2.1. Disolventes tradicionales 5
1.2.2. Disolventes verdes 6
1.2.2.1. Fluidos supercríticos 7
1.2.2.2. Líquidos iónicos 9
1.2.2.3. Disolventes procedentes de la biomasa 11
1.3. Disolventes Eutécticos Profundos 12
1.3.1. Antecedentes y definición de DES 13
1.3.2. Métodos de preparación de DES 16
1.3.3. Clasificación de DES 18
1.3.4. Propiedades fisicoquímicas 24
1.3.5. Aplicaciones de DES 27

CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 55

2.1. Justificación 55
2.2. Objetivos 57

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA 61

3.1. Materiales 61
3.1.1. Compuestos puros 61
3.1.2. Mezclas 61
3.2. Caracterización termofísica 62
3.2.1. Valoración Karl Fisher 62
3.2.2. Calorímetro diferencial de barrido 63
3.2.3. Analizador de densidad y velocidad de propagación del sonido 66
3.2.4. Refractómetro 67
3.2.5. Tensiómetro 69
3.2.6. Permitividad estática 71
3.2.7. Viscosímetro capilar 73

ÍNDICE

3.3. Caracterización Estructural 75
3.3.1. Resonancia Magnética Nuclear 75
3.3.2. Dinámica Molecular 85
3.4. Evaluación de la capacidad como disolvente 92
3.4.1. Determinación de la solubilidad 92
3.4.2. Determinación de la eficiencia de extracción 94

CAPÍTULO 4. MARCO TEÓRICO 103

4.1. Correlaciones 103
4.1.1. Cálculo de la composición eutéctica 103
4.1.2. Efecto de la temperatura 104
4.1.3. Capacidad calorífica molar 105
4.1.4. Temperatura crítica 106
4.1.5. Tensión superficial 107
4.2. Modelos 107
4.2.1. NRTL 107
4.2.2. PC-SAFT 108

CAPÍTULO 5. CARACTERIZACIÓN TERMOFÍSICA 114

5.1. Clasificación de las mezclas 114
5.2. Equilibrio sólido-líquido (ESL) 116
5.2.1. Bases teóricas 116
5.2.2. Timol:Ácidos carboxílicos 119
5.2.2.1. Diagrama de fases sólid-líquido 119
5.2.2.2. Cálculo del punto eutéctico 122
5.2.2.3. Estudio de la no-idealidad, ¿ES o DES? 124
5.2.3. L-mentol:Ácidos carboxílicos 124
5.2.3.1. Polimorfismo L-mentol 124
5.2.3.2. Diagrama de fases sólido-líquido 126
5.2.3.3. Cálculo del punto eutéctico 131
5.2.3.4. Estudio de la no-idealidad, ¿ES o DES? 133
5.2.4. Timol:L-mentol 133

ÍNDICE

5.2.4.1. Diagrama de fases sólido-líquido 133
5.2.4.2. Cálculo del punto eutéctico 136
5.2.4.3. Estudio de la no-idealidad, ¿ES o DES? 137
5.3. Propiedades termofísicas 137
5.3.1. Densidad 138
5.3.2. Velocidad de propagación del sonido 146
5.3.3. Índice refracción 150
5.3.4. Permitividad estática 156
5.3.5. Capacidad calorífica isóbara 159
5.3.6. Tensión superficial 162
5.3.7. Viscosidad 167

CAPÍTULO 6. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL 190

6.1. Estudio estructural por RMN 190
6.1.1. Caracterización espetroscópica de mezclas eutécticas por RMN 190
6.1.2. Estudios de relajación 210
6.1.2.1. Relajación Nuclear 210
6.1.2.2. Resultados 213
6.1.3. Estudios de difusión 227
6.1.3.1. Coeficientes de difusión de las mezclas estudiadas 229
6.1.3.2. *D vs T*. Investigación mecanismo de difusión ... 232
6.1.4. Estudios NOESY 240
6.2. Dinámica Molecular 244
6.2.1. Optimización simulación 244
6.2.2. Coeficientes de autodifusión 246
6.2.3. Funciones de distribución radial 250
6.2.3.1. Terpeno-ácido 251
6.2.3.2. Timol-L-mentol 254
6.2.3.3. Números de coordinación 255

ÍNDICE

6.2.4. Número de puetes de hidrógeno 257
6.2.4.1. Terpenos-ácidos 258
6.2.4.2. Timol-L-mentol 261
6.2.5. Interacciones no covalentes (NCI) 263
6.2.5.1. Terpeno-ácido 264
6.2.5.2. Timol-L-mentol 272

CAPÍTULO 7. DISOLVENTES EUTÉCTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA 288

7.1. Introducción 288
7.1.1. Eutécticos como disolventes en síntesis 289
7.1.2. Eutécticos como disolventes de APIs 290
7.1.3. Eutécticos con actividad terapéutica 291
7.1.4. Eutécticos como extractantes de APIs en aguas residuales 293
7.2. Compuestos y propiedades 294
7.2.1. Quercetina 295
7.2.2. Nitrofurantoina 295
7.2.3. Tetraciclina 296
7.3. Resultados 297
7.3.1. Estudio de solubilidad 297
7.3.1.1. Quercetina 299
7.3.1.2. Nitrofurantoina 304
7.3.1.3. Tetraciclina 307
7.3.2. Estudio de extracción 311

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES 331

ANEXOS I 340

ANEXOS II

Estructura de la memoria

Esta memoria consta de ocho capítulos y una sección final de anexos. El Capítulo 1 es una introducción que pretende situar al lector en el contexto de la Química Verde, exponiendo la necesidad de sustitución de los disolventes orgánicos. Se presentan las familias de los disolventes verdes más utilizados; fluidos supercríticos, líquidos iónicos y disolventes procedentes de la biomasa. Finalmente se abordan los Disolventes Eutécticos Profundos (DES), tema central de esta Tesis. Se aborda su contexto histórico y definición, sus métodos de preparación, su clasificación, sus propiedades fisicoquímicas y, finalmente, sus aplicaciones más relevantes.

En el Capítulo 2 se exponen la justificación y objetivos de esta Tesis. Se presentan los compuestos timol, L-mentol, ácido octanoico y ácido decanoico como los constituyentes de las mezclas estudiadas en esta Tesis. Se define el objetivo principal de este trabajo: llevar a cabo una caracterización termofísica y estructural de diferentes mezclas eutécticas hidrofóbicas, así como el estudio de su aplicabilidad en la industria farmacéutica.

El Capítulo 3 recoge los principales equipos utilizados a lo largo de esta Tesis. Se presentan en cuatro bloques claramente diferenciados. El primero de ellos recoge todos los equipos utilizados en la caracterización termofísica, así como una descripción de sus fundamentos básicos. Seguidamente se describe el funcionamiento de un equipo de resonancia magnética nuclear, sus fundamentos teóricos y los diferentes programas de pulsos utilizados para cada experimento. En esta misma sección se describen los principios de la dinámica molecular junto con las características de las simulaciones computacionales. Por último, se describen los experimentos para evaluar la capacidad solvente y extractora de las mezclas eutécticas estudiadas.

En el Capítulo 4 se presentan las correlaciones utilizadas a lo largo de la memoria. Se describen una serie de ecuaciones utilizadas en el cálculo de la composición eutéctica, la capacidad calorífica, la temperatura crítica y la tensión superficial. En esta sección también se incluyen las ecuaciones empleadas en el ajuste de las propiedades termofísicas con la temperatura. Por último, se describe el modelo termodinámico NRTL y la ecuación de estado PC-SAFT.

El Capítulo 5 representa el primer capítulo de resultados. En primer lugar, se incluye una pequeña sección que aborda cómo se han clasificado las mezclas estudiadas con el fin de poder llevar a cabo su análisis termofísico. Posteriormente se presentan los diagramas de fase sólido-líquido de cada sistema, permitiendo evaluar su carácter "*deep*". En la siguiente sección se presenta un completo análisis termofísico de cada mezcla. Los resultados de cada propiedad han

sido presentados de manera individual, siendo estas: densidad, velocidad de propagación del sonido, índice de refracción, permitividad estática, capacidad calorífica isóbara, tensión superficial y viscosidad. Estos resultados han permitido analizar el empaquetamiento y organización estructural de cada mezcla.

El Capítulo 6 recoge los resultados obtenidos durante la estancia de investigación en la Universidad de East Anglia. En la primera sección se presenta la caracterización estructural llevada a cabo por Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Se presentan los estudios de relajación, difusión y NOESY que han permitido desarrollar una metodología para diferenciar disolventes eutécticos profundos de mezclas eutécticas. También ha proporcionado información muy valiosa acerca de las heterogeneidades presentes en la mezcla. En la siguiente sección se presentan los resultados computacionales. Estos resultados han permitido analizar estas mezclas desde un punto de vista microscópico. Se han determinado funciones de distribución radial, número de puentes de hidrógeno e interacciones no covalentes (NCIs) para estudiar las interacciones presentes en la mezcla.

El Capítulo 7 es el último capítulo de resultados. En él se incluyen los estudios relativos a la aplicación de estos disolventes en la industria farmacéutica. En este capítulo, primero se expone la problemática de la pobre solubilidad acuosa que presentan la mayoría de los ingredientes activos farmacéuticos (API) y como obliga este hecho a utilizar disolventes orgánicos no ecológicos. Posteriormente, se presenta una pequeña revisión de la aplicación de los DES en este campo. Por otro lado, se presenta la necesidad de nuevas tecnologías en la purificación de aguas, siendo los disolventes eutécticos hidrofóbicos una gran alternativa. Seguidamente se presentan los APIs sometidos a estudio: quercetina, nitrofurantoina y tetraciclina. Finalmente, se presentan los estudios de solubilidad de dichos fármacos en las mezclas estudiadas, así como la capacidad que presentan dichas mezclas para purificar aguas contaminadas con estos APIs.

Los Anexos I recogen toda las tablas y figuras que no se han incluido a lo largo de la memoria pero que son indispensables para el seguimiento de la misma. Por último, los Anexos II incluyen las publicaciones científicas derivadas de los estudios realizados a lo largo de estos cuatro años.



CAPÍTULO 1.
INTRODUCCIÓN

La existencia de la química ha permitido nuestro desarrollo como sociedad, y probablemente, seguirá siendo un pilar fundamental en todos los avances que están por suceder. Gran parte de la química que conocemos hoy en día sucede en estado líquido. Ejemplos de ello podemos encontrar en la naturaleza (reacciones geoquímicas y fisiológicas en plantas y organismos vivos), en la industria (textil, papelera, metalúrgica, química o farmacéutica entre otras), o en el laboratorio de investigación (procesos de síntesis, purificación y análisis) [1]. Este hecho ha originado a lo largo de los años un grave problema debido a las consecuencias derivadas de la acumulación de residuos y del uso arbitrario de disolventes poco respetuosos con el medioambiente.

Nace entonces, auspiciada por la *Environmental Protection Agency* (EPA) de Estados Unidos de América, la Química Verde como un nuevo enfoque para el desarrollo de una industria química sostenible.

1.1. Química Verde

La química verde se define como el "diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas" [2,3]. Su definición y concepto fueron formulados por primera vez por Anastas y Warner en la década de 1990, y a partir de entonces, ha tenido un gran impacto en la sociedad, transcendiendo del laboratorio de investigación a la industria, la educación, el medio ambiente y el público en general. La química verde busca el diseño de nuevos productos y procesos que sean rentables y sostenibles a la vez que inocuos para la salud humana y el medio ambiente. Se caracteriza por una planificación al detalle de la síntesis química y el diseño molecular para reducir al máximo los posibles efectos adversos. Se trata de reducir los peligros en las etapas del ciclo de vida de un compuesto químico de manera que sea económicamente rentable [4]. Si definimos el peligro como la capacidad de causar consecuencias adversas para los seres humanos o el medio ambiente, los riesgos basados en estos peligros pueden surgir de la naturaleza de las materias primas que se utilizan en las transformaciones químicas, en las que se incluyen los disolventes, así como de los productos finales (y subproductos).

A continuación, se presentan los doce principios de la química verde introducidos por Paul Anastas y John Warner en 1998 [3]. En base a ellos, se busca reducir los pasos necesarios en los procesos de síntesis, así como minimizar el consumo de materiales y energía:

1. Prevención. Es mejor prevenir la formación de desechos y residuos que tratarlos una vez formados.

2. Economía atómica. Los métodos de síntesis deben diseñarse con el fin de maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el producto final.

3. Síntesis química menos peligrosa. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deben diseñarse para usar y generar sustancias que presenten poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.

4. Diseño de productos químicos más seguros. Los productos químicos deben diseñarse de manera que mantengan su funcionalidad a la vez que se reduzca su toxicidad.

5. Disolventes y auxiliares más seguros. El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo, disolventes, agentes de separación, etc.) debe evitarse siempre que sea posible. En el caso de utilizarse, han de ser lo más inocuos posibles.

6. Diseño para la eficiencia energética. Deben conocerse y minimizarse los impactos ambientales y económicos de los requisitos energéticos de los procesos químicos. Si es posible, las síntesis deben realizarse a temperatura y presión ambiente.

7. Uso de materias primas renovables. Una materia prima debe ser renovable siempre que sea técnica y económicamente factible.

8. Reducir derivados. La derivatización innecesaria (uso de grupos de bloqueo, protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos) debe minimizarse o evitarse si es posible, ya que tales pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.

9. Catálisis. Se debe potenciar el uso de catalizadores (tan selectivos como sea posible) frente a los reactivos estequiométricos. En muchos casos, la formación de desechos está vinculada al uso tradicional de una cantidad estequiométrica de reactivos.

10. Diseño para la degradación. Los productos químicos deben diseñarse de manera que al final de su función se degraden en productos inocuos y no persistan en el medio ambiente.

11. Desarrollo de tecnologías analíticas para la monitorización en tiempo real. Las metodologías analíticas deben desarrollarse para permitir el seguimiento y control en tiempo real de los procesos, antes de que puedan formarse sustancias peligrosas.

12. Química más segura para la prevención de accidentes. Las sustancias utilizadas en un proceso químico deben elegirse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidos escapes, explosiones e incendios.

Los disolventes son probablemente el área más activa de la investigación en el campo de la química verde [4]. Por un lado, representan la mayoría de la masa desperdiciada en procesos químicos, siendo la mayor parte de los desechos industriales [5]. Por otro, la mayoría de los disolventes utilizados son tóxicos, inflamables y no biodegradables. Su alta volatilidad y solubilidad en el medio ambiente han conducido a la contaminación de distintos ecosistemas, aumentando también el riesgo de los trabajadores que se encuentran expuestos a ellos. Además, la recuperación y reutilización, así como la eliminación de los disolventes del producto final, lleva

asociados procesos de alto coste energético [4]. Por estas razones, la comunidad científica está investigando la posibilidad de eliminar los disolventes en los procesos químicos [6,7], pero en muchos de ellos su presencia es imprescindible. Favorecen la homogeneización de los reactivos, mejorando el contacto entre ellos y su posterior reacción, y permiten también transferir masa y calor en los procesos de separación y purificación de productos. Entonces, la alternativa a la completa eliminación se centra en el desarrollo de nuevos disolventes que puedan ser etiquetados como *disolventes verdes.*

1.2. Disolventes

Un disolvente debe ser líquido a temperaturas y presiones ambientales y, a poder ser, en un amplio rango de estas condiciones. Debe ser económico, reciclable y cuando se elimine, respetuoso con el medio ambiente. Es importante que los disolventes no posean una alta viscosidad que dificulte su flujo y manejo, ni alta volatilidad, inflamabilidad y toxicidad para los seres humanos y el medio ambiente. Además, debe poseer un valor de polaridad adecuado para la aplicación a utilizar ya que esto determinará su poder de solvatación [8].

1.2.1. Disolventes tradicionales

El agua es un disolvente ampliamente utilizado en química ya que posee muchas de las propiedades anteriormente mencionadas, además de no ser tóxico ni inflamable y respetuoso con el medio ambiente. Puede utilizarse a altas presiones y temperaturas, e incluso en condiciones supercríticas. Por otro lado, es el principal medio de reacción de procesos fisiológicos, así como de muchos geoquímicos. Sin embargo, el agua es un disolvente ineficaz para sustancias no polares, para muchos gases permanentes, para la mayoría de los polímeros industriales y para aquellos materiales sólidos que cuentan con altas energías de red [1]. Además, el agua cuenta con cierta reactividad frente a muchos solutos y catalizadores (se desactivan en su presencia) y no se puede utilizar si se requiere que dichos solutos permanezcan inalterados por el propio disolvente durante el proceso. Otro de los inconvenientes que presenta este disolvente es su elevada capacidad calorífica, lo cual dificulta llevar a cabo cambios de temperatura de forma rápida. Por estos motivos, tanto en la industria como en el laboratorio, se han utilizado disolventes alternativos al agua que poseen mejores propiedades energéticas y de solvatación a la hora de disolver un gran número de sustancias.

Los disolventes orgánicos como tolueno, benceno, hexano, diclorometano, acetonitrilo, metanol, etanol y otros, generalmente conocidos como “compuestos orgánicos volátiles” (VOCs), se han utilizado durante mucho tiempo como alternativa al medio acuoso. De hecho, se estima

que en la industria química se producen anualmente alrededor de 20 millones de toneladas métricas de disolventes orgánicos [9]. Las industrias petroquímicas, alimenticia, farmacéutica, cosmética y electrónica son las que mayor uso hacen de estos disolventes, principalmente en procesos de extracción, separación y reacción. Los VOCs son esenciales en muchos de los procesos químicos que habitualmente se llevan a cabo a nivel industrial y a escala de laboratorio, destacando principalmente por su poder de solvatación, ya que cubren todo el espectro de polaridad, existiendo disolventes polares, apolares y dipolares. A pesar de ser altamente efectivos, tienen una serie de graves inconvenientes como son su alta toxicidad e inflamabilidad, su escasa biodegradabilidad, y su procedencia a partir de recursos no renovables (combustibles fósiles) [8]. Su uso excesivo y sus consiguientes emisiones al medio ambiente han generado una gran inquietud acerca de los impactos negativos que han podido causar a largo plazo. Por tanto, la investigación de nuevas prácticas respetuosas con el medio ambiente, amparadas en los principios de la química verde, como la sustitución de estos disolventes por otros menos tóxicos y biodegradables, ha sido el enfoque en muchas industrias que buscan mejorar la sostenibilidad de sus procesos. Esa búsqueda también se ha convertido en una tarea de investigación de gran prioridad para la comunidad científica.

1.2.2. Disolventes verdes

Los disolventes verdes buscan un aumento de la eficacia del proceso, una disminución de los residuos generados o un descenso de los efectos adversos del propio disolvente. Sin embargo, se deben conocer sus propiedades para llevar a cabo un uso correcto de los mismos. Las principales características que debe cumplir un disolvente para ser calificado como verde son:

- La procedencia de sus materias primas debe ser de recursos renovables.
- La obtención o síntesis de estos disolventes debe ser sencilla, económica, libre de residuos y con bajo consumo energético.
- Deben ser fácilmente reciclables.
- Sus propiedades fisicoquímicas deben ser similares a las de los compuestos tradicionales que van a sustituir para no perder eficacia respecto al disolvente que sustituyen.
- Deben ser térmica y electroquímicamente estables.
- Deben ser sostenibles. Es decir, tanto ellos como sus productos de degradación deben ser biodegradables y presentar baja toxicidad, inflamabilidad y volatilidad.
- Deben ser capaces de disolver gran cantidad de compuestos químicos.

Existen una gran cantidad de publicaciones que pretenden cuantificar cómo de verde es un disolvente en función de sus características fisicoquímicas y tóxicas [10,11]. Muchos de estos

artículos presentan guías y herramientas que permiten la selección de disolventes verdes. La guía de Pfizer para químicos en el campo de la medicina proporciona una comparación simple de disolventes comunes, categorizándolos como "preferidos", "utilizables" o "no deseables" [12]. Es una herramienta limitada, aunque proporciona también una guía de sustitución para aquellos disolventes considerados no deseables. Las guías de selección GSK (GlaxoSmithKline) se enfocan en los disolventes orgánicos moleculares [13-15]. Es una herramienta más multifacética que la propuesta por Pfizer, con un desglose detallado de las puntuaciones para las diferentes categorías de EHS (*Environment, Health and Safety*). Posteriormente se publicó la guía de selección de disolventes de Sanofi que incluye muchos más compuestos que las previamente mencionadas, y que proporciona una clasificación clara (recomendado, problemático, peligroso o altamente peligroso) para cada disolvente [16].

Este tipo de guías deben contener información de propiedades termofísicas de los compuestos o mezclas a definir como disolventes alternativos tales como la presión de vapor, densidad, viscosidad, etc. También deben incluir aspectos de seguridad (punto de inflamación, riesgo de explosión, temperatura de autoignición y corrosividad), y de salud (carcinogenicidad, mutagenicidad, absorción cutánea, toxicidad aguda e irritación respiratoria y ocular), así como riesgos de exposición ocupacional prolongada. Por último, deben contener los aspectos ambientales relacionados con la contaminación del agua, el agotamiento del ozono, la bioacumulación, la demanda energética para su destilación y la no degradabilidad [1].

Teniendo en cuenta estas guías el agua es el "disolvente más verde" imaginable, como se menciona en la sección anterior. Se encuentra disponible en la pureza requerida, es barato, se recicla fácilmente, no es tóxico, no es inflamable y no daña el medio ambiente. Sin embargo, la utilización de agua debe evitarse siempre que sea posible, debido al peligro de que el agua contaminada regrese a las fuentes naturales: depósitos subterráneos, ríos y lagos [1]. Aparte del agua, hay pocos disolventes que se consideren verdes. A continuación, se detalla una breve explicación de las características principales de cada una de las familias, así como las ventajes e inconvenientes que presentan desde el punto de vista de la química verde, y algunas de las aplicaciones en las que destacan.

1.2.2.1. FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

Los fluidos supercríticos (SCF) son sustancias que poseen propiedades de fases tanto gaseosas como líquidas. Son similares a los gases en el sentido de que son fluidos compresibles de baja viscosidad y alta difusividad, mientras que exhiben densidades (0,1-1 $g \cdot ml^{-1}$) y poderes de solvatación similares a los líquidos [17]. Como puede apreciarse en la Figura 1.1, el

comportamiento supercrítico solo se alcanza cuando el compuesto se encuentra por encima de su temperatura y presión críticas. Fueron descubiertos en 1822 por el barón Charles Cagniard de la Tour mientras realizaba experimentos con varios fluidos a altas temperaturas y una bala de cañón en un cañón sellado [18].

Una de las principales ventajas de estos fluidos es la facilidad con la que se puede controlar su poder solvente. A medida que aumenta la presión se observa un incremento en la densidad y el poder de solvatación. Por el contrario, un aumento de la temperatura conlleva una reducción de dichas propiedades. Otra de sus ventajas, es que presentan altas tasas de transferencia de masa. Las altas tasas de difusión (un orden de magnitud mayor que la de los líquidos) permiten extracciones más rápidas y efectivas. Por último, su facilidad para ser eliminados y reciclados, permiten la separación del analito con cierta comodidad. Por ejemplo, el CO_2 supercrítico y el N_2O, son gaseosos a temperatura y presión ambiente, por lo que pueden separarse de los analitos por descompresión sin necesidad de etapas de purificación. Estas propiedades hacen que sean una gran alternativa en procesos de extracción y transferencia de calor [18]. Sus principales inconvenientes radican en el alto coste económico de la puesta a punto de los equipos y de la energía necesaria para llegar a condiciones supercríticas [1]. Por otro lado, los compuestos utilizados en condiciones supercríticas presentan un rango de polaridad discreto, lo que limita su aplicación.

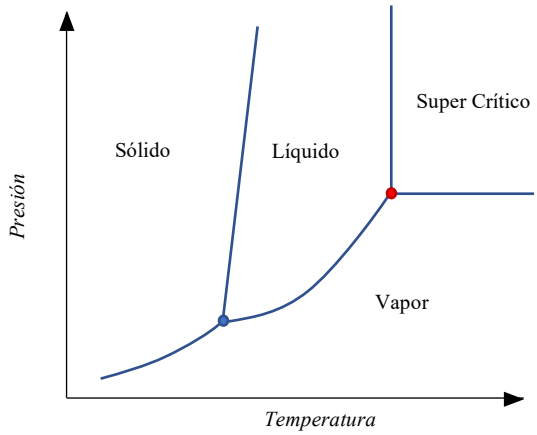


Figura 1.1. Diagrama de fases presión-temperatura de un compuesto.

El dióxido de carbono supercrítico es uno de los SCF más utilizados junto con el agua supercrítica, aunque las aplicaciones de esta última son limitadas debido a sus altos valores de presión y temperatura críticas. Por su parte, el CO_2 presenta unos puntos críticos (304 K y 72,8 bar) sencillos de alcanzar [19]. Se ha encontrado en literatura aplicaciones de los fluidos supercríticos en síntesis de nanopartículas y compuestos nanoporosos con aplicaciones en medicina [20], en la extracción de compuestos naturales como vitaminas, pigmentos naturales y

aceites esenciales entre otros y en la extracción de productos de valor añadido como nutracéuticos, aditivos alimentarios o antioxidantes de fuentes naturales [21]. Por ejemplo, la extracción de la cafeína de té y café mediante CO_2 supercrítico ya se realiza a escala industrial [18]. También se ha reportado la utilización de fluidos supercríticos en el procesamiento de polímeros [22], producción de aerogeles por secado [23] y como medio de reacción en multitud de reacciones químicas (oxidación, hidrogenación, alquilación, etc) [24].

1.2.2.2. LÍQUIDOS IÓNICOS

El descubrimiento de los líquidos iónicos (ILs) no es sencillo de situar en la historia. Puede considerarse que son compuestos relativamente recientes si se les trata como una nueva clase de compuestos o, por el contrario, su nacimiento puede ubicarse un par de siglos atrás si se cree que son la evolución de las sales fundidas [25]. El nitrato de etilamonio, es considerado el primer líquido iónico descrito en literatura, sintetizado por primera vez por Paul Walden en 1914 [26]. Sin embargo, no fue hasta 1961 cuando se utilizó el término "líquido iónico" por primera vez durante una conferencia de la *Faraday Society*. Actualmente, los ILs se definen (de forma arbitraria) como sales con un punto de fusión inferior a 100 ºC. En general están formados por un catión orgánico y un anión inorgánico e históricamente se han clasificado en tres generaciones [27]. Los de primera generación están basados en el anión cloroaluminato, y su principal inconveniente es su inestabilidad en presencia de aire o agua [28]. Los de segunda generación están formados por cationes basados en anillos de imidazolios combinados con aniones no coordinantes como el tetrafluroborato o el hexaflurofosfato. Por último, en los de tercera generación se introducen grupos químicos específicos a los cationes y aniones con el fin de obtener líquidos iónicos de propiedades específicas para una aplicación dada. El cambio de posición, número y tipo de sustituyentes en los cationes conduce a una gran cantidad de combinaciones lo que permite modular los líquidos iónicos en función de las aplicaciones deseadas. Seddon y Holbrey [29] estimaron que incluyendo mezclas ternarias podían existir alrededor de 10^{18} líquidos iónicos.

La síntesis de líquidos iónicos implica dos pasos (Figura 1.2) [30]: (I) Síntesis del catión deseado bien por protonación de la amina (o fosfina) por un ácido o por reacción de cuaternización de la amina con un haloalcano; (II) Intercambio aniónico que puede realizarse con el tratamiento de la sal con ácidos de Lewis o por reacción de metátesis del anión.

Una de las principales características que definen a este tipo de compuestos es que permanecen líquidos a temperaturas ambiente. El gran tamaño, elevado grado de simetría y poco

poder coordinante que presentan los iones, dificulta el empaquetamiento y cristalización del compuesto, favoreciendo un descenso en la temperatura de fusión.

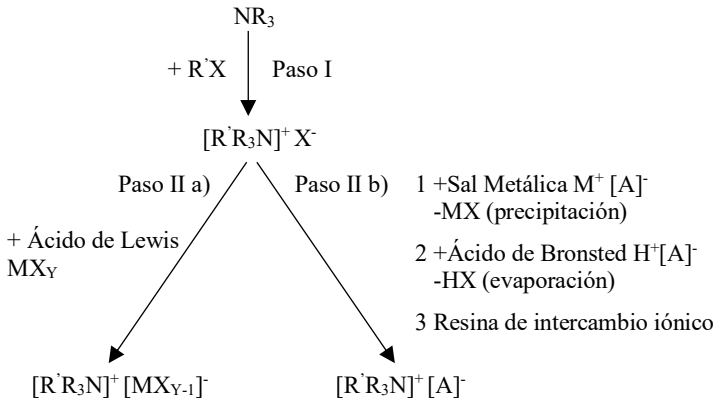


Figura 1.2. Síntesis de líquidos iónicos [30].

Entre sus propiedades quimicofísicas destaca que, al tratarse de compuestos iónicos, poseen conductividad eléctrica. Además, su presión de vapor es despreciable debido a las interacciones establecidas entre los iones. Esto, junto a su poca inflamabilidad y alto punto de ebullición, hace que se considere a los líquidos iónicos una alternativa favorable respecto a los disolventes orgánicos moleculares responsables de la contaminación atmosférica. Sus valores de presión de vapor bajos también favorecen la recuperación de estos compuestos de disolventes orgánicos. Suelen ser estables térmica, química y electroquímicamente, aunque no siempre, ya que depende de la naturaleza de los iones. Por otro lado, presentan gran capacidad solvente para solutos muy diferentes (de naturaleza orgánica e inorgánica, de carácter polar y apolar). Los iones cuentan con dominios polares y apolares que favorecen el establecimiento de distintos tipos de interacciones. Además, como ya se ha comentado, sus propiedades fisicoquímicas (viscosidad, densidad, hidrofilia y solubilidad), pueden ser moduladas mediante la combinación de diferentes cationes y aniones [27]. Sin embargo, aunque los ILs disminuyen el riesgo de contaminación del aire, presentan una solubilidad significativa en agua que puede provocar problemas potenciales de degradación o persistencia en el medio ambiente en función de la toxicidad y biodegradabilidad de estos compuestos [31]. Además, su síntesis tiende a ser costosa desde un punto de vista económico y energético y generalmente requiere de gran cantidad de sales y disolventes, algunos de ellos VOCs, para intercambiar completamente los aniones [32]. Existen diferentes revisiones bibliográficas que abordan estos aspectos toxicológicos y de riesgo medioambiental de los líquidos iónicos más comunes [31,33,34]. Todas tienen en común que los ILs pueden exhibir un potencial problema para distintos ecosistemas, y que la toxicidad frente a distintos organismos varía en función de los iones constituyentes. Por lo tanto, se debe realizar una selección cuidadosa de los datos de actividad biológica para una evaluación adecuada de las tecnologías químicas que

involucran ILs [33]. Estos inconvenientes, junto con el alto precio de los ILs comunes y la dificultad para ser reciclados, han dificultado su incorporación en la industria.

Las aplicaciones de los líquidos iónicos se han centrado en el área de la electroquímica debido a su conductividad eléctrica e iónica y su amplia ventana electroquímica. Se ha investigado su uso como medio para electrodeposición de metales [35], biosensores electroquímicos [36], supercondensadores [37], baterías [38] y celdas solares [39]. También se han utilizado como disolventes y/o catalizadores en multitud de reacciones orgánicas (condensaciones, reacciones de Diels-Alder, esterificaciones o síntesis de heterociclos) [40], en el campo de la farmacología (componentes en la formulación de fármacos [41], o como agentes antibacterianos [42], antifúngicos [43] y anticáncer [44]), y en el área de química analítica (electroforesis [45], extracción [45], cromatografía [45] y espectroscopía [45]).

1.2.2.3. Disolventes Procedentes de la Biomasa

Según la IUPAC, la biomasa se define como "el material producido por el crecimiento de microorganismos plantas o animales" [46]. Puesto que este recurso es renovable, cualquier disolvente procedente de él, puede ser considerado un disolvente verde. El agotamiento de los combustibles fósiles ha conducido a una investigación exhaustiva en la obtención de combustibles y productos químicos procedentes de la biomasa. La composición de la biomasa, principalmente celulosa, hemicelulosa y lignina, puede variar en función de la fuente de la que procede. Tanto la celulosa como la hemicelulosa están formadas únicamente por carbohidratos, mientras que la lignina consta principalmente de compuestos aromáticos [47]. La celulosa es un polímero rígido y estable cuyo monómero son unidades de glucosa. Cuenta con un elevado grado de interacciones de tipo puente de hidrógeno. La hemicelulosa, por el contrario, es un polímero más corto y altamente ramificado con cadenas de azúcares. Este polímero puede contener azucares de cinco carbonos como xilosa y arabinosa, así como de seis, como glucosa galactosa y manosa. Este polímero es más amorfo y fácil de romper en comparación con la celulosa. La lignina presenta una estructura polimérica con gran cantidad de aromáticos y ramificaciones.

En las biorrefinerías se producen la mayoría de los procesos de conversión de biomasa en combustibles, energías y productos químicos. El principal objetivo de estas instalaciones es maximizar el valor de la biomasa mediante la obtención de productos químicos y energía. Los principales métodos de procesamiento de la biomasa incluyen conversión bioquímica (fermentaciones enzimáticas) y termoquímica. A partir de esta fuente puede obtener biodisolventes que incluyen alcoholes, ésteres, éteres, alcanos y aromáticos [48].

Se ha reportado la aplicación de esta familia de disolventes en procesos de extracción [49]. Sin embargo, la cantidad de productos químicos que se pueden generar a partir de la biomasa hace que existan multitud de aplicaciones. Una de las más conocidas es la producción de etanol como biocombustible y disolvente en productos como perfumes colorantes o bebidas alcohólicas entre otros [50]. Otros alcoholes como el n-butanol se han utilizado como aditivos en las gasolinas para mejorar sus propiedades. Además, también se utiliza como disolvente para revestimientos, pinturas y cosméticos, y como producto intermedio en la fabricación de disolventes, monómeros poliméricos y plastificantes [51]. Por otro lado, la producción de biodiesel genera una gran cantidad de glicerol que ha impulsado su aplicación [48]. Alguna de ellas es como excipiente en formulaciones farmacéuticas [52] o en la obtención de disolventes eutécticos profundos. Otro grupo de disolventes procedentes de la biomasa son los ésteres, podemos encontrar la aplicación de lactatos como el lactato de etilo como disolvente de plásticos, grasas y tintas [53]. Por último, algunos terpenos, los cuales son extraidos de aceites esenciales de plantas, pueden utilizarse como disolventes verdes. Por ejemplo, el D-limoneno se utiliza como sustituto de hidrocarburos halogenados [54] y el α-pineno como repelente de insectos y en la producción de perfumes [55].

1.3. Disolventes Eutécticos Profundos

La mayoría de ellos se encuadran dentro de la categoría de disolventes verdes, pero debido a que son el centro de este trabajo, se va a dedicar una sección independiente para su descripción donde se desarrollarán los aspectos más importantes de esta familia de disolventes: antecedentes y definición de los DES, ya que a menudo tienden a confundirse con sistemas eutécticos simples, métodos de preparación, clasificación, propiedades fisicoquímicas más relevantes y aplicaciones.

Los *Deep Eutectic Solvents* (DES) han surgido como una nueva alternativa a los líquidos iónicos debido a su bajo coste, biodegradabilidad y capacidad para moldear sus propiedades fisicoquímicas. Brevemente, se trata de mezclas de dos o más compuestos cuyo punto de fusión es inferior al de los componentes puros (Figura 1.3). Este descenso de la temperatura de fusión se debe al establecimiento de interacciones entre los componentes de la mezcla que conduce a un aumento de la entropía del sistema y un descenso del punto de fusión. Se pueden dar interacciones de tipo electrostático, de van der Waals, hidrofóbicas y de puente de hidrógeno, siendo estas últimas las que se creen que son las responsables del descenso en la temperatura. Normalmente, los componentes de la mezcla se agrupan en *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) y *Hydrogen Bond Donors (HBD)* en función de los grupos químicos que poseen las moléculas. El HBA más estudiado es la sal de amonio cuaternaria, cloruro de colina ([Ch]Cl).

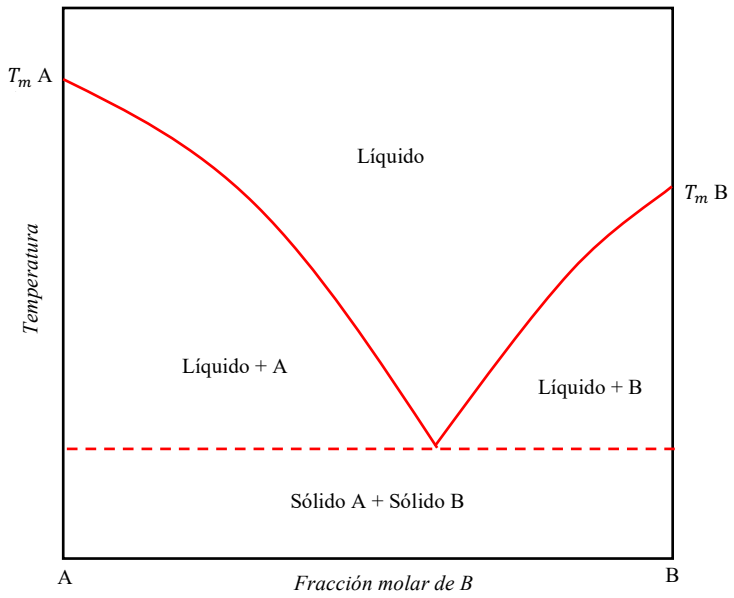


Figura 1.3 Diagrama de fases SLE de un sistema eutéctico de dos componentes que presenta inmiscibilidad total en fase sólida.

Desde su descubrimiento, el número de publicaciones científicas que se han publicado teniendo a los DES como tema principal ha aumentado exponencialmente (Figura 1.4).

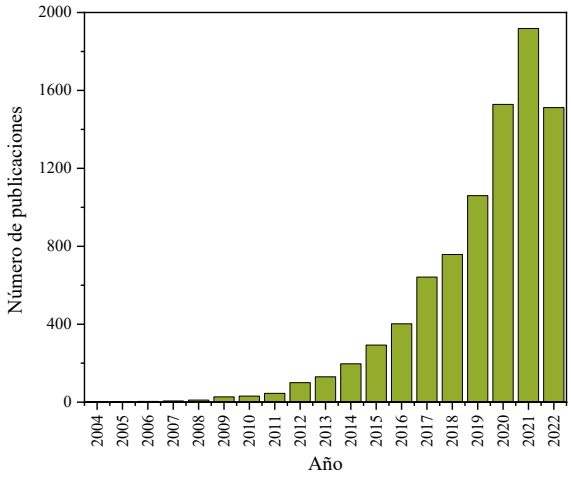


Figura 1.4. Número de publicaciones en las que las palabras *'deep eutectic solvent*' aparecen en el título, *abstract* o palabras clave. Búsqueda realizada en octubre de 2022 (Fuente Web of Science).

1.3.1. Antecedentes y definición de DES

El término eutéctico, del griego "ευτηκτος" fue utilizado por primera vez por el físico Fredrick Guthrie en 1884 para describir "una temperatura de licuefacción más baja que la dada

por cualquier otra fracción" [56]. Combinó las palabras griegas 'ευ' que significa fácil, con 'τηκτος' que significa fundir. Según la IUPAC, un eutéctico es "una reacción isotérmica e irreversible entre dos (o más) fases sólidas durante el calentamiento de un sistema, que como resultado da una única fase líquida" [57]. Por tanto, considerando un sistema eutéctico compuesto por dos compuestos, podemos definir el punto eutéctico como un punto invariante isobárico de una composición y temperatura determinadas a la cual la mezcla de sólidos pasa directamente a estado líquido. El punto eutéctico representa el punto donde las tres fases del sistema sólido-líquido coexisten en equilibrio [58]; representa la temperatura de fusión más baja del sistema.

Las publicaciones relacionadas con eutécticos fueron muy escasas hasta comienzos del siglo XXI, la mayoría de ellas relacionadas con aplicaciones específicas [59]. En 1994, Gill y Vulfson [60] y López-Fandiño et al. [61] reportaron el uso de mezclas eutécticas como medios de reacción para reacciones enzimáticas. En 1995, Davey et al. [62] publicaron un proceso de cristalización en emulsión basado en mezclas eutécticas para separar mezclas moleculares. En 1998, Stott [63] utilizó mezclas eutécticas de ibuprofeno y terpenos para la administración de este fármaco vía transdérmica. Pero no fue hasta principios de este siglo cuando se acuñó el término DES (*Deep Eutectic Solvent*), fue propuesto por primera vez por Abbot et al. [64] en 2004 para describir diferentes mezclas de [Ch]Cl y ácidos carboxílicos. No obstante, el año anterior, en 2003, este mismo grupo de investigación publicó un estudio acerca de mezclas de [Ch]Cl y urea, en el que se usó el concepto, pero no el acrónimo [65].

Sin embargo, definir o identificar un DES sigue siendo un tema ciertamente controvertido en la comunidad científica. Es necesario establecer las diferencias entre un DES y una mezcla eutéctica para su correcta designación. Todas las mezclas de compuestos sólidos inmiscibles en la fase sólida que presentan un punto eutéctico, no deben ser consideradas un DES. Esta controversia en la calificación de las mezclas eutécticas se achaca al número limitado de trabajos dedicados a comprender la naturaleza de los DES. Su caracterización quimicofísica y de su diagrama de fases es esencial para su comprensión, pero las aplicaciones de estos disolventes han ocupado la mayor atención de los trabajos publicados.

En primer lugar, este término hizo referencia a mezclas cuyo descenso en su temperatura de fusión se debía a la formación de un complejo mediante enlaces de hidrógeno entre un donante de puentes de hidrógeno (HBD) y un aceptor de puentes de hidrógeno (HBA) en una proporción estequiométrica bien definida [64]. Posteriormente el término fue ampliado por Smith et al. en una revisión de 2014 [28]. Establecieron que los DES pueden ser generalmente descritos por la formula Cat^+X^-zY, donde Cat^+ representa cualquier catión de amonio, fosfonio o sulfonio y X^- una base de Lewis, generalmente un anión de haluro. Y hace referencia a un ácido de Lewis

o Bronsted donde z es el número de moléculas de Y que interaccionan. Posteriormente Martins et al. [66] publicaron un excelente trabajo en el que proporcionaron unas pautas básicas basadas en la naturaleza de las mezclas para poder diferenciar DES de simples mezclas eutécticas. En primer lugar, establecieron que los DES son mezclas, por lo que deben evitarse designaciones comerciales como relina, glicelina o etalina. En segundo lugar, enfatizaron en el hecho de que la existencia de un punto eutéctico en una mezcla no es suficiente para definir un DES, ya que todas las mezclas de compuestos que son total o parciamente inmiscibles en fase sólido lo presentan. La presencia de enlaces de hidrógeno entre dos componentes de una mezcla tampoco puede ser condición suficiente para definir un DES. Según ellos para que un DES sea significativamente diferente de cualquier otra mezcla eutéctica, su temperatura de fusión eutéctica debe ser inferior a la calculada asumiendo comportamiento ideal. Se profundizará más en este concepto en el Capítulo 5.

Otro aspecto relevante de la definición de un DES es su composición. La mayoría de los artículos referentes a DES utilizan composiciones estequiométricas específicas sin llevar a cabo la determinación de su diagrama de fases, debido a la primera definición dada por Abbott. Las composiciones más utilizadas son 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 y 1:3 [66]. Sin embargo, la composición del eutéctico no se encuentra directamente relacionada con la formación de un complejo. La composición eutéctica depende en mayor medida de las propiedades de fusión de los componentes de la mezcla y de la desviación respecto a la idealidad del sistema, ya que representa donde se cruzan las líneas de solubilidad sólido-líquido de cada componente. Por tanto, un DES va a identificarse con todas las composiciones de un sistema donde se cumplan estos requisitos, y no solo con composiciones específicas.

Por último, recientemente van den Bruinhorst et al. [67], propusieron un descriptor empírico de la profundidad del eutéctico, D_e, que permitiese comparar fácilmente mezclas eutécticas de distinta naturaleza. Razonaron que la diferencia de temperatura eutéctica entre el comportamiento ideal y experimental no permite una comparación justa en mezclas eutécticas cuyos componentes puros presentan propiedades de fusión distintas. Por lo que definieron D_e según la siguiente ecuación:

$$D_e = 100 \cdot \frac{T_e - T_e^{id}}{T_e^{id}} \tag{1.1}$$

De esta manera, el cálculo de D_e puede permitir una fácil comparación de mezclas eutécticas independientemente de la naturaleza o propiedades de fusión de sus constituyentes [67].

Nuestra definición de DES va a adoptar las directrices dadas por Martins et al. [66] en la que un DES es una mezcla de dos o más compuestos cuya temperatura de fusión eutéctica está por debajo de la calculada asumiendo comportamiento ideal. Además, la depresión de la temperatura de fusión debe darse en un determinado rango de composiciones. Si no cumple estos criterios, la mezcla será considerada una mezcla eutéctica ideal.

1.3.2. Métodos de preparación de DES

Antes de comenzar con esta sección es importante señalar que el procedimiento de obtención de un DES es un proceso físico en el que ninguna reacción química está involucrada, por lo que no se debe llamar síntesis.

Desde un punto de vista termodinámico, la formación de un eutéctico es un proceso endotérmico en el que los valores de funciones termodinámicas como la entalpía o la entropía tienen gran importancia [68]. En la formación de sistemas eutécticos, la entropía del sistema siempre aumenta debido a que los componentes en la fase líquida del DES se encuentra más desordenados [68,69], lo cual conduce a una reducción del punto de fusión de la fase eutéctica en comparación con los componentes iniciales. Yu et al .[69], reportaron que la temperatura de fusión eutéctica podía describirse mediante la siguiente ecuación:

$$T_e = \frac{\Delta H_e}{\Delta S_e} \tag{1.2}$$

Donde T_e es la temperatura de fusión eutéctica de la sustancia pura, y ΔH_e y ΔS_e las variaciones de entalpía y entropía de fusión correspondientes al sistema eutéctico. Las especies en estado sólido se comportan de una manera similar tanto en su fase pura como en el DES por lo que la variación de entropía es similar. En el caso de la fase líquida la variación es más evidente por lo comentado anteriormente. En el caso de la entalpía los cambios son mucho menores en comparación con los de la entropía [69]. De esta manera, al encontrarse el término de la entropía en el denominador conduce a temperaturas de fusión inferiores en el sistema eutéctico con respecto a los componentes puros. Por tanto, además de las interacciones por enlaces de hidrógeno, se considera que el aumento de la entropía es otra de las razones que conducen a un descenso de la temperatura de fusión de los DES. Marcus reportó el cambio de entropía en la formación de varios DES [70], siendo en todos los casos positivo. Lo achacó a la mayor cantidad y tipos de enlaces de hidrógeno presentes en los DES en comparación con los de los componentes puros.

La preparación de DES es generalmente simple, sencilla y eficaz, no produce productos de desecho ni emisiones presentando una eficiencia del 100%, ya que todos los compuestos de

partida se encuentran incluidos en la mezcla final. A nivel económico, son baratos, aproximadamente 10 veces más que los componentes de los líquidos iónicos [71]. Además, no se utiliza ningún disolvente adicional, por lo que no se necesita llevar a cabo etapas de purificación, lo cual ayuda a mantener un coste de producción relativamente bajo y puede llegar a facilitar su aplicación a escala industrial. Todo ello hace que el proceso de preparación pueda considerarse verde y ambientalmente benigno, una de las principales ventajas de estas mezclas.

A pesar de los numerosos procedimientos de preparación de DES que se van a describir a continuación, los métodos de calentamiento y de molienda son los más utilizados. En esta Tesis se ha escogido el primero, como se expondrá en el Capítulo 3.

Calentamiento con agitación: Este método fue descrito por primera vez en el trabajo pionero de Abbott et al. en 2003 [65]. Durante este procedimiento, los constituyentes se mezclan y se agitan continuamente a una temperatura determinada, que variará dependiendo de los componentes, hasta obtener un líquido claro y homogéneo.

Evaporación: Este método, introducido por Dai et al. en 2013 [72], requiere que los constituyentes puedan disolverse en agua. Para la obtención del DES, sus compuestos son disueltos en agua, que posteriormente es eliminada a 323 K en un rotavapor. La mezcla final se mantiene en un desecador con gel de sílice hasta que alcanza un peso constante. La eliminación total del agua puede llegar a ser un problema [73].

Molienda: Fue introducido por Florindo et al. en 2014 para la obtención de mezclas de [Ch]Cl y ácidos carboxílicos [74]. Durante este procedimiento, los componentes sólidos se muelen en un mortero a temperatura ambiente hasta que se observa la formación de un líquido claro y homogéneo. Se suele trabajar en caja de guantes con atmósfera de nitrógeno. No requiere aportación de calor, por lo que es muy útil para la preparación de DES que contengan algún componente termolábil.

Liofilización: El método de liofilización fue introducido por Gutiérrez et al. [75] para la preparación de la mezcla basada en [Ch]Cl y urea (1:2). Para su obtención prepararon disoluciones acuosas individuales de un 5 % en peso de los constituyentes de la mezcla. Estas disoluciones fueron mezcladas, congeladas a 77 y 253 K, y posteriormente liofilizadas. En la última etapa se reduce la presión para que el agua congelada pueda sublimar directamente desde la fase sólida, obteniendo el DES.

Preparación asistida por microondas: Este procedimiento fue propuesto por Gómez et al. en 2018 [76] con el objetivo de optimizar el tiempo y el consumo de energía ya que la mezcla sólo se irradia con microondas durante 20 segundos. Requiere un consumo de energía 650 veces menor que el método de calentamiento, lo que supone su gran ventaja [76].

Preparación asistida por ultrasonidos: En 2019 Santana et al. [77] propusieron un método de obtención de DES asistido por ultrasonidos. Para ello mezclaron los constituyentes, en un vial de vidrio sellado y lo colocaron en un baño de ultrasonidos.

Extrusión: Crawford et al. propusieron el uso de una extrusora de doble usillo, previamente calentada, para la producción industrial de DES [78]. Surgió con el objetivo de superar las limitaciones que presentan otros métodos en la preparación a gran escala.

1.3.3. Clasificación de DES

La actual clasificación para DES se basa en la presentada por Smith et al. en 2014 [28]. Como se ha introducido en la sección 1.3.1., propusieron la fórmula general Cat^+X^-zY para describir los DES. En función de los constituyentes podían diferenciarse hasta cuatro tipos de clases distintas. Cat^+X^- generalmente es el compuesto [Ch]Cl. Posteriormente Abranches et al. [79], propusieron una quinta categoría, los DES de tipo V para aquellos formados por compuestos no iónicos. La Figura 1.5 recoge los tipos de DES así como la familia de compuestos que los constituyen.

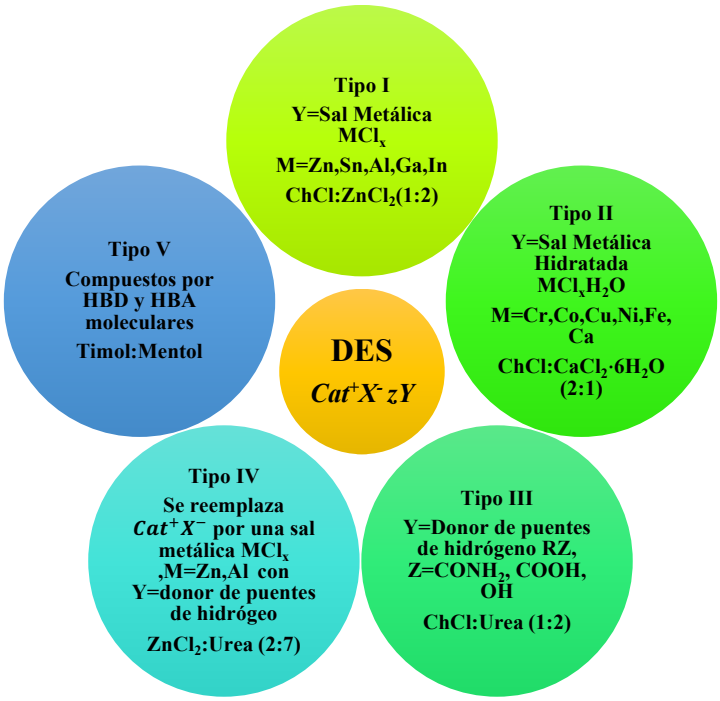


Figura 1.5. Tipos de DES basados en la fórmula general Cat^+X^-zY.

Tipo I: Los DES formados a partir de una sal metálica de cloro y sales de amonio cuaternario pueden considerarse un análogo de las sales formadas por haluros metálicos y el catión imidazolio [28]. En este tipo de eutécticos se incluyen los sistemas de sal de haluro metálico/imidazolio como el sistema cloro aluminato/imidazolio.

Tipo II: Surgen debido a que la cantidad de haluros metálicos no hidratados que tienen un punto de fusión lo suficientemente bajo para formar DES de tipo I es limitada. El punto de fusión de estos sistemas disminuye debido a las moléculas de agua, las cuales disminuyen la energía de red. Una de las ventajas de este tipo de eutécticos respecto a la anterior es que el coste de sales metálicas hidratadas es mucho menor, además de que no son sensibles al aire o la humedad.

Tipo III: Se trata de los eutécticos más estudiados en literatura. Suelen estar compuestos por [Ch]Cl como aceptor de puentes de hidrógeno y donores de puentes de hidrógeno orgánicos. Los aceptores suelen ser sales de amonio o fosfonio, mientras que los donores suelen ser amidas, alcoholes y ácidos carboxílicos. La mayoría de estos DES son poco reactivos al agua, biodegradables y tienen un coste relativamente bajo. Además, la extensa cantidad de posibles donores los convierte en un tipo de DES muy versátil, ya que las propiedades fisicoquímicas de la mezcla pueden ser moduladas mediante la elección del HBD.

Tipo IV: La mayoría de los cationes inorgánicos generalmente no forman eutécticos de bajo punto de fusión debido a su alta densidad de carga. No obstante, estudios han demostrado que las mezclas de haluros metálicos con urea pueden formar eutécticos con puntos de fusión <150 °C, así como la sal $ZnCl_2$ con urea, acetamida, etilenglicol y 1,6-hexanodiol [28].

Tipo V: Recientemente Abranches et al. [79] han propuesto este tipo nuevo de DES para aquellas mezclas que se encuentran formadas por compuestos moleculares no iónicos. A diferencia de los casos anteriores, muestran viscosidades algo menores, presiones de vapor superiores y se encuentran libres de cloruros. Este tipo de DES favorece el diseño de disolventes hidrofóbicos [80]. Abranches et al. [79] advierten en su trabajo de la importancia de obtener el diagrama de fases SLE para asegurarse de que la mezcla de compuestos no iónicos es realmente un DES y no una mezcla eutéctica ideal. En su revisión informan de que precursores fiables para la obtención de DES de tipo V son aquellos que cuentan con HBD asimétricos y grupos de HBA solitarios. El término de asimetría en HBD se refiere a aquellos compuestos que son grandes donores de puentes de hidrógeno, pero débiles aceptores. Por otro lado, el hecho de poseer grupos aceptores de puentes de hidrógeno solitarios permite que puedan actuar como HBA pero no como HBD. Por ejemplo, cetonas, aldehídos o aminas terciarias son ejemplos de HBA solitarios [79].

Esto evita que puedan establecer interacciones consigo mismo, conducien a desviaciones de la idealidad.

El [Ch]Cl ha sido uno de los compuestos más utilizados debido a su bajo coste, a que no es tóxico y a su biodegradabilidad. Es un componente de la vitamina B que habitualmente es producido en grandes cantidades industriales ya que se utiliza como suplemento nutricional para ganado [58]. Su principal inconveniente es su higroscopicidad. En la Figura 1.6 se encuentran recogidos los compuestos, tanto HBA como HBD, más utilizados en la preparación de estos DES.

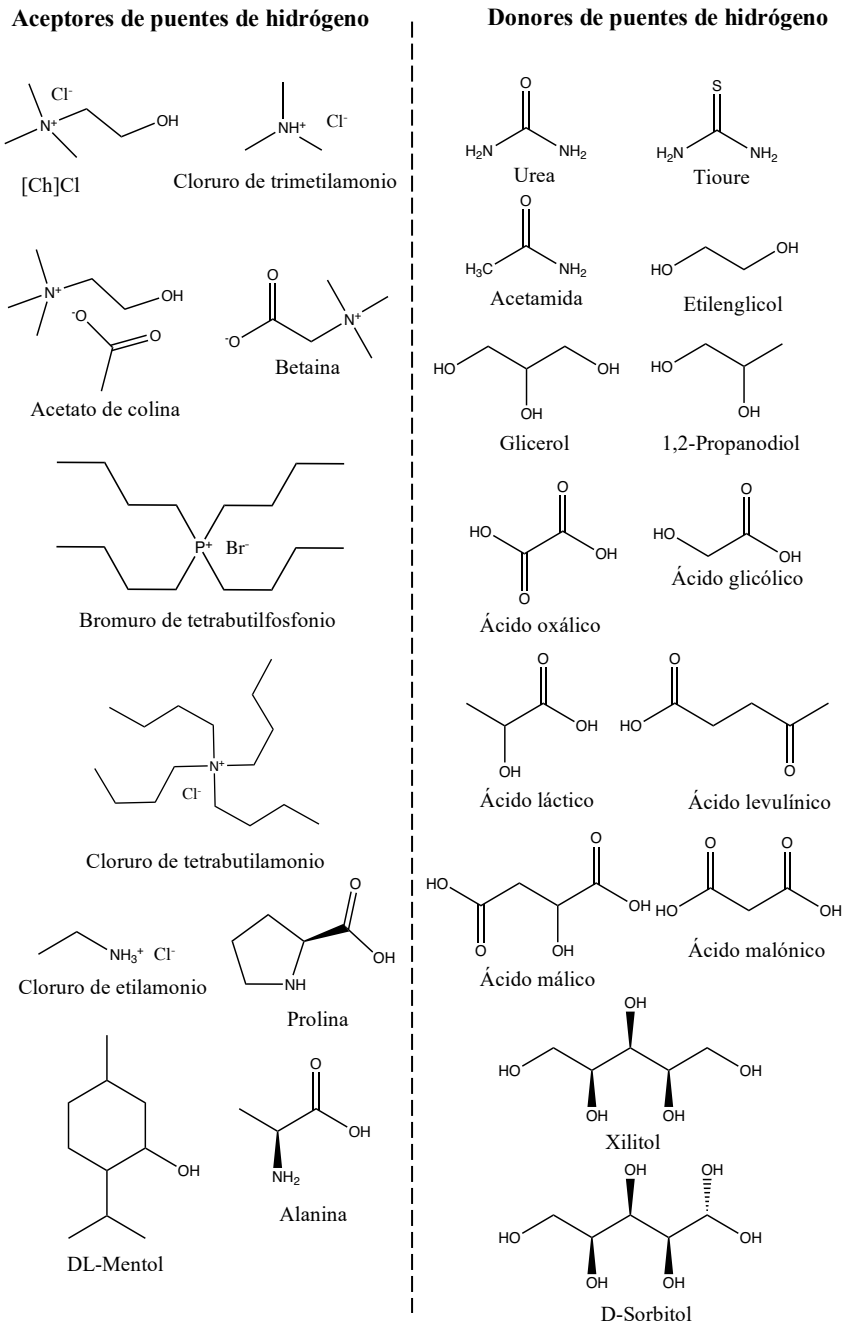


Figura 1.6. HBA y HBD más comunes en la preparación de DES.

Fuera de esta clasificación se han propuesto grandes bloques de eutécticos en función de la naturaleza de sus constituyentes: los NADES, los DES hidrofóbicos y los THEDES. Los primeros de ellos fueron introducidos por Choi et al. [81] en 2011, se trata de eutécticos cuyos componentes son metabolitos primarios como alcoholes, azúcares, aminoácidos y derivados de colina. Es por esta razón por la que se les denomina, *Natural Deep Eutectic Solvents* (NADES). El agua también puede ser parte de la composición de estos disolventes. Choi et al. [81] los propusieron como el tercer medio en las células como alternativa a agua y lípidos. Se cree que están presentes en los organismos y que desempeñan varias funciones biológicas vitales como medio de almacenamiento, transporte y síntesis de metabolitos escasamente solubles en agua. También propusieron que los NADES podrían desempeñar un papel importante en la supervivencia de plantas en condiciones extremas, como sequías o temperaturas elevadas, en las que el NADES puede mantener cierta cantidad de agua al ser un constituyente del mismo.

Los disolventes eutécticos hidrofóbicos (HDES) fueron introducidos por van Osch et al. [82] en 2015 como mezclas de sales de amonio cuaternario con ácido decanoico. Ribeiro et al. [83] simultáneamente en ese mismo año, publicaron mezclas compuestas por DL-mentol y ácidos carboxílicos con alto carácter hidrofóbico. El estudio de este tipo de mezclas ha aumentado desde 2015, como puede observarse en la Figura 1.7.

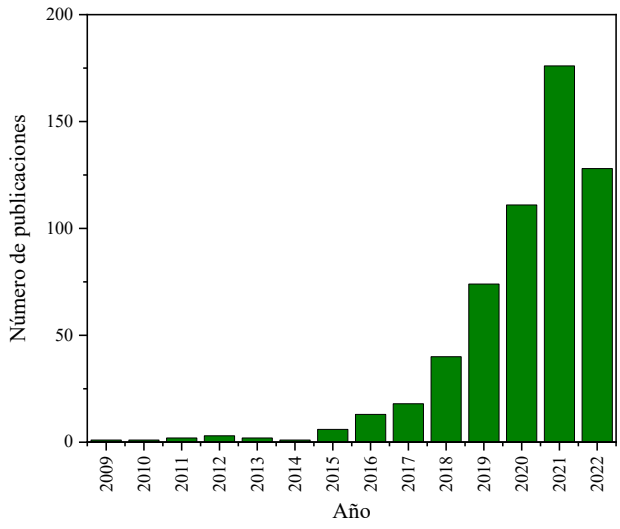


Figura 1.7. Número de publicaciones en las que las palabras *'hydrophobic deep eutectic solvent*' aparecen en el título, *abstract* o palabras clave. Búsqueda realizada en octubre de 2022 (Fuente Web of Science).

La hidrofobicidad de las mezclas es una característica intrínseca de sus constituyentes. Existe cierta controversia sobre qué mezclas deberían ser consideradas hidrofóbicas. En la mayoría de las publicaciones el término HDES se aplica a mezclas eutécticas que están compuestas por un componente hidrofílico y un componente no polar insoluble en agua. Aunque estos sistemas forman dos fases en agua, el componente hidrofílico puede conducir a la disociación del DES. Algunos investigadores, como Shisov et al. [84], opinan que para que un DES sea considerado como HDES, debe estar formado por sustancias insolubles en agua. De esta manera, aquellos DES que poseen algún componente hidrofílico como las sales de amonio cuaternario no deberían ser considerados HDES ya que pueden descomponerse en el agua. Cuando uno de los constituyentes es algo soluble en agua, la reutilización o reciclabilidad del DES puede verse afectada [85]. En esta Tesis se ha considerado la formación de dos fases en mezclas con agua como criterio para definir a una mezcla eutéctica como hidrofóbica.

En la literatura, los compuestos más utilizados en la obtención de estas mezclas son sales de amonio cuaternarias con largas cadenas alquílicas y compuestos naturales hidrofóbicos como HBA y ácidos carboxílicos o alcoholes de cadena larga como HBD. Algunos de los compuestos más utilizados en la obtención de esta clase se encuentran en la Figura 1.8. Las sales van a actuar como aceptores de puentes de hidrógeno junto al alcanfor, mientras que, en el resto de las moléculas, sus grupos químicos les permiten actuar tanto como aceptores como donores de puentes de hidrógeno. En la revisión de Cao et al. [86] se incluye una lista con mayor cantidad de compuestos. A diferencia de las mezclas hidrofílicas, los HDES tienden a presentar grandes dominios apolares y muy poca presencia de dominios hidrofílicos, y su número es bastante más limitado, especialmente aquellos que no son iónicos. Otra de las diferencias es que los HDES presentan una depresión en el punto de fusión mucho menor que los hidrofílicos, lo que se achaca a interacciones más débiles [87]. De hecho, las mezclas eutécticas hidrofóbicas neutras tienden a presentar un comportamiento cercano al ideal.

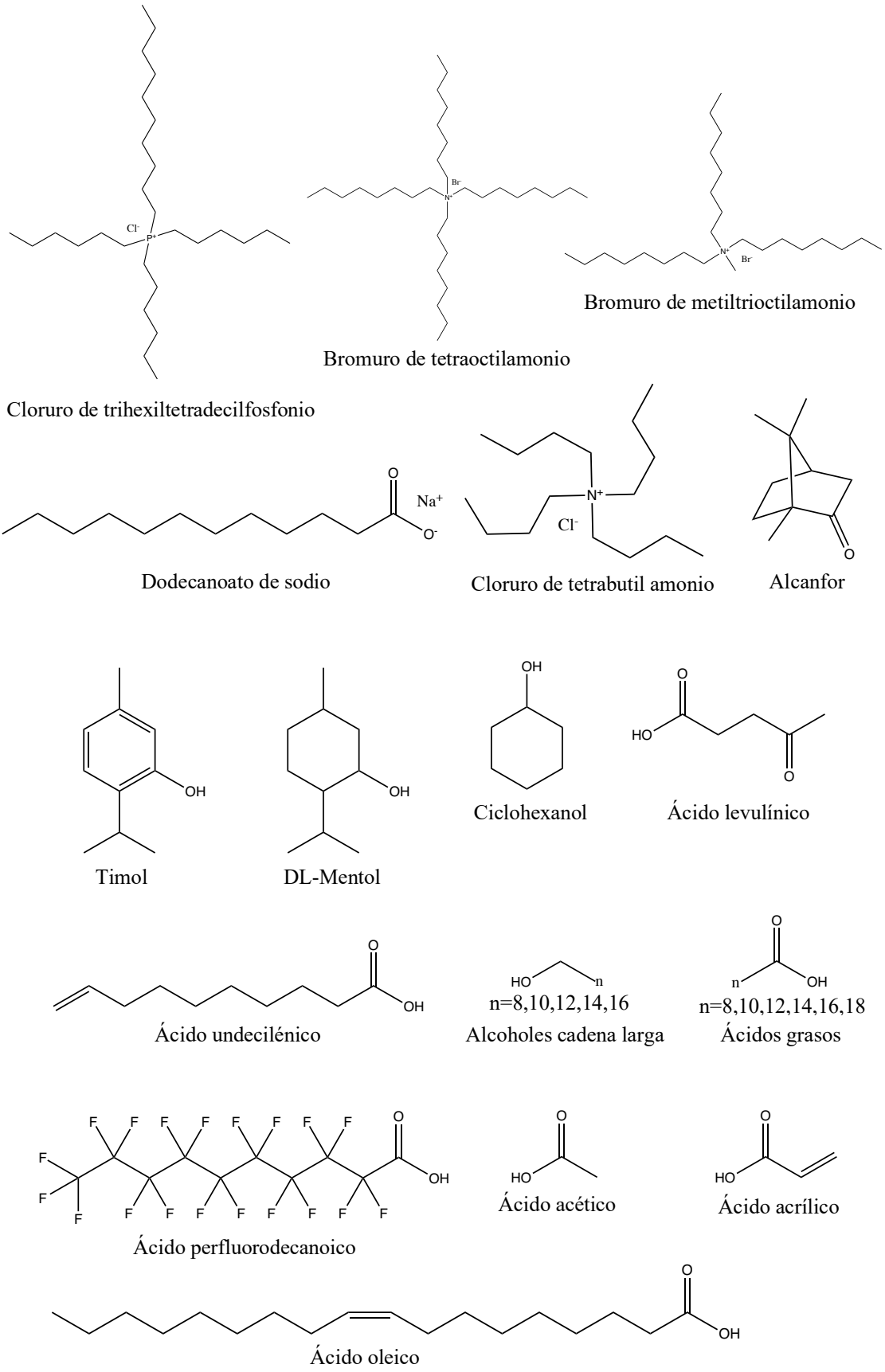


Figura 1.8. HBA y HBD más comunes en la preparación de HDES.

Por último, los *Therapeutic Deep Eutectic Solvents* (THEDES) son aquellas mezclas eutécticas en las que unos de sus componentes es un ingrediente activo farmacéutico (API) como ibuprofeno o lidocaína. Surgieron con el fin de reducir problemas asociados con la solubilidad del fármaco y la biodisponibilidad. La utilización de mezclas eutécticas para aplicaciones terapéuticas fue publicada por primera vez en 1975 por Evers et al. para la aplicación de anestésicos y antiinflamatorios vía transdérmica [88]. Posteriormente Stott [63] en 1998, reportó una mezcla compuesta por mentol e ibuprofeno, que mejoraba la penetración en la piel. Aroso et al. [89] fueron los primeros en referirse a este tipo de sistemas como *Therapeutic Deep Eutectic Solvent* para una mezcla de mentol:ibuprofeno (3:1). Una de las principales ventajas de estos sistemas es que la preparación de un THEDES produce un producto puro, sin pérdidas durante la preparación y sin necesidad de purificación [68]. Existen ejemplos con aspirina y [Ch]Cl [90], mentol y ácido acetil salicílico, acido benzoico, fenilacético o ibuprofeno [91,92] o lidocaína y ácido decanoico u oleico [93] entre muchos otros [68].

1.3.4. Propiedades fisicoquímicas

A lo largo de esta introducción se ha hecho hincapié en las características verdes de este tipo de sistemas. Sin embargo, además de tener un bajo punto de fusión, bajo coste económico, baja o nula toxicidad, biodegradabilidad, baja volatilidad, estabilidad química y no inflamabilidad, una de sus mayores ventajas, es la amplia diversidad en los valores de sus propiedades fisicoquímicas (densidad, viscosidad, tensión superficial, etc) en función de sus constituyentes. La naturaleza multicomponente de los disolventes eutécticos y la versatilidad de sus constituyentes permite el desarrollo de DES con propiedades ajustables. La elección de los constituyentes permite obtener DES de propiedades fisicoquímicas específicas para una aplicación dada. Por ejemplo, se puede ajustar sus propiedades para optimizar el rendimiento, la selectividad, la solubilidad, la viscosidad, el coste o cualquier otra propiedad fisicoquímica de interés para una situación particular. Existe una gran variedad de revisiones que incluyen un análisis de las propiedades fisicoquímicas más relevantes de estas mezclas [28,32,58,59,94]. En esta sección se incluye un breve análisis de las más destacadas.

-Punto de fusión: La determinación del punto de fusión de una mezcla eutéctica, así como su diagrama de fases, debería antojarse obligatorio en cualquier estudio de estos sistemas para poder catalogar a una mezcla como DES. Al tratarse de disolventes, conocer la ventana de temperatura en la que se encuentra en estado líquido un sistema, permite escoger aquella mezcla que, siendo líquida a la temperatura de trabajo, presenta propiedades fisicoquímicas más adecuadas para la aplicación considerada. Sin embargo, el número de estudios científicos que recogen el diagrama de fases de los sistemas eutécticos estudiados sigue siendo escaso.

En su revisión, Zhang et al. [32], concluyeron que los valores de esta propiedad para DES se encuentran entre el rango -69 a 149 ºC, y que la elección de la sal orgánica, así como del donante de puentes de hidrógeno, afecta claramente a esta propiedad. Por otro lado, no se ha detectado ninguna correlación entre el punto de fusión eutéctico del DES y los puntos de fusión de sus componentes puros [32]. En algunos casos, en vez de presentar temperaturas de fusión, se observan temperaturas de transición vítreas. Los DES de tipo II suelen presentar temperaturas de fusión inferiores a los de tipo I. En el caso de los de tipo III y V, la depresión en el punto de fusión está relacionada con la fortaleza de las interacciones. En el caso de HDES, la temperatura de fusión eutéctica es bastante diversa [87], aunque se ha observado que se incrementa al aumentar la longitud de la cadena alquílicas de alguno de los componentes. También se observó que aquellos HDES iónicos presentan un descenso mayor respecto al comportamiento ideal que los HDES no iónicos [86].

-Densidad: La densidad es una propiedad fisicoquímica elemental de todo disolvente y una de las más determinadas. Depende en gran medida de los constituyentes puros, las interacciones entre ellos y la organización molecular o empaquetamiento, por lo que la composición molar de las mezclas permite modificarla. La mayoría de DES hidrofílicos presentan densidades superiores a las del agua, comprendidas entre 1 y 1,3 $g \cdot cm^{-3}$. En aquellos DES basados en sales metálicas, la densidad se encuentra comprendida entre 1,3 y 1,6 $g \cdot cm^{-3}$ [94]. En el caso de los HDES el rango de valores de esta propiedad es similar o inferior a la del agua, se encuentran entre 0,85-0,98 $g \cdot cm^{-3}$ para iónicos y 0,87-1,091 $g \cdot cm^{-3}$ para no iónicos [85,95]. Grandes diferencias de densidad entre el agua y los HDES permite procesos de extracción más eficientes, en los que la separación de fases es más fácil [86].

-Tensión superficial: Propiedad fisicoquímica que apenas ha sido estudiada para este tipo de mezclas en comparación con otras propiedades fisicoquímicas como la densidad o viscosidad. Este hecho llama la atención puesto que proporciona gran información a nivel estructural. Los valores de esta propiedad son proporcionales a las interacciones entre los componentes. De hecho, aquellas mezclas que presentan altas viscosidades cuentan con altas tensiones superficiales [94]. Para los DES, los datos publicados, entre 35 y 75 $mN \cdot m^{-1}$ a temperatura ambiente, son similares a los mostrados por líquidos iónicos basados en el catión imidazolio y superiores a los de los disolventes orgánicos comunes [94,95].

-Presión de vapor: Los DES presentan presiones de vapor bajas, lo cual reduce su emisión a la atmósfera. Hasta el momento, la literatura disponible sobre esta propiedad en DES es extremadamente escasa observándose que, en la mayoría de los casos, los valores de las mezclas fueron muy similares al del componente más volátil [96]. La baja volatilidad de los DES ha

permitido su uso como electrolitos seguros en dispositivos de almacenamiento de energía, en particular, baterías de alta temperatura [96].

-Viscosidad: La viscosidad es una de las propiedades más importantes de un disolvente ya que influye enormemente en las posibles aplicaciones de estos sistemas. Los DES presentan valores mayores, superiores a 100 mPa·s, que los de los líquidos iónicos y disolventes orgánicos moleculares, lo cual es uno de sus mayores inconvenientes [94]. El origen de estos valores tan elevados reside en el tamaño de los cationes de la sal orgánica, el elevado volumen libre y la extensa red de puentes de hidrógeno que se establecen entre los componentes. Por otro lado, los HDES presentan viscosidades muy variables, aunque en general, bajas [87]. Los basados en compuestos neutros son más fluidos que los que cuentan con componentes iónicos en su composición [86].

-Conductividad: Esta propiedad es exclusiva de aquellos DES que cuenta con un componente iónico y de gran interés en aquellas mezclas a usar en aplicaciones electroquímicas. Representa la facilidad con la que un material conduce el flujo de iones, por lo que es altamente dependiente de la viscosidad. Es por esta razón por la que la conductividad de los DES tiende a ser más baja que la de las sales fundidas [58], con valores a temperatura ambiente inferiores a 2 $mS \cdot s^{-1}$ [94].

-Polaridad: Esta propiedad a menudo se estima a través de los parámetros solvatocrómicos (escala multiparamétrica de Kamel-Taft) que determinan el cambio en los valores de absorción UV-vis de diferentes colorantes solvatocrómicos. Esta propiedad está relacionada con la capacidad solvente de estos sistemas y la tendencia observada en los DES sigue el siguiente orden: DES hidrofílicos monoácido < HDES iónicos < HDES neutros < DES hidrofílicos diácido < DES hidrofílicos basados en alcohol < agua [86].

Por último, se van a dar unas pinceladas acerca de la estructura de este tipo de sistemas. Desde su nacimiento, en la comunidad científica siempre ha permanecido la pregunta ¿Cómo es la estructura de un DES? Hoy en día, su comprensión sigue en un estado elemental, en el que solo se han estudiado algunos de los DES más populares. En general se tiende a creer que los componentes de la mezcla establecen una red extensa de puentes de hidrógeno a través de sus sitios donores y aceptores de puentes de hidrógeno. Sin embargo, parece una suposición demasiado general que no tiene por qué cumplirse para todos los sistemas, en los que otro tipo de interacciones pueden tener lugar. Otros estudios siguen describiendo la estructura y propiedades de DES a través del modelo de formación de complejos propuesto por Abbot et al. [28]. Cálculos computacionales han permitido dar otra visión estructural de estas mezclas. Ashworth et al. [98],

reportaron que la tendencia a formar enlaces de hidrógeno de todos los componentes genera una amplia gama de estructuras diferentes en el seno del fluido, lo cual les llevó a acuñar el término "Sopa de letras" para definir la estructura del DES basado en [Ch]Cl y urea. Encontraron que en la mezcla existen muchas posibles interacciones favorables y competitivas, lo que conduce a un entorno de enlaces de hidrógeno muy heterogéneo entre las especies destacando un gran desorden en la estructura del DES. Los estudios computacionales en HDES también han señalado la presencia de grandes heterogeneidades dinámicas y estructurales en las mezclas [99-103]. Estos estudios recientes, parecen estar de acuerdo en que la estructura de muchos de los DES estudiados, especialmente los de tipo III basados en [Ch]Cl, presentan un estado desordenado, que contienen gran cantidad de interacciones fuertes y débiles de diferente naturaleza. De todas formas, el estudio de DES es un campo relativamente nuevo que ha avanzado mucho más rápido en la búsqueda de nuevos sistemas y aplicaciones, en vez de comprender su microestructura.

1.3.5. Aplicaciones de DES

Debido al amplio rango de propiedades fisicoquímicas y su carácter ecológico, los DES se han propuesto como una alternativa viable a los disolventes convencionales en gran cantidad de campos, tales como la bioquímica, la electroquímica o la nanotecnología entre otros. En la Figura 1.9 se han representado las áreas de estudio, así como las principales aplicaciones que se han estudiado para de estos sistemas.



Figura 1.9. Áreas de investigación más estudiadas en la aplicación de DES.

Síntesis ⟹ La amplia variedad de propiedades que presentan estos sistemas les permiten ser utilizados en el campo de la síntesis, tanto como medio de reacción como reactivo. Su alta estabilidad térmica, así como su baja volatilidad y gran rango de polaridad los convierten en grandes candidatos para actuar como medios de reacción frente a los disolventes orgánicos comunes, destacando en reacciones orgánicas de esterificación [104], preparación de amidas [105] y en N-alquilaciones selectivas de aminas [106] así como síntesis de pirroles [107,108], furanos [107], imidazoles [109] y tiofenos [110].

Muchas de las reacciones químicas catalizadas lo son a través de enlaces de hidrógeno e interacciones ácido/base o de coordinación, las cuales pueden ser proporcionadas por este tipo de disolventes [32] [111,112]. Entre otros, se han usado los DES en la síntesis de indol de Fischer [113], en reacciones Diels-Alder [114], en la reacción de Perkin [115] y en oxidación de alcoholes [116]. También como catalizador en la fijación química de CO_2 en carbonatos cíclicos a partir de epóxidos [117].

Otra de las áreas en la que los DES han tenido aplicación dentro de la síntesis química orgánica, es en la de polimerizaciones. Podemos diferenciar aquellos DES que actúan como disolvente inerte de aquellos que además son precursores de la polimerización. Se han publicado ejemplos de polimerizaciones tanto homogéneas [118] como heterogéneas [119]. En otros casos, uno de los componentes del DES sufre polimerización actuando como monómero, a la vez que la mezcla actúa como medio de reacción. Un ejemplo es la síntesis del ácido poliacrílico a partir de un DES basado en ácido acrílico [118].

En síntesis organometálicas, se puede destacar el uso de DES como disolvente en reacciones con organometálicos altamente polares como los reactivos de Grignard, RLi [120] y RMgX [121] y con catalizadores organometálicos basados en metales de transición como paladio [122], rutenio [123] u oro [124].

Biocatálisis ⟹ También se ha explorado la aplicación de DES en reacciones biocatalíticas en las que el catalizador es una enzima o microorganismo (Figura 1.10). Estas mezclas poseen diversas características que los convierten en una alternativa ecológica en procesos biocatalíticos como es su capacidad solvente para los sustratos y su alta actividad y estabilidad enzimática [125]. Podemos destacar reacciones catalizadas por lipasas [126] y proteasas [127] en las que el DES actúa como disolvente o como cosolvente [128]. También se han reportado ejemplos en los que uno de los componentes del DES actúa como sustrato. Esta estrategia se ha utilizado en la síntesis de ésteres de azúcares y ácidos grasos [129].

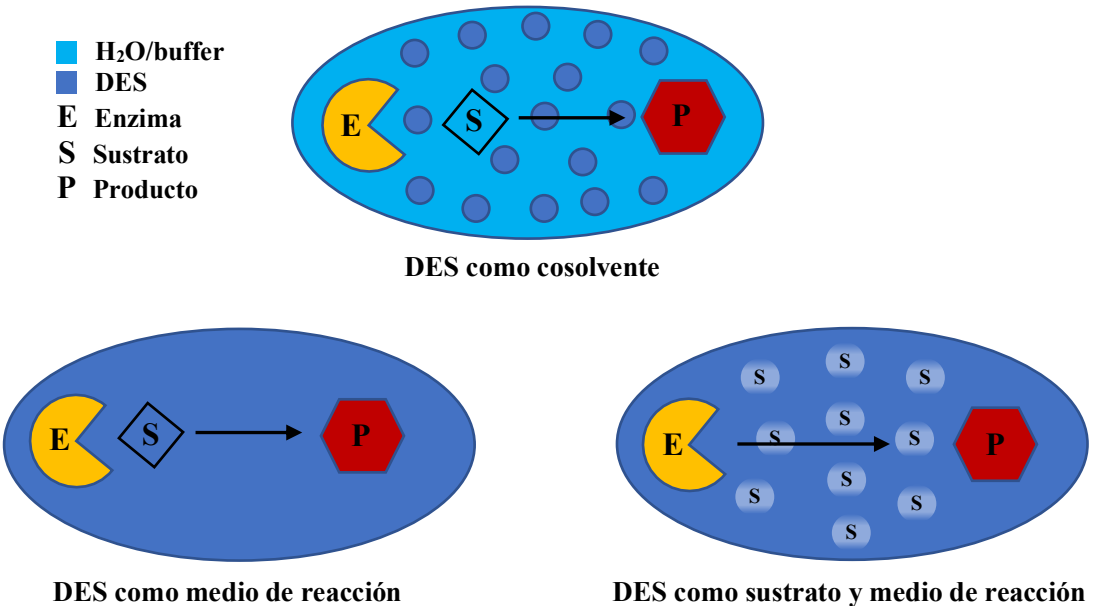


Figura 1.10. Aplicación de DES en biocatálisis. Adaptado de Pätzold et al. [125].

Nanotecnología ⟹ La red de puentes de hidrógeno por la que se caracterizan los DES les proporciona la capacidad de estabilizar partículas guiando la formación de materiales nanoestructurados. Sus componentes son capaces de modular los mecanismos de nucleación y crecimiento de nanopartículas o nanoagregados [32].

La agregación natural que sufren los nanomateriales limita sus aplicaciones al conducir a un descenso de su superficie, lo que disminuye su actividad química y catalítica [130]. Los DES se han utilizado como medio para dispersar nanopartículas y controlar su morfología, así como en la síntesis de las mismas. La primera aplicación de los DES en el campo de la nanotecnología fue en 2008, en la que se utilizó un DES compuesto por [Ch]Cl y urea en la síntesis química de nanopartículas de oro de distintas formas como estrellas o copos de nieve [131]. Hoy en día, son abundantes los estudios sobre el uso de DES como medio de reacción química y electroquímica para la producción de nanomateriales y nanocapas destacando la electrodeposición de platino, plata, paladio o niquel. Estos materiales tienen aplicación en recubrimientos superficiales, catalizadores heterogéneos y electrodos. Los DES más utilizados han sido los basados en [Ch]Cl y urea o etilenglicol [32,130,132-135]. NADES conteniendo [Ch]Cl y azúcares se han usado para la preparación de nanoláminas de disulfuro de molibdeno (MoS_2) [136].

Los nanomateriales de carbono como grafeno o nanotubos de carbono son materiales muy versátiles. En ocasiones se busca doparlos con ciertos heteroátomos y grupos funcionales para nuevas aplicaciones. Se ha demostrado que los DES desempeñan múltiples funciones en la producción sostenible de estos materiales: medio de reacción, precursores moleculares, catalizadores y agentes directores de estructura [32]. Por ejemplo, es destacable el uso de DES en la funcionalización de grafeno [137] o el de la mezcla eutéctica de ciclohexanona y urea para sintetizar materiales de carbono con alto contenido de nitrógeno [138].

Otros materiales en los que los DESs han mostrado ser útiles, son los materiales porosos [139]. En 2004, Cooper y colaboradores sintetizaron zeotipos usando el eutéctico de [Ch]Cl y urea como disolvente y agente director de estructura (SDA) [140]. La síntesis de redes metal-orgánicas porosas (MOF, del inglés *Metal-organic framworks*) también se ve favorecida por el uso de estas mezclas [141].

Electroquímica ⟹ El carácter iónico, y por tanto conductor, de algunos DES junto con la estabilidad química que presentan muchos de ellos, los convierten en excelentes candidatos para diversas aplicaciones dentro del campo de la electroquímica [97].

Eutécticos basados en sales de litio se han estudiado como electrolitos para su aplicación en baterías de Li-ión y Li-metal [42]. Son buenos candidatos debido a su bajo coste, baja inflamabilidad, alta conductividad iónica y buena estabilidad térmica. También existen estudios de su uso en baterías de zinc y de Al-S mostrando que el DES permite que la batería muestre una mejor estabilidad y una salida de voltaje más alta [143,144]. También tienen utilidad en la síntesis y reciclado de electrodos. Nanopartículas de tipo núcleo-cubierta sintetizadas con DES tienen aplicación en este campo como materiales de ánodo para baterías de litio [145]. Mezclas de [Ch]Cl y etilenglicol usadas como agentes reductores y de lixiviación, han mostrado una alta eficiencia en la recuperación de metales valiosos como el cobalto [97,146].

Se han estudiado estos sistemas como medio de reacción, agente de control de forma y precursores de ciertos catalizadores involucrados en reacciones electrocatalíticas como la reacción de evolución del hidrógeno (HER), la reacción de evolución de oxígeno (OER), y la reacción de oxidación de metanol (MOR), entre otros. Por su alto coste, se estudia la sustitución del catalizador habitual en HER (platino) por nanopelículas de níquel electrodepositadas con $NiCl_2$ en un DES basado en [Ch]Cl [147]. El DES multifuncional (como disolvente, agente de control de la forma y fuente de azufre) compuesto de polietilenglicol (PEG)-200 y tiourea ha servido para la síntesis de $NiCo_2S_4$, catalizador en procesos OER [148]. Para reacciones MOR, se ha utilizado la mezcla [Ch]Cl y etilenglicol para la síntesis de nanopartículas de tipo núcleo-cubierta de oro y paladio. [149].

La electrodeposición es un proceso que reduce los cationes metálicos en disolución para que se depositen como recubrimiento metálico en un electrodo mediante reacciones electroquímicas, esto permite funcionalizar superficies de materiales. La gran estabilidad electroquímica y alta solubilidad para los precursores de los metales como sales, óxidos u hidróxidos hacen que los DES sean buenos medios de reacción [32,150].

También se han utilizado estas mezclas para llevar a cabo el electropulido, proceso contrario al descrito anteriormente, y que reduce la rugosidad de la superficie y aumenta la resistencia a la corrosión. Se han usado DES (especialmente la mezcla [Ch]Cl y etilenglicol) en el electropulido de acero inoxidable, aleaciones de Al, Ti, Ni/Co y superaleaciones [32].

Extracción $\Longrightarrow$ Los experimentos de extracción se han convertido posiblemente en la aplicación más estudiada de los DES en literatura. Se pueden encontrar gran cantidad de revisiones que abordan este tema tanto con mezclas hidrofílicas e hidrofóbicas [151-156]. En estos procesos, la viscosidad y la polaridad tienen un gran impacto en los rendimientos de extracción, pues son altamente responsables de las interacciones establecidas entre los

componentes del DES y el compuesto que se desea extraer. Dentro de este campo destacan principalmente las extracciones de compuestos bioactivos y el tratamiento de aguas.

Muchos de los productos farmacéuticos, cosméticos y nutracéuticos precisan de compuestos bioactivos que, a menudo se extraen de fuentes naturales como algas, plantas, frutas u hongos. Desarrollar procesos sostenibles que conduzcan a altas eficiencias de extracción es uno de los objetivos de la comunidad científica. Tras la investigación de fluidos supercríticos y líquidos iónicos como medios extractantes, los disolventes eutécticos están copando una buena parte de la atención científica. Podemos diferenciar distintos dipos de compuestos bioactivos estudiados en procesos de extracción con DES:

Compuestos fenólicos: Dentro de este grupo se encuentran, entre otros, los polifenoles, cumarinas, acetofenonas o flavonoides, compuestos de gran importancia en el campo biotecnológico como agentes antiinflamatorios, anticancerígenos y antioxidantes [32]. Sistemas eutécticos compuestos por [Ch]Cl y dioles han mostrado ser efectivos en la extracción de ácidos fenólicos (ácido cafeico, cinámico y ferúlico) y flavonoides (quercetina, rutina) a partir de matrices naturales (almendra, sésamo, oliva, flores) [151,157,158].

Polisacáridos: Se ha propuesto su extracción con DES como alternativa al método habitual que utiliza agua caliente, lo que tiene un elevado coste de tiempo y energía. Además, se ha observado en ocasiones, una mejora de las propiedades fisicoquímicas y reológicas del extracto, como ocurre con la extracción de κ-carragenina a partir de algas rojas [159].

Proteínas: Las características de las mezclas eutécticas hacen que, además de ser eficientes en la extracción y purificación de proteínas, mantienen la integridad de su estructura, uno de los principales problemas detectados con otros solventes [160].

Compuestos hidrofóbicos: Desde la aparición de los HDES su uso en la extracción de compuestos poco solubles en agua, como los APIs, ha cobrado importancia [161]. Por ejemplo, HDES basados en mentol se han utilizado para extraer fitocannabinoides a partir del *Cannabis Sativa* [162].

Biorrefinería ⟹ La Agencia Internacional de la Energía ha definido la biorrefinación como el procesamiento de manera sostenible de biomasa para lograr su conversión en una variedad de bio-compuestos (comida, sustancias químicas, materia prima) y bioenergía (biocombustibles, poder y/o calor). Su interés proviene de la necesidad de minimizar la dependencia que tiene nuestra sociedad de combustibles fósiles. En este campo, los DES tienen aplicaciones en el tratamiento de la biomasa, la producción de biocombustible, la desulfuración de fuel y la captación de gases.

Biomasa: La biomasa se ha convertido en una fuente de recursos y energía renovable. De ella se extraen numerosos compuestos de valor añadido, pero presenta el inconveniente de su escasa solubilidad en agua [163]. El uso de DES basados en [Ch]Cl como medio hidrolítico mejora la solubilidad de lignocelulosa [164] y favorece la obtención de derivados de celulosa (ácido glucónico, nitrocelusosa, acetato de celuosa, nanocristales y nanofibras de celulosa) [165] [166].

Biocombustibles: Los biocombustibles (líquidos o gases derivados de la biomasa y destinados al transporte) se han postulado como una de las alternativas al petróleo ante el aumento de las demandas energéticas. En este caso, los DES se han aplicado como catalizadores en tres procesos diferentes de producción de biodiesel: transesterificación de triglicéridos a partir de aceites vegetales o grasas animales; la esterificación de ácidos grasos libres a partir de materia prima más económica que en la anterior reacción; y la hidrólisis/deshidratación de carbohidratos para obtener hidroximetilfurfural (HMF) [167,168].

Fuel: La eliminación de impurezas orgánicas de azufre en el fuel es una medida de prevención para reducir las emisiones a la atmósfera de SO_x, siendo la gasolina producida por craqueo catalítico fluido (FCC) el principal origen del contenido en azufre. Se han desarrollado muchos procedimientos catalíticos y no catalíticos (hidrogenación, oxidación, extracción, adsorción o alquilación) para obtener gasolina libre de azufre. La inclusión como catalizador, disolvente y/o extractante de DES en esos procesos permite llevar a cabo la desulfurización [32,169,170].

Gases: La capacidad de los DES para disolver gases convierte a estas mezclas en candidatos óptimos en la captura tanto de CO_2 antropogénico como de VOCs, contribuyendo a la disminución de su presencia en la atmósfera. La bibliografía recoge estudios efectivos del uso de DES hidrofílicos basados en sales de amonio cuaternarias e hidrofóbicos basados en bromuro de tetrabutilfosfonio como adsorbentes para CO_2, SO_2, tolueno, diclorometano y acetaldehído [171-173].

La aplicación de los sistemas eutécticos en la solubilización de compuestos de interés en la industria farmacéutica, así como en el tratamiento de aguas residuales son desarrolladas en el Capítulo 7 de la memoria, por ser parte de los objetivos de este trabajo.

Summary

In this chapter, first of all, the concept of **Green Chemistry** is introduced [2,3]. It was defined as the "design of chemical products and processes to reduce or eliminate the use and generation of hazardous substances". This is done by reducing the hazards in the stages of the life cycle of a chemical compound but in an economically profitable way [4]. The twelve principles of Green Chemistry are also introduced. One of these principles implies the use of safer auxiliary substances. Nowadays, most of the solvents used are toxic, flammable and non-biodegradable. Their high volatility and solubility in the environment have led to the contamination of different ecosystems, also increasing the risk of workers exposed to them. The scientific community is investigating the possibility of eliminating solvents in chemical processes [6,7], but in many of them, their presence is essential.

We can distinguish between traditional solvents and green solvents. The first ones include water and organic solvents. Water is a widely used solvent in chemistry since it is economical, recyclable, non-toxic, non-flammable and sustainable. However, water is an ineffective solvent for nonpolar substances, many permanent gases, most industrial polymers, and solid materials with high lattice energies [1]. In addition, water has a certain reactivity toward many solutes and catalysts. Organic solvents, generally known as "volatile organic compounds" (VOCs), have been used for a long time as an alternative to aqueous media. VOCs are essential in many chemical processes that are usually carried out at an industrial level and on a laboratory scale, standing out mainly for their solvation power. They have a series of serious drawbacks, such as their high toxicity and flammability, their low biodegradability, and being produced from non-renewable resources (fossil fuels) [8]. Its excessive use and consequent environmental emissions have generated great concern about the negative impacts that they may have caused.

Green solvents seek an increase in the efficiency of the process, a decrease in the waste generated or a reduction in the adverse effects of the solvent itself. Some guidelines and tools quantify how much green a solvent is, enabling its selection [12-16]. These guides must contain information on the thermophysical properties of the compounds or mixtures to be defined as alternative solvents, such as vapor pressure, density, viscosity, etc. They must also include safety (flash point, explosion risk, autoignition temperature and corrosivity) and health aspects (carcinogenicity, mutagenicity, skin absorption, acute toxicity and respiratory and eye irritation). Below, a summary of each green solvent family is presented.

Supercritical fluids (SCF) are substances that possess both gaseous (low viscosity and high diffusivity) and liquid (density and solvation) phase properties. Supercritical behavior is only

reached when the compound is above its critical temperature and pressure. They stand out because their properties can be controlled through changes in temperature and pressure, they present high mass transfer rate and they are easily recycled and removed. Its main drawbacks lie in the high economic cost of setting up the equipment and the energy required to reach supercritical conditions [1]. Moreover, the compounds used in supercritical conditions have a discrete range of polarity, which limits their application. Supercritical carbon dioxide is one of the most widely used SCFs along with supercritical water. They are used in the synthesis of nanoparticles and nanoporous compounds [20], in the extraction of natural compounds and value-added products from natural sources [21], in the processing of polymers [22], production of aerogels by drying [23] and as a reaction medium in a multitude of chemical reactions (oxidation, hydrogenation, alkylation, etc) [24].

Ionic liquids (ILs) are defined (arbitrarily) as salts with a melting point below 100 ºC. They are generally made up of an organic cation and an inorganic anion. The change in position, number and type of substituents in the cations leads to many combinations, which makes possible to modulate the ionic liquids according to the desired applications. Seddon et al. [29] estimated that, including ternary mixtures, around 10^{18} ionic liquids could exist. The synthesis of ionic liquids involves two steps [30]: (I) Synthesis of the desired cation either by protonation of the amine (or phosphine) by an acid or by quaternization reaction of the amine with a haloalkane; (II) Anion exchange that can be carried out by treating the salt with Lewis acids or by anion metathesis reaction. They are ionic compounds with good conductivity, their vapor pressure is negligible, and they also present low flammability and high boiling point. On the other hand, they present a great solvent capacity for very different solutes (organic/inorganic, polar/apolar, etc). However, although ILs reduce the risk of air pollution, they present a significant solubility in water that can cause potential problems of degradation or persistence in the environment depending on the toxicity and biodegradability of these compounds [31]. Different bibliographic reviews address these toxicological and environmental risk aspects of the most common ionic liquids [31,33,34]. Moreover, the high price of common ILs and the difficulty associated with their recycling have made their incorporation difficult into the industry. To name a few examples, they are used as medium for the electrodeposition of metals [35], electrochemical biosensors [36], supercapacitors [37] and batteries [38]. They are also used as solvents and/or catalysts in a multitude of organic reactions [40], in pharmacology [41-44] and in analytical chemistry (electrophoresis [45], extraction [45], chromatography [45] and spectroscopy [45]).

Solvents from biomass are a family of solvents made from biomass. According to IUPAC, biomass is “the material produced by the growth of a plant or animal microorganisms” [46]. Since this resource is renewable, any solvent made from it can be considered a green solvent.

The biomass composition is mainly cellulose, hemicellulose and lignin, and it can vary depending on the source from which it comes. The main biomass processing methods include biochemical (enzymatic fermentation) and thermochemical conversion. From this source you can obtain biosolvents including alcohols, esters, ethers, alkanes, and aromatics [48].

Deep eutectic solvents (DES) are the focus of this work. They have emerged as a new alternative to ionic liquids due to their low cost, biodegradability, and ability to shape their physicochemical properties. They are mixtures of two or more compounds whose melting point is lower than that of the pure components. The decrease in the melting temperature is due to the establishment of interactions between the components of the mixture that leads to an increase in the entropy of the system and a decrease in the melting point. Electrostatic, van der Waals, hydrophobic and hydrogen bond interactions can occur, the latter being the ones that are believed to be responsible for the drop in temperature. Usually, the components of the mixture are grouped into Hydrogen Bond Acceptors (HBA) and Hydrogen Bond Donors (HBD) based on the chemical groups that the molecules possess. The most studied HBA is the quaternary ammonium salt, choline chloride ([Ch]Cl).

According to IUPAC, an eutectic is "an irreversible, isothermal reaction between two (or more) solid phases during heating of a system, which results in a single liquid phase" [57]. The eutectic point represents the point where the three phases of the solid-liquid system coexist in equilibrium [58]; it represents the lowest melting temperature of the system. The term DES (Deep Eutectic Solvent) was first proposed by Abbot et al. [64] in 2004 to describe different mixtures of [Ch]Cl and carboxylic acids. However, defining or identifying a DES remains controversial in the scientific community. For its correct designation, it is necessary to establish the differences between a DES and an eutectic mixture. All mixtures of immiscible solid compounds in the solid phase have an eutectic point, but not all such mixtures should be considered a DES. In this Thesis, the term DES is referred to mixtures whose eutectic melting temperature is lower than that calculated assuming ideal behavior [66]. Another relevant aspect of the definition of a DES is its composition. Most of the articles refer to DES as mixtures of specific stoichiometric compositions, without determining their phase diagram. In this Thesis, a DES is going to be identified at all the compositions of the system where these requirements are fulfilled, and not only at specific compositions.

The **procedure for obtaining** a DES is a physical process involving no chemical reaction. From a thermodynamic point of view, the formation of an eutectic is an endothermic process in which the value of the system's entropy always increases because the components in the liquid phase of DES are more disordered [68,69]. This leads to a lowering in the melting point of the

eutectic phase compared to the initial components. The preparation of DES is generally simple, straightforward and effective, it does not produce waste products or emissions, presenting an efficiency of 100%, since all the starting compounds are included in the final mixture. The main obtention procedures are a) Heating with stirring [65], b) Evaporation [72], c) Grinding [74] d) Lyophilization [75] e) Microwave-assisted preparation [76], f) Ultrasonic Assisted Preparation [77] and g) Extrusion [78].

The **current classification of DES** was introduced by Smith et al. in 2014 [28]. They described the DES with the following formula Cat^+X^-zY. Depending on the constituents, up to four classes could be distinguished. Abranches et al. [79], proposed a fifth category, type V DES for those formed by nonionic compounds.

-**Type I:** DES based on metal chloride salt and quaternary ammonium salts.

-**Type II:** They are based on hydrated metal chloride salt and quaternary ammonium salts. The melting point of these systems decreases due to the water molecules, which reduce the lattice. They are cheaper than the previous ones.

-**Type III:** These are the most studied eutectics in the literature. They are usually composed of [Ch]Cl as a hydrogen bond acceptor and organic hydrogen bond donors. Acceptors are usually ammonium or phosphonium salts, while donors are usually amides, alcohols, and carboxylic acids. The large number of possible hydrogen donors makes them very versatile, since the choice of HBD can modulate the physicochemical properties of the mixture.

-**Type IV:** Based on metal chloride salt with organic hydrogen bond donors.

-**Type V:** Abranches et al. [79] proposed this category for those mixtures made up of non-ionic molecular compounds. They show slightly lower viscosities, higher vapor pressures and are free of chlorides. This type of DES favors the design of hydrophobic solvents [80].

Out of this classification, the terms of **NADES, hydrophobic DES (HDES)** and **THEDES** stand out. The first ones were introduced by Choi et al. [81] in 2011, this term refers to eutectics whose components are primary metabolites such as alcohols, sugars, amino acids and choline derivatives. For this reason, they are called Natural Deep Eutectic Solvents (NADES). The Hydrophobic deep eutectic solvents (HDES) were introduced by van Osch et al. [82] in 2015 as mixtures of quaternary ammonium salts with decanoic acid. In that same year Ribeiro et al. [83] published mixtures composed of DL-menthol and carboxylic acids with a high hydrophobic character. The hydrophobicity of the mixtures is an intrinsic characteristic of their constituents. There is some controversy about which mixtures should be considered hydrophobic. In this Thesis, the formation of two phases in mixtures with water has been considered as a criterion to

define a eutectic mixture as hydrophobic. Unlike hydrophilic mixtures, HDES tend to have large nonpolar domains and very few hydrophilic domains. Another difference is that HDES have a much lower melting point depression than hydrophilic ones, which is attributed to weaker interactions [87]. Lastly, Therapeutic Deep Eutectic Solvents (THEDES) are those eutectic mixtures in which one of its components is an active pharmaceutical ingredient (API) such as ibuprofen or lidocaine. Aroso et al. [89] were the first to refer to these systems as Therapeutic Deep Eutectic Solvent for a menthol:ibuprofen (3:1) mixture. One of the main advantages of these systems is that the preparation of a THEDES produces a pure product without losses during preparation and the need for purification [68].

One of the most significant advantages of DES is the wide diversity of its **physicochemical properties** (density, viscosity, surface tension, etc) depending on their constituents. The choice of the constituents allows obtaining DESs of specific physicochemical properties for a given application [28,32,58,59,94]. This section includes a summary of the most important physicochemical properties.

-Melting point: The determination of the melting point of an eutectic mixture and its phase diagram should be mandatory in any study of these systems to classify the mixture as DES. The values of this property for DES are between the range -69 to 149 ºC, and the choice of the organic salt and the hydrogen bond donor clearly affects this property [32]. In some cases, glass transition temperatures are observed instead of melting temperatures.

-Density: Density is an elementary physicochemical property of all solvents and one of the most commonly determined. It depends to a large extent on the pure constituents, the interactions between them and the molecular organization or packing. Most hydrophilic DES have densities higher than water, between 1 and 1,3 $g \cdot cm^{-3}$ [94]. In the case of HDES, the range of values are between 0,85-0,98 $g \cdot cm^{-3}$ for ionic ones and 0,87-1,091 $g \cdot cm^{-3}$ for non-ionic ones [85,95].

-Surface tension: It has been scarcely studied for these mixtures in comparison with other physicochemical properties such as density or viscosity. It provides great information at the structural level; it is proportional to the interactions between the components. The published data are between 35 and 75 $mN \cdot m^{-1}$ at room temperature [94, 95].

-Vapor pressure: DES have low vapor pressure values, which reduces their emission to the atmosphere. Until now, the literature on this property in DES has been extremely scarce [96].

-Viscosity: DESs present higher values, greater than 100 mPa·s, than those of ionic liquids and molecular organic solvents [94]. It is one of their main drawbacks. The origin of these

high values is due to the extensive network of hydrogen bonds between the components. HDES present low viscosities in comparison to DES [87].

-Conductivity: This property is exclusive of DES with an ionic component. It is highly dependent on viscosity, so the conductivity of DESs tends to be lower than molten salts [58].

-Polarity: This property is related to the solvent capacity of these systems. The trend observed in DES follows this sequence: monoacid hydrophilic DES < ionic HDES < neutral HDES < diacid hydrophilic DES < alcohol-based hydrophilic DES < water [86].

Computational calculations have allowed giving **structural** insights of these mixtures. Ashworth et al. [98], reported that the tendency of all components to form hydrogen bonds generates a wide range of different structures within the fluid. They defined the structure of DES with the term "Alphabet Soup". They found that in the mixture, there are many possible favorable and competitive interactions, which lead to a very heterogeneous hydrogen bonding environment. Recent studies seem to agree that the structure of many of the DES studied, especially those of type III based on [Ch]Cl, present a disordered state, containing many strong and weak interactions of different natures [99-103].

Last, the applications of these solvents have been reviewed.

Synthesis ⟹ They are used in the field of synthesis, both as a reaction medium and as a reagent. Some examples are the use as reaction media in organic esterification reactions [104], preparation of amides [105] and in selective N-alkylations of amines [106] as well as in the synthesis of pyrroles [107,108], furans [107], imidazoles [109] and thiophenes [110]. Also, DES have been used as catalyst in the Fischer indole synthesis [113], in Diels-Alder reactions [114], in the Perkin reaction [115] and in the oxidation of alcohols [116]. They have also been applied in polymerizations [118,119] and in organometallic synthesis [120-124].

Biocatalysis ⟹ The application of DES in reactions catalyzed by lipases [126] and proteases [127] in which DES act as a solvent or cosolvent [128] has been described. Examples have also been reported in which one of the DES components acts as a substrate [129].

Nanotechnology ⟹ DES have been used to disperse nanoparticles and control their morphology, as well as in their synthesis [131]. There are abundant studies using DES as a chemical and electrochemical reaction medium to produce nanomaterials and nanolayers, highlighting the electrodeposition of platinum, silver, palladium or nickel. Carbon nanomaterials such as graphene or carbon nanotubes can be doped with certain heteroatoms and functional groups. DES play an important role as reaction medium, molecular precursors, catalysts, or structure directing agents in these reactions [32,137,138]. DES are useful in the synthesis of porous materials like MOF (Metal-organic frameworks) [139,141].

Electrochemistry ⟹ Eutectics based on lithium salts have been studied for their application in Li-ion and Li-metal batteries as electrolytes [42]. Studies on its use in zinc and Al-S batteries have been also reported [143,144]. They also have utility in synthesizing and recycling electrodes [145]. Mixtures of [Ch]Cl and ethylene glycol have shown high efficiency in recovering valuable metals such as cobalt [97,146]. These systems have been studied as reaction medium, shape control agent, and precursors of certain catalysts involved in electrocatalytic reactions such as the hydrogen evolution reaction (HER), the oxygen evolution reaction (OER), and the oxidation reaction of methanol (MOR), among others. The great electrochemical stability and high solubility for metal precursors such as salts, oxides or hydroxides make DES good reaction media in electrodeposition processes [32,150]. These mixtures have also been used to carry out electropolishing [32].

Extraction ⟹Extraction is possibly the most studied application of DES [151-156]. The extractions of bioactive compounds and water treatment stand out in this field. We can distinguish different types of bioactive compounds studied in extraction processes with DES; a) Phenolic compounds: Eutectic systems composed of [Ch]Cl and diols have shown to be effective in the extraction of phenolic acids (caffeic, cinnamic and ferulic acids) and flavonoids (quercetin, rutin) from natural matrices (almond, sesame, olive, flowers) [151,157,158], b) Polysaccharides: Their extraction with DES has been proposed as an alternative to the usual method that uses hot water, which has a high cost of time and energy. [159] c) Proteins: The characteristics of eutectic mixtures maintain the integrity of their structure, one of the main problems detected with other solvents [160] d) Hydrophobic compounds: Since the appearance of HDES, their use in the extraction of poorly soluble compounds in water [161,162].

Biorefinery ⟹ Biorefining is defined as biomass processing to obtain biocomposite products (food, chemicals, feedstock) and bioenergy (biofuels, power and/or heat). In this field, DES have applications in biomass treatment to obtain value-added compounds [164-166], in biofuel production as catalysts [167,168], in fuel desulfurization as catalyst, solvent and/or extractant [32,169,170] and in gas capture (CO_2 and VOCs) [171-173].

Bibliografía

[1] Marcus, Y. (2019). Introduction. In *Deep Eutectic Solvents* (pp. 1-11).

[2] Anastas, & Williamson, T. C. (1996). Green chemistry : designing chemistry for the environment.

[3] Anastas P. T. & Warner J. C. (1998). *Green chemistry : theory and practice*. Oxford University Press.

[4] Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev., 39*(1), 301-312. doi:10.1039/b918763b.

[5] Constable, D. J. C., Curzons, A. D., & Cunningham, V. L. (2002). Metrics to 'green' chemistry—which are the best? *Green Chem., 4*(6), 521-527. doi:10.1039/b206169b.

[6] Cave, G. W. V., Raston, C. L., & Scott, J. L. (2001). *Chemical Communications*(21), 2159-2169. doi:10.1039/b106677n.

[7] Hiren M. Marvaniya, Kaumil N. Modi and Dhrubo Jyoti Sen (2011). Greener reactions under solvent free conditions", *Int J. Drug Dev. & Res*, 3(2), 34-43.

[8] Kerton.F (2009). *Alternative Solvents for Green Chemistry*.

[9] Clark, J., Farmer, T., Hunt, A., & Sherwood, J. (2015). Opportunities for Bio-Based Solvents Created as Petrochemical and Fuel Products Transition towards Renewable Resources. International Journal of Molecular Sciences, 16(8), 17101-17159. doi:10.3390/ijms16081710.

[10] Capello, Christian; Fischer, Ulrich; Hungerbühler, Konrad (2007). *What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. Green Chemistry, 9(9), 927–.* doi:10.1039/B617536H.

[11] Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., . . . Sherwood, J. (2016). Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes, 4*(1). doi:10.1186/s40508-016-0051-z.

[12] Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., . . . Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem., 10*(1), 31-36. doi:10.1039/b711717e.

[13] Curzons, A. D., Constable, D. C., & Cunningham, V. L. (1999). Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technologies and Environmental Policy, 1*(2), 82-90. doi:10.1007/s100980050014.

[14] Jiménez-González, C. n., Curzons, A. D., Constable, D. J. C., & Cunningham, V. L. (2004). Expanding GSK?s Solvent Selection Guide?application of life cycle assessment to enhance solvent selections. *Clean Technologies and Environmental Policy, 7*(1), 42-50. doi:10.1007/s10098-004-0245-z.

[15] Henderson, R. K., Jiménez-González, C., Constable, D. J. C., Alston, S. R., Inglis, G. G. A., Fisher, G., . . . Curzons, A. D. (2011). Expanding GSK's solvent selection guide –

embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry, 13*(4). doi:10.1039/c0gc00918k.

[16] Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H.-W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., . . . Hosek, P. (2013). Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Organic Process Research & Development, 17*(12), 1517-1525. doi:10.1021/op4002565.

[17] Hitchen SM, Dean JR (1993) *Properties of supercritical fluids. Applications of Supercritical Fluids in Industrial Analysis*, Springer Sci.

[18] Knez, Ž., Markočič, E., Leitgeb, M., Primožič, M., Knez Hrnčič, M., & Škerget, M. (2014). Industrial applications of supercritical fluids: A review. *Energy, 77*, 235-243. doi:10.1016/j.energy.2014.07.044.

[19] White, M. T., Bianchi, G., Chai, L., Tassou, S. A., & Sayma, A. I. (2021). Review of supercritical CO2 technologies and systems for power generation. *Applied Thermal Engineering, 185*. doi:10.1016/j.applthermaleng.2020.116447.

[20] Campardelli, R., Baldino, L., & Reverchon, E. (2015). Supercritical fluids applications in nanomedicine. *The Journal of Supercritical Fluids, 101*, 193-214. doi:10.1016/j.supflu.2015.01.030.

[21] Capuzzo, A., Maffei, M., & Occhipinti, A. (2013). Supercritical Fluid Extraction of Plant Flavors and Fragrances. *Molecules, 18*(6), 7194-7238. doi:10.3390/molecules18067194.

[22] Tomasko, D. L., Han, X., Liu, D., & Gao, W. (2003). Supercritical fluid applications in polymer nanocomposites. *Current Opinion in Solid State and Materials Science, 7*(4-5), 407-412. doi:10.1016/j.cossms.2003.10.005.

[23] Medina-Gonzalez, Y., Camy, S., & Condoret, J.-S. (2012). Cellulosic materials as biopolymers and supercritical CO2as a green process: chemistry and applications. *International Journal of Sustainable Engineering, 5*(1), 47-65. doi:10.1080/19397038.2011.613488.

[24] Bhaduri. (2009). Supercritical CO2: a twenty-first century solvent for the chemical industry. Current Science., 97(1), 63–72.

[25] María Isabel Bandrés Larraz (2011). Estudio termofísico de líquidos iónicos basados en el anillo piridínico.

[26] Walden, P.T (1914). Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Bull. Acad. Imp. Sci. (St. Petersburg)* **8:** 405-422.

[27] Freemantle, M (2010). An Introduction to ionic liquids. Royal Society of Chemistry.

[28] Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews, 114*(21), 11060-11082. doi:10.1021/cr300162p.

[29] Holbrey, J. D., & Seddon, K. R. (1999). Ionic Liquids. *Clean Technologies and Environmental Policy, 1*(4), 223-236. doi:10.1007/s100980050036.

[30] Ratti, R. (2014). Ionic Liquids: Synthesis and Applications in Catalysis. *Advances in Chemistry, 2014*, 1-16. doi:10.1155/2014/729842.

[31] Thuy Pham, T. P., Cho, C.-W., & Yun, Y.-S. (2010). Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review. *Water Research, 44*(2), 352-372. doi: 10.1016/j.watres.2009.09.030.

[32] Zhang, Q., De Oliveira Vigier, K., Royer, S., & Jérôme, F. (2012). Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews, 41*(21). doi:10.1039/c2cs35178a.

[33] Egorova, K. S., & Ananikov, V. P. (2014). Toxicity of Ionic Liquids: Eco(cyto)activity as Complicated, but Unavoidable Parameter for Task-Specific Optimization. *ChemSusChem, 7*(2), 336-360. doi:10.1002/cssc.201300459.

[34] Flieger, J., & Flieger, M. (2020). Ionic Liquids Toxicity—Benefits and Threats. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(17). doi:10.3390/ijms21176267.

[35] Ibrahim, Magdy & Messali, Mouslim. (2011). Ionic liquid [BMPy]Br as an effective additives during Zinc electrodeposition from aqueous sulphate bath. *Products Finishing.* 76 (14).

[36] Liu, Y., Shi, L., Wang, M., Li, Z., Liu, H., & Li, J. (2005). A novel room temperature ionic liquid sol–gel matrix for amperometric biosensor application. *Green Chemistry, 7*(9). doi:10.1039/b504689k.

[37] Frackowiak, E., Lota, G., & Pernak, J. (2005). Room-temperature phosphonium ionic liquids for supercapacitor application. *Applied Physics Letters, 86*(16). doi:10.1063/1.1906320.

[38] Bansal, D., Cassel, F., Croce, F., Hendrickson, M., Plichta, E., & Salomon, M. (2005). Conductivities and Transport Properties of Gelled Electrolytes with and without an Ionic Liquid for Li and Li-Ion Batteries. *The Journal of Physical Chemistry B, 109*(10), 4492-4496. doi:10.1021/jp0443963.

[39] Fredin, K., Gorlov, M., Pettersson, H., Hagfeldt, A., Kloo, L., & Boschloo, G. (2007). On the Influence of Anions in Binary Ionic Liquid Electrolytes for Monolithic Dye-Sensitized Solar Cells. *The Journal of Physical Chemistry C, 111*(35), 13261-13266. doi:10.1021/jp072514r.

[40] Hajipour, A. R., & Rafiee, F. (2015). Recent Progress in Ionic Liquids and their Applications in Organic Synthesis. *Organic Preparations and Procedures International, 47*(4), 249-308. doi:10.1080/00304948.2015.1052317.

[41] Patra, D., & Barakat, C. (2011). Unique role of ionic liquid [bmin][BF4] during curcumin–surfactant association and micellization of cationic, anionic and non-ionic surfactant solutions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 79*(5), 1823-1828. doi:10.1016/j.saa.2011.05.064.

[42] Hajfarajollah, H., Mokhtarani, B., sharifi, A., Mirzaei, M., & Afaghi, A. (2014). Toxicity of various kinds of ionic liquids towards the cell growth and end product formation of the probiotic strain, Propionibacterium freudenreichii. *RSC Adv., 4*(25), 13153-13160. doi:10.1039/c4ra00925h.

[43] Carson, L., Chau, P. K. W., Earle, M. J., Gilea, M. A., Gilmore, B. F., Gorman, S. P., . . . Seddon, K. R. (2009). Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. *Green Chemistry, 11*(4). doi:10.1039/b821842k.

[44] Egorova, K. S., Seitkalieva, M. M., Posvyatenko, A. V., & Ananikov, V. P. (2015). An unexpected increase of toxicity of amino acid-containing ionic liquids. *Toxicology Research, 4*(1), 152-159. doi:10.1039/c4tx00079.

[45] Sun, P., & Armstrong, D. W. (2010). Ionic liquids in analytical chemistry. *Analytica Chimica Acta, 661*(1), 1-16. doi:10.1016/j.aca.2009.12.007.

[46] Nagel, B., Dellweg, H., & Gierasch, L. M. (1992). Glossary for chemists of terms used in biotechnology (IUPAC Recommendations 1992). *Pure and Applied Chemistry, 64*(1), 143-168. doi:10.1351/pac199264010143.

[47] Sluiter, Amie, Sluiter, Justin and Wolfrum, Edward J. (2013). Methods for Biomass Compositional Analysis. In: *Catalysis for the Conversion of Biomass and Its Derivatives*. Berlin: Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften.

[48] K. Oklu, N., C. Matsinha, L., & C.E. Makhubela, B. (2020). Bio-Solvents: Synthesis, Industrial Production and Applications. In *Solvents, Ionic Liquids and Solvent Effects*.

[49] Li, Z., Smith, K. H., & Stevens, G. W. (2016). The use of environmentally sustainable bio-derived solvents in solvent extraction applications—A review. *Chinese Journal of Chemical Engineering, 24*(2), 215-220. doi:10.1016/j.cjche.2015.07.021.

[50] K. Oklu, N., C. Matsinha, L., & C.E. Makhubela, B. (2020). Bio-Solvents: Synthesis, Industrial Production and Applications. In *Solvents, Ionic Liquids and Solvent Effects*.

[51] Mascal, M. (2012). Chemicals from biobutanol: technologies and markets. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining, 6*(4), 483-493. doi:10.1002/bbb.1328.

[52] Behr, A. (2008). The Future of Glycerol. New Usages for a Versatile Raw Material. By Mario Pagliaro and Michele Rossi. *ChemSusChem, 1*(7), 653-653. doi:10.1002/cssc.200800115.

[53] Medina Gonzalez, Y., de Caro, P., Thiebaud-Roux, S., & Lacaze-Dufaure, C. (2007). Fatty Acid Methyl Esters as Biosolvents of Epoxy Resins: A Physicochemical Study. *Journal of Solution Chemistry, 36*(4), 437-446. doi:10.1007/s10953-007-9126-5.

[54] John, I., Muthukumar, K., & Arunagiri, A. (2017). A review on the potential of citrus waste forD-Limonene, pectin, and bioethanol production. *International Journal of Green Energy, 14*(7), 599-612. doi:10.1080/15435075.2017.1307753.

[55] Deepthi Priya, K., Petkar, M., & Chowdary, G. V. (2015). Bio production of aroma compounds from alpha pinene by novel strains. *International Journal of Biological Sciences and Applications*, *2*(2), 15-19.

[56] Guthrie, F. (2010). LII. On eutexia. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, 17*(108), 462-482. doi:10.1080/14786448408627543.

[57] Clarke, J. B., Hastie, J. W., Kihlborg, L. H. E., Metselaar, R., & Thackeray, M. M. (1994). Definitions of terms relating to phase transitions of the solid state (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry, 66*(3), 577-594. doi:10.1351/pac199466030577.

[58] Hansen, B. B., Spittle, S., Chen, B., Poe, D., Zhang, Y., Klein, J. M., . . . Sangoro, J. R. (2020). Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chemical Reviews, 121*(3), 1232-1285. doi:10.1021/acs.chemrev.0c00385.

[59] Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Martins, M., Reis, R. L., & Duarte, A. R. C. (2014). Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2*(5), 1063-1071. doi:10.1021/sc500096j.

[60] Gill, I., & Vulfson, E. (1994). Enzymic catalysis in heterogeneous eutectic mixtures of substrates. *Trends in Biotechnology, 12*(4), 118-122. doi:10.1016/0167-7799(94)90088-4.

[61] López-Fandiño, R., Gill, I., & Vulfson, E. N. (1994). Protease-catalyzed synthesis of oligopeptides in heterogenous substrate mixtures. *Biotechnology and Bioengineering, 43*(11), 1024-1030. doi:10.1002/bit.260431105.

[62] Davey, R. J., Garside, J., Hilton, A. M., McEwan, D., & Morrison, J. W. (1995). Purification of molecular mixtures below the eutectic by emulsion crystallization. *Nature, 375*(6533), 664-666. doi:10.1038/375664a0.

[63] Stott, P. (1998). Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *Journal of Controlled Release, 50*(1-3), 297-308. doi:10.1016/s0168-3659(97)00153-3.

[64] Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., & Rasheed, R. K. (2004). Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society, 126*(29), 9142-9147. doi:10.1021/ja048266j.

[65] Abbott, A. P., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K., & Tambyrajah, V. (2003). Novel solvent properties of choline chloride/urea mixturesElectronic supplementary information (ESI) available: spectroscopic data. See http://www.rsc.org/suppdata/cc/b2/b210714g. *Chemical Communications*(1), 70-71. doi:10.1039/b210714g.

[66] Martins, M. A. R., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2018). Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *Journal of Solution Chemistry, 48*(7), 962-982. doi:10.1007/s10953-018-0793-1.

[67] van den Bruinhorst, A., & Costa Gomes, M. (2022). Is there depth to eutectic solvents? *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry, 37*. doi:10.1016/j.cogsc.2022.100659.

[68] Chakraborty, S., Chormale, J. H., & Bansal, A. K. (2021). Deep eutectic systems: An overview of fundamental aspects, current understanding and drug delivery applications. *International Journal of Pharmaceutics, 610*. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121203.

[69] Yu, D., Xue, Z., & Mu, T. (2021). Eutectics: formation, properties, and applications. *Chemical Society Reviews, 50*(15), 8596-8638. doi:10.1039/d1cs00404b.

[70] Marcus, Y. (2018). The Entropy of Deep Eutectic Solvent Formation. *Entropy, 20*(7). doi:10.3390/e20070524.

[71] Gorke, J. T., Srienc, F., & Kazlauskas, R. J. (2010). Deep Eutectic Solvents forCandida antarcticaLipase B-Catalyzed Reactions. In *Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology* (pp. 169-180).

[72] Dai, Y., van Spronsen, J., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2013). Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta, 766*, 61-68. doi:10.1016/j.aca.2012.12.019.

[73] Farooq, M. Q., Abbasi, N. M., & Anderson, J. L. (2020). Deep eutectic solvents in separations: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography. *Journal of Chromatography A, 1633*. doi:10.1016/j.chroma.2020.461613.

[74] Florindo, C., Oliveira, F. S., Rebelo, L. P. N., Fernandes, A. M., & Marrucho, I. M. (2014). Insights into the Synthesis and Properties of Deep Eutectic Solvents Based on Cholinium Chloride and Carboxylic Acids. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2*(10), 2416-2425. doi:10.1021/sc500439w.

[75] Gutiérrez, M. C., Ferrer, M. L., Mateo, C. R., & del Monte, F. (2009). Freeze-Drying of Aqueous Solutions of Deep Eutectic Solvents: A Suitable Approach to Deep Eutectic Suspensions of Self-Assembled Structures. *Langmuir, 25*(10), 5509-5515. doi:10.1021/la900552b.

[76] Gómez, F. J. V., Espino, M., Fernández, M. A., & Silva, M. F. (2018). A Greener Approach to Prepare Natural Deep Eutectic Solvents. *ChemistrySelect, 3*(22), 6122-6125. doi:10.1002/slct.201800713.

[77] Santana, A. P. R., Mora-Vargas, J. A., Guimarães, T. G. S., Amaral, C. D. B., Oliveira, A., & Gonzalez, M. H. (2019). Sustainable synthesis of natural deep eutectic solvents (NADES) by different methods. *Journal of Molecular Liquids, 293*. doi:10.1016/j.molliq.2019.111452.

[78] Crawford, D. E., Wright, L. A., James, S. L., & Abbott, A. P. (2016). Efficient continuous synthesis of high purity deep eutectic solvents by twin screw extrusion. *Chemical Communications, 52*(22), 4215-4218. doi:10.1039/c5cc09685e.

[79] Abranches, D. O., Martins, M. A. R., Silva, L. P., Schaeffer, N., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2019). Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications, 55*(69), 10253-10256. doi:10.1039/c9cc04846d.

[80] Abranches, D. O., & Coutinho, J. A. P. (2022). Type V deep eutectic solvents: Design and applications. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry, 35*. doi:10.1016/j.cogsc.2022.100612.

[81] Choi, Y. H., van Spronsen, J., Dai, Y., Verberne, M., Hollmann, F., Arends, I. W. C. E., . . . Verpoorte, R. (2011). Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology? *Plant Physiology, 156*(4), 1701-1705. doi:10.1104/pp.111.178426.

[82] van Osch, D. J. G. P., Zubeir, L. F., van den Bruinhorst, A., Rocha, M. A. A., & Kroon, M. C. (2015). Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants. *Green Chemistry, 17*(9), 4518-4521. doi:10.1039/c5gc01451d.

[83] Ribeiro, B. D., Florindo, C., Iff, L. C., Coelho, M. A. Z., & Marrucho, I. M. (2015). Menthol-based Eutectic Mixtures: Hydrophobic Low Viscosity Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 3*(10), 2469-2477. doi:10.1021/acssuschemeng.5b00532.

[84] Shishov, A., Pochivalov, A., Nugbienyo, L., Andruch, V., & Bulatov, A. (2020). Deep eutectic solvents are not only effective extractants. *TrAC Trends in Analytical Chemistry, 129*. doi:10.1016/j.trac.2020.115956.

[85] Warrag, S. E. E., & Kroon, M. C. (2019). Hydrophobic Deep Eutectic Solvents. In *Deep Eutectic Solvents* (pp. 83-93).

[86] Cao, J., & Su, E. (2021). Hydrophobic deep eutectic solvents: the new generation of green solvents for diversified and colorful applications in green chemistry. *Journal of Cleaner Production, 314*. doi:10.1016/j.jclepro.2021.127965.

[87] Florindo, C., Branco, L. C., & Marrucho, I. M. (2019). Quest for Green-Solvent Design: From Hydrophilic to Hydrophobic (Deep) Eutectic Solvents. *ChemSusChem, 12*(8), 1549-1559. doi:10.1002/cssc.201900147.

[88] Evers, H., Von Dardel, O., Juhlin, L., OhlsÉN, L., & Vinnars, E. (1985). Dermal Effects of Compositions Based on the Eutectic Mixture of Lignocaine and Prilocaine (Emla). *British Journal of Anaesthesia, 57*(10), 997-1005. doi:10.1093/bja/57.10.997.

[89] Aroso, I. M., Craveiro, R., Rocha, Â., Dionísio, M., Barreiros, S., Reis, R. L., . . . Duarte, A. R. C. (2015). Design of controlled release systems for THEDES—Therapeutic deep eutectic solvents, using supercritical fluid technology. *International Journal of Pharmaceutics, 492*(1-2), 73-79. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.06.038.

[90] Abbott, A. P., Ahmed, E. I., Prasad, K., Qader, I. B., & Ryder, K. S. (2017). Liquid pharmaceuticals formulation by eutectic formation. *Fluid Phase Equilibria, 448*, 2-8. doi:10.1016/j.fluid.2017.05.009.

[91] Duarte, A. R. C., Ferreira, A. S. D., Barreiros, S., Cabrita, E., Reis, R. L., & Paiva, A. (2017). A comparison between pure active pharmaceutical ingredients and therapeutic deep eutectic solvents: Solubility and permeability studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 114*, 296-304. doi:10.1016/j.ejpb.2017.02.003.

[92] Aroso, I. M., Silva, J. C., Mano, F., Ferreira, A. S. D., Dionísio, M., Sá-Nogueira, I., . . . Duarte, A. R. C. (2016). Dissolution enhancement of active pharmaceutical ingredients by therapeutic deep eutectic systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 98*, 57-66. doi:10.1016/j.ejpb.2015.11.002.

[93] Bica, K., Shamshina, J., Hough, W. L., MacFarlane, D. R., & Rogers, R. D. (2011). Liquid forms of pharmaceutical co-crystals: exploring the boundaries of salt formation. *Chem. Commun., 47*(8), 2267-2269. doi:10.1039/c0cc04485g.

[94] El Achkar, T., Greige-Gerges, H., & Fourmentin, S. (2021). Basics and properties of deep eutectic solvents: a review. *Environmental Chemistry Letters, 19*(4), 3397-3408. doi:10.1007/s10311-021-01225-8.

[95] Shaibuna, M., Theresa, L. V., & Sreekumar, K. (2022). Neoteric deep eutectic solvents: history, recent developments, and catalytic applications. *Soft Matter, 18*(14), 2695-2721. doi:10.1039/d1sm01797g.

[96] Dietz, C. H. J. T., Creemers, J. T., Meuleman, M. A., Held, C., Sadowski, G., van Sint Annaland, M., . . . Kroon, M. C. (2019). Determination of the Total Vapor Pressure of Hydrophobic Deep Eutectic Solvents: Experiments and Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory Modeling. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(4), 4047-4057. doi:10.1021/acssuschemeng.8b05449.

[97] Wu, J., Liang, Q., Yu, X., Lü, Q. F., Ma, L., Qin, X., . . . Li, B. (2021). Deep Eutectic Solvents for Boosting Electrochemical Energy Storage and Conversion: A Review and Perspective. *Advanced Functional Materials, 31*(22). doi:10.1002/adfm.202011102.

[98] Ashworth, C. R., Matthews, R. P., Welton, T., & Hunt, P. A. (2016). Doubly ionic hydrogen bond interactions within the choline chloride–urea deep eutectic solvent. *Physical Chemistry Chemical Physics, 18*(27), 18145-18160. doi:10.1039/c6cp02815b.

[99] Percevault, L., Jani, A., Sohier, T., Noirez, L., Paquin, L., Gauffre, F., & Morineau, D. (2020). Do Deep Eutectic Solvents Form Uniform Mixtures Beyond Molecular Microheterogeneities? *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(41), 9126-9135. doi:10.1021/acs.jpcb.0c06317.

[100] Malik, A., Dhattarwal, H. S., & Kashyap, H. K. (2022). An Overview of Structure and Dynamics Associated with Hydrophobic Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Extraction Processes. *ChemPhysChem, 23*(18). doi:10.1002/cphc.202200239.

[101] Subba, N., Das, N., & Sen, P. (2020). Partial Viscosity Decoupling of Solute Solvation, Rotation, and Translation Dynamics in Lauric Acid/Menthol Deep Eutectic Solvent: Modulation of Dynamic Heterogeneity with Length Scale. *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(31), 6875-6884. doi:10.1021/acs.jpcb.0c04379.

[102] Malik, A., & Kashyap, H. K. (2021). Heterogeneity in hydrophobic deep eutectic solvents: SAXS prepeak and local environments. *Physical Chemistry Chemical Physics, 23*(6), 3915-3924. doi:10.1039/d0cp05407k.

[103] Malik, A., & Kashyap, H. K. (2021). Multiple evidences of dynamic heterogeneity in hydrophobic deep eutectic solvents. *The Journal of Chemical Physics, 155*(4). doi:10.1063/5.0054699.

[104] De Santi, V., Cardellini, F., Brinchi, L., & Germani, R. (2012). Novel Brønsted acidic deep eutectic solvent as reaction media for esterification of carboxylic acid with alcohols. *Tetrahedron Letters, 53*(38), 5151-5155. doi:10.1016/j.tetlet.2012.07.063.

[105] Sonawane, Y. A., Phadtare, S. B., Borse, B. N., Jagtap, A. R., & Shankarling, G. S. (2010). Synthesis of Diphenylamine-Based Novel Fluorescent Styryl Colorants by Knoevenagel Condensation Using a Conventional Method, Biocatalyst, and Deep Eutectic Solvent. *Organic Letters, 12*(7), 1456-1459. doi:10.1021/ol902976u.

[106] Singh, B., Lobo, H., & Shankarling, G. (2010). Selective N-Alkylation of Aromatic Primary Amines Catalyzed by Bio-catalyst or Deep Eutectic Solvent. *Catalysis Letters, 141*(1), 178-182. doi:10.1007/s10562-010-0479-9.

[107] Handy, S., & Lavender, K. (2013). Organic synthesis in deep eutectic solvents: Paal–Knorr reactions. *Tetrahedron Letters, 54*(33), 4377-4379. doi:10.1016/j.tetlet.2013.05.122.

[108] Wang, P., Ma, F.-P., & Zhang, Z.-H. (2014). l-(+)-Tartaric acid and choline chloride based deep eutectic solvent: An efficient and reusable medium for synthesis of N-substituted pyrroles via Clauson-Kaas reaction. *Journal of Molecular Liquids, 198*, 259-262. doi:10.1016/j.molliq.2014.07.015.

[109] Capua, M., Perrone, S., Perna, F., Vitale, P., Troisi, L., Salomone, A., & Capriati, V. (2016). An Expeditious and Greener Synthesis of 2-Aminoimidazoles in Deep Eutectic Solvents. *Molecules, 21*(7). doi:10.3390/molecules21070924.

[110] Mancuso, R., Maner, A., Cicco, L., Perna, F. M., Capriati, V., & Gabriele, B. (2016). Synthesis of thiophenes in a deep eutectic solvent: heterocyclodehydration and iodocyclization of 1-mercapto-3-yn-2-ols in a choline chloride/glycerol medium. *Tetrahedron, 72*(29), 4239-4244. doi:10.1016/j.tet.2016.05.062.

[111] Massolo, E., Palmieri, S., Benaglia, M., Capriati, V., & Perna, F. M. (2016). Stereoselective organocatalysed reactions in deep eutectic solvents: highly tunable and biorenewable reaction media for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry, 18*(3), 792-797. doi:10.1039/c5gc01855b.

[112] Martínez, R., Berbegal, L., Guillena, G., & Ramón, D. J. (2016). Bio-renewable enantioselective aldol reaction in natural deep eutectic solvents. *Green Chemistry, 18*(6), 1724-1730. doi:10.1039/c5gc02526e.

[113] Calderon Morales, R., Tambyrajah, V., Jenkins, P. R., Davies, D. L., & Abbott, A. P. (2004). The regiospecific Fischer indole reaction in choline chloride·2ZnCl2with product isolation by direct sublimation from the ionic liquid. *Chem. Commun.*(2), 158-159. doi:10.1039/b313655h.

[114] Abbott, A. P., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K., & Tambyrajah, V. (2002). Quaternary ammonium zinc- or tin-containing ionic liquids: water insensitive, recyclable catalysts for Diels–Alder reactions. *Green Chemistry, 4*(1), 24-26. doi:10.1039/b108431c.

[115] Pawar, P. M., Jarag, K. J., & Shankarling, G. S. (2011). Environmentally benign and energy efficient methodology for condensation: an interesting facet to the classical Perkin reaction. *Green Chemistry, 13*(8). doi:10.1039/c0gc00712a.

[116] Azizi, N., Khajeh, M., & Alipour, M. (2014). Rapid and Selective Oxidation of Alcohols in Deep Eutectic Solvent. *Industrial & Engineering Chemistry Research, 53*(40), 15561-15565. doi:10.1021/ie502019z.

[117] Zhu, A., Jiang, T., Han, B., Zhang, J., Xie, Y., & Ma, X. (2007). Supported choline chloride/urea as a heterogeneous catalyst for chemical fixation of carbon dioxide to cyclic carbonates. *Green Chem., 9*(2), 169-172. doi:10.1039/b612164k.

[118] Mota-Morales, J. D., Sánchez-Leija, R. J., Carranza, A., Pojman, J. A., del Monte, F., & Luna-Bárcenas, G. (2018). Free-radical polymerizations of and in deep eutectic solvents: Green synthesis of functional materials. *Progress in Polymer Science, 78*, 139-153. doi:10.1016/j.progpolymsci.2017.09.005.

[119] Carranza, A., Pojman, J. A., & Mota-Morales, J. D. (2014). Deep-eutectic solvents as a support in the nonaqueous synthesis of macroporous poly(HIPEs). *RSC Adv., 4*(78), 41584-41587. doi:10.1039/c4ra06778a.

[120] Rodríguez-Álvarez, M. J., García-Álvarez, J., Uzelac, M., Fairley, M., O'Hara, C. T., & Hevia, E. (2018). Introducing Glycerol as a Sustainable Solvent to Organolithium Chemistry: Ultrafast Chemoselective Addition of Aryllithium Reagents to Nitriles under Air and at Ambient Temperature. *Chemistry - A European Journal, 24*(7), 1720-1725. doi:10.1002/chem.201705577.

[121] Vidal, C., García-Álvarez, J., Hernán-Gómez, A., Kennedy, A. R., & Hevia, E. (2014). Introducing Deep Eutectic Solvents to Polar Organometallic Chemistry: Chemoselective Addition of Organolithium and Grignard Reagents to Ketones in Air. *Angewandte Chemie, 126*(23), 6079-6083. doi:10.1002/ange.201400889.

[122] Punzi, A., Coppi, D. I., Matera, S., Capozzi, M. A. M., Operamolla, A., Ragni, R., . . . Farinola, G. M. (2017). Pd-Catalyzed Thiophene–Aryl Coupling Reaction via C–H Bond Activation in Deep Eutectic Solvents. *Organic Letters, 19*(18), 4754-4757. doi:10.1021/acs.orglett.7b02114.

[123] Vidal, C., Suárez, F. J., & García-Álvarez, J. (2014). Deep eutectic solvents (DES) as green reaction media for the redox isomerization of allylic alcohols into carbonyl compounds catalyzed by the ruthenium complex [Ru(η3:η3-C10H16)Cl2(benzimidazole)]. *Catalysis Communications, 44*, 76-79. doi:10.1016/j.catcom.2013.04.002.

[124] Rodríguez-Álvarez, M. J., Vidal, C., Díez, J., & García-Álvarez, J. (2014). Introducing deep eutectic solvents as biorenewable media for Au(i)-catalysed cycloisomerisation of γ-alkynoic acids: an unprecedented catalytic system. *Chem. Commun., 50*(85), 12927-12929. doi:10.1039/c4cc05904b.

[125] Pätzold, M., Siebenhaller, S., Kara, S., Liese, A., Syldatk, C., & Holtmann, D. (2019). Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents in Biocatalysis. *Trends in Biotechnology, 37*(9), 943-959. doi:10.1016/j.tibtech.2019.03.007.

[126] Kleiner, B., & Schörken, U. (2015). Native lipase dissolved in hydrophilic green solvents: A versatile 2-phase reaction system for high yield ester synthesis. *European Journal of Lipid Science and Technology, 117*(2), 167-177. doi:10.1002/ejlt.201400494.

[127] Zhao, H., Baker, G. A., & Holmes, S. (2011). Protease activation in glycerol-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 72*(3-4), 163-167. doi:10.1016/j.molcatb.2011.05.015.

[128] Kim, S. H., Park, S., Yu, H., Kim, J. H., Kim, H. J., Yang, Y.-H., . . . Lee, S. H. (2016). Effect of deep eutectic solvent mixtures on lipase activity and stability. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 128*, 65-72. doi:10.1016/j.molcatb.2016.03.012.

[129] Siebenhaller, S., Muhle-Goll, C., Luy, B., Kirschhöfer, F., Brenner-Weiss, G., Hiller, E., . . . Syldatk, C. (2016). Sustainable enzymatic synthesis of glycolipids in a deep eutectic solvent system. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 133*, S281-S287. doi:10.1016/j.molcatb.2017.01.015.

[130] Abo-Hamad, A., Hayyan, M., AlSaadi, M. A., & Hashim, M. A. (2015). Potential applications of deep eutectic solvents in nanotechnology. *Chemical Engineering Journal, 273*, 551-567. doi:10.1016/j.cej.2015.03.091.

[131] Liao, H.-G., Jiang, Y.-X., Zhou, Z.-Y., Chen, S.-P., & Sun, S.-G. (2008). Shape-Controlled Synthesis of Gold Nanoparticles in Deep Eutectic Solvents for Studies of Structure-Functionality Relationships in Electrocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition, 47*(47), 9100-9103. doi:10.1002/anie.200803202.

[132] Renjith, A., Roy, A., & Lakshminarayanan, V. (2014). In situ fabrication of electrochemically grown mesoporous metallic thin films by anodic dissolution in deep eutectic solvents. *Journal of Colloid and Interface Science, 426*, 270-279. doi:10.1016/j.jcis.2014.04.015.

[133] Gu, C. D., You, Y. H., Yu, Y. L., Qu, S. X., & Tu, J. P. (2011). Microstructure, nanoindentation, and electrochemical properties of the nanocrystalline nickel film electrodeposited from choline chloride–ethylene glycol. *Surface and Coatings Technology, 205*(21-22), 4928-4933. doi:10.1016/j.surfcoat.2011.04.098.

[134] Abbott, A. P., Barron, J. C., Frisch, G., Gurman, S., Ryder, K. S., & Fernando Silva, A. (2011). Double layer effects on metal nucleation in deep eutectic solvents. *Physical Chemistry Chemical Physics, 13*(21). doi:10.1039/c0cp02244f.

[135] Böck, R., & Wulf, S. E. (2013). Electrodeposition of iron films from an ionic liquid (ChCl/urea/FeCl3deep eutectic mixtures). *Transactions of the IMF, 87*(1), 28-32. doi:10.1179/174591908x379601.

[136] Mohammadpour, Z., Abdollahi, S. H., & Safavi, A. (2018). Sugar-Based Natural Deep Eutectic Mixtures as Green Intercalating Solvents for High-Yield Preparation of Stable MoS2 Nanosheets: Application to Electrocatalysis of Hydrogen Evolution Reaction. *ACS Applied Energy Materials, 1*(11), 5896-5906. doi:10.1021/acsaem.8b00838.

[137] Wang, X., Li, G., & Row, K. H. (2017). Graphene and Graphene Oxide Modified by Deep Eutectic Solvents and Ionic Liquids Supported on Silica as Adsorbents for Solid-Phase Extraction. *Bulletin of the Korean Chemical Society, 38*(2), 251-257. doi:10.1002/bkcs.11074.

[138] Fechler, N., Zussblatt, N. P., Rothe, R., Schlögl, R., Willinger, M.-G., Chmelka, B. F., & Antonietti, M. (2016). Eutectic Syntheses of Graphitic Carbon with High Pyrazinic Nitrogen Content. *Advanced Materials, 28*(6), 1287-1294. doi:10.1002/adma.201501503.

[139] Mannu, A., Blangetti, M., Baldino, S., & Prandi, C. (2021). Promising Technological and Industrial Applications of Deep Eutectic Systems. *Materials, 14*(10). doi:10.3390/ma14102494.

[140] Cooper, E. R., Andrews, C. D., Wheatley, P. S., Webb, P. B., Wormald, P., & Morris, R. E. (2004). Ionic liquids and eutectic mixtures as solvent and template in synthesis of zeolite analogues. *Nature, 430*(7003), 1012-1016. doi:10.1038/nature02860.

[141] Zhang, J., Wu, T., Chen, S., Feng, P., & Bu, X. (2009). Versatile Structure-Directing Roles of Deep-Eutectic Solvents and Their Implication in the Generation of Porosity and Open Metal Sites for Gas Storage. *Angewandte Chemie International Edition, 48*(19), 3486-3490. doi:10.1002/anie.200900134.

[142] Liang, H., Li, H., Wang, Z., Wu, F., Chen, L., & Huang, X. (2001). New Binary Room-Temperature Molten Salt Electrolyte Based on Urea and LiTFSI. *The Journal of Physical Chemistry B, 105*(41), 9966-9969. doi:10.1021/jp0119779.

[143] Bian, Y., Li, Y., Yu, Z., Chen, H., Du, K., Qiu, C., . . . Lin, M.-C. (2018). Using an AlCl3/Urea Ionic Liquid Analog Electrolyte for Improving the Lifetime of Aluminum-Sulfur Batteries. *ChemElectroChem, 5*(23), 3607-3611. doi:10.1002/celc.201801198.

[144] Kao-ian, W., Pornprasertsuk, R., Thamyongkit, P., Maiyalagan, T., & Kheawhom, S. (2019). Rechargeable Zinc-Ion Battery Based on Choline Chloride-Urea Deep Eutectic Solvent. *Journal of The Electrochemical Society, 166*(6), A1063-A1069. doi:10.1149/2.0641906jes.

[145] Zhang, H., Lu, Y., Gu, C.-D., Wang, X.-L., & Tu, J.-P. (2012). Ionothermal synthesis and lithium storage performance of core/shell structured amorphous@crystalline Ni–P nanoparticles. *CrystEngComm, 14*(23). doi:10.1039/c2ce25939g.

[146] Tran, M. K., Rodrigues, M.-T. F., Kato, K., Babu, G., & Ajayan, P. M. (2019). Deep eutectic solvents for cathode recycling of Li-ion batteries. *Nature Energy, 4*(4), 339-345. doi:10.1038/s41560-019-0368-4.

[147] Wang, S., Zou, X., Lu, Y., Rao, S., Xie, X., Pang, Z., . . . Zhou, Z. (2018). Electrodeposition of nano-nickel in deep eutectic solvents for hydrogen evolution reaction in alkaline solution. *International Journal of Hydrogen Energy, 43*(33), 15673-15686. doi:10.1016/j.ijhydene.2018.06.188.

[148] Jiang, J., Yan, C., Zhao, X., Luo, H., Xue, Z., & Mu, T. (2017). A PEGylated deep eutectic solvent for controllable solvothermal synthesis of porous NiCo2S4 for efficient oxygen evolution reaction. *Green Chemistry, 19*(13), 3023-3031. doi:10.1039/c7gc01012e.

[149] Renjith, A., & Lakshminarayanan, V. (2015). One step preparation of 'ready to use' Au@Pd nanoparticle modified surface using deep eutectic solvents and a study of its electrocatalytic properties in methanol oxidation reaction. *Journal of Materials Chemistry A, 3*(6), 3019-3028. doi:10.1039/c4ta05302h.

[150] Wazeer, I., Hayyan, M., & Hadj-Kali, M. K. (2018). Deep eutectic solvents: designer fluids for chemical processes. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology, 93*(4), 945-958. doi:10.1002/jctb.5491.

[151] Ruesgas-Ramón, M., Figueroa-Espinoza, M. C., & Durand, E. (2017). Application of Deep Eutectic Solvents (DES) for Phenolic Compounds Extraction: Overview, Challenges, and Opportunities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 65*(18), 3591-3601. doi:10.1021/acs.jafc.7b01054.

[152] Cunha, S. C., & Fernandes, J. O. (2018). Extraction techniques with deep eutectic solvents. *TrAC Trends in Analytical Chemistry, 105*, 225-239. doi:10.1016/j.trac.2018.05.001.

[153] Huang, J., Guo, X., Xu, T., Fan, L., Zhou, X., & Wu, S. (2019). Ionic deep eutectic solvents for the extraction and separation of natural products. *Journal of Chromatography A, 1598*, 1-19. doi:10.1016/j.chroma.2019.03.046.

[154] Serna-Vázquez, J., Ahmad, M. Z., Boczkaj, G., & Castro-Muñoz, R. (2021). Latest Insights on Novel Deep Eutectic Solvents (DES) for Sustainable Extraction of Phenolic Compounds from Natural Sources. *Molecules, 26*(16). doi:10.3390/molecules26165037.

[155] Ling, J. K. U., & Hadinoto, K. (2022). Deep Eutectic Solvent as Green Solvent in Extraction of Biological Macromolecules: A Review. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(6). doi:10.3390/ijms23063381.

[156] Chabib, C. M., Ali, J. K., Jaoude, M. A., Alhseinat, E., Adeyemi, I. A., & Al Nashef, I. M. (2022). Application of deep eutectic solvents in water treatment processes: A review. *Journal of Water Process Engineering, 47*. doi:10.1016/j.jwpe.2022.102663.

[157] Khezeli, T., Daneshfar, A., & Sahraei, R. (2016). A green ultrasonic-assisted liquid–liquid microextraction based on deep eutectic solvent for the HPLC-UV determination of ferulic, caffeic and cinnamic acid from olive, almond, sesame and cinnamon oil. *Talanta, 150*, 577-585. doi:10.1016/j.talanta.2015.12.077.

[158] Huang, Y., Feng, F., Jiang, J., Qiao, Y., Wu, T., Voglmeir, J., & Chen, Z.-G. (2017). Green and efficient extraction of rutin from tartary buckwheat hull by using natural deep eutectic solvents. *Food Chemistry, 221*, 1400-1405. doi:10.1016/j.foodchem.2016.11.013.

[159] Das, A. K., Sharma, M., Mondal, D., & Prasad, K. (2016). Deep eutectic solvents as efficient solvent system for the extraction of κ-carrageenan from Kappaphycus alvarezii. *Carbohydrate Polymers, 136*, 930-935. doi:10.1016/j.carbpol.2015.09.114.

[160] Bowen, H., Durrani, R., Delavault, A., Durand, E., Chenyu, J., Yiyang, L., . . . Fei, G. (2022). Application of deep eutectic solvents in protein extraction and purification. *Frontiers in Chemistry, 10*. doi:10.3389/fchem.2022.912411.

[161] Dwamena, A. (2019). Recent Advances in Hydrophobic Deep Eutectic Solvents for Extraction. *Separations, 6*(1). doi:10.3390/separations6010009.

[162] Křížek, T., Bursová, M., Horsley, R., Kuchař, M., Tůma, P., Čabala, R., & Hložek, T. (2018). Menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Towards greener and efficient extraction of phytocannabinoids. *Journal of Cleaner Production, 193*, 391-396. doi:10.1016/j.jclepro.2018.05.080.

[163] Zuo, M., Zeng, X., Sun, Y., Tang, X., & Lin, L. (2019). Processing of Biomass in Deep Eutectic Solvents. In *Deep Eutectic Solvents* (pp. 235-255).

[164] Jablonský, M., Škulcová, A., Kamenská, L., Vrška, M., & Šima, J. (2015). Deep eutectic solvents: fractionation of wheat straw. *BioResources*, *10*(4), 8039-8047.

[165] Sirviö, J. A., Visanko, M., & Liimatainen, H. (2016). Acidic Deep Eutectic Solvents As Hydrolytic Media for Cellulose Nanocrystal Production. *Biomacromolecules, 17*(9), 3025-3032. doi:10.1021/acs.biomac.6b00910.

[166] Liu, F., Xue, Z., Zhao, X., Mou, H., He, J., & Mu, T. (2018). Catalytic deep eutectic solvents for highly efficient conversion of cellulose to gluconic acid with gluconic acid self-precipitation separation. *Chemical Communications, 54*(48), 6140-6143. doi:10.1039/c8cc03798a.

[167] Long, T., Deng, Y., Gan, S., & Chen, J. (2010). Application of Choline Chloride·xZnCl2 Ionic Liquids for Preparation of Biodiesel. *Chinese Journal of Chemical Engineering, 18*(2), 322-327. doi:10.1016/s1004-9541(08)60359-6.

[168] Hu, S., Zhang, Z., Zhou, Y., Song, J., Fan, H., & Han, B. (2009). Direct conversion of inulin to 5-hydroxymethylfurfural in biorenewable ionic liquids. *Green Chemistry, 11*(6). doi:10.1039/b822328a.

[169] Tang, X.-d., Zhang, Y.-f., & Li, J.-j. (2015). Alkylation of thiophenic compounds catalyzed by deep eutectic solvents. *Catalysis Communications, 70*, 40-43. doi:10.1016/j.catcom.2015.07.014.

[170] Yin, J., Wang, J., Li, Z., Li, D., Yang, G., Cui, Y., . . . Li, C. (2015). Deep desulfurization of fuels based on an oxidation/extraction process with acidic deep eutectic solvents. *Green Chemistry, 17*(9), 4552-4559. doi:10.1039/c5gc00709g.

[171] Sarmad, S., Xie, Y., Mikkola, J.-P., & Ji, X. (2017). Screening of deep eutectic solvents (DESs) as green CO2 sorbents: from solubility to viscosity. *New Journal of Chemistry, 41*(1), 290-301. doi:10.1039/c6nj03140d.

[172] Moura, L., Moufawad, T., Ferreira, M., Bricout, H., Tilloy, S., Monflier, E., . . . Fourmentin, S. (2017). Deep eutectic solvents as green absorbents of volatile organic pollutants. *Environmental Chemistry Letters, 15*(4), 747-753. doi:10.1007/s10311-017-0654-y.

[173] Deng, D., Han, G., & Jiang, Y. (2015). Investigation of a deep eutectic solvent formed by levulinic acid with quaternary ammonium salt as an efficient SO2 absorbent. *New Journal of Chemistry, 39*(10), 8158-8164. doi:10.1039/c5nj01629k.



CAPÍTULO 2.
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

El grupo de investigación PLATÓN cuenta con una dilatada experiencia en la caracterización termodinámica de disolventes verdes. A lo largo de estos años se han defendido Tesis acerca de líquidos iónicos y disolventes procedentes de la biomasa, siendo ésta, por tanto, la primera acerca de disolventes eutécticos.

Como se ha evidenciado en el capítulo anterior los disolventes eutécticos profundos son una familia de disolventes verdes relativamente joven. Principalmente se han llevado a cabo estudios de sus potenciales aplicaciones en diversos campos (nanotecnología, química analítica, biotecnología, electroquímica, etc). Estos estudios no se han acompañado del estudio de propiedades fisicoquímicas, las cuales son básicas a la hora de buscar una aplicación industrial para estos disolventes. Los estudios centrados en la caracterización fisicoquímica y estructural de DES todavía son escasos. De hecho, como se ha indicado en el capítulo anterior, la definición de DES sigue generando disputas en la comunidad científica. Para diseñar los mejores sistemas para una aplicación dada es necesario poseer el máximo conocimiento acerca de cómo se comportan estos sistemas.

Otro de los propósitos de la comunidad científica es el desarrollo de modelos capaces de simular estos sistemas y predecir sus propiedades. Se está buscando el desarrollo de modelos que permita identificar constituyentes de DES para obtener disolventes con cualidades y propiedades específicas. Sin embargo, existe una falta de datos accesibles sobre propiedades fisicoquímicas básicas que debe servir como base para el desarrollo de modelos predictivos derivados empíricamente. La creación de una base datos de propiedades fisicoquímicas permitiría identificar patrones en función de los constituyentes. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles incluyen solamente propiedades como la densidad y viscosidad, mientras que el resto de las propiedades se han determinado para un número muy limitado de sistemas. La falta de datos homogéneos para el resto de las propiedades perjudica la investigación de estos sistemas.

Las mezclas estudiadas en esta Tesis pueden ser consideradas hidrofóbicas. Dichas mezclas van a estar formadas por terpenos y ácidos grasos. Los constituyentes elegidos fueron timol, L-mentol, ácido octanoico y ácido decanoico (Figura 2.1). Estos compuestos pueden considerarse ecológicos y económicos, pudiendo ser una alternativa a los disolventes orgánicos tradicionales.

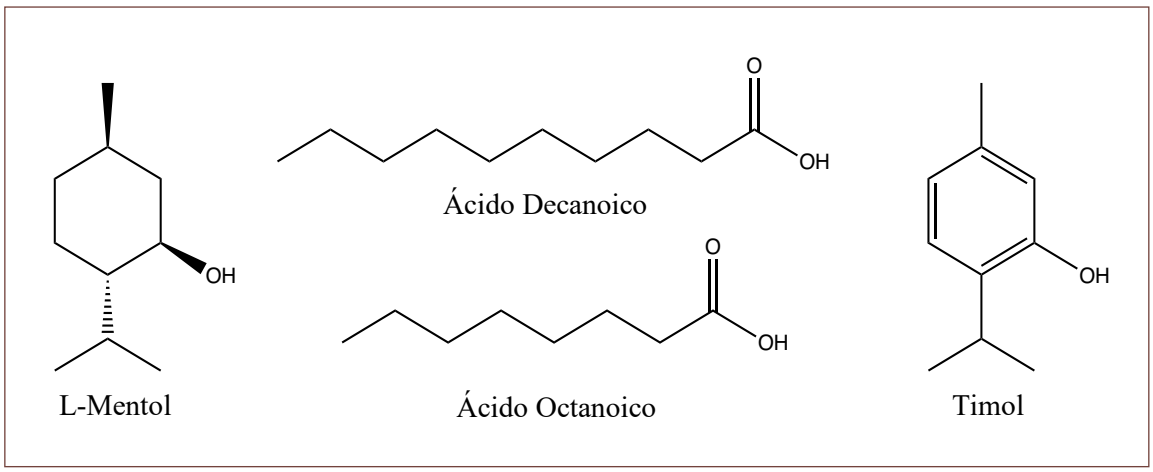


Figura 2.1. Compuestos utilizados en la obtención de mezclas eutécticas estudiadas en esta Tesis.

Como se puede observar en la Figura 2.1, tanto los terpenos como los ácidos grasos poseen estructuras químicas muy similares entre ellos. En el caso de los terpenos se decidió trabajar con L-mentol y timol para evaluar el efecto del anillo aromático y los efectos estéricos a la hora de establecer interacciones en las mezclas. Este tipo de disolventes son altamente dependientes de las interacciones presentes entre sus componentes, en el caso del timol, el anillo aromático posibilita el establecimiento de interacciones de tipo $\pi - \pi$ además de la influencia que presenta en los puentes de hidrógeno debido a su mayor acidez con respecto al L-mentol. Por otro lado, los ácidos grasos van a permitir evaluar la contribución de la cadena alifática en las propiedades fisicoquímcas de los disolventes. Los sistemas sometidos a estudio han sido timol;ácidos, l-mentol: ácidos y timol:L-mentol. Cada sistema ha sido estudiado en relaciones molares 2:1, 1:1 y 1:2, por lo que esta Tesis presenta el análisis detallado de 15 disolventes distintos, siendo todos ellos mezclas binarias de uno o dos terpenos.

Cuando se trabaja con este tipo de disolventes es común señalar qué compuesto actúa como aceptor de puentes de hidrógeno (HBA) y cuál como donor de puentes de hidrógeno (HBD). En este caso, todos los compuestos pueden actuar como donores de puentes de hidrógeno a través del hidrógeno del grupo hidroxilo o como aceptores gracias al oxígeno del grupo hidroxilo o, también, a través del grupo carbonilo en el caso de los ácidos grasos. De esta manera, cada compuesto actuará mayoritariamente como HBD o HBA en función de la estequiometría y de cuál sea el otro componente de la mezcla. Por esta razón se ha decidido no clasificar a ninguno de los compuestos en aceptores y donores de puentes de hidrógeno antes de su estudio.

Para tener una comprensión más profunda de las interacciones entre los componentes de las mezclas se debe realizar una investigación que trate los aspectos más básicos de la mezcla. Por ello se decidió llevar a cabo una combinación de diferentes técnicas de RMN (análisis tiempos

de relajación, estudios de difusión, etc) con dinámica molecular (MD) que permitiera el estudio de interacciones intra e intermoleculares, agregación y difusión molecular. Para ello se realizó una estancia de investigación en la universidad de East Anglia, Norwich, durante 5 meses en el grupo de investigación *Pharmaceutical Materials and Soft Matte*r bajo la supervisión del Dr. Yaroslav Khimyak. Los tres primeros meses se llevaron a cabo a distancia, realizando los estudios computacionales, mientras que los dos últimos se realizaron en la escuela de farmacia de la Universidad de East Anglia, en la que se llevaron a cabo todos los experimentos de RMN.

Por último, la aplicación de estos DES en la industria farmacéutica se ha visto motivada por la baja solubilidad que presentan la mayoría de los principios activos en agua. La sustitución de disolventes orgánicos tradicionales por DES podría ser un gran avance en este campo. Por otro lado, muchos de los productos farmacéuticos se liberan al medio ambiente considerándose uno de los contaminantes emergentes más importantes. Pueden encontrarse en los efluentes hospitalarios o en desechos de industria y ganadería entre otros. A pesar de la falta de datos de los posibles efectos crónicos en la salud, su potencial impacto ambiental y efectos adversos para la salud han hecho que se investigue acerca del tratamiento de aguas contaminadas con productos farmacéuticos. Los disolventes eutécticos hidrofóbicos se han definido como una alternativa verde para el análisis de productos farmacéuticos en mezclas acuosas ambientales.

2.2. Objetivos

El objetivo principal de esta Tesis ha sido llevar a cabo una caracterización fisicoquímica y estructural de diferentes mezclas eutécticas hidrofóbicas, así como el estudio de su aplicabilidad en la industria farmacéutica. A continuación, se resumen una serie de objetivos específicos que han permitido llevar a cabo el objetivo principal:

1. Búsqueda bibliográfica acerca de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las mezclas estudiadas. Revisión de las principales aplicaciones de estas mezclas.
2. Obtención del diagrama de fases de cada sistema con el fin de clasificar a cada sistema como DES o ES.
3. Caracterización termofísica de todas las mezclas. Determinar la densidad (ρ), velocidad de propagación del sonido (u), índice de refracción (n_D), permitividad estática (ε), capacidad calorífica isóbara ($C_{p,m}$), tensión superficial (γ) y viscosidad dinámica (η) en un amplio rango de temperaturas.
4. Tratamiento matemático de las propiedades quimicofísicas. Obtención de los parámetros de ajuste con la temperatura y cálculo de propiedades termodinámicas

derivadas que completen la información aportada por las propiedades termofísicas.

5. Establecer correlaciones estructurales entre los componentes de las mezclas y las propiedades termofísicas. Evaluar el efecto de la ratio molar, la longitud de cadena alifática y el tipo de terpeno utilizado.
6. Estudio a nivel microscópico de interacciones que puedan establecerse entre los componentes de las mezclas mediante dinámica molecular (MD) y resonancia magnética nuclear (RMN). Análisis de los puentes de hidrógeno principales en cada mezcla, así como el tipo de interacción predominante en dichas mezclas (HB, van der Waals, etc).
7. Desarrollo de una metodología por RMN que permita diferenciar a DES de ES. Identificación de un parámetro espectroscópico que permita identificar a un DES sin necesidad de construir su diagrama de fases. Análisis del mecanismo de difusión de cada mezcla.
8. Estudios de la aplicación de estos sistemas en la solubilización de ingredientes farmacéuticos activos (API) y en la evaluación de la capacidad extractora de estas mezclas para extraer dichos APIs de muestras acuosas.
9. Correlación de los resultados de solubilidad y extracción con las propiedades de las mezclas. Estudio de las interacciones soluto-disolvente mediante dinámica molecular.

Summary

In this chapter, **the justification and main goals** of the Tehsis are included. Deep eutectic solvents are part of green solvents which have become the center of research related to green chemistry. However, most of the studies dealing with them have dealt with their applications. There is a lack of physicochemical and structural studies, leading to not knowing how they behave properly. The development of new models for predicting the physicochemical properties of DES is one of the scientist community purposes. The creation of databases is essential for that. This Thesis tries to contribute to the research of these systems through the determination of many physicochemical and structural properties of different eutectic solvents.

The mixtures studied in this work can be considered hydrophobic. They are based on terpenes (thymol and l-menthol) and fatty acids (octanoic and decanoic acid). The similarities between their chemical structures allow studying how structural effects, like the presence of an aromatic ring and the length of the alkyl chain, affect to the physicochemical properties of the solvents. The systems studied are based on thymol:acids, l-menthol:acids and thymol:L-menthol. Each system has been studied in 2:1, 1:1 and 1:2 molar ratios, so this Thesis presents a detailed analysis of 15 different solvents, all binary mixtures of one or two terpenes.

It was decided to combine different NMR techniques (relaxation time analysis, diffusion studies, etc.) with molecular dynamics (MD) to have a deeper understanding of the interactions between the components of the mixtures. This would allow studying intra- and intermolecular interactions, aggregation, and molecular diffusion. For this purpose, a research stay was carried out at the University of East Anglia, Norwich, in the Pharmaceutical Materials and Soft Matter research group under the supervision of Dr. Yaroslav Khimyak.

Lastly, the application of these DES in the pharmaceutical industry has increased. The use of DES as enhancer of drug's solubility poorly soluble in water has been studied. On the other hand, hydrophobic eutectic solvents have been defined as a green alternative for analyzing pharmaceuticals in ambient aqueous mixtures.

The **main objective** of this Thesis is to carry out a physicochemical and structural characterization of different hydrophobic eutectic mixtures and study their applicability in the pharmaceutical industry. The specific objectives that have allowed the main goal to be achieved are:

1. Bibliographic search about the physicochemical and structural properties of the mixtures studied.
2. Obtaining the phase diagram of each system to classify each of them as DES or ES.
3. Determining the density (ρ), speed of sound (u), refractive index (n_D), static permittivity (ε), isobaric heat capacity ($C_{p,m}$), surface tension (γ) and dynamic viscosity (η) in a wide range of temperatures.
4. Obtaining the adjustment parameters with the temperature and calculation of derived thermodynamic properties.
5. Establish structural correlations between the components of the mixtures and the thermophysical properties. Evaluate the effect of the molar ratio, the aliphatic chain length and the type of terpene used.
6. Study of interactions that can be established between the components of the mixtures by molecular dynamics (MD) and nuclear magnetic resonance (NMR).
7. Development of an NMR methodology that allows differentiating DES from ES. Identification of a spectroscopic parameter that enables the identification of a DES without the need to build its phase diagram.
8. Studies of the application of these systems in the solubilization of active pharmaceutical ingredients (API) and in the evaluation of the extractive capacity of these mixtures to extract said APIs from aqueous samples.



CAPÍTULO 3.
METODOLOGÍA

3.1. Materiales

3.1.1. Compuestos puros

Las mezclas eutécticas estudiadas a lo largo de esta Tesis están basadas en terpenos y ácidos grasos. Los compuestos utilizados como componentes de las mezclas eutécticas fueron L-mentol, timol, ácido octanoico y ácido decanoico. Se ha usado L-mentol en lugar de la mezcla racémica ya que se trata del isómero que se encuentra en la naturaleza. Los principios activos incluidos en el estudio de solubilidad fueron quercetina, nitrofurantoína y tetraciclina. Todos ellos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y en ningún caso se realizó tratamiento previo a su uso. La Tabla 3.1. recoge características de las sustancias usadas tales como los acrónimos usados en la memoria, pureza, masa molar, y propiedades de fusión.

Tabla 3.1. Propiedades de los compuestos puros utilizados.

Compuesto (Acrónimo)	Numero CAS	Pureza / % Peso	M / g·mol^{-1}	T_m / K	$\Delta_m H$ / kJ·mol^{-1}
L-mentol (M)	2216-51-5	> 99	156,27	315,2±0,5[a]	13,1±0,1[a]
Timol (T)	89-83-08	>98.5	150,22	322,65±1,1[a]	17,3±0,2[a]
Ácido Octanoico (O)	124-07-02	> 99	144,21	288,4±0,5[a]	20,2±0,2[a]
Ácido Decanoico (D)	334-48-5	> 98	172,26	304,4±0,5[a]	27,3±0,3[a]
Quercetina (Q)	117-39-5	> 95	302,24	589,6[b]	-
Nitrofurantoina (NF)	67-20-9	>98	238,16	536,0 [b]	-
Tetraciclina(TC)	60-54-8	> 95	444,43	445,6[b]	-

[a] Este trabajo; [b] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

3.1.2. Mezclas

Los disolventes estudiados a lo largo de esta Tesis han sido preparados mediante el método de calentamiento con agitación (*heating and stirring*). Se utilizó una balanza PB210S Sartorius con una incertidumbre de $\pm 10^{-4}$ g para pesar la cantidad necesaria de cada compuesto en función de la ratio molar de la mezcla. Se aplicó conjuntamente agitación y calentamiento hasta que se obtuvo un líquido homogéneo. De esta manera los compuestos se mezclan y se establecen las interacciones intermoleculares responsables de que la mezcla permanezca en estado líquido a temperaturas inferiores a las del punto de fusión de los componentes puros. Es importante no alcanzar temperaturas demasiado elevadas ya que pueden conducir a descomposición o formación de subproductos. En el caso de mezclas eutécticas basados en ácidos carboxílicos, existen estudios de estabilidad térmica y esterificación en función de la temperatura [1-3]. Para evitar descomposiciones, se ha llevado a cabo el proceso de preparación a una

temperatura aproximada de 323 K. La Tabla 3.2 contiene un listado con las principales características de las mezclas estudiadas: acrónimo utilizado en la memoria, composición, aspecto a temperatura ambiente, masa molar calculada y temperatura de fusión.

Tabla 3.2. Características de los disolventes eutécticos.

Acrónimo	Componente 1	Componente 2	Ratio Molar	M^a /g·mol^{-1}	T_m / K
TO21	Timol	Ácido Octanoico	2:1	148,21	304,5
TO11	Timol	Ácido Octanoico	1:1	147,21	292,2
TO12	Timol	Ácido Octanoico	1:2	146,21	274,2
TD21	Timol	Ácido Decanoico	2:1	157,56	305,6
TD11	Timol	Ácido Decanoico	1:1	161,24	289,7
TD12	Timol	Ácido Decanoico	1:2	164,91	293,5
MO21	L-mentol	Ácido Octanoico	2:1	152,25	282,0
MO11	L-mentol	Ácido Octanoico	1:1	150,24	262,8
MO12	L-mentol	Ácido Octanoico	1:2	148,23	276,21
MD21	L-mentol	Ácido Decanoico	2:1	161,6	292,8
MD11	L-mentol	Ácido Decanoico	1:1	164,26	287,5
MD12	L-mentol	Ácido Decanoico	1:2	166,93	284,8
TM21	Timol	L-mentol	2:1	152,24	282,53
TM11	Timol	L-mentol	1:1	153,25	-
TM12	Timol	L-mentol	1:2	154,25	268,17

[a] $M = \sum_i M_i x_i$

3.2. Caracterización termofísica

3.2.1. Valoración Karl Fisher

Descripción ⟹ El contenido en agua de cada uno de los disolventes se ha determinado con un valorador automático Karl Fisher Aquamax KF volumetric cuyo rango de aplicabilidad va desde unos pocos ppm hasta la totalidad de la muestra. El dispositivo (Figura 3.1) consta de: (a) una unidad principal con el software necesario para su manipulación; (b) la celda de medida que contiene inicialmente un disolvente compuesto por piridina, dióxido de azufre y metanol anhidro y que permite agitar la muestra durante la valoración mediante un núcleo magnético. Un tamiz molecular evita que la humedad del aire influya en la medida; (c) Una bureta que permite la adición controlada de agente valorante (yodo) previamente desecado, a la celda de medida mediante una electroválvula; y (d) Un electrodo doble de platino responsable de la determinación del contenido en agua.



Figura 3.1 Valorador automático Aquamax KF volumetric.

Principio de medida ⟹ Se trata de una valoración potenciométrica redox cuya reacción responde a la siguiente estequiometría:

$$I_2+SO_2+CH_3OH+3C_5H_5N+H_2O\longrightarrow 2C_5H_5NH^+I+C_5H_5NH^+SO_4CH_3^-$$

La valoración comienza al dispensar el yodo de forma controlada y termina al agotarse el agua. Se utiliza un electrodo de platino para su seguimiento. Teniendo en cuenta la masa de la muestra y la cantidad de yodo utilizada, se calcula el contenido en agua. El calibrado del equipo consiste en determinar la concentración exacta de yodo, para elo se utilizan patrones de agua ultra pura suministrados por la casa comercial.

Procedimiento ⟹ En primer lugar se introduce el disolvente en la celda de valoración y se llena la bureta con el agente valorante, el yodo. Es muy importante que en la bureta no queden retenidas burbujas de aire que puedan falsear la cantidad de volumen de yodo adicionado. Posteriormente, el dispositivo acondiciona el disolvente asegurando su completa desecación. Se añade a la celda una cantidad de muestra conocida, para ello, se pesa la jeringuilla antes y después de adicionarla, calculándose la masa de muestra por diferencia. Se utilizó la balanza descrita en el apartado 3.1.2. Por último, se dispensa el yodo y comienza la valoración.

El contenido de agua fue inferior a 300 ppm en todos los disolventes estudiados a lo largo de esta Tesis.

3.2.2. Calorímetro diferencial de barrido

Descripción ⟹ Los diagramas de fases sólido-liquido, así como la capacidad calorífica isóbara, $C_{p,m}$, fueron determinados en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) Q2000 de la casa comercial TA Instruments. Las incertidumbres en la determinación de las propiedades calorimétricas fueron: $U_c(T_m)$ =0,5 K, $U_c(\Delta H_m)$ =1%, $U_c\left(C_{p,m}\right)$ =1%. El equipo (Figura 3.2)

consta de una unidad principal de medida y un sistema de refrigeración RCS (*Refrigerated Cooling System*) que enfría la muestra por efecto Peltier. La unidad principal es un bloque metálico de elevada conductividad térmica donde se introducen las cápsulas y tiene lugar el intercambio de calor. En ella se encuentra la célula de medida que cuenta con un sistema sensor en forma de pared muy fina directamente unida al bloque de calentamiento y una cubierta que se cierra de manera automática con una doble capa de plata. Este diseño proporciona una respuesta de señal rápida y reproducible.



Figura 3.2. Calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q2000.

Principio de medida ⟹ Un DSC de flujo de calor utiliza la cápsula de la muestra y la de referencia para llevar a cabo las medidas experimentales. Cuando se transfiere calor a ambas cápsulas, cualquier diferencia relacionada con la capacidad calorífica y las transiciones de fase se traduce en una diferencia de temperatura entre ellas. Esta diferencia de temperatura es la señal que registra el equipo y es proporcional a la diferencia de flujos de calor entre ellas. La evolución de esta diferencia en función de la temperatura se conoce como termograma. Si las dos cápsulas contienen idéntica cantidad de un mismo material, la diferencia será cero y su termograma será una línea horizontal. Cuando las cápsulas son distintas, en los termogramas se observan los característicos picos debido a las transiciones de fase, que permiten construir el diagrama de fases.

Por otro lado, este equipo permite cuantificar la cantidad de energía necesaria para aumentar la temperatura de una sustancia lo que depende de la capacidad calorífica del material:

$$dQ/dt = C_p \cdot \beta \cdot m \qquad (3.1)$$

Donde dQ/dt es el flujo de calor, β la velocidad de variación de la temperatura y m la masa de la muestra. Hoy en día, el equipo dispone de un sensor termoacoplado que permite utilizar una ecuación del flujo de calor más completa que la ecuación (3.1), ya que ésta refleja una situación

ideal que no incluye asimetrías entre las células, la velocidad y la temperatura. Los parámetros que definen estos aspectos son determinados durante la calibración.

Procedimiento ⟹ En primer lugar, es necesario calibrar el equipo. En función del experimento que se desee llevar a cabo, obtención termogramas o determinación $C_{p,m}$, la calibración es distinta. En el primer caso, se obtiene el termograma de un patrón de indio, cuyas propiedades térmicas (temperatura y entalpía de fusión) son perfectamente conocidas. En el caso de la capacidad calorífica isóbara, se precisa de una calibración adicional con un estándar de zafiro. Esta calibración se realiza dos veces distintas durante cada día de medida, una antes de medir la primera muestra y otro después de medir la última. De esta manera se descarta un posible cambio con el tiempo del valor del factor de calibración.

Una vez que ya está el equipo acondicionado se prepara la muestra. Para ello, se determina la masa de la muestra introducida en la cápsula por diferencia de pesada. Se pesa la cápsula de aluminio antes y después de llenarla y cerrarla herméticamente con la ayuda de una prensa mecánica. Puesto que se tratan de mezclas eutécticas, dependiendo de la composición de la muestra a temperatura ambiente las podemos encontrar en estado líquido, en estado sólido o una fracción en estado líquido y otra en estado sólido. Para asegurar que la fracción molar de mezcla introducida es idéntica que la preparada, aquellas muestras que presentan una temperatura de fusión superior a la temperatura ambiente es necesario que se les aplique un calentamiento hasta su fusión. De esta manera, todas las muestras deben ser introducidas en la cápsula en estado líquido. En este estudio, la masa de muestra estuvo comprendida entre 5 y 15 mg. Después, se introduce en el equipo la cápsula que contiene la muestra junto con la de referencia (vacía) y se le aplica el tratamiento térmico diseñado. El estado inicial de la muestra, el número de ciclos, y las velocidades de enfriamiento y calentamiento son características esenciales en este tipo de medidas. Se decidió que todas las medidas partieran del estado líquido, precalentando aquellas que fuera necesario, antes de comenzar la etapa de enfriamiento asegurando así que la cristalización ocurre bajo las mismas condiciones dentro del DSC. Dicha etapa se llevó a cabo a una velocidad de 3 K/min hasta aproximadamente 203-213 K para posteriormente calentar, a la misma velocidad, hasta una temperatura 10 K superior a la de fusión.

En el caso de la capacidad calorífica isóbara, el procedimiento es idéntico hasta que se introduce la muestra en el equipo. Posteriormente se determinan los valores de esta propiedad en el rango de temperaturas deseado. Siempre se comienza a medir a una temperatura quince grados inferior a la más baja, es decir, si el rango de temperaturas en el que se va a determinar los valores de $C_{p,m}$ es entre 293 y 338 K, el experimento comenzaría desde 278 K.

3.2.3. Analizador de densidad y velocidad de propagación del sonido

Descripción ⟹ La densidad, ρ, y la velocidad de propagación del sonido, u, se han determinado de forma simultánea en un dispositivo de tubo vibrante Anton Paar DSA 5000 termostatizado. Este equipo (Figura 3.3) consta de la célula de medida que contiene un tubo en forma de U en el que se introduce la muestra y un frecuencímetro. La temperatura se controla a través de un termostato Peltier que cuenta con dos termómetros de platino Pt 100 ($u(T)$ =0,005 K) que mantienen constante la temperatura durante la medida. Para la determinación de la velocidad del sonido, el aparato opera a una frecuencia de 3MHz. Las incertidumbres combinadas en la determinación de las propiedades son: $U_c(\rho)$ =0,05 kg·m^{-3}, $U_c(u)$ =0,5 m·s^{-1}.



Figura 3.3. Analizador de densidad y velocidad de propagación del sonido Anton Paar DSA 500.

Principio de medida ⟹ Este tipo de equipos determinan la densidad a partir del periodo de oscilación de un tubo en forma de U en el que está contenida la muestra. El sistema se hace oscilar de forma perpendicular al tubo y puesto que el volumen de muestra que oscila siempre es el mismo, independientemente de la muestra, puede considerarse que la frecuencia es proporcional a la masa de muestra. Si consideramos un tubo en forma de U como un cuerpo hueco de masa M y volumen V suspendido de un resorte de constante k, al llenarse con una muestra de densidad ρ, se puede definir el periodo de oscilación, τ, del sistema según:

$$\tau = 2\pi \left[\frac{M + \rho V}{k}\right]^{\frac{1}{2}} \tag{3.2}$$

Despejando ρ y definiendo $A = \left(\frac{k}{4\pi^2 V}\right)$ y $B = \frac{M}{V}$: se obtiene la expresión clásica para este tipo de densímetros, $\rho = A\tau^{\,2} - B$. Sin embargo, el equipo utilizado en esta Tesis incluye un oscilador de referencia con lo que la ecuación es:

$$\rho = A\left(\frac{\tau}{\tau_0}\right)^2 f_1 - B + f_2 \tag{3.3}$$

donde τ y τ_0 son el periodo de oscilación del tubo en U con la muestra y el periodo del oscilador de referencia y f_1 y f_2 son parámetros específicos para la corrección de la temperatura, la viscosidad y la no linealidad de las medidas. Una elevada viscosidad provoca el amortiguamiento de las oscilaciones por lo que existe el riesgo de sobreestimar la densidad. Este equipo tiene la capacidad de medir este efecto compensando automáticamente su influencia.

La obtención de la velocidad de propagación del sonido se realiza a través de la determinación del periodo de oscilación de pulsos ultrasónicos longitudinales emitidos en la dirección del eje de la cavidad. La expresión para la obtención de u es:

$$u = \frac{l \cdot (1 + 1.6 \cdot 10^{-5} \Delta T)}{\frac{P_S}{512} - C \cdot f_3} \tag{3.4}$$

Donde l es la longitud entre el emisor y el receptor de pulsos, ΔT la diferencia de temperatura con respecto a 293,15 K, P_S el periodo de oscilación medido, C una constante del equipo y f_3 un término empleado en la corrección de la temperatura. Los parámetros A, B y C son independientes de cada oscilador y se determinan mediante calibración. Este proceso solo se realiza a una temperatura, $T = 293{,}15$ K, ya que f_1, f_2 y f_3 tienen en cuenta la dependencia con T. Para la calibración se utilizan dos sustancias cuya ρ y u son perfectamente conocidas: aire y agua ultra pura. La calibración es validada cada 90 días midiendo una muestra de agua mili-Q a 293,15 K, comparando el valor experimental con el tabulado para ambas propiedades.

Procedimiento $\Longrightarrow$ Se introduce en el equipo, con la ayuda de una jeringuilla, un volumen de aproximadamente 2 mL de muestra de manera que en el interior del tubo no quede ninguna burbuja de aire que pueda alterar la medida. Una vez estabilizado el sistema, se procede a las medidas usando una rampa de temperaturas que, en este caso utiliza intervalos de 2,5 K con una temperatura inicial que depende de la T_m de cada mezcla y una temperatura final de 338,65 K. Los valores de cada propiedad se expresan como el promedio de tres medidas independientes. Entre muestras, se procede a la limpieza del dispositivo. Para ello, se extrae la muestra con una jeringuilla, se hace circular acetona ($\approx$ 20 ml) y se pasa una corriente de aire ($\approx$5 minutos) que seca el tubo.

3.2.4. Refractómetro

Descripción $\Longrightarrow$ El índice de refracción se ha determinado con un refractómetro automático de alta precisión Abbemat, modelo HP Dr. Kernchen que permite medir todo tipo de muestras líquidas, puras y mezclas, sin necesidad de ser homogéneas. El equipo (Figura 3.4) consiste en una unidad principal conectada a un ordenador desde donde se controla el

refractómetro, permitiendo el intercambio de información. Esta unidad posee un prisma de zafiro sintético en cuya superficie se deposita la muestra, que es aislada del exterior mediante una cubierta. La muestra es iluminada con un rayo cónico de luz amarilla de longitud de onda λ=589,3$\pm$0,1 nm (línea D del sodio). El uso de este tipo de luz reflejada permite que ni el color ni la turbidez de la muestra pueden afectar a la medida. Se puede trabajar en un amplio intervalo de temperaturas, desde 283,15 K hasta 343,15 K, y el rango de medidas va desde 1,32 hasta 1,65 con una incertidumbre de $U_c(n_D)$ =2·10^{-5}. El control de la temperatura, con una incertidumbre $u(T)$ =0,01 K, se lleva a cabo mediante dos termostatos tipo Peltier, uno situado en la cámara de medida y el otro en los componentes internos del refractómetro.

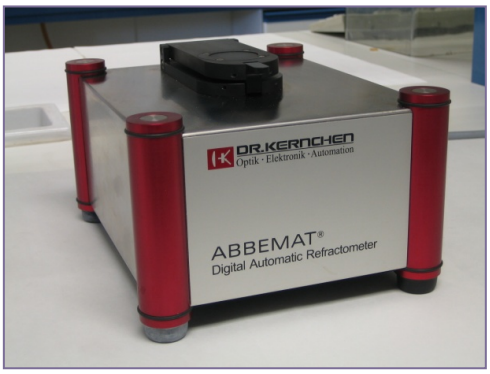


Figura 3.4. Refractómetro Abbemat HP Dr. Kernchen.

Principio de medida ⟹ Este equipo basa la medida de n_D en el método del ángulo crítico. El ángulo crítico es el ángulo mínimo de incidencia del rayo de luz para que se produzca la reflexión interna total. El índice de refracción se determina en la interfase con el prisma de zafiro, es decir, en la superficie de la muestra. La luz se envía a ángulos cercanos al crítico. Conociendo el índice de refracción del prisma de zafiro y el ángulo crítico de la muestra, aquel en el que toda la luz transmitida es reflejada en la superficie del líquido, es posible determinar el valor de n_D.

Procedimiento ⟹ Se introduce una pequeña cantidad de muestra (3-4 gotas) en el prisma y se cierra la cubierta para evitar la captación de agua o evaporación del líquido. Se selecciona la temperatura y comienza la medida iluminando la muestra desde la parte inferior en diferentes ángulos de reflexión. Cuando la muestra se encuentra termostatizada, el valor del índice de refracción se estabiliza. La limpieza del equipo incluye la eliminación de la máxima cantidad posible de muestra con un cuentagotas, el lavado varias veces con acetona, y la retirada de ésta con la ayuda de una trompa de agua.

3.2.5. Tensiómetro

Descripción ⟹ La tensión superficial, γ, se ha determinado con un tensiómetro de volumen de gota LAUDA TVT-2 (Figura 3.5). Este equipo permite determinar tensiones superficiales e interfaciales sin ningún tipo de restricción en cuanto al rango de valores. Consta de un módulo mecánico que cuenta con una jeringuilla que contiene la muestra y es donde tiene lugar la formación de las gotas. La jeringuilla está instalada en un pequeño cubo de metacrilato por el que circula agua que termostatiza la muestra a la temperatura de trabajo usando un baño externo modelo Lauda E-204 ($u(T)$ =0,01 K). El equipo se completa con una unidad de control electrónica que permite el intercambio de información con el ordenador. La incertidumbre estimada en la medida es de $U_c(\gamma)$ =1%.

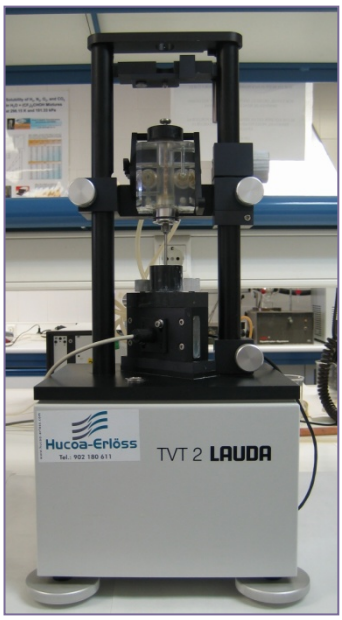


Figura 3.5. Tensiómetro LAUDA TVT-2.

Principio de medida ⟹ El método de volumen de gota [4], es un método dinámico que determina el volumen exacto de una gota al caer desde un capilar. El émbolo de la jeringuilla es desplazado mediante una barrera móvil situada en la parte superior del dispositivo. A medida que se desplaza hacia abajo, empuja el émbolo y las gotas empiezan a caer. Dichas gotas, caen por el capilar de la jeringuilla y son detectadas por un sensor optoelectrónico. Este sensor, colocado en el extremo final del capilar, consiste en un haz de luz el cual es interrumpido cuando las gotas caen, determinando el tiempo que tardan en caer. Las gotas caen a una cubeta en una cámara termostatizada. Esta cubeta en el caso de líquidos moleculares se encuentra parcialmente rellena por la muestra con el fin de que se establezca el equilibrio entre las gotas de líquido y su vapor. La unidad electrónica comunica el módulo mecánico con el ordenador permitiendo el control manual del mismo. Desde el ordenador se puede modificar la velocidad del motor de la barrera,

el valor del radio del capilar, el volumen de la jeringuilla o las condiciones de medida. Además, proporciona los valores de tensión superficial, volumen de gota y tiempo para cada una de las mediciones.

El cálculo de γ se realiza a través de un balance de fuerzas entre el peso y la tensión superficial. Cuando la gota comienza a formarse, su peso es lo suficientemente pequeño para que la tensión superficial pueda soportarlo. A medida que el volumen de la gota crece, el peso lo hace también, hasta que llega un punto que la gota ya no puede ser sostenida por γ:

$$2 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot r_{cap} \cong V \cdot g \cdot \Delta\rho \tag{3.5}$$

Donde r_{cap} es el radio del capilar, V el volumen de gota, g la constante de gravedad y $\Delta\rho$ la diferencia de densidad entre la muestra y el aire. El producto $2 \cdot \pi \cdot r_{cap}$ representa la longitud de circunferencia a lo largo de la cuál actúa la tensión superficial. Debido a que la gota se va estrechando a medida que cae, es necesario la aplicación de una corrección a la ecuación anterior:

$$2 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot r_{cap} \cdot f \cong V \cdot g \cdot \Delta\rho \tag{3.6}$$

Donde f es el factor de corrección que se expresa como la relación r_{cap}/a donde a es una constante característica de cada capilar. Este factor es especificado por el fabricante y depende de la tensión superficial, el radio del capilar y la diferencia de densidades entre la muestra y el aire. A partir de resultados experimentales, Wilkinson expresó esta relación mediante el siguiente polinomio [5]:

$$r_{cap}/a = z\{A + z[B + z(C + zD)]\}E \tag{3.7}$$

Donde z es el cociente $r_{cap} / V^{1/3}$ y A, B, C, D y E son parámetros ajustables. En el caso del tensiómetro Lauda TVT-2, en el rango $0{,}0267 \leq r_{cap}/a \leq 1{,}465$, estos parámetros toman los siguientes valores: $A = 0{,}50832$, $B = 1{,}52571$, $C = -1{,}2462$, $D = 0{,}60642$ y $E = -0{,}0115$. Con todo ello:

$$\gamma = \frac{a \cdot \Delta\rho \cdot g}{2} \tag{3.8}$$

Procedimiento $\Longrightarrow$ Se introduce la muestra en la jeringuilla que tiene un volumen aproximado de 10 mL evitando burbujas de aire. Seguidamente, se coloca la jeringuilla en el tensiómetro y se termostatiza la muestra haciendo circular agua por la cámara de polimetacrilato. Una vez estabilizada, se introducen los parámetros de medida y la barrera móvil comienza a desplazarse a la velocidad requerida. Las gotas comienzan a formarse y a caer, separadas en ciclos previamente especificados, en esta Tesis fueron cuatro ciclos de cinco gotas cada uno. El valor que se obtiene corresponde a la media aritmética del promedio de cada ciclo. El volumen de gota

es calculado a partir de las dimensiones de la jeringuilla y la velocidad de inyección, que viene determinada por la velocidad de la barrera móvil y el radio del capilar. Antes y después de cada medida es necesario limpiar tanto la jeringuilla como la cubeta para lo que se emplea isopropanol y agua. Finalmente, se hace pasar una corriente de aire caliente que seca las piezas.

3.2.6. Permitividad estática

Descripción ⟹ El montaje que se ha utilizado para la determinación experimental de las permitividades, ε, cuenta con un analizador de impedancias de alta precisión Agilent 4263BA LCR conectado a una celda de medida Agilent 16452A a través de cuatro cables de conexión coaxiales 16048A (Figura 3.7). La celda es un condensador de placas paralelas que puede trabajar entre los 20 Hz y los 30 MHz desde 253,15 a 398 K. Consta de dos mitades ensambladas que contienen espaciadores que permiten variar la distancia entre placas y el volumen de muestra. Para su termostatización se ha usado un baño Julabo MC ($u(T)$ =0,01 K) que incluye un dedo frío (Lauda ETK 30) para trabajar a temperaturas por debajo de la ambiente. La incertidumbre estimada en la medida es de $U_c(\varepsilon)$ =0,02.

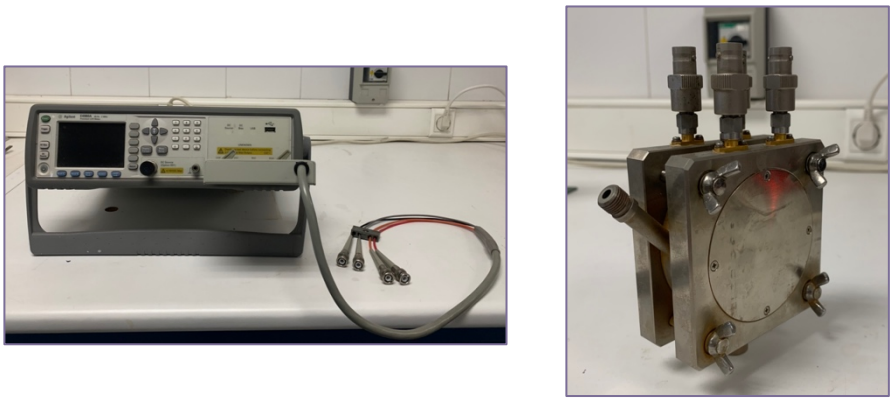


Figura 3.6. Equipo para la determinación de la permitividad estática, analizador de impedancias junto a los cables coaxiales (izquierda) y celda de medida (derecha).

Principio de medida ⟹ La permitividad estática es una propiedad física que describe el comportamiento de un material cuando es sometido a un campo eléctrico externo y determina la tendencia del material a polarizarse tras la aplicación del mismo. Se puede definir según la siguiente expresión:

$$\vec{D} = \varepsilon \cdot \vec{E} \tag{3.9}$$

Donde $\vec{E}$ es el campo eléctrico aplicado, $\vec{D}$ el campo de desplazamiento eléctrico y ε la permitividad absoluta. Dicha propiedad, a pesar de que se puede referir a ella como constante dieléctrica, depende entre otras cosas de la temperatura, T, y la frecuencia angular de variación

del campo eléctrico, ω. Por otro lado, la permitividad de un material puede ser definida a través de la permitividad absoluta o de la permitividad relativa, ε_r:

$$\varepsilon_r = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} = \varepsilon_r' - \varepsilon_r'' i \tag{3.10}$$

Siendo ε_0 la permitividad en el vacío. La parte real, ε_r', representa el valor de energía del campo eléctrico externo que el sistema es capaz de almacenar, mientras que la parte imaginaria, ε_r'', se relaciona con las pérdidas debido a la disipación de energía en el medio. Los valores de permitividades se han calculado a partir de medidas experimentales de capacitancia y resistencia en un condensador de placas planoparalelas mediante la siguiente expresión:

$$\varepsilon_r = \alpha\left(\frac{C_p}{C_0} - \frac{1}{\omega \cdot C_0 \cdot R_p} i\right) \tag{3.11}$$

$$\alpha = \frac{100|\varepsilon_{rm}|}{97{,}0442|\varepsilon_{rm}| + 2{,}9558} \tag{3.12}$$

$$|\varepsilon_{rm}| = \sqrt{\frac{C_p^2}{C_0^2} + \frac{1}{\left(\omega \cdot C_0 \cdot R_p\right)^2}} \tag{3.13}$$

Donde C_0 representa la capacitancia del condensador vacío (capacitancia del aire), C_p es la capacitancia del condensador cuando contiene la muestra, R_p es el valor de la resistencia eléctrica, ω es la frecuencia angular de variación del campo eléctrico y α es un factor de corrección debido a capacidades parásitas no deseadas.

Procedimiento $\Longrightarrow$ En primer lugar, se establece el voltaje y la frecuencia del campo eléctrico al que se somete la muestra. En nuestro caso se trabajó con una frecuencia de 2 MHz y un voltaje de 2 V. A continuación, se mide la capacitancia del aire, C_0, a distintas temperaturas. Estos valores se correlacionan frente a la temperatura para, posteriormente, obtener por extrapolación los valores de C_0 a cada temperatura de medida. Seguidamente, se introduce la muestra (2 mL) en la celda de permitividad mediante una jeringuilla evitando la presencia de burbujas de aire o alguna impureza que pueda alterar la medida. Al estabilizarse la temperatura en la muestra, se registran los valores de capacitancia, C_p, y resistencia, R_p. La limpieza del equipo incluye la extracción de la muestra, el lavado con acetona y el secado de la celda con aire caliente.

3.2.7. Viscosímetro capilar

Descripción ⟹ La viscosidad cinemática, v, se ha determinado con un viscosímetro capilar de flujo Ubbelohde Schott Geräte. Este equipo está formado por el viscosímetro capilar Ubbelohde y la unidad automática Schott Geräte AVS 440 (Figura 3.6). El viscosímetro es un tubo de vidrio en forma de U de tres ramas. Por la principal se introduce la muestra (un volumen aproximado de 20 mL) hasta que el nivel del líquido queda entre dos marcas. Por esta rama y una segunda, se conecta a la unidad de medida mientras que la tercera actúa como elemento de seguridad. Finalmente, el conjunto de piezas se introduce en un baño Julabo MC ($u(T)$ =0,01 K) que cuenta con un dedo frío (Lauda ETK 30) para trabajar a temperaturas inferiores a la ambiente. La incertidumbre estimada en la medida es de $U_c(v)$ =1%.

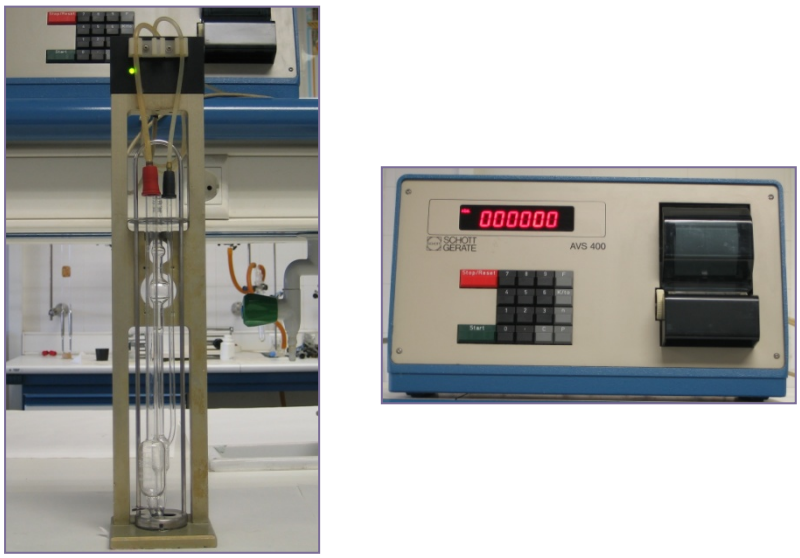


Figura 3.7. Viscosímetro capilar Ubbelohde (izquierda) y una unidad automática Schott Geräte AVS (derecha).

Principio de medida ⟹ La medida que lleva a cabo el equipo consiste en la obtención del tiempo de caída por gravedad de la muestra a través del capilar del viscosímetro. La fuerza impulsora por unidad de superficie que empuja el fluido por el capilar puede definirse como:

$$F = \rho \cdot g \cdot l \tag{3.14}$$

Donde ρ es la densidad del fluido, g la constante de gravedad y l es la diferencia de altura del nivel del líquido entre las ramas del tubo. Las dimensiones del capilar junto con la viscosidad del fluido determinan la resistencia a fluir de la muestra. Por otro lado, como la velocidad del flujo es proporcional a la relación entre la fuerza y la resistencia, los tiempos de paso entre las marcas del viscosímetro para un mismo volumen de dos fluidos diferentes se encuentran relacionados según la siguiente ecuación:

$$\frac{t_1}{t_2} = \frac{\eta_1/\rho_1}{\eta_2/\rho_2} \tag{3.15}$$

Por lo tanto, si se conoce la viscosidad dinámica de un fluido es posible calcular la de otro. La ecuación de Hagen y Poiseuille para líquidos newtonianos, modificada para viscosímetros capilares, permite calcular la viscosidad en este tipo de instrumentos:

$$\eta = \frac{P \cdot \pi \cdot a^4}{8 \cdot V(l_c + k \cdot a)} - \frac{V \cdot \rho \cdot c}{8 \cdot \pi(l_c + k \cdot a)} \tag{3.16}$$

Donde P es la diferencia de presión mantenida entre los dos extremos de capilar, V es el volumen de líquido que pasa a través del capilar, a es el radio del capilar, l_c es la longitud del capilar y k y c son constantes características de cada capilar. Para un mismo capilar a, k y c permanecen constantes. El volumen medio de líquido que fluye por el capilar podemos definirlo como:

$$v = \frac{Q}{t} \tag{3.17}$$

Siendo Q el volumen comprendido entre las dos marcas y t el tiempo que tarda el fluido en atravesar dichas marcas. Sustituyendo la presión por la fuerza impulsora en la ecuación 3.16, obtenemos:

$$\eta = \frac{g \cdot h \cdot \pi \cdot a^4}{8 \cdot Q(l_c + k \cdot a)} \rho \cdot t - \frac{Q \cdot c}{8 \cdot \pi(l_c + k \cdot a)} \cdot \frac{\rho}{t} \tag{3.18}$$

Que puede reducirse a:

$$\eta = A \cdot \rho \cdot t - B \cdot \frac{\rho}{t} \tag{3.19}$$

Las viscosidades cinemática y dinámica están relacionadas con la densidad, $\eta = v \cdot \rho$:

$$v = A \cdot t - \frac{B}{t} \tag{3.20}$$

Donde A y B son constantes a cada temperatura obtenidas durante el proceso de calibrado. A esta expresión se le aplica la conocida corrección de Hagenbach que corrige el tiempo promedio de caída de un fluido:

$$v = k \left(t - \frac{E}{k \cdot t^2} \right) \tag{3.21}$$

Siendo E una constante cuyo valor es 100 y k la constante del viscosímetro proporcionada por el fabricante. En función de la viscosidad que presentan los líquidos se utilizan viscosímetros de un mayor o menor radio capilar. De esta manera, la elección del viscosímetro es fundamental para llevar a cabo las medidas en un tiempo coherente, los tiempos de flujo no deben ser ni

excesivamente cortos ni muy largos. Para líquidos viscosos se utilizan viscosímetros de un radio de capilar ancho. En esta Tesis se han empleado viscosímetros de constantes: $k = 0{,}02904$, 0,02981 y 0,1007 $mm^2 \cdot s^{-2}$.

Procedimiento $\Longrightarrow$ Cuando se inicia la medida, la muestra es succionada mediante una bomba hasta que el líquido se sitúa por encima del sensor superior situado en la rama principal del tubo. En ese momento, la bomba deja de succionar y la muestra comienza a caer por gravedad. Cuando el menisco del líquido atraviesa el sensor superior se activa el cronómetro automáticamente y se detiene al traspasar el sensor inferior. Se obtiene así el tiempo de caída. El viscosímetro se limpia después de cada medida con abundante acetona y posteriormente se seca con una corriente de aire caliente. Periódicamente, se debe limpiar con ácido sulfúrico para eliminar posibles impurezas del interior del capilar.

3.3. Caracterización estructural

3.3.1. Resonancia Magnética Nuclear

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una de las técnicas más importantes en la identificación y caracterización estructural de compuestos. Es útil siempre y cuando el compuesto sujeto a estudio posea núcleos magnéticamente activos. Los núcleos activos más importantes son ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, ^{19}F, ^{15}N, ^{29}Si y ^{195}Pt entre muchos otros. Hoy en día existen espectrómetros de RMN tanto para sólidos como para disoluciones, siendo los últimos los utilizados en el estudio de nuestras mezclas. Como se comentó en el Capítulo 2, todas las medidas han sido llevadas a cabo durante mi estancia de investigación internacional en la Universidad de East Anglia, Norwich. Cada una de las medidas fueron llevadas a cabo en un espectrómetro de Bruker AVANCE NEO de 500 MHz, provisto de una sonda iProbe de dos canales 1H/BB.

Descripción $\Longrightarrow$ Un espectrómetro RMN (Figura 3.8) consta de tres unidades: I) Equipo, II) Consola y III) Estación de trabajo.



Figura 3.8. Partes espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear.

I) Equipo. Es la parte donde se coloca la muestra y se generan los procesos (Figura 3.9). Incluye:

a) Imán: Solenoide superconductor cuyo alambre está compuesto de una aleación de niobio y estaño. Es el componente encargado de generar un campo magnético estable y homogéneo (B_0) cuyo valor está relacionado con la frecuencia de resonancia de cada núcleo. Su potencia define la resolución y sensibilidad del equipo. Cada espectrómetro se identifica en función de la frecuencia a la que resuena el núcleo de ^{1}H; en nuestro caso se ha trabajado con un espectrómetro de 500 MHz que precisa de un campo de 11,75 T. La resolución y sensibilidad del equipo depende de la potencia del imán, lo cual lo convierte en la parte más cara del equipo. El imán se encuentra sumergido en un baño de helio líquido (a 4 K o menos) ya que la superconducción precisa de temperaturas cercanas a los 0 K. El baño de helio se encuentra a su vez refrigerado por una camisa de nitrógeno líquido (a 77 K) y éste a su vez rodeado de vacío. El imán activado funciona durante años sin necesidad de ninguna fuente de alimentación externa, sólo se requieren recargas periódicas de los líquidos criogénicos, semanal o quincenalmente para el nitrógeno y cada 2 o 4 meses para el helio, según el tipo y la edad del imán.

b) Sonda: En el centro exacto del campo magnético, se encuentra la cabeza de la sonda, que contiene las bobinas de radiofrecuencia que actúan como antenas, transmitiendo y recibiendo la radiación electromagnética. Estas bobinas son las que permiten la excitación de la muestra y, posteriormente, la detección de la señal. También cuenta con otra colección de bobinas, conocidas como *shims*, que generan sus propios campos magnéticos, mucho más pequeños, y que se utilizan

para controlar la homogeneidad del campo. Las sondas pueden ser selectivas a una frecuencia o de banda ancha, y su tamaño depende del diámetro del tubo de muestra, siendo el más utilizado el de 5 mm. La muestra se mantiene en una turbina o "*spinner*" y desciende hasta el cabezal de la sonda en una columna de aire o nitrógeno.

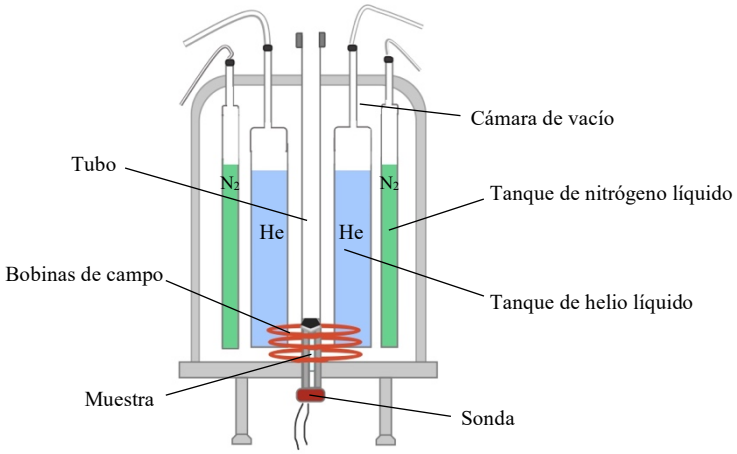


Figura 3.9. Ilustración del imán y la sonda.

II) Consola En este segundo bloque se incluye todo el sistema electrónico del espectrómetro. Principalmente, aquí se encuentran los transmisores de radiofrecuencia, el convertidor analógico-digital (ADC), canales adicionales de transmisión y dispositivos que ayudan a controlar la temperatura. La mayoría de los espectrómetros vienen en una configuración de dos o tres canales, más el *lock*. El *lock* garantiza que la intensidad del campo magnético alrededor de la muestra se mantenga constante durante un experimento. Para ello es necesario que nuestra muestra se encuentre disuelta en un disolvente deuterado. En nuestro caso como las muestras son el propio disolvente se trabajó sin *lock*. Esto puede acarrear una pérdida de resolución (picos anchos), ya que los espectrómetros utilizan la señal del deuterio para compensar pequeñas perturbaciones originadas por pérdidas de intensidad de campo magnético o por el proceso de deriva del mismo. Cuando se producen estas perturbaciones, el espectrómetro es capaz de compensar el campo magnético para llevar la señal a la frecuencia adecuada (la del disolvente). Otra de las consecuencias que tiene trabajar sin *lock* es que la técnica de compensación de gradiente o *shimming* debe hacerse de manera manual. Durante esta etapa se corrige cualquier falta de homogeneidad de campo. Estos experimentos suelen presentar menor resolución. Los transmisores son los encargados de suministrar los pulsos de radiofrecuencia. Su papel es vital a la hora de obtener el espectro como se verá a continuación.

III) Estación de trabajo: El espectrómetro se controla a través de un ordenador conectado por una interfaz. Desde aquí se preparan los experimentos (parámetros de adquisición,

tipo de pulsos, etc) y se procesan los datos adquiridos. En nuestro caso, todo el procesamiento se llevó a cabo mediante el software TopSpin 4.1.1.

Principio de medida $\Longrightarrow$ Todas las partículas que componen un átomo (neutrones, protones y electrones) poseen espín. En RMN solo son activos aquellos núcleos que posee un número cuántico de espín nuclear distinto de 0. Por tanto, entre los distintos elementos de la tabla periódica, existirán isótopos de un determinado elemento que serán o no activos en función del número de protones y neutrones del núcleo. El espín tiene asociado un momento angular de espín y un momento magnético que depende de la dirección del espín. De aquí en adelante, se van a considerar únicamente núcleos de espín $I = \frac{1}{2}$ (^{1}H, ^{13}C) ya que han sido los estudiados a lo largo de esta Tesis.

En situación de equilibrio, en ausencia de campo magnético, los espines de estos núcleos se orientan al azar, mientras que cuando se aplica un campo magnético estos núcleos tienen dos posibles estados energéticos en función de si se orientan a favor (α) o en contra (β) del campo magnético aplicado. Los núcleos con espín positivo + $\frac{1}{2}$ (α) se sitúan en un estado de menor energía mientras que los núcleos con espín negaivo - $\frac{1}{2}$ (β) se encuentran en un nivel de mayor energía. Cuando la muestra es irradiada con un pulso intenso, los núcleos en estado α pueden promocionar a β.

Un pulso de radiofrecuencia consiste en un campo magnético adicional B_1 perpendicular a B_0 de tiempo limitado. Como consecuencia la magnetización neta, $\vec{M}$, (paralela a B_0 en el eje z) rota un determinado ángulo hacia el plano x-y, siendo 90º el ángulo más utilizado. La duración y potencia de los pulsos determinan la región del espectro que es excitada. El ancho de pulso es inversamente proporcional a la duración del pulso, de manera que un pulso corto de alta potencia proporciona excitación en una amplia ventana de frecuencia, mientras que un pulso más largo y de baja potencia es efectivo en una región mucho más pequeña.

Una vez que pulsamos, se produce el proceso de relajación. Como consecuencia de esta relajación los núcleos emiten una pequeña cantidad de energía en forma de radiofrecuencia que se suma a la radiofrecuencia pulsada. Este conjunto de radiofrecuencias suele ser de decenas o cientos de megahercios, mientras que los rangos de desplazamiento químico solo cubren algunos kilohercios. Es por ello por lo que se resta una frecuencia de referencia de la señal detectada antes de la digitalización, dejando solo la ventana de frecuencia de interés. La frecuencia de referencia toma el mismo valor que la del pulso original utilizado para excitar el sistema y es suministrada de forma continua desde el transmisor. La frecuencia restante es lo que se conoce como FID (*Free*

induction decay). La FID es digitalizada por el dispositivo ADC mediante Transformada de Fourier (TF), obteniéndose el correspondiente espectro en el ordenador. La resolución requerida en el espectro final viene dictada entre otras cosas por el tiempo de adquisición de la FID y, sobre todo, la homogeneidad de campo mencionada anteriormente. Es importante señalar que la FID es un voltaje cuya intensidad decae con el tiempo debido al proceso de relajación. Hasta que no se aplica la TF no tiene unidades de frecuencia.

Procedimiento ⟹ Puesto que el objetivo de este estudio es la caracterización estructural, así como la determinación de propiedades termofísicas en el seno del líquido, todas las muestras fueron medidas sin disolvente deuterado adicional, salvo que se indique lo contrario, ya que en alguno de los estudios llevados a cabo se trabajó con distintas diluciones de DMSO. Se tomaron aproximadamente 500 µl de cada mezcla eutéctica y con la ayuda de una micropipeta se traspasaron a tubos de vidrio de RMN de 5 mm de diámetro. Posteriormente, la muestra se introduce en el equipo. Antes de lanzar los experimentos es necesario llevar a cabo una serie de acciones para acondicionar el equipo antes de medir cada muestra:

En primer lugar, puesto que trabajamos sin disolvente deuterado es necesario desactivar el *lock*. Seguidamente se lleva a cabo el ajuste de los *shims* de manera manual. Para ello, como he comentado en la sección anterior, una serie de bobinas situadas en la sonda generan pequeños campos magnéticos que favorecen la homogeneidad del campo magnético. Así conseguimos obtener señales lo más estrechas y simétricas posibles. A continuación, se optimizan las bobinas de la sonda encargadas de transmitir los pulsos y captar las señales de RMN. Durante este procedimiento de optimización, el cual es automático, se llevan a cabo dos operaciones: *tuning* y *matching*. La primera de éstas, como su nombre indica, sintoniza la bobina a la radiofrecuencia del núcleo seleccionado (en nuestro caso ^{1}H y ^{13}C). Una sonda mal sintonizada se refleja en pérdida de sensibilidad. El segundo aspecto tiene como objetivo ajustar la impedancia bobina/muestra con la del transmisor y el receptor para que la máxima radiofrecuencia posible pueda pasar del transmisor a la muestra y posteriormente de la muestra al receptor, minimizando así la pérdida de la FID.

Salvo para los experimentos de difusión, la temperatura de trabajo fue de 298 K. En estos equipos es posible que la temperatura proporcionada no refleje la temperatura real de la muestra. En estos casos se realiza una calibración de la temperatura mediante la medición un parámetro específico de RMN que tenga una dependencia conocida con la temperatura. En nuestro caso se utilizó 1,2-etanodiol (etilenglicol) para el proceso de calibración.

A continuación, se describe las características concretas utilizadas en cada tipo de experimento.

-^{1}H-RMN:

La adquisición de los espectros monodimensionales ^{1}H-RMN se han llevado a cabo utilizando la secuencia de pulsos **zg30** (Figura 3.10). Consiste en un tiempo de espera o *time delay*, d1, y un pulso de radiofrecuencia de 30º. Un tiempo de retardo es simplemente una pausa durante la que no se transmiten pulsos entre scan y scan.. Se realizaron 8 scans a una temperatura de 298 K.

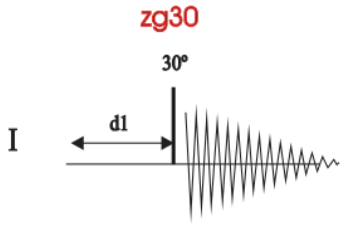


Figura 3.10. Programa de pulsos zg30.

-^{13}C-RMN:

Para la obtención de los espectros monodimensionales del núcleo de ^{13}C se ha utilizado el programa de pulsos **jmod** (Figura 3.11). Para llevar a cabo este experimento es necesario utilizar dos canales de transmisión. Uno es utilizado para observar el núcleo de ^{13}C mientras que el otro se emplea en irradiar las frecuencias que cubren el espectro del protón con el objetivo de desacoplar estos spines de los del ^{13}C. La eliminación de los acoplamientos ^{1}H−^{13}C proporciona un aumento significativo en la intensidad de la señal y la simplificación del espectro. Este experimento permite además diferenciar los carbonos primarios (-CH_3) y terciarios (-CH) de los secundarios (-CH_2) y cuaternarios (-C).

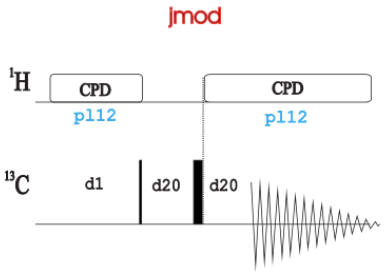


Figura 3.11. Programa de pulsos jmod.

Para entender este programa de pulsos hay que tener en cuenta que la evolución de los vectores magnetización del carbono bajo la influencia del acoplamiento protón-carbono solo

ocurre cuando no desacoplamos los protones, mientras que en el resto de tiempo solo observaremos su desplazamiento químico (el de los núcleos de ^{13}C). El experimento comienza con un tiempo de espera, d1, de 4 segundos, durante el cual los protones se encuentran desacoplados, seguidamente se pulsa. Para cada experimento se realizan 16 scans y la temperatura de trabajo de trabajo es de 298 K.

-EXPERIMENTOS ASIGNACIÓN DE SEÑALES:

Puesto que en ocasiones la asignación de las señales de los compuestos no es intuitiva, es necesario llevar a cabo una serie de experimentos para poder identificar correctamente cada protón y carbono con las señales de los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN. En este caso se llevaron a cabo experimentos COSY, HMBC y HSQC de los compuestos puros y de algunas de las mezclas. Los tres casos se tratan de experimentos de resonancia de dos dimensiones, esto significa que hay dos dimensiones de frecuencia. Son realmente útiles a la hora de conocer cómo los protones y carbonos se conectan entre sí. Puesto que han sido unos experimentos complementarios y no se han realizado para todas las mezclas eutécticas, se va a dar una breve explicación de cada uno de ellos sin adjuntar sus programas de pulsos.

Los experimentos COSY (*COrrelation SpectroscopY*) sirven para encontrar relaciones homonucleares a través de un enlace, es decir, permite conocer qué protones están acoplados entre sí. Por otro lado, los experimentos HMBC y HSQC son experimentos heteronucleares. Su objetivo principal, es establecer relaciones entre los núcleos de protón y carbono. Los experimentos HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlaion Spectroscopy*) muestran los carbonos a los que están directamente conectados cada protón. El valor de la señal (positivo o negativo) depende del tipo de carbono (primario, secundario o terciario). El experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*) muestra los carbonos que están a dos o tres enlaces de los protones. En este caso el valor de la señal es siempre positivo.

-EXPERIMENTOS DOSY:

Los experimentos DOSY (*Difussion-Ordered SpectroscopY)* son un tipo de experimentos de difusión que permiten la determinación de los coeficientes de autodifusión, ***D***. Hoy en día los métodos de determinación de este parámetro se basan en la aplicación de gradientes de campo o *Pulsed Field Gradients* (PFG) que permiten codificar su ubicación física y así caracterizar su difusión a lo largo de la dirección del gradiente de campo aplicado. En nuestro caso todos los gradientes se aplicaron en el eje z, de manera que se suma al campo magnético principal dando como resultado un campo magnético diferente en cada punto de la muestra. El gradiente debe ser lineal y constante a lo largo de la muestra para que la variación del campo también lo sea. Para

conocer el valor de *D* es necesario aplicar dos gradientes distintos. El primero de ellos tiene la función de desfasar la magnetización y el segundo de reenfocarla. Sin embargo, el reenfoque completo de la señal solo ocurrirá cuando el campo magnético que experimente un espín sea idéntico durante los dos pulsos de gradiente, es decir, no se mueva a lo largo del eje z. Por tanto, al aplicar dos gradientes idénticos en cuanto a duración (δ) y potencia (G) separados por un tiempo Δ, los spines que se hayan desplazado no serán reenfocados y su señal disminuirá de manera proporcional a su desplazamiento.

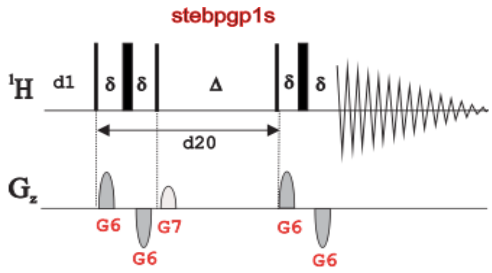


Figura 3.12. Programa de pulsos stebpgp1s.

El programa de pulsos utilizado ha sido el **stebpgp1s** (Figura 2.22). En este experimento cada gradiente de duración δ es sustituido por dos gradientes de diferente polaridad y duración $\delta/2$ separados por un pulso de 180º. Se trabaja con gradientes bipolares ya que proporcionan mejores resultados. d20 representa el tiempo de difusión La potencia del gradiente aumentó de manera lineal a lo largo de 64 puntos equivalentes desde un 2% hasta 98%. Se realizaron 8 scans por punto. Los valores de *D* se obtienen partir de la siguiente ecuación:

$$I = I_{G=0} e^{-D\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3} - \frac{\tau_g}{2})} \qquad (3.22)$$

Donde I es la intensidad de señal observada, $I_{G=0}$ la intensidad de referencia (señal no atenuada), D el coeficiente de autodifusión, γ la constante giromagnética del núcleo observado (^{1}H), G la potencia del gradiente, δ la duración del gradiente, Δ el tiempo de difusión y τ_g es el tiempo de retardo de recuperación del gradiente, tiempo existente entre el fin del gradiente y comienzo del siguiente pulso. Este experimento se llevó a cabo a distintas temperaturas con el fin de evaluar cómo afecta este parámetro al coeficiente de autodifusión.

-NOESY:

La existencia de puentes de hidrógeno inter- e intra-moleculares se puede evaluar con los experimentos NOESY (*Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY)* que muestran posibles interacciones entre átomos de hidrógeno próximos entre sí en el espacio Así, se puede determinar la existencia de estructuras supramoleculares en las mezclas eutécticas. El programa de pulsos aplicado se representa en la Figura 3.13.

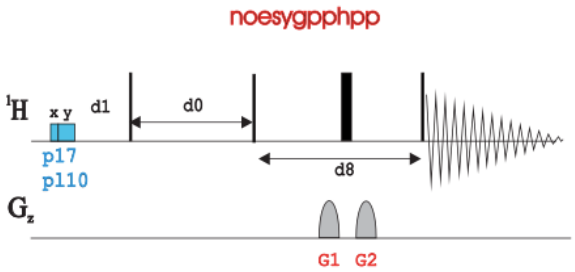


Figura 3.13. Programa de pulsos noesygpphpp.

El programa de pulsos utilizado fue **noesygphpp**. Para entender el experimento hay que tener en cuenta que se trata de un experimento 2D. Las señales o *crosspeaks* representan los protones que dan NOE. El programa cuenta con una serie de pulsos cuyo propósito más importante es saturar la población de espines de mayor energía de los núcleos, estos núcleos van a transferir dicha magnetización a sus núcleos vecinos (próximos en el espacio) alterando sus poblaciones y generando una señal. El tiempo que transcurre durante la transferencia de magnetización se conoce como tiempo de mezcla, **d8**. Cuanto mayor es el tiempo, mayor es el NOE observado. En nuestro caso se utilizaron tiempos de mezcla de 500 ms. El número de scans fue 4.

-EXPERIMENTOS DE RELAJACIÓN:

Los tiempos de relajación longitudinales, $\boldsymbol{T_1}$, han sido determinados mediante el método *inversion recovery* para los núcleos ^{1}H y ^{13}C. Este método, esencialmente, estudia la recuperación del vector magnetización, $\vec{M}$, frente al tiempo tras ser irradiado con un pulso de radiofrecuencia. El experimento consta de una secuencia de dos pulsos, el primero de ellos es un pulso de 180º que invierte $\vec{M}$, de manera que pasa a estar alineado con el eje -z (Figura 3.14).

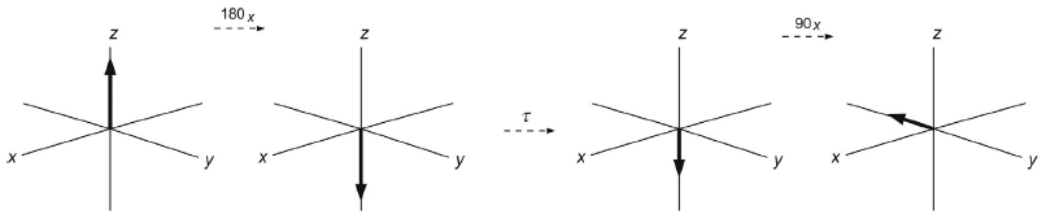


Figura 3.14. Representación comportamiento $\vec{M}$ en un experimento *inversion recovery*.

Este vector comienza a disminuir paulatinamente hasta que, pasado un tiempo T_1, recupera su valor inicial en el eje +z. Como la magnetización en el eje z no es observable, se utiliza un segundo pulso de 90º que transporta $\vec{M}$ al plano x-y. De esta manera se utilizan distintos

tiempos de mezcla, τ, para seguir la recuperación frente al tiempo. Aplicando la siguente ecuación se calcula el valor de T_1:

$$I_t = I_0 - P \cdot e^{\left(-\frac{\tau}{T_1}\right)} \tag{3.23}$$

Donde I_t es el valor de intensidad de cada spin a un tiempo τ, I_0 corresponde al valor que toma a un tiempo τ_∞, P es una constante próxima a 2 que varía en cada ajuste, τ es el tiempo de mezcla y T_1 el tiempo de relajación longitudinal.

- T_1 DEL NÚCLEO ^{1}H:

La determinación del T_1 del núcleo ^{1}H se ha llevado a cabo mediante el programa de pulsos **t1ir** (Figura 3.15 a)). En este programa vd hace referencia a una lista con los distintos tiempos que transcurren mientras la magnetización evoluciona, antes de transportar $\vec{M}$ al plano x-y. En nuestro caso escogimos los siguientes tiempos (s): 0,001, 0,010, 0,050, 0,100, 0,250, 0,500, 0,800, 1,5, 3 y 5. Para cada espectro se obtuvieron 2 scans.

-T_1 DEL NÚCLEO ^{13}C:

La determinación del T_1 del núcleo ^{13}C se ha llevado a cabo mediante el programa de pulsos **t1irig** (Figura 3.15 b)). A diferencia del pulso anterior se produce el desacoplamiento ^{1}H−^{13}C durante la etapa de adquisición Los valores, en segundos, del tiempo de espera fueron: 0,050, 0,200, 0,500, 0,800, 1, 2, 3, 5, 10 y 20. Al igual que en el caso anterior para cada espectro se obtuvieron 2 scans.

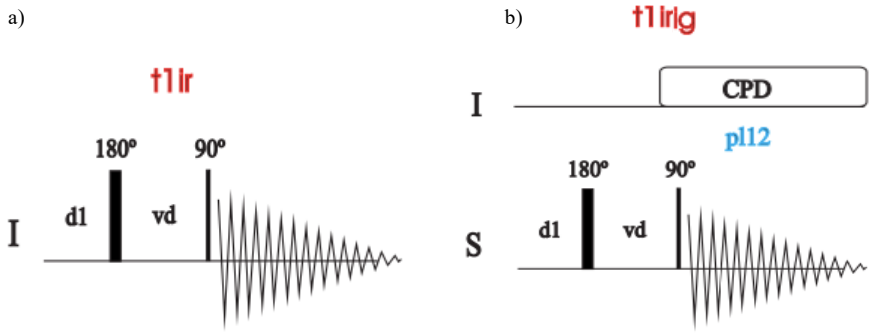


Figura 3.15. Programa de pulsos a) t1ir y b) t1irig.

3.3.2. Dinámica Molecular

Esta parte de la Tesis se realizó en dos ordenadores de alta capacidad computacional. La mayoría de los cálculos fueron realizados en el ordenador Titán durante mi estancia internacional en la Universidad de East Anglia en Norwich. Los cálculos que no dieron tiempo a llevarse a cabo durante esos meses se llevaron a cabo en el ordenador Júpiter en colaboración con el grupo de investigación BCC del departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza, al cual me gustaría mostrar mi total agradecimiento por la ayuda prestada.

Descripción ⟹ La Dinámica Molecular simula el comportamiento más próximo a la realidad de un sistema a lo largo del tiempo en condiciones de presión y temperatura que se aproximan a las reales y permite calcular el valor promedio de distintas propiedades en el seno del disolvente (*bulk properties*) a lo largo de la simulación. De esta manera, se obtiene una representación que reproduce lo observado experimentalmente (comparación entre propiedades termodinámicas experimentales y obtenidas computacionalmente) y que proporciona información muy precisa acerca de las interacciones presentes entre las moléculas de cada sistema.

Principio de medida ⟹ La Dinámica Molecular se basa primordialmente en conceptos de la mecánica clásica y en la aproximación de Born-Oppenheimer. Según esta suposición los átomos se consideran que están formados únicamente por sus núcleos, los electrones no se tienen en cuenta debido a que se mueven lo suficientemente rápido como para adaptarse al movimiento (lento) de los núcleos. De esta manera, los movimientos nucleares, tales como los vibracionales, rotacionales y traslacionales, son estudiados independientemente de los electrones. Por tanto, la Dinámica Molecular considera a las moléculas conjuntos de "bolas y muelles" donde las bolas representan los núcleos y los muelles los enlaces. El movimiento de las partículas sigue la mecánica clásica y por tanto se rige por la segunda ley de Newton:

$$\frac{F_{xi}}{m_i} = \frac{\delta^2 x_i}{\delta t^2} \rightarrow F_{xi} = m_i \cdot a \qquad (3.24)$$

donde F_{xi} es la fuerza ejercida sobre una partícula i en el eje x, m_i es la masa de esa misma partícula y a su aceleración. Para cualquier disposición de átomos en un sistema a un tiempo t, la fuerza que actúa en cada átomo debido tanto a las interacciones con otros átomos como a los componentes vibracionales y rotacionales puede ser calculada diferenciando su función de energía potencial con respecto a las coordenadas:

$$F(x) = -\frac{\delta U}{\delta x} \qquad (3.25)$$

A partir de la fuerza que experimenta cada átomo es posible determinar su aceleración aplicando la segunda ley de Newton (ecuación 3.24). Integrando las ecuaciones de movimiento en un intervalo de tiempo δt se obtienen las aceleraciones para cada partícula. Estas aceleraciones en combinación con las posiciones y velocidades a un tiempo t permiten el cálculo de las nuevas posiciones y velocidades a un tiempo $t + \delta t$. La fuerza se asume que es constante durante el intervalo de tiempo δt, por lo que es necesario trabajar con intervalos de tiempo lo suficientemente cortos. El nuevo estado poseerá una energía potencial y cinética, ya que sus funciones son dependientes de las nuevas posiciones y velocidades, que conducirá a una nueva fuerza resultante que a su vez permitirá el cálculo de nuevo de la aceleración para determinar las posiciones y velocidades a un tiempo $t + 2\delta t$. (Figura 3.16).

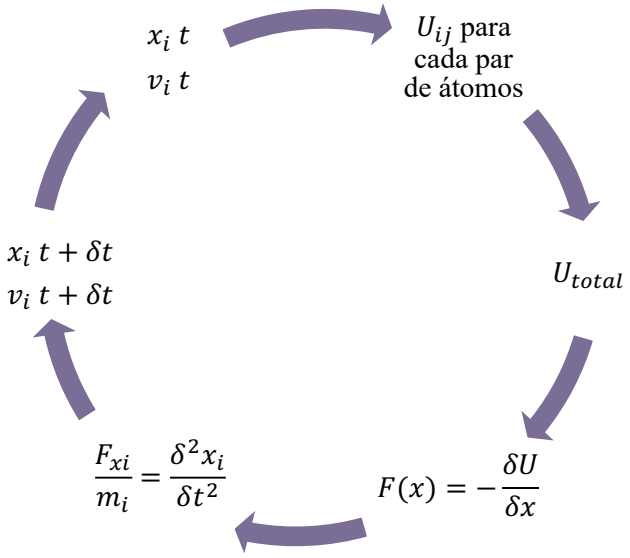


Figura 3.16. Representación obtención de una trayectoria mediante Dinámica Molecular.

A continuación, se desarrollan los aspectos prácticos de mayor interés que hay que tener en cuenta a la hora de llevar a cabo las simulaciones. Esto incluye la descripción del campo de fuerzas utilizado, el tratamiento de las interacciones no enlazantes, las condiciones impuestas al sistema (límites periódicos), y el método de integración usado para las ecuaciones de movimiento.

El conjunto de átomos del sistema posee una energía total, distinta para cada estado de la simulación, que depende principalmente de las posiciones (Energía potencial) y velocidades (Energía cinética) de los núcleos. Por tanto, se debe elegir el modelo de energía que se va a usar en la descripción del comportamiento de las partículas en el sistema. Para el cálculo de la energía potencial se utiliza una serie de funciones y parámetros que se denomina campo de fuerzas o *force field* que, en general, cumplen la siguiente expresión:

$$E_{total} = E_r + E_\theta + E_\phi + E_{nb} \qquad (3.26)$$

donde E_{total} expresa la suma total de las energías debido al estiramiento de enlaces (E_r), cambios de ángulo de enlace (E_θ), torsión de enlaces (E_ϕ) y, por último, energías debido a interacciones no enlazantes (E_{nb}). Todos estos términos utilizan funciones de energía potencial derivadas de la mecánica clásica que casi siempre son descritas usando un modelo de energía empírico como, por ej., el armónico simple para E_r y E_θ. El campo de fuerzas utilizado en todas las simulaciones de esta Tesis ha sido el "Campo de Fuerzas general AMBER (*Assisted Model Building with Energy Refinement*)", conocido por sus siglas GAFF [6]. A continuación, se presentan de manera simplificada los distintos términos energéticos:

$$E_{pair} = \sum_{bonds} k_r\left(r - r_{eq}\right)^2 + \sum_{angles} k_\theta\left(\theta - \theta_{eq}\right)^2 + \sum_{dihedrals} \frac{\upsilon_n}{2} \cdot [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i<j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{6}} + \frac{q_i q_j}{\varepsilon R_{ij}}\right] \quad (3.27)$$

donde r_{eq} y θ_{eq} son parámetros estructurales de equilibrio; k_r, k_θ y υ_n son constantes de fuerza; n es la multiplicidad y γ es el ángulo de fase para los parámetros de torsión angulares. El último término hace referencia al cálculo de energías no enlazantes entre pares de átomos (*non-bonded terms*) y es el que más tiempo consume. Cuenta con una contribución en forma de potencial de Lennard-Jones que representa las interacciones de tipo van der Waals y una en forma de potencial de Coulomb que tiene en cuenta las interacciones electrostáticas. A_{ij} y B_{ij} son constantes relacionadas con el pozo de potencial de Lennard-Jones, R_{ij} es la distancia entre el par de átomos, q_i y q_j son las cargas de cada átomo y ε es la constante dieléctrica del medio. Para reducir costes computacionales, se define una distancia límite o *cutoff* (en esta Tesis, 10 Å) de tal forma que las interacciones que se den a distancias mayores se les asigna un valor de cero.

A pesar de esto, el tratamiento inadecuado de las interacciones de largo alcance, como son las electrostáticas, puede inducir errores importantes. Serían minimizados aumentando el tamaño de la caja, pero supondría un coste computacional no asumible. Otra forma es usar el método de las sumas de Ewald [7] mediante el cual, cada partícula electrostática interacciona con el resto de las partículas de la celda y con todas sus imágenes en una matriz infinita de celdas periódicas.

Es de suponer el alto coste computacional que se invertiría para llevar a cabo el cálculo total de energía de cada átomo en lo largo de la trayectoria en sistemas de dimensiones macroscópicos. Es por esto, que se tiende a usar sistemas que macroscópicamente son muy pequeños a pesar de que cuenten con miles de átomos. En un sistema que cuenta con pocas moléculas, muchas de ellas, en algún momento de la trayectoria, se encontrarán en los límites de

la caja de simulación rodeadas de vacío. Estas moléculas estarán, por tanto, bajo la influencia de lo que se conoce como efectos frontera. Estos efectos provocan desviaciones en el comportamiento de los átomos, dificultando la obtención de valores fiables de las propiedades en el seno del sistema (*bulk properties)*. Las condiciones de límite periódico (PBC) permiten que la simulación pueda ser llevada a cabo usando un número pequeño de partículas de manera que las fuerzas que experimentan sean las equivalentes a las del seno del fluido. Para ello, el sistema se rodea de réplicas de la caja de simulación exactamente iguales en todas las direcciones. En el caso de una caja de dos dimensiones estaría rodeada por ocho réplicas idénticas (Figura 3.17) mientras que, si se tratase de una caja cúbica como lo es en este trabajo, está rodeada de veintiséis réplicas iguales.

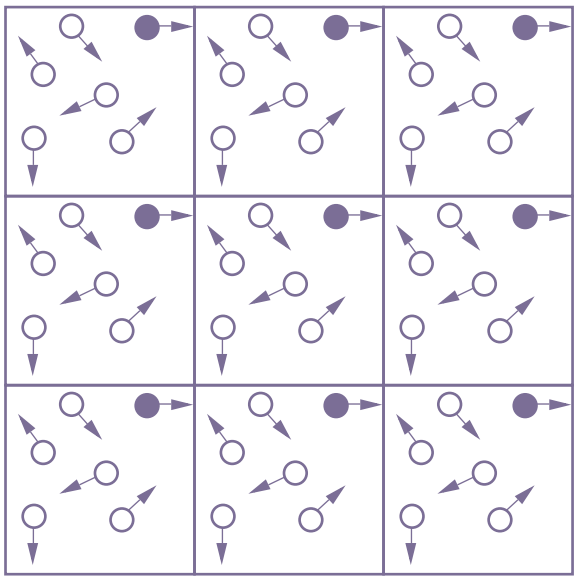


Figura 3.17. Ejemplo de la utilización de PBC en dos dimensiones. Adaptado de Leach [8].

Una vez que se tienen definidos los aspectos más relevantes para el cálculo energético de cada partícula, es necesario establecer un método de integración de las ecuaciones de movimiento que permita calcular las nuevas posiciones y velocidades a partir de la fuerza total. La mayoría de los algoritmos asumen que las posiciones y propiedades dinámicas (velocidades, aceleraciones, etc) pueden ser aproximadas como expansiones en series de Taylor:

$$r\,(t+\delta t) = r(t) + \delta t\; v(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 a(t) + \frac{1}{6}\,\delta t^3 b(t) + \frac{1}{24}\delta t^4 c(t) + \cdots \qquad (3.28)$$

$$v\,(t+\delta t) = v(t) + \delta t\; a(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 b(t) + \frac{1}{6}\,\delta t^3 c(t) + \cdots \qquad (3.29)$$

$$a\,(t+\delta t) = a(t) + \delta t\; b(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 c(t) + \cdots \qquad (3.30)$$

$$b\,(t+\delta t) = b(t) + \delta t\; c(t) + \cdots \qquad (3.31)$$

Donde v es la velocidad (primera derivada de la posición respecto al tiempo), a es la aceleración (segunda derivada respecto al tiempo), b es la tercera derivada, etc. El algoritmo de Verlet [9] es uno de los algoritmos más utilizados en dinámica molecular. Este algoritmo utiliza las posiciones y aceleraciones a un tiempo t, y las posiciones a un tiempo $t - \delta t$, para calcular las nuevas posiciones a un tiempo $t + \delta t$:

$$r\,(t + \delta t) = r(t) + \delta t\; v(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 a\,(t) + \cdots \tag{3.32}$$

$$r\,(t - \delta t) = r(t) - \delta t\; v(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 a(t) + \cdots \tag{3.33}$$

Combinando ambas ecuaciones se obtiene:

$$r\,(t + \delta t) = 2r(t) - r(t - \delta t\,) + \delta t^2 a(t) \tag{3.34}$$

Como se ha indicado en la sección *principio de medida*, la aceleración a un tiempo t es calculada a partir de la fuerza en ese preciso instante, la cual conocemos gracias a la ecuación del campo de fuerzas y a la posición de cada átomo. La principal desventaja es que las velocidades no aparecen explícitamente en el algoritmo por lo que no se pueden conocer hasta que las nuevas posiciones sean calculadas. Además, este algoritmo no se puede utilizar como punto de partida ya que las nuevas posiciones se determinan a partir de las posiciones iniciales ($r(t)$) y aquellas en un paso previo ($r\,(t - \delta t)$). Por tanto, es necesario emplear otros medios para el cálculo de las posiciones mencionadas en último lugar. Por otro lado, las posiciones a un tiempo $t + \delta t$ se calculan sumando un término de un valor muy pequeño, $\delta t^2 a(t)$, a una resta de dos términos de valores mucho mayores, $2r(t)$ y $r(t - \delta t\,)$. Esto puede conducir a ciertas imprecisiones en los cálculos por lo que en esta Tesis se ha usado el algoritmo *leap-frog* [10] que es una modificación del anterior e incluye explícitamente las velocidades en las ecuaciones:

$$r\,(t + \delta t) = r(t) + \delta t\; v\left(t + \frac{1}{2}\delta t\right) \tag{3.35}$$

$$v\,\left(t + \frac{1}{2}\delta t\right) = v\left(t - \frac{1}{2}\delta t\right) + \delta t\; a(t) \tag{3.36}$$

En primer lugar, se calculan las velocidades un tiempo $t + \frac{1}{2}\delta t$ a partir de las velocidades a un tiempo $t - \frac{1}{2}\delta t$ y las aceleraciones a un tiempo t. Entonces, las nuevas posiciones $r\,(t + \delta t)$ se obtienen (ecuación 3.35) a partir de las velocidades recién calculadas y las posiciones iniciales a un tiempo t. De forma consecutiva: Las velocidades "saltan" (de aquí el nombre del algoritmo, *leap-frog* o salto de rana) por encima de las posiciones obteniendo sus valores a un tiempo $t +$

$\frac{1}{2}\delta t$; las posiciones "saltan" sobre las velocidades obteniéndose sus nuevos valores a $t + \delta t$; se calculan las velocidades a un tiempo $t + \frac{3}{2}\delta t$; y así sucesivamente.

Procedimiento $\Longrightarrow$ Consta de tres etapas donde se prepara y equilibra el sistema y se produce la simulación.

I) Preparación del sistema: El primer paso consiste en la construcción de la caja de simulación. Para ello, se generan archivos (extensión .pdb) que contienen información estructural (nombre y coordenadas cartesianas de los átomos) de cada componente de la mezcla. Aquí se ha utilizado el software Maestro (v. 2018-4, NY, USA). A partir de estos archivos, el programa *antechamber* genera otros de extensión .mol2 que amplían la información contenida en los archivos .pdb añadiendo cargas, tipo de átomo y conectividad. Además, se utilizó también el programa *parmchk2*, el cual genera un archivo adicional de extensión .frcmod que completa los parámetros generados por *antechamber*. Este programa lee un archivo .mol2, un archivo de índice de similitud de tipo de átomo y un archivo de campo de fuerza (GAFF). De esta manera escribe un archivo de modificación del campo de fuerza (.frcmod) que contiene cualquier parámetro del campo de fuerza que se necesite para la molécula pero que no proporciona GAFF. A continuación, se ejecuta el programa *PACKMOL* [11] (Figura 3.18) que proporciona las coordenadas iniciales de cada molécula en la caja de simulación generando otro fichero (.pdb). Para ello, hay que especificar el número de moléculas de cada tipo y la región del espacio en la que deben ser empaquetadas.

```
tolerance 2.0
filetype pdb
output desMO70.pdb

structure lmenthol.pdb
  number 620
  inside box 0. 0. 0. 70 70 70
end structure

structure octanoic_acid.pdb
  number 620
  inside box 0. 0. 0. 70 70 70
end structure
```

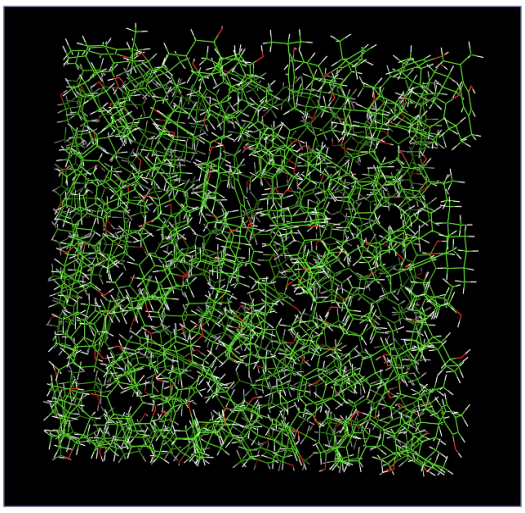


Figura 3.18. Elaboración de una caja de 70 $Å^3$ para la mezcla MO (1:1) mediante el uso de *PACKMOL*.

Finalmente, el software *LEaP* (Figura 3.19) genera los archivos de parámetros o topología (.prmtop) donde se incluyen los parámetros del campo de fuerza para cada átomo, y de coordenadas (.inpcord o .crd) que contiene la localización espacial de todos los átomos. La Figura 3.20 ilustra la información contenida en cada tipo de archivo diferenciando aquella que es relevante (*tick* negro) o adicional (*tick* rojo) para el software *LEaP*.

```
source leaprc.gaff
THY = loadmol2 thymol.mol2
DEC = loadmol2 decanoic_acid.mol2
loadamberparams thymol.frcmod
loadamberparams decanoic_acid.frcmod
DES = loadpdb desTD70.pdb
check DES
setbox DES centers
savepdb DES mezcla.pdb
saveamberparm DES des.prmtop des.inpcrd
quit
```

Figura 3.19. Ejemplo de *input* del programa *LEaP*

Term	Input Files		Parameters		Output Files	
	.pdb	.mol2	.lib, .mol2	.dat, .frcmod	.prmtop	.crd
Molecules	✓	✓	✓		✓	
Atom Names	✓	✓	✓		✓	
Atom Types		✓	✓	✓	✓	
Charges		✓	✓		✓	
Connections	✓	✓	✓		✓	
Coordinates	✓	✓	✓			✓
Masses				✓	✓	
Bond Params				✓	✓	
NonB Params				✓	✓	

Figura 3.20. Tabla resumen con la información contenida en los distintos archivos.

II) Equilibrado del sistema: La configuración inicial del sistema debe ser cercana al estado en el que se encontrará durante la simulación, evitando interacciones de alta energía que causen inestabilidad; de ello dependerá el éxito de la simulación. Se comienza realizando una minimización energética de la estructura ya que la geometría generada anteriormente puede no corresponder al mínimo del campo de fuerza. En este paso, las posiciones de los átomos se reordenan eliminando las tensiones más grandes. Ya minimizado el sistema, se procede a su calentamiento progresivo desde 0 a 300 K, temperatura a la cual han sido ejecutadas las simulaciones. El control de la temperatura se ha conseguido mediante dinámicas de Langevin. La siguiente etapa consiste en el equilibrado de la densidad; es decir, el sistema evoluciona y se reordena hasta que alcanza un valor de densidad estable. El equilibrado final incluye la monitorización de otras propiedades termodinámicas y estructurales. Los dos últimos pasos se

llevan a cabo en condiciones isotérmico-isobáricas (NPT) y con un número de moléculas (N) constante. A excepción del equilibrado de densidad, que se ejecutó con el módulo *sander (Simulated Annealing with NMR-Derived Energy Restraints),* para el resto de etapas se utilizó *pmemd (Particle Mesh Ewald Molecular Dynamics)*, motor principal del software AMBER18.

III) Producción: Después de I) y II), el sistema se encuentra en condiciones de laboratorio y se puede proceder con la simulación. En esta etapa, el sistema evoluciona generando una trayectoria a partir de la cual se pueden calcular distintas propiedades termodinámicas y se pueden estudiar interacciones específicas entre los componentes de las mezclas. En nuestro caso, se realizaron dos producciones consecutivas de 10 ns cada una para cada sistema utilizando el módulo *pmemd.cuda*. Todos los parámetros físicos, en los que se incluye la temperatura, presión, volumen, densidad, etc, son registrados cada picosegundo, o lo que es lo mismo, cada 1000 pasos. Los programas usados en el tratamiento y estudio de las trayectorias han sido VMD [12] y cpptraj [13] que permiten visualizar las trayectorias en 3D así como el cálculo de propiedades tales como el número de enlaces de hidrógeno, funciones de distribución radial o coeficientes de autodifusión.

3.4. Evaluación de la capacidad como disolvente

3.4.1. Determinación de la solubilidad

Descripción $\Longrightarrow$ Existen diferentes métodos para determinar la solubilidad termodinámica o de equilibrio [14,15], siendo el *shake-flask method* el método más extendido por su alta fiabilidad y el utilizado en este trabajo. Consiste en la adición de soluto al disolvente hasta sobresaturación y posterior análisis de la porción disuelta. Con el objetivo de asegurar la correcta mezcla, se ha sustituido la agitación magnética por un baño de ultrasonidos Selecta Ultrasons-H, evitando el incremento de temperatura por efecto de las ondas ultrasónicas [16] mediante la recirculación de agua a la temperatura de trabajo, 298,15K, usando un baño Julabo MC ($u(T)$ =0,01 K).

El análisis de las muestras se realizó mediante espectrofotometría VIS-UVA con un equipo de doble haz VWR 6300 PC cuya incertidumbre de medida es de $u(\lambda) = \pm 0{,}2$ nm. Para ello, es imprescindible la construcción de curvas de calibrado para cada soluto. En el caso de la quercetina y tetraciclina se utilizó etanol como disolvente [17,18], mientras que para la nitrofurantoina se utilizó una mezcla de isopropanol:agua (3:1) en peso [19]. Para cada sistema se realizó un barrido de longitudes de onda en el rango comprendido entre 500 y 200 nm. De cada medida se tomó el valor de absorbancia máximo y se representaron estos datos frente a la

concentración de la disolución (g API/ g disolvente). La representación de las rectas de calibrado se encuentra en las Figuras A1-A3 de los Anexos I, mientras que en la Tabla 3.3 se recogen las ecuaciones junto a los límites de detección y cuantificación.

Tabla 3.3. Características de las rectas de calibrado.

Soluto	Ecuación	$\lambda\ (Abs_{Max})$ /nm	R^2	LD^a	LQ^b
Q	$Abs_{Max} = 56245 \cdot W_{QER}$	372-374	0,9998	$1{,}48 \cdot 10^{-8}$	$7{,}70 \cdot 10^{-8}$
NF	$Abs_{Max} = 61431 \cdot W_{NIT}$	363-365	0,9998	$9{,}67 \cdot 10^{-8}$	$4{,}28 \cdot 10^{-7}$
TC	$Abs_{Max} = 32395 \cdot W_{TET}$	361-364	0,9975	$8{,}57 \cdot 10^{-8}$	$2{,}30 \cdot 10^{-7}$

[a] $LD = \frac{x+3S}{m}$; [b] $LQ = \frac{x+10S}{m}$ donde m es la pendiente, y x y S la media y la desviación del blanco respectivamente.

Procedimiento $\Longrightarrow$ Se comienza preparando varios tubos de ensayo con disolvente a los que se les añade una cantidad de soluto suficiente para alcanzar la sobresaturación. En esta Tesis, se prepararon, para cada medida, 5 tubos con ≈10 mL de disolvente. Después de aplicar ultrasonidos durante un tiempo y dejar reposar, se toman 2 alícuotas de cada muestra, se centrifugan (5 minutos a 5000 rpm) y el líquido sobrenadante se filtra con filtros de jeringa (PES) de 0,22 μm de tamaño de poro. Este paso es fundamental, pues evita que pequeñas cantidades de sólido en suspensión afecten a la medida conduciendo a valores de solubilidad superiores a los reales. La fracción filtrada es pesada y diluida en una cantidad conocida de disolvente que debe ser el mismo que el escogido para la construcción de las rectas de calibrado de cada API. Por último, se determina la absorbancia a la longitud de onda de absorción máxima en cada caso (Tabla 3.3) y los valores se interpolan en la recta de calibrado. Con el fin de asegurar que la solubilidad es la de equilibrio, se analiza cada muestra a distintos tiempos de mezcla (30 a 120 minutos). El valor de la concentración que se mantiene constante en muestras analizadas posteriormente es la dada como solubilidad termodinámica. La Figura 3.21 recoge un diagrama del proceso.

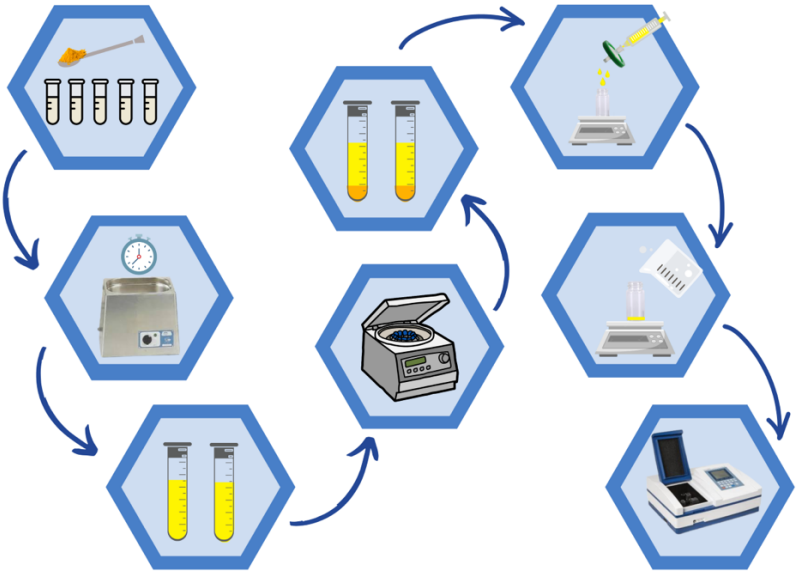


Figura 3.21 Esquema descriptivo del método *shake-flask*.

3.4.2. Determinación de la eficiencia de extracción

Descripción ⟹ La eficiencia de extracción se ha calculado a partir de experimentos de extracciones líquido-líquido aprovechando el carácter hidrofóbico de estos disolventes. Para ello, se mezcla durante un tiempo una porción de disolución acuosa de concentración conocida de API en agua milli-Q (ρ =18,2 MΩ · cm), con otra de disolvente eutéctico, y se analiza la fases acuosa.



Figura 3.22. Montaje extracción líquido-líquido.

Procedimiento ⟹ Para cada API, se toma un volumen (≈ 8 mL) de disolución acuosa preparada, se filtra y analiza (apartado 3.4.1) con el objetivo de conocer la concentración de API pre-extracción (C_i(Q) <1 μM, C_i(NF) <50 μM, C_i(TC) <75 μM). Ese volumen se pone en contacto con la misma cantidad de fase eutéctica, de manera que el experimento se realiza con

una ratio 1:1. Ambas fases se introducen en un vaso termostatizado a 298,15 K, se agitan durante 12 horas usando un agitador magnético (Figura 3.22), y se guardan en una incubadora de temperatura constante LBX INC65 hasta que se aprecia una separación evidente de las fases. Se decanta la fase orgánica, se elimina la interfase y se toman dos alícuotas de la fase acuosa. Dichas alícuotas son centrifugadas para eliminar restos de fase eutéctica y se determina (apartado 3.4.1) la concentración de API post-extracción, C_f. Cada extracción se realiza por triplicado, por lo que la eficiencia de extracción se calcula como la media de seis medidas diferentes. La eficiencia de extracción, expresada en porcentaje, es calculada según la siguiente ecuación:

$$EE\ \% = 100\left(\frac{C_i - C_f}{Ci}\right) \tag{3.37}$$

Summary

In this chapter, all the experimental procedures and the equipment used are described. First, the main characteristics of the pure compounds are shown in Table 3.1. It collects characteristics of the substances used, such as the acronyms used in the report, purity, molar mass, and melting properties. Next, the mixtures studied are introduced, and the heating and stirring method is explained.

The next section is about the equipment used in the thermophysical characterization.

Karl Fisher titration: The water content of each solvent has been determined with a Karl Fisher Aquamax KF volumetric titrator. This procedure consists in a potentiometric redox titration where iodine is used as titrating agent. Water content is determined as a function of the sample weight and the volume of iodine used.

Differential scanning calorimeter: The solid-liquid phase diagrams, as well as the isobaric heat capacity, $C_{p,m}$, were determined in a Q2000 Differential Scanning Calorimeter (DSC) from TA Instruments. A reference and sample pan are used at the same time. When heat is transferred to both capsules, any difference related to heat capacity and phase transitions translate into a temperature difference between them. This temperature difference is the signal recorded by the equipment and it is proportional to the heat flow difference between them. The calibration is carried out with an indium standard for thermograms. For isobaric heat capacity, additional calibration with a sapphire standard is required. All samples must be introduced into the capsule in a liquid state.

Speed of sound and density analyzer: Density, ρ, and speed of sound, u, have been determined simultaneously in a thermostated Anton Paar DSA 5000 vibrating tube device. This equipment determines the density from the oscillation period of a U-shaped tube which contains the sample. Speed of sound is obtained by determining the oscillation period of longitudinal ultrasonic pulses. The calibration is carried out using air and ultrapure water. No air bubbles must remain inside the tube since they could alter the measurement.

Refractometer: Refractive indexes have been determined with a high-precision automatic refractometer Abbemat, HP Dr. Kernchen model. It counts with a synthetic sapphire prism where the sample is deposited. The sample is illuminated with a light of wavelength λ=589.3±0.1 nm (line D for sodium). Two Peltier-type thermostats control the tmeperature. The determination of n_D is based on the critical angle method.

Tensiometer: Surface tension has been determined with a LAUDA TVT-2 drop volume tensiometer. The drop volume method [4] is a dynamic method that determines the exact volume

of a drop falling from a capillary. The sample is thermostated using water circulating around. The water's temperature is controlled using an external bath model Lauda E-204 (u(T)=,.01 K). The values of surface tension are calculated using the density of the mixture and the diameter of the capillarity

Static permittivity: Static permittivity has been determined using an Agilent 4263BA LCR high-precision impedance analyzer connected to an Agilent 16452A measurement cell through four 16048A coaxial connection cables. The cell is a parallel plate capacitor that can work between 20 Hz and 30 MHz from 253,15 to 398 K. A Julabo MC bath (u(T)=0,01 K) has been used for thermostating the sample. Static permittivity is a physical property that describes the behavior of a material when it is subjected to an external electric field. In this case, the voltage and frequency of the electric field were 2 MHz and 2 V. The values of ε_r have been obtained from the experimental values of capacitance, C_p, and resistance, R_p.

Capillary viscometer: Kinematic viscosities, v, have been determined with an Ubbelohde Schott Geräte capillary flow viscometer. This equipment consists of the Ubbelohde capillary viscometer and the Schott Geräte AVS 440 automatic unit. The viscometer is a U-shaped glass tube with three different branches. It is introduced into a Julabo MC bath (u(T)=0,01 K) to work at different temperatures. In this Thesis different viscosimeters were used. Their constant values were k= 0,02904, 0,02981 and 0,1007 mm2·s^{-2}.

The following sections present the fundamentals and experimental procedures of nuclear magnetic resonance and molecular dynamics. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) experiments were carried out in a 500 MHz Bruker AVANCE NEO spectrometer equipped with a 1H/BB two-channel iProbe probe at the University of East Anglia, Norwich. An NMR spectrometer consists of three units: I) Equipment, II) Console and III) Workstation. The equipment includes the magnet, a superconducting solenoid whose wire is made of an alloy of niobium and tin. It generates a stable and homogeneous magnetic field (B_0). The field's value is related to the resonant frequency of each nucleus. This part also includes the probe. It contains the radio frequency coils that act as antennas, transmitting and receiving electromagnetic radiation. The console has the entire electronic system of the spectrometer. The workstation includes a computer that controls the spectrometer. In this case, all processing was carried out using the TopSpin 4.1.1 software.

In this section, the fundamentals of NRM have also been exposed. The radiofrequency pulses and the relaxation processes are explained to understand how the signal is generated. All the samples were measured without additional deuterated solvent. The experiments were carried out without lock and the shims adjustment was carried out manually. Except for the diffusion

experiments, the working temperature was 298 K. Finally, the specific characteristics of each experiment are explained. It has been included the pulse program of each experiment:

^{1}H-NMR: The acquisition of the one-dimensional ^{1}H-NMR spectra has been carried out using the zg30 pulse sequence.

^{13}C-NMR: The jmod pulse program has been used to obtain the one-dimensional spectra of ^{13}C nucleus. This experiment also makes it possible to differentiate primary (-CH_3) and tertiary (-CH) carbons from secondary (-CH_2) and quaternary (-C).

Signal assignment experiments: COSY, HMBC and HSQC experiments of the pure compounds and some mixtures were carried out to assign correctly the signals. COSY experiments (COrrelation SpectroscopY) allow knowing which protons are coupled to each other. On the other hand, HMBC and HSQC experiments are heteronuclear experiments. HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy) experiments show the carbons and atoms directly attached. The HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity) experiments show the carbons that are two or three bonds away from the protons.

DOSY experiments (Diffusion-Ordered SpectroscopY) are a type of diffusion experiment that allows the determination of self-diffusion coefficients, D. They are based on the application of Pulsed Field Gradients (PFG) that enable encoding its physical location and thus characterize its diffusion along the direction of the applied field gradient. The pulse program used was stebpgp1s.

NOESY experiments were used to study the presence of inter and intramolecular hydrogen bonds. It is based on *Nuclear Overhauser Effect*, which shows hydrogens near in the space. The pulse program used was noesygphpp.

Relaxation experiments: The longitudinal relaxation times, T_1, of ^{1}H and ^{13}C nuclei have been determined by the inversion recovery method. This method studies the recovery of the magnetization vector, $\vec{M}$, versus time after being irradiated with a radiofrequency pulse. Since the magnetization in the z axis is not observable, a second 90º pulse is used to transport $\vec{M}$ to the x-y plane. In this way, different mixing times, τ, are used to follow the recovery against time. The pulses program used to determinate T_1 ^{1}H was the t1ir pulse program. In the case of T_1 ^{13}C was the t1irig pulses program.

In this section, all the aspects related to Molecular Dynamics are exposed. Molecular Dynamics tries to simulate the closest to reality behavior of a system over time in conditions of pressure and temperature that are close to the real ones. In this way, it provides very precise information about the interactions present between the molecules of each system. Molecular

Dynamics is based on concepts of classical mechanics and the Born-Oppenheimer approximation. Electrons are not considered. The movement of particles is governed by Newton's second law. The force acting on each atom due to both interactions with other atoms and vibrational and rotational components can be calculated from their potential energy function. From the force experienced by each atom it is possible to determine its acceleration by applying Newton's second law. These accelerations, in combination with the positions and velocities, allow the calculation of the new positions and velocities at time $t + \delta t$.

Different functions and parameters called force field are used to calculate the potential energy. The force field used in all the simulations of this Thesis has been the "General Force Field AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)", known by its acronym **GAFF** [6]. It includes the term of energies due to bond stretching (E_r), bond angle changes (E_θ), bond twisting (E_ϕ) and, finally, energies due to non-bonding interactions (E_{nb}). The latter has a contribution in the form of a Lennard-Jones potential that accounts for van der Waals-type interactions and one in the form of a Coulomb potential that accounts for electrostatic interactions. Interactions at greater distances of 10 Å (limit distance or **cutoff**) are assigned a value of zero. Moreover, the **Ewald sum** method has also been used in the treatment of interactions. Some molecules during the trajectory will be at the limits of the simulation box surrounded by vacuum which can cause deviations in the behavior of the atoms, hindering the obtention of reliable values of bulk properties. **Periodic Boundary Conditions (PBC)** avoid this problem by surrounding the system with replicas of the simulation box in all directions. The method of integration of the equations of motion was the leap-frog algorithm [10].

Before running the simulation, the system must be prepared and equilibrated. The first step is the construction of the simulation box. The PACKMOL software uses different files of pure compounds that contain several parameters and structural information to create the simulation box. To do this, it is necessary to specify the number of molecules of each type and the region of space where the must be placed. Then, the LEaP software generates the topology (.prmtop) and coordinate (.inpcord or .crd) files. The first one contains the force field parameters for each atom and the second one the spatial location of all atoms. Once the simulation box is created, the system is equilibrated since its initial configuration must be close to the state needed during the simulation. These steps include energy minimization, heating up to 300 K, density equilibration and final equilibration. After these steps, the system is in laboratory conditions, and you can proceed with the simulation. In our case, two consecutive trajectories of 10 ns each were performed for each mixture using the pmemd.cuda module. The programs used in the treatment and study of the trajectories have been VMD [12] and cpptraj [13].

Finally, the methods for determining solubilities and extraction efficiencies are explained. The shake-flask method has been used to determine the thermodynamic solubility. It consists of adding solute to the solvent until supersaturation is reached. Then, the dissolved portion is analyzed. In this case, the mixing was performed using an ultrasonic bath. Measurements of VIS-UVA spectrophotometry were carried out to determine the solubility values. Before analyzing, calibration curves of each API were built.

The extraction efficiency has been calculated from liquid-liquid extraction experiments taking advantage of the hydrophobic nature of these solvents. For this, a solution of API (of known concentration) in milli-Q water (ρ=18,2 MΩ· cm) is mixed for a while with the same volume of eutectic solvent. Next, the aqueous phase is analyzed and the extraction efficiency calculated. Each extraction is performed in triplicate.

Bibliografía

[1] Rodriguez Rodriguez, N., van den Bruinhorst, A., Kollau, L. J. B. M., Kroon, M. C., & Binnemans, K. (2019). Degradation of Deep-Eutectic Solvents Based on Choline Chloride and Carboxylic Acids. *Acs Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(13), 11521-11528. doi:10.1021/acssuschemeng.9b01378.

[2] Delgado-Mellado, N., Larriba, M., Navarro, P., Rigual, V., Ayuso, M., García, J., & Rodríguez, F. (2018). Thermal stability of choline chloride deep eutectic solvents by TGA/FTIR-ATR analysis. *Journal of Molecular Liquids, 260*, 37-43. doi:10.1016/j.molliq.2018.03.076.

[3] V.M. Skulcova, A. Haz, F. Kreps, A. Russ and M. Jablonsky (2017). Long-term isothermal stability of deep eutectic solvents based on choline chloride with malonic or lactic or tartaric acid. *Interanationa Journal of Scientific and Engineering Research*, 8(7), 2249–2252.

[4] Tornberg, E. (1977). A Surface Tension Apparatus According to the Drop Volume Principle. *Journal of Colloid and Interface Science*, *60* (1), 50-53. doi:10.1016/0021-9797(77)90253-3.

[5] Wilkinson, M. C. (1972). Extended use of, and comments on, the drop-weight (drop-volume) technique for the determination of surface and interfacial tensions. *Journal of Colloid and Interface Science, 40*(1), 14-26. doi:10.1016/0021-9797(72)90169-5.

[6] Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry, 25*(9), 1157-1174. doi:10.1002/jcc.20035.

[7] Ewald, P. P. (1921). Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Annalen der Physik, 369*(3), 253-287. doi:10.1002/andp.19213690304.

[8] Anrew Leach (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applicactions,* 2 edición, Pearson.

[9] Verlet, L. (1967). Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Physical Review, 159*(1), 98-103. doi:10.1103/PhysRev.159.98.

[10] Hockney, R. W. (1970). *The potential calculation and some applications*.

[11] Martínez, L., Andrade, R., Birgin, E. G., & Martínez, J. M. (2009). PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *Journal of Computational Chemistry, 30*(13), 2157-2164. doi:10.1002/jcc.21224.

[12] Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics, 14*(1), 33-38. doi:10.1016/0263-7855(96)00018-5.

[13] Roe, D. R., & Cheatham, T. E. (2013). PTRAJ and CPPTRAJ: Software for Processing and Analysis of Molecular Dynamics Trajectory Data. *Journal of Chemical Theory and Computation, 9*(7), 3084-3095. doi:10.1021/ct400341p.

[14] Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). *Pharmaceutical Research, 12*(3), 413-420. doi:10.1023/a:1016212804288.

[15] Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics, 2012*, 1-10. doi:10.5402/2012/195727.

[16] A. Mulet, J. Cárcel, J. Benedito, C. Rosselló, S. Simal (2002). *Transport Phenomena in Food Processing, Capítulo, Ultrasonic Mass Transfer Enhancement in Food Processing*, 1st Edition.

[17] Dai, Y., van Spronsen, J., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2013). Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta, 766*, 61-68. doi:10.1016/j.aca.2012.12.019.

[18] Mojica, E.-R. E., Nguyen, E., Rozov, M., & Bright, F. V. (2014). pH-Dependent Spectroscopy of Tetracycline and Its Analogs. *Journal of Fluorescence, 24*(4), 1183-1198. doi:10.1007/s10895-014-1399-7.

[19] Domańska, U., Pobudkowska, A., & Bocheńska, P. (2012). Extraction of Nitrofurantoin Using Ionic Liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data, 57*(7), 1894-1898. doi:10.1021/je201301b.



CAPÍTULO 4.
MARCO TEÓRICO

4.1. Correlaciones

4.1.1. Cálculo de la composición eutéctica

La composición eutéctica de cada uno de los sistemas puede ser estimada a través de la determinación de la entalpía de fusión de la fase líquida, mediante la construcción del conocido diagrama de Tamman [1,2]. Este diagrama es la representación de la entalpía de fusión asociada a la fracción eutéctica y/o *líquidus* frente a la fracción molar de uno de los componentes de la mezcla. Como consecuencia de la regla de la palanca y el hecho de que siempre es el mismo líquido el inicialmente formado, aquel de composición eutéctica, el área del pico eutéctico y consecuentemente la variación de entalpía asociada a la fusión de dicha fracción eutéctica disminuirá linealmente con la fracción molar a ambos lados de la composición eutéctica. De esta manera, se obtendrán dos líneas rectas que parten desde 0 para $x = 0$ y $x = 1$ y que intersecarán a un valor máximo de entalpía para una fracción molar que correspondiente a la fracción eutéctica. De la misma manera, la representación puede llevarse a cabo usando la entalpía de fusión de la fracción *liquidus*, y en ese caso, se obtendrán dos líneas rectas que partirán de los valores de fusión de los componentes puros y decrecerán progresivamente hasta igualarse a cero en la composición eutéctica.

Sin embargo, a medida que nos acercamos a la composición eutéctica es muy común ver solapamientos entre los picos de fusión *liquidus* y eutéctico. Este solapamiento obliga a llevar a cabo deconvoluciones para poder determinar la entalpía de fusión de cada pico. A pesar de que en literatura se han encontrado diferentes posibilidades para llevar a cabo deconvoluciones de curvas DSC [3-6], no existe ningún procedimiento aceptado o estandarizado para llevarlas a cabo. En esta Tesis se ha utilizado una función Gaussiana (ecuación 4.1) modificada con la incorporación de un factor de asimetría:

$$y = \frac{a}{c(x)\sqrt{\frac{\pi}{2}}} exp\left[-2\left(\frac{x-b}{c(x)}\right)^2\right] \tag{4.1}$$

El parámetro a representa la altura del pico, b es la posición del máximo del pico y $c(x)$ es el parámetro de asimetría que controla la anchura del pico. Este factor (ecuación 4.2) permitirá representar correctamente la "cola" característica en el inicio de estos picos. De aquí en adelante se le denominará *pretail*. El parámetro de asimetría viene dado por la siguiente expresión:

$$c\,(x) = \frac{2c}{1 + exp[d(x-b)]} \tag{4.2}$$

Donde d es el parámetro que cuantifica la asimetría. La ecuación usada finalmente en la deconvolución viene dada por la siguiente ecuación:

$$y = \frac{a}{\frac{2c}{1 + exp[d(x-b)]}\sqrt{\frac{\pi}{2}}} exp\left[-2\left(\frac{x-b}{\frac{2c}{1+exp[d(x-b)]}}\right)^2\right] \quad (4.3)$$

Todas las deconvoluciones han sido llevadas a cabo con el software OriginPro usando interacciones de Lavenberg-Marquardt.

4.1.2. Efecto de la temperatura

En el rango de temperaturas estudiado en esta Tesis, la mayor parte de las propiedades termodinámicas son función lineal de la temperatura. Así, la densidad, velocidad de propagación del sonido, capacidad calorífica, índice de refracción y tensión superficial de todas las mezclas se han ajustado con la temperatura según la siguiente expresión:

$$Y = A \cdot T + B \quad (4.4)$$

Donde *Y* representa el valor de la propiedad, *A* y *B* son los parámetros de ajuste y *T* la temperatura.

La permitividad estática, sin embargo, se ha ajustado a un polinomio de segundo grado:

$$Y = A \cdot T^2 + B \cdot T + C \quad (4.5)$$

Donde A, B y C son los parámetros de ajuste.

Para las propiedades de transporte como es la viscosidad, el efecto de la temperatura es muy significativo, especialmente a bajos valores de T. En la literatura se recogen distintas expresiones que describen este comportamiento exponencial [7-9]. En esta Tesis se ha elegido la ecuación empírica Vogel-Fulcher-Tamman (VFT) [10-12] debido a la buena correlación que se obtiene de los datos experimentales y a que es una de las más usadas en investigación, de manera que favorece la comparación directa de los parámetros de ajuste en distintos sistemas:

$$\eta = A_\eta \cdot \exp\left[\frac{B_\eta}{T - C_\eta}\right] \quad (4.6)$$

Donde A_η, B_η y C_η son los parámetros de ajuste. A_η es un parámetro que representa la viscosidad a temperatura infinita, en este punto las interacciones intermoleculares no existirán y la viscosidad se deberá exclusivamente a efectos estéricos y al tamaño molecular. Tanto B_η como C_η son parámetros que se utilizan para el cálculo de la energía de activación de flujo viscoso, $E_{a,\eta}$:

$$E_{a,Y} = R \cdot \frac{\partial(lnY)}{\partial\left(\frac{1}{T}\right)} = R \cdot \left(\frac{B_Y}{\left(\frac{C_Y^2}{T^2} - \frac{2C_Y}{T} + 1\right)} \right) \tag{4.7}$$

4.1.3. Capacidad calorífica

Taherzadeh et al. [13] propusieron un método para estimar las capacidades caloríficas de DES a partir de la temperatura, T, masa molar, M, presión crítica, p_c, y factor acéntrico, ω. Las ecuaciones utilizadas son las siguientes:

$$C_{p,m} = A + 132{,}27\, T^{1/4} \tag{4.8}$$

$$A = 3{,}8 \cdot 10^{-4} \frac{M^3}{p_c^6} + 6{,}3 \cdot 10^{-5} M^{2\omega} - \frac{24577{,}4}{M} - 94{,}9 \tag{4.9}$$

Para las mezclas, p_c y ω han sido calculadas mediante las reglas de mezcla de Lee-Kesler:

$$\omega_m = \sum_i x_i \omega_i \tag{4.10}$$

$$p_{cm} = (0{,}2905 - 0{,}085\omega_m) \frac{RT_{cm}}{V_{cm}} \tag{4.11}$$

$$T_{cm} = \frac{1}{V_{cm}^{0,25}} \sum_i \sum_j x_i x_j V_{cij}^{0,25} T_{cij} \tag{4.12}$$

$$V_{cm} = \sum_i \sum_j x_i x_j V_{cij} \tag{4.13}$$

$$T_{cij} = \sqrt{T_{ci} T_{cj}} \tag{4.14}$$

$$V_{cij} = \frac{\left(V_{ci}^{\frac{1}{3}} + V_{cj}^{\frac{1}{3}}\right)^3}{8} \tag{4.15}$$

Donde R es la constante de los gases ideales (83,14 $cm^3 \cdot bar \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$) y p_{cm}, T_{cm}, V_{cm}, y ω_m son la presión crítica(bar), temperatura crítica (K), volumen crítico ($cm^3 \cdot mol^{-1}$), y factor acéntrico de la mezcla. Los parámetros de los compuestos puros T_{ci} y T_{cj}, V_{ci} y V_{cj}, ω_i y ω_j pueden ser calculados con métodos de contribución de grupos o pueden ser tomados desde la literatura como en esta Tesis [14]. Los valores utilizados para el cálculo de esta propiedad se encuentran recogidos en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Valores de temperatura crítica, T_c, presión critica, p_c, volumen crítico, V_c y factor acéntrico, ω, de los compuestos puros.

Disolvente	T_c / K	p_c / *bar*	V_c / cm^3·mol^{-1}	ω
Timol	698,25	34,08	436	0,772626
L-mentol	694,00	27,1	533	0,779609
Ác.Octanoico	694,26	27,79	523	0,773427
Ác.Decanoico	726,00	22,8	639	0,813724

4.1.4. Temperatura crítica, T_c

La temperatura crítica, T_c, es un parámetro ampliamente utilizado en la mayoría de los modelos termodinámicos, sin embargo, su determinación experimental es difícil, especialmente para componentes que pueden sufrir degradación térmica. La temperatura crítica representa la temperatura a la cual un compuesto no puede pasar a estado líquido desde su forma gaseosa a ninguna presión aplicada. Por encima de esta temperatura, las moléculas tienen suficiente energía cinética para superar las fuerzas intermoleculares atractivas. De esta forma, sustancias con gran presencia de fuerzas intermoleculares tienden a encontrarse en estado líquido durante un amplio rango de temperaturas conduciendo a valores elevados de temperatura crítica. El aumento de temperatura en cualquier sistema disminuye la fuerza sobre las moléculas de la interfase de modo que, cuando $T \to T_c, \gamma \to 0$. Por ello, T_c se puede estimar a partir de medidas de γ a diferentes temperaturas. Así, se ha calculado la temperatura crítica con el uso de dos ecuaciones basadas en ecuaciones de estado. La ecuación de Guggenheim [15] utiliza los datos experimentales de tensión superficial:

$$\gamma = \gamma_0 \left(1 - \frac{T}{T_c}\right)^{\frac{11}{9}} \tag{4.16}$$

Donde γ representa la tensión superficial a una temperatura T, γ_0 la tensión superficial a $T = 0$ y T_c la temperatura crítica.

La ecuación de Eötvos [16], sin embargo, se apoya en los valores de tensión superficial y densidad para el cálculo de la temperatura crítica:

$$\gamma \left(\frac{M}{\rho}\right)^{2/3} = A + BT;\ T_c = -\frac{A}{B} \tag{4.17}$$

Ambas relaciones cumplen que $\gamma = 0$ cuando $T = T_c$. Estas ecuaciones han sido previamente validadas para distintos líquidos iónicos [17-19].

4.1.5. Tensión superficial

Las ecuaciones de Pelofsky y Mukerjee [20] relacionan la tensión superficial y la viscosidad dinámica de un fluido a una temperatura dada:

$$\gamma = A_1 exp^{\frac{B_1}{\eta}} \tag{4.18}$$

$$\gamma = A_2 \eta^{\frac{B_2}{3}} \tag{4.19}$$

Donde A_1, A_2, B_1 y B_2 son coeficientes de ajuste.

Estos ajustes son de gran utilidad a la hora de validar los valores de tensión superficial obtenidos. Esta validación se produce mediante la obtención del coeficiente de correlación durante el ajuste de ln σ vs ln η y ln σ vs 1/η.

4.2. Modelos

4.2.1. NRTL

El modelo *Non-Random Two Liquid* (NRTL), desarrollado en 1968 por Renon y Praunitz [21], ha sido utilizado para correlacionar la composición de la mezcla con su temperatura de fusión, obteniendo así el diagrama de fases sólido-líquido. Este modelo asume que la composición de moléculas alrededor de una molécula i es distinta a la composición de la mezcla, x_i, debido a la diferencia entre las energías de interacción con las moléculas de su mismo tipo, E_{ii}, y con las otras E_{ij}.

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[\tau_{21} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right] \tag{4.20}$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \tag{4.21}$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}) \tag{4.22}$$

$$G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21}) \tag{4.23}$$

$$\tau_{12} = \frac{\Delta g_{12}}{RT} \tag{4.24}$$

$$\tau_{21} = \frac{\Delta g_{21}}{RT} \tag{4.25}$$

Donde γ_i es el coeficiente de actividad del componente i, x_i es la fracción molar, α_{ij} representa los parámetros de no aleatoriedad (en este trabajo: α_{12}=α_{21}= 0,3), Δg_{ij} son las diferencias entre energías de interacción de las moléculas i y j, R es la constante de los gases ideales y T la temperatura. La obtención de los coeficientes de actividad se ha llevado a cabo a través de un software propio que utiliza las ecuaciones anteriores. Para el cálculo de estos parámetros el software necesita que se le proporcione la temperatura y entalpía de fusión de ambos componentes puros y un fichero con los datos experimentales que contenga la temperatura de fusión de cada composición medida.

4.2.2. PC-SAFT

Las ecuaciones de estado (EoS) siempre se han considerado una herramienta de gran valor a la hora de predecir propiedades termodinámicas y equilibrios de fase. La ecuación de estado *Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory* (PC-SAFT), propuesta por Gross y Sadowski [22,23], pertenece a la generación de ecuaciones de estado que utilizan métodos de mecánica estadística para describir las interacciones moleculares. En esta EoS, la energía libre de Helmholtz, $\tilde{a}$, se escribe como la suma de dos contribuciones, una correspondiente al gas ideal ($\tilde{a}^{id}$) y otra residual ($\tilde{a}^{res}$) calculada con la teoría de perturbaciones. Las interacciones repulsivas se calculan usando un sistema de referencia (fluido de cadena dura) mientras que las interacciones atractivas son tratadas como perturbaciones de dicho sistema. Así:

$$\tilde{a}^{res} = \tilde{a}^{hc} + \tilde{a}^{dis} + \tilde{a}^{assoc} + \tilde{a}^{polar} \tag{4.26}$$

Donde $\tilde{a}^{hc}$, $\tilde{a}^{dis}$, $\tilde{a}^{assoc}$ y $\tilde{a}^{polar}$ representan la contribución de la cadena dura, la contribución de las interacciones dispersivas, la contribución asociativa y la contribución multipolar respectivamente. En este trabajo, el último término no ha sido considerado.

La expresión que se utiliza para el cálculo de la contribución de la cadena dura se extrae de la aproximación de Chapman [24]. En ella, $\tilde{a}^{hc}$ depende del número de segmentos que constituyen una cadena, m, de la función de distribución radial de los segmentos, g^{hs}, y de la energía de Helmhotz del sistema de esfera dura, $\tilde{a}^{hs}$:

$$\tilde{a}^{hc} = m \cdot \tilde{a}^{hs} - (m-1) \cdot \ln g^{hs} \tag{4.27}$$

La contribución dispersiva viene dada por una suma de términos de primer y segundo orden y tiene en cuenta la forma molecular, las fuerzas de van der Waals, las interacciones polares y las asociaciones entre las moléculas. Su expresión se obtiene a partir de la teoría de Barker y Henderson [25, 26]:

$$\tilde{a}^{dis} = -2\pi\rho m^2 \left(\frac{\varepsilon}{kT}\right)\sigma^3 I_1 - \pi\rho m k T \left(\frac{\partial\rho}{\partial p}\right)_{hc} m^2 \left(\frac{\varepsilon}{kT}\right)^2 \sigma^3 I_2 \qquad (4.28)$$

Donde ρ es la densidad, p es la presión, T es la temperatura, y σ y ε son el diámetro y energía del segmento, respectivamente. Las integrales de perturbación (I_1y I_2) se reemplazan por una serie de potencias de sexto orden que son función del número de segmentos y de la fracción de empaquetamiento (η).

$$I_1(m,\eta) = \sum_{i=0}^{6} \left[a_{0i} + \frac{m-1}{m} a_{1i} + \frac{m-1}{m}\frac{m-2}{m} a_{2i}\right]\eta^i \qquad (4.29)$$

$$I_2(m,\eta) = \sum_{i=0}^{6} \left[b_{0i} + \frac{m-1}{m} b_{1i} + \frac{m-1}{m}\frac{m-2}{m} b_{2i}\right]\eta^i \qquad (4.30)$$

Los parámetros a_{0i}, a_{1i}, a_{2i}, b_{0i}, b_{1i} y b_{2i} son constantes universales y fueron obtenidas a partir de regresiones de propiedades termodinámicas de n-alcanos puros (metano a n-decano) [14]. Los parámetros geométricos necesarios para caracterizar cada compuesto puro (m, σ y ε) se calculan a partir de datos termodinámicos, principalmente densidades y presiones de vapor.

Por último, la contribución asociativa se obtiene a partir de la fracción de monómeros no enlazados, X^A, que está relacionada con la fuerza asociativa, Δ, y el número de puntos asociativos del compuesto, S. La ecuación es la siguiente:

$$\tilde{a}^{assoc} = \sum_A \left[\ln X^A - \frac{X^A}{2}\right] + \frac{1}{2}S \qquad (4.31)$$

$$X^A = \frac{1}{1 + \rho X^A \Delta} \qquad (4.32)$$

$$\Delta = k^{A_iB_i}\sigma^3 g^{hs}\left[\exp\left(\frac{\varepsilon^{A_iB_i}}{kT}\right) - 1\right] \qquad (4.33)$$

Donde $k^{A_iB_i}$ es el volumen de asociación y $\varepsilon^{A_iB_i}$ la energía de asociación.

En el caso de mezclas, se utilizan reglas de combinación para obtener el valor de los parámetros cruzados. En nuestro caso:

$\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$

$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j}(1 - k_{ij})$.

$k^{A_iB_j} = \sqrt{k^{A_iB_i} k^{A_jB_j}}$

$\varepsilon^{A_iB_j} = (\varepsilon^{A_iB_i} + \varepsilon^{A_jB_j})/2$.

Los sufijos i y j se refieren a cada componente de la mezcla mientras que el parámetro k_{ij} representa un parámetro de interacción binaria que sirve para corregir el término de dispersión cuando las moléculas son muy distintas. Dicho parámetro se obtiene a partir de las propiedades termodinámicas de las mezclas por lo que, cuando se introduce, el modelo pierde parte de su carácter predictivo.

En este trabajo se han llevado a cabo cálculos predictivos (k_{ij} =0) para todos los sistemas a excepción de TM. Las propiedades predichas fueron: equilibrio sólido líquido, densidad, velocidad de propagación del sonido, capacidad calorífica, y temperatura crítica. Los parámetros utilizados en el estudio de los diferentes sistemas se encuentran recogidos en la Tabla 4.2 [27]. Los cálculos con la ecuación de estado PC-SAFT fueron llevados a cabo con el software VLXE, que utilizó la base de datos DIPR 801.

Tabla 4.2. Parámetros PC-SAFT usados para modelar los sistemas estudiados en esta Tesis. Se utilizó el esquema de asociación 2B para todos los componentes. No se utilizó parámetro de interacción binaria.

Compuesto	m	σ/ Å	ε/ K	$\kappa^{A_iB_i}$	$\varepsilon^{A_iB_i}$ / K
Timol	4,012	3,816	290,22	0,0616	1660,0
L-mentol	4,152	3,903	262,40	0,0996	1785,6
Ác.Octanoico	7,048	3,136	234,36	0,0200	1889,2
Ác.Decanoico	7,147	3.339	242,46	0,0200	2263,0

Summary

This chapter exposes the correlations and models used in this Thesis. First, the correlations are explained. The first correlation was used to determine the eutectic composition through the building of the Tamman plot. This plot uses the melting enthalpy values of *liquidus* and eutectic fractions. It is also presented the equation used to carry out deconvolutions to overcome the overlapping between peaks.

The following section is about the correlation of physicochemical properties with temperature. Most of all showed a linear correlation with temperature. The density, speed of sound, heat capacity, refractive index and surface tension of all of the mixtures were adjusted with the temperature using a lineal equation. Static permittivity was fitted to a second degree polynomial and viscosity to the VFT equation.

Another correlation was the one proposed by Taherzadeh et al. [13] to estimate the heat capacity values. It uses the values of T, molar mass, M, critical pressure, p_c, and acentric factor, ω.

Furthermore, the critical temperature values, T_c, were calculated through the Guggenheim and Eötvos equations. The surface tension was related to dynamic viscosity using the relations of Pelofsky and Mukerjee.

On the other hand, the NRTL model and the Equation of State (EoS) PC-SAFT has been introduced. NRTL model have been used to correlate the molar composition of the mixture with the melting temperature. This model allows the determination of the activity coefficient, γ_i. Lastly, the EoS PC-SAFT is introduced. In this work, predictive calculation has been carried out for all systems except for TM. The predicted properties were ESL, density, speed of sound, heat capacity, and critical temperature.

Bibliografía

[1] Rycerz, L. (2013). Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 113*(1), 231-238. doi:10.1007/s10973-013-3097-0.

[2] Alhadid, A., Mokrushina, L., & Minceva, M. (2020). Formation of glassy phases and polymorphism in deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 314*. doi:10.1016/j.molliq.2020.113667.

[3] Bampi, M., Sereno, A. M., Schmidt, F. C., & Laurindo, J. B. (2016). Evaluation of different software tools for deconvolving differential scanning calorimetry thermograms of salted beef. *Food Science and Technology, 36*(4), 694-700. doi:10.1590/1678-457x.10016.

[4] Prankerd, R. J., & Elsabee, M. Z. (1995). Thermal analysis of chiral drug mixtures: the DSC behavior of mixtures of ephedrine HCl and pseudoephedrine HCl enantiomers. *Thermochimica Acta, 248*, 147-160. doi:10.1016/0040-6031(94)01885-k.

[5] Perejón, A., Sánchez-Jiménez, P. E., Criado, J. M., & Pérez-Maqueda, L. A. (2011). Kinetic Analysis of Complex Solid-State Reactions. A New Deconvolution Procedure. *The Journal of Physical Chemistry B, 115*(8), 1780-1791. doi:10.1021/jp110895z.

[6] Svoboda, R., & Málek, J. (2012). Applicability of Fraser–Suzuki function in kinetic analysis of complex crystallization processes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 111*(2), 1045-1056. doi:10.1007/s10973-012-2445-9.

[7] Adam, G., & Gibbs, J. H. (1965). On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass-Forming Liquids. *The Journal of Chemical Physics, 43*(1), 139-146. doi:10.1063/1.1696442.

[8] Avramov, I. (2005). Viscosity in disordered media. *Journal of Non-Crystalline Solids, 351*(40-42), 3163-3173. doi:10.1016/j.jnoncrysol.2005.08.021.

[9] Priven, A. I. (2000). *Glass Physics and Chemistry, 26*(6), 541-558. doi:10.1023/a:1007196013464.

[10] Vogel, H (1921). The temperature dependence law of the viscosity of fluids. *Phys. Z.22.* 645-646.

[11] Fulcher, G. S. (1925). Analysys of recent measurements of the viscosity of glasses, *J. Am. Ceram. Soc,*,8, 339-355.

[12] Tammann, G.A., & Hesse, W. Die Abhängigkeit der Viscosität von der Temperatur bie unterkühlten Flüssigkeiten. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, 156*, 245-257.

[13] Taherzadeh, M., Haghbakhsh, R., Duarte, A. R. C., & Raeissi, S. (2020). Estimation of the heat capacities of deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 307*. doi:10.1016/j.molliq.2020.112940.

[14] Laursen, T. (2012). VLXE ApS. Scion-DTU, Diplomvej, Denmark.

[15] Guggenheim, E. A. (1945). The Principle of Corresponding States. *The Journal of Chemical Physics, 13*(7), 253-261. doi:10.1063/1.1724033.

[16] Shereshefsky, J. L. (2002). Surface Tension of Saturated Vapors and the Equation of Eötvös. *The Journal of Physical Chemistry, 35*(6), 1712-1720. doi:10.1021/j150324a014.

[17] Ghaedi, H., Ayoub, M., Sufian, S., Shariff, A. M., & Lal, B. (2017). The study on temperature dependence of viscosity and surface tension of several Phosphonium-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 241*, 500-510. doi:10.1016/j.molliq.2017.06.024.

[18] Rai, N., & Maginn, E. J. (2011). Vapor–Liquid Coexistence and Critical Behavior of Ionic Liquids via Molecular Simulations. *The Journal of Physical Chemistry Letters, 2*(12), 1439-1443. doi:10.1021/jz200526z.

[19] Mjalli, F. S., Vakili-Nezhaad, G., Shahbaz, K., & AlNashef, I. M. (2014). Application of the Eötvos and Guggenheim empirical rules for predicting the density and surface tension of ionic liquids analogues. *Thermochimica Acta, 575*, 40-44. doi:10.1016/j.tca.2013.10.017.

[20] Pelofsky, A. H. (2002). Surface Tension-Viscosity Relation for Liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data, 11*(3), 394-397. doi:10.1021/je60030a031.

[21] Renon, H., & Prausnitz, J. M. (1968). Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE Journal, 14*(1), 135-144. doi:10.1002/aic.690140124.

[22] Gross, J., & Sadowski, G. (2001). Perturbed-Chain SAFT: An Equation of State Based on a Perturbation Theory for Chain Molecules. *Industrial & Engineering Chemistry Research, 40*(4), 1244-1260. doi:10.1021/ie0003887.

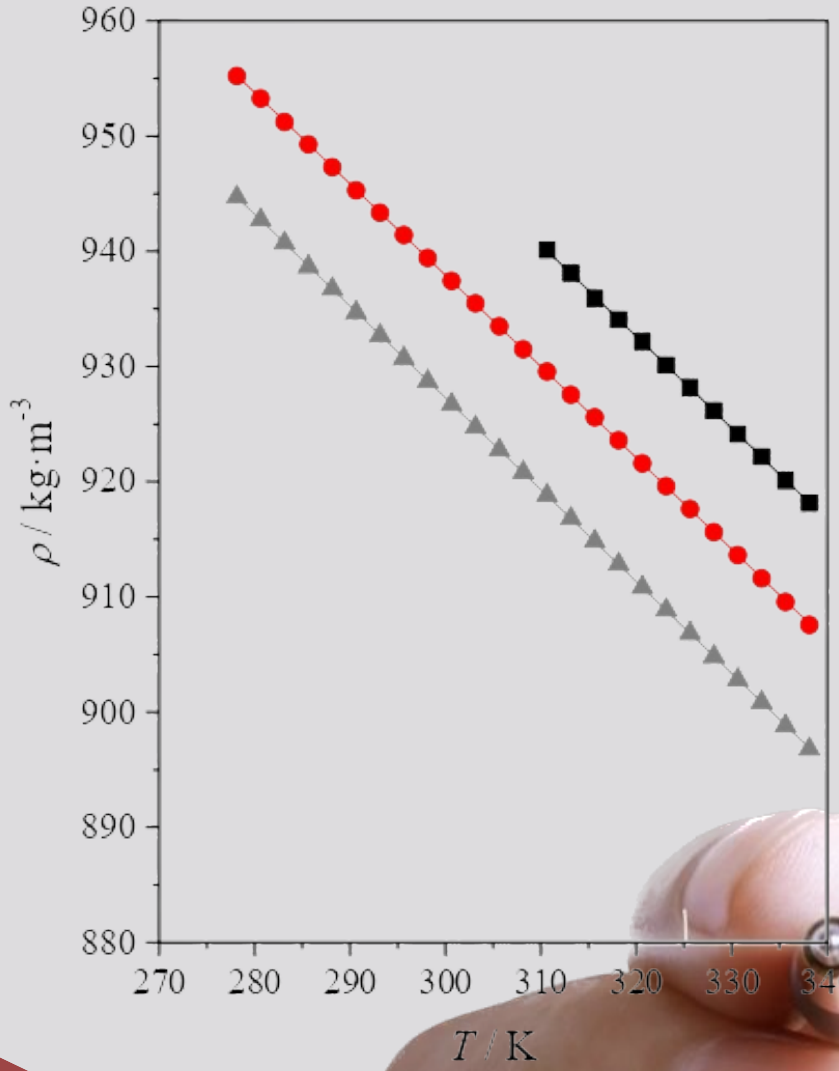
[23] Gross, J., & Sadowski, G. (2002). Application of the Perturbed-Chain SAFT Equation of State to Associating Systems. *Industrial & Engineering Chemistry Research, 41*(22), 5510-5515. doi:10.1021/ie010954d.

[24] Chapman, W. G., Jackson, G., & Gubbins, K. E. (1988). Phase equilibria of associating fluids. *Molecular Physics, 65*(5), 1057-1079. doi:10.1080/00268978800101601.

[25] Barker, J. A., & Henderson, D. (1967). Perturbation Theory and Equation of State for Fluids: The Square-Well Potential. *The Journal of Chemical Physics, 47*(8), 2856-2861. doi:10.1063/1.1712308.

[26] Barker, J. A., & Henderson, D. (1967). Perturbation Theory and Equation of State for Fluids. II. A Successful Theory of Liquids. *The Journal of Chemical Physics, 47*(11), 4714-4721. doi:10.1063/1.1701689.

[27] Martins, M. A. R., Crespo, E. A., Pontes, P. V. A., Silva, L. P., Bülow, M., Maximo, G. J., . . . Coutinho, J. A. P. (2018). Tunable Hydrophobic Eutectic Solvents Based on Terpenes and Monocarboxylic Acids. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 6*(7), 8836-8846. doi:10.1021/acssuschemeng.8b01203.



CAPÍTULO 5.
CARACTERIZACIÓN TERMOFÍSICA

En este capítulo se presentan los resultados experimentales de distintas propiedades termofísicas así como la discusión originada de los mismos. Se ha decidido dividir este capítulo en dos grandes bloques. En el primero de ellos, el correspondiente a la sección 5.2, se van a exponer todos los resultados experimentales, y la discusión derivada de los mismos, del estudio del equilibrio sólido-líquido (ESL) de los sistemas estudiados en esta Tesis. En el segundo de ellos, el correspondiente a la sección 5.3, se van a presentar los resultados experimentales de siete propiedades termofísicas así como la discusión de los mismos. El conjunto de datos recopilados servirá para la ampliación de las bases de datos incluidas en los softwares que están siendo desarrollados para la selección de disolventes más ecológicos (PARIS III, SUSSOL…) y la validación de modelos termodinámicos usados en la predicción del comportamiento de fluidos. Además, estas propiedades están estrechamente relacionadas con las características estructurales de los sistemas, por lo que ayudan a evaluar el tipo e intensidad de las interacciones moleculares presentes. La información proporcionada por una propiedad de manera individual puede resultar insuficiente. Sin embargo, en su conjunto, permite revelar la organización estructural y empaquetamiento de las moléculas en el seno del líquido. Por tanto, este trabajo va a permitir exponer la correlación existente entre la estructura de las mezclas y las propiedades que presentan, aportando así la información necesaria para que en el futuro se lleve a cabo la implementación de estos disolventes en la industria.

5.1. Clasificación de las mezclas

Antes de comenzar con el análisis de los resultados, se ha decidido incluir una pequeña sección previa en la que se expone la clasificación de las mezclas que se va a seguir en el estudio de los diferentes sistemas.

Como se ha expuesto en el Capítulo 2, la elección de los componentes de las mezclas binarias ha sido realizada de tal forma que permita evaluar el efecto de distintos factores sobre la estructura. Se va a analizar la importancia de la composición (ratio molar), la longitud de la cadena carboxílica, y las diferencias estructurales entre el timol y el L-mentol (presencia de anillo aromático) en el comportamiento de las propiedades termofísicas estudiadas, así como en el diagrama de fases de estos sistemas. Tanto la naturaleza química como la fracción molar de cada compuesto en la mezcla son las responsables de las interacciones que tienen lugar en el seno del fluido, lo que supone un peso muy importante en los valores obtenidos de cada propiedad. Los terpenos y los ácidos carboxílicos son moléculas que cuentan con dominios hidrofílicos e hidrofóbicos, lo cual les permiten establecer interacciones de distintos tipos. La presencia de cadenas alifáticas en los ácidos, así como de grupos alquílicos en los terpenos hace que la contribución de fuerzas de van der Waals en estas mezclas pueda ser notable. Se trata de

interacciones de carácter atractivo en las que se incluyen, las de tipo dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido y dipolo inducido-dipolo inducido. El hecho de que los compuestos utilizados en estas mezclas sean no iónicos conduce a que la contribución de las fuerzas de van der Waals sea mayor que en aquellas mezclas compuestas por especies iónicas como el cloruro de colina donde las interacciones electrostáticas juegan un importante papel [1]. Por ej., Gutiérrez et al. [2] han demostrado a través de cálculos computacionales que son las responsables de la solubilidad de lidocaína en los eutécticos compuestos por cloruro de colina o alinina y ácido láctico, y Busato et al. [3] concluyeron que la formación de los eutécticos compuestos por L-mentol y butilihidroxitolueno o 3,5-di-tert-butiltolueno era debida únicamente a interacciones apolares gobernadas por fuerzas de van der Waals puesto que impedimentos estéricos imposibilitaban la formación de puentes de hidrógeno. Por otro lado, los grupos carboxílicos de los ácidos y los grupos alcohol de los terpenos pueden dar lugar a la formación de puentes de hidrógeno. Este tipo de interacciones son específicas y se establecen entre los átomos de hidrógeno unidos a un átomo electronegativo y un par de electrones no compartidos de un átomo electronegativo cercano. Por último, las mezclas que contienen timol pueden presentar interacciones de tipo π-π cuyo origen es la transferencia parcial de carga entre los anillos aromáticos.

La contribución de las distintas interacciones variará en función de la composición de las mezclas y de los distintos dominios que se establezcan. Por ejemplo, aumentar la cadena alquílica de los ácidos o su fracción molar debería aumentar la contribución relativa de las interacciones de van der Waals o la presencia de moléculas de timol provocará el establecimiento de interacciones de tipo π-π. Por esta razón, es fundamental un análisis sistemático acerca de cómo varían las propiedades de esos líquidos en función de los componentes de éstos, con el fin de poder correlacionar su estructura con sus propiedades. Sin embargo, este análisis inicial puede verse modificado ya que se ha detectado en este tipo de mezclas la presencia de micro heterogeneidades que inducen a la segregación de dominios en el seno del fluido [3-6]. Kashyap y Malik [4] estudiaron mezclas de DL-mentol con ácidos orgánicos con diferentes longitudes de cadena en los que se encontraban el ácido octanoico y decanoico. Reportaron la presencia de heterogeneidades estructurales de rango intermedio, las cuales sugieren la formación de regiones polares que se distribuyen en un entorno apolar. Por tanto, teniendo en cuenta las distintas interacciones que pueden formar este tipo de mezclas y los ejemplos reportados en bibliografía, es de esperar que en nuestro caso también presente una organización estructural compleja basada en diferentes interacciones intermoleculares.

En nuestro caso, los cambios entre los compuestos de las distintas mezclas no son excesivamente notorios por lo que el comportamiento exhibido por las mezclas tampoco debería

serlo, no obstante, deberían ser lo suficiente como para extraer tendencias estructurales en función de las mezclas. Para ello, se ha decidido clasificar los sistemas de la siguiente forma:

En el caso de los diagramas de fases, se ha decidido abordar el estudio en tres grupos diferentes: timol:ácidos carboxílicos, L-mentol:ácidos carboxílicos, y timol:L-mentol. En los dos primeros grupos se diferenciará entre terpeno:ácido octanoico y terpeno:ácido decanoico. En el caso de las propiedades fisicoquímicas, cada una de ellas será estudiada de manera individual y para favorecer la comparativa visual entre los diferentes disolventes, la representación de cada propiedad se realizará con tres gráficas conjuntas recogiendo cada una de ellas un tipo de mezclas: timol:ácidos carboxílicos, L-mentol:ácidos carboxílicos, y timol:L-mentol.

5.2. Equilibrio sólido-líquido (ESL)

5.2.1. Bases teóricas

Conocer el diagrama de fases de un disolvente es esencial a la hora de implementarlo en cualquier aplicación a escala de laboratorio o industrial. Además, en el caso de las mezclas eutécticas puede ayudar a comprender las propiedades que las caracterizan. Actualmente, se trata de la herramienta más utilizada (única) a la hora de diferenciar una mezcla eutéctica profunda de otra que no lo es.

La mayoría de los sistemas eutécticos son mezclas de dos o más componentes que presentan insolubilidad total (como los estudiados en esta Tesis) o parcial de sus componentes en estado sólido. En la Figura 5.1 puede apreciarse un ejemplo del diagrama de fases isóbaro de un sistema eutéctico que presenta insolubilidad total. Las curvas L y L' representan las líneas *liquidus* de los componentes A y B respectivamente. Ambas curvas confluyen en el punto eutéctico caracterizado por $T_{m,Eut}$, la menor temperatura a la que una mezcla de sólidos A y B puede fundir con una composición fija, x_{Eut}.

Las líneas *liquidus* pueden calcularse de manera teórica a través de la siguiente ecuación [7]:

$$\ln(x_i^L \gamma_i^L) = \frac{\Delta_m H_i}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T_m}\right) + \frac{\Delta_m C_{p,i}}{R}\left(\frac{T_{m,i}}{T_m} - \ln\frac{T_{m,i}}{T_m} - 1\right) \qquad (5.1)$$

Donde γ_i^L es el coeficiente de actividad del componente i a una composición x_i en estado líquido, $\Delta_m H_i$ y $T_{m,i}$ son la entalpía de fusión ($J \cdot mol^{-1}$) y la temperatura de fusión (K) del componente i puro, T_m es la temperatura de fusión (K) de la mezcla a una composición x_i, $\Delta_m C_{p,i}$ es la variación

de la capacidad calorífica en estado sólido y líquido a presión constante y R es la constante universal de los gases ($J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$). El término que contiene $\Delta_m C_{p,i}$ suele despreciarse debido su pequeño valor en comparación con el término entálpico en aquellos sistemas que las temperaturas de equilibrio no son mucho menores que las de fusión de los componentes puros [8,9]. De esta manera, la ecuación 3.1 queda simplificada:

$$\ln(x_i^L \gamma_i^L) = \frac{\Delta_m H_i}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T_m}\right) \tag{5.2}$$

Tomando $\gamma_i^L = 1$, se puede calcular el diagrama de fases del sistema suponiendo comportamiento ideal. La medida experimental de T_m permite representar el ESL del sistema real. La diferencia entre ellos dará idea de la desviación de la idealidad y, por lo tanto, indicará el establecimiento de fuertes interacciones intermoleculares (adhesivas) entre los componentes (Figura 5.1). Lo mismo se puede hacer comparando el γ_i calculado a partir de la ecuación 3.2 usando los valores experimentales con la unidad. Como se ha indicado en la introducción, el único criterio que existe hasta el momento para clasificar a las mezclas eutécticas en "*deep*" o no "*deep*" es en función de la diferencia existente entre las temperaturas de fusión experimentales e ideales [10]. Este es el criterio que se va a seguir en esta Tesis.

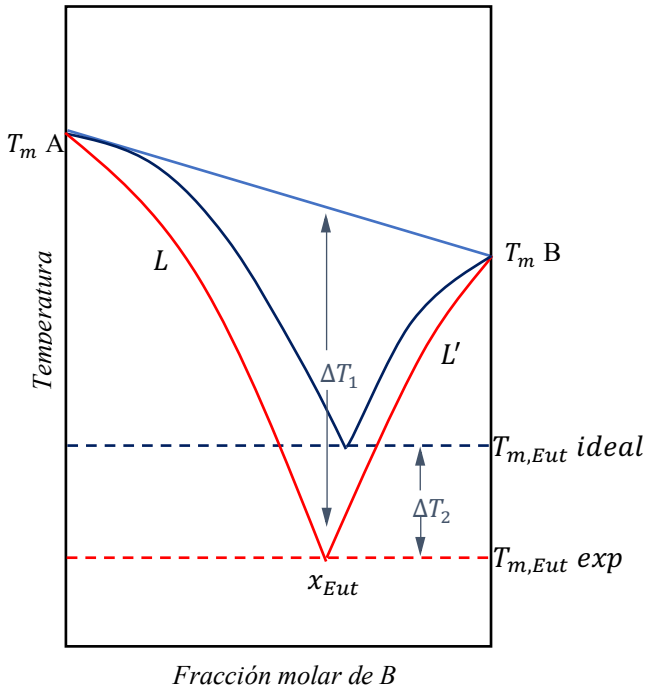


Figura 5.1. ESL de un sistema eutéctico binario que puede ser considerado DES.

Cada punto experimental del diagrama de fases se obtiene a partir de los datos recogidos en el termograma de cada mezcla. En este punto, es necesario definir las diferentes transiciones térmicas que podemos encontrarnos y que dependen de muchos factores. En la Figura 5.2 se

encuentra representado el aspecto de distintos termogramas en función de la composición de la mezcla.

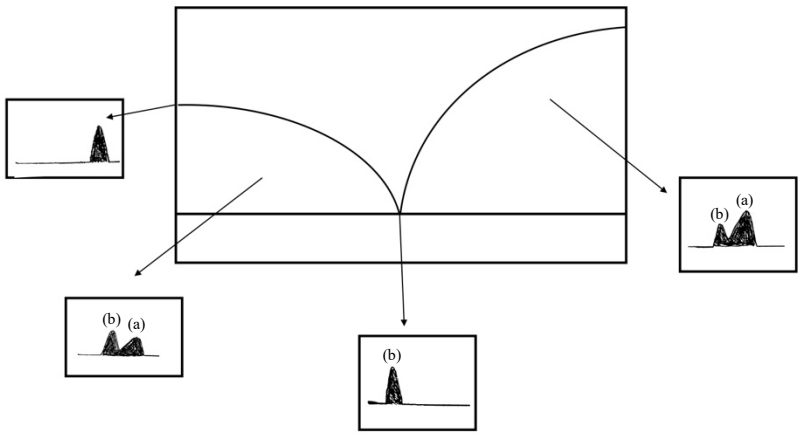


Figura 5.2. Tipos de termograma en función de la fracción molar. Adaptado de Rycerz [11].

- *Temperatura de fusión liquidus, T_m, (a)*; Representa la temperatura máxima de un pico endotérmico (hacia arriba) generado durante la fusión de la fase no eutéctica en la etapa de calentamiento. Esta temperatura disminuye desde $x_i = 0$ hasta x_{Eut} y posteriormente aumenta hasta $x_i = 1$. La asimetría de los picos dificulta la determinación de la temperatura al comienzo del pico (*onset*), por lo que se ha optado por trabajar con la temperatura máxima.
- *Temperatura de fusión eutéctica, $T_{m,Eut}$, (b)*; Representa la temperatura máxima de un pico endotérmico obtenido durante la fusión de la fase eutéctica en la etapa de calentamiento. Esta temperatura se mantiene constante, dentro de unos límites, para las distintas composiciones del diagrama de fases.
- *Temperatura de transición vítrea, T_g*; Temperatura correspondiente al punto medio de un pequeño hombro producido en la línea base por el cambio en las capacidades caloríficas. Representa una transición entre un sólido vítreo o amorfo y la fase líquida. Son detectables tanto en el calentamiento como en el enfriamiento.
- *Recristalización*; Pico exotérmico (hacia abajo) que aparece durante el calentamiento cuando una porción de fase eutéctica fundida vuelve a solidificar para fundir posteriormente a la temperatura de fusión *liquidus*. También puede producirse cuando durante la etapa de enfriamiento no ha solidificado en su fase cristalina.

Sistemas aparentemente similares pueden presentar termogramas muy diferentes debido al diferente comportamiento de algún componente en estado sólido. Es el caso de los tres tipos de sistemas estudiados aquí, por lo que la presentación de los resultados se va a hacer de forma

independiente como se ha comentado en la sección anterior. Para cada sistema, se analizará el diagrama de fases obtenido, se calculará el punto eutéctico, y se discutirá la idealidad del sistema. Para una mejor visualización, en el texto principal se recoge sólo la etapa de calentamiento de los termogramas. Todos los termogramas completos, incluyendo la etapa de enfriamiento en la que ocurren los procesos de cristalización, se recogen en los Anexos I.

5.2.2. Timol:Ácidos carboxílicos

5.2.2.1. DIAGRAMA DE FASES SÓLIDO-LÍQUIDO

La Figura 5.3 contiene todos los termogramas obtenidos para los sistemas timol:ácido octanoico (TO) y timol:ácido decanoico (TD) que han permitido la construcción del diagrama de fases sólido-líquido. Los termogramas completos, incluyendo la etapa de enfriamiento, para estos siststemas se encuentran recogidos en las Figuras A4-A18. Puede apreciarse como los termogramas obtenidos para ambos sistemas presentan características comunes. En primer lugar, los picos de fusión *liquidus* son asimétricos y cuentan con una ligera "*pretail*" (Capítulo 4) habitual en los sistemas eutécticos simples [11]. En ambos sistemas, a medida que nos acercamos a la composición eutéctica, los picos de fusión *liquidus* disminuyen de tamaño y temperatura solapándose con los picos de fusión eutécticos, lo que complica la determinación experimental directa de x_{Eut}. Para las mezclas de composiciones x_T(TO)=0,3334 y x_T(TD)=0,4992, los termogramas (Figura 5.4) muestran un único pico endotérmico relacionado con la fusión de la fracción eutéctica, pero esto no significa que estas composiciones sean x_{Eut}. Por último, en algunos termogramas aparecen pequeños hombros en los picos eutécticos. Puesto que la cristalización de las muestras se produce *in situ* en el DSC, estas pequeñas transiciones se han relacionado con la formación de fases metaestables originadas por una cristalización irregular o incompleta de la fase eutéctica durante la fase de enfriamiento. En el sistema TD, el tamaño de los hombros aumenta con x_T por lo que estas fases metaestables podrían estar formadas mayoritariamente por timol [12].

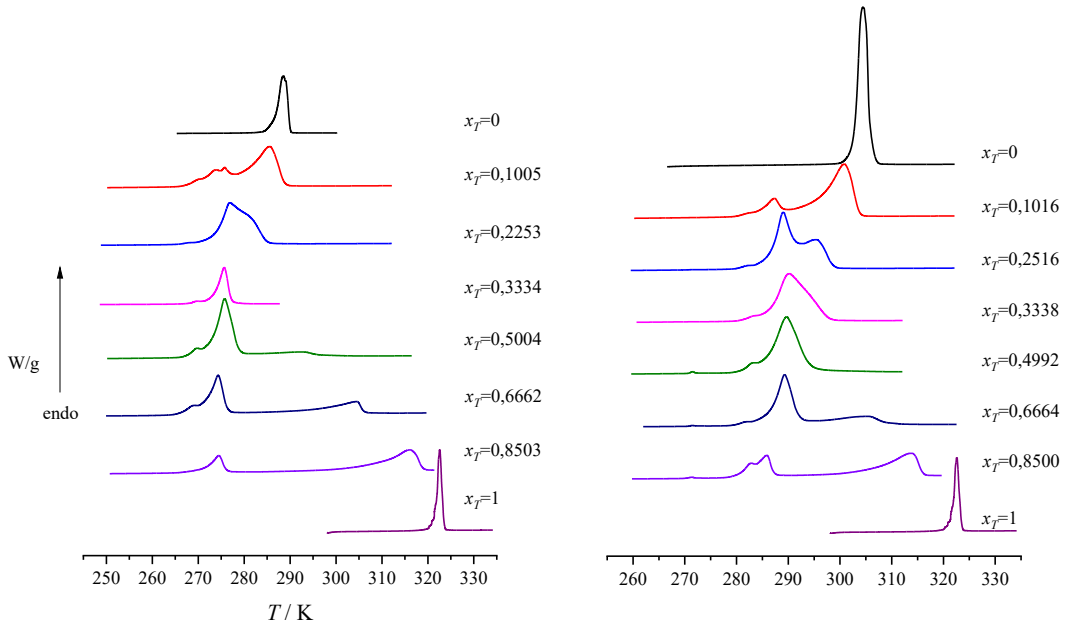


Figura 5.3. Termogramas de los sistemas TO (izquierda) y TD (derecha) para diferentes composiciones de timol, x_T.

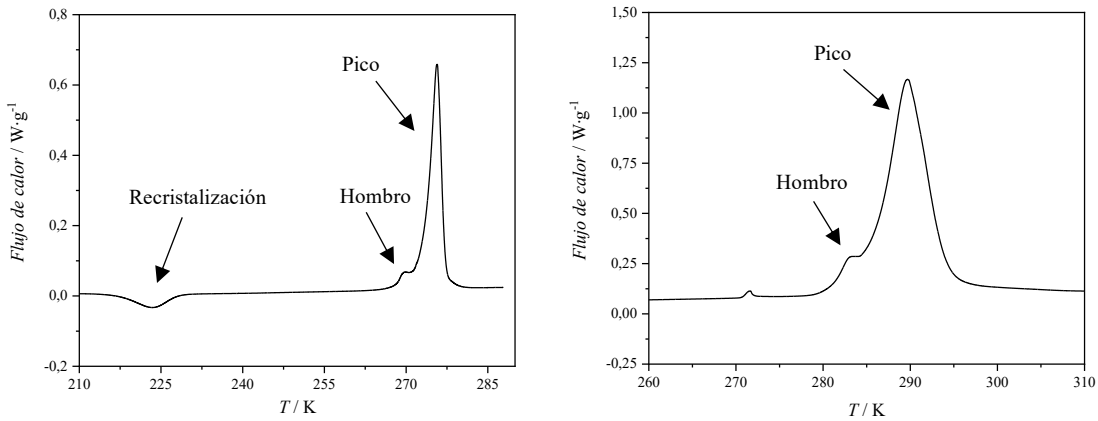


Figura 5.4. Termogramas para x_T(TO)=0,3334 (izquierda) y x_T(TD)=0,4992 (derecha).

La Tabla 5.1 recoge las temperaturas de las distintas transiciones observadas en los termogramas de ambos sistemas y la Figura 5.5 muestra la representación gráfica del ESL. Las $T_{m,exp}$ medidas en esta Tesis fueron algo superiores a las encontradas en la bibliografía [13] para el sistema TO y coincidieron para TD. Las diferencias pueden atribuirse a la distinta metodología de trabajo utilizada, aspecto que afecta mucho en los resultados obtenidos con esta técnica. Al aumentar la longitud de la cadena del ácido carboxílico, se observa que disminuye la temperatura de fusión debido, principalmente, al valor de la temperatura de fusión de los componentes puros. También se aprecia un desplazamiento de la composición eutéctica a mayores concentraciones de timol y menor depresión del punto de fusión al aumentar la longitud de cadena del ácido. A $T =$ 298,15 K, el rango de composiciones en el que el sistema TO se encuentra en estado líquido (0 <

x_T < 0,60) es mayor que para el sistema TD (0,17 < x_T < 0,59). Aunque en este caso se cumple, no se puede establecer una correlación entre el punto de fusión de la mezcla y el de los compuestos puros. El resto de los factores que influyen, como la interacción entre los componentes y el cambio de entropía debido a la formación de la fase líquida [14], se espera que sean similares en este caso, pero en la comparación con otros sistemas más diferentes podría no serlo. Los datos experimentales se han correlacionado con el modelo NRTL (sección 4.2.1), los parámetros de correlación obtenidos, A_{12} y A_{21}, junto con las desviaciones se encuentran en la Tabla A1. Además, se han estimado los diagramas de fases con la Ecuación de Estado PC-SAFT (sección 4.2.2.) y comparado con los experimentales. Las desviaciones promedio fueron inferiores al 0,9 %. En la Tabla 5.1 y Figura 5.5 se incluyen también los resultados de la correlación y el modelado.

Tabla 5.1. Equilibrio sólido–líquido de los sistemas TO y TD. Temperatura de fusión experimental, $T_{m,exp}$; Temperatura de fusión de la fase eutéctica, $T_{m,Eut}$; Temperatura de fusión ideal, $T_{m,id}$; Temperaturas de fusión obtenidas con los modelos PC-SAFT y NRTL, $T_{m,PC-SAFT}$ y $T_{m,NRTL}$; Coeficientes de actividad de cada componente calculados con NRLT; γ_T y $\gamma_{Ácido}$.

x_T	$T_{m,exp}$ / K	$T_{m,Eut}$ / K	$T_{m,id}$ / K	$T_{m,PC-SAFT}$ / K	$T_{m,NRTL}$ / K	γ_T	$\gamma_{Ácido}$
			Timol:Ácido octanoico				
0,0000	288,40	-	288,39	288,5	288,397	0,651	1
0,1005	285,71	275,92	285,02	284,4	284,718	0,683	0,997
0,2253	281,63	276,92	280,38	278,5	279,363	0,725	0,983
0,3334	-[b]	274,21	286,31	272,8	276,915	0,769[a]	0,959[a]
0,5004	292,22	275,72	298,12	289,7	292,348	0,830	0,890
0,6662	304,48	274,27	307,92	303,6	304,711	0,897	0,767
0,8503	316,07	274,45	316,61	315,3	315,674	0,967	0,702
1,0000	322,54	-	321,95	321,9	322,536	1	0,581
			Timol:Ácido decanoico				
0,0000	304,44	-	304,38	304,4	304,437	0,720	1
0,1016	300,96	287,24	301,49	301,5	301,420	0,750	0,998
0,2516	295,75	288,97	296,61	296,0	296,127	0,797	0,983
0,3338	293,49	290,18	293,62	292,4	292,694	0,824	0,968
0,4992	-[b]	289,69	297,28	291,8	293,274	0,884[a]	0,920[a]
0,6664	305,56	289,28	307,31	303,7	305,283	0,931	0,827
0,8500	313,85	285,81	316,38	315,0	315,797	0,980	0,658
1,0000	322,54	-	322,28	322,9	322,536	1	0,651

(–) Pico no observado; [a] Calculados con $T_{m,NRTL}$; [b] Composición obviada para NRTL.

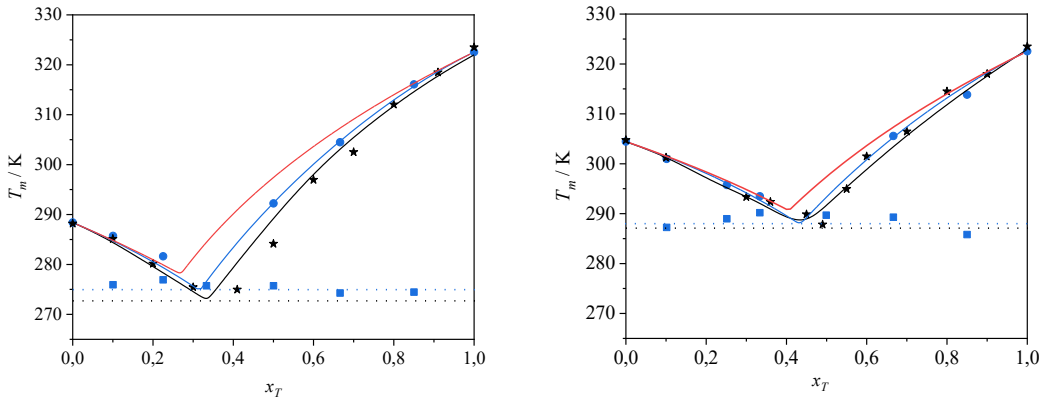


Figura 5.5 Diagrama de fases de los sistemas TO (izquierda) y TD (derecha). (●) y (■), $T_{m,exp}$ y $T_{m,Eut}$ este trabajo; (★), $T_{m,exp}$ Ref. [11]; (—), NRTL ; (—), PC-SAFT; (—), ideal; (--), $T_{m,Eut}$ NRTL ; (--), $T_{m,Eut}$ PC-SAFT.

5.2.2.2. CÁLCULO DEL PUNTO EUTÉCTICO

El cálculo de la composición eutéctica se realiza mediante la construcción de los diagramas de Tamman, tal y como se describe en la sección 4.1.1. Sin embargo, cuando se producen solapamientos entre los picos de fusión *liquidus* y el pico eutéctico, es necesario realizar previamente una deconvolución (recuperación matemática de la señal) de ambos picos. En la Figura 5.6 se incluyen dos ejemplos de deconvoluciones realizadas a dos termogramas del sistema TO. El resto de deconvoluciones llevadas a cabo se encuentran en las Figuras A19-A24 de los Anexos. En cada figura se incluye el pico correspondiente a la fusión de la fracción eutéctica extraído durante el proceso de deconvolución, la curva de ajuste total como suma de los deconvoluciones del pico *liquidus* y eutéctico y los valores experimentales de la curva DSC. En el caso de las mezclas de composición x_T(TO) = 0,5004 (Figura 5.6) y x_T(TO) =0,6662, se ha descompuesto el pico eutéctico en dos picos distintos para describir el pequeño hombro formado. Así, los primeros parámetros de las deconvoluciones (Tabla A2) describen el pequeño hombro que aparece a menores temperaturas, mientras que los segundos, el pico eutéctico principal. En aquellas mezclas en las que no se han podido modelar estos pequeños picos, como en x_T(TD) =0,1016 (Figura 5.6) se ha utilizado una gaussiana asimétrica con el fin de obtener picos de mayor valor entálpico que simulen la presencia de esos hombros. El valor de $\Delta H_{m,Eut,x}$ se calculó integrando los picos eutécticos obtenidos tras llevar a cabo la deconvolución. En aquellas composiciones que no fue necesaria efectuar una deconvolución debido a la separación existente entre los picos de fusión *liquidus* y eutéctico, su entalpía de fusión fue calculada a través del software *TA Universals Analysis*. Las entalpías fueron calculadas primeramente en unidades de $J \cdot g^{-1}$, utilizando la masa de muestra introducida en la cápsula y la masa molar de cada mezcla, se

obtuvieron los valores de $\Delta H_{m,Eut,x}$ en kJ·mol^{-1}. Los valores entálpicos obtenidos para la fusión eutéctica de nuestros sistemas fueron $\Delta H_{m,Eut}$(TO) = 16,905 y $\Delta H_{m,Eut}$(TD) =20,940 kJ mol^{-1} (Figura 5.7).

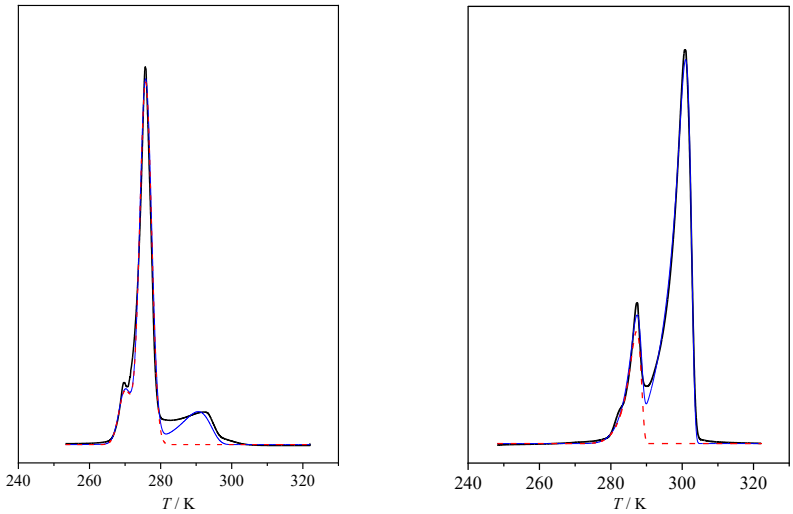


Figura 5.6. Deconvolución termogramas de la mezcla TO x_T =0,5004 (izquierda) y TD x_T =0,1016 (derecha). (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

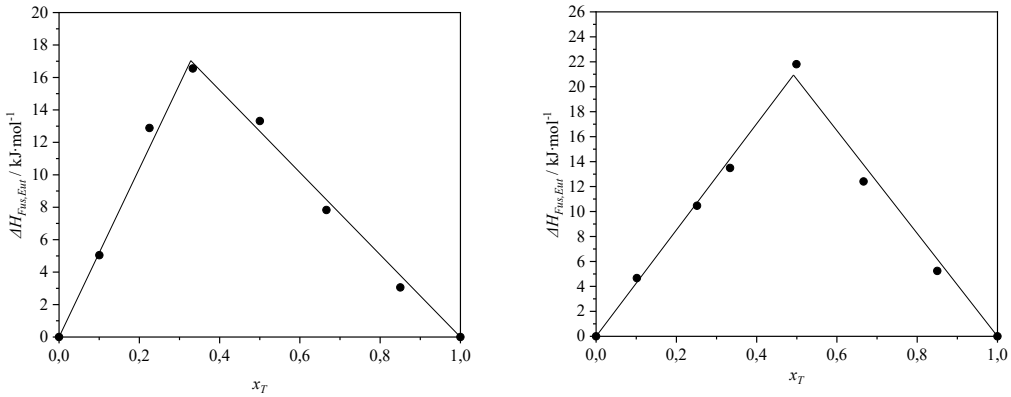


Figura 5.7 Diagramas de Tamman para los sistemas TO (izquierda) y TD (derecha).

Los puntos eutécticos calculados con este procedimiento y los estimados con los modelos NRTL y PC-SAFT se recogen en la Tabla 5.2. $x^E_{\mathrm{T,exp}}$ se ha calculado a partir de la intersección de ambas rectas en diagrama de Tamman, obligándoles a que y =0 cuando x_T = 0 y x_T = 1 puesto que se ha asumido que la formación de disolucioens sólidas en ambos lados del sistema es despreciable [11]. $T^E_{m,\mathrm{exp}}$ ha sido calculado como el promedio de todas las temperaturas eutécticas registradas. Tanto PC-SAFT como NRTL representan de una manera acertada el comportamiento experimental observado. Las pequeñas diferencias en los datos de la Tabla 5.2 pueden atribuirse a errores arrastrados a lo largo de las deconvoluciones.

Tabla 5.2. Puntos eutécticos de los sistemas TO y TD. Valores experimentales, calculados considerando comportamiento ideal, y modelados con NRTL y PC-SAFT.

Sistema	$x^E_{\mathrm{T,exp}}$	$T^E_{m,\mathrm{exp}}$ /K	$x^E_{\mathrm{T,id}}$	$T^E_{m,\mathrm{id}}$ /K	$x^E_{\mathrm{T,NRTL}}$	$T^E_{m,\mathrm{NRTL}}$ /K	$x^E_{\mathrm{T,PC-SAFT}}$	$T^E_{m,\mathrm{PC-SAFT}}$ /K
TO	0,3257	275,25	0,2700	278,45	0,3137	274,95	0,3347	272,7
TD	0,4917	288,53	0,4034	290,75	0,4337	287,99	0,4387	287,1

5.2.2.3. ESTUDIO DE LA NO-IDEALIDAD, ¿ES O DES?

La comparación entre la temperatura de fusión experimental y la calculada asumiendo comportamiento ideal va a marcar el carácter "*deep*" o no "*deep*" de las mezclas eutécticas. El diagrama de fases de estos sistemas (Figura 5.5) muestra un comportamiento cuasi-ideal. Este comportamiento cuasi-ideal observado para estas mezclas sugiere que las interacciones establecidas no son significativamente mayores en cuanto a fortaleza o intensidad que aquellas presentes en los compuestos puros. La pequeña diferencia $(T_{m,\mathrm{exp}} - T_{m,\mathrm{id}})$ permite concluir que TO y TD deben ser considerados como disolventes eutécticos (ES) y no disolventes eutécticos profundos (DES). Se ha observado que a medida que aumenta la longitud de cadena alifática de los ácidos en mezclas con terpenos aumenta la idealidad de las mezclas [13]. En ambos casos el patrón es el mismo: comportamiento prácticamente ideal o incluso con desviaciones positivas en la zona rica en ácido y desviaciones negativas algo más marcadas en la zona rica en timol. Esto sugiere la presencia de interacciones algo más fuertes para el timol en presencia de ácido que en su estado puro. Este comportamiento también se ve reflejado en los valores de coeficiente de actividad que hemos calculado con NRTL (Tabla 5.1). El coeficiente de actividad del timol en la zona rica en timol es inferior al coeficiente de actividad del ácido en la zona rica en ácido, presentando valores algo menores en el sistema TO (el menos ideal de los dos).

5.2.3. L-mentol:Ácidos carboxílicos

En el análisis del comportamiento de fase de los sistemas basados en L-mentol y ácidos grasos, es necesario incluir previamente un estudio del polimorfismo que presenta el L-mentol con el fin de minimizar los posibles efectos de sus polimorfos en las mezclas eutécticas.

5.2.3.1. POLIMORFISMO L-MENTOL

El comportamiento polimórfico del L-mentol ha sido objeto de estudio en los últimos años [12,15,16]. En la actualidad, se conocen hasta cuatro fases cristalinas diferentes de este compuesto: α, β, γ y δ [15]. La primera de ellas es considerada la fase estable y es la única de la que se ha determinado completamente su estructura cristalográfica, mientras que el resto son

metaestables. Corvis et al. [16,17] realizaron estudios calorimétricos muy completos de este compuesto y observaron que solo las fases α y β pueden ser detectadas mediante DSC convencional, aunque la última con tratamiento previo. La fase metaestable γ la detectaron con calorimetría de barrido flash [18] y no encontraron evidencias de la δ. Por otro lado, Stefja et al. [15] lograron detectar por DSC la fusión de las cuatro fases polimórficas. Razonaron que, aunque durante la etapa de enfriamiento se producen simultáneamente la cristalización de las distintas fases, también ocurre instantáneamente la conversión de las fases metaesbales a una más estable. Este comportamiento se conoce como polimorfismo concomitante [19]. Teniendo en cuenta todos estos estudios, puede concluirse que la presencia y posible detección de las diferentes fases depende del procedimiento experimental llevado a cabo durante el proceso de enfriamiento (velocidad, temperatura alcanzada, aplicación de isotermas…). Para comprobarlo, se recogieron termogramas de L-mentol puro a distintas velocidades de enfriamiento: 3, 10, 15, 20 y 30 K/min, manteniendo una velocidad de calentamiento constante de 3 K/min (Figura 5.8).

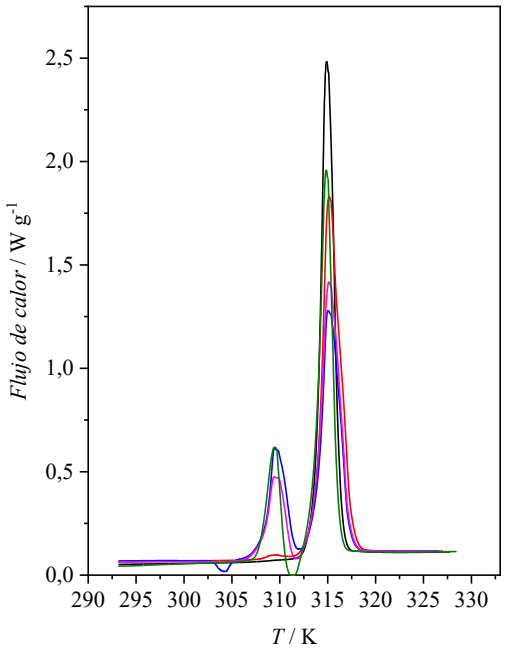


Figura 5.8. Termogramas correspondientes a L-mentol puro a distintas velocidades de enfriamiento: (—), 3 ; (—), 10; (—), 15; (—), 20; (—), 30 K/min.

A la velocidad de enfriamiento más baja (3 K/min), se detectó un solo pico de fusión cuyos valores coincidieron con los datos recogidos en la literatura para la fase α. Al aumentar la velocidad de enfriamiento, en los termogramas aparece también el pico correspondiente a la fase metaestable β. El porcentaje del segundo pico aumentó al aumentar la velocidad de enfriamiento y su valor se calculó a partir de los datos publicados por Stefja et al. [15]. Los valores de T_m y $\Delta_m H$ determinados en esta Tesis junto a los bibliográficos, y los valores de porcentaje de cada fase se recogen en las Tablas 5.3 y 5.4, respectivamente. En consecuencia, se ha elegido la

velocidad de enfriamiento de 3 K/min para llevar a cabo los termogramas de los sistemas eutécticos con L-mentol, ya que parece asegurar la presencia única de la fase estable. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los otros compuestos de la mezcla pueden afectar a las cinéticas de cristalización y la estabilidad de las distintas fases [12].

Tabla 5.3. Temperaturas y entalpías de fusión para las distintas fases de L-mentol.

Fase	T_m / K		$\Delta_m H$ / kJ mol^{-1}	
	Experimental	Literatura[15]	Experimental	Literatura[15]
α	314,90 ± 0,02[a]	315,60 ± 0,02	12,90 ± 0,12[a]	13,47 ± 0,06
		316,05 ± 0,3		14,1 ± 0,2
β	309,44 ± 0,06[a]	309,5 ± 0,9	12,26 ± 1,11[a,b]	11,2 ± 0,3
		308,45 ± 0,3		11,0 ± 0,2

[a] Este trabajo, calculado como el promedio de las medidas de DSC. Intervalo de confianza calculado con para un nivel de confianza de 0,95.
[b] La alta dispersión se debe a la velocidad de calentamiento. La velocidad de calentamiento de 3K/min puede producir recristalización de la fase β a la fase α. Este hecho dificulta la determinación de $\Delta_m H_\beta$. Puede verse reflejado en el termograma a 30 K/min (Fig.5.8).

Tabla 5.4. Porcentaje de fases en función de la velocidad de enfriamiento.

Velocidad enfriamiento/ K·min^{-1}	% α	% β
3	100	0
10	99,49	0,51
15	81,46	18,54
20	77,74	22,26
30	77,01	22,99

5.2.3.2. DIAGRAMA DE FASES SÓLIDO-LÍQUIDO

En la Figura 5.9 se recogen los termogramas obtenidos para los sistemas L-mentol:ácido octanoico (MO) y L-mentol:ácido decanoico (MD). En las Figuras A25-A40 de los Anexos I se pueden encontrar los termogramas completos, etapas de enfriamiento y calentamiento, junto con una figura para cada uno de ellos que incluye solo los picos fusión. Los termogramas de la Figura 5.9 presentan algunas características comunes tanto entre ellos, como con los basados en timol estudiados en la sección anterior. Los picos de fusión *liquidus* también poseen esa asimetría característica que se ve reflejada en la presencia de una "*pretail*" y también disminuyen a medida que nos acercamos a la composición eutéctica llegando a desaparecer (Figura 5.9). Por tanto, se precisará de la construcción del diagrama de Tamman para determinar el valor de la composición

eutéctica, x_M^E, de cada sistema. A diferencia de los anteriores, en la mayoría de las composiciones se observa la presencia de dos grandes picos eutécticos de tamaño similar y con hasta cuatro transiciones distintas en el sistema MO y tres en MD. Estas transiciones incluyen los dos picos mayoritarios comunes y una serie de hombros (Figura 5.9), que representan picos de menor tamaño relacionados con el carácter polimórfico del L-mentol. Se ha observado que el número de picos eutécticos aumenta con la fracción de ácido. Se deduce, por tanto, que la presencia de ácido favorece la aparición de fases metaestables.

Martins et al. [20] publicaron los diagramas de fases de distintas mezclas de terpenos conteniendo L-mentol en las que en ninguna de ellas se menciona la presencia de más de una fase eutéctica. De la misma manera, Martins et al. [13] publicaron los diagramas de fases de las mezclas eutécticas sometidas a estudio en esta Tesis sin hacer referencia a la formación de fases metaestables. Por otra parte, Corvis et al. [21] reportaron el comportamiento polimórfico observado en el diagrama de fases SLE de la mezcla L-Mentol/Lidocaina en la que el L-Mentol cristalizaba tanto en su polimorfo α como β. Recientemente, Alhadid et al. [12] y Silva et al. [22] publicaron termogramas de mezclas basadas en L-Mentol y ácidos grasos en los que a temperaturas eutécticas aparecían dos picos distintos. Alhadid et al, identificaron el pico de menor temperatura con la fase metaestable β mediante la comparación de los termogramas obtenidos de muestras templadas a 253,15 K durante un mes y aquellos obtenidos mediante cristalización *in situ* en el DSC. Se observó, que en los primeros solo aparecía un pico eutéctico debido a la transformación de la fase metaestable β a la estable α, comportamiento previamente reportado por Corvis et al [16], mientras que en aquellos que la cristalización se producía *in situ* se obtenían dos picos en la región eutéctica. Este trabajo identifica por primera vez más de dos fases eutécticas en mezclas de L-mentol con ácidos carboxílicos, lo que podría estar relacionado con el hecho de utilizar condiciones experimentales diferentes a las de los otros autores.

Teniendo en cuenta lo reportado en bibliografía todo parece indicar que los picos principales eutécticos corresponden a las fases polimórficas α y β. Un estudio más detallado de los termogramas de las composiciones ricas en L-mentol en ambos sistemas, reveló pequeños picos exotérmicos (Figura 5.10) a una temperatura cercana a la cual se produce la tasa más alta de transformación $\beta \rightarrow \alpha$ en el L-mentol puro (268 K) [15,16]. Este hecho, sumado a que ninguna de estas transiciones fue encontrada en la región rica en ácido, hace creer que estos picos exotérmicos podrían ser el resultado de una recristalización del L-mentol presente en la fracción eutéctica metaestable que posteriormente funde junto con el resto de L-mentol de la fracción *liquidus*. Teniendo en cuenta todo lo anterior se puede concluir que, de los dos picos eutécticos principales, el de mayor temperatura correspondería a la fase α y el otro probablemente a la fase β. En este caso, puesto que en la zona rica en ácido del sistema MO el área del primer pico es

ligeramente mayor que la del segundo pico, al contrario de lo que ocurre en MD, puede deberse a que la fase β está favorecida. Para confirmar 100% a qué fase metaestable corresponde cada pico deberían llevarse a cabo estudios de difracción de rayos X.

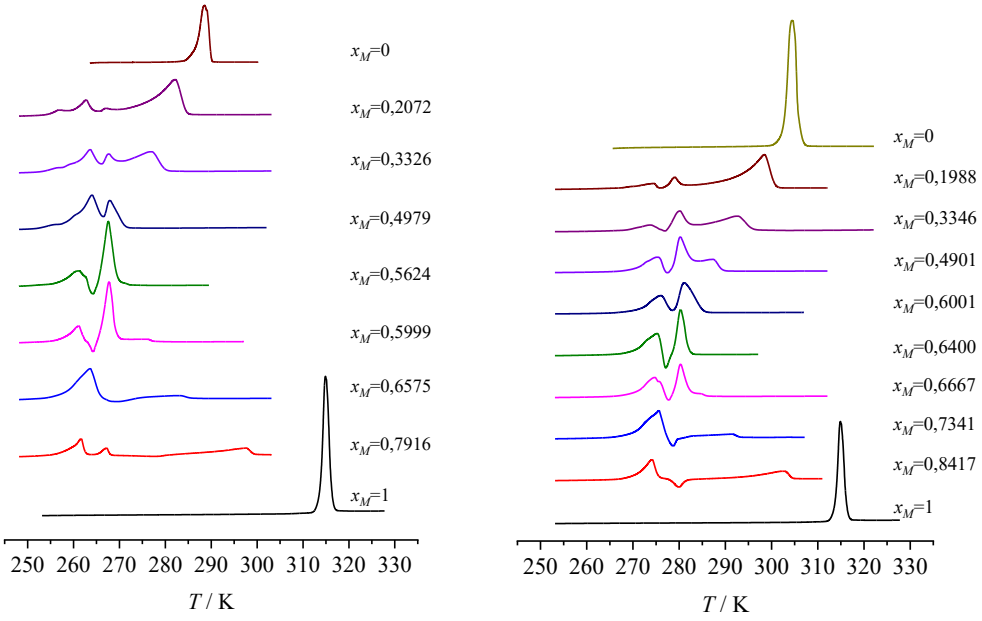


Figura 5.9. Termogramas de los sistemas MO (izquierda) y MD (derecha) para diferentes composiciones de L-mentol, x_M.

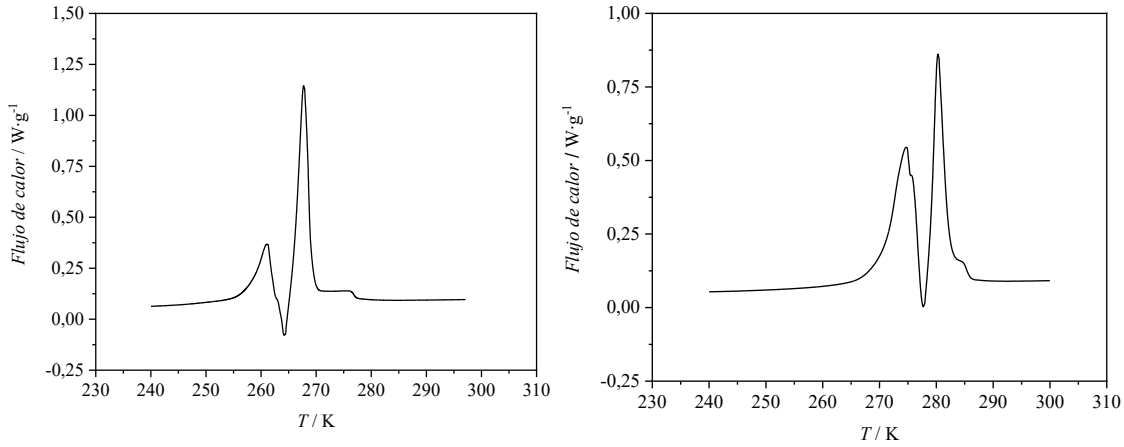


Figura 5.10. Termogramas de la mezcla MO x_M =0,5999 (izquierda) y MD x_M =0,6667 (derecha).

La Tabla 5.5 recoge las temperaturas de las distintas transiciones observadas en los termogramas de ambos sistemas. Estos valores concuerdan con los publicados por Martins et al. [13] mostrando la máxima desviación en la zona rica en L-mentol del sistema MD. Por el contrario, los valores de Alhalid et al. [12], coinciden en esa zona mientras que en la parte rica en ácido son algo superiores, especialmente en el sistema MD (Figura 5.11). Ambos diagramas de

fases son similares a los obtenidos para los sistemas con timol aunque, en este caso, las $T_{m,exp}$ son menores debido a que la temperatura de fusión del L-mentol es inferior a la de su análogo aromático. También, el sistema con el ácido carboxílico más corto presenta una ventana líquida superior. Para el sistema MO, las mezclas de composición comprendida en el rango $0 < x_M$ <0,80 se encontrará en estado líquido a $T = 298{,}15$ K. Para el sistema MD, el rango de composiciones se ve reducido a 0,19< x_M <0,79. De nuevo, también se observa un desplazamiento de la composición eutéctica a mayores concentraciones de L-mentol al aumentar la longitud de la cadena del ácido carboxílico. Los datos experimentales se han correlacionado con el modelo NRTL (sección 4.2.1). Este modelo precisa de los datos de temperatura y entalpía de fusión de los compuestos puros. Para el L-mentol, se ha decidido utilizar los valores obtenidos para la fase estable α, ya que los procesos de recristalización originados inducen a pensar que, cuando este compuesto no está formando parte de la fracción eutéctica, se encuentra en su fase más estable. La Tabla A3 recoge los parámetros de correlación A_{12} y A_{21} y las desviaciones calculadas respecto a las temperaturas experimentales. Las mayores diferencias se obtuvieron para el sistema MD. También se ha predicho el ESL de ambos sistemas con PC-SAFT (sección 4.2.2). Las desviaciones promedio oscilaron entre 0,7 y 2,5 %, mayores a mayor concentración de L-mentol. En la Tabla A3 y Figura 5.11 se incluyen los resultados de la correlación y el modelado.

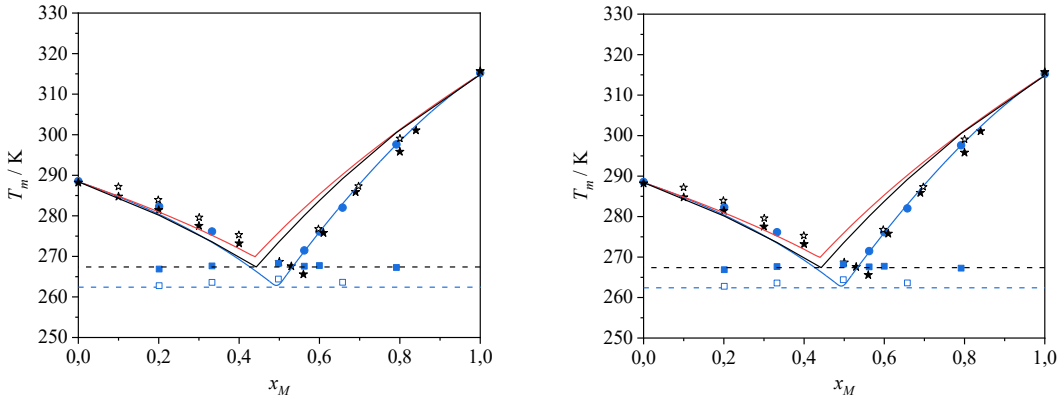


Figura 5.11. Diagrama de fases de los sistemas MO (izquierda) y MD (derecha). (●), (■) y (□), $T_{m,exp}$, $T_{m,Eut1}$ y $T_{m,Eut2}$ en este trabajo; (★), $T_{m,exp}$ Ref. [13]; (☆) $T_{m,exp}$ Ref. [12]; (▬), NRTL ; (▬), PC-SAFT; (▬), ideal; (--), $T_{m,Eut}$ NRTL ; (--), $T_{m,Eut}$ PC-SAFT.

Tabla 5.5. Equilibrio sólido–líquido de los sistemas MO y MD. Temperatura de fusión experimental, $T_{m,exp}$; Temperatura de fusión de la fase eutéctica, $T_{m,Eut}$; Temperaturas de fusión ideal, $T_{m,id}$; Temperaturas de fusión obtenidas con los modelos PC-SAFT y NRTL, $T_{m,PC-SAFT}$ y $T_{m,NRTL}$. Coeficientes de actividad de cada componente calculados con NRLT; γ_T y $\gamma_{Ácido}$.

x_M	$T_{m,\mathrm{exp}}$ / K	$T_{m,\mathrm{Eut1}}$ / K	$T_{m,\mathrm{Eut2}}$ / K	$T_{m,\mathrm{Eut3}}$ / K	$T_{m,\mathrm{Eut4}}$ / K	$T_{m,id}$ / K	$T_{m,\mathrm{PC-SAFT}}$ / K	$T_{m,NRTL}$ / K	γ_M	$\gamma_{Ácido}$
				L-mentol:Ácido Octanoico						
0	288,4	-	-	-	-	288,33	288,41	288,18	0,549	1
0,2012	282,28	266,88	262,76	-	256,66	280,92	280,12	280,40	0,621	0,983
0,3326	276,14	267,63	263,59	259,11	256,22	275,16	273,59	273,37	0,675	0,946
0,4979	-[b]	268,26	264,41	260,96	-	275,88	273,44	262,55	0,754[a]	0,854[a]
0,5624	271,46	267,57	-	261,07	-	281,86	280,08	271,26	0,786	0,800
0,5999	276,14	267,73	-	261,06	-	285,20	283,77	276,06	0,806	0,762
0,6575	282,01	-	263,61	260,96	-	290,14	289,16	283,05	0,837	0,695
0,7916	297,60	267,25	-	261,62		300,73	300,53	297,54	0,91	0,486
1	314,90	-	-	-	-	314,67	314,83	315,13	1	0,424
				L-mentol:Ácido Decanoico						
0	304,44	-	-	-	-	304,27	304,34	304,16	0,684	1
0,1988	298,45	278,99	274,61	-	-	298,38	298,36	298,11	0,748	0,988
0,3346	292,83	280,1	273,64	270,79	-	293,32	293,03	292,33	0,796	0,963
0,4901	287,52	280,23	275,25	272,8	-	286,51	285,70	284,07	0,852	0,908
0,6001	281,15	280,28	275,18	272,54	-	285,33	284,69	279,51	0,893	0,848
0,6400	-[b]	280,27	275,32	272,9	-	288,71	288,19	283,87	0,913[a]	0,829[a]
0,6667	284,78	280,28	275,68	-	-	290,92	290,48	286,67	0,917	0,800
0,7341	291,46	-	275,59	272,75	-	296,28	296,02	293,38	0,940	0,741
0,8417	302,79	-	274,1	-	-	304,86	304,81	303,67	0,975	0,605
1	314,90	-	-	-	-	314,81	314,83	314,74	1	0,585

(–) Pico no observado; [a] Calculados con $T_{m,NRTL}$; [b] Composición obviada para NRTL.

5.2.3.3. CÁLCULO DEL PUNTO EUTÉCTICO

La composición eutéctica, $x_{M,Exp}^{E}$, se ha obtenido usando los diagramas de Tamman (sección 4.1.1). Sin embargo, la presencia de fases metaestables hace imposible representar el diagrama de Tamman típico de la región eutéctica [11]. En su lugar, se ha optado por representar la entalpía de fusión *liquidus*, ΔH_m, frente a la composición de L-mentol. En ambos sistemas se ha dispuesto trabajar únicamente con las composiciones ricas en ácido, ya que las recristalizaciones observadas en algunas de las composiciones de la región rica en L-mentol afecta al área de los picos de fusión *liquidus,* conduciendo a valores de ΔH_m menores de los reales. En este caso, también ha sido necesario llevar a cabo previamente procesos de deconvolución ya que los picos de fusión *liquidus* se encontraban solapados con el pico eutéctico de mayor temperatura. En la Figura 5.12, se recogen algunas de las deconvoluciones llevadas a cabo. El resto pueden encontrarse en las Figuras A41-A44 de los Anexos I. En el caso de la mezcla de composición $x_M = 0{,}6000$ del sistema MD (Figura A42), se ha utilizado una Gaussiana simple para el ajuste. A pesar de que los picos de fusión *liquidus* presentan asimetría, en este caso el termograma sólo indicó la temperatura máxima a la cual podríamos encontrar el pico, por lo que fue difícil simular la "*pretail*".

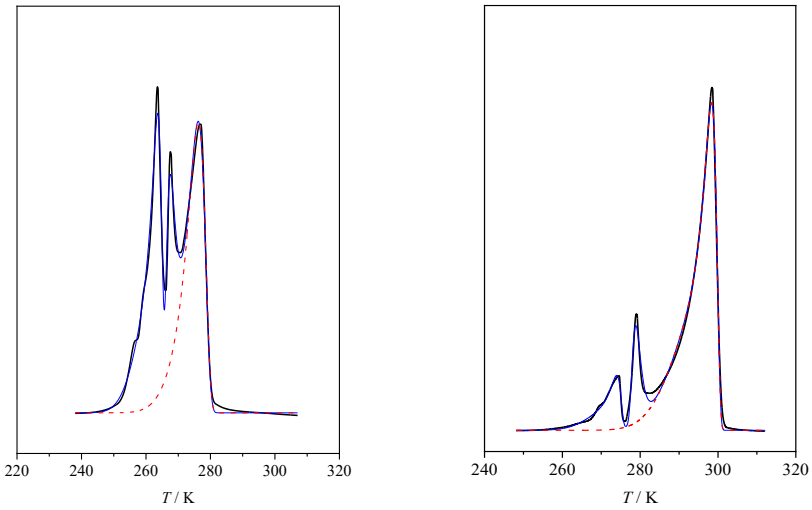


Figura 5.12. Deconvoluciones para $x_M(\mathrm{MO}) = 0{,}3326$ (izquierda) y $x_M(\mathrm{MD}) = 0{,}1988$ (derecha).

En la Tabla A4 se encuentran los parámetros de ajuste, coeficientes de determinación y ΔH_m obtenidos en el proceso. Para calcular x_M^E, se tiene en cuenta que ΔH_m desciende linealmente con x_M desde el valor correspondiente a $\Delta H_{M,Exp}^{E}$ hasta anularse en la composición eutéctica (Figura 5.13). Se ha obligado a que cada recta tome el valor de los contenidos entálpicos de los ácidos puros cuando $x_M = 0$.

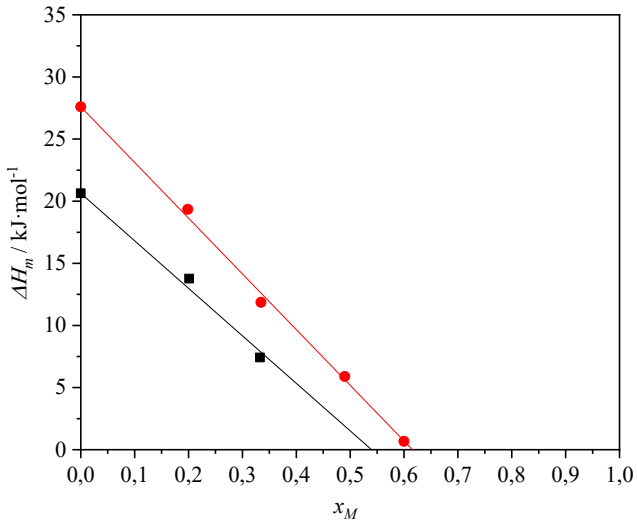


Figura 5.13. Diagrama de Tamman. (■), MO; (●), MD.

La Tabla 5.6 recoge estos datos junto con los calculados con NRTL y PC-SAFT. La correlación NRTL estima un valor de composición eutéctica muy similar a la experimental en ambos sistemas. En ambos casos los valores son algo inferiores. Los pocos puntos utilizados en el diagrama de Tamman y los pequeños errores arrastrados en las deconvoluciones ha podido contribuir en la obtención de un valor $x^E_{Ment,Exp}$ algo superior al real. En cuanto a $T^E_{m,NRTL}$, su valor se encuentra mucho más próximo a $T^E_{m,Exp,\beta}$ a pesar de haber utilizado los datos de la fase estable α durante la correlación. Este resultado tan bajo puede ser debido a que el ajuste en la zona rica del ácido proporciona temperaturas menores a las experimentales, lo cual se ve finalmente reflejado en una menor $T^E_{m,NRTL}$. Para el sistema MD, su $T^E_{m,NRTL}$ se encuentra más próxima al valor de $T^E_{m,Exp,\alpha}$, a pesar de seguir siendo algo menor. En este caso el ajuste en la zona rica del ácido es mucho mejor. En el caso de los valores de PC-SAFT, tanto la temperatura como la composición están muy cercanas al comportamiento ideal.

Tabla 5.6. Puntos eutécticos de los sistemas MO y MD. Valores experimentales, calculados considerando comportamiento ideal, y modelados con NRTL y PC-SAFT.

Sist.	$x^E_{\mathrm{T,exp}}$	$T^E_{m,\mathrm{exp},\alpha}$ /K	$T^E_{m,\mathrm{exp},\beta}$ /K	$x^E_{\mathrm{M,id}}$	$T^E_{m,\mathrm{id}}$ /K	$x^E_{\mathrm{M,NRTL}}$	$T^E_{m,\mathrm{NRTL}}$ /K	$x^E_{\mathrm{M,PC-SAFT}}$	$T^E_{m,\mathrm{PC-SAFT}}$ /K
MO	0,5334	267,55	263,59	0,4377	270,03	0,4968	262,40	0,4428	267,40
MD	0,6150	280,02	274,92	0,5689	282,64	0,5865	278,07	0,5658	281,65

$T^E_{m,Exp,\alpha}$ y $T^E_{m,Exp,\beta}$ calculados como promedio de los valores eutécticos obtenidos a distintas composiciones.

5.2.3.4. ESTUDIO DE LA NO-IDEALIDAD, ¿ES O DES?

Del mismo modo que en el caso anterior, de los diagramas de fases (Figura 5.11) puede deducirse que estas mezclas poseen un comportamiento cuasi-ideal, por lo que MO y MD deben ser considerados como disolventes eutécticos (ES) y no disolventes eutécticos profundos (DES). En ambos sistemas se observan pequeñas desviaciones negativas siendo mayores para las mezclas con ácido octanoico. El sistema MO muestra las mayores desviaciones en la zona rica en terpeno, de la misma forma que lo observado para TO y TD. En el caso del sistema MD, las desviaciones se producen de manera similar a ambos lados del eutéctico, siendo algo mayores en la zona rica en L-mentol. En cuanto a los coeficientes de actividad, en el caso del sistema MO los valores de γ_M en la zona rica en L-mentol son inferiores a los obtenidos para $\gamma_{Ácido}$ en la zona rica en ácido, al contrario que para el sistema MD. Esto hecho podría indicar que las interacciones entre L-mentol y los ácidos carboxílicos se ven favorecidas al disminuir la cadena alifática del ácido [13].

5.2.4. Timol:L-mentol

5.2.4.1. DIAGRAMA DE FASES SÓLIDO-LÍQUIDO

En las Figuras 5.14 y A45-A52 de los Anexos I se muestran los termogramas obtenidos para el sistema timol:L-mentol, en los que la forma de los picos de fusión *liquidus* con la característica *"pretail"*, es similar a los de los sistemas anteriores. A diferencia de los sistemas anteriores, muchas transiciones presentan un valor entálpico muy pequeño lo que impide diferenciar con claridad los distintos fenómenos térmicos estudiados. Esto podría ser debido a que solo cristaliza una fracción de mezcla. La característica más llamativa, sin embargo, es que no se observa la fusión de la fracción eutéctica en ninguna mezcla y en su lugar se obtiene una temperatura de transición vítrea, T_g, para casi todas las composiciones. Esto indica que no se ha conseguido cristalizar dicha fracción durante la etapa de enfriamiento. Por ejemplo, para la composición $x_T = 0{,}4997$ (Figura 5.15), próxima a la eutéctica, no se observa ningún evento térmico durante la etapa de calentamiento y ninguno, salvo la T_g, durante el enfriamiento. En el caso de $x_T = 0{,}7502$, tampoco se observa ningún evento térmico durante la etapa de enfriamiento, sin embargo, a medida que disminuyen las restricciones cinéticas con el aumento gradual de temperatura y la mezcla tiene más libertad de movimiento, las moléculas de timol que no forman parte del eutéctico consiguen reordenarse cristalizando para posteriormente fundir a una temperatura T_m (Figura 5.15).

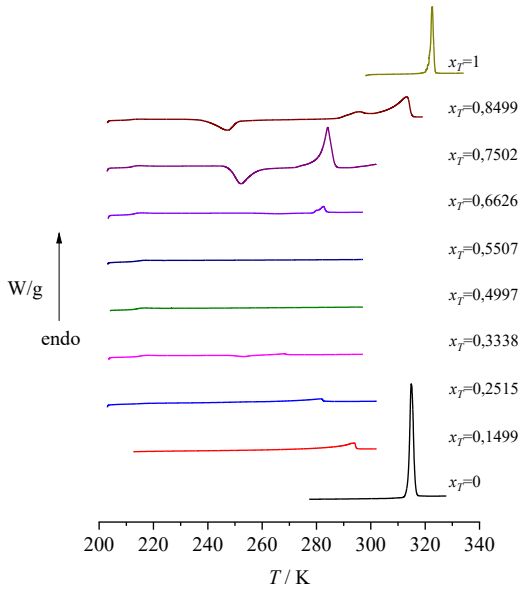


Figura 5.14. Termogramas del sistema TM para diferentes composiciones de timol, x_T.

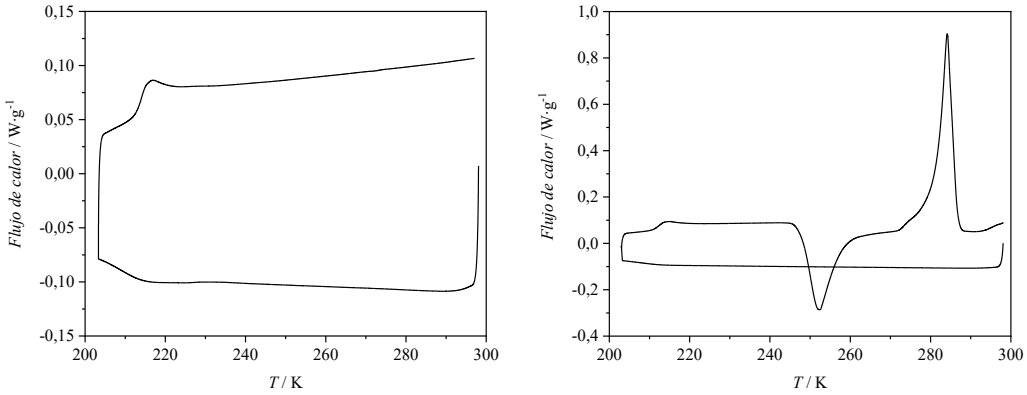


Figura 5.15. Termogramas para x_T(TM)=0,4997 (izquierda) y x_T(TM)=0,7502 (derecha).

Abranches et al. [23] estudiaron el comportamiento del equilibrio sólido-líquido de este sistema señalando las fuertes interacciones establecidas entre L-mentol y timol como la principal causa de la no obtención de la fase eutéctica. Estas interacciones actuarían como restricciones cinéticas en la formación de fases cristalinas. Las mezclas pueden ser enfriadas sin cristalizar, pasando a un estado metaestable subenfriado que conduce a un estado vítreo. Posteriormente, se observaron picos endotérmicos anchos relacionados con transiciones de distintas fases metaestables, pero las muestras tenían que ser templadas previamente a 193,15 K durante un mes [12]. Esta transición fue identificada como la fusión de la fracción eutéctica con una $T_{m,,\mathrm{Eut}} =$ 241,45 K. Más tarde, Alhadid et al. [24] publicaron el diagrama de fases completo de este sistema estudiándolo en detalle por DSC y XRD. Este estudio caracterizó por primera vez las fases sólidas formadas mediante *quenching* a 193 K con el objetivo de suprimir las restricciones cinéticas que impiden la cristalización. Detectaron la existencia de dos cocristales de estequiometría 1:3 y 3:2

MT. Teniendo en cuenta esto, es lógico que debido a las fuertes interacciones establecidas entre timol y L-mentol, la muestra sea incapaz de cristalizar *in situ* durante el experimento de DSC. Esto estaría de acuerdo con lo publicado en bibliografía de que este tipo de mezclas cuentan con microheterogeneidades basadas en *clusters* de distintos tamaños en función de las interacciones presentes [5,6] y que por tanto dificultan su cristalización.

En la Tabla 5.7 y la Figura 5.16 se encuentran los resultados experimentales del ESL para el sistema TM. A T = 298,15 K, el rango de composiciones donde las mezclas son líquidas, y por lo tanto, el sistema se podrá usar como disolvente, es 0,16 < x_T < 0,78. También se recogen los valores encontrados en la bibliografía así como los obtenidos en la correlación NRTL y el modelado con PC-SAFT. Nuestros valores de T_m concuerdan con aquellos publicados tanto por Abranches et al. [23] como Alhadid et al. [12]. Si bien es cierto, que se observan mayores discrepancias en la región rica en timol. No obstante, en el rango de concentraciones 0,60 < x_T < 0,80, se observa la misma desviación. En esas composiciones apenas aumenta la temperatura, hecho observado en los tres estudios reportados en el diagrama de fases. Probablemente sea debido a la formación de alguna de las fases sólidas descritas por Alhadid et al. [24]. En el diagrama de fases se encuentran también representadas las temperaturas de transición vítrea, con un valor promedio de T_g =213,76 K, muy similar a los 212,35 K recogido en la literatura [23]. Los parámetros de correlación A_{12} y A_{21} para el modelo NRTL, junto con las desviaciones calculadas respecto a las temperaturas experimentales se recogen en la Tabla A5. Se observa una buena representación del sistema, sobre todo en la zona rica en L-mentol, aunque las desviaciones calculadas son superiores a las de los sistemas anteriores. El modelado con PC-SAFT, a diferencia de los casos anteriores, ha precisado de un parámetro de interacción binaria distinto de cero y la desviación promedio obtenida fue de 1,5%.

Tabla 5.7. Equilibrio sólido–líquido del sistema TM. Temperatura de fusión experimental, $T_{m,exp}$; Temperatura de fusión de la fase eutéctica, $T_{m,Eut}$; Temperaturas de fusión ideal, $T_{m,id}$; Temperaturas de fusión obtenidas con los modelos PC-SAFT y NRTL, $T_{m,PC-SAFT}$ y $T_{m,NRTL}$. Coeficientes de actividad de cada componente calculados con NRLT; γ_T y $\gamma_{Ácido}$.

x_T	T_m / K	T_g / K	$T_{m,id}$ / K	$T_{m,\mathrm{PC-SAFT}}$ / K	$T_{m,NRTL}$ / K	γ_T	γ_M
0	314,90	-	314,87	314,91	315,00	0,016	1
0,1499	294,06	-	304,85	299,95	299,57	0,039	0,914
0,2515	281,64	213,21	297,39	284,81	283,10	0,061	0,768
0,3338	268,17	214,92	290,95	270,27	266,19	0,083	0,609
0,4997	-[b]	215,24	295,20	-	241,09	-[a]	-[a]
0,5507	-[b]	214,6	298,71	-	253,48	-[a]	-[a]

0,6626	282,53	214,07	305,81	285,16	277,53	0,450	0,132
0,7502	284,14	212,38	310,79	299,08	293,37	0,615	0,064
0,8499	313,29	211,91	315,85	311,36	308,21	0,845	0,032
1	322,54	-	322,23	322,00	324,11	1	0,004

(–) Pico no observado; [a] Calculados con $T_{m,NRTL}$; [b] Composición obviada para NRTL.

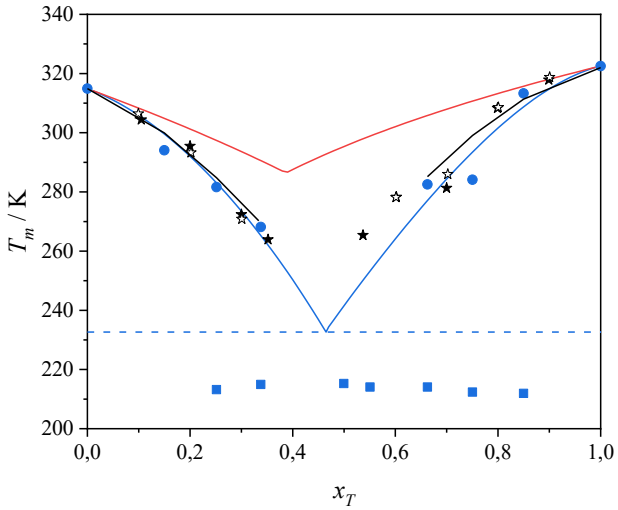


Figura 5.16. Diagrama de fases del sistema TM. (●) y (■), $T_{m,exp}$ y T_g en este trabajo; (★), $T_{m,exp}$ Ref. [23]; (☆) $T_{m,exp}$ Ref. [12]; (—), NRTL; (—), PC-SAFT; (—), ideal; (--), $T_{m,Eut}$ NRTL.

5.2.4.2. Cálculo del punto eutéctico

Como se ha comentado anteriormente, no se ha podido detectar de forma experimental el punto eutéctico para este sistema. Los valores estimados en este trabajo con el modelo NRTL fueron $x^E_{T,NRTL} = 0{,}4651$ y $T^E_{m,,NRTL} = 232{,}65$ K. Estos datos difieren algo con los publicados por Alhadid et al. [12] ($x^E_{T,NRTL}$ =0,4326, $T^E_{m,NRTL} = 241{,}46$ K), pero hay que tener en cuenta que sus muestras fueron previamente tratadas térmicamente. Por otro lado, Abranches et al. [23], han predicho el punto eutéctico usando el modelo COSMO-RS [25,26]. Su composición eutéctica ($x^E_{T,COSMO} = 0{,}4654$) coincide con la estimada en la Tesis, pero el modelo parece sobreestimar la fortaleza de las interacciones entre timol y L-mentol ya que proporciona una temperatura eutéctica ($T^E_{m,COSMO} = 226{,}90$ K) demasiado baja. En este caso, problemas de convergencia no permitieron obtener el punto eutéctico con el modelo PC-SAFT.

5.2.4.3. ESTUDIO DE LA NO-IDEALIDAD, ¿ES O DES?

La Figura 5.16 muestra una importante desviación negativa respecto al comportamiento ideal, con una diferencia $\left(T_{m,\mathrm{exp}} - T_{m,\mathrm{id}}\right)$ superior a 50 K en algunos puntos, por lo que podemos concluir que TM es un sistema eutéctico profundo (DES). Esta desviación es más marcada en la zona rica en timol, lo que también se refleja en el valor de los coeficientes de actividad de ambos compuestos (Tabla 5.7). A composiciones ricas de timol, la asociación más favorable es aquella entre moléculas de timol y L-mentol, mientras que a composiciones ricas en L-mentol, las interacciones entre moléculas de L-mentol tienen un peso significativo sin llegar a tener la importancia de aquellas entre moléculas de timol y L-mentol. Esto significa que las interacciones entre moléculas de L-mentol son más fuertes que entre moléculas de timol, y que las más intensas de todas se dan entre las moléculas de timol y L-mentol, probablemente debido a los efectos resonantes del timol [23]. El par de electrones libre con el que cuenta el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del timol se deslocaliza a través del anillo aromático. Como consecuencia, ese grupo es más positivo de lo normal convirtiendo al oxígeno en un mal aceptor y al hidrógeno en un buen donor de puentes de hidrógeno. Cuando se mezclan ambos compuestos, la interacción entre ellos se ve favorecida. Esta fortaleza justifica también la presencia de temperaturas de transición vítreas, ya que la formación de una red de puentes de hidrógeno dificulta el reordenamiento molecular necesario para que ocurra la cristalización y, como resultado, se obtiene la formación de un sólido vítreo o amorfo.

5.3. Propiedades termofísicas

En este bloque se presenta el análisis de los resultados experimentales obtenidos de la determinación de las siguientes propiedades termofísicas: densidad, ρ, velocidad de propagación del sonido, u, índice de refracción, n_D, permitividad estática, ε, capacidad calorífica isóbara, $C_{p,m}$, tensión superficial, γ, y viscosidad dinámica, η. El rango de temperaturas utilizado para cada mezcla depende de su temperatura de fusión, es por ello por lo que se ha trabajado con una gran variedad de intervalos de temperaturas, ya que como se vio en el bloque 5.2, muchas de las mezclas estudiadas poseen temperaturas superiores a 278,15 K. Para las mezclas TO12, TO11, MO11, TM12 y TM11 se han determinado las propiedades termofísicas desde 278,15 K hasta 338,15 K. Para las mezclas MO12, MO21, MD21, TM21 y MD11 se han obtenido los valores experimentales desde 280,65, 283,15, 285,65, 288,15 y 290,65 K respectivamente hasta 338,15 K. En el caso de las mezclas TD12 y TD11 el rango utilizado fue desde 293,15 K hasta 338,15 K. Por último, las mezclas MD12, TD21 y TO21 son las que presentan mayor punto de fusión y por tanto menores rangos. La determinación de las distintas propiedades termofísicas para estas mezclas se llevó a cabo desde 295,65, 308,15 y 310,65 K respectivamente hasta 338,15 K. En

todos los casos, los intervalos entre temperaturas han sido de 2,5 K y se trabajó a presión atmosférica (p= 0,1 MPa).

A partir de los valores de cada propiedad y utilizando relaciones termodinámicas básicas, se han calculado diferentes propiedades derivadas que completan la información acerca de la organización estructural, el empaquetamiento molecular y la polaridad de sus mezclas. La caracterización fisicoquímica de cualquier compuesto químico precisa de un estudio exhaustivo de diferentes propiedades variando las condiciones de trabajo (temperatura) que proporcione una visión lo más completa posible. Por último, se ha validado la Ecuación de Estado PC-SAFT para algunas de las propiedades de estas mezclas, lo que permitirá su aplicación en otras condiciones experimentales.

Este bloque de resultados se ha decidido dividir en diferentes secciones para cada una de las propiedades. En cada sección se va a evaluar su importancia tanto desde un punto de vista teórico como práctico, incidiendo en qué aporta de manera general su conocimiento. También se va a analizar de qué depende cada propiedad y por tanto en qué se va a insistir durante el análisis de los resultados. Por último, se va a realizar una discusión descriptiva de los resultados obtenidos en función de los sistemas correspondientes en cada caso y un análisis detallado de los mismos haciendo hincapié en las diferencias estructurales consideradas: fracción molar constituyentes, longitud de la cadena alquílica del ácido, tipo de terpeno y comparación de DES frente a ES. Esto va a permitir analizar las diferencias estructurales dentro de cada una de las familias analizadas y comparar las propiedades de las diferentes familias estudiadas.

5.3.1. Densidad

La densidad, ρ, es una de las propiedades físicas básicas en el diseño y optimización de los procesos industriales. Esta propiedad es realmente útil desde un punto de vista teórico y práctico. Se utiliza en varios modelos termodinámicos (se encuentra directamente relacionada en ecuaciones de estado) y en simulaciones y estimaciones de ingeniería aplicadas en el cálculo de dinámica de fluidos, transferencia de masa y calor y cinética de reacciones [27]. Los valores más adecuados dependerán de la aplicación para la que se requiera el disolvente como por ej., en procesos líquido-líquido donde se requieren disolventes con densidades suficientemente diferenciadas. Se ha encontrado que el rango de densidad que presentan los disolventes eutécticos hidrofóbicos (HES) varían desde 0,85 hasta 1,5 g·cm^{-3} a 298,15 K, presentando la mayoría de ellos valores comprendidos entre 0,88 y 0,97 g·cm^{-3} [27]. Estos valores son inferiores a los reportados para la mayoría de los disolventes eutécticos hidrofílicos que presentan valores en el rango 1,0 a 1,6 g·cm^{-3} a la misma temperatura [28]. Esta diferencia se atribuye principalmente al

hecho de que la mayoría de los constituyentes de HDES presentan largas cadenas alifáticas que disminuyen la densidad.

Esta propiedad proporciona información acerca de la organización y empaquetamiento de las moléculas en el fluido. Por tanto, su valor en una mezcla es consecuencia del tamaño y forma de los constituyentes de la mezcla, así como de las interacciones establecidas entre ellos.

Las densidades de las mezclas estudiadas en este trabajose encuentran recogidas en la Tabla A6, y su representación gráfica se puede ver en la Figura 5.17. Los valores obtenidos oscilan entre 955,22 y 866,26 $kg \cdot m^{-3}$ para las mezclas TO11 a 278,15 K y MD12 a 338,15 K, respectivamente. Tomando 997 $kg \cdot m^{-3}$ como valor de referencia del agua a 298,15 K, todas las mezclas estudiadas que se encuentran en estado líquido a dicha temperatura presentan unos valores de densidad, que como mínimo, son un 5 % inferiores a los del agua. Esto asegura una buena separación de fases en extracciones líquido-liquido, aplicación que será evaluada en capítulos posteriores. La secuencia de valores de ρ para los disolventes estudiados es la siguiente:

$$\mathrm{TO21} > \mathrm{TM21} > \mathrm{TD21} > \mathrm{TO11} > \mathrm{TM11} > \mathrm{TD11} > \mathrm{TO12} > \mathrm{TM12} > \mathrm{TD12} > \mathrm{MO12} > \mathrm{MO11} > \mathrm{MO21} > \mathrm{MD21} \approx \mathrm{MD11} \approx \mathrm{MD12}$$

Dada la importancia de esta propiedad, en la literatura se han encontrado gran cantidad de valores experimentales para estos sistemas. La Tabla 5.8 recoge una comparativa entre ellos y nuestros valores. En la mayoría de los casos, las desviaciones no superan el 0,5 %, siendo las mayores desviaciones con los datos publicados por Makoś et al. [29] y Li et al. [30] que superan en algunas mezclas el 2 %. Es destacable el hecho de que las desviaciones obtenidas para mezclas en las que se ha utilizado mentol racémico no suponen un incremento en la desviación.

Los valores de esta propiedad que presentan las mezclas estudiadas también pueden compararse con aquellos que presentan los disolventes tradicionales a 298,15 K. En el caso del cloroformo la densidad es de 1479,70 $kg \cdot m^{-3}$, para el diclorometano de 1316,78 $kg \cdot m^{-3}$, para la acetona de 784,40 $kg \cdot m^{-3}$, para el 2-propanol es 781,2 $kg \cdot m^{-3}$, para el benceno 873,60 $kg \cdot m^{-3}$ y para el tolueno 862,19 $kg \cdot m^{-3}$ [31]. Todas las familias estudiadas presentan densidades inferiores a las del cloroformo y el diclorometano y superiores a las del resto, los valores más próximos los presenta el benceno y el tolueno.

Tabla 5.8. Comparación entre la densidad determinada en este trabajo con la encontrada en la bibliografía. Número de puntos comparados (N_p), rango de temperatura referencia (T_{rango}), y desviación media relativa ($MRD(\rho)^a$).

Mezclas	N_p	T_{rango}/K	$MRD(\rho)/\%$	Referencia
TO21	-	-	-	-
TO11	1	298,15	0,04	Zeng et al. [32]
	1	298,15	2,19	Li et al. [30]
TO12	-	-	-	-
TD21	-	-	-	-
TD11	1	333,15	0,04	Schaeffer et al. [33]
	1	293	0,21	Dietz et al. [34]
	10	278,15-373,15	0,04	Martins et al. [13]
	1	298	1,49	Makoś et al. [29]
	8	293-328	0,19	Dietz et al. [35]
	1	298,15	2,13	Li et al. [30]
TD12	1	298,15	0,01	Zeng et al. [32]
	1	298	2,0	Makoś et al. [29]
MO21	9	298,15-353,15	0,44	Nunes et al. [36]^b
MO11	1	298,15	0,9	Zheng et al. [32]
	13	278,15 -373,15	0,01	Sas et al. [37]^b
	1	298,15	0,99	Li et al. [30]
	9	298,15-353,15	0,45	Nunes et al. [36]^b
	6	288,15-313,15	0,04	González et al. [38]^b
MO12	9	298,15-353,15	0,45	Nunes et al. [36]^b
	1	298,15	0,22	Adeyemi et al. [39]
MD21	1	298	0,40	van Osch et al. [40]^b
	10	293,15-353,15	0,09	Xin et al [41]^b
MD11	1	298,15	0,01	Zeng et al. [32]
	1	293	0,15	Dietz et al. [34]
	1	298	0,41	van Osch et al. [40]^b
	8	293-328	0,19	Dietz et al. [35]^b
	10	293,15-343,15	0,04	Sas et al. [27]^b
	1	298,15	1,56	Li et al. [30]
	6	288,15-313,15	0,02	González et al. [38]^b
MD12	1	298,15	0,04	Adeyemi et al. [39]
TM21	-	-	-	-

TM11	1	298.15	0.01	Zeng et al. [32]
	1	298	0,39	van Osch et al. [40]^b
	13	278,15 -373,15	0,01	Martins et al. [20]
	1	298,15	0,76	Li et al. [30]
	1	298,15	0,14	Adeyemi et al. [39]
	10	293,15-353,15	0,00	Xin et al [41]^b
TM12	1	298	0,30	van Osch et al. [40]^b
	1	298,15	0,13	Adeyemi et al. [39]
	10	293,15-353,15	0,01	Xin et al [41]^b

$^a MRD(\rho) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{\rho_{i,ref}-\rho_{i,exp}}{\rho_{i,exp}}\right|$ ^{b} Se utilizó DL-mentol.

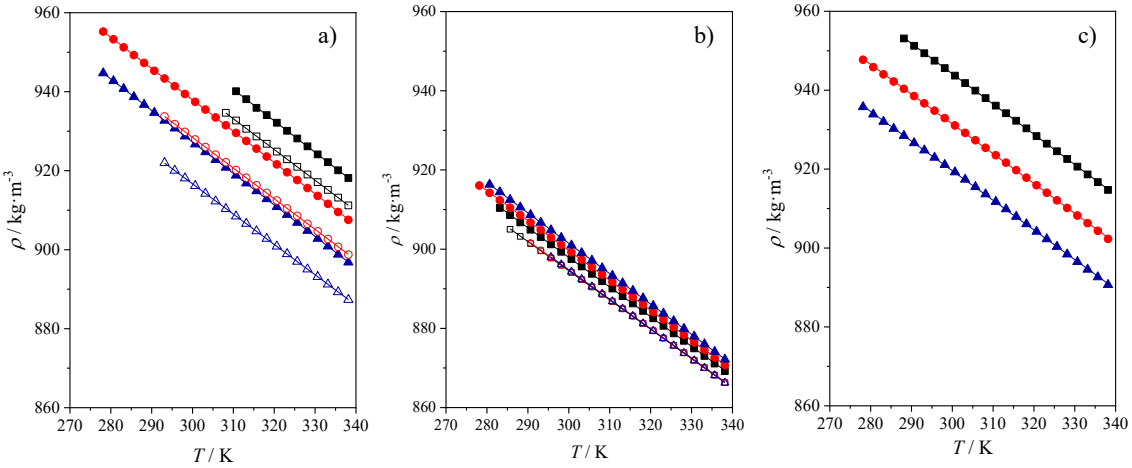


Figura 5.17. Densidad de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

La Figura 5.17 muestra el efecto de la temperatura en la densidad. En todos los casos se observa un descenso lineal de esta propiedad con la temperatura. Esto se debe principalmente a la expansión térmica que sufren las moléculas. Un aumento en T facilita el movimiento de las moléculas disminuyendo así las interacciones entre ellas. Como consecuencia, disminuye la densidad y en fluidos no complejos en intervalos de temperatura no excesivamente amplios, esa disminución es lineal. La Tabla 5.9 recoge los parámetros de la correlación $\rho - T$ para las mezclas estudiadas junto con los valores del coeficiente de regresión, R^2.

Tabla 5.9. Parámetros de la ecuación lineal[a] para el ajuste de la densidad junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A / kg·m^{-3}·K^{-1}	B / kg·m^{-3}	R^2
TO21	-0,7964	1187,47	0,99993
TO11	-0,7929	1175,81	0,99999
TO12	-0,7973	1166,47	0,99999
TD21	-0,7787	1174,56	0,99996
TD11	-0,7762	1161,28	0,99999
TD12	-0,7679	1147,06	0,99999
MO21	-0,7489	1122,62	0,99996
MO11	-0,7562	1126,51	0,99997
MO12	-0,7671	1131,60	0,99999
MD21	-0,7372	1115,73	1,0000
MD11	-0,7403	1116,80	1,0000
MD12	-0,7472	1118,93	0,99997
TM21	-0,7679	1174,54	0,99995
TM11	-0,7519	1157,01	0,99988
TM12	-0,7506	1144,76	0,99989

[a] $\rho = AT + B$

Los valores de densidad de este tipo de mezclas dependen principalmente de la naturaleza de los componentes de la mezcla, la ratio molar de dichos componentes y las interacciones entre ellos. A continuación, se va a llevar a cabo el análisis de esta propiedad en función de las características estructurales de los componentes de las mezclas.

Efecto ratio molar

Teniendo en cuenta la densidad que presentan los compuestos puros a 298,15 K (datos proporcionados por el proveedor Sigma Aldrich), timol, 965 kg·m^{-3}, L-mentol, 890 kg·m^{-3}, ácido octanoico, 910 kg·m^{-3}, y ácido decanoico, 893 kg·m^{-3}, puede observarse que todas las mezclas presentan densidades comprendidas entre los valores de sus componentes puros. Aumentando los valores experimentales al aumentar la fracción molar del componente que presenta una densidad más elevada. De esta manera, al contrario que en MO, las mezclas ricas en el terpeno en TO y TD tuvieron las mayores densidades. Para MD, las mezclas fueron prácticamente indistinguibles. En el caso del sistema TM, los valores fueron intermedios entre los de TO y TD aumentando también con la concentración de timol. En el caso del sistema TM, los valores también aumentaron con la concentración de timol.

Efecto longitud de cadena

Este efecto puede ser evaluado tanto en los sistemas basados en timol y ácidos como en L-Mentol y ácidos. Los resultados de estos sistemas se encuentran representados en las gráficas a) y b) de la Figura 5.17. En ambos casos puede apreciarse como un aumento en la cadena alifática conduce a valores inferiores de densidad. En el caso del sistema que contiene timol las diferencias son mayores. La razón de esta disminución se debe a que, al aumentar la cadena alifática, el empaquetamiento molecular es peor debido principalmente a impedimentos estéricos, conduciendo a valores de densidad menores [42].

Efecto del terpeno

Una comparación de las Figuras 5.17 a) y b) permite analizar el efecto del tipo de terpeno en las mezclas. Así, las mezclas que contienen timol fueron más densas que las similares con L-mentol. Ambos terpenos se diferencian únicamente en la presencia de un anillo aromático en el timol frente al ciclohexano del L-mentol. Este último es una estructura no plana que implica mayores impedimentos estéricos, lo que dificulta su empaquetamiento. Además, las interacciones de tipo $\pi - \pi$ posibles únicamente para el timol inducen una mayor estructuración del fluido. Además, en el caso del sistema TM, los valores de densidad aumentan con la composición de timol, lo cual está de acuerdo con lo anteriormente expuesto.

Efecto DES vs ES

Por último, la comparación del sistema TM frente a las mezclas de terpenos y ácidos va a permitir evaluar las diferencias existentes entre un disolvente eutéctico hidrofóbico (HES) y un disolvente eutéctico profundo hidrofóbico (HDES). El sistema TM cuenta con los compuestos de mayor y menor densidad. Los valores obtenidos fueron intermedios entre los de TO y TD aumentando también con la concentración de timol. Es destacable que las mezclas del sistema TM presenten valores superiores a las del sistema TD, ya que el ácido decanoico presenta un valor de densidad algo superior al de L-mentol. Esto podría ser debido al establecimiento de un gran número de interacciones en el DES frente a los ES, aumentado así su densidad.

El coeficiente de expansión térmico, α_p, cuantifica el aumento de volumen de un sistema al aumentar su temperatura un 1 K. Es una propiedad de suma importancia en aplicaciones de ingeniería. Cuantifica cómo afecta la temperatura y presión a la densidad. Menores valores se relacionan con gran presencia de interacciones. Su cálculo se realiza a partir de los datos de densidad, ρ, en función de la temperatura, T, a una presión dada, p, a través de la siguiente expresión:

$$\alpha_p = -\frac{1}{\rho}\left(\frac{\partial \rho}{\partial T}\right)_p = -\left(\frac{\partial ln\rho}{\partial T}\right)_p \tag{5.3}$$

Los valores obtenidos a 0,1 MPa (Tabla A7 y Figura 5.18) se encuentran en el rango 0,793 a 0,889 kK^{-1} aumentando con la temperatura. Estos valores son algo menores que los que presentan los disolventes orgánicos convencionales, superiores a los que poseen los compuestos iónicos y similares a los líquidos iónicos basados en sales de imidazolio [28,43]. Se observan diferencias muy poco significativas entre los sistemas estudiados. De hecho, la diferencia de valores para los sistemas con ácidos carboxílicos es inferior a la incertidumbre experimental (0,04 kK^{-1}). Este similar comportamiento volumétrico frente a los cambios de temperatura dificulta un análisis completo en términos estructurales; no obstante, es posible identificar alguna tendencia. Se observa que los valores aumentan con la composición en ácido para los sistemas compuestos por terpenos y ácidos grasos, siendo ligeramente mayores para las mezclas con timol; comportamiento ya observado en la bibliografía por Martins et al. [13]. Valores bajos de esta propiedad están relacionados con un buen empaquetamiento por lo que esta tendencia estaría de acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior. Sin embargo, a la hora de comparar el efecto de la longitud de la cadena alifática, la α_p de las mezclas TO y MO son mayores que la de TD y MD. Este comportamiento, contrario a lo expuesto en el apartado anterior, es similar al observado para los ácidos grasos puros [44]. En el sistema TM, los valores de α_p son los más bajos de todos siendo, además, el valor más bajo aquel para la mezcla TM11 que es la composición más cercana a la eutéctica. Todo ello está de acuerdo con el hecho de que esta mezcla tenga las interacciones intermoleculares más fuertes y, por tanto, su estructura cambie menos con la temperatura.

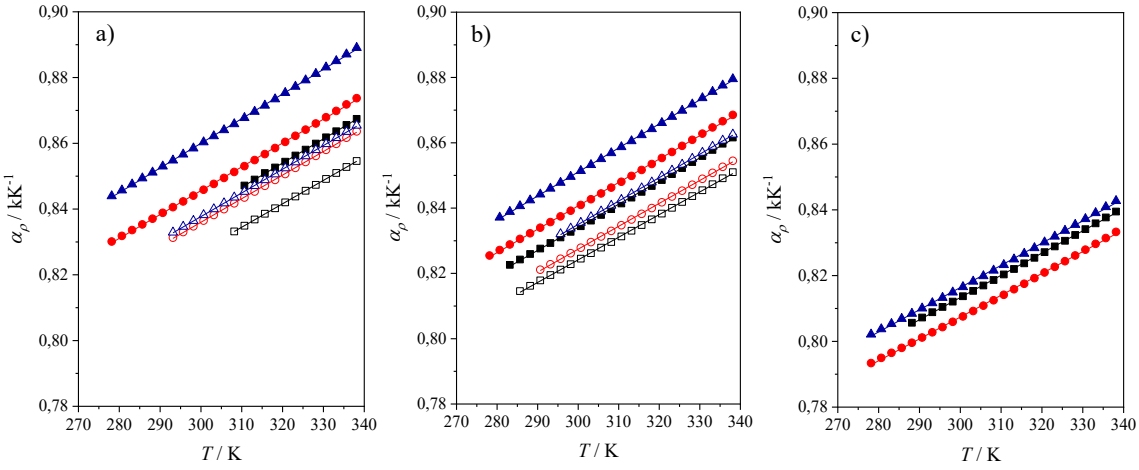


Figura 5.18. Coeficiente de expansión térmico de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Un estudio de la idealidad de las mezclas considerando el comportamiento volumétrico, puede realizarse comparando la densidad experimental con aquella calculada, ρ_{calc}, a partir de la composición, x_i, y la densidad de los compuestos puros, ρ_i:

$$\rho_{calc} = \sum_i x_i \rho_i \tag{5.4}$$

En la Tabla 5.3 se encuentran las densidades, a 298,15 K, bibliográficas de los compuestos puros y las experimentales y calculadas para las mezclas estudiadas. La mayor diferencia entre ambas densidades se corresponde con un comportamiento más alejado de la idealidad. El sistema menos ideal de todos los estudiados es el sistema TM. Las mezclas que contienen ácidos carboxílicos muestran un comportamiento prácticamente ideal, las densidades experimentales son muy parecidas a las calculadas, y se observa que al disminuir la concentración de ácido o aumentar la longitud de su cadena alifática disminuye la idealidad. Todo ello está de acuerdo con las conclusiones derivadas del estudio realizado en el capítulo correspondiente al ESL.

Tabla 5.10. Valores de densidad de compuestos puros, y experimentales y calculadas (ecuación 5.4) de las mezclas estudiadas a T =298,15 K.

Compuesto / Mezcla	ρ / kg·m^{-3}	ρ_{calc} / kg·m^{-3}
Timol	965	-
L-mentol	890	-
Ácido octanoico	910	-
Ácido decanoico	893	-
TO21	-	-
TO11	939,42	938,06
TO12	928,72	928,84
TD21	-	938,76
TD11	929,83	926,54
TD12	918,11	914,86
MO21	899,35	896,31
MO11	901,09	899,60
MO12	902,88	902,97
MD21	895,94	891,07
MD11	896,06	891,57
MD12	896,15	892,07
TM21	945,59	939,34

TM11	932,93	926,76
TM12	921,09	914,35

Con el objetivo de poder disponer de una herramienta termodinámica que permita predecir valores de densidad de estos sistemas a cualquier temperatura y composición, se han comparado los valores experimentales con los obtenidos con la ecuación de estado PC-SAFT (sección 4.2.2). El modelo sobreestimó muy ligeramente la densidad, pero con una desviación promedio inferior en todos los casos al 1%.

5.3.2. Velocidad de propagación del sonido

La velocidad de propagación del sonido, u, es una propiedad muy útil a la hora de evaluar la estructura de un fluido ya que las ondas de sonido viajan más deprisa cuanto más compacto es el material. Además, conocer el valor de u permite, gracias a relaciones termodinámicas sencillas, el cálculo de propiedades cuya determinación experimental es compleja o poco fiable: compresibilidades isentrópica e isotérmica, y capacidades caloríficas.

Los datos de u se encuentran recogidos en la Tabla A8 y en la Figura 5.19. De nuevo, al igual que con la densidad, se observa un descenso lineal de los valores de esa propiedad con la temperatura. Los valores obtenidos para estas mezclas fueron mucho menores que los reportados para DES hidrofílicos [45-49]. Mayores valores de esta propiedad se relacionan con un número elevado de interacciones y mejor empaquetamiento en el seno del fluido.

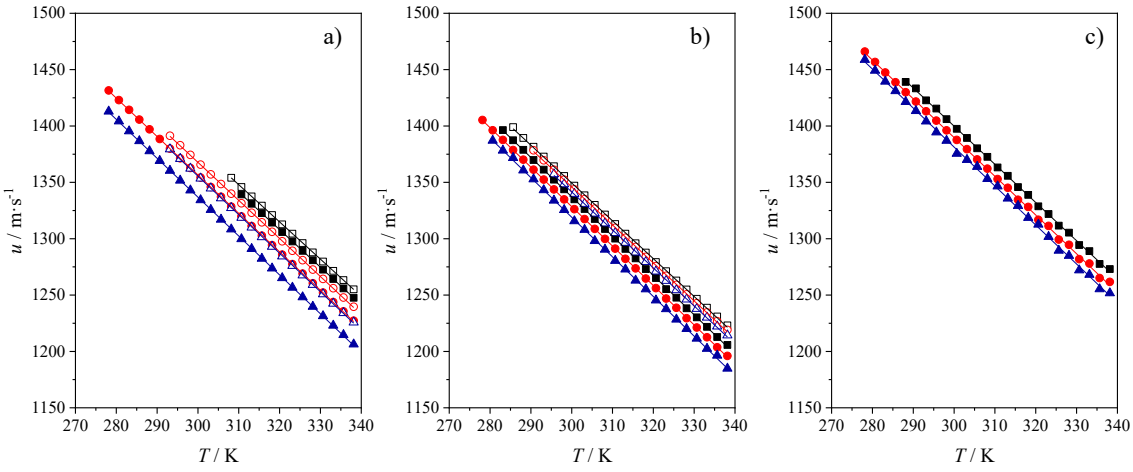


Figura 5.19. Velocidad de propagación del sonido de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Aunque los valores obtenidos para las diferentes mezclas son muy similares entre sí a una misma temperatura, por ej., a 310,65 K los valores oscilaron entre 1280,46 $m \cdot s^{-1}$ para MO12 y 1363,20 $m \cdot s^{-1}$ para TM21, se ha observado que los valores de esta propiedad fueron mayores para las mezclas que contienen timol, especialmente las del sistema TM. A pesar de ello, el análisis de esta propiedad en función de los constituyentes de la mezcla ha permitido la identificación de diferentes tendencias.

Efecto ratio molar

En los sistemas basados en timol, tanto aquellos compuestos por timol y ácidos como los basados en timol y L-mentol, esta propiedad aumenta con el contenido de timol. En el caso de los sistemas compuesto por L-mentol y ácidos, se obtiene un comportamiento diferente al mostrado durante el análisis de la densidad. En este caso, las mezclas del sistema MO y MD, presentan mayores valores de u a medida que aumenta la fracción molar del terpeno, siendo la diferencia más notoria en el caso del sistema MO. Esta tendencia está de acuerdo con el comportamiento mostrado por el coeficiente de expansión térmico.

Efecto longitud de cadena

La velocidad de propagación del sonido es mayor al aumentar la cadena alifática, a diferencia de lo que ocurría en la densidad. Además, también se ha observado, que las diferencias entre ambos ácidos son mayores a composiciones ricas en ácido. Esto pone de manifiesto las mayores interacciones en las mezclas que cuentan con ácido decanoico, debido probablemente al aumento de interacciones de tipo van der Waals. En las mezclas ricas en timol, el peso de las interacciones en las que participan los ácidos es menor, de manera que las diferencias entre el ácido octanoico y decanoico son menos notorias. Este comportamiento, podría tener relación con la mayor presencia de dominios apolares, constituidos principalmente por interacciones hidrofóbicas entre las cadenas de los ácidos entre sí y con los grupos apolares de los terpenos. En el caso de los sistemas MO y MD las diferencias son menores.

Efecto del terpeno

Comparando los diferentes sistemas se ha observado que u es mayor en aquellos sistemas que contienen timol. La estructura plana del anillo aromático y el mayor número de interacciones contribuyen al mejor empaquetamiento frente a las mezclas que contienen L-mentol. Si comparamos las gráficas a) y b) podemos observar que las diferencias entre las distintas composiciones son mayores en los sistemas que contienen timol. Esto podría ser reflejo de lo obtenido a partir de los diagramas de fase SLE, los coeficientes de actividad en el caso de estos

sistemas eran menores a composiciones ricas en timol. Este hecho se relaciona con la mayor presencia de interacciones, que a su vez podría conducir a fluidos con más empaquetados y, por tanto, mayores valores de velocidad de propagación del sonido. En el caso de los sistemas MO y MD, las diferencias entre sus composiciones son menores, al igual que ocurría con los coeficientes de actividad a ambos lados del eutéctico.

Efecto DES vs ES

Las mezclas del sistema TM se encuentran entre los cuatro disolventes que presentan mayores velocidades de propagación del sonido de todos los estudiados. Al tratarse de una propiedad que depende del empaquetamiento molecular, es normal que disolventes que presentan un elevado número de interacciones como estos DES cuenten con mayores valores de esta propiedad. De hecho, se ha comentado al principio de la sección, que los DES hidrofílicos presentan valores mucho mayores que los hidrofóbicos, debido a la mayor extensión de puentes de hidrógeno e interacciones establecidas, lo cual está en la línea de lo expuesto en esta sección.

Los datos de velocidad de propagación del sonido en disolventes eutécticos hidrofóbicos son muy escasos ya que la mayoría de los estudios existentes para esta propiedad se han realizado para DES hidrofílicos. En la bibliografía solo se han encontrado datos de esta propiedad para mezclas compuestas por DL-mentol y ácido octanoico o decanoico [37]. Como se ha visto en el caso de la densidad, los valores fueron comparables a pesar de las diferencias entre el mentol racémico y el enantiómero (L-). Las desviaciones obtenidas fueron $MRD(u) = 0{,}39\%$ para la mezcla MO11 y $MRD(u) = 0{,}10\ \%$ para la mezcla MD11.

De nuevo, se observa un descenso lineal de u al aumentar T (Figura 5.19). El aumento de la movilidad molecular dificulta las interacciones y disminuye, en consecuencia, el empaquetamiento. La Tabla 5.11 recoge los coeficientes de la ecuación de correlación para las mezclas estudiadas, así como el coeficiente de regresión, R^2, obtenido.

Tabla 5.11. Parámetros de la ecuación lineal[a] para el ajuste de la velocidad del sonido junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A / m·s^{-1}·K^{-1}	B / m·s^{-1}	R^2
TO21	-3,3347	2375,19	1,0000
TO11	-3,4109	2379,85	0,99997
TO12	-3,4498	2371,81	0,99995
TD21	-3,3019	2371,49	1,0000
TD11	-3,3771	2380,90	0,99995

TD12	-3,4193	2381,30	0,99992
MO21	-3,4905	2384,34	0,99996
MO11	-3,5009	2378,74	0,99999
MO12	-3,5180	2374,45	0,99977
MD21	-3,3561	2356,26	0,99978
MD11	-3,3698	2356,83	0,99979
MD12	-3,3729	2353,39	0,99972
TM21	-3,3882	2416,35	0,99953
TM11	-3,4379	2421,12	0,99952
TM12	-3,4594	2419,14	0,99914

[a] $u = AT + B$

El efecto de la presión sobre el volumen del sistema se puede cuantificar mediante la compresibilidad. Si se trabaja en condiciones donde no hay intercambio de calor con el medio, se denomina compresibilidad isentrópica (κ_S). Se calcula con la ecuación de Newton-Laplace y precisa de datos de densidad y velocidad del sonido en las mismas condiciones de presión y temperatura. A partir de su valor y usando la constante de Jacobson (K) [50] se puede estimar la distancia libre internuclear (L_f). Las ecuaciones usadas son:

$$\kappa_S = \frac{1}{\rho \cdot u^2} \tag{5.5}$$

$$L_f = K\sqrt{\kappa_S} \tag{5.6}$$

Las Tablas A9 y A10 recogen los valores obtenidos para ambas propiedades y la Figura 5.20 ilustra el comportamiento de κ_S con T. El rango de valores de esta propiedad varía entre 490,96 para TM11 a 278,15 K y 816,74 TPa^{-1} para MO12 a 338,15, K. La dependencia con la temperatura fue similar en todas las mezclas estudiadas, aumentando con T debido, de nuevo, al debilitamiento de las interacciones causadas por la agitación térmica, aumentando el volumen libre y la compresibilidad del sistema. Teniendo en cuenta la ecuación 5.5, es de suponer que los valores más altos de compresibilidad se corresponden con aquellos fluidos poco compactos, con poca organización molecular. Se ha comprobado que las tendencias de κ_S respecto al efecto del terpeno, la longitud de la cadena, y la composición son acordes con las obtenidas para u. En este caso, se observa que κ_S aumenta con la fracción de ácido en las mezclas terpeno:ácidos y con la fracción de L-mentol en el sistema TM. Por otro lado, las mezclas que contienen ácidos presentan mayores valores aquellas formadas por ácido octanoico. Esto puede deberse a un aumento de las interacciones de tipo van der Waals al aumentar la longitud de cadena [44]. Al analizar el efecto del terpeno, se observó que las mezclas basadas en L-mentol presentan mayores valores que sus

homólogas con timol. Por último, el sistema TM presenta los valores más bajos de esta propiedad, lo cual está de acuerdo con la fortaleza de las interacciones en estas mezclas respecto a las otras.

La distancia libre internuclear sigue las mismas tendencias que la compresibilidad isentrópica, valores altos de esta propiedad se relacionan con un empaquetamiento pobre y un mayor volumen libre.

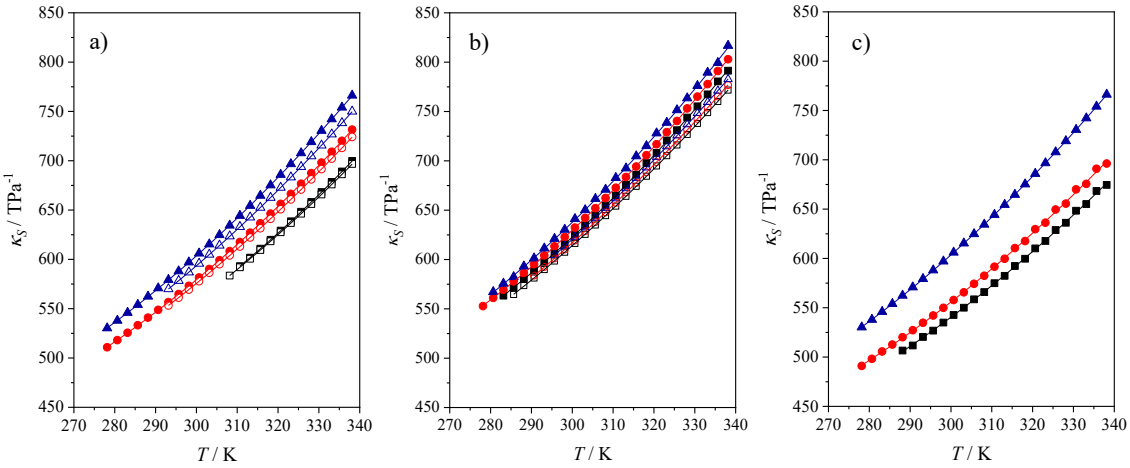


Figura 5.20. Compresibilidad isentrópica de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

La velocidad de propagación del sonido es una propiedad derivada de segundo orden cuyo cálculo necesita del volumen molar (V_m), capacidades caloríficas a presión y a volumen constante (C_p, C_v), y la variación de la presión con el volumen:

$$u = \sqrt{\frac{-V_m^2}{M_w}\frac{C_p}{C_v}\left(\frac{\partial P}{\partial V}\right)_{T,n}} \qquad (5.7)$$

Por ello, es habitual que su estimación con ecuaciones de estado no represente adecuadamente su valor. Para los sistemas incluidos en la Tesis, las desviaciones promedio obtenidas mediante PC-SAFT oscilaron entre 4,1%, para las mezclas del sistema TO y 15% para las del sistema TM. El resto de las mezclas presentaron desviaciones comprendidas en ese rango.

5.3.3. Índice de refracción

El índice de refracción, n_D, se define como el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad de la luz en el material. Es una propiedad que destaca por su facilidad de medida y precisión en los resultados. Se suele usar, junto a la densidad, como criterio de pureza

de un compuesto. Además, es muy útil en correlaciones teóricas y empíricas con otras propiedades [51].

Los valores de esta propiedad aumentan con el empaquetamiento eficiente del fluido, es decir, a medida que disminuye el volumen libre, ya que la luz encuentra un mayor impedimento para viajar. Los valores medidos se encuentran en el rango de 1,4980 a 1,42239 (Tabla A11 y Figura 5.21). El primero de ellos pertenece a la mezcla TM11 a 278,15 K, mientras que el segundo corresponde a la mezcla MO12 a la temperatura de 338,15 K. La secuencia de valores encontrada ha sido:

TM21>TM11>TO21>TD21>TM12>TO11>TD11>TD12>TO12>MD21>MO21>
MD11>MO11>MD12>MO12

A continuación, se va a llevar a cabo un análisis detallado de cómo afectan las diferentes características estructurales de los constituyentes de las mezclas a esta propiedad:

Efecto ratio molar

Los valores de n_D muestran que un aumento en la composición del terpeno compacta el sistema. En el caso del sistema TM, los valores de esta propiedad aumentan con la fracción de timol. De nuevo, la explicación reside en el mejor empaquetamiento de estas mezclas. La diferencia con la composición es mucho más evidente en sistemas que contienen timol, tanto timol:ácidos como TM. El empaquetamiento de las mezclas de los sistemas timol:ácidos se ve más afectado por el contenido de ácido debido a la disminución de las interacciones entre moléculas de timol. En el caso del L-ment:ácidos, los empaquetamientos son similares para todas las composiciones.

Efecto longitud de cadena

En el caso de las mezclas con L-mentol los valores aumentan con la longitud de cadena, siendo la diferencia más notoria al aumentar la fracción de ácido. A media que las interacciones intermoleculares en las que participan los ácidos toman mayor protagonismo (composiciones ricas en ácido) las diferencias entre las mezclas con ácido decanoico y octanoico son mayores. Esto significa que el aumento de la cadena alifática produce un aumento de las interacciones en las regiones apolares lo cual provoca probablemente un empaquetamiento más eficiente. Este comportamiento puede llamar la atención, ya que sería lógico pensar que el aumento en la cadena alifática provocase impedimentos estéricos que dificultasen el empaquetamiento y aumentaran el volumen libre, no obstante, el aumento de interacciones en regiones apolares compensa con creces

este efecto, siendo el principal motivo de los valores obtenidos de esta propiedad, al igual que ocurría con la velocidad de propagación del sonido. Este comportamiento se ha observado también líquidos iónicos [52,53] y en ácidos orgánicos puros [54]

Los sistemas TO y TD presentan diferencias menores. Además, en la región rica en timol, los valores de n_D son mayores cuando se mezcla con ácido octanoico mientras que en regiones ricas en ácido, al igual que en las mezclas con L-mentol, ocurre lo contrario. Un aumento de la cadena alifática dificulta el empaquetamiento por impedimento estérico, pero también incrementa las interacciones entre las regiones apolares. Contrariamente al resto, el primer efecto prevalece sobre el segundo en TO21 y TO11. En la composición rica en ácido, el sistema que presenta mayores valores es el compuesto por ácido decanoico. En esta composición las interacciones ácido-acido son predominantes, y al igual que en el caso del L-mentol demuestra que las interacciones decanoico–decanoico se ven favorecidas respecto a las octanoico-octanoico o al menos estas interacciones conducen a estructuras más empaquetadas, posiblemente por aumento de las regiones apolares.

Efecto del terpeno

El efecto del terpeno supone lo mismo que lo observado en anteriores propiedades, las mezclas compuestas por timol presentan un empaquetamiento más eficiente que aquellas compuestas por L-mentol, conduciendo a valores superiores para el índice de refracción. Su comportamiento con los ácidos, como se ha comentado anteriormente, también es diferente. El sistema MD siempre muestra valores superiores con respecto MO cuando se comparan mezclas de misma composición molar. Esto pone de manifiesto la capacidad para interaccionar de ambos terpenos con los ácidos. Parece que el L-mentol tiende a interaccionar más con los ácidos que el timol, que tiende a dar interacciones consigo mismo en fracciones ricas en timol. Por otro lado, los ácidos con timol se ven menos influenciados por la longitud de la cadena que en mezclas que contienen L-mentol.

Efecto DES vs ES

El sistema TM de nuevo presenta los valores más elevados para esta propiedad, siendo las mezclas TM21 y TM11 aquellas con mayores índices de refracción. Las mayores interacciones en estas mezclas originan los agregados más voluminosos, teniendo en cuenta que el índice de refracción se relaciona con el grado de interacciones y empaquetamiento que exhiben las muestras, tienen sentido los resultados obtenidos.

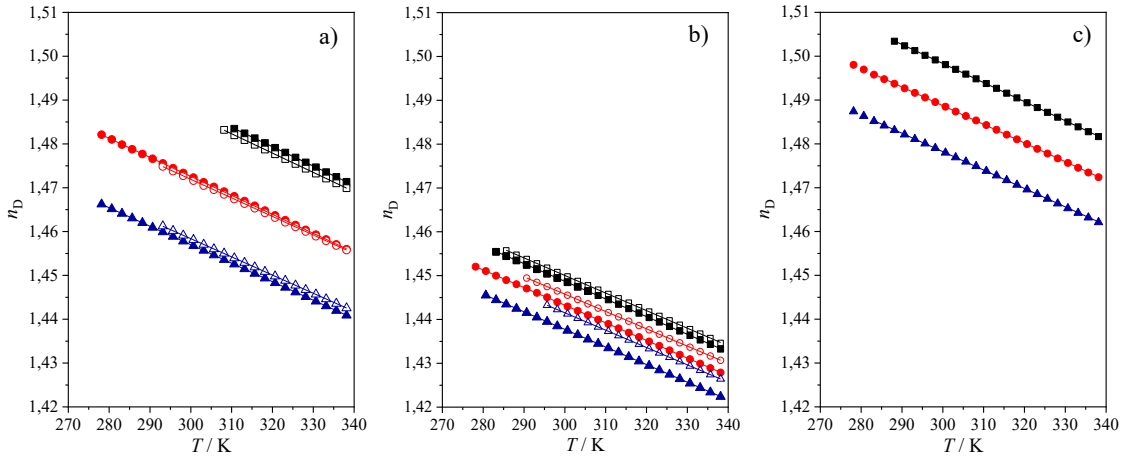


Figura 5.21. Índice de refracción de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

La determinación del índice de refracción es poco habitual en disolventes eutécticos a pesar de la gran información que proporciona como se ha podido ver. Tras una búsqueda exhaustiva se han encontrado valores de las mezclas TM11 [55] en el rango de temperaturas 293,15 a 323,15 con intervalos de 5 grados, MO11 y MD11 [37] en el rango de temperaturas de 293,15 a 343,15 con intervalos de 5 grados, siendo DL-mentol el utilizado y, por último, el sistema MD en las tres composiciones estudiadas en esta Tesis a 298,15 K, utilizando también DL-mentol [56]. Para la mezcla TM11 se ha obtenido una desviación de 0,08 %, para las mezclas equimolares de MO y MD, unas desviaciones de 0,01 % en ambos casos y para las mezclas del sistema MD, para aquella de composición (2:1), 0,01 %, para la de composición (1:1), 0,00 % y por último para la de composición (1:2), 0,02 %.

También se ha comparado los valores de índice de refracción que presentan estas mezclas con aquellos encontrados para los disolventes tradicionales. Se ha encontrado que los índices de refracción a 298,15 K son 1,44293 para el cloroformo, 1,42115 para el diclorometano, 1,35596 para la acetona, 1,3752 para el 2-propanol, 1,49792 para el benceno y 1,49413 para el tolueno [31]. Puede apreciarse como la mayoría de las mezclas presentan valores superiores a los del diclorometano acetona y propanol, siendo muy similares a los del cloroformo. Por el contrario, los valores con los que cuentan el benceno y el tolueno son superiores, posiblemente debido a las interacciones $\pi - \pi$.

Por otro lado, esta propiedad es proporcional al volumen ocupado depende de las interacciones y de los impedimentos estéricos. Las primeras son debilitadas con un aumento de

la temperatura, por lo que la pendiente de la correlación lineal observada de n_D con T es negativa. La Tabla 5.12 recoge los coeficientes para cada mezcla.

Tabla 5.12. Parámetros de la ecuación lineal[a] para el ajuste del índice de refracción junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A / K^{-1}	B	R^2
TO21	-4,42·10^{-4}	1,62068	0,99997
TO11	-4,33·10^{-4}	1,60264	0,99997
TO12	-4,22·10^{-4}	1,58359	1,0000
TD21	-4,40·10^{-4}	1,61882	0,99994
TD11	-4,23·10^{-4}	1,59887	0,99997
TD12	-4,15·10^{-4}	1,58285	0,99999
MO21	-4,03·10^{-4}	1,56958	0,99996
MO11	-4,02·10^{-4}	1,56385	0,99998
MO12	-4,01·10^{-4}	1,55818	0,99999
MD21	-4,01·10^{-4}	1,57030	0,99997
MD11	-3,95·10^{-4}	1,56436	0,99999
MD12	-3,96·10^{-4}	1,56029	1,0000
TM21	-4,35·10^{-4}	1,62886	0,99996
TM11	-4,26·10^{-4}	1,61647	0,99994
TM12	-4,20·10^{-4}	1,60422	0,99992

[a] $n_D = AT + B$

La refracción molar (R_m) es una propiedad indicativa de la capacidad que tiene una molécula de distorsionar su distribución de cargas al estar sometida a un campo eléctrico. Es decir, es función de la polarizabilidad molecular (α):

$$R_m = \frac{\alpha N_{Av}}{3\varepsilon_0} \tag{5.8}$$

Donde N_{Av} y ε_0 son el número de Avogadro y la permitividad en el vacío. Si tenemos en cuenta que, en el modelo molecular de esferas rígidas de radio a, la polarizabilidad es:

$$\alpha = 4\pi\varepsilon_0 a^3 \tag{5.9}$$

R_m se puede definir como el volumen ocupado por un mol de moléculas. La ecuación de Lorentz-Lorentz permite calcular su valor a partir de datos de n_D y ρ en las mismas condiciones de presión y temperatura:

$$R_m = V_m \frac{(n_D^2 - 1)}{(n_D^2 + 2)} \tag{5.10}$$

Cuando la determinación de n_D se lleva a cabo con una radiación de frecuencia óptica alejada de una banda de absorción (línea D del sodio), α se sustituye por la polarizabilidad electrónica media, α_e. Esto convierte a R_m una medida del grado de deformación de los orbitales moleculares al aplicarse un campo eléctrico. A partir de la definición de R_m, se puede estimar el volumen libre del sistema (f_m) como la diferencia entre el volumen y la refracción molares. El cociente entre el volumen libre y la refracción molar conduce al volumen libre reducido, $f_{m,red}$, que proporciona información de la proporción existente entre volumen libre y volumen ocupado.

Los valores de R_m, f_m y $f_{m,red}$ se recogen en las Tablas A12, A13 y A14 y la Figura 5.22 ilustra la relación de R_m con T. La evolución con la temperatura es la esperada ya que al aumentar la agitación térmica se obtienen valores algo mayores. El volumen libre reducido también aumenta ligeramente con la temperatura, lo cual significa que el volumen libre aumenta en mayor grado que el volumen ocupado y por tanto es el responsable del aumento del volumen molar de estos disolventes. Valores más bajos de volumen libre reducido se van a relacionar con estructuras más empaquetadas, ya que el volumen libre está asociado con estructuras compresibles con una deficiente organización estructural.

Se ha llevado a cabo un breve análisis de los efectos estructurales en estas propiedades. En cuanto al ratio molar no parece observarse una tendencia clara en el caso de la refracción molar, en los sistemas TO y MO los valores de refracción molar aumentan con la fracción molar de terpeno, mientras que en los sistemas TD y MD, aumentan con la fracción molar de ácido. En el sistema TM, los valores aumentan con el contenido en L-mentol. En el caso del volumen libre reducido, las mezclas de los sistemas terpeno:ácido presentaron valores más elevados al aumentar la fracción de ácido en todos los casos. Un aumento de la fracción de terpeno conduce a estructuras más empaquetadas. En el caso del sistema TM, los valores de volumen libre y volumen libre reducido aumentan con la fracción molar de L-Mentol, lo cual está de acuerdo con los razonamientos expuestos en las propiedades anteriores. Como era de esperar, la refracción molar aumentar con la longitud de cadena alquílica en todas las mezclas terpeno:ácidos. Sin embargo, el volumen libre reducido presenta un comportamiento distinto dependiendo del terpeno. En el caso del timol, el volumen libre reducido es menor en las mezclas con ácido octanoico con respecto al decanoico a composiciones ricas en timol. Para la composición rica en ácido, el volumen libre reducido es menor en el caso del sistema TD, este comportamiento es similar al observado para el índice de refracción. En el caso del L-Mentol, el volumen libre reducido disminuye ligeramente con el ácido decanoico. Este comportamiento ya se había evidenciado en

propiedades anteriores, aludiendo a las mayores interacciones y mejor empaquetamiento en el sistema MD con respecto a MO. Los valores de refracción molar son superiores en las mezclas que contienen L-mentol respecto a timol, debido principalmente a la estructura empaquetada que presenta el timol.

De acuerdo con los resultados anteriores, podemos concluir que el sistema binario formado por los terpenos muestra el menor porcentaje de volumen libre seguido de las mezclas de ácidos y timol y, por último, de las mezclas ácidas con L-mentol. Los valores para cada tipo de mezclas estuvieron dentro de los siguientes intervalos: 71,4(±1,0) %, 72,5(±1,1) %, 73,7(±0,9) %. Por tanto, se puede apreciar que las mezclas compuestas por timol y L-mentol presentan empaquetamientos muy eficientes debido a las fuertes interacciones establecidas entre estos compuestos. El timol, mediante interacciones de tipo $\pi - \pi$, también favorece el empaquetamiento y la organización molecular, ya que las mezclas con ácidos ricas en este terpeno presentan un volumen libre reducido también pequeño. Podemos concluir, que los DES presentan estructuras más empaquetadas respecto a los ES debido al alto grado de interacciones.

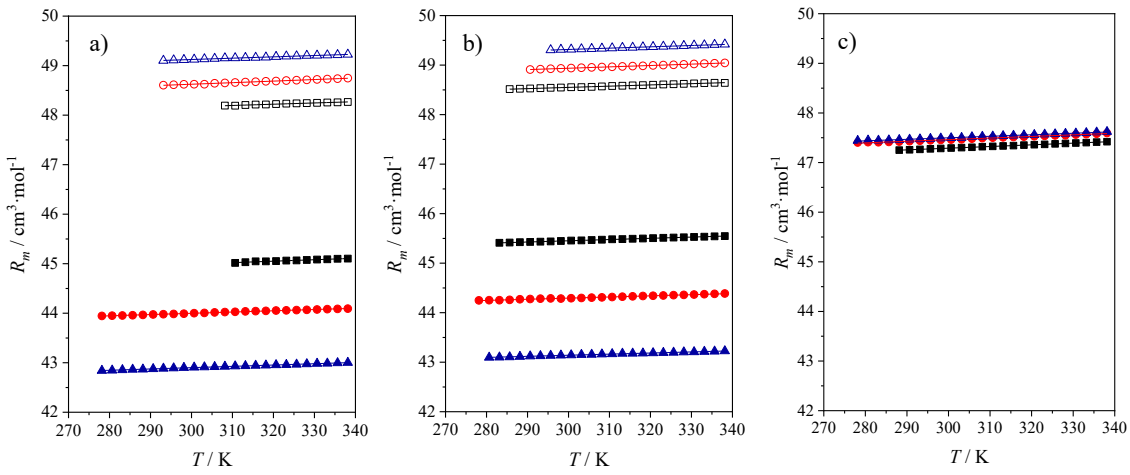


Figura 5.22. Refracción molar de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

5.3.4. Permitividad estática

La permitividad estática, ε, permite estimar la polaridad de un fluido y, por tanto, está íntimamente relacionada con la capacidad de éste para actuar como disolvente. Depende del momento dipolar permanente de la molécula y de las interacciones presentes en el seno del líquido [57]. Valores más grandes de ε se relacionan con mayor polaridad.

Los valores medidos de permitividad estática relativa (ε_r) (Tabla A15 y Figura 5.23) oscilaron entre 6,194 y 2,981, siendo el valor más alto correspondiente a la mezcla TM12 a 278,15 K y el más bajo a la mezcla MD12 a 338,15 K. La secuencia encontrada es la siguiente:

TM12>TM11>TM21>TO21≈MO21>TD21>TO11≈MO11 > MD21 > TD11>
MD11≈TO12>TD12≈MO12>MD12

Se observa que ε_r disminuyó al aumentar la concentración de timol en el sistema TM, mientras que aumentó con la de terpeno en los sistemas que incluyen los ácidos carboxílicos. En estos, el incremento de la cadena alifática disminuyó la permitividad y la sustitución del terpeno apenas afectó a su valor. En relación con la temperatura, esta propiedad también disminuye al incrementarla, pero en este caso la ecuación de ajuste fue polinómica y los coeficientes se encuentran en la Tabla 5.13.

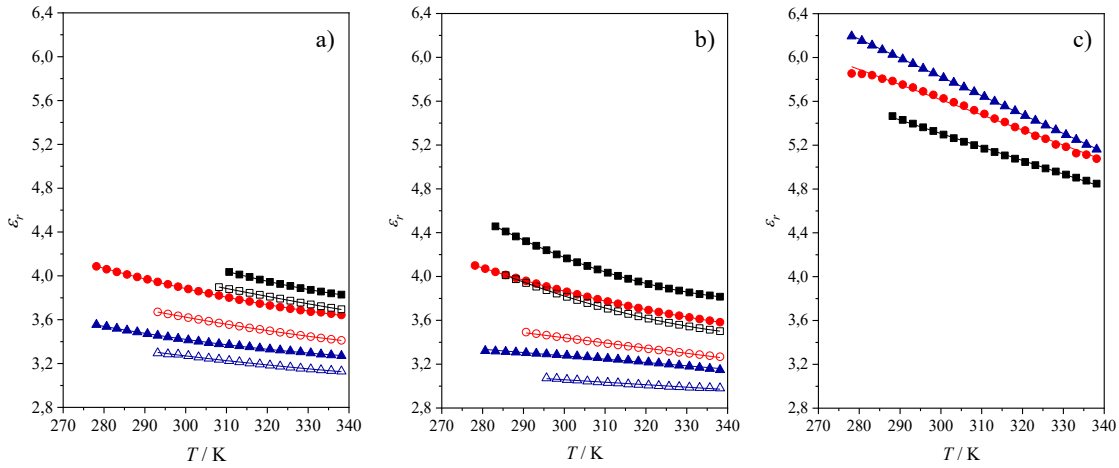


Figura 5.23. Permitividad estática de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

En la literatura no se han encontrado valores de esta propiedad en los sistemas estudiados.

Tabla 5.13. Parámetros de la ecuación[a] para el ajuste de la permitividad estática junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados. Para las mezclas del sistema TM se ha utilizado un ajuste lineal[b].

Mezcla	A	B / K^{-1}	C / K^{-2}	R^2
TO21	15,25	-0,062	$8{,}43\cdot10^{-5}$	0,99999
TO11	11,13	-0,040	$5{,}28\cdot10^{-5}$	0,99999
TO12	7,40	-0,021	$2{,}75\cdot10^{-5}$	0,99997
TD21	8,09	-0,020	$2{,}00\cdot10^{-5}$	0,99959

TD11	8,27	-0,024	$2{,}93\cdot10^{-5}$	0,99997
TD12	6,23	-0,015	$1{,}80\cdot10^{-5}$	0,99740
MO21	20,70	-0,096	$1{,}36\cdot10^{-4}$	1,0000
MO11	11,59	-0,042	$5{,}42\cdot10^{-5}$	1,0000
MO12	1,87	0,012	$-2{,}43\cdot10^{-5}$	1,0000
MD21	15,56	-0,066	$9{,}09\cdot10^{-5}$	1,0000
MD11	6,91	-0,018	$2{,}08\cdot10^{-5}$	1,0000
MD12	6,27	-0,018	$2{,}53\cdot10^{-5}$	0,99817
TM21	9,01	-0,012	-	1,0000
TM11	9,76	-0,014	-	0,99999
TM12	10,99	-0,017	-	0,99999

$^{a}\varepsilon_r = A + BT + CT^2$; $^{b}\varepsilon_r = AT + B$

Una medida de la orientación relativa de los dipolos con respecto a sus vecinos la proporciona el factor de correlación de Kirkwood (g_K), parámetro que complementa la información acerca de las interacciones de corto alcance presentes en las mezclas. Su cálculo se lleva a cabo mediante la siguiente ecuación [58]:

$$g_K = \frac{9k_B T V_m \varepsilon_0 (\varepsilon - n_D^2)(2\varepsilon + n_D^2)}{N_A \mu^2 \varepsilon\, (n_D^2 + 2)^2} \qquad (5.11)$$

Donde k_B es la constante de Boltzman, T es la temperatura en Kelvin, N_{Av} es el número de Avogadro, ε_0 es la permitividad en el vacío, y n_D, V_m y μ son el índice de refracción, el volumen molar y el momento dipolar del sistema a una temperatura T. Este último se puede estimar a partir de los valores para los componentes puros encontrados en bibliografía y que se encuentran recogidos en la Tabla 5.14

Tabla 5.14. Momento dipolar de los compuestos puros

Compuesto	μ / D
Timol	1,54 [59]
L-mentol	1,57 [60]
Ácido octanoico	1,15 [60]

El factor g indica la orientación relativa de los dipolos vecinos. Líquidos con una disposición preferencial paralela poseerán valores g >1. Por el contrario, aquellos fluidos con valores de este parámetro inferiores a la unidad contarán con una disposición antiparalela. El momento dipolar de las mezclas se ha estimado según $\mu^2 = (x_1\mu_1^2 + x_2\mu_2^2)$ a partir de los datos

de los compuestos puros que se encuentran recogidos en la Tabla 5.14. En el caso del sistema TO los valores de g se encontraron entre 0,90 y 1,32. Para composiciones bajas en timol, la orientación fue antiparalela como en los ácidos carboxílicos puros [61]. Por el contrario, para $x_T \geq 0{,}5$ la disposición fue paralela. Para el sistema MO, los valores se encontraron en el rango entre 0,81 y 1,26. Para la mezcla de menor composición en L-mentol la disposición fue antiparalela, mientras que la disposición cambiaba a paralela a media que aumentó la concentración de L-mentol. Para los sistemas con ácido decanoico no se ha podido calcular puesto que no se encontraron datos de su momento dipolar. En el caso del sistema TM, los valores se encontraron en el rango 1,33 a 1,69, y aumentaron con la composición en timol, lo cual indica una orientación paralela entre dipolos para todas las composiciones.

La polarización puede ser también discutida en términos de $g\mu^2$, conocido como parámetro de orientación dipolar Se ha encontrado para estos sistemas que un aumento en la longitud del ácido apenas afecta al comportamiento dipolar de las mezclas TO y TD. Para composiciones $x_T > 0{,}66$ la orientación de los dipolos fue similar a la del timol puro [62], lo cual demuestra la naturaleza no aditiva del factor $g\mu^2$. En el caso de los sistemas MO y MD, las mezclas con ácido octanoico fueron más polares, aumentando con el contenido de L-mentol. Se ha observado un comportamiento diferente de ε y $g\mu^2$ con la temperatura. La permitividad estática disminuye con la temperatura siguiendo una ecuación de segundo grado, sin embargo, el parámetro de orientación dipolar aumenta ligeramente con T en todas las mezclas. Este comportamiento fue observado para otros líquidos [62], se achacó a la desestabilización de agregados cíclicos por agitación térmica. Por tanto, el número de agregados en forma de cadena lineal que cuentan con un dipolo efectivo mayor aumenta.

5.3.5. Capacidad calorífica isóbara

La capacidad calorífica a presión constante, $C_{p,m}$, representa la cantidad de energía que un mol de compuesto necesita para elevar un grado su temperatura en condiciones isóbaras. Desde un punto de vista teórico, se utiliza en el cálculo de distintas funciones termodinámicas básicas. Conocer su valor es muy útil en procesos donde hay implicados cambios de fase, ya que los valores de esta propiedad cambian en función del estado de la materia. Desde un punto de vista práctico, es una propiedad relevante en procesos de diseño de intercambiadores de calor y reactores químicos. Por ejemplo, las capacidades caloríficas son de suma importancia a la hora de diseñar reactores químicos de fase líquida en los que es necesario un aporte de energía para calentar los reactivos hasta la temperatura de reacción y en reactores químicos donde es necesario calentar reactivos. En el caso de los disolventes eutécticos, existen pocos datos experimentales, así como pocos modelos que utilicen estos datos. La mayoría de los estudios encontrados hacen

referencia a capacidades caloríficas de DES basados en cloruro de colina [62]. Se han encontrado también, distintos artículos que estudian los disolventes eutécticos como potenciales PCM (*Phase Change Materials)*, debido a su capacidad para almacenar energía térmica [63,64].

La Tablas A16 y la Figura 5.24 recogen los valores determinados experimentalmente. A primera vista, puede apreciarse que los valores son muy similares para todas las mezclas estudiadas. A partir de la temperatura 310,65 K, temperatura a la cual todas las mezclas se encuentran en estado líquido, la diferencia entre el valor más alto y bajo fue de tan solo 70 J de media. Las diferencias observadas en las pendientes de las distintas series de valores para cada mezcla dificultan la obtención de una secuencia de ordenamiento como se ha hecho en los casos anteriores. Esto también dificulta la obtención de tendencias en función de las diferencias estructurales de las distintas mezclas. No obstante, las tendencias más claras están relacionadas con la masa molar de las mezclas (M_w) y la temperatura. Un incremento de cualquiera de ellas hace aumentar el valor de $C_{p,m}$ ya que la energía se almacena en los modos normales de vibración, rotación y traslación. Al aumentar el número de átomos de un compuesto, aumenta el número de modos en que se pueda almacenar la energía y, en consecuencia, aumenta $C_{p,m}$. Esto podría explicar la única tendencia observada, las mezclas con ácido decanoico para un mismo terpeno, presentan mayores valores que las correspondientes mezclas con ácido octanoico. Un aumento en la longitud de cadena alifática supone un aumento en el número de átomos que permiten almacenar mayor energía. Si comparamos las mezclas compuestas por L-mentol frente a las compuestas por timol, parece que, en la mayoría de los casos, las mezclas compuestas por L-mentol presentan mayores valores. Los coeficientes de la correlación lineal de esta propiedad con la temperatura se encuentran en la Tabla 5.15.

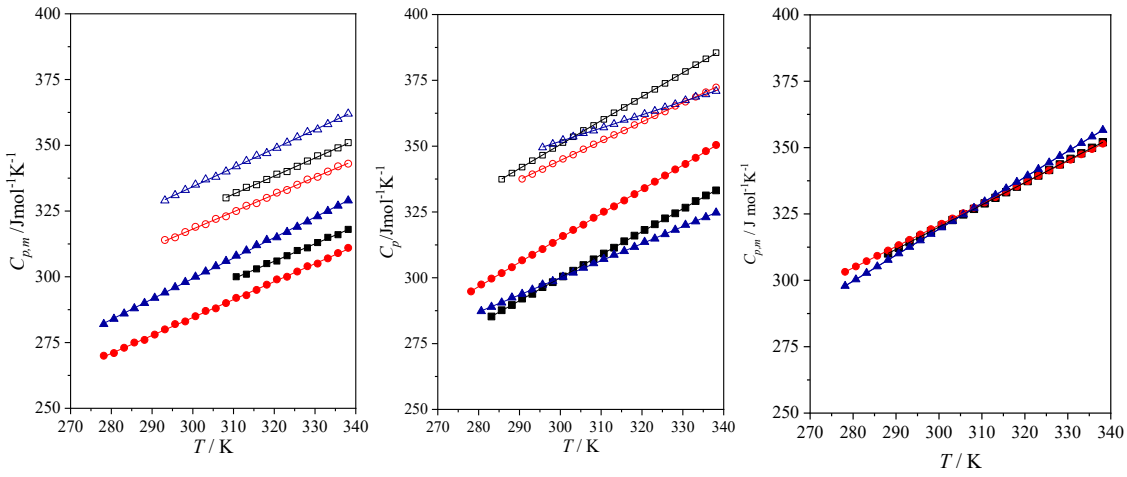


Figura 5.24. Capacidad calorífica de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Tabla 5.15. Parámetros de la ecuación lineal[a] para el ajuste de la capacidad calorífica junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A / J·K^{-2}·mol^{-1}	B/ J·K^{-1}·mol^{-1}	R^2
TO21	0,66294	93,777	0,99777
TO11	0,68277	79,685	0,99943
TO12	0,77908	65,608	0,99962
TD21	0,68791	11,425	0,99826
TD11	0,65684	12,088	0,99895
TD12	0,72281	118,163	0,99925
MO21	0,87282	38,189	0,99992
MO11	0,92277	38,266	0,99993
MO12	0,64955	105,125	0,99984
MD21	0,91012	77,556	0,99991
MD11	0,73071	125,358	0,99981
MD12	0,50287	200,975	0,99952
TM21	0,83800	68,660	1,0000
TM11	0,80409	79,544	1,0000
TM12	0,97851	25,718	1,0000

[a] $\varepsilon = AT + B$

En bibliografía existen diferentes correlaciones $C_{p,m} - M_w$, en este trabajo se ha aplicado la publicada por Taherzadeh et al. [62] para disolventes eutécticos descrita en la sección 4.1.3 de esta Tesis. Los parámetros necesarios para la estimación de la capacidad calorífica isóbara de cada una de las muestras se encuentran recogidos en la Tabla A17. Dichos parámetros han sido obtenidos a partir de los expuestos en la Tabla 4.1. Los valores de las $C_{p,m}$ estimadas para cada temperatura y mezcla se encuentran recogidos en la Tabla A18 junto con las desviaciones obtenidas en forma de *MRD* ($C_{p,m}$). Las desviaciones medias relativas fueron mayores para las mezclas con ácido decanoico tanto con timol como con L-mentol. La mayoría de las mezclas, salvo las del sistema MD, han presentado desviaciones inferiores al 10%, las cuales muy son aceptables si se tiene en cuenta que la desviación obtenida por los autores en el desarrollo del modelo fue de 4,7 %. Los modelos termodinámicos permiten la estimación de esta propiedad, aunque se han observado grandes diferencias con las determinaciones experimentales. En el caso de la EoS PC-SAFT, el modelo subestimó los valores especialmente a mayores temperaturas. Los sistemas ácidos fueron los peor modelados, con desviaciones de hasta un 30% para la mezcla TO12, mientras que para TM la desviación promedio fue del 5,64%.

5.3.6. Tensión superficial

La tensión superficial, γ, es una propiedad que caracteriza las interacciones en la interfase líquido-aire. En esta región, las moléculas experimentan menos interacciones que aquellas que se encuentran en el seno del líquido al estar rodeadas por un menor número de moléculas. Además, la baja volatilidad de estas mezclas hace que su concentración en fase vapor sea despreciable [65], por lo que no se tienen en cuenta las posibles interacciones con moléculas que se encuentren en fase vapor. En consecuencia, se obtiene una fuerza resultante hacia el seno del fluido y perpendicular a la superficie. Las moléculas que se encuentran en la superficie presentan una energía superior ya que las interacciones del líquido disminuyen la energía interna del sistema, de manera que el sistema va a tender a minimizar el área superficial y aumentarla supondrá realizar un trabajo. Así, se define γ como el trabajo necesario para aumentar el área interfacial de un líquido. Esta propiedad proporciona información estructural tanto del seno del sistema como de la superficie, lo cual la diferencia del resto de las propiedades, haciéndola muy interesante desde un punto de vista teórico. Muchos procesos industriales requieren valores precisos de γ para el diseño de equipos de trabajo, además esta propiedad es clave en el desarrollo de pinturas, emulsiones y detergentes [66]. Por ejemplo, se ha reportado el uso de DES para reducir la tensión superficial de la fase acuosa y actuar como tensioactivos [67]. Por otro lado, las propiedades interfaciales son esenciales para comprender procesos de transferencia de masa como la emulsificación, así como procesos de adsorción, separación industrial, desarrollo de reacciones heterogéneas, etc. [66,68]. Un valor alto de esta propiedad puede ser un inconveniente ya que dificulta la transferencia de masa a través de la superficie. La elección de una mezcla con valor óptimo de γ necesita de una amplia base de datos, que en la actualidad no está disponible. La información disponible en bibliografía todavía es escasa, y se encuentra centrada en disolventes eutécticos hidrofílicos. Hasta la fecha existen estudios que reportan datos de esta propiedad principalmente para DES compuestos por cloruro de colina [69-74].

Los valores encontrados para los sistemas estudiados (Tabla A19 y Figura 5.25) son muy similares entre sí. Para una misma temperatura la diferencia entre la mezcla que posee mayor valor de esta propiedad y la que menos es de aproximadamente solo 2,2 $mN \cdot m^{-1}$. Los valores obtenidos se encuentran dentro del rango de 25,21 a 31,17 $mN \cdot m^{-1}$. El valor más elevado corresponde a la mezcla TM11 a una temperatura de 278,15 K, mientras que el más bajo corresponde a la mezcla MO12 a 338,15 K. Los valores obtenidos son inferiores a los reportados para DES hidrofílicos, en los que la mayoría presentan valores que varían entre 35 y 75 $mN \cdot m^{-1}$ [75]. Esto se debe a que la extensión e intensidad de los puentes de hidrógeno, y, por tanto, las interacciones, son mayores en los DES hidrofílicos con respecto a los hidrofóbicos. La secuencia de las mezclas en función de los valores que presentan es:

TD21>TO21>TM21>TD11>TD12>TO11≈TM11>TM12≈TO12>MD12>
MD11>MD21>MO21≈MO11≈MO12

A continuación, se van a analizar los principales efectos que afectan a los valores de esta propiedad.

Efecto ratio molar

En las mezclas de los sistemas TO y TD se observa un aumento de los valores de esta propiedad con el contenido en timol. Una tensión superficial mayor es consecuencia de interacciones más fuertes y una mejor estructuración del líquido. En el caso de las mezclas del sistema MO, no se observa ninguna variación con la fracción molar de alguno de sus componentes. Sin embargo, en el sistema MD los valores aumenta con el contenido en ácido, lo cual podría ser indicativo de que las interacciones aumentan con el contenido en ácido decanoico. En el caso del sistema TM los valores también aumentan con el contenido de timol.

Efecto del ácido graso

Se ha observado que, en las mezclas ácidas, tanto aquellas compuestas por timol como las basadas en L-mentol, los valores de γ aumentan con un incremento en la longitud de la cadena hace aumentar el valor de γ. Parece ser que el aumento de las interacciones hidrofóbicas tiene más impacto que el efecto en la disminución del empaquetamiento.

Efecto del terpeno

Todas las mezclas compuestas por timol y ácidos presentan valores superiores a sus mezclas homólogas con L-mentol. Zamora et al. [76], reportaron el mismo comportamiento para mezclas compuestas por carvona y timol o L-mentol y cineol y timol o L-mentol. Observaron que observa las mezclas compuestas por timol conducen a valores superiores de tensión superficial mientras que el L-mentol los reduce. Esto podría deberse a que los sistemas compuestos por timol tengan energías cohesivas más grandes que los del L-mentol debido a la presencia de interacciones de tipo $\pi - \pi$ y un carácter más fuerte como HBD.

Efecto DES vs ES

Los valores de las mezclas del sistema TM son muy similares a los obtenidos por las mezclas timol:ácidos y superiores a las mezclas L-mentol:ácidos. Al tratarse de una propiedad tan dependiente de las interacciones en el seno del fluido era de esperar una mayor diferencia

entre estas mezclas y las basadas en terpenos y ácidos, debido al carácter "*deep*" que presentan. Esto pone de manifiesto que la estructuración en la superficie es muy similar para todas ellas.

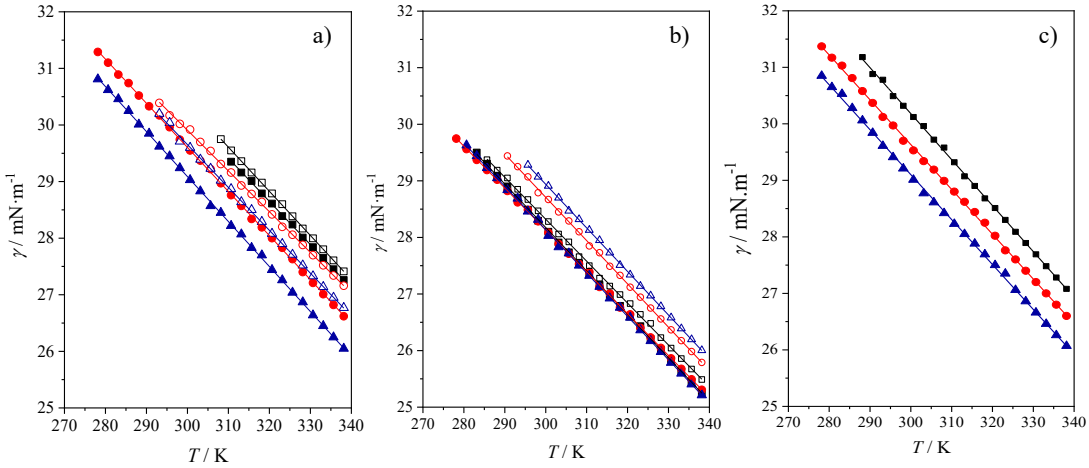


Figura 5.25. Tensión superficial de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Varios autores [32,36,77] han publicado datos de tensión superficial para algunas de las mezclas estudiadas en este trabajo. Las desviaciones respecto a los incluidos en este trabajo se encuentran en la Tabla 5.16. Sólo los datos de Nunes et al. [36] presentan desviaciones altas. Estos autores usaron mentol racémico, pero para indicar que esta sea la causa, se necesitaría un estudio más profundo.

Tabla 5.16. Comparación entre la tensión superficial determinada en este trabajo con la encontrada en la bibliografía. Número de puntos comparados (N_p), rango de temperatura (T_{rango}), y desviación media relativa ($MRD(\gamma)^a$).

Mezclas	N_p	T_{rango}/ K	$MRD(\gamma)$/%	Referencia
TO11	1	298,15	2,18	Zeng et al. [32]
TD12	1	298,15	4,30	Zeng et al. [33]
MO21	8	298,15-333,15	26,3	Nunes et al. [36]^b
MO11	1	298,15	0,89	Zeng et al. [32]
	8	298,15-333,15	14,4	Nunes et al. [36]^b
MO12	8	298,15-333,15	21,7	Nunes et al. [36]^b
MD11	1	298,15	2,53	Zeng et al. [32]
	1	298,15	2,4	Al-Akayleh et al. [74]
TM11	1	298,15	3,8	Zeng et al. [32]

$^a MRD(\gamma) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{\gamma_{i,ref}-\gamma_{i,exp}}{\gamma_{i,exp}}\right|$; ^{b} Se utilizó DL-Mentol

Igual que en las anteriores propiedades y por el mismo motivo, la variación de γ con T presenta pendiente negativa (Tabla 5.17), que con signo contrario se corresponde con la variación de entropía superficial (ΔS_S) (ecuación 5.12). Otra propiedad termodinámica que se puede calcular es la variación de entalpía superficial (ΔH_S):

$$\Delta S_S = -\left(\frac{\partial \gamma}{\partial T}\right)_p \tag{5.12}$$

$$\Delta H_S = \gamma - T\left(\frac{\partial \gamma}{\partial T}\right)_p \tag{5.13}$$

La Tabla A20 recoge los valores de la variación de entalpía superficial.

Valores bajos de entropía y entalpía superficiales se corresponde con una mejora en la orientación de las moléculas en la superficie. Proporcionan información acerca de cómo se ordenan y orientan no solo en el seno sino también en la superficie. Según los valores obtenidos de ΔS_S (Tabla 5.17), la mezcla TD11 debería corresponderse con el líquido más estructurado, mientras que la mezcla TM21 con el que menos. No obstante, los valores son muy próximos en todas las mezclas lo que indica un comportamiento similar de la interfase del fluido con la variación de la temperatura; es decir, una estructuración similar. En el caso de ΔH_S, se ha observado que disminuye con la concentración molar de timol, tanto en las mezclas de TO y TD como las pertenecientes al sistema TM. En el caso de las mezclas de L-mentol ácidas, no se ha observado ninguna tendencia clara. De la misma forma, no se aprecia que el aumento de la longitud de cadena de los ácidos pueda tener efecto en los valores des esta propiedad. Por el contrario, el tipo de terpeno sí que parece tener incidencia, las mezclas con L-mentol, tanto ácidas como en el sistema TM, conducen a valores más bajos en comparación con las basadas en timol. Los valores más elevados los presentan las mezclas del sistema TM y las mezclas ácidas ricas en timol.

Tabla 5.17. Parámetros de la ecuación lineal[a] para el ajuste de la tensión superficial junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A / mN·m^{-1}·K^{-1}	B / mN·m^{-1}	R^2
TO21	-0,076	53,09	0,99948
TO11	-0,078	52,98	0,99978
TO12	-0,079	52,94	0,99973
TD21	-0,078	53,78	0,99983
TD11	-0,072	51,52	0,99929
TD12	-0,076	52,37	0,99993

MO21	-0,077	51,21	0,99986
MO11	-0,074	50,34	0,99979
MO12	-0,077	51,12	0,99971
MD21	-0,074	50,56	0,99931
MD11	-0,076	51,67	0,99960
MD12	-0,077	52,04	0,99976
TM21	-0,081	54,59	0,99945
TM11	-0,079(3)	53,42	0,99943
TM12	-0,079(5)	52,95	0,99928

[a] $\gamma = AT + B$

Por último, a partir de los datos obtenidos de γ se ha calculado la temperatura crítica, T_c, de las distintas mezclas, haciendo uso de las ecuaciones de Guggenheim [78] y de Eötvos [79], ya validadas para distintos líquidos iónicos [79-82], y cuyas respectivas expresiones se definieron en la sección 4.1.4. La Tabla 5.18 recoge las T_c calculadas para los eutécticos estudiados en función del modelo utilizado. Rebelo et al. [83] comprobaron la idoneidad de estas dos ecuaciones mediante la predicción de 90 compuestos con T_c conocida. Se incluyeron compuestos inorgánicos y orgánicos conteniendo enlaces de hidrógeno. El resultado proporcionó un margen de error del 10 % respecto al experimental, observando además que, siempre que los dos valores de T_c predichos están lejos del experimental, también lo están entre sí. De manera que el uso de ambas ecuaciones permite una validación interna del propio método. En nuestro caso las diferencias son inferiores al 3 % en todos los casos.

Tabla 5.18. Temperatura crítica estimada de las distintas mezclas, así como la diferencia entre ellas expresadas en %.

Mezcla	Guggenheim		Eötvos		Diferencia /%
	T_c / K	*MRD* (γ) / %	T_c / K	R^2	
TO21	806,36	0,20	794,86	0,99912	1,43
TO11	789,70	0,26	780,94	0,99949	1,11
TO12	773,31	0,27	756,76	0,99954	2,14
TD21	800,87	0,14	784,84	0,99967	2,00
TD11	832,08	0,19	831,41	0,99872	0,08
TD12	803,42	0,19	793,00	0,99892	1,30
MO21	773,55	0,24	755,98	0,99984	2,27
MO11	790,84	0,26	778,61	0,99957	1,55
MO12	774,07	0,26	759,13	0,99898	1,93

MD21	792,20	0,24	775,56	0,99991	2,10
MD11	782,57	0,22	77748	0,99943	0,65
MD12	783,36	0,20	766,88	0,99965	2,10
TM21	776,45	0,26	757,79	0,99917	2,40
TM11	782,75	0,25	764,01	0,99916	2,39
TM12	772,96	0,25	753,24	0,99899	2,55

En el caso de las temperaturas críticas calculadas mediante la ecuación de Guggenheim, se presenta la desviación expresada como $MRD(\gamma)$ % de la tensión superficial entre los valores experimentales y los calculados para la obtención de dicho parámetro. Ha sido calculada utilizando la herramienta Solver de Excel, de manera que se ha obtenido la temperatura critica que proporcionaba una desviación entre los datos experimentales y los calculados mínima. En el caso de la ecuación de Eötvos, R^2 representa el coeficiente de regresión.

Para las mezclas estudiadas no parece vislumbrarse ninguna tendencia respecto a los componentes utilizados en la mezcla o la proporción de los mismos. Si bien es cierto, las mezclas basadas en timol parecen proporcionar mayores valores que las compuestas por L-mentol. Por otro lado, parece que las mezclas compuestas por ácido decanoico presentan mayores valores de esta propiedad respecto a las compuestas por ácido octanoico. Salvo en las mezclas TO21 frente a TD21 y MO11 frente a MD11, en el resto de las comparaciones las mezclas compuestas por ácido decanoico presentan mayores valores.

5.3.7. Viscosidad

La viscosidad describe la resistencia de un líquido a fluir. Depende de la capacidad de las moléculas para moverse en el seno del fluido lo cual está relacionado con su tamaño e impedimentos estéricos, así como por las interacciones intermoleculares. La presencia de interacciones moleculares, como las fuerzas de van der Waals o puentes de hidrógeno, suponen un gran aumento en los valores de esta propiedad, sobre todo en aquellos casos que se produce la formación de agregados moleculares con baja tasa de movilidad. A pesar de que se determina experimentalmente la viscosidad cinemática, ν, es habitual llevar a cabo los análisis en términos de viscosidad dinámica, η, la cual es calculada como el producto de la viscosidad cinemática y la densidad. El valor de η influye en la movilidad y en el mecanismo de transporte de masa y calor, por lo que su conocimiento es necesario a la hora de estimar el coste energético en procesos de bombeo o transporte de fluidos [84]; elevadas viscosidades suponen procesos con altos costes energéticos. Este es uno de los inconvenientes detectados en los DES hidrofílicos, los cuales presentan valores de η superiores a 100 mPa·s a temperatura ambiente, valor de viscosidad que

se considera límite para el desarrollo correcto de un proceso industrial [85]. Por ejemplo, la viscosidad de los DES iónicos, como los basados en cloruro de colina, presentan viscosidades que suelen ser superiores a las del resto, debido al gran tamaño de los iones y a las fuertes interacciones electrostáticas que se establecen entre las especies iónicas [86]. En el caso de disolventes eutécticos hidrofílicos su viscosidad puede verse disminuida con la aplicación de pequeñas cantidades de agua, así como variando la presión y la temperatura [48]. Cao et al. [87] estudiaron de manera teórica la relación existente entra la viscosidad y los puentes de hidrógeno en disolventes eutécticos hidrofóbicos basados en terpenos. Reportaron que la viscosidad era directamente proporcional al producto del número de enlaces y su tiempo de vida. Además, las mezclas compuestas por terpenos con múltiples sitios activos presentaron mayores viscosidades que aquellos con un único sitio. La gran diferencia entre las viscosidades de los eutécticos hidrofílicos y los hidrofóbicos radicaría entonces en la mayor capacidad de los primeros para formar puentes de hidrógeno. Se deduce entonces que, establecer una correlación entre la viscosidad y la capacidad de formar puentes de hidrógeno permitiría el diseño "a la carta" de disolventes eutécticos de adecuada viscosidad. Para ello, una amplia base de datos es necesaria.

Los valores de η para los distintos sistemas se encuentran en la Tabla A21 y están representados en la Figura 5.26. En cada una de las gráficas se ha incluido otra que permite visualizar el comportamiento de las distintas mezclas a altas temperaturas. Se puede observar una gran diferencia de fluidez entre las mezclas de terpenos con ácidos y aquellas compuestas solo por terpenos. Las primeras presentan valores bajos en todo el rango de temperaturas estudiado (45,1 a 2,5 mPa·s), mientras que en las últimas hay que operar a T >298 K para obtener valores adecuados. El rango de valores obtenido de estas mezclas varía desde 347,0 hasta 3,8 mPa·s. Se cree que la red de puentes de hidrógenos establecida entre las moléculas de timol y L-mentol, responsable del carácter "*deep*" de la mezcla como ya se dedujo en el estudio del ESL, es también la culpable de estos valores de viscosidad tan elevados. Dicha red induce la formación de agregados moleculares o *clusters* que dificultan la movilidad molecular [5]. A parte de la diferencia observada en el comportamiento de la viscosidad en mezclas DES frente a ES, se han identificado diferentes tendencias en función de los componentes de las mezclas.

Efecto ratio molar

En las mezclas compuestas por terpenos y ácidos, la viscosidad aumenta con la fracción molar de terpeno. En el caso de las mezclas del sistema TM, la viscosidad aumenta con la fracción molar de L-mentol, lo que se justifica por su carácter más voluminoso. Para los sistemas conteniendo ácidos, se observa un cambio de tendencia con la temperatura. A T <310 K, η aumenta al incrementarse la concentración de terpeno mientras que a T mayores se incrementa

con la del ácido. Esto estaría relacionado con una pérdida de peso de las interacciones a mayores temperaturas y un aumento de la importancia del tamaño molecular y, por lo tanto, el impedimento estérico en esta propiedad. En el sistema TM, los valores aumentan considerablemente con el contenido en L-mentol. Por un lado, aumentan las interacciones L-ment-L-ment, las cuales son las más fuertes establecidas en este sistema [5] y que puede ser la principal razón del aumento de viscosidad observado. Por otro lado, el L-mentol es más voluminoso que el timol, lo cual también favorece un aumento de la viscosidad con la fracción de este compuesto.

Efecto longitud de cadena

Diferentes estudios [13, 83, 85, 86] han reportado un aumento en la viscosidad de mezclas eutécticas a medida que aumentaba la longitud de la cadena alquílica. Un aumento de la longitud de cadena se traduce, por un lado, en un aumento del tamaño, lo cual dificulta la movilidad de las moléculas, y por otro lado, supone un aumento de las interacciones de tipo van der Waals, lo cual también implica un aumento de esta propiedad. En este caso, tanto el sistema TD como MD presentan valores superiores a los sistemas TO y MO respectivamente.

Efecto terpeno

En los sistemas compuestos por terpeno y ácidos, todas las mezclas compuestas por L-mentol presentas mayores valores de viscosidad que sus análogas con timol. Esto principalmente puede deberse al mayor tamaño que presenta el L-mentol respecto al timol, así como a la mayor fortaleza de las interacciones L-mentol-L-mentol con respecto a las timol-timol que existen en las mezclas. No obstante, en anteriores propiedades se ha puesto de manifiesto el empaquetamiento más eficiente en mezclas compuestas por timol, aludiendo en más de una ocasión a las interacciones de tipo $\pi - \pi$. Por tanto, quizás la razón de que las mezclas compuestas por L-mentol posean mayor viscosidad, depende en mayor medida del tamaño del L-mentol respecto al timol. Por otro lado, la fortaleza de las interacciones timol-ácido y L-mentol-ácido es difícil de evaluar teniendo solo en cuenta las propiedades termofísicas medidas.

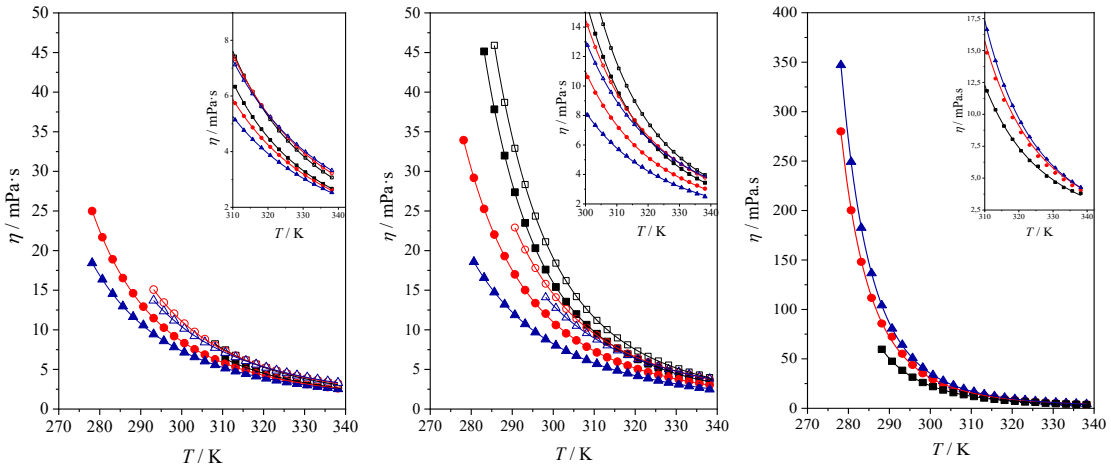


Figura 5.26. Viscosidad dinámica de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Diferentes autores han estudiado la viscosidad de estas mezclas, la Tabla 5.19 recoge la comparativa entre sus valores y los medidos en este trabajo. La mayoría de los datos, incluidos algunos usando mentol racémico, presentaron desviaciones inferiores al 7%.

Tabla 5.19. Comparación entre la viscosidad dinámica determinada en este trabajo con la encontrada en la bibliografía. Número de puntos comparados (N_p), rango de temperatura (T_{rango}), y desviación media relativa ($MRD(\eta)^a$).

Mezclas	N_p	T_{rango}/K	$MRD(\eta)/\%$	Referencia
TO21	-	-	-	-
TO11	1	298,15	3,11	Zeng et al. [32]
TO12	-	-	-	-
TD21	-	-	-	-
TD11	1	333,15	1,06	Schaeffer et al. [33]
	1	293,15	0,53	Dietz et al. [34]
	10	278,15-373,15	1,17	Martins et al. [13]
	1	298	6,90	Makoś et al. [29]
	8	293,15-328,15	28	Dietz et al. [65]^b
TD12	1	298,15	2,40	Zheng et al. [32]
	1	298	3,45	Makoś et al. [29]
MO21	9	298,15-353,15	0,11	Nunes et al [36]^b
MO11	1	298,15	12,03	Zeng et al. [32]

	10	293,15-343,15	3,98	Sas et al. [37]^b
	8	298,15-333,15	8,43	González et al. [38]^b
	9	298,15-353,15	2,41	Nunes et al [36]^b
MO12	9	298,15-353,15	3,45	Nunes et al [36]^b
MD21	10	293,15-353,15	0,2	Xin et al. [41]^b
MD11	1	298,15	0,48	Zeng et al. [32]
	1	293,15	0,63	Dietz et al. [34]
	10	293,15-343,15	0,92	Sas et al. [37]^b
	8	293,15-328,15	30	Dietz et al. [65]^b
	8	298,15-333,15	10	González et al. [38]^b
MD12	-	-	-	-
TM21	-	-	-	-
TM11	1	298,15	3,32	Zeng et al. [32]
	13	278,15-373.15	6,90	Martins et al. [20]
	10	293,15-353,15	1,38	Xin et al. [41]^b
TM12	10	293,15-353,15	5,71	Xin et al. [41]^b

$^a MRD(\eta) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{\eta_{i,ref}-\eta_{i,exp}}{\eta_{i,exp}}\right|$; ^{b} Se utilizó DL-Mentol

La gran influencia que tiene la temperatura en η queda patente en el comportamiento exponencial de esta propiedad. A bajas temperaturas, cuando las diferencias de viscosidad entre las distintas mezclas son mucho más notorias, las interacciones (van der Waals, puentes de hidrógeno) se ven favorecidas y a medida que aumenta T, éstas se rompen y los valores de η de las distintas mezclas tienden a igualarse debido a la similitud estructural de los componentes. Para estos sistemas, se ha utilizado la ecuación exponencial Vogel-Fulcher-Tamman o VFT cuya ecuación se ha definido en la sección 4.1.2. Los parámetros de ajuste de la ecuación VFT se presentan en la Tabla 5.20 junto con el coeficiente de regresión, R^2.

Tabla 5.20 Parámetros de la ecuación VFT para el ajuste de la viscosidad dinámica junto con el coeficiente de regresión, R^2, para los disolventes estudiados.

Mezcla	A_η/mPa·s	B_η / K^{-1}	C_η / K^{-1}	R^2
TO21	0,07566	502,24	197,18	0,99999
TO11	0,05015	650,67	173,42	0,99999
TO12	0,05034	696,30	160,24	0,99997
TD21	0,05554	612,18	185,57	1,0000
TD11	0,05924	645,59	176,62	1,0000

TD12	0,05594	712,75	163,61	0,99999
MO21	0,02793	760,19	180,25	1,0000
MO11	0,03008	804,02	163,77	0,99998
MO12	0,01339	1106,02	127,79	0,99995
MD21	0,02479	817,05	177,05	0,99999
MD11	0,03090	836,20	164,11	1,0000
MD12	0,03728	847,74	155,37	1,0000
TM21	0,05995	507,10	214,70	1,0000
TM11	0,03253	615,21	210,22	0,99999
TM12	0,02921	636,50	210,33	0,99999

El parámetro A_η representa la viscosidad a temperatura infinita, en este punto las interacciones intermoleculares no existirán y la viscosidad se deberá exclusivamente a efectos estéricos y al tamaño molecular. Tanto B_η como C_η son parámetros que se utilizan para el cálculo de la energía de activación de flujo viscoso, $E_{a,\eta}$. Representa la barrera de energía que debe ser superada para que una molécula pueda moverse entre sus vecinas a una determinada temperatura:

$$E_{a,\eta} = R \cdot \frac{\partial(ln\eta)}{\partial\left(\frac{1}{T}\right)} = R \cdot \left(\frac{B_\eta}{\left(\frac{C_\eta^2}{T^2} - \frac{2C_\eta}{T} + 1\right)} \right) \tag{5.14}$$

Los valores de $E_{a,\eta}$ (Tabla A22 y Figura 5.27) presentan las mismas tendencias que la viscosidad. Los valores para las mezclas TO y TD son menores que para las MO y MD, y todos muy inferiores a las mezclas del sistema TM. Además, las mezclas que cuentan con ácido decanoico presentan valores superiores a aquellas basadas en ácido octanoico. Un incremento en la temperatura, es decir, en la energía de las moléculas facilita la penetración de éstas entre las capas de fluido.

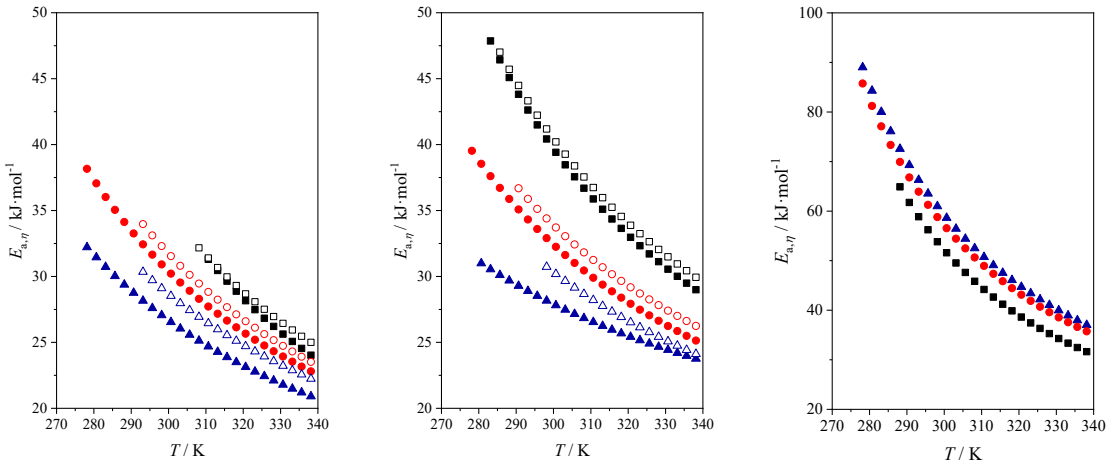


Figura 5.27. Energía de activación de flujo viscoso de las mezclas eutécticas en función de la temperatura, T, a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Tanto la viscosidad como la tensión superficial son dos propiedades de diferente naturaleza, pero ambas relacionadas con la estructura microscópica y las fuerzas intermoleculares en los fluidos. Por ello, en la literatura se han descrito diferentes ecuaciones que las relacionan. El uso de ellas puede validar los valores determinados experimentalmente. En esta Tesis se han usado las ecuaciones de Pelofsky y Mukerjee descritas en la sección 4.1.5. Los parámetros de ajuste se encuentran recogidos en la Tabla 5.21. Las Figuras 5.28 y 5.29 muestran la representación de ln σ vs ln η y ln σ vs 1/η utilizadas para la obtención de los parámetros de ajuste.

Puede apreciarse como los ajustes son mejores en aquellas mezclas que no presentan elevadas viscosidades a bajas temperaturas, ya que esto provoca un comportamiento muy exponencial que dificulta el ajuste lineal. A pesar de ello, los coeficientes de regresión presentan valores similares a los encontrados en bibliografía [80].

Tabla 5.21. Parámetros de ajuste y regresión en las correlaciones $\gamma - \eta$.

Disolventes	Pelofsky			Murkerjee		
	$\ln A_1$	B_1 / mPa·s	R^2	$\ln A_2$	$B_2/3$	R^2
TO21	3,431±0,001	-0,341±0,005	0,997	3,167±0,004	0,060±0,002	0,982
TO11	3,447±0,003	-0,462±0,013	0,981	3,170±0,004	0,067±0,002	0,980
TO12	3,441±0,003	-0,484±0,012	0,985	3,161±0,003	0,081±0,002	0,990
TD21	3,439±0,003	-0,400±0,007	0,996	3,169±0,004	0,058±0,002	0,983
TD11	3,438±0,002	-0,457±0,011	0,990	3,161±0,004	0,073±0,002	0,989
TD12	3,438±0,002	-0,519±0,012	0,990	3,147±0,004	0,086±0,002	0,992

MO21	3,377±0,003	-0,561±0,022	0,963	3,167±0,004	0,060±0,002	0,982
MO11	3,391±0,003	-0,527±0,023	0,973	3,170±0,004	0,067±0,002	0,980
MO12	3,398±0,003	-0,464±0,018	0,972	3,161±0,003	0,081±0,003	0,990
MD21	3,377±0,003	-0,602±0,017	0,965	3,169±0,004	0,058±0,002	0,983
MD11	3,397±0,003	-0,588±0,022	0,982	3,161±0,004	0,073±0,002	0,989
MD12	3,405±0,002	-0,584±0,014	0,991	3,147±0,004	0,086±0,002	0,993
TM21	3,431±0,003	-0,532±0,024	0,967	3,247±0,005	0,050±0,002	0,972
TM11	3,418±0,004	-0,638±0,042	0,919	3,246±0,005	0,039±0,002	0,963
TM12	3,399±0,005	-0,686±0,045	0,907	3,224±0,005	0,038±0,001	0,965

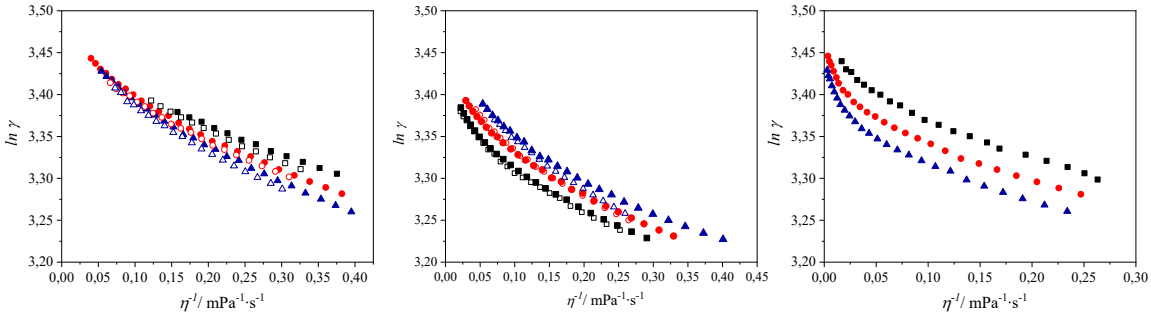


Figura 5.28. Relación Pelofsky de las mezclas eutécticas a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

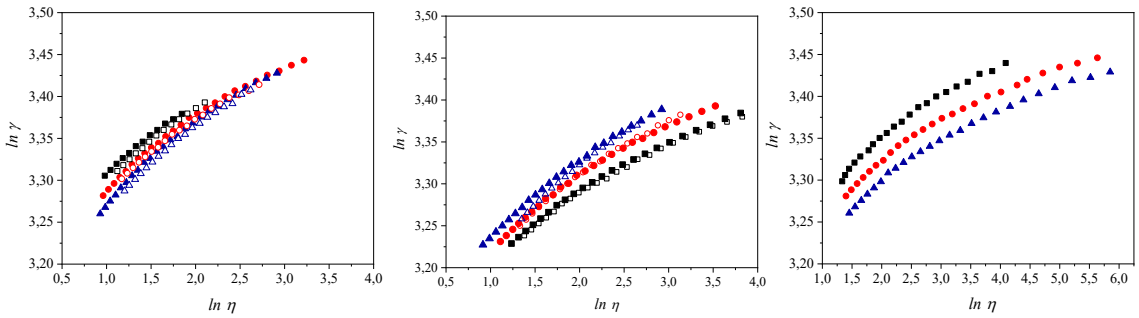


Figura 5.29. Relación Murkerjee de las mezclas eutécticas a distintas composiciones: (■), (2:1); (●), (1:1); (▲), (1:2). (a), símbolos llenos, TO; símbolos huecos, TD; (b), símbolos llenos, MO; símbolos huecos, MD; (c), TM.

Summary

This chapter is divided into two main sections. In the first one, the study of the solid-liquid equilibrium (SLE) of the systems studied in this Thesis is exposed. In the second one, the experimental results of seven thermophysical properties are presented as well as their discussion. Before beginning with the analysis of the results, the classification of the mixtures used in the study is exposed. The SLE results have been presented in three groups (thymol:carboxylic acids, L-menthol:carboxylic acids, and thymol:L-menthol) to evaluate the effect of different factors on the structure. In the first two groups, we can distinguish terpene:octanoic acid from terpene:decanoic acid. In the case of the physicochemical properties, each one is studied individually. To favor the visual comparison between the different solvents, the representation of each property will be made in three graphs. Each graph collects a type of mixtures: thymol:acids, L-menthol:cacids, and thymol:L-menthol.

Knowing the phase diagram of a solvent is essential for implementing it in any insdustrial application. Currently, it is the most used (unique) tool to differentiate a deep eutectic mixture from ideal eutectic mixtures. The phase diagram of the system can be calculated assuming ideal behavior. The difference between the experimental values and the ideal ones provides information about the establishment of strong intermolecular interactions between the components. This is the only criteria, and the one followed in this Thesis, to classify eutectic mixtures as "deep" or not "deep". The difference between the experimental and ideal melting temperatures must be high. The terms of liquidus melting temperature, T_m, eutectic melting temperature, $T_{m,Eut}$, glass temperature, T_g, and recrystallization are explained.

Thymol: Carboxylic acids

All the thermograms obtained for TO and TD systems that have allowed the construction of the solid-liquid phase diagram are exposed in this section. It is observed that liquidus melting peaks are asymmetrical and have a slight “pretail” which is common in simple eutectic systems [11]. In some thermograms, small shoulders appear on the eutectic peaks related to the formation of metastable phases caused by irregular or incomplete crystallization of the eutectic phase during the cooling step. As the length of the carboxylic acid chain increases, the melting temperature decreases, mainly due to the value of the melting temperature of the pure components. The experimental data have been correlated with the NRTL model, and the phase diagrams have been estimated with the PC-SAFT Equation of State. The average deviations were less than 0,9%. The calculation of the eutectic composition has been done by building Tamman plots. Deconvolutions were performed to overcome the overlapping between the liquidus fusion peaks and the eutectic

peak. The enthalpy values of eutectic fraction were $\Delta H_{m,Eut}$(TO)= 16,905 and $\Delta H_{m,Eut}$(TD)=20,940 kJ mol^{-1}. The eutectic points calculated with this procedure and those estimated with the NRTL and PC-SAFT NRTL represent the observed experimental behavior. The comparison between the experimental melting temperature and the one calculated assuming ideal behavior showed quasi-ideal behavior. This quasi-ideal behavior observed for these mixtures suggests that the established interactions are not stronger or more intense than those in the pure compounds. TO and TD must be considered eutectic solvents (ES) and not deep eutectic solvents (DES).

L-menthol: Carboxylic acids

The polymorphic behavior of L-menthol has been studied. Currently, up to four different crystalline phases of this compound are known: α, β, γ and δ [15]. The first one is considered the stable phase. Stefja et al. [15] detected the fusion of the four polymorphic phases by DSC. They reported that, although the crystallization of the different phases occurs simultaneously during the cooling stage, the conversion of the metasbale phases to a more stable one also occurs instantly. Thermograms of pure L-menthol were collected at different cooling rates: 3, 10, 15, 20 and 30 K/min, maintaining a constant heating rate of 3 K/min to check the polymorphic behavior of L-menthol. At the lowest cooling rate (3 K/min), a single melting peak was detected whose values coincided with the data reported in the literature for the α phase. As the cooling rate increases, the peak corresponding to the β metastable phase appears in the thermograms. A 3 K/min cooling speed has been chosen to obtain the thermograms of these systems since this rate seems to ensure the unique presence of the stable phase.

The thermograms obtained for the systems MO and MD are exposed. The liquidus melting peaks also have that characteristic asymmetric "pretail". Unlike the previous ones, in most of the compositions, the presence of two prominent eutectic peaks of similar size and up to four different transitions in the MO system and three in MD is observed. The number of eutectic peaks increases with the fraction of acid. Alhadid et al. [12] identified the lowest temperature peak with the β metastable phase. A more detailed study of the thermograms of the L-menthol-rich compositions in both systems (MO and MD) revealed small exothermic peaks at a temperature close to which the highest rate of β→α transformation in L-menthol occurs. It was concluded the one with the highest temperature corresponds to the α phase and the other probably to the β phase.. The phase diagrams are similar to those obtained for systems with thymol, although in this case, the $T_{m,exp}$ are lower because the melting temperature of L-menthol is lower than the thymol one. The experimental data have been correlated with the NRTL model and SLE of both systems has also been predicted with PC-SAFT. The average deviations ranged between 0.7 and 2.5 %. The

eutectic composition, $x^{E}_{M,Exp}$, has been obtained using Tamman diagrams. However, the presence of metastable phases makes it impossible to represent the eutectic region [11]. Instead, the enthalpy of liquidus melting, ΔH_m, against the composition of L-menthol has been represented. It has also been necessary to carry out deconvolutions. Lastly, from the phase diagrams, it can be deduced that these mixtures have a quasi-ideal behavior, so MO and MD should be considered as eutectic solvents (ES) and not deep eutectic solvents DES.

Thymol:L-menthol

Unlike previous systems, many transitions have a very small enthalpy value. The melting of the eutectic fraction is not observed in any mixture, and instead, a glass transition temperature, T_g, is obtained for almost all compositions. This occurs because eutectic fraction during the DSC experiment has not been able to crystallize. The strong interactions between L-menthol and thymol are the main cause of not obtaining the eutectic phase. These interactions act as kinetic constraints in the formation of crystalline phases. Mixtures can be cooled without crystallizing, passing into a subcooled metastable state leading to a glassy state. The glass transition temperatures are also represented in the phase diagram, with an average value of T_g=213,76 K, similar to 212,35 K reported in the literature [23]. Unlike the previous cases, the modeling with PC-SAFT required a non-zero binary interaction parameter and the average deviation obtained was 1,5%. The eutectic composition and temperature values have been estimated using the NRTL model: $x^{E}_{T,NRTL} = 0{,}4651$ y $T^{E}_{m,,NRTL} = 232{,}65$ K. SLE diagram shows negative deviation from the ideal behavior, with a difference $\left(T_{m,\mathrm{exp}} - T_{m,\mathrm{id}}\right)$ greater than 50 K in some points, so we can conclude that TM is a deep eutectic system (DES). The lone pair of electrons on the oxygen atom of the hydroxyl group of thymol is delocalized through the aromatic ring. As a consequence, this group is more positive than usual, making oxygen a poor acceptor and hydrogen a good donor of hydrogen bonds. When both compounds are mixed, the interaction between them is favored. This strength justifies the presence of glass transition temperatures since the formation of a network of hydrogen bonds hinders the molecular rearrangement necessary for crystallization.

The next section presents the analysis of the experimental results obtained from the determination of several thermophysical properties. The temperature range used for each mixture depends on its melting temperature. In all cases, the intervals between temperatures have been 2,5 K. Different derived properties have been calculated from the values of each property using basic thermodynamic relations. A detailed analysis has been carried out for each property, emphasizing the structural differences considered: molar ratio, alkyl chain length, terpene type and comparison of DES vs. ES.

Density: This property provides information about the organization and packing of the molecules in the fluid. Its value is a consequence of the size and shape mixture's constituents and the interactions established between them. In all cases, a linear decrease of this property with temperature is observed. This is mainly due to the thermal expansion that the molecules undergo. The mixtures studied have densities lower than those of the water. The density data follow the following order:

$$\mathrm{TO21} > \mathrm{TM21} > \mathrm{TD21} > \mathrm{TO11} > \mathrm{TM11} > \mathrm{TD11} > \mathrm{TO12} > \mathrm{TM12} > \mathrm{TD12} > \mathrm{MO12} > \mathrm{MO11} > \mathrm{MO21} > \mathrm{MD21} \approx \mathrm{MD11} \approx \mathrm{MD12}$$

The experimental values increase by increasing the molar fraction of the component that presents a higher density. The terpene-rich mixtures in TO and TD presented the highest densities. It was observed that an increase in the aliphatic chain leads to lower density values. In the case of the system that contains thymol, the differences are more significant. Analyzing the effect of terpene, the mixtures containing thymol were denser than the ones with L-menthol. The latter has a non-planar structure that implies higher steric hindrances, which makes it difficult to pack. Furthermore, the π-π type interactions induce further structuring of the fluid in thymol mixtures. Finally, comparing the TM system against mixtures of terpenes and acids allows the evaluation of the differences between a hydrophobic eutectic solvent (HES) and a hydrophobic deep eutectic solvent (HDES). The TM system has the highest and lowest density compounds. TM system presents higher values than the TD system, since decanoic acid presents a density value somewhat higher than that of L-menthol. This could be due to the establishment of many interactions in the DES, thus increasing their density. The most packed structures are those that contain thymol.

Coefficient of thermal expansion: Quantifies the increase in the volume of a system by increasing its temperature by 1 K. Lower values are related to a significant presence of interactions and good packing. The values are very similar for all the studied systems. However, it was possible to identify some trends. It was observed that the values increase with the acid composition for the systems composed of terpenes and fatty acids. When comparing the effect of the length of the aliphatic chain, the values in TO and MO mixtures are greater than those of TD and MD. The TM system presents the lowest values. This agrees whit the fact that this mixture has the strongest intermolecular interactions.

Speed of sound: This property is very useful for evaluating the structure of a fluid. Again, as with density, a linear decrease in the values of that property is observed with temperature. The values obtained for these mixtures were much lower than those reported for hydrophilic DES [45-49]. Higher values of this property are related to an increase in the number of interactions and better packing within the fluid. The values obtained for the different mixtures are very similar at the same temperature. This property increases with thymol content. In the case of systems

composed of L-menthol, the mixtures of the MO and MD systems present higher values of u as the mole fraction of the terpene increases. The speed of sound increases when the aliphatic chain increases, unlike what happened in density. This reveals the higher interactions in the decanoic acid mixtures, probably due to the increase in van der Waals interactions. It has been observed that u is higher in those systems that contain thymol comparing the terpene effect. The flat structure of the aromatic ring contributes to that. TM mixtures are among the four solvents that present the highest speed of sound values of all of the mixtures studied. It is a property that depends on molecular packing, it is normal for solvents with high interactions, such as these DES, to present high values.

Isentropic compressibility: The values of isentropic compressibility and free distance have been obtained from the values of density and speed of sound. The temperature dependence was similar in all the mixtures studied, increasing with T due, again, to the weakening of the interactions caused by thermal agitation, increasing the free volume and the compressibility of the system. The highest compressibility values correspond to those poorly compacted fluids with little molecular organization. The trends of κ_S regarding the effect of the terpene, the length of the chain, and the composition are consistent with those obtained for u. The intermolecular free distance follows the same trends as the isentropic compressibility; high values of this property are related to poor packing and a higher free volume.

Refractive index: The values of this property increase with the efficient packing of the fluid. When the free volume decreases light encounters a greater impediment to travel. The values of this property decrease with temperature like the previous properties. The sequence of values has been:

TM21>TM11>TO21>TD21>TM12>TO11>TD11>TD12>TO12>MD21>MO21>

MD11>MO11>MD12>MO12

The n_D values increase with terpene composition since they compact the system. In the case of TM system, the values of this property increase with thymol fraction. Again, the explanation lies in the better packing of these mixtures. In the case of the mixtures with L-menthol, the values increase with the chain length. This means that the increase in the aliphatic chain increases the interactions in the apolar regions, which probably causes more efficient packing. It would be logical to think that the increase in the aliphatic chain would cause steric impediments that would hinder packing and increase the free volume. In thymol:acid mixtures, the effect of alkyl chain length depends on molar fraction. The effect of the terpene is the same as that observed in previous properties, the mixtures containing thymol present a more efficient packing than those containing L-menthol, leading to higher values of refractive index. The TM system once again presents the highest values for this property.

Molar refraction and free volume: Molar refraction can be defined as the volume occupied by a mole of molecules. From the definition of R_m, the free volume of the system (f_m) can be estimated as the difference between the molar volume and refraction. The relation between the free volume and the molar refraction leads to the reduced free volume, $f_{m,red}$, which provides information about the ratio between the free volume and the occupied volume. The values of R_m increase with temperature. The reduced free volume also increases slightly with temperature, which means that the free volume increases in a greater degree than the occupied volume, so it is responsible for the increase in the molar volume of these solvents.

Regarding the molar ratio, it is not observed any trend in the terpene:acid mixtures. In the TM system, the values increase with the content of L-menthol. In the case of the reduced free volume, the mixtures of the terpene:acid systems presented higher values as the acid fraction increased in all cases. In the case of TM system, the values of free volume and reduced free volume increase with the mole fraction of L-menthol. As expected, molar refraction increases with alkyl chain length in all terpene:acid mixtures. So, the system formed by the terpenes shows the lowest percentage of free volume, followed by the thymol:acid mixtures and, finally, by the acid mixtures with L-menthol. The mixtures of TM system present very efficient packing due to the strong interactions between these compounds.

Static permittivity: The static permittivity has been determined for all mixtures. The results follow the following sequence:

TM12>TM11>TM21>TO21≈MO21>TD21>TO11≈MO11 > MD21 > TD11>

MD11≈TO12>TD12≈MO12>MD12

A decreasing with temperature was observed. From these values, g and $g\mu^2$ were estimated. The behavior of $g\mu^2$ vs T provides information concerning the destabilization of cyclic aggregates by thermal agitation. Thus, the number of linear-chain aggregates with a larger effective dipole increases.

Isobaric heat capacity: The isobaric heat capacity represents the amount of energy a mole of compound needs to raise its temperature by one degree under isobaric conditions. The values are very similar for all the mixtures studied. The most evident trends are related to the molar mass of the mixtures (M_w) and the temperature. An increase in any of them increases the value of $C_{p,m}$. As the number of atoms in a compound increases the number of ways energy can be stored increase and consequently C_p increases.

On the other hand, $C_{p,m}$ was estimated using the correlations published by Taherzadeh et al. [59]. Comparing the experimental values with the estimated ones, the relative mean deviations were greater for the decanoic acid mixtures with thymol and L-menthol. Most of the mixtures,

except those of the MD system, have presented deviations of less than 10%, which are highly acceptable if one considers the deviation obtained by the authors in the development of the model was 4.7%.

Surface tension: Surface tension is a property that characterizes the interactions at the liquid-air interface. γ is the work required to increase the interfacial area of a liquid. The values found for the studied systems are quite similar. The variation of γ with T presents a negative slope. The sequence of the mixtures depending on the values they present is:

TD21>TO21>TM21>TD11>TD12>TO11≈TM11>TM12≈TO12>MD12>

MD11>MD21>MO21≈MO11≈MO1

In thymol:acid mixtures and TM system, an increase in the values of this property is observed with the thymol content. In the MD system, the values increase with the acid content. In acidic mixtures, both those composed of thymol and those based on L-menthol, the values of γ increase with an increase of the length chain. It seems that the increase in hydrophobic interactions has more impact than the effect of decreasing packing. All the mixtures composed of thymol and acids present higher values than the ones with L-menthol. The values of TM mixtures are very similar to those obtained in the thymol:acid mixtures and higher than the L-menthol:acid mixtures. As it is a property so dependent on the interactions within the fluid, a greater difference between these mixtures and those based on terpenes and acids should have been observed due to the deep character they present. This shows that the structuring on the surface is very similar for all of them.

Surface enthalpy and entropy: These properties have been determined from surface tension values. Low values of surface entropy and enthalpy correspond to an improvement in the orientation of the molecules on the surface. The values are very close in all the mixtures, indicating a similar behavior of the fluid interface with the temperature variation, a similar structure.

Critical temperature: From the data obtained from γ, the critical temperature, T_c, of the different mixtures has been calculated, using the Guggenheim [75] and Eötvos [76] equations. The values obtained are pretty similar. For the mixtures studied, there are not any trends regarding the components used in the mixture or their proportion.

Viscosity: Viscosity depends on the ability of molecules to move within the fluid. It is related to their size and steric hindrances, as well as intermolecular interactions. The presence of molecular interactions, such as van der Waals forces or hydrogen bonds, suppose an increase in the values of this property. A significant difference in fluidity can be observed between the mixtures of terpenes with acids and those composed only of terpenes. The formers present low

values in the entire range of temperatures studied, while in the latters, it is necessary to operate at T>298 K to obtain adequate values. It is believed that the network of hydrogen bonds established between thymol and L-menthol molecules, responsible for the mixture's deep character, is also the reason for these high viscosity values. The viscosity increases with the mole fraction of terpenes in mixtures composed of terpenes and acids. In the case of the TM mixtures, the viscosity increases with the molar fraction of L-menthol, which is justified by its bulkier nature. For systems containing acids, a change in values trends with temperature is observed. An increase in chain length implies an increase in this property. In the systems composed of terpenes and acids, all the mixtures containing L-menthol present higher viscosity values than their analogs with thymol.

The influence that temperature has on η is exponential. The Vogel-Fulcher-Tamman or VFT equation has been used for the fitting. The parameter A_η represents the viscosity at infinite temperature, at this point, intermolecular interactions will not exist, and the viscosity will be exclusively due to steric effects and the molecular size. B_η and C_η are parameters used to calculate the activation energy of viscous flow, $E_{a,\eta}$. It represents the energy barrier that must be overcome for a molecule to move between its neighbors at a certain temperature. Finally, viscosity and surface tension are used for validating the experimentally determined values using the Pelofsky and Mukerjee equations.

Bibliografía

[1] D. J. Ramón, G. Guillena (2019) Deep Eutectic Solvents: Synthesis, Properties, and. Applications, Weinheim, Wiley-VCH.

[2] Gutiérrez, A., Atilhan, M., & Aparicio, S. (2018). A theoretical study on lidocaine solubility in deep eutectic solvents. *Physical Chemistry Chemical Physics, 20*(43), 27464-27473. doi:10.1039/c8cp05641b.

[3] Busato, M., Mannucci, G., Di Lisio, V., Martinelli, A., Del Giudice, A., Tofoni, A., . . . D'Angelo, P. (2022). Structural Study of a Eutectic Solvent Reveals Hydrophobic Segregation and Lack of Hydrogen Bonding between the Components. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 10*(19), 6337-6345. doi:10.1021/acssuschemeng.2c00920.

[4] Malik, A., & Kashyap, H. K. (2021). Heterogeneity in hydrophobic deep eutectic solvents: SAXS prepeak and local environments. *Physical Chemistry Chemical Physics, 23*(6), 3915-3924. doi:10.1039/d0cp05407k.

[5] Schaeffer, N., Abranches, D. O., Silva, L. P., Martins, M. A. R., Carvalho, P. J., Russina, O., . . . Coutinho, J. A. P. (2021). Non-Ideality in Thymol + Menthol Type V Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 9*(5), 2203-2211. doi:10.1021/acssuschemeng.0c07874.

[6] Percevault, L., Jani, A., Sohier, T., Noirez, L., Paquin, L., Gauffre, F., & Morineau, D. (2020). Do Deep Eutectic Solvents Form Uniform Mixtures Beyond Molecular Microheterogeneities? *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(41), 9126-9135. doi:10.1021/acs.jpcb.0c06317.

[7] E.G. Prausnitz, J.M. Lichtenthaler, R.N. Azevedo (1986). Molecular Thermodynamics od the Fluid Phase Equilibria, 3 edición, Prentice Halll.

[8] Gmehling, J., Kolbe, B., Kleiber, M., Rarey, J (2012) Chemical Thermodynamics for Process Simulation, 2 edición, Wiley, New York.

[9] Coutinho, J. A. P., Andersen, S. I., & Stenby, E. H. (1995). Evaluation of activity coefficient models in prediction of alkane solid-liquid equilibria. *Fluid Phase Equilibria, 103*(1), 23-39. doi:10.1016/0378-3812(94)02600-6.

[10] Martins, M. A. R., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2018). Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *Journal of Solution Chemistry, 48*(7), 962-982. doi:10.1007/s10953-018-0793-1.

[11] Rycerz, L. (2013). Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 113*(1), 231-238. doi:10.1007/s10973-013-3097-0.

[12] Alhadid, A., Mokrushina, L., & Minceva, M. (2020). Formation of glassy phases and polymorphism in deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 314*. doi:10.1016/j.molliq.2020.113667.

[13] Martins, M. A. R., Crespo, E. A., Pontes, P. V. A., Silva, L. P., Bülow, M., Maximo, G. J., . . . Coutinho, J. A. P. (2018). Tunable Hydrophobic Eutectic Solvents Based on Terpenes and Monocarboxylic Acids. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 6*(7), 8836-8846. doi:10.1021/acssuschemeng.8b01203.

[14] Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., & Rasheed, R. K. (2004). Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society, 126*(29), 9142-9147. doi:10.1021/ja048266j.

[15] Štejfa, V., Bazyleva, A., Fulem, M., Rohlíček, J., Skořepová, E., Růžička, K., & Blokhin, A. V. (2019). Polymorphism and thermophysical properties of l- and dl-menthol. *The Journal of Chemical Thermodynamics, 131*, 524-543. doi:10.1016/j.jct.2018.11.004.

[16] Corvis, Y., Négrier, P., Massip, S., Leger, J.-M., & Espeau, P. (2012). Insights into the crystal structure, polymorphism and thermal behavior of menthol optical isomers and racemates. *CrystEngComm, 14*(20). doi:10.1039/c2ce26025e.

[17] Corvis, Y., Wurm, A., Schick, C., & Espeau, P. (2015). New menthol polymorphs identified by flash scanning calorimetry. *CrystEngComm, 17*(29), 5357-5359. doi:10.1039/c5ce00697j.

[18] COrvis, Yohann & Wurm, Andreas & Schick, Christoph & Espeau, Philippe. (2017). Detection of previously unknown menthol polymorphs by flash DSC. Thermal Analysis Application46. 21-22.

[19] Bernstein, J., Davey, R. J., & Henck, J. O. (1999). Concomitant Polymorphs. *Angewandte Chemie International Edition, 38*(23), 3440-3461. doi:10.1002/(sici)1521-3773(19991203)38:23<3440::Aid-anie3440>3.0.Co;2-%23.

[20] Martins, M. A. R., Silva, L. P., Schaeffer, N., Abranches, D. O., Maximo, G. J., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2019). Greener Terpene–Terpene Eutectic Mixtures as Hydrophobic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(20), 17414-17423. doi:10.1021/acssuschemeng.9b04614.

[21] Corvis, Y., Négrier, P., Lazerges, M., Massip, S., Léger, J. M., & Espeau, P. (2010). Lidocaine/L-menthol binary system: cocrystallization versus solid-state immiscibility. *The journal of physical chemistry. B*, *114*(16), 5420–5426. https://doi.org/10.1021/jp101303j.

[22] Silva, J. M., Pereira, C. V., Mano, F., Silva, E., Castro, V. I. B., Sá-Nogueira, I., . . . Duarte, A. R. C. (2019). Therapeutic Role of Deep Eutectic Solvents Based on Menthol and Saturated Fatty Acids on Wound Healing. *ACS Applied Bio Materials, 2*(10), 4346-4355. doi:10.1021/acsabm.9b00598.

[23] Abranches, D. O., Martins, M. A. R., Silva, L. P., Schaeffer, N., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2019). Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications, 55*(69), 10253-10256. doi:10.1039/c9cc04846d.

[24] Alhadid, A., Jandl, C., Mokrushina, L., & Minceva, M. (2021). Experimental Investigation and Modeling of Cocrystal Formation in L-Menthol/Thymol Eutectic System. *Crystal Growth & Design, 21*(11), 6083-6091. doi:10.1021/acs.cgd.1c00306.

[25] Klamt, A. (2002). Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *The Journal of Physical Chemistry, 99*(7), 2224-2235. doi:10.1021/j100007a062.

[26] Klamt, A., Jonas, V., Bürger, T., & Lohrenz, J. C. W. (1998). Refinement and Parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry A, 102*(26), 5074-5085. doi:10.1021/jp980017s.

[27] Cao, J., & Su, E. (2021). Hydrophobic deep eutectic solvents: the new generation of green solvents for diversified and colorful applications in green chemistry. *Journal of Cleaner Production, 314*. doi:10.1016/j.jclepro.2021.127965.

[28] Ijardar, S. P., Singh, V., & Gardas, R. L. (2022). Revisiting the Physicochemical Properties and Applications of Deep Eutectic Solvents. *Molecules, 27*(4). doi:10.3390/molecules27041368.

[29] Makoś, P., Przyjazny, A., & Boczkaj, G. (2018). Hydrophobic deep eutectic solvents as "green" extraction media for polycyclic aromatic hydrocarbons in aqueous samples. *Journal of Chromatography A, 1570*, 28-37. doi:10.1016/j.chroma.2018.07.070.

[30] Li, K., Jin, Y., Jung, D., Park, K., Kim, H., & Lee, J. (2020). In situ formation of thymol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Application to antibiotics analysis in surface water based on liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography. *Journal of chromatography. A*, *1614*, 460730. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460730.

[31] Riddick, J.A., Bunger, W.B. and Sakano, T.K. (1986) Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification. 4th Edition, Wiley-Interscience, New York.

[32] Zeng, C., Liu, Y., Ding, Z., Xia, H., & Guo, S. (2021). Physicochemical properties and antibacterial activity of hydrophobic deep eutectic solvent-in-water nanoemulsion. *Journal of Molecular Liquids, 338*. doi:10.1016/j.molliq.2021.116950.

[33] Schaeffer, N., Martins, M. A. R., Neves, C. M. S. S., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2018). Sustainable hydrophobic terpene-based eutectic solvents for the extraction and separation of metals. *Chemical Communications, 54*(58), 8104-8107. doi:10.1039/c8cc04152k.

[34 Dietz, C. H. J. T., Kroon, M. C., Di Stefano, M., van Sint Annaland, M., & Gallucci, F. (2018). Selective separation of furfural and hydroxymethylfurfural from an aqueous solution using a supported hydrophobic deep eutectic solvent liquid membrane. *Faraday Discussions, 206*, 77-92. doi:10.1039/c7fd00152e.

[35] Dietz, C. H. J. T., Erve, A., Kroon, M. C., van Sint Annaland, M., Gallucci, F., & Held, C. (2019). Thermodynamic properties of hydrophobic deep eutectic solvents and solubility of water and HMF in them: Measurements and PC-SAFT modeling. *Fluid Phase Equilibria, 489*, 75-82. doi:10.1016/j.fluid.2019.02.010.

[36] Nunes, R. J., Saramago, B., & Marrucho, I. M. (2019). Surface Tension of dl-Menthol:Octanoic Acid Eutectic Mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data, 64*(11), 4915-4923. doi:10.1021/acs.jced.9b00424.

[37] Sas, O. G., Castro, M., Domínguez, Á., & González, B. (2019). Removing phenolic pollutants using Deep Eutectic Solvents. *Separation and Purification Technology, 227*. doi:10.1016/j.seppur.2019.115703.

[38] González, E. J., González-Miquel, M., Díaz, I., Rodríguez, M., Fontela, C., Cañadas, R., & Sánchez, J. (2020). Enhancing aqueous systems fermentability using hydrophobic eutectic solvents as extractans of inhibitory compounds. *Separation and Purification Technology, 250*. doi:10.1016/j.seppur.2020.117184.

[39] Adeyemi, I., Sulaiman, R., Almazroui, M., Al-Hammadi, A., & AlNashef, I. M. (2020). Removal of chlorophenols from aqueous media with hydrophobic deep eutectic solvents: Experimental study and COSMO RS evaluation. *Journal of Molecular Liquids, 311*. doi:10.1016/j.molliq.2020.113180.

[40] van Osch, D. J. G. P., Dietz, C. H. J. T., van Spronsen, J., Kroon, M. C., Gallucci, F., van Sint Annaland, M., & Tuinier, R. (2019). A Search for Natural Hydrophobic Deep Eutectic Solvents Based on Natural Components. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(3), 2933-2942. doi:10.1021/acssuschemeng.8b03520.

[41] Xin, K., Roghair, I., Gallucci, F., & van Sint Annaland, M. (2021). Total vapor pressure of hydrophobic deep eutectic solvents: Experiments and modelling. *Journal of Molecular Liquids, 325*. doi:10.1016/j.molliq.2020.115227.

[42] Florindo, C., Oliveira, F. S., Rebelo, L. P. N., Fernandes, A. M., & Marrucho, I. M. (2014). Insights into the Synthesis and Properties of Deep Eutectic Solvents Based on Cholinium Chloride and Carboxylic Acids. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2*(10), 2416-2425. doi:10.1021/sc500439w.

[43] Gu, Z., & Brennecke, J. F. (2002). Volume Expansivities and Isothermal Compressibilities of Imidazolium and Pyridinium-Based Ionic Liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data, 47*(2), 339-345. doi:10.1021/je010242u.

[44] Vong, W.-T., & Tsai, F.-N. (1997). Densities, Molar Volumes, Thermal Expansion Coefficients, and Isothermal Compressibilities of Organic Acids from 293.15 K to 323.15 K and at Pressures up to 25 MPa. *Journal of Chemical & Engineering Data, 42*(6), 1116-1120. doi:10.1021/je970005k.

[45] Bergua, F., Delso, I., Muñoz-Embid, J., Lafuente, C., & Artal, M. (2021). Structure and properties of two glucose-based deep eutectic systems. *Food Chemistry, 336*. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127717.

[46] López, N., Delso, I., Matute, D., Lafuente, C., & Artal, M. (2020). Characterization of xylitol or citric acid:choline chloride:water mixtures: Structure, thermophysical properties, and quercetin solubility. *Food Chemistry, 306*. doi:10.1016/j.foodchem.2019.125610.

[47] Lapeña, D., Lomba, L., Artal, M., Lafuente, C., & Giner, B. (2019). The NADES glyceline as a potential Green Solvent: A comprehensive study of its thermophysical properties and effect of water inclusion. *The Journal of Chemical Thermodynamics, 128*, 164-172. doi:10.1016/j.jct.2018.07.031.

[48] Lapeña, D., Bergua, F., Lomba, L., Giner, B., & Lafuente, C. (2020). A comprehensive study of the thermophysical properties of reline and hydrated reline. *Journal of Molecular Liquids, 303*. doi:10.1016/j.molliq.2020.112679.

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

[50] Jacobson, B. (1952). Ultrasonic Velocity in Liquids and Liquid Mixtures. *The Journal of Chemical Physics, 20*(5), 927-928. doi:10.1063/1.1700615.

[51] Brocos, P., Piñeiro, Á., Bravo, R., & Amigo, A. (2003). Refractive indices, molar volumes and molar refractions of binary liquid mixtures: concepts and correlationsElectronic supplementary information (ESI) available: Table of data (S1) and figures (S1–S5). See http://www.rsc.org/suppdata/cp/b2/b208765k/Presented in part at the 17th IUPAC Conference on Chemical Thermodynamics, July 2002, Rostok, Germany. *Physical Chemistry Chemical Physics, 5*(3), 550-557. doi:10.1039/b208765k.

[52] Montalbán, M. G., Bolívar, C. L., Díaz Baños, F. G., & Víllora, G. (2015). Effect of Temperature, Anion, and Alkyl Chain Length on the Density and Refractive Index of 1-Alkyl-3-methylimidazolium-Based Ionic Liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data, 60*(7), 1986-1996. doi:10.1021/je501091q.

[53] Gardas, R. L., & Coutinho, J. A. P. (2009). Group contribution methods for the prediction of thermophysical and transport properties of ionic liquids. *AIChE Journal, 55*(5), 1274-1290. doi:10.1002/aic.11737.

[54] Bernardo-Gil, G., Esquivel, M., & Ribeiro, A. (2002). Densities and refractive indices of pure organic acids as a function of temperature. *Journal of Chemical & Engineering Data, 35*(2), 202-204. doi:10.1021/je00060a032.

[55] Gutiérrez, A., Zamora, L., Benito, C., Atilhan, M., & Aparicio, S. (2022). Insights on novel type V deep eutectic solvents based on levulinic acid. *The Journal of Chemical Physics, 156*(9). doi:10.1063/5.0080470.

[56] Lalikoglu, M. (2021). Separation of butyric acid from aqueous media using menthol-based hydrophobic deep eutectic solvent and modeling by response surface methodology. *Biomass Conversion and Biorefinery, 12*(4), 1331-1341. doi:10.1007/s13399-021-01711-7.

[57] Sengwa, R. J., & Khatri, V. (2010). Study of static permittivity and hydrogen bonded structures in amide–alcohol mixed solvents. *Thermochimica Acta, 506*(1-2), 47-51. doi:10.1016/j.tca.2010.04.013.

[58] Fröhlich, H. (1948). General theory of the static dielectric constant. *Trans. Faraday Soc., 44*(0), 238-243. doi:10.1039/tf9484400238.

[59] Le Fèvre, C. G., Le Fèvre, R. J. W., & Robertson, K. W. (1935). 107. The dipole moments of p-cymene; 2- and 3-halogeno-p-cymenes, carvacrol, and thymol; p-ethyltoluene; p-tert.-butyltoluene, 1 : 3-dimethyl-5-tert.- butylbenzene, tert.-butylbenzene and its p-nitro-derivative. *J. Chem. Soc., 0*(0), 480-488. doi:10.1039/jr9350000480.

[60] http://www.stenutz.eu/chem/>

[61] Bouteloup, R., & Mathieu, D. (2019). Predicting dielectric constants of pure liquids: fragment-based Kirkwood–Fröhlich model applicable over a wide range of polarity. *Physical Chemistry Chemical Physics, 21*(21), 11043-11057. doi:10.1039/c9cp01704f.

[62] Taherzadeh, M., Haghbakhsh, R., Duarte, A. R. C., & Raeissi, S. (2020). Estimation of the heat capacities of deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 307*. doi:10.1016/j.molliq.2020.112940.

[63] Zhang, Z., Yuan, Y., Zhang, N., & Cao, X. (2015). Thermophysical Properties of Some Fatty Acids/Surfactants as Phase Change Slurries for Thermal Energy Storage. *Journal of Chemical & Engineering Data, 60*(8), 2495-2501. doi:10.1021/acs.jced.5b00371.

[64] Sharma, A., Tyagi, V. V., Chen, C. R., & Buddhi, D. (2009). Review on thermal energy storage with phase change materials and applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews, 13*(2), 318-345. doi:10.1016/j.rser.2007.10.005.

[65] Dietz, C. H. J. T., Creemers, J. T., Meuleman, M. A., Held, C., Sadowski, G., van Sint Annaland, M., . . . Kroon, M. C. (2019). Determination of the Total Vapor Pressure of Hydrophobic Deep Eutectic Solvents: Experiments and Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory Modeling. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(4), 4047-4057. doi:10.1021/acssuschemeng.8b05449.

[66] Zhang, M., Zhang, X., Liu, Y., Wu, K., Zhu, Y., Lu, H., & Liang, B. (2021). Insights into the relationships between physicochemical properties, solvent performance, and applications of deep eutectic solvents. *Environmental Science and Pollution Research, 28*(27), 35537-35563. doi:10.1007/s11356-021-14485-2.

[67] Lan, D., Wang, X., Zhou, P., Hollmann, F., & Wang, Y. (2017). Deep eutectic solvents as performance additives in biphasic reactions. *RSC Advances, 7*(64), 40367-40370. doi:10.1039/c7ra06755k.

[68] Savi, L. K., Carpiné, D., Waszczynskyj, N., Ribani, R. H., & Haminiuk, C. W. I. (2019). Influence of temperature, water content and type of organic acid on the formation, stability and properties of functional natural deep eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria, 488*, 40-47. doi:10.1016/j.fluid.2019.01.025.

[69] Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., & Rasheed, R. K. (2004). Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society, 126*(29), 9142-9147. doi:10.1021/ja048266j.

[70] Abbott, A. P., Capper, G., & Gray, S. (2006). Design of Improved Deep Eutectic Solvents Using Hole Theory. *ChemPhysChem, 7*(4), 803-806. doi:10.1002/cphc.200500489.

[71] Abbott, A. P., Harris, R. C., Ryder, K. S., D'Agostino, C., Gladden, L. F., & Mantle, M. D. (2011). Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chem., 13*(1), 82-90. doi:10.1039/c0gc00395f.

[72] Shahbaz, K., Mjalli, F. S., Hashim, M. A., & AlNashef, I. M. (2012). Prediction of the surface tension of deep eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria, 319*, 48-54. doi:10.1016/j.fluid.2012.01.025.

[73] Hayyan, A., Mjalli, F. S., AlNashef, I. M., Al-Wahaibi, T., Al-Wahaibi, Y. M., & Hashim, M. A. (2012). Fruit sugar-based deep eutectic solvents and their physical properties. *Thermochimica Acta, 541*, 70-75. doi:10.1016/j.tca.2012.04.030.

[74] Hayyan, A., Mjalli, F. S., AlNashef, I. M., Al-Wahaibi, Y. M., Al-Wahaibi, T., & Hashim, M. A. (2013). Glucose-based deep eutectic solvents: Physical properties. *Journal of Molecular Liquids, 178*, 137-141. doi:10.1016/j.molliq.2012.11.025.

[75] Byrne EL, Gilmore M, Moura L, Swadźba-Kwaśny M, Holbrey JD (2021) Hydrophobic deep eutectic solvents. Deep eutectic solvents for medicine, gas solubilization and extraction of natural substances. Springer, New York, pp 157–181.

[76] Zamora, L., Benito, C., Gutiérrez, A., Alcalde, R., Alomari, N., Bodour, A. A., . . . Aparicio, S. (2022). Nanostructuring and macroscopic behavior of type V deep eutectic

solvents based on monoterpenoids. *Physical Chemistry Chemical Physics, 24*(1), 512-531. doi:10.1039/d1cp04509a.

[77] Al-Akayleh, F., Mohammed Ali, H. H., Ghareeb, M. M., & Al-Remawi, M. (2019). Therapeutic deep eutectic system of capric acid and menthol: Characterization and pharmaceutical application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53*. doi:10.1016/j.jddst.2019.101159.

[78] Guggenheim, E. A. (1945). The Principle of Corresponding States. *The Journal of Chemical Physics, 13*(7), 253-261. doi:10.1063/1.1724033.

[79] Shereshefsky, J. L. (2002). Surface Tension of Saturated Vapors and the Equation of Eötvös. *The Journal of Physical Chemistry, 35*(6), 1712-1720. doi:10.1021/j150324a014.

[80] Ghaedi, H., Ayoub, M., Sufian, S., Shariff, A. M., & Lal, B. (2017). The study on temperature dependence of viscosity and surface tension of several Phosphonium-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 241*, 500-510. doi:10.1016/j.molliq.2017.06.024.

[81] Rai, N., & Maginn, E. J. (2011). Vapor–Liquid Coexistence and Critical Behavior of Ionic Liquids via Molecular Simulations. *The Journal of Physical Chemistry Letters, 2*(12), 1439-1443. doi:10.1021/jz200526z.

[82] Mjalli, F. S., Vakili-Nezhaad, G., Shahbaz, K., & AlNashef, I. M. (2014). Application of the Eötvos and Guggenheim empirical rules for predicting the density and surface tension of ionic liquids analogues. *Thermochimica Acta, 575*, 40-44. doi:10.1016/j.tca.2013.10.017.

[83] Rebelo, L. P. N., Canongia Lopes, J. N., Esperança, J. M. S. S., & Filipe, E. (2005). On the Critical Temperature, Normal Boiling Point, and Vapor Pressure of Ionic Liquids. *The Journal of Physical Chemistry B, 109*(13), 6040-6043. doi:10.1021/jp050430h.

[84] Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews, 114*(21), 11060-11082. doi:10.1021/cr300162p.

[85] El Achkar, T., Greige-Gerges, H., & Fourmentin, S. (2021). Basics and properties of deep eutectic solvents: a review. *Environmental Chemistry Letters, 19*(4), 3397-3408. doi:10.1007/s10311-021-01225-8.

[86] Malik, A., Dhattarwal, H. S., & Kashyap, H. K. (2022). An Overview of Structure and Dynamics Associated with Hydrophobic Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Extraction Processes. *ChemPhysChem, 23*(18). doi:10.1002/cphc.202200239.

[87] Fan, C., Liu, Y., Sebbah, T., & Cao, X. (2021). A Theoretical Study on Terpene-Based Natural Deep Eutectic Solvent: Relationship between Viscosity and Hydrogen-Bonding Interactions. *Global Challenges, 5*(3). doi:10.1002/gch2.202000103.

[88] Fan, C., Sebbah, T., Liu, Y., & Cao, X. (2021). Terpenoid-capric acid based natural deep eutectic solvent: Insight into the nature of low viscosity. *Cleaner Engineering and Technology, 3*. doi:10.1016/j.clet.2021.100116.

[89] Warrag, S. E. E., & Kroon, M. C. (2019). Hydrophobic Deep Eutectic Solvents. In *Deep Eutectic Solvents* (pp. 83-93).



CAPÍTULO 6.
CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

6.1. Estudio estructural por RMN

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas analíticas más poderosas utilizadas hoy en día en el mundo de la química y la bioquímica. Se utiliza para elucidación estructural y conformacional de moléculas, para estudios dinámicos y de cinética molecular y en la identificación de compuestos orgánicos. Proporciona gran información acerca de características físicas, químicas y biológicas, tanto en muestra sólidas como líquidas. Sus principales aplicaciones son:

- Determinación estructura molecular, identificación de confórmeros.
- Identificación interacciones inter e intramoleculares.
- Determinación de la pureza y contenido de una muestra
- Obtención de propiedades físicas como coeficientes de difusión, estudios de agregación. Determinación de tamaños moleculares.
- Monitorización de procesos químicos y sus cinéticas.
- Estudios de biomoléculas como proteínas. Determinación de su estructura y sus dinámicas en disolución. Estudios de la interacción con otras moléculas o proteínas.

A lo largo de este capítulo se va a presentar por primera vez un estudio completo que combina distintas técnicas de RMN con el fin de desentrañar las características estructurales y dinámicas de las mezclas estudiadas a lo largo de esta Tesis. Se ha decidido separar cada técnica utilizada en secciones diferentes. En cada sección se presentan los resultados obtenidos, así como una discusión de los mismos. El objetivo principal es proporcionar una metodología de trabajo basada en distintas técnicas de RMN que permita el estudio de mezclas eutécticas, así como identificar el carácter "*deep*" en ellas sin necesidad de construir su diagrama de fases.

6.1.1. Caracterización espectroscópica de mezclas eutécticas por RMN

En esta primera sección se presentan los espectros ^{1}H y ^{13}C de cada una de las muestras estudiadas. Estos espectros recogen las señales correspondientes de cada protón y carbono que son necesarias en el resto de los experimentos. Mediante la obtención de estos espectros se evalúa la posible aparición de reacciones colaterales, se analiza la pureza de las mezclas y se comprueba su estequiometria. Estos espectros se adquieren tras la obtención de la mezcla eutéctica, ya que permiten certificar que no ha habido reacción alguna entre los componentes y que la muestra se encuentra en buen estado. Posteriormente, puede realizarse el resto del estudio experimental llevado a cabo en esta Tesis.

Para cada sistema, cinco en total, se han agrupado las mezclas en función de la composición molar de los constituyentes con el objetivo de facilitar la visualización de los

espectros. La temperatura de trabajo, salvo que se indique lo contrario, fue de 298 K. Esta temperatura representa la temperatura experimental que es establecida desde la estación de trabajo. Sin embargo, la temperatura de la sonda puede diferir mínimamente (ver Sección 6.3) De esta manera todos los espectros de ^{1}H y ^{13}C fueron obtenidos a una temperatura de 298 K, salvo aquellos que se encontraban en estado sólido a temperatura ambiente. En ese caso, la temperatura de trabajo fue 2,5 K por encima de la T_m de la mezcla. Se ha utilizado TMS (tetrametilsilano) como referencia para asignar el desplazamiento químico del resto de señales. La señal de este compuesto aparece a 0 ppm.

A continuación, se van a presentar los espectros de protón y carbono de los distintos sistemas. Se incluye también un breve análisis de los aspectos más importantes de los espectros de estos sistemas, y cómo puede afectar la composición y temperatura al desplazamiento químico de las distintas señales. A menudo, pequeños cambios en las interacciones conducen a pequeñas alteraciones en la forma y desplazamiento de las señales.

En las Figuras A53-56 de los Anexos I se encuentran recogidos los espectros de protón y carbono de timol, L-mentol y ácido decanoico disueltos en DMSO, mientras que los correspondientes al ácido octanoico fueron obtenidos sin necesidad de utilizar DMSO ya que es líquido a temperatura ambiente. La asignación de señales de los compuestos puros fue posible gracias a la obtención de espectros de tipo COSY, HMBC y HSQC (Capítulo 3). Estos espectros pueden visualizarse en las Figuras A57-59. Por otro lado, la asignación de señales de las mezclas eutécticas se llevó a cabo gracias a los espectros de protón y carbono de los compuestos puros y los espectros de tipo COSY, HMBC y HSQC realizados para algunas de las mezclas. Estos espectros se encuentran dispuestos en las Figuras A60-61. La asignación de señales va a respetarse para el resto del capítulo y va a ser la misma en todos los experimentos realizados, de manera que la numeración de cada protón y carbono va a ser idéntica independientemente del experimento realizado.

A continuación, se presenta los espectros de protón y carbono de las mezclas basadas en timol y los ácidos.

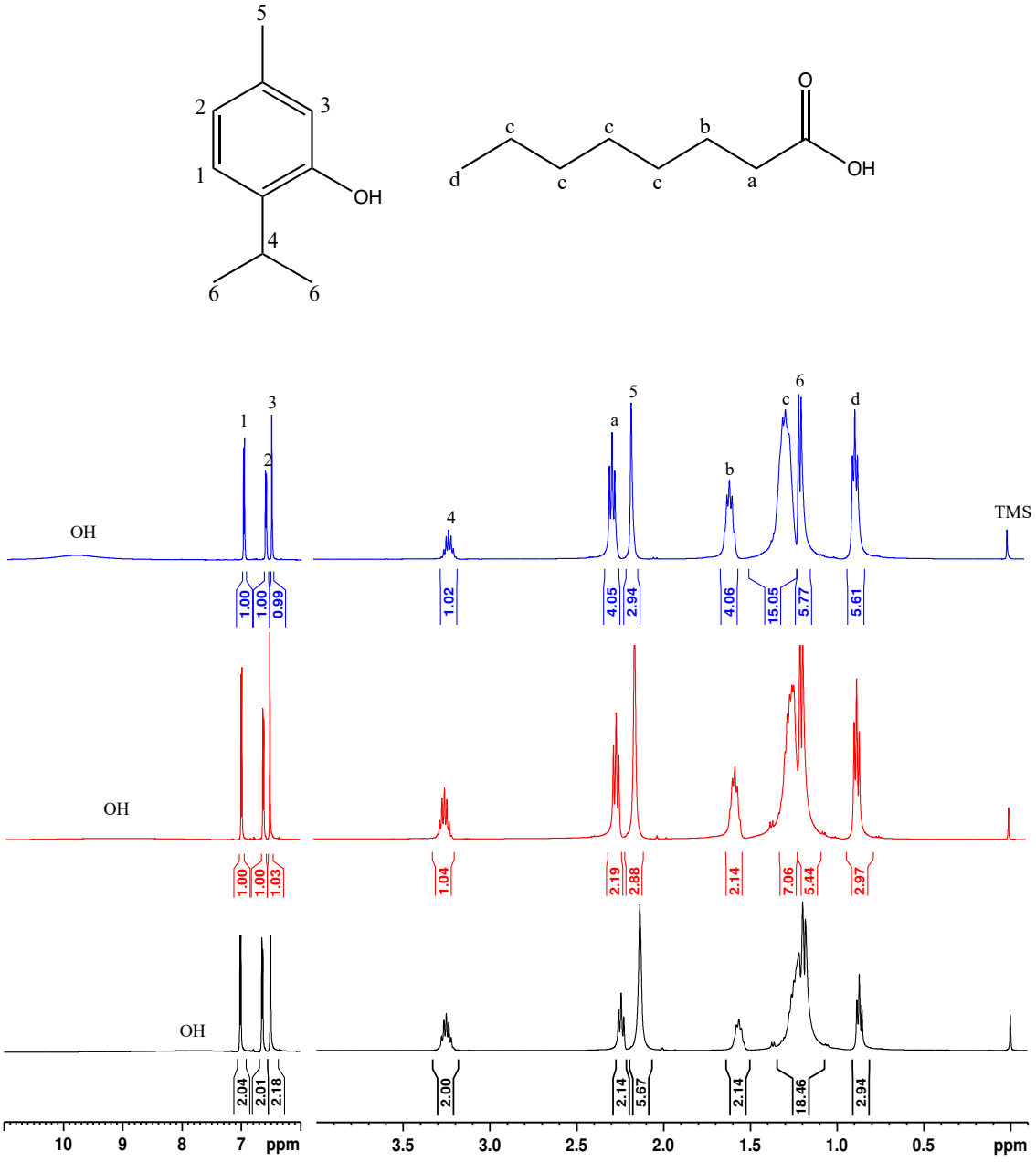


Figura 6.1. Espectros de ^{1}H RMN del sistema TO; (-) TO12, (-) TO11 y (-) TO21.

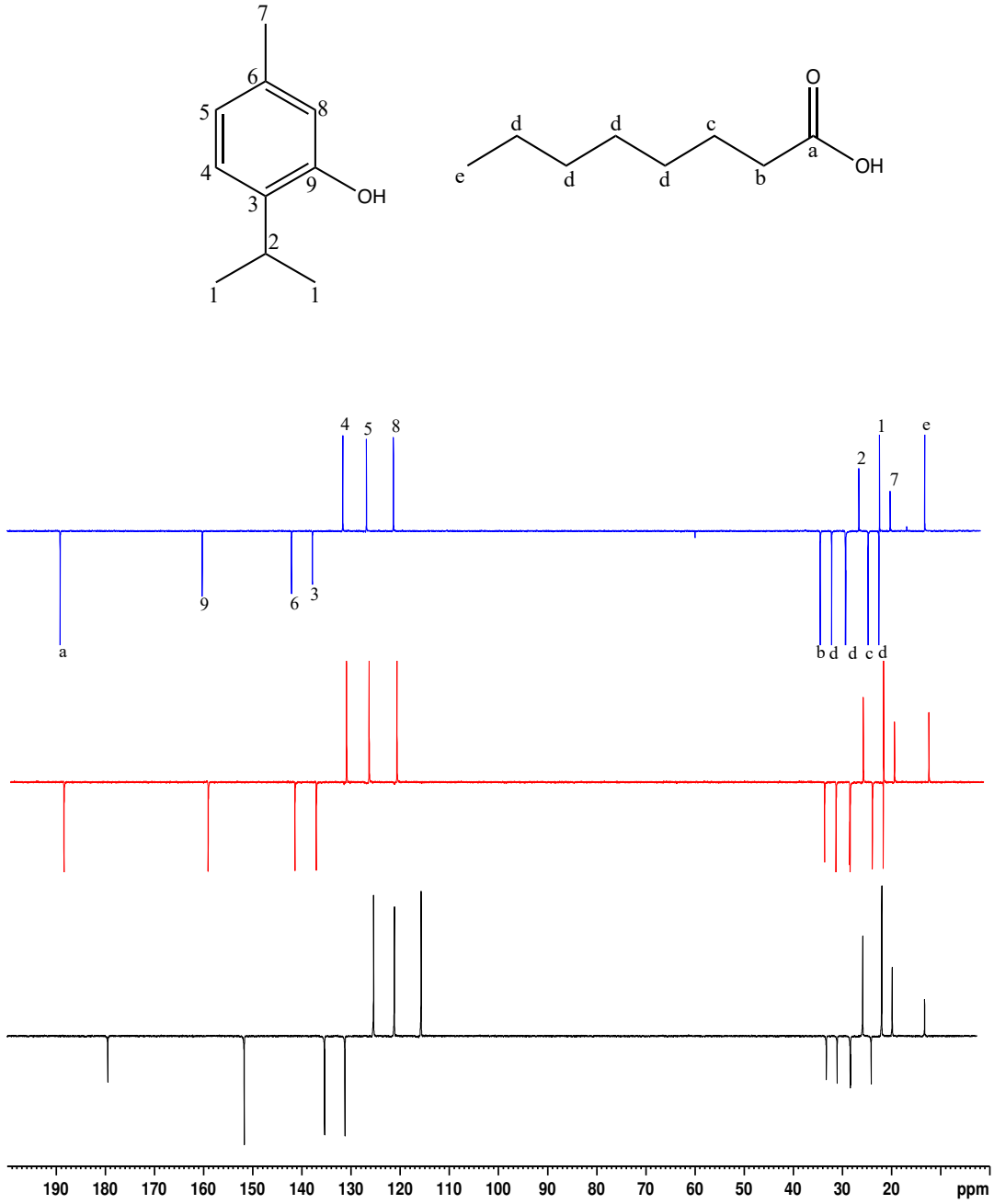


Figura 6.2. Espectros de ^{13}C RMN del sistema TO; (-) TO12, (-) TO11 y (-) TO21.

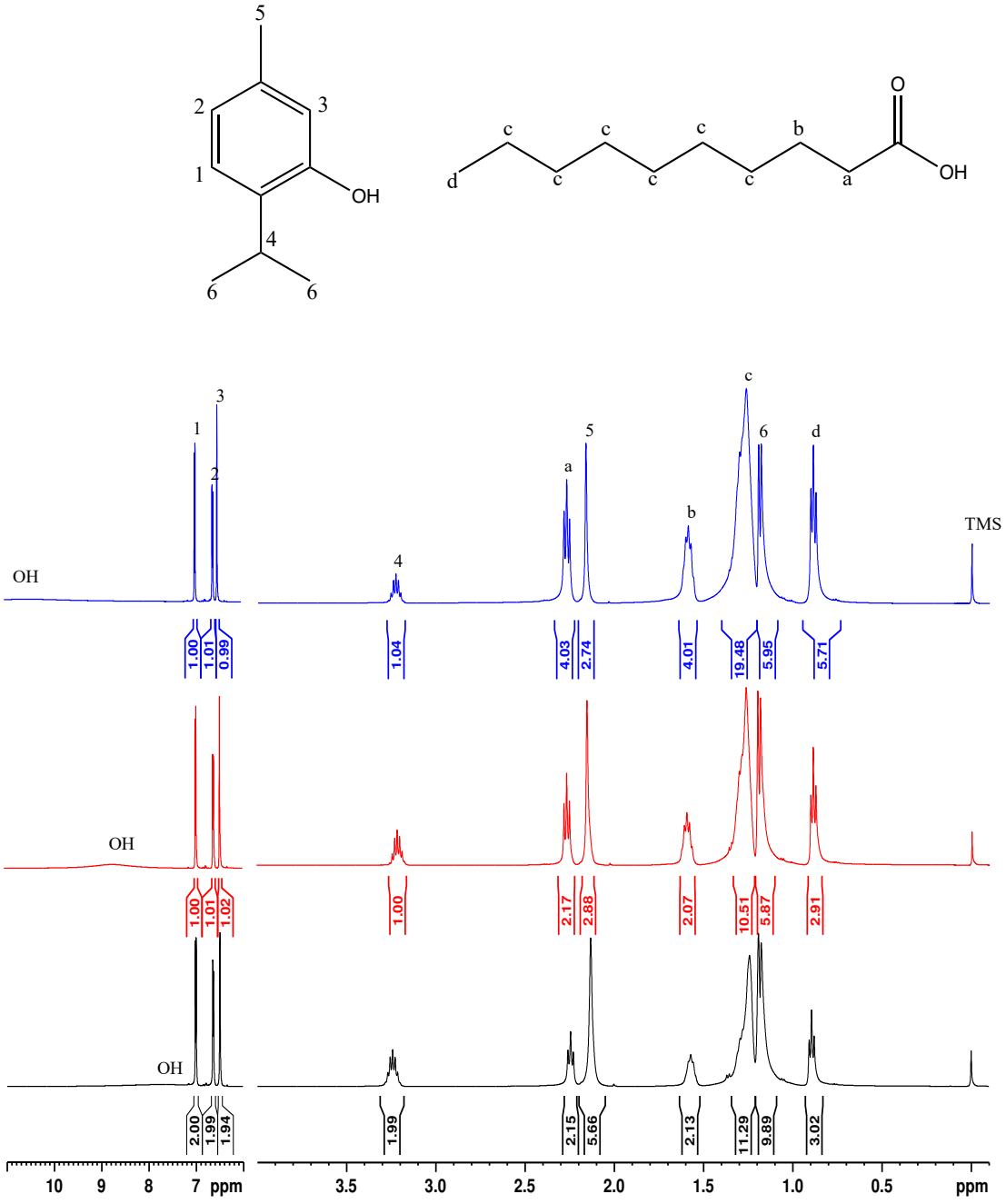


Figura 6.3. Espectros de ^{1}H RMN del sistema TD; (-) TD12, (-) TD11 y (-) TD21.

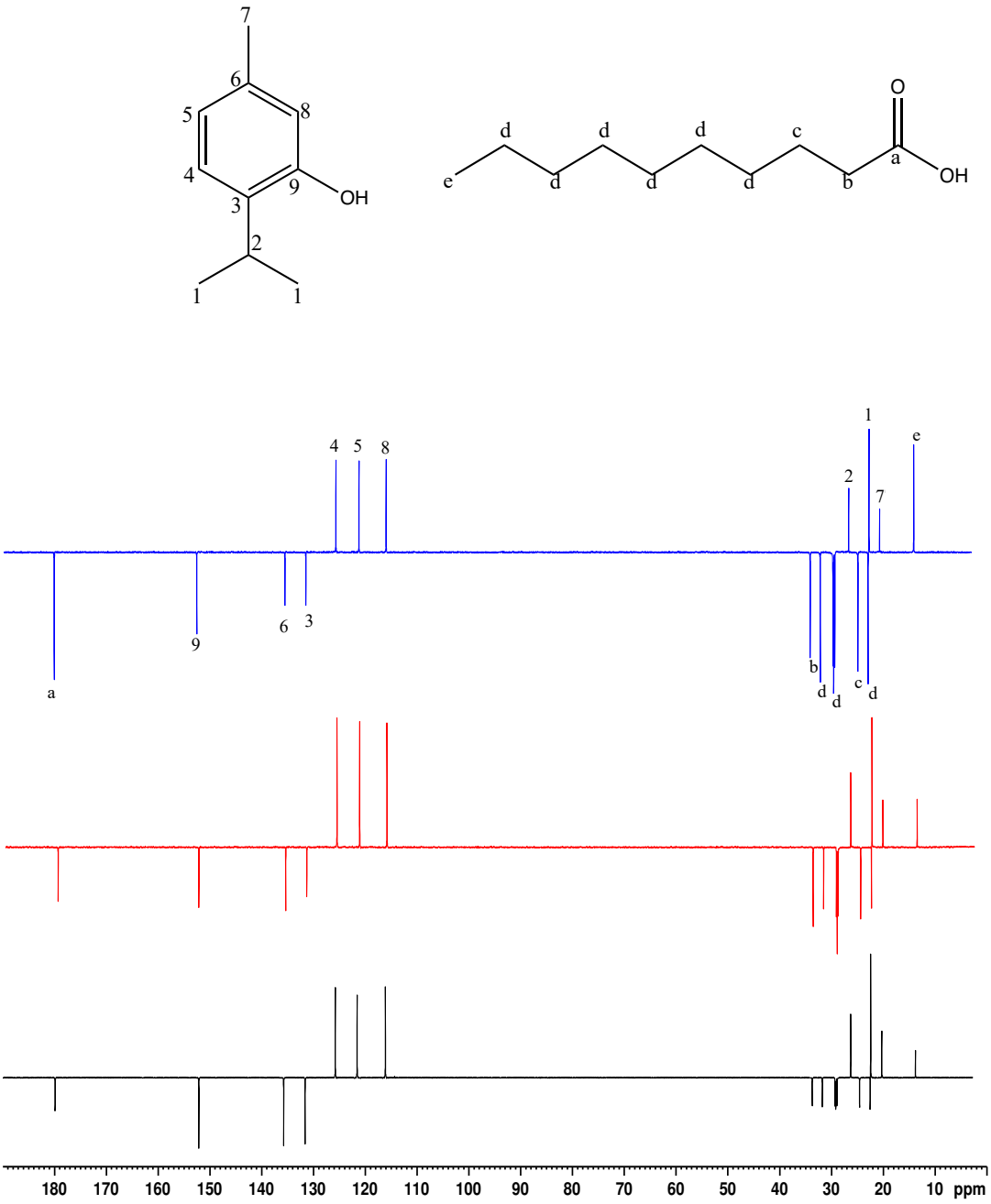


Figura 6.4. Espectros de ^{13}C RMN del sistema TD; (-) TD12, (-) TD11 y (-) TD21.

Tanto en las mezclas del sistema TO como TD, puede apreciarse a través de las integrales de los distintos picos en el espectro de protón que la estequiometría de la mezcla es correcta. Por otro lado, no se observa ningún pico ajeno a los compuestos de la muestra que pueda hacer creer que alguna reacción ha podido ocurrir. En estos dos sistemas al tratarse de un compuesto aromático y otro alifático, apenas se observa superposición de señales, lo cual favorece la identificación de las distintas señales y facilita el análisis de experimentos posteriores. Las únicas señales que aparecen algo superpuestas son los protones "c" y "6".

En el caso del espectro del núcleo de ^{13}C, aparecen todas las señales diferenciadas unas de otras. La altura de los distintos picos es otro signo de que la mezcla cumple con la estequiometria deseada. En ambos espectros es difícil diferenciar los carbonos "d" de los ácidos, debido a que los protones unidos a esos carbonos aparecen todos juntos en una misma señal. De esta manera el espectro HSQC resulta inútil para asignar las señales. Puede apreciarse como el ácido decanoico al presentar una cadena alifática más larga cuenta con más señales correspondientes a los carbonos "d".

Es bien sabido que la fortaleza de los enlaces de hidrógeno puede afectar los desplazamientos químicos de los constituyentes de una mezcla eutéctica [1]. Puede apreciarse como para la mayoría de los protones, el cambio en el desplazamiento químico con la composición molar es insignificante. Se han observado desplazamientos tanto a mayores ppm como a menores, siendo en todos los casos cambios prácticamente imperceptibles. Esto sugiere que tanto en el sistema TO como en el TD, dichas señales no están involucradas ni afectadas por fuertes enlaces de hidrógeno [2]. Por otro lado, se puede apreciar como los protones móviles del timol y los ácidos aparecen juntos en una misma señal. Generalmente en disolventes próticos, y como ocurre en estas mezclas, los protones de grupos hidroxilo aparecen a temperatura ambiente, como señales anchas debido al intercambio con los protones del disolvente. Esto indica que ambos protones se encuentran en intercambio constante [3,4]. Este comportamiento se ha observado en cantidad de DES hidrofílicos que contenían agua [5]. También se observa que a medida que aumenta la fracción molar del ácido, la señal se desplaza a valores de campo inferiores (mayores ppm). Además, este desplazamiento va acompañado de un estrechamiento de los picos, lo cual está relacionado con una mayor tasa de intercambio. De igual manera en algunos DES al añadir agua los protones hidroxilos aparecen a desplazamientos químicos mayores [5].

Partiendo de la base que interacciones débiles como puentes de hidrógeno o fuerzas dispersivas se ven afectadas por la temperatura, se decidió obtener los espectros de protón de la mezcla TO12 y TD11 en un amplio rango de temperaturas. Se escogieron estas mezclas ya que representan la fracción eutéctica de cada uno de los sistemas (sección 5.2), y es en este punto en

el que las interacciones son mayores (número y/o fuerza). El conjunto de espectros para cada una de las mezclas se encuentra representado en las Figuras A62-63. En ambas figuras se incluye una imagen en la que aparece ampliado el rango de ppm en el que se sitúa la señal correspondiente a los protones móviles. La imagen está en una escala diferente para favorecer su visualización.

Los estudios de variación de temperatura han sido uno de los experimentos más realizados para estudiar la presencia de puentes de hidrógeno, permiten conocer su naturaleza y fuerza. Por lo general, un aumento en la temperatura se traduce en un desplazamiento de la señal hacia ppm más bajos debido a la disminución de este tipo de interacciones [3]. La fortaleza de estas interacciones puede ser cuantificadas a través del cálculo del coeficiente de temperatura (TC). Este coeficiente se obtiene a partir de la pendiente de la gráfica desplazamiento químico frente a temperatura. La anchura y el poco tamaño de los picos de los OH, hace difícil la obtención de valores de desplazamientos fiables. Puede apreciarse en la Figura A62 b) y A63 b) que los picos aparecen a desplazamientos menores cuando aumenta la temperatura. También puede apreciarse como a medida que aumenta la temperatura tanto en la mezcla TO12 como en la mezcla TD11, los picos correspondientes a la señal de los OH se estrechan ligeramente dando lugar a picos más definidos. En la mezcla TO12 se observan picos más definidos y que aparecen a mayores desplazamientos en comparación con la mezcla TD11. Esto va en relación con las diferencias observadas frente a la composición molar, a medida que aumenta la fracción molar de ácido los picos aparecen más definidos y a mayores desplazamientos. El resto de los picos mantienen prácticamente el mismo desplazamiento con los cambios de temperatura. Esto va de la mano con lo expuesto a lo largo de esta Tesis, los sistemas timol:ácido se tratan de mezclas eutécticas ideales en los que las interacciones intermoleculares, en concreto los puentes de hidrógeno, no tienen mucho peso.

A continuación, se presentan los espectros de protón y carbono de las mezclas basadas en L-mentol y los ácidos.

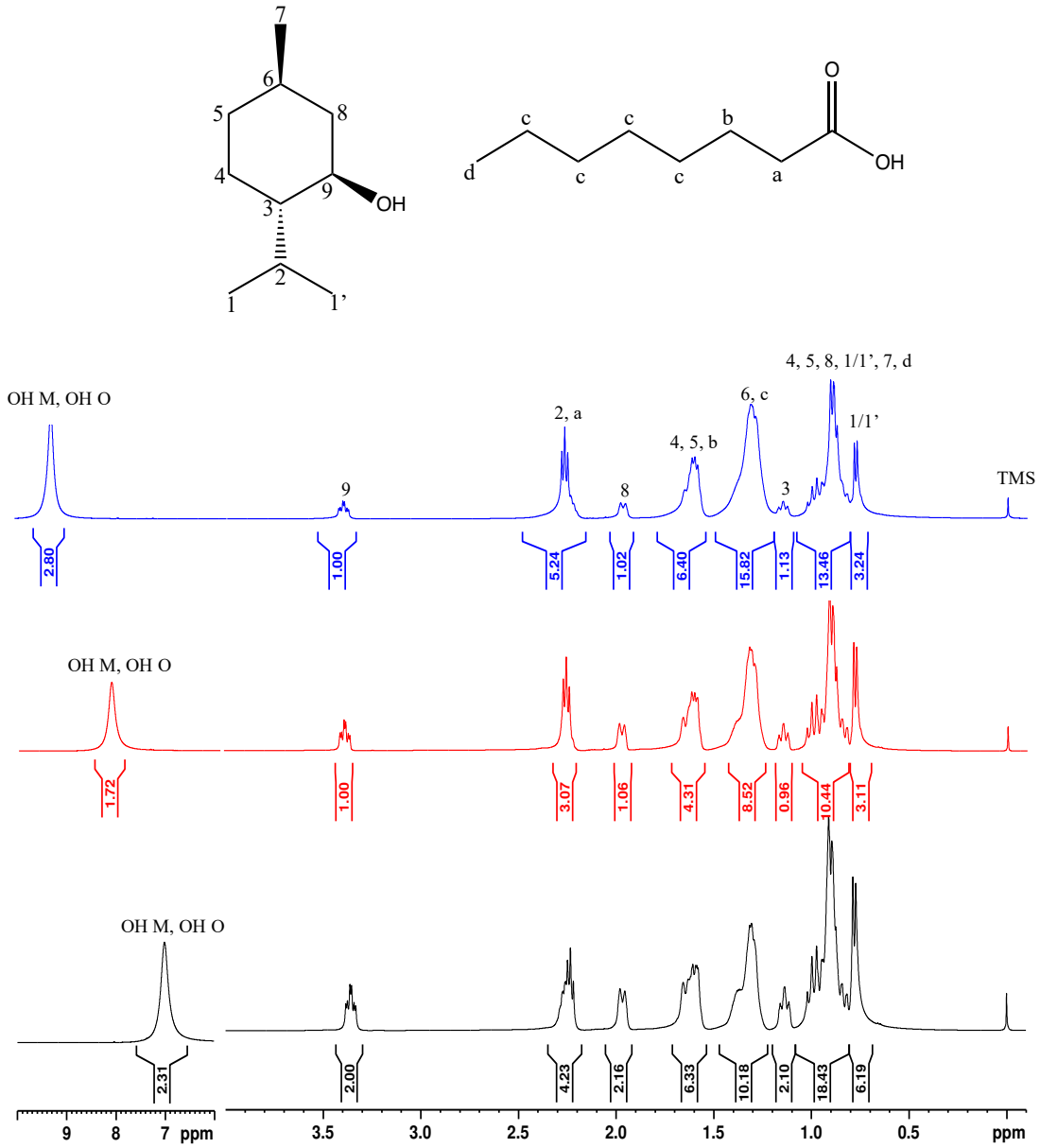


Figura 6.5. Espectros de ‘H RMN del sistema MO. (-) MO12, (-) MO11 y (-) MO21.

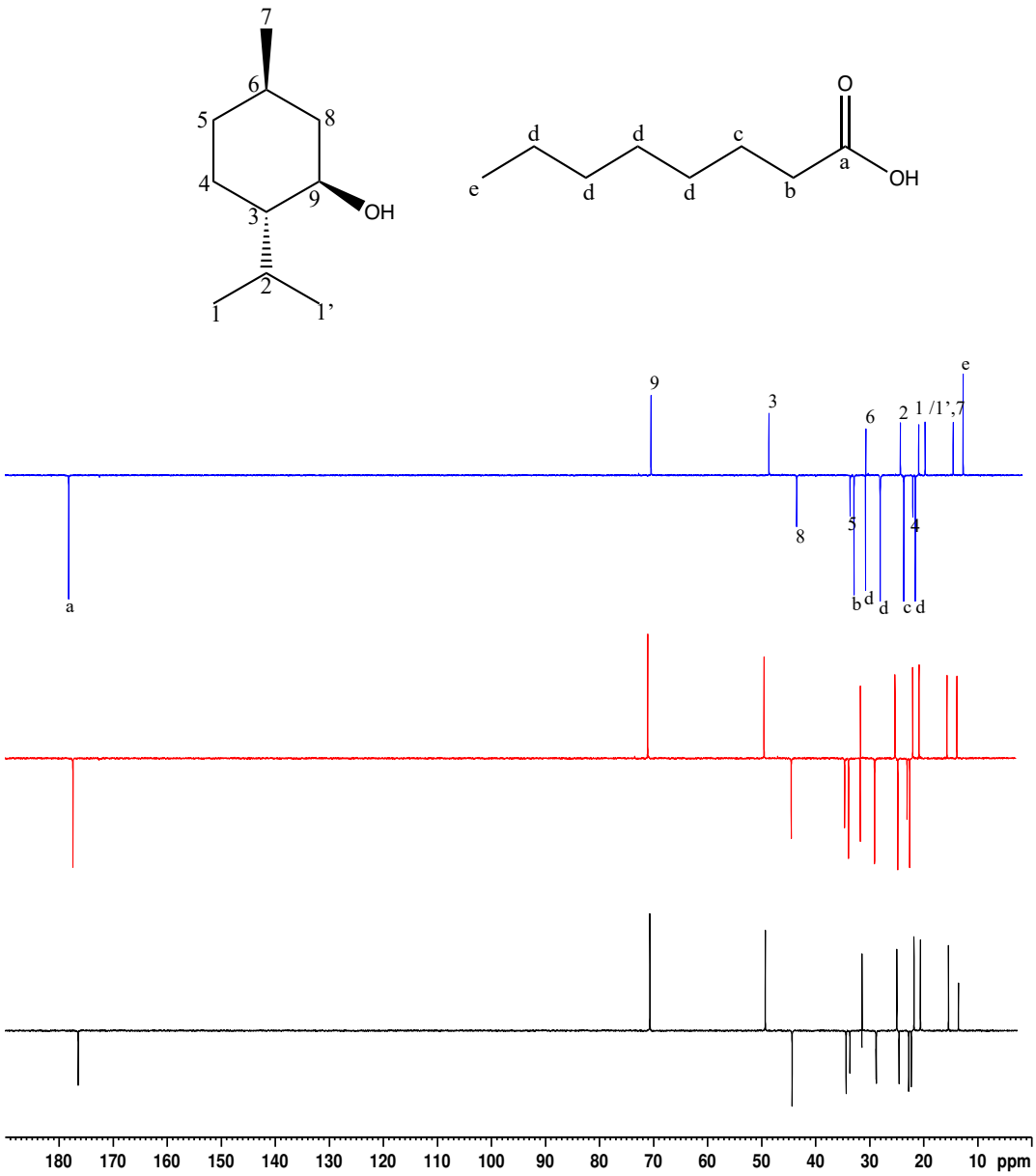


Figura 6.6. Espectros de ^{13}C RMN del sistema MO; (-) MO121, (-) MO11 y (-) MO21.

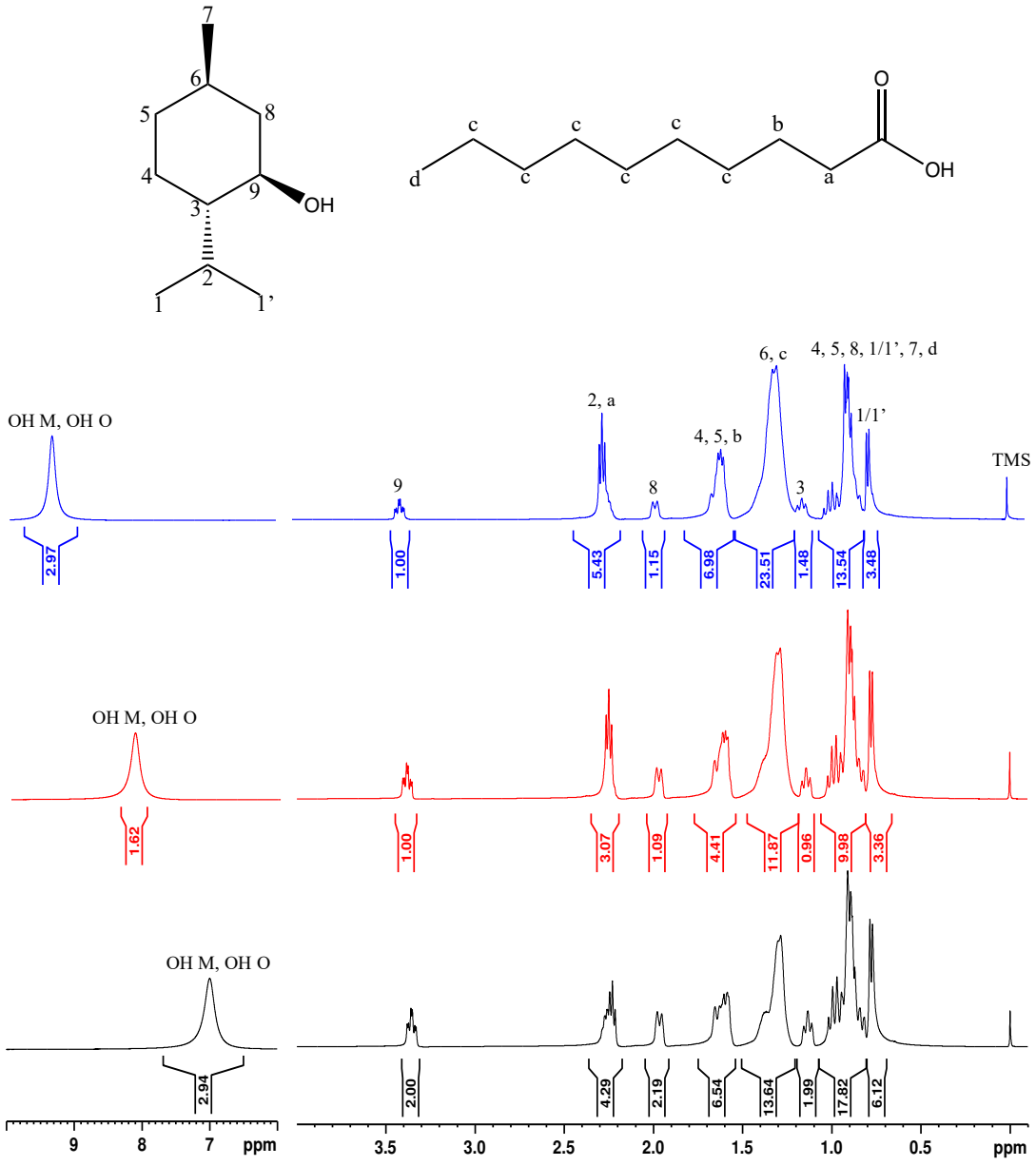


Figura 6.7. Espectros de ^{1}H RMN del sistema MD; (-) MD12, (-) MD11 y (-) MD21.

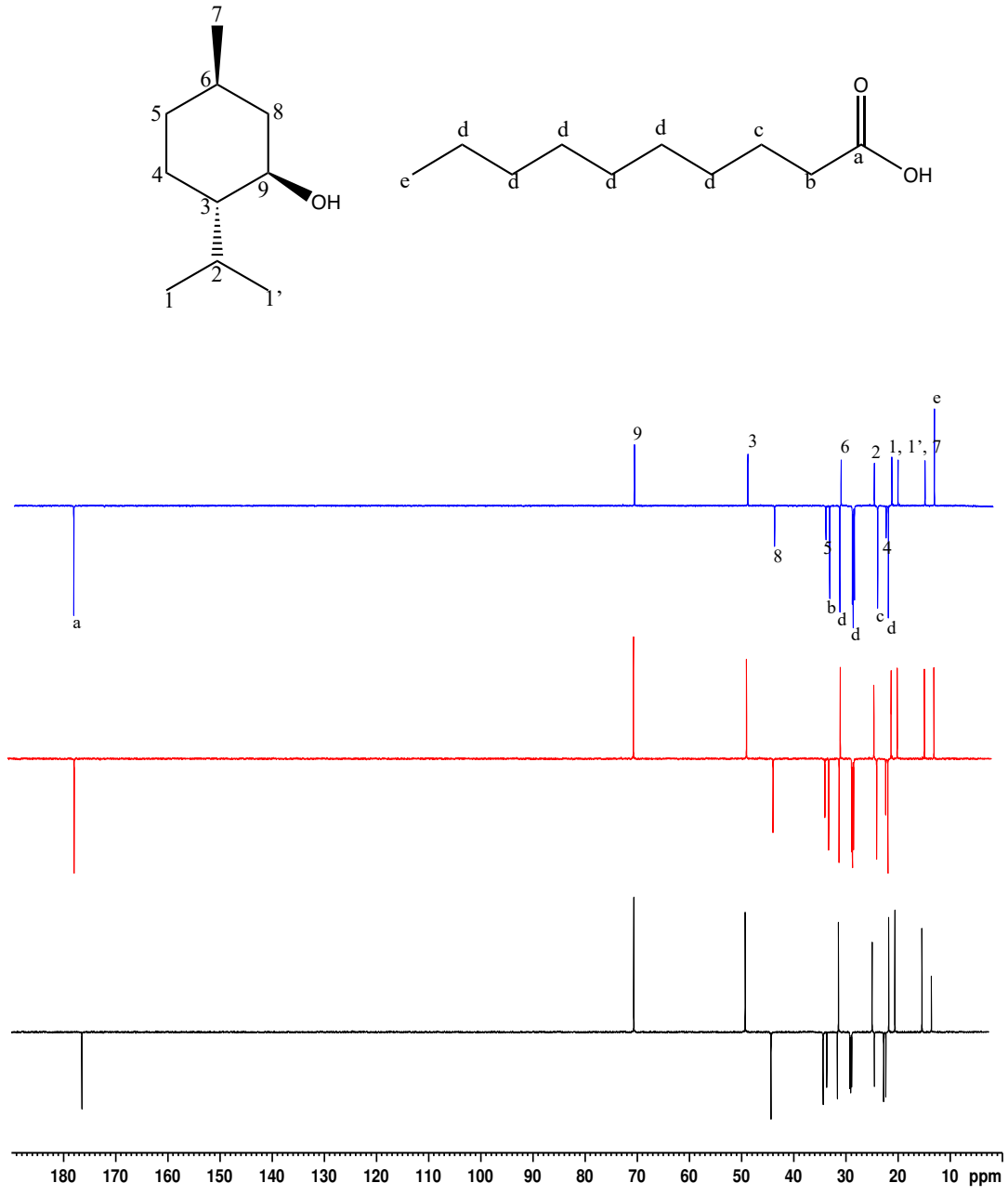


Figura 6.8. Espectros de ^{13}C RMN del sistema MD. (-) MD12, (-) MD11 y (-) MD21.

Tanto en las mezclas del sistema MO como MD, puede apreciarse que en los espectros de protón la mayoría de las señales aparecen superpuestas. El hecho de que se trate de moléculas alifáticas (ácidos) y alicíclicas (L-mentol) provoca que la mayoría de las señales salgan en un rango de ppm muy parecido. Las únicas señales que aparecen de manera individual son los protones "9", "8" y "3" del L-mentol. Por el contrario, ninguna señal del ácido octanoico o decanoico aparece sin solapar. Las integrales de los distintos picos en el espectro de protón, a pesar de muchos estar solapados, informan de que la estequiometría de la mezcla es correcta en todas las composiciones. En estos sistemas tampoco se observa ningún pico ajeno a los compuestos de la muestra, por lo que se descarta que cualquier reacción haya podido ocurrir. En el caso del espectro del núcleo de ^{13}C, pueden diferenciarse todas las señales unas de otras. Al igual que en los sistemas anteriores compuestos por timol y ácidos, la altura de los distintos picos cumple con la estequiometría deseada. De nuevo, es difícil diferenciar los carbonos "d" de los ácidos.

A diferencia del caso anterior, los picos correspondientes a los protones móviles, a pesar de también aparecer de manera conjunta, son mucho más visibles en el espectro. Se trata de picos mucho menos anchos. Como se ha comentado anteriormente, la forma de estos picos está relacionada con el intercambio químico que se produce entre los protones móviles. Esto indica que el intercambio es más rápido en estos sistemas que en los basados en timol. Teniendo en cuenta que el pKa del L-mentol es superior al del timol (10,62 vs 15,3 [6]) cabría esperar que el intercambio en mezclas que cuentan con timol fuese mayor. Sin embargo, una explicación a este comportamiento podría ser que, el L-mentol al tratarse de un buen aceptor y donor de puentes de hidrógeno, puede provocar situaciones en las que el protón, tanto del ácido como del L-mentol estén formando un puente de hidrógeno entre las dos mismas moléculas, encontrándose en un posición más fija favoreciendo así su intercambio. Estos picos, al igual que en los dos sistemas anteriores, aumentan su desplazamiento y disminuye su anchura a medida que aumenta la cantidad de ácido en la mezcla.

a) b)

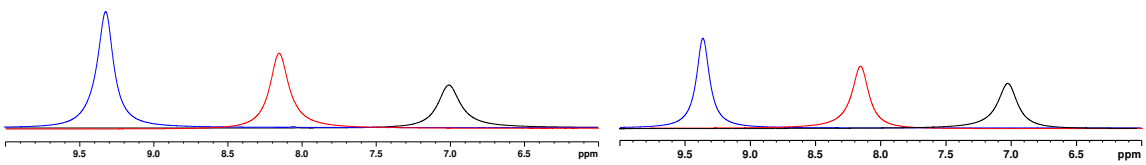


Figura 6.9. Señales correspondientes a los protones móviles de los sistemas a) MO y b) MD; (-) MAc (1:2), (-) MAc (1:1) y (-) MAc (2:1).

La mayoría de los protones no presentan prácticamente cambio en el desplazamiento químico con la composición molar, al igual que en el caso anterior. Esto sugiere que estas señales no están involucradas en enlaces de hidrógeno altamente estables, a pesar de que puedan interaccionar mediante interacciones hidrofóbicas.

Teniendo en cuenta la similitud espectroscópica que muestran los sistemas estudiados en los que solo varía el tipo de ácido, es decir TO y TD y MO y MD, se decidió estudiar el efecto que producen los cambios de temperatura solamente en la mezcla MO11. Además, en estos sistemas, las señales del ácido no pueden ser analizadas de manera independiente a las del L-mentol, ya que aparecen solapadas. Por otro lado, la mezcla de composición equimolar del sistema MO, representa una fracción molar muy cercana a la eutéctica (sección 5.2). El conjunto de espectros obtenidos a diferentes temperaturas se puede visualizar en la Figura A64. En este caso la señal de los OH ha permitido calcular el coeficiente de temperatura. Para el resto de las señales, puesto que experimentaban un desplazamiento intrascendente con el cambio de temperatura, no se ha calculado. La representación del desplazamiento químico de la señal correspondiente a los OH frente a la temperatura proporcionó un TC igual a -0,0139 ppm/K (R^2=0,9998). Según Li et al. y Hamuro et al. [7,8], en disolventes no polares un coeficiente de temperatura inferior a -0,005 ppm/K suele estar relacionado con la presencia de puentes de hidrógenos intermolecuares. Los resultados obtenidos sugieren la existencia de dichos enlaces. Rodriges et al. [9] presentaron valores comprendidos entre -0,0296 y -0,0213 para DES basados en DL-mentol.

A continuación, se presentan los espectros de protón y carbono de las mezclas basadas en L-mentol y timol.

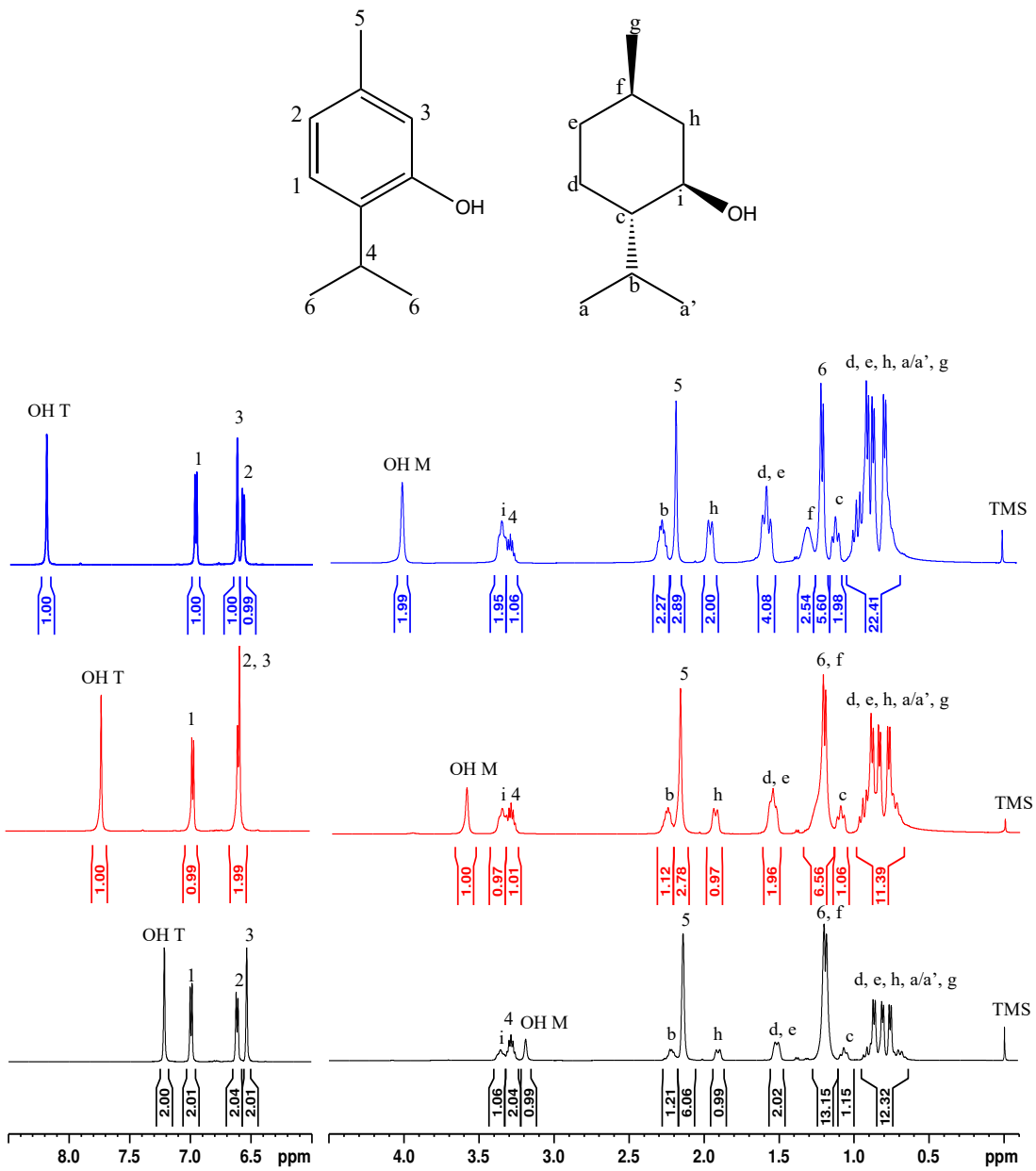


Figura 6.10. Espectros de ^{1}H RMN del sistema TM; (-) TM12 , (-) TM1 y (-) TM21.

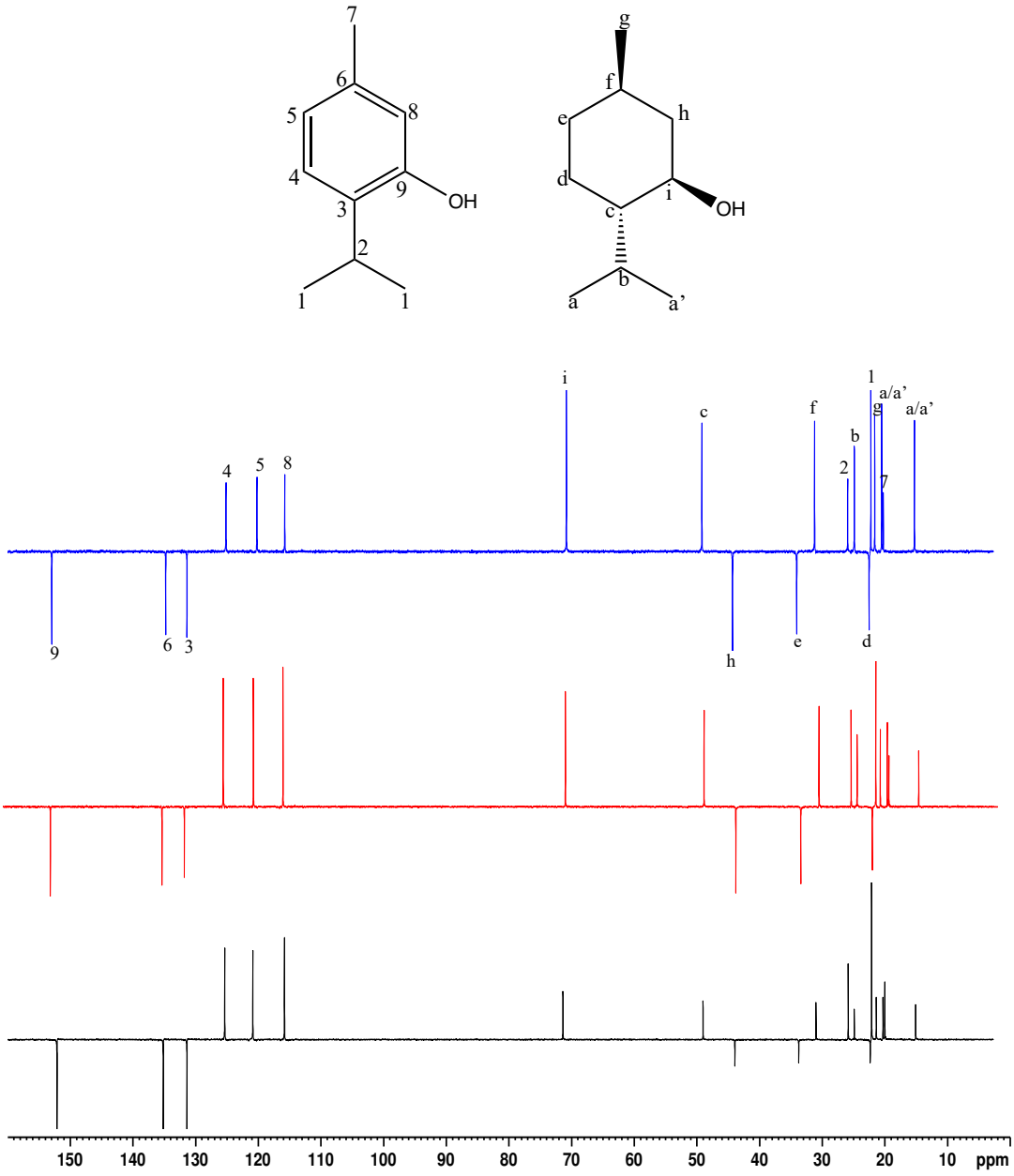


Figura 6.11. Espectros de ^{13}C RMN del sistema TM; (-) TM12, (-) TM11 y (-) TM 21.

Por último, se han estudiado los espectros de protón y carbono correspondientes a las mezclas basadas en timol y L-mentol. Puede comprobarse a partir de las integrales que la fracción molar de cada una de las muestras es la deseada. Se observa que solamente la señal del protón "6" del timol y del protón "f" del L-mentol aparecen superpuestas, el resto de las señales de cada molécula aparecen separadas. Esto pone de manifiesto el efecto del anillo aromático en el resto de las señales. Se ha comparado la forma y tamaño de los picos de estas mezclas con las estudiadas anteriormente, ya que en bibliografía se ha encontrado que la anchura de los picos se relaciona con viscosidades elevadas [4]. No se observó ninguna diferencia significativa entre este sistema y los anteriores. De nuevo, no se ha encontrado ningún pico diferente a los esperados, por lo que se descarta que cualquier reacción haya podido ocurrir. En el caso del espectro del núcleo de ^{13}C, se diferencian correctamente todas las señales unas de otras. Al igual que en los sistemas anteriores, la altura de los distintos picos es indicativo de que se cumple con la estequiometria deseada.

A diferencia de los casos anteriores, los picos correspondientes a los protones móviles aparecen de manera individual. Esto muestra que el intercambio en estos sistemas es mucho más lento, los tiempos de residencia de los protones unidos a los oxígenos de los grupos hidroxilo son altos. Esto se justifica debido al establecimiento de puentes de hidrógeno de gran estabilidad y fortaleza. Además, estos picos cuentan con una excelente resolución, nada que ver con la anchura que presentaban los picos de los sistemas anteriores. Por otro lado, a diferencia de los sistemas anteriores, se observan cambios en los desplazamientos químicos de algunas de las señales en función de la fracción molar de la mezcla. En los casos anteriores solo se observaban cambios en la señal de los protones móviles debido al aumento de la fracción de ácido. Las señales que experimentan un mayor cambio en su desplazamiento químico con la fracción molar de las mezclas son las correspondientes al OH del timol y al OH del L-mentol. Sin embargo, el cambio que experimenta cada una de las señales en función del compuesto es opuesto. Teniendo en cuenta los valores de desplazamiento de los compuestos puros disueltos en DMSO, podemos observar que el desplazamiento químico es mayor en el protón del timol a medida que aumenta la cantidad de L-mentol en la mezcla. En el caso del L-mentol, su desplazamiento químico se hace menor a medida que aumenta la fracción molar de timol. Este mismo comportamiento fue observado por Schaeffer et al. [10]. El aumento del desplazamiento químico del protón del grupo alcohol del timol al aumentar el contenido en L-mentol, se debe a que estos protones se encuentran en un entorno menos apantallado, debido al establecimiento de puentes de hidrógeno con las moléculas de L-mentol. El hecho de que el L-mentol tienda a actuar como HBA [10], provoca que retire densidad electrónica del protón donado por el timol. El OH del L-mentol se apantalla al añadir timol si lo comparamos con el obtenido en DMSO, por la razón comentada anteriormente. El L-mentol actúa retirando densidad cuando interacciona con moléculas de timol. El aumento de la

fracción de timol supone una disminución de las interacciones entre moléculas de L-mentol debido a la competencia con las moléculas de timol. La gran acidez del protón del timol hace que sea más probable que el L-mentol actúe como HBA, captando densidad electrónica y apantallándose. Esto es consistente con la formación de una red de puentes de hidrógeno en la fase líquida del DES.

El siguiente protón que más se desapantalla es el protón aromático más cercano al OH del timol, es decir, el "3". En el caso del L-mentol el protón más cercano al del grupo alcohol, el "9", es el único de toda la molécula que presenta un desapantallamiento al aumentar el contenido en timol. Se ha observado que el resto de los protones no siguen tendencias similares en ambas moléculas, lo cual pone de manifiesto la presencia de distintas interacciones dispersivas en las moléculas de timol y L-mentol. Schaeffer et al. [10] sugirieron que las moléculas de timol tienden a estabilizarse por los enlaces de hidrógeno entre timol y L-mentol, mientras que el L-mentol se ve estabilizado además de con los enlaces de hidrógeno con interacciones dispersivas adicionales.

En este caso también se ha evaluado el efecto que tiene la temperatura en los desplazamientos químicos de este sistema. Se ha escogido la mezcla TM11 puesto que se trata de la composición más cercana a la composición eutéctica. El conjunto de espectros obtenidos a diferentes temperaturas puede pude visualizarse en la Figura A65 de los Anexos I. En este caso se observó un ligero desplazamiento de la mayoría de las señales, sin embargo, su desplazamiento fue tan leve que no se ha tenido en cuenta a la hora de calcular el TC. Las señales que han experimentado un mayor cambio en su desplazamiento químico son las correspondientes a los grupos hidroxilo del timol y del L-mentol. El TC obtenido para el primero de ellos fue igual a -0,019 ppm/K (R^2=0,9996), mientras que para el L-mentol se obtuvo un valor de -0,0166 ppm/K (R^2=0,9997). Estos valores son en ambos casos menores a los obtenidos para la mezcla MO11. Valores más negativos de -0,005 ppm/K están relacionados con la presencia de interacciones de tipo puente de hidrógeno. Estos resultados sugieren que el timol experimenta interacciones más fuertes que el L-mentol, y a su vez, ambos compuestos mayores que la mezcla MO11. Esto está de acuerdo con el carácter "*deep*" que exhibe esta mezcla frente al cuasi ideal exhibido por los sistemas basados en terpenos y ácidos. Abdallah et al. [11] obtuvieron valores similares de TC de mezclas de terpenos que contenían timol o mentol. Sus valores se encontraron en el rango entre -0,0212 y -0,012 ppm/K.

A lo largo de esta Tesis se ha expuesto la más que posible presencia de una red de puentes de hidrogeno e interacciones dispersivas como la responsable del carácter "*deep*" de este sistema. Teniendo en cuenta el diagrama de fases ESL expuesto en el capítulo anterior, la composición eutéctica, y por tanto aquella que presenta un mayor carácter "*deep*", va a ser la mezcla TM11.

Al igual que existen numerosos estudios de DES hidrofílicos en los que se evalúa cómo afecta la adición de pequeñas cantidades de agua a la red de puentes de hidrógeno [1,5,12-18], se ha decidido estudiar cómo afecta la adición de DMSO a nuestro HDES. El DMSO se caracteriza por su capacidad para formar y romper puentes de hidrógeno. De esta manera es capaz de romper aquellos puentes de hidrógenos creados entre moléculas de timol y L-mentol. Se prepararon mezclas con una fracción de volumen de DMSO del 5%, 10 %, 20 %, 30%, 50% y 80%. Estos valores se van a comparar con aquellos de la mezcla neta. Los espectros obtenidos a cada una de las concentraciones junto con el DES neto se encuentran recogidos en la Figura A66 de los Anexos I. A continuación, en la Figura 6.12, se presentan los tramos del espectro en los que ocurren los cambios más notorios al aumentar el contenido de DMSO en la mezcla.

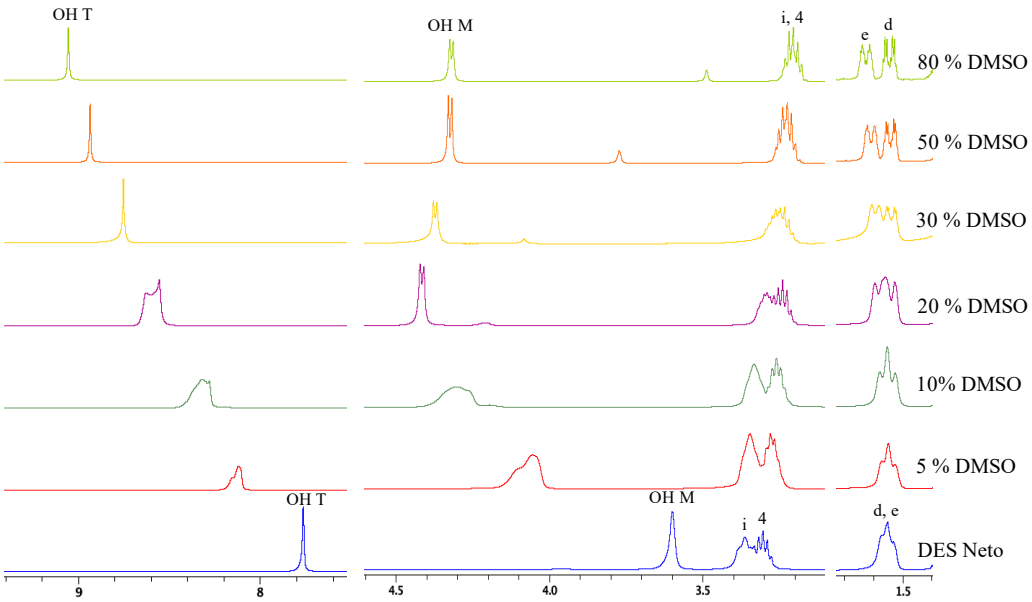


Figura 6.12. Rangos de ppm de los espectros de la mezcla TM11 a diferentes porcentajes de DMSO.

En primer lugar, puede observarse como tanto la señal correspondiente al OH del timol como al OH del L-mentol se ven afectadas por el DMSO. Las señales de los dos protones de los respectivos grupos hidroxilo se desplazan a valores de campo inferiores (mayores ppm). Este comportamiento también fue observado para aquellos DES a los que se les añadió agua progresivamente [1,5]. Este desapantallamiento puede ser causado debido a la tendencia de las moléculas de timol y L-mentol a actuar como HBD con el DMSO. La señal del OH del timol, muestra una mayor desviación en los primeros valores, hasta alcanzar el 20 % de DMSO, luego el cambio es mucho menor. En cuanto a la forma de la señal se puede apreciar en la Figura 6.12 como en la primera dilución aparece una pequeña señal nueva. Pasa de ser un singlete, a tratarse de dos singletes muy anchos. Estas dos señales hacen referencia a aquellas moléculas de timol

que aún siguen formando parte de la red de puentes de hidrógeno, y aquellas que se encuentran solvatadas por DMSO. Por tanto, a bajas concentraciones de DMSO, el DES sigue manteniendo su estructura. Esta nueva señal va creciendo hasta que finalmente al llegar a un porcentaje entre un 20 y 30% de DMSO, solo se observa una señal correspondiente a las moléculas de timol solvatadas. Esto indica que la red de puentes de hidrógeno y estructura del DES se rompe a ese porcentaje de dilución. En el caso del L-mentol sus valores aumentan hasta alcanzar un porcentaje aproximado del 20%. Seguidamente, el desplazamiento de esta señal se mantiene y disminuye escasamente. La evolución de la forma de la señal es similar a la del timol, indicando la presencia de distintos entornos químicos en los que se encuentran las moléculas de L-mentol. A partir del porcentaje de dilución 20%, la señal del OH se convierte en un doblete. Este doblete representa el acoplamiento entre el protón del grupo hidroxilo y el protón "9" de esa misma molécula. Establece un enlace de hidrógeno lo suficientemente estable con el DMSO que permite el acoplamiento. Este doblete también puede apreciarse en el espectro del L-mentol disuelto en DMSO. Presenta la misma constante de acoplamiento en ambos casos J= 5,7 Hz.

Por otro lado, también se observa que las señales del DES neto son algo más anchas que las correspondientes a altas diluciones de DMSO. Los picos anchos son indicativos de protones que están formando agregados basados en puentes de hidrógeno [2]. Por ejemplo, en el caso del L-mentol, en el rango de ppm cercano a 1,5 puede observarse como las señales de los portones "d" y "e" aparecen solapadas presentando gran anchura. Sin embargo, a medida que se añade DMSO se observa una separación de señales, así como una mejora en la resolución. A partir de un porcentaje entre el 20 y 30% ya se pueden identificar por separado las señales de cada protón. Teniendo en cuenta que estas señales aparecen totalmente separadas cuando el L-mentol se encuentra diluido en DMSO, esto es otro indicativo de que a porcentajes cercanos al 20 % la red de puentes de hidrógeno se rompe.

En cuanto al resto de señales se han observado diferentes tendencias en sus desplazamientos químicos al aumentar el porcentaje de DMSO. Por ejemplo, los protones aromáticos "1" y "2" presentan una disminución de su desplazamiento químico hasta alcanzar un mínimo a un porcentaje de DMSO del 20 %. Posteriormente los desplazamientos aumentan. De manera similar ocurre con los protones "4" e "i". Por el contrario, en el protón "b" aumentan los desplazamientos químicos hasta un máximo alcanzado a un porcentaje del 20%, seguidamente disminuyen. El resto de los protones experimentan comportamientos similares a los inmediatamente expuestos. Esto pone de manifiesto que las tendencias, al igual que ocurría con los cambios de temperatura, no son idénticas, pero en la mayoría de los casos se producen cambios notorios en el comportamiento del desplazamiento químico a partir de un porcentaje del 20 % de DMSO.

6.1.2. Estudios de relajación

6.1.2.1. Relajación Nuclear

En esta sección se va a presentar una breve descripción de los procesos de relajación que tienen lugar durante un experimento de resonancia magnética nuclear, así como el origen de los mismos. Además, se va a incluir la relación existente entre la estructura química de las moléculas y los valores de estos parámetros. Se van a presentar los resultados obtenidos y un análisis exhaustivo de los mismos.

En primer lugar, es necesario definir por qué se produce la relajación durante las mediciones de RMN. Como se explicó en el Capítulo 3, cuando en un experimento de resonancia magnética nuclear se aplica un pulso de radiofrecuencias de 90º, se crean componentes transversales del momento magnético, M, en el plano XY, M_{xy}. Seguidamente, el vector magnético M se recupera progresivamente hasta alcanzar el valor M_0, previo al experimento (Figura 6.13). Durante este tiempo se produce el decaimiento de M con el tiempo de manera exponencial y de acuerdo con unas constantes de T_1 y T_2. Esta aproximación del sistema al equilibrio se conoce como relajación, mientras que T_1 y T_2 son los tiempos de relajación. En el caso de T_1 se observa una ganancia progresiva del valor de M como puede apreciarse en la Figura 6.14, ya que mide la tasa de recuperación de M.

La relajación T_1 se conoce como relajación longitudinal o relajación espín-red (*spin-lattice*). Este tiempo cuantifica la velocidad de transferencia de energía entre los espines nucleares y las moléculas vecinas (red), la cual se traduce en traslaciones, rotaciones y movimientos internos de las moléculas. Esta relajación se produce en el eje z y conduce al restablecimiento del equilibrio de Boltzmann previo al pulso. Por tanto, es el proceso por el cual un estado magnético excitado vuelve a su distribución de equilibrio.

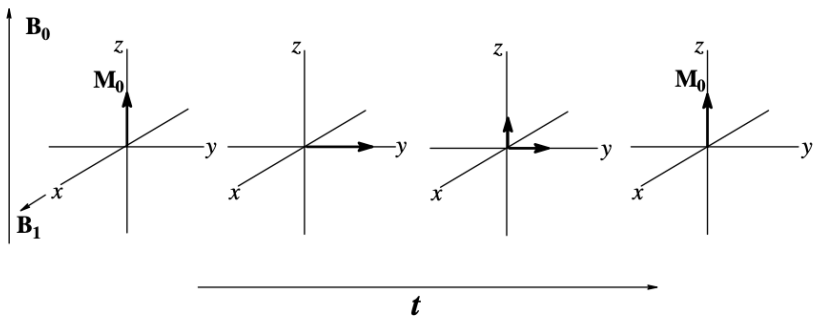


Figura 6.13. Recuperación de M durante el proceso de relajación longitudinal.

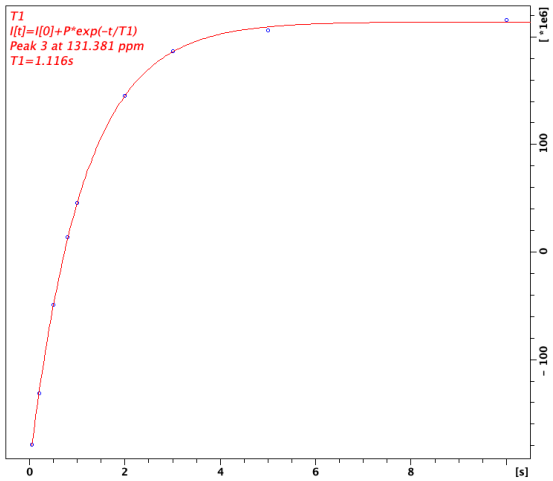


Figura 6.14. Experimento de relajación longitudinal del núcleo de ^{13}C de la mezcla TM11.

Por otro lado, la relajación espín-espín o transversal se cuantifica mediante la determinación de T_2. Es usada para cuantificar la velocidad de decaimiento de la magnetización dentro del plano xy. Es el resultado del desfase de los espines. Después de un pulso de 90º, los espines nucleares están alineados en una dirección, pero esta organización se pierde gradualmente. Las principales causas de esta pérdida de ordenamiento son debido a inhomogeneidades del campo y/o interacciones directas entre los espines sin transferencia de energía a la red. A medida que los espines se mueven juntos, sus campos magnéticos interactúan (interacción espín-espín), modificando ligeramente su tasa de precesión. La relajación T_2 no afecta la cantidad total de magnetización en el eje z (Figura 6.15). T_2 se relaciona con la anchura a mitad altura de una señal de RMN. Cuanto más estrecha sea la señal, menores valores de T_2. La relajación spin-spin se encuentra relacionada con la relajación spin-red, ya que un incremento en la magnetización del eje z sin un decrecimiento en la magnetización del plano xy, no es posible:

$$T_2 \leq T_1$$

En disolventes no viscosos, $T_2 \approx T_1$

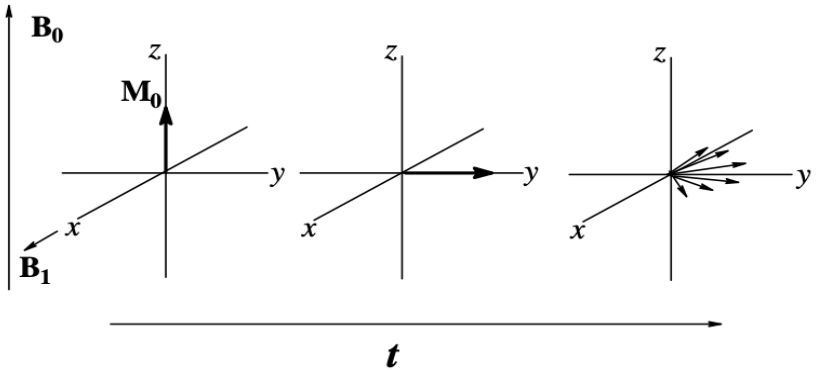


Figura 6.15. Proceso de relajación spin-spin.

En este trabajo solo se han determinado los tiempos de relajación longitudinales, tanto para el núcleo ^{1}H como para el núcleo ^{13}C. Es por esto por lo que, a partir de ahora, esta sección se va a centrar en el tiempo de relajación longitudinal.

Los valores de T_1 suelen ser relativamente largos debido a la falta de medios para energía transferir entre el espín y la red. La mayoría de los tiempos de relajación observados están entre 0,1 y 10 s. El movimiento en la red (que se espera que gane o pierda la energía de la transición del espín nuclear) causa un campo magnético fluctuante en el sitio del espín nuclear involucrado. El momento magnético de un espín nuclear B influye en el campo local en la posición de un núcleo vecino A. El movimiento aleatorio de la mezcla que contiene el núcleo A y B conduce a una modulación del campo magnético local dependiente del tiempo. Cada espín, dependiendo de su entorno químico, poseerá un pulso local diferente que afecta a la velocidad de relajación de dicho espín. Los mecanismos más importantes para generar estos campos magnéticos fluctuantes son:

-Interacción dipolar directa de un espín nuclear con otros espines nucleares.
-Movimiento molecular en presencia de anisotropías de desplazamiento químico.
-Acoplamiento escalar de espines nucleares
-Rotación de espines

El mecanismo más común para espines $1/2$, suele ser la interacción dipolar entre los espines [16], lo cual va a encontrarse estrechamente relacionado con las interacciones presentes en la muestra sometida a estudio. En disolución, la rápida reorientación de la interacción dipolar debido al movimiento molecular provoca campos fluctuantes o pulsos locales, por lo que los mecanismos de relajación van a depender también de la tasa de movimiento molecular, y por tanto de la temperatura.

A su vez, el movimiento molecular se encuentra estrechamente relacionado con el tiempo de correlación, τ_c, el cual se define como el tiempo que tarda una molécula (esférica) en girar aproximadamente 1 radián. Para valores típicos de viscosidad en disolventes orgánicos, el tiempo de correlación suele ser, $\tau_c \approx 10^{-12}\, M_w$, donde M_w es la masa molar en Daltons. La relación entre el tiempo de relajación y el tiempo de correlación se encuentra representada en la Figura 6.16. De esta imagen podemos extraer la conclusión de que aquellas mezclas que tengan carácter "*deep*" y sus moléculas tiendan a comportarse como una estructura supramolecular, deberían presentar menores tiempos de relajación longitudinal en comparación con aquellas moléculas que forman parte de una mezcla eutéctica ideal en la que no hay una gran presencia de interacciones y las moléculas tienden a comportarse como moléculas pequeñas.

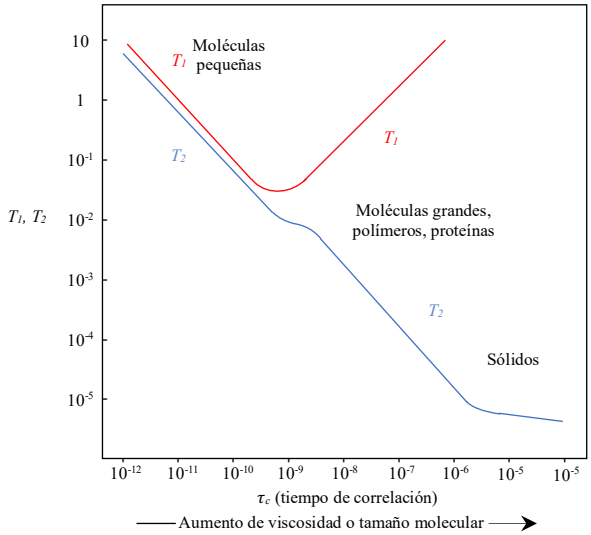


Figura 6.16. Relación entre el tiempo de correlación y los tiempos de relajación.

Por último, antes de continuar con la presentación de los resultados y el análisis de los mismos, es importante señalar la relación existente entre los tiempos de relajación T_1 y la estructura química de las moléculas. Como se ha comentado anteriormente el mecanismo más importante para la relajación longitudinal es aquel que se da a través del acoplamiento dipolar directo entre los núcleos de espín. Es especialmente notorio para el núcleo de ^{13}C, en el que dependiendo del número de protones unidos al carbono los valores de T_1 puede variar enormemente. Los valores de T_1 para núcleos de ^{13}C directamente unidos a protones varía entre 0,1 – 10 s. Los valores más grandes (10-300 s) se observan para carbonos cuaternarios. Esto es debido al hecho de que la principal contribución a la relajación T_1 para núcleos de ^{13}C proviene de las interacciones dipolo-dipolo entre los núcleos ^{1}H-^{13}C [16]. En ausencia de efectos de movimiento, los protones unidos directamente poseen el mayor efecto sobre los valores de T_1 de los distintos carbonos de la molécula: cuantos más átomos de hidrógenos unidos al carbono, menor T_1 observado. La relajación dipolar también puede verse afectada por protones que están a mayor distancia o verse alterada por impedimentos estéricos o rotacionales de los distintos grupos de la molécula.

6.1.2.2. Resultados

A continuación, se presentan los resultados de los experimentos de relajación y el análisis de los mismos. Debido a su dependencia con las interacciones, estos experimentos se plantearon con el objetivo de encontrar un parámetro espectroscópico que permitiese evaluar las mezclas eutécticas desde un punto de vista similar al que lo hace la construcción del diagrama de fases ESL. Hoy en día la obtención del diagrama de fases ESL es la única manera de poder conocer la

composición eutéctica de los sistemas eutécticas, así como de diferenciar los DES de mezclas eutécticas ideales. Los dos principales propósitos de estos estudios fueron:

- Identificar la composición eutéctica de los diferentes sistemas estudiados en esta Tesis mediante la determinación de los tiempos de relajación de distintas fracciones molares, de manera análoga a cuando se construye el diagrama de fases ESL.
- Utilizar los tiempos de relajación obtenidos como método alternativo a la calorimetría diferencial de barrido para diferenciar mezclas eutécticas ideales de DES, sin necesidad de construir el diagrama de fases.

Como se ha explicado anteriormente, los tiempos de relajación longitudinales se ven influenciados por los acoplamientos dipolares entre núcleos, es decir, interacciones. Siendo que los DES destacan por una gran depresión en las temperaturas de fusión respecto a las predichas suponiendo comportamiento ideal debido al establecimiento de un gran número de interacciones presentes en la mezcla, los tiempos de relajación deberían manifestarlo. De la misma forma, la composición eutéctica debería ser la composición que menores tiempos de relajación presenten en comparación con el resto de las composiciones.

En este trabajo se han llevado a cabo medidas de los tiempos de relajación T_1 de los núcleos de protón y carbono en distintas condiciones de trabajo (temperatura) y diluciones de DMSO con el fin de favorecer y ayudar a las conclusiones obtenidas.

^{1}H T_1 Y ^{13}C T_1 DE LOS COMPONENTES DE LAS MEZCLAS:

En primer lugar, se determinaron los valores de ^{1}H T_1 y ^{13}C T_1 de cada uno de los componentes puros. Para ello, al tratarse de compuestos que son sólidos a temperatura ambiente, salvo el ácido octanoico, fue necesario la utilización de un disolvente deuterado. En este caso, se utilizó dimetil sulfóxido deuterado (DMSO). La excelente capacidad solvente de este compuesto, así como su utilización previa en anteriores experimentos, lo convirtió en el candidato ideal. El apartado anterior ya dio pistas de que es un excelente disolvente para evaluar la conservación de la estructura supramolecular de los DES a distintas diluciones. En sistemas eutécticos hidrofílicos se suele trabajar con agua como disolvente [2, 5, 16, 19], sin embargo, el alto carácter hidrofóbico de los compuestos estudiados en esta Tesis impide la utilización de agua deuterada como disolvente en los experimentos de relajación.

Estos valores nos van a permitir comparar los valores de ^{1}H T_1 y ^{13}C T_1 de los componentes de las mezclas cuando se encuentran en un entorno libre, (diluidos en DMSO), en el que la molécula se encuentra en disolución solvatada por moléculas de DMSO sin interaccionar con ninguna otra, y cuando se encuentran formando parte de un sistema eutéctico. Esto va a permitir evaluar cómo afectan las interacciones a los diferentes T_1 en cada molécula. Teniendo en cuenta los aspectos que afectan a la relajación espín-red, un mayor número de interacciones deberían conducir a una mayor disminución respecto al T_1 de los compuestos puros.

En las Tablas A23-A30 de los Anexos I se encuentran recogidos los valores de los tiempos de relajación longitudinal para los núcleos ^{1}H y ^{13}C de los distintos compuestos. En cada tabla se incluyen también los tiempos de relajación de los compuestos puros a 325 K, salvo los del ácido octanoico, temperatura a la cual todos ellos se encuentran en estado líquido. A esta temperatura, las posibles interacciones entre las moléculas deberían ser prácticamente despreciables por lo que los valores deberían ser próximos a los observados cuando son disueltos en DMSO. Puesto que el ácido octanoico y decanoico presentan una estructura muy similar, se decidió medir solo los T_1 a 325 K para el primero de ellos. Además, en el caso del ácido octanoico esto permite comparar los valores de los T_1 a dos temperaturas distintas, lo cual, como se verá a lo largo de esta sección, ayuda a evaluar el comportamiento de los T_1 frente a distintos parámetros con el fin de asegurarse que los valores son fiables.

En el caso del timol los valores se encuentran comprendidos entre 0,747 y 1,808 segundos. La señal que presenta el valor más bajo es la correspondientes a los metilos del isopropilo, con un valor de 0,747 segundos. El segundo valor más bajo es el correspondiente a los protones del grupo metilo, con un valor de 1,031 segundos. El hecho de que estos protones presenten los valores más bajos es debido a que tienen a su alrededor un mayor número de núcleos con los que establecer interacciones dipolares. El valor más alto lo presenta el protón aromático "2", seguido del protón del grupo hidroxilo. También puede observarse que los valores de T_1 de la molécula de timol una vez que se encuentra fundida a 325 K, son bastante similares a los observados en DMSO. En la mayoría de los protones estudiados los valores son algo inferiores en este último caso, a pesar de encontrarse a una elevada temperatura. Esto pone de manifiesto que, debido a las altas temperaturas, el movimiento molecular causado por la agitación térmica evita el establecimiento de interacciones entre moléculas de timol, comportándose de manera similar a cuando se encuentra disuelto en DSMO.

En cuanto a los valores del núcleo de ^{13}C, los valores se encuentran comprendidos entre 4,291 y 0,759 segundos. Puede apreciarse que los carbonos cuaternarios presentan los valores más elevados debido a la falta de protones a su alrededor para relajarse. Los valores más bajos

los presentan los carbonos aromáticos, que cuentan con un hidrógeno, y los metilos del grupo isopropilo. Sorprende el elevado valor del carbono "7" ya que se trata de un carbono primario. Esto podría deberse a que la rotación del metilo disminuye considerablemente las interacciones dipolares entre los hidrógenos y el carbono. A diferencia de lo observado en los experimentos de ^{1}H T_1, los tiempos de relajación longitudinal para el núcleo de carbono medidos a 325 K son algo mayores en casi todos los carbonos medidos. En este caso el rango de valores se encuentra entre 6,993 y 1,116 segundos. Esto puede deberse a que este núcleo sea más sensible a la temperatura, debido a que las interacciones dipolares ^{1}H-^{13}C se ven altamente disminuidas por la agitación térmica.

En el caso del L-mentol los valores de ^{1}H T_1 se encuentran comprendidos entre 0,682 y 1,635 segundos. En este caso, el valor más elevado lo presenta la señal correspondiente al protón del grupo hidroxilo. Su valor se encuentra muy próximo al de la molécula de timol. Por otro lado, las señales más bajas las presentan los protones "4" y "5" del ciclo. En este caso los valores de ^{1}H T_1 a 325 K, son bastante inferiores a los obtenidos para la molécula de L-mentol disuelta en DMSO. El rango de estos valores se encuentra entre 0,414 y 0,748 segundos. Esta disminución puede ser debido a que, a pesar de encontrarse a 325 K, el L-mentol sigue manteniendo muchas de sus interacciones debido a su elevada viscosidad. La tasa de relajación depende mucho de la rotación molecular y la difusión traslacional [20]. Esto parece que favorece la relajación del L-mentol en comparación con el timol.

Los valores de ^{13}C T_1 se encuentran comprendidos entre 0,946 y 2,007 segundos. Se puede observar que los valores en general son inferiores en esta molécula, debido principalmente a la presencia de carbonos cuaternarios en el timol. Los valores de la señal de los isopropilos son algo mayores en L-mentol, esto puede deberse a que, al no tratarse de una molécula aromática, tienen mayor capacidad de rotación y por tanto menor interacción dipolar. Las mayores diferencias se encuentran entre aquellos carbonos que en el L-mentol son terciarios y en el timol cuaternarios como el "3", el "4" y el "9". Todos los valores de ^{13}C T_1 obtenidos para el L-mentol fundido son inferiores a los obtenidos para este mismo compuesto diluido en DMSO. El rango de valores se encuentra comprendido entre 1,165 y 0,403. El efecto es más notorio que en el caso de ^{1}H T_1. El motivo es el descrito anteriormente, siendo el núcleo de ^{13}C más sensible a las interacciones en fase líquida. En función del carbono la diferencia es mucho más evidente. De esta manera, el L-mentol se comporta de manera distinta al timol, ya que la muestra neta presenta menores valores que la diluida en DMSO para el núcleo de carbono. Esto puede ser debido a que el L-mentol tiende a interaccionar consigo mismo más que el timol [10] y por tanto las interacciones en L-mentol fundido son mayores que las que establece el timol. La viscosidad de ambas muestras también puede jugar un importante papel.

En el caso del ácido octanoico al encontrarse en estado líquido a temperatura ambiente sus tiempos de relajación ^{1}H T_1 y ^{13}C T_1 fueron determinados sin necesidad de utilizar DMSO. Los valores para el núcleo ^{1}H se encuentran en el rango comprendido entre 0,723 a 1,371 segundos. El tiempo de relajación de los protones alifáticos aumenta a medida que nos alejamos del grupo carboxilo. Siendo los protones del grupo CH_3 los que presentan un valor más alto (1,085 segundos) y el CH_2 más próximo al carboxilo un valor más bajo (0,723 segundos). Una razón plausible puede ser el hecho de que, los protones a medida que se acerca al extremo de la cadena alifática tienen mayor libertad de movimiento, aumentando así los tiempos de relajación. Por otro lado, el tiempo de relajación más elevado se ha obtenido para el protón ácido, con un valor de 1,371 segundos. Esto puede estar relacionado con la elevada tasa de intercambio. Como era de esperar al aumentar la temperatura a 325 K, todos los tiempos de relajación aumentan en la misma medida. Observándose el mayor efecto para el CH_3, el cual cuenta con un menor número de protones a su alrededor. La agitación térmica dificulta el establecimiento de interacciones dipolares, que recordemos es el mecanismo predominante durante la relajación.

En cuanto al núcleo de ^{13}C los valores se encuentran comprendidos entre 4,858 y 0,697 segundos. El valor más alto corresponde al carbono del grupo carboxilo debido a que se trata de un carbono cuaternario, por otro lado, se puede apreciar que el valor más bajo lo proporciona el carbono del grupo -CH_2 más próximo al carbonilo. De nuevo, los valores aumentan a media que te alejas del grupo carboxilo. Llama la atención que el carbono “5”, siendo que es un carbono primario, presente el valor más elevado por detrás del carbono carboxílico. Por otro lado, un aumento de la temperatura supone un aumento en los tiempos de relajación, en la mayoría de los casos, los valores prácticamente se duplican.

En el caso del ácido decanoico, se diluyó en DMSO y se determinaron los tiempos de relajación de ambos núcleos. Esta vez, se optó por no determinar los tiempos de relajación de este compuesto a 325 K, ya que son prácticamente idénticos a los de ácido octanoico. Sin embargo, el hecho de comparar los tiempos de relajación del ácido octanoico neto y del ácido decanoico en DMSO, permite evaluar en cierta manera las interacciones presentes en el seno del ácido octanoico a temperatura ambiente. Como puede apreciarse en las tablas A27 y A29, los valores de ^{1}H T_1 del ácido decanoico en DMSO son algo superiores a los del ácido octanoico, sobre todo el protón ácido y los protones del grupo CH_3 de la cadena alifática. Estos resultados son coherentes con lo expresado a lo largo de esta sección, el ácido decanoico al encontrarse diluido en DMSO es muy difícil que interaccione con otras moléculas de ácido. Por el contrario, el ácido octanoico interacciona, a través de fuerzas de dispersión y enlaces de hidrógeno, observándose menores tiempos de relajación. La mayor diferencia en el protón ácido puede responder al hecho de que el ácido octanoico puede interaccionar con otros ácidos formando puentes de hidrógeno a

través de dímeros que disminuyen su tiempo de relajación, en el caso del ácido decanoico al estar diluido en DMSO es mucho menos probable. En cambio, los valores obtenidos a 325 K para el ácido octanoico son algo superiores a los del ácido decanoico. Esto sugiere que la temperatura puede tener un mayor efecto en este parámetro que la dilución.

En cuanto al núcleo de ^{13}C, los valores obtenidos son algo superiores a los de ácido octanoico a 298 K, comportamiento similar al observado para el núcleo ^{1}H. De la misma manera que en el caso anterior, los valores de ^{13}C T_1 son superiores para el ácido octanoico a 325 K que para el ácido decanoico diluido en DMSO. La razón de este comportamiento es la misma que en el caso anterior. Ambos ácidos siguen la misma tendencia en los respectivos núcleos. Aumentan al alejarse del grupo carboxilo.

^{1}H T_1 Y ^{13}C T_1 DE LAS MEZCLAS:

A continuación, se van a analizar los tiempos de relajación longitudinales del núcleo ^{1}H y ^{13}C de las distintas mezclas eutécticas. Debido a la similitud entre las mezclas ideales, aquellas formadas por terpenos y ácidos carboxílicos, se decidió determinar solamente los valores de ^{1}H T_1 y ^{13}C T_1 de algunas de ellas. En primer lugar, se obtuvieron los tiempos de relajación para las mezclas del sistema TO. A continuación, los valores de ^{1}H T_1 y ^{13}C T_1 de las distintas composiciones molares se presentan en las Tablas 6.1 y 6.2.

Tabla 6.1. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de las mezclas basadas en timol y ácido octanoico en composiciones molares (2:1), (1:1) y (1:2) a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 TO21 / s	^{1}H T_1 TO11 / s	^{1}H T_1 TO12 / s
1	0,811	0,844	0,884
2	0,931	0,983	1,036
3	0,851	0,876	0,906
4	0,810	0,849	0,910
a	0,612	0,628	0,657
5	0,631	0,665	0,691
b	0,563	0,592	0,623
c	-	0,68	0,763
6	0,465	0,512	0,556
d	1,028	1,100	1,154

Tabla 6.2. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de las mezclas basadas en timol y ácido octanoico en composiciones molares (2:1), (1:1) y (1:2) a 298 K.

Carbono	^{1}H T_1 TO21 / s	^{1}H T_1 TO (1:1) / s	^{1}H T_1 TO12 / s
a	2,582	2,771	3,308
9	2,124	2,620	2,759
6	1,789	1,630	2,273
3	2,219	2,220	2,657
4	0,517	0,472	0,569
5	0,474	0,521	0,540
8	0,480	0,549	0,560
b	0,503	0,643	0,559
d	1,157	1,190	1,328
d	0,782	0,635	0,945
d	0,906	0,876	1,076
2	0,870	0,783	0,985
c	0,567	0,654	0,792
d	-	-	1,788
1	0,832	0,887	0,819
7	2,034	1,655	2,109
e	2,758	3,421	2,732

En primer lugar, aquellas señales en las que aparece un guion representan que, debido al solapamiento de señales, no ha sido posible la determinación de sus tiempos de relajación. Puede apreciarse que tanto las señales del núcleo ^{1}H correspondientes al timol como al ácido octanoico presentan valores inferiores a los de los compuestos puros. En el caso del timol, el descenso es más acusado puesto que al estar disuelto en DMSO partía de un entorno en el que las interacciones eran menores y por tanto los tiempos de relajación eran superiores a los del ácido octanoico neto. La mayoría de las señales del timol presentan una reducción promedio de un 41 % aproximadamente respecto al compuesto puro disuelto en DMSO y de un 34 % respecto a los valores obtenidos de timol a 325 K. Por otro lado, la reducción promedio que presenta el ácido octanoico es de alrededor de un 10% a 298 K y aproximadamente del 43 % a 325 K. Si observamos la variación de ^{1}H T_1 frente a la composición molar puede apreciarse que apenas hay variación. Este hecho nos ha aportado dos tipos de información, la primera de ellas es que el ^{1}H T_1 en mezclas eutéctica ideales no sirve para determinar la composición eutéctica. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que la determinación del ^{1}H T_1 es un proceso limitado por el mecanismo de relajación más rápido, es decir, el tiempo de relajación experimental de un núcleo

que se encuentra en distintos entornos químicos va a ser aquel que presente una tasa de relajación más rápida. Teniendo en cuenta las estructuras de estas mezclas y los diagramas de fases de ellas, en las que prácticamente en todas las composiciones existe fracción eutéctica, siempre vamos a ver a través de un experimento de relajación ^{1}H T_1 la relajación del núcleo que se encuentre en un entorno "eutéctico" donde las interacciones aumentan y por tanto sus tiempos de relajación serán menores. La segunda es que estos experimentos confirman la presencia de heterogeneidades estructurales. Este es uno de los rasgos por las que se caracterizan estas mezclas y que han sido objeto de estudio en numerosas publicaciones [21-27].

En todas las señales, ya sea de timol o de ácido octanoico se observa un ligero aumento del tiempo de relajación con la adición de ácido octanoico. A lo largo de la sección 5.5, (propiedades termofísicas) se ha concluido mediante la determinación de una gran cantidad de propiedades termodinámicas, que las mezclas ricas en timol se caracterizaban por poseer estructuras más compactas y ordenadas. Esto está de acuerdo con el hecho de haber obtenido ^{1}H T_1 algo menores para las composiciones ricas en timol, no obstante, la diferencia es muy pequeña con el resto de las composiciones. La viscosidad también puede ser el factor que provoque que al aumentar la cantidad de timol (y la viscosidad) disminuyan ligeramente los valores de ^{1}H T_1.

En cuanto a los resultados obtenidos para los núcleos de ^{13}C puede observarse que los valores también son inferiores a los proporcionados por los compuestos puros. En este caso el ácido octanoico presenta una mayor diferencia respecto al compuesto puro que en el caso anterior. Sus valores son un 27% inferiores a los obtenidos para el compuesto neto a 298 K y casi un 60% a las medidas realizadas a 325 K. Por otro lado, el timol presenta unos valores un 40 y 54 % inferiores a los obtenidos para el timol a 298 y 325 K respectivamente. No se observa ninguna tendencia clara respecto a la variación de los tiempos de relajación con la composición molar. En algunos casos se observa que aumenta con la composición molar de ácido, mientras que en otros no sigue ningún tipo de tendencia. En este caso existe mayor diferencia entre los valores de ^{13}C T_1 con la composición molar que para el núcleo de ^{1}H. Sin embargo, al tratarse de tiempos más elevados también es normal experimentar mayores diferencias entre unos y otros. Las conclusiones que podemos extraer de estos experimentos son las mismas que en el apartado anterior. Los experimentos de relajación del núcleo de ^{13}C no son útiles a la hora de determinar la composición eutéctica de mezclas eutécticas ideales. De igual forma que en el caso anterior, este experimento proporciona los ^{13}C T_1 de aquellos núcleos que relajan más rápidamente, es decir, aquellos que se encuentran rodeados de un mayor número de núcleos de hidrógeno. Debido a las heterogeneidades de la mezcla, estas regiones se encuentran presentes en la mayoría de las composiciones molares del sistema.

Puesto que las diferencias entre las mezclas ideales son muy pequeñas se decidió medir solamente, los tiempos de relajación de las mezclas MO11 y MD11. Se observó que en estos sistemas no existían diferencias entre las composiciones molares, así como, que las diferencias entre el ácido octanoico y decanoico eran mínimas. De esta manera, los tiempos de relajación de las mezclas TD21, TD11, TD12, MO21, MO12, MD21 y MD12 no se obtuvieron. Los resultados obtenidos para las mezclas MO11 y MD11 se encuentran recogidos en las Tablas A31-A33 y siguen el mismo comportamiento descrito para el sistema TO.

Por último, se determinaron los tiempos de relajación del núcleo de protón y de carbono de las mezclas compuestas por timol y L-mentol. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 6.3 y 6.4. De igual manera que en el caso anterior, aquellos tiempos de relajación que no han podido ser determinados por solapamiento de señales se representan en la tabla con un guion.

Tabla 6.3. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de las mezclas basadas en timol y L-mentol en composiciones molares (2:1), (1:1) y (1:2) a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 TM21 / s	^{1}H T_1 TM11 / s	^{1}H T_1 TM12 / s
OH T	0,599	0,630	0,645
1	0,771	0,781	0,788
2	0,886	0,895	0,892
3	0,786	0,837	0,808
OH M	0,585	0,588	0,591
i	0,560	0,572	0,581
4	0,764	0,746	0,752
b	0,608	0,598	0,605
5	0,582	0,690	0,736
h	0,373	0,396	0,415
f	-	-	0,416
6	-	-	0,58
c	0,527	0,544	0,558

Tabla 6.4. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de las mezclas basadas en timol y L-mentol en composiciones molares (2:1), (1:1) y (1:2) a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 TM21 / s	^{13}C T_1 TM11 / s	^{13}C T_1 TM12 / s
9	1,400	1,154	0,924
6	0,950	0,763	0,657
3	1,116	1,003	0,986
4	0,366	0,320	0,297
5	0,362	0,319	0,372
8	0,354	0,350	0,381
i	0,342	0,343	0,350
c	0,386	0,369	0,394
h	0,223	0,209	0,199
e	0,166	0,171	0,191
f	0,387	0,368	0,329
2	0,499	0,472	0,531
b	0,412	0,354	0,402
d	0,212	0,225	0,214
1	0,540	0,463	0,414
g	0,543	0,492	0,437
a/a’	0,617	0,508	0,526
7	1,383	1,221	1,477
a/a’	0,588	0,554	0,666

Puede apreciarse que las señales del núcleo ^{1}H correspondientes al timol y al L-mentol presentan de nuevo valores inferiores a los de los compuestos puros. En el caso del timol, el descenso es algo más pronunciado puesto que sus valores disueltos en DMSO son algo superiores a los del L-mentol. Las señales del timol presentan una reducción promedio de un 49 % aproximadamente respecto al compuesto puro disuelto en DMSO y de un 40 % respecto a los valores obtenidos de timol a 325 K. Por otro lado, la reducción promedio que presenta el L-mentol es de cerca de un 55 % a 298 K y aproximadamente del 12 % a 325 K. Observando la variación de ^{1}H T_1 frente a la composición molar puede apreciarse que apenas existe variación, no se ha identificado ninguna tendencia. Con el fin de asegurarnos que no existía ninguna tendencia con la composición molar, se decidió determinar los tiempos de relajación de diferentes composiciones cercanas a la eutéctica. Para ello se determinaron los tiempos de relajación de diferentes mezclas en las que el rango de la fracción molar de timol de cada una varió desde x_T= 0,35 a x_T=0,60 con intervalos de 0,05. Los resultados para el núcleo de protón se encuentran

recogidos en la Tabla A34. Como puede apreciarse no existe ninguna tendencia que permita identificar la fracción eutéctica a partir de estas medidas. De igual manera que para sistemas ideales, la determinación del ^{1}H T_1 se corresponde con aquellos núcleos que se encuentran en entornos químicos donde su tasa de relajación es más rápida. Este hecho también pone de manifiesto la presencia de heterogeneidades estructurales en este sistema.

Por otro lado, si comparamos la disminución observada, respecto a los valores de timol y L-mentol disueltos en DMSO, en los sistemas ideales y en este sistema, se puede apreciar que el descenso de los valores de ^{1}H T_1 es muy similar. En el caso de las moléculas de timol la disminución promedio de todas las señales en función de su composición fue: para x_T=0,66, 44% en TO21 y 52 % en TM21, para x_T=0,50, 41 % en TO11 y 49 % en TM11 y para x_T=0,33, 38 % en TO12 y 45 % en TM12. En el caso del L-mentol, se compararon los descensos observados en la mezcla MO11 y TM11. Para la primera de ellas se observó una disminución promedio del 55 %, mientras que para la mezcla "*deep*", el descenso promedio fue del 54 %. Por tanto, teniendo en cuenta los valores observados para ambos terpenos en entornos ideales y en DES, podemos afirmar que la determinación del ^{1}H T_1 no es útil a la hora de diferenciar mezclas eutécticas ideales y DES. Esto pone de manifiesto que el experimento de relajación longitudinal para el núcleo de protón no es tan sensible a las interacciones como se había creído en un principio.

En cuanto a los resultados obtenidos para los núcleos de ^{13}C puede observarse que los valores también son inferiores a los proporcionados por los compuestos puros. En este caso los descensos son superiores a los observados en el caso del núcleo del protón. El timol presenta una disminución promedio de un 65 % a 298 K y casi de aproximadamente un 73 % a 325 K. Por otro lado, el L-mentol presenta unos valores de un 73 y 52 % inferiores a los obtenidos diluido en DMSO a 298 y 325 K respectivamente. No se observa ninguna tendencia respecto a la variación de los tiempos de relajación con la composición molar. Tampoco respecto a las mezclas de composiciones cercanas a la composición eutéctica. Estos valores se encuentran recogidos en la Tabla A35. En este caso también se observa una mayor dispersión en los valores de ^{13}C T_1 con la composición molar que para el núcleo de ^{1}H. Teniendo en cuenta lo expuesto con anterioridad, todo indica que los experimentos de relajación del núcleo de ^{13}C no son útiles a la hora de determinar la composición eutéctica de DES.

Sin embargo, a la hora de comparar el descenso que experimentan los tiempos de relajación ^{13}C T_1 de las moléculas de timol y L-mentol cuando se encuentran en entornos eutécticos ideales y profundos, se observó un mayor descenso para estos últimos. En la Tabla 6.5 y 6.6 se encuentran recogidos los porcentajes de descenso de los tiempos de relajación ^{13}C T_1 del timol y del L-mentol en mezclas eutécticas ideales y profundas.

Tabla 6.5. Porcentaje de reducción de los tiempos de relajación de timol en los sistemas TO y TM con respecto a los valores de este compuesto diluido en DMSO.

Carbono	TO21 / %	TM21 / %	TO11 / %	TM11 / %	TO12 / %	TM12 / %
1	15,79	45,34	10,22	53,14	17,11	58,10
2	38,78	64,88	44,90	66,78	30,68	62,63
3	57,50	78,62	57,48	80,79	49,11	81,11
4	36,33	54,93	41,87	60,59	29,93	63,42
5	48,76	60,86	43,68	65,51	41,62	59,78
6	62,69	80,19	66,01	84,09	52,60	86,30
7	34,68	55,59	46,85	60,79	32,27	52,57
8	36,76	53,36	27,67	53,89	26,22	49,80
9	50,50	67,37	38,94	73,11	35,70	78,47
Promedio	42,42	62,35	41,96	66,52	35,03	65,80

Puede apreciarse a partir de los promedios de cada mezcla que existe una gran diferencia entre ambos sistemas. Una de las diferencias más notorias se observa en el carbono "1". El establecimiento de fuertes enlaces de hidrógeno inmoviliza a la molécula, encontrándose en situaciones menos dinámicas, que permiten el acoplamiento dipolar entre los núcleos de ^{13}C y ^{1}H en el grupo isopropilo. En sistemas ideales en los que las moléculas tienen más libertad rotacional y traslacional, los tiempos de relajación son mayores en estos grupos ya que el movimiento dificulta la relajación. También se observan grandes diferencias en el carbono "9", el cual está unido al grupo hidroxilo. Esta diferencia se hace mucho mayor a media que aumenta la fracción molar de L-mentol y el timol ve incrementada su participación en enlaces de hidrógeno como HBA. Los carbonos aromáticos también experimentan grandes descensos en comparación con los sistemas ideales, lo cual puede estar relacionado con interacciones dispersivas generadas a partir de los agregados característicos de los DES.

Tabla 6.6. Porcentaje de reducción de los tiempos de relajación de L-mentol en las mezclas MO11, MD11 y TM11 con respecto a los valores de este compuesto diluido en DMSO.

Carbono	MO11 / %	MD11 / %	TM11 / %
1	49,14	51,25	60,19
1'	46,93	49,96	54,63
2	72,41	74,74	79,39
3	74,54	77,18	81,61
4	72,81	71,44	76,29
5	73,36	73,68	81,92

6	68,85	75,60	81,33
7	48,09	51,04	64,63
8	77,85	78,41	83,23
9	71,78	74,95	81,28
Promedio	65,58	67,82	74,45

En cuanto al L-mentol, las diferencias entre ambos sistemas son menos notorias, sin embargo, el descenso promedio sigue siendo superior en el DES. La menor diferencia observada entre los tres sistemas en comparación con el timol puede deberse a una mejor capacidad para interaccionar con los ácidos en el caso del L-mentol. En este caso, las mayores diferencias las presentan los carbonos "1" y "7". Se tratan de grupos CH_3 que probablemente cuando son parte de una estructura supramolecular se encuentran más inmovilizados presentando tiempos de relajación menores.

Por tanto, podemos concluir que debido a la gran dependencia que tiene la relajación longitudinal del núcleo de carbono con las interacciones, es posible diferenciar los sistemas "*deep*" de los ideales estudiados mediante la determinación de ^{13}C T_1. Como se explicó al principio de esta sección, el principal mecanismo de relajación longitudinal de los núcleos de carbono es el acoplamiento dipolar con núcleos de protón. Sistemas como los DES, en los que los carbonos se van a encontrar rodeados por una gran cantidad de protones debido al establecimiento de una estructura supramolecular basada en puentes de hidrógeno, van a poder relajar más rápidamente. Este hallazgo, podría permitir por primera vez diferenciar mezclas ideales de DES sin necesidad de determinar su diagrama de fases ESL, y puede significar el punto de partida de una prometedora línea de investigación, ya que hoy en día sigue existiendo cierta controversia acerca de la definición de un DES [28]. Es necesario certificar su cumplimiento en más sistemas, como por ejemplo DES hidrofílicos, iónicos o basados en compuestos polares, con el fin de extender esta posible herramienta de caracterización estructural al resto de sistemas eutécticos.

Con el objetivo de validar los resultados obtenidos, se determinaron los valores de ^{1}H y ^{13}C T_1 de las mezclas TO12 y TM11 a 325 K. Los valores se encuentran recogidos en las Tablas A36-A39. En todos los casos se obtuvieron valores superiores a los obtenidos a temperatura ambiente. Esto certifica la fiabilidad de los resultados.

Por último, se llevó a cabo un estudio similar al realizado en la sección anterior a distintas diluciones de DMSO. Se determinó el tiempo de relajación longitud del núcleo de carbono para distintas diluciones de la mezcla TM11 en DMSO. El objetivo principal de estos experimentos fue determinar a qué porcentaje de DMSO se observa una rotura de la red de puentes de hidrógeno

a través de los valores de ^{13}C T_1. En la Figura 6.17 se encuentran representados los valores de ^{13}C T_1 para cada uno de los carbonos de las moléculas de timol y L-mentol en función del % de dilución en DMSO. El porcentaje 100 % representa los valores de los compuestos puros diluidos en DMSO. Los valores se encuentran recogidos en la Tabla A40.

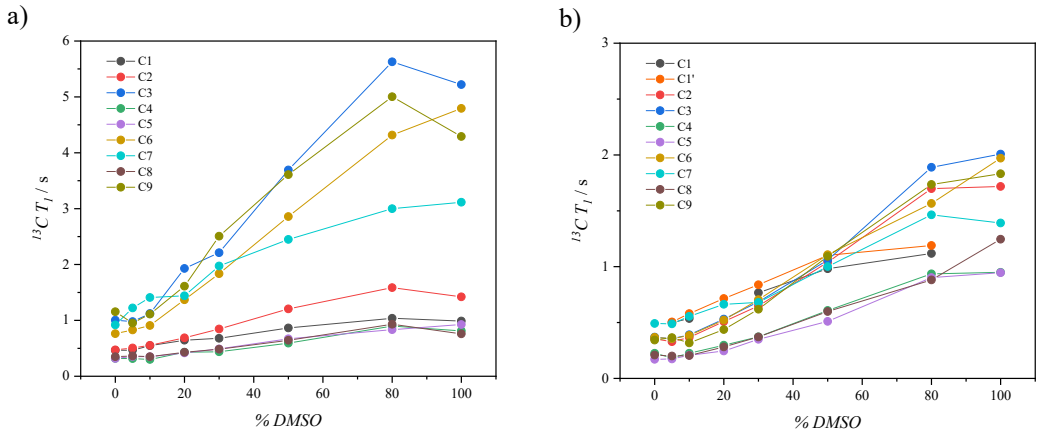


Figura 6.17. Variación del tiempo de relajación del núcleo de carbono a distintas concentraciones de DMSO de las moléculas de a) timol y b) L-mentol en la mezcla TM11.

Puede apreciarse como el incremento de la cantidad DMSO en la mezcla provoca en todos los casos un aumento en los valores de los tiempos de relajación. Los mayores cambios se observan en aquellos carbonos que presentan valores superiores en el compuesto puro. Tanto en el timol como en el L-mentol se observa que a bajas concentraciones de DMSO, los valores apenas se alteran. De hecho, en algunos carbonos, como el "9" y "3" en el timol o el "8" y "4" en el L-mentol, presentan valores menores a los del DES neto en las dos primeras diluciones. Otra serie de carbonos como el "3" del timol o el "3" y "6", entre otros, del L-mentol presentan solo un descenso en la primera dilución. Este comportamiento pone de manifiesto que, en primera instancia, a concentraciones bajas de DMSO, las moléculas de este compuesto se incorporan a la estructura supramolecular [5,16]. A esas concentraciones se mantiene la estructura supramolecular que caracteriza a los DES. En bibliografía, se ha encontrado que la adición de determinadas cantidades de agua también afecta a los tiempos de relajación longitudinales. En el caso del DES relina se observó que la adición de agua producía inicialmente un ligero decrecimiento a bajas concentraciones en los valores de ^{1}H T_1, y que posteriormente, estos aumentaban [5]. Este comportamiento se achacaró a la distribución de moléculas de agua dentro de la red de puentes de hidrógeno presente en el DES, que supuso un incremento de tamaño, conduciendo a un aumento del tiempo de correlación rotacional y por tanto una disminución del valor de ^{1}H T_1.

De acuerdo con los resultados expuestos en la Figura 6.17, podemos concluir que la pérdida de la estructura supramolecular se observa a concentraciones cercanas al 20 % en DMSO. Estos resultados están de acuerdo con lo observado en los estudios acerca del cambio en el desplazamiento químico a distintas concentraciones de DMSO. En este caso también se observó una rotura de la estructura supramolecular a concentraciones cercanas al 20 %.

6.1.3. Estudios de difusión

La difusión en estos experimentos hace referencia a la difusión traslacional debida al movimiento Browniano de las moléculas. Esta difusión ocurre en ausencia de cualquier fuerza externa como gradientes de concentración o campos eléctricos. El movimiento de las moléculas se debe a su energía cinética (térmica), y dicho movimiento, sigue un camino aleatorio, durante el cual, las moléculas interaccionan entre sí, cambiando su dirección. Por tanto, la distancia recorrida, en cierta manera, se encuentra restringida por las moléculas que la rodean. La difusión de las especies en disolución se evalúa mediante el coeficiente de autodifusión, D. Este parámetro representa una medida de la tasa de desplazamiento cuadrático medio que realiza una molécula a lo largo de un intervalo de tiempo. Sus unidades son metros cuadrado por segundo. El coeficiente de difusión se define individualmente para cada molécula en un disolvente y una temperatura dados. De esta manera, caracteriza la facilidad con la que cada soluto se desplaza en un disolvente. Depende principalmente del tamaño y forma de la molécula, de la temperatura y de la viscosidad, la cual a su vez depende de la temperatura. Como es lógico, un aumento del tamaño molecular o de la viscosidad dificulta la difusión, mientras que un aumento de la temperatura la facilita. Por otro lado, a igual masa molecular los solutos esféricos difunden con mayor facilidad que aquellos que son alargados, debido principalmente a aspectos de superficies de contacto.

Los estudios de difusión de muestras líquidas ofrecen información de gran interés sobre una amplia gama de propiedades físicas como el tamaño molecular, la agregación, la forma, la encapsulación y las interacciones (enlaces de hidrógeno) moleculares. La determinación de los coeficientes de difusión por RMN destaca por ser no invasiva y químicamente selectiva, ya que permite investigar simultáneamente la difusión de diferentes especies dentro de una mezcla. De hecho, puesto que su determinación se realiza a través de las señales del núcleo de protón, permite estudiar diferentes fracciones dentro de cada especie molecular (por ejemplo, polar y no polar) Por ejemplo en ausencia de cualquier intercambio o interacción con otras especies, para una misma molécula tanto las resonancias alifáticas como las de protones de grupos hidroxilo deberían producir los mismos coeficientes de difusión (es decir, la molécula se mueve como un todo). Sin embargo, si fenómenos como interacción, agregación o intercambio entre protones hidroxilo de diferentes moléculas se producen de manera significativa, se puede esperar una

diferencia muy grande en los valores del coeficiente de difusión de los protones alifáticos e hidroxilo de la misma molécula. En este contexto, estos experimentos de difusión se convierten en una poderosa herramienta para esclarecer las interacciones entre las diferentes especies dentro de las muestras, además de sus características dinámicas. Al relacionarse con el tamaño y forma molecular, puede proporcionar una visión diferente y complementaria de las estructuras moleculares. En sistemas como los disolventes eutécticos hidrofóbicos conocer su dinámica y su estructura es esencial para comprender el mecanismo de procesos de extracción y mejorar su empleo en procesos industriales.

Algo esencial a reseñar, es que el coeficiente de difusión representa el movimiento molecular promedio de todas las moléculas. De esta manera, durante el experimento no es posible distinguir entre moléculas que formen parte de la red de puentes de hidrógeno, por la que se caracterizan los disolventes eutécticos, y aquellas que no. Si un compuesto se encuentra en diferentes entornos químicos en los cuales su coeficiente de difusión es distinto, debido principalmente a las heterogeneidades de la muestra, el valor de este parámetro se corresponderá con el promedio de los valores de D que experimentan las moléculas de ese compuesto. Puesto que la velocidad a la que difunde una molécula depende en gran medida de las interacciones moleculares que experimenta en el seno de la disolución, el valor de D será muy sensible a la formación de agregados. Por ejemplo, en el caso de líquidos iónicos, las especies cargadas difunden más lentamente que aquellas neutras, debido a la presencia de interacciones electrostáticas [29]. Esto ha conducido a que la determinación de los coeficientes de difusión se haya sumado a las técnicas de identificación de procesos de asociación, como la determinación de tiempos de relajación, desplazamiento químico o experimentos NOESY, los cuales serán abordados en la siguiente sección.

Entre sus muchas aplicaciones, los valores de D son utilizados para predecir la masa molecular de un compuesto. Se utiliza en aplicaciones como la distribución estadística de masas moleculares en polímeros, análisis de mezclas complejas de hidrocarburos o química de alimentos entre otros [30]. También es útil en la detección de interacciones ligando-receptor y en el estudio de procesos de intercambio químico (agregación) [30]. La determinación de D también puede ser útil a la hora de detectar si un compuesto en disolución se encuentra en estado libre o formando agregados. Para ello basta con comparar el valor de D experimental con el calculado. Si los valores son muy parecidos, indica que la mayor parte del compuesto se encuentra en forma de monómero, mientras que, si el valor calculado es claramente mayor, el compuesto se encontrará en forma de agregado. Esta estrategia es realmente útil a la hora de comparar mezclas eutécticas que tienen en común un mismo compuesto. Por ejemplo, en esta Tesis se va a comparar el coeficiente de difusión de timol y L-mentol en las mezclas compuestas por dichos compuestos y

ácidos con aquellas mezclas formadas solamente por los terpenos. Al tratarse de experimentos en los que el compuesto y la temperatura son iguales, la diferencia en los valores obtenidos tiene que deberse a las interacciones presentes en ellos y los microdominios presentes. Las propiedades termodinámicas del sistema como viscosidad, densidad o tensión superficial proporcionan una idea del comportamiento macroscópico de estas mezclas, sin embargo, un enfoque microscópico que proporcione información acerca de las especies individuales puede ayudar a comprender la dinámica de difusión microscópica, que en última instancia define las propiedades de transporte macroscópicas [13].

6.1.3.1. COEFICIENTES DE DIFUSIÓN DE LAS MEZCLAS ESTUDIADAS

Aunque el uso de la técnica PFG-NMR se implementó hace décadas, su uso en la caracterización de mezclas eutécticas ha aumentado en los últimos años de la mano con el interés en las propiedades estructurales de estos sistemas. Se han encontrado en literatura numerosos estudios que utilizan esta técnica en el estudio de DES hidrofílicos (3, 5, 13, 14, 21, 22, 24, 31-38). En esta sección se reporta por primera vez, hasta donde tenemos conocimiento, los valores de coeficiente de difusión de los componentes de las mezclas eutécticas estudiadas en esta Tesis utilizando la técnica PFG-RMN. El objetivo principal es entender el mecanismo de difusión que rigen estos sistemas y cómo afecta a sus propiedades estructurales.

Los valores de los coeficientes de difusión obtenidos a 298 K se encuentran recogidos en la Tabla 6.7. Para todas las mezclas, se proporciona el valor de D de cada componente, salvo en las mezclas compuestas por L-mentol y ácidos, donde el solapamiento de señales hace imposible la determinación de manera precisa de los coeficientes de difusión de las moléculas de ácido.

Tabla 6.7. Coeficientes de difusión de cada componente a 298 K de las mezclas eutécticas estudiadas.

Mezcla	D / 10^{11} $m^2 \cdot s^{-1}$	
	Componente A	Componente B
TO11	T: 15,012	O: 13,043
TO12	T:16,116	O:14,310
TD11	T 10,774	D: 8,118
TD12	T: 11,764	D: 9,181
MO21	M: 6,745	O: -
MO11	M: 8,700	O: -
MO12	M: 10,415	O: -

MD21	M: 5,621	D: -
MD11	M: 7,064	D: -
MD12	M: 8,626	D: -
TM21	T: 4,855	M: 4,025
TM11	T: 3,753	M: 3,4156
TM12	T: 2,943	M: 2,890

La representación DOSY (*Diffusion Ordered SpectroscopY*), utiliza las diferentes tasas de movilidad de cada señal. Como resultado se obtiene un espectro pseudo-2D en el que el eje horizontal representa los desplazamientos químicos de las distintas señales y el eje vertical el valor de los coeficientes de difusión. De esta manera las distintas trazas observadas conducen al cálculo de los coeficientes de difusión de la molécula. La representación DOSY permite asegurar que las distintas señales de una misma molécula difunden a la misma velocidad, descartando fenómenos como el intercambio. En nuestro caso, todos los coeficientes de difusión se han calculado como el promedio de los valores de *D* para cada señal. En todos los casos la desviación entre los valores obtenidos fue mínima, lo cual confirma que todas las partes de la molécula difunden a la vez. Por ejemplo, D'Agosino et al. [13] reportaron que en mezclas acuosas de DES basados en cloruro de colina, se observaba que debido al intercambio químico los protones hidroxilo presentaban unos valores de *D* prácticamente idénticos a los del agua. En DES con mezclas en agua, se observa que el coeficiente de difusión de esta molécula varía en función de si forma parte de la red de puentes de hidrógeno o no [5,13,14]. En la Figura 6.18 se presenta el espectro DOSY de la mezcla TM11 a 298 K. Puede apreciarse como todas las señales cuentan con un coeficiente de difusión similar, lo cual indica la movilidad uniforme de ambas moléculas.

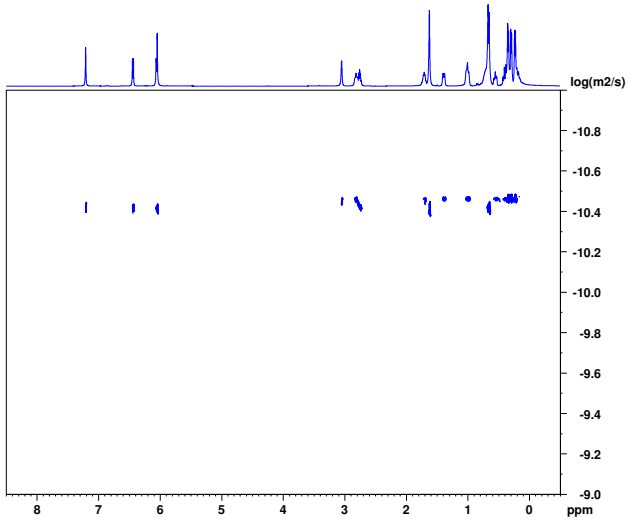


Figura 6.18. Espectro DOSY de la mezcla TM11 a 298 K.

A continuación, se presenta un breve análisis de los valores de los coeficientes de difusión obtenidos para cada una de las mezclas. Se cree que el establecimiento de una red de puentes de hidrógeno dentro de una mezcla eutéctica es esencial para la formación de un DES. Esta red debería influir profundamente en los aspectos estructurales y dinámicos de un DES, por lo que se espera que existan grandes diferencias entre mezclas eutécticas ideales y DES en los valores de los coeficientes de difusión [32]. En este caso, puede apreciarse como los valores de los coeficientes de difusión obtenidos pueden ser utilizados a la hora de diferenciar mezclas eutécticas simples de DES. La formación de agregados basados en HBD-HBA e interacciones dispersivas conduce a la obtención de valores de D inferiores. De igual manera que este tipo de interacciones conduce a un aumento de la viscosidad, aquí se observa un descenso de los valores de este parámetro [5]. A partir de los datos de viscosidad expuestos en el capítulo anterior, se ha comprobado que los valores de D son iversamente proporcionales a la viscosidad en todas las mezclas. Los menores valores de esta propiedad los presentan las mezclas compuestas por timol y L-mentol como era de esperar. Los cambios con la composición molar de estas muestras conducen a un descenso de los valores de D al aumentar el contenido en L-mentol. Esta tendencia de nuevo vuelve a estar relacionada con el comportamiento que experimentan estas muestras frente a la viscosidad. Si comparamos los valores de los componentes de la mezcla, en las tres composiciones se observa que el timol presenta un coeficiente de difusión superior al del L-mentol. Esto se debe a la geometría de ambas moléculas además de las interacciones presentes en la mezcla. La diferencia más notoria se produce para la composición rica en timol. Como se ha comentado a lo largo de esta Tesis, el timol tiende a actuar como HBD. A composiciones ricas, la mayoría de las moléculas de L-mentol van a actuar como HBA con moléculas de timol. Las moléculas de timol restantes, al tratarse de un mal HBA, tenderán a estar sin interaccionar, por lo que se encontrarán en entornos más dinámicos. Puesto que el valor de D es el promedio del movimiento de todas las moléculas, es razonable que para esta composición las diferencias entre timol y L-mentol sean mayores. Por otro lado, en composiciones ricas en L-mentol, prácticamente todas las moléculas de timol se encontrarán interaccionando con L-mentol, en un entorno mucho menos dinámico que en el caso anterior. Además, el L-mentol también tiende a formar fuertes interacciones entre sus propias moléculas, lo cual conduce a valores tan bajos de esta propiedad. Todo esto indica que este sistema cuenta con una estructura supramolecular.

En el caso de las mezclas ideales, puede apreciarse como todas ellas presentan valores de difusión superiores a las anteriormente comentadas. Además, aquellas mezclas que contienen L-mentol, cuentan con coeficientes de difusión inferiores a las análogas compuestas por timol. Además, en este caso, a medida que aumentar la concentración de terpeno disminuye sus coeficientes de difusión. También puede apreciarse que aquellas mezclas con ácido decanoico presentan valores de D algo inferiores a las análogas con ácido octanoico. Esto es lógico, ya que,

al aumentar la longitud de cadena, se ve dificultada la movilidad de las moléculas. En el caso de las mezclas ácidas con timol, la diferencia entre los valores de D en función de la longitud de la cadena alifática es mayor que en el caso del L-mentol. Los valores menores en el caso del ácido decanoico pueden ser debidos, no solo al hecho de que aumente el tamaño molecular del ácido, sino también al aumento de las interacciones hidrofóbicas. Algunas propiedades termofísicas descritas en el capítulo anterior han informado de la posible mayor presencia de interacciones en las mezclas con ácido decanoio respecto a octanoico. En el caso de las mezclas basadas en timol y ácidos, los ácidos presentan coeficientes de difusión inferiores a los del terpeno. De nuevo, la razón principal es el tamaño y peso molecular.

Los resultados obtenidos se encuentran en un rango de valores similar al reportado para THEDES basados en mentol [3] y algo superiores a DES basados en cloruro de colina [14,31].

6.1.3.2. D *vs* T. INVESTIGACIÓN MECANISMO DE DIFUSIÓN

En esta sección se presentan los coeficientes de difusión obtenidos de distintas mezclas eutécticas a diferentes temperaturas. Estos resultados van a permitir evaluar el mecanismo de difusión de estos sistemas, comprobando si siguen un régimen de difusión Browniano tradicional o uno diferente. Antes de llevar a cabo estas medidas, se realizó una calibración térmica con una muestra de etilenglicol. Como se ha comentado al comienzo de este capítulo, la temperatura de la sonda puede variar ligeramente respecto a la programada. Para conocer la temperatura exacta a la que trabaja la sonda se utiliza un compuesto en el que se conoce exactamente cómo varía el desplazamiento de algunas de sus señales con la temperatura. En la Tabla A41-A44 se presentan los coeficientes de difusión de los componentes de las mezclas TO12, TD11, MO11 y TM11 en un amplio rango de temperaturas. En esta tabla se incluye también la temperatura real, obtenida a partir de la calibración realizada, y la temperatura experimental.

Se escogieron estas mezclas porque se tratan de composiciones muy cercanas a las eutécticas en los sistemas estudiados. En la Figura 6.19, se representan los valores de los coeficientes de difusión de las distintas muestras frente a la temperatura. En esta Figura se incluye también el espectro DOSY de la mezcla TM11 a algunas de las temperaturas estudiadas.

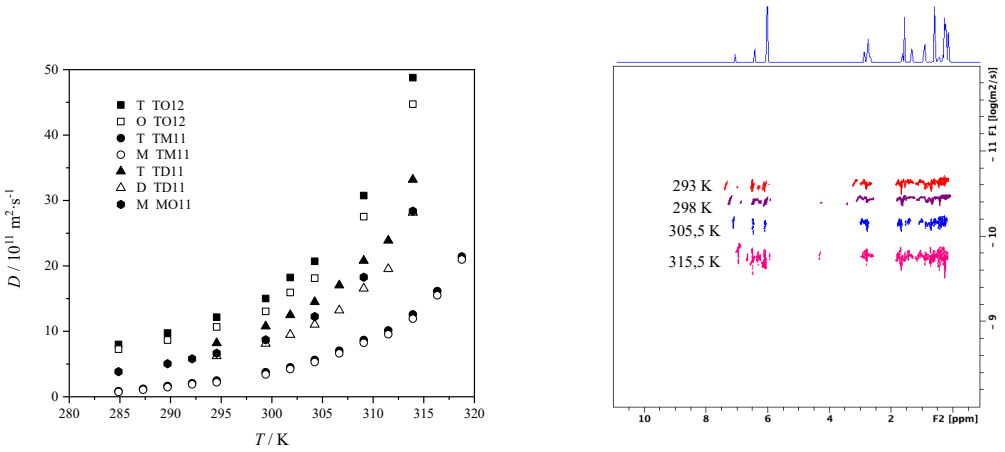


Figura 6.19. a) Coeficientes de difusión de los componentes de distintas mezclas eutécticas a diferentes temperaturas b) espectro DOSY de la mezcla TM11 a diferentes temperaturas.

Puede apreciarse como un aumento de la temperatura propicia un aumento del coeficiente de difusión tanto en la Figura 6.19 a) como en la Figura 6.19 b). En esta última imagen además puede apreciarse el desplazamiento de las señales de los protones hidroxilo con la temperatura, lo cual fue descrito al principio del capítulo. En la imagen a) se observa que a medida que aumenta la temperatura la diferencia entre los valores de coeficiente de difusión de cada uno de los componentes se hace mayor [3,31]. Esto justifica el hecho de que a altas temperaturas muchas de las interacciones intermoleculares establecidas entre ambos componentes se rompen, conduciendo a mayores diferencias en los valores de D por motivos de tamaño y forma molecular. A bajas temperaturas, donde las interacciones son más importantes, los valores de D de los componentes de las mezclas son muy similares, debido posiblemente a la formación de agregados moleculares que hacen que ambos compuestos difundan a la misma velocidad. A temperaturas bajas las mezclas eutécticas tienden a comportarse como un líquido subenfriado, en el que los procesos cinéticos y de relajación se ralentizan [39]. Esto causa que la viscosidad aumente rápidamente y las tasas de relajación (D^{-1}) estructural aumenten también. Por otro lado, se observa un crecimiento exponencial de los valores de D a medida que aumenta la temperatura. En las muestras ideales, puede observarse un cambio de pendiente a partir de 300 K aproximadamente, ya que la mayoría de las interacciones se han roto. Esto podría indicar la presencia de mecanismos de difusión distintos a altas y bajas temperaturas. En el caso de la mezcla TM11, la cual presenta carácter "*deep*", puede apreciarse como el cambio de pendiente se produce a temperaturas algo superiores, así como, que en el primer rango de temperaturas los cambios en el coeficiente de difusión son muy pequeños. Esto pone de manifiesto la mayor fortaleza de las interacciones en esta mezcla, se necesitan temperaturas más elevadas para romper las interacciones intermoleculares. Esto puede estar relacionado con la formación de agregados moleculares de gran tamaño.

A partir de los datos de D, ha podido llevarse a cabo el cálculo de la E_A del proceso de difusión para cada componente de la mezcla [3, 31]. El cálculo de dicho parámetro se realiza a través de la ecuación de Arrhenius:

$$D(T) = D_0 exp\left(-\frac{E_A}{RT}\right) \quad (6.1)$$

Donde D_0 es una constante de unidades $m^2 \cdot s^{-1}$, E_A es la energía de activación responsable en los cambios en el coeficiente de difusión con la temperatura ($J \cdot mol^{-1}$) y R la constante de los gases ($J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$). En la Figura A67 se encuentran representados los datos de D frente al inverso de la temperatura que ha permitido el cálculo de este parámetro. El modelo muestra buena correlación con los datos para la mezcla TM11, mientras que se observan mayores desviaciones en el caso de las mezclas ideales. Las energías de activación calculadas para cada mezcla se encuentran recogidas en la Tabla 6.8.

Tabla 6.8. Energías de activación de los componentes de las mezclas eutécticas estudiadas.

Mezcla	E_A / kJ·mol^{-1}	
	Componente A	Componente B
TO12	T: 44,79 ±3,85	O: 44,85 ± 4,47
TD11	T: 53,42 ± 3,21	D: 57,86 ± 4,14
MO11	M: 50,34 ± 2,61	O:-
TM11	T:67,54 ± 1,10	M: 69,74 ± 1,19

En las mezclas ideales compuestas por timol puede apreciarse que tanto el ácido octanoico como el decanoico presentan valores algo superiores a los del timol. Además, la energía de activación del ácido decanoico es superior a la del octanoico. Esto es debido a que el ácido decanoico presenta una longitud de cadena mayor y se encuentra en una composición más rica en timol, en la cual las interacciones se ven más favorecidas. Se observa un gran cambio en el valor de E_A de la molécula de timol en función del otro componente de la mezcla. Los valores más altos los presenta la mezcla compuesta por timol y L-mentol, debido principalmente a su marcado carácter "*deep*". A su vez, el L-mentol presenta valores algo superiores a los que presenta el timol en esta mezcla. Se ha reportado que altos valores de esta propiedad se relacionan con una mayor dependencia con la temperatura [3]. Además, se ha comprobado que los valores de E_A siguen la misma tendencia que los obtenidos para la viscosidad. Los valores de E_A están de acuerdo con los reportados por Duarte et al. [3] para THEDES basados en mentol. En este caso las energías de activación se encontraron entre 53,5 y 48,5 $kJ \cdot mol^{-1}$.

Una de las propiedades en la que el comportamiento de los disolventes eutécticos, así como de los líquidos iónicos, difiere de los disolventes convencionales es la transferencia de masa [29]. A pesar de la tremenda importancia en los últimos años de las mezclas eutécticas, su caracterización dinámica no ha sido explorada extensamente. Los aspectos dinámicos de los disolventes se estudian con frecuencia utilizando la relación de Stokes-Einstein (ecuación 6.2), que relaciona el movimiento de traslación de una partícula con la viscosidad y la temperatura. A partir de los datos de D a distintas temperaturas y los valores de viscosidad, es posible evaluar si el mecanismo de difusión para estas mezclas obedece la ecuación de Stokes-Einstein (SE), y por tanto sigue un régimen de difusión clásico.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_H} \tag{6.2}$$

Donde k_B es la constante de Boltzman, T la temperatura, η la viscosidad dinámica del medio y r_H el radio hidrodinámico de la especie sometida a estudio. Aunque esta ecuación fue originariamente descrita para especies que difunden en un medio donde el tamaño de las especies es mucho mayor que el del disolvente y que no interaccionan con él, de manera que el medio es un continuo sin estructura, a menudo es utilizada para investigar los procesos de difusión en líquidos puros y disoluciones [14]. Los DES no cumplen estos criterios, aunque en literatura existen numerosas publicaciones en las que la relación de SE es utilizada para su estudio.

Como se ha expuesto anteriormente, el coeficiente de difusión varía inversamente con la viscosidad. En general, si un fluido cumple la ley de SE, D debe ser proporcional al cociente T/η. El aumento de la viscosidad del medio provoca una disminución lineal en el valor de D, y la representación de D vs T/η debe dar una recta. Sin embargo, en muchos de los casos se encontró una dependencia fraccionaria, es decir, $D \propto \left(\frac{T}{\eta}\right)^p$ con $p \neq 1$. Se sabe que las mezclas capaces de vitrificar (DES y ILs) presentan desviaciones significativas de la ecuación SE, lo cual se achaca a heterogeneidades dinámicas y espaciales en el seno de los fluidos.

Las propiedades termodinámicas, como la viscosidad, siempre se han abordado desde un punto de vista en el que la estructura y dinámica de los disolventes se consideraban homogéneas. Sin embargo, el permanente estudio de fluidos como los líquidos iónicos o los disolventes eutécticos ha demostrado la presencia de heterogeneidades a nivel molecular [40]. La presencia de heterogeneidades implica que las moléculas del sistema se encuentran en diferentes entornos. Estas mezclas suelen presentar heterogeneidad espacial y heterogeneidad dinámica. La primera de ellas se origina principalmente a partir del establecimiento de interacciones de distintas energías que conducen a la formación de microdominios espaciales. La segunda de ellas hace

referencia a la presencia de microdominios con distintas tasas de relajación. La heterogeneidad dinámica generalmente se observa en líquidos subenfriados, líquidos iónicos y disolventes eutécticos profundos [40]. Aquellos líquidos que presentan heterogeneidad dinámica se diferencian de los disolventes moleculares homogéneos en que la tasa de relajación de una región es diferente a la de las demás. Las moléculas que están a solo unos pocos nanómetros de distancia entre sí pueden tener tasas de relajación que difieren en varios órdenes de magnitud en función de su entorno [41]. Estas dinámicas provocan que los coeficientes de difusión puedan ser mayores de lo esperado.

En la Figura 6.20 se encuentran representados los datos del coeficiente de difusión frente al cociente entre la temperatura y la viscosidad dinámica de cada muestra. Puede apreciarse claramente como ninguna de las mezclas proporciona una línea recta, confirmando que estas muestras no siguen la ley de SE, y que, por tanto, no difunden de acuerdo con el modelo clásico.

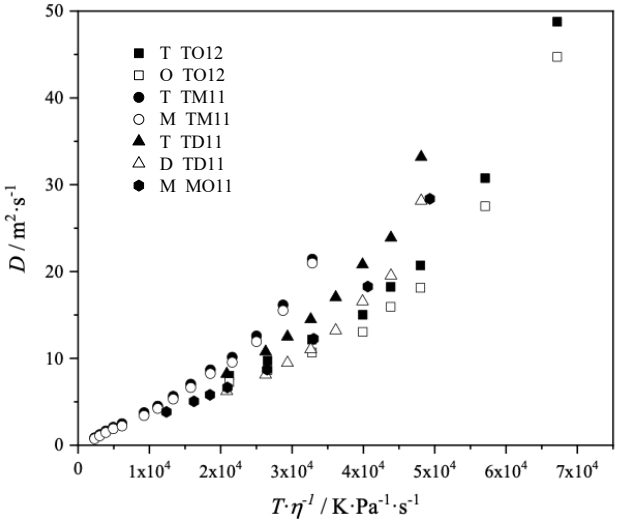


Figura 6.20. Representación de los valores del coeficiente de difusión cociente entre la temperatura y la viscosidad dinámica.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, si el coeficiente de difusión tiene una dependencia con la viscosidad según:

$$D \propto \left(\frac{T}{\eta}\right)^{p} \tag{6.3}$$

Podemos expresar los resultados según la siguiente ecuación:

$$\log D = p \log\left(\frac{T}{\eta}\right) + \log C \tag{6.4}$$

De este modo, la pendiente ahora se convierte en p. Parámetro de gran utilidad para establecer el grado desacoplamiento de la difusión y la viscosidad. Una desviación de la pendiente de la unidad significaría que la difusión se desacopla de la viscosidad, lo cual se considera una medida de la heterogeneidad dinámica

En la Tabla 6.9, se encuentran recogidos los valores de p para los componentes de las mezclas. Recientemente Das et al. [40] reportaron que los valores de p se encuentran relacionados con la diferencia entre la energía de activación de los microdominios establecidos y de la muestra ($\Delta E = E_\mu - E_{bulk}$). De manera que, cuando $\Delta E < 0$, los valores de p son inferiores a uno, mientras que cuando $\Delta E > 0$, p presenta valores superiores a uno. Tanto $p < 1$ como $p > 1$ advierte de la presencia de heterogeneidad dinámica [40].

Tabla 6.9. Valores de p de los componentes de las mezclas.

Mezcla	p	
	Componente A	Componente B
TO12	T: 1,5067	O: 1,5070
TD11	T: 1,6074	D: 1,7395
MO11	M: 1,4208	O:-
TM11	T: 1,1460	M: 1,1833

En nuestro caso todos los valores de p obtenidos muestran valores superiores a uno. Este hecho demuestra, lo ya observado en la Figura 6.20, la presencia de heterogeneidades dinámicas en las cuatro mezclas estudiadas. La difusión de los distintos microdominios es diferente a la observada a escala macroscópica (bulk). Además, se han comparado los valores de E_A calculados en este capítulo con aquellos obtenidos a partir de los datos de viscosidad dinámica de las mezclas (Tabla A22), con el fin de comprobar que se cumple la hipótesis propuesta por Das et al. [40]. En todos los casos $E_\mu > E_{bulk}$ encontrándose la mayor diferencia en aquellas mezclas que presentan un valor de p superior. Los valores más bajos de p los presenta la mezcla TM11, debido a que su alta viscosidad y estructura supramolecular provocan valores elevados tanto de E_μ como de E_{bulk}. Las mezclas ideales presentan valores muy próximos de E_{bulk}, sin embargo, las diferencia en los resultados de E_μ conduce a un mayor rango de valores de p.

Estos resultados muestran que existe un desacoplamiento en el comportamiento de la difusión y la viscosidad. Se ha propuesto que el desacoplamiento de la viscosidad surge de la formación de microdominios. Esto provoca que la difusión en estas mezclas ocurra por diferentes

mecanismos en los rangos de alta y baja temperatura [40], lo cual ya ha sido mencionado anteriormente. A altas temperaturas, la mezcla experimenta difusión libre. Sin embargo, a bajas temperaturas, es necesario superar una importante barrera energética. La barrera de energía de activación tiene una distribución que conduce a dinámicas heterogéneas dependiendo del entorno molecular. Algunos dominios presentarán mayor E_A que otros. Además, la presencia de un entorno heterogéneo microscópico es consistente con el comportamiento observado por DSC en el capítulo 3, en el que los procesos de recristalización y la aparición de polimorfos respaldan la presencia de diferentes microestructuras [21].

En bibliografía se han encontrado algunos estudios que reportan la presencia de heterogeneidades dinámicas y espaciales en disolventes eutécticos. Zhang et al. [34] reportaron la presencia de heterogeneidades dinámicas en el DES etalina, sin embargo, también destacaron que es espacialmente homogéneo. En DES iónicos como mezclas de cloruro de colina y urea y acetamida y electrolitos se observó tanto heterogeneidad espacial como dinámica [35,42]. Durante un tiempo se creyó que estas heterogeneidades eran solo características de sistemas iónicos. Por ejemplo, en un DES de acetamida-urea no iónico e hidrofílico, se obtuvo una dependencia fraccional relativamente débil (p~0,845), lo que indica la presencia de débiles heterogeneidades dinámicas. Sin embargo, un DES no iónico compuesto por glucosa, urea y agua, mostró una pronunciada heterogeneidad dinámica [37]. Por otro lado, mezclas de DL-mentol con ácidos grasos de distintas longitudes de cadena (C_6-C_{10}) presentaron heterogeneidad dinámica, la cual aumentaba con la longitud de cadena del ácido [26,27]. Subba et al. [25] reportaron la estructura y dinámica de la mezcla L-mentol y ácido láurico determinada a partir de los parámetros de solvatación de la cumarina 153. Por primera vez, presentaron un modelo en el que la heterogeneidad dinámica aumentaba con la distancia, de manera que la primera esfera de solvatación presentaba homogeneidad espacial y dinámica, mientras que a medida que te alejabas del soluto se observaba un fuerte desacoplamiento ente la difusión y la viscosidad. El ácido láurico al ser un ácido graso de cadena larga tiene la posibilidad de formar estructuras similares a las micelas, lo que resulta en la desviación del movimiento molecular predicho por SE. Malik et al. [24] publicaron recientemente una revisión en la que recogen gran cantidad de estudios estructurales y dinámicos de disolventes eutécticos hidrofóbicos, en la que la mayoría de ellos presentan heterogeneidad dinámica. Por último, Duarte et al. [3] reportaron que THEDES basados en DL-mentol también experimentaron una desviación respecto a la ecuación de SE. Justificaron que, aunque tienen un componente molecular, se comportan como un líquido iónico con fuertes interacciones electrostáticas.

Una vez que se ha demostrado que las mezclas estudiadas en este trabajo no difunden según la teórica clásica, es necesario estudiar qué tipo de mecanismo de difusión podrían seguir.

Abbott et al. [29], proponen que el movimiento de traslación de las especies que componen sistemas como los líquidos iónicos o los DES se produce mediante una serie de saltos entre "agujeros" o cavidades de dimensiones adecuadas. Esta teoría, conocida como *Hole Theory*, asume que un material iónico contiene espacios vacíos, los cuales están distribuidos aleatoriamente. Esta capacidad para formar estas cavidades se relaciona con el volumen libre del líquido. El término r_H en la ecuación SE solo aproxima al radio de las especies que difunden cuando las moléculas de disolvente son mucho más pequeñas que las especies bajo estudio. Para ello, Abbot al. [29], sustituyeron el valor de r_H por el de ξ, conocido como longitud de correlación. Este parámetro representa el rango de longitud en el que las fluctuaciones de una región se correlacionan con las de otra. D'Agostino et al. [13] compararon el mecanismo de difusión de cuatro DES distintos basados en cloruro de colina con el de líquidos iónicos. Para ello aplicaron la teoría anteriormente mencionada. Relacionaron la movilidad de los componentes de los diferentes DES con el volumen libre. Encontraron que mayores porcentajes de volumen libre se relacionan con mayores valores de coeficientes de difusión. De acuerdo con esta teoría, el pequeño tamaño de los huecos en los DES restringe el movimiento de las especies y, por lo tanto, da como resultado una alta viscosidad [22]. En nuestro caso, se cumple para el sistema basado en timol y L-mentol, el único que es considerado un verdadero DES. Estas mezclas presentan los menores porcentajes de volumen libre junto con los menores coeficientes de difusión. Sin embargo, el empaquetamiento que proporciona la molécula de timol es mayor respecto a la del L-mentol como se vio en el análisis llevado a cabo en el capítulo anterior. Esto hace que el porcentaje de volumen libre aumente con la cantidad de L-mentol. Este hecho también provoca que las mezclas compuestas por timol y ácidos presenten un porcentaje de volumen libre inferior al del L-mentol.

Parece, por tanto, que en nuestro caso la viscosidad domina el mecanismo de difusión en mayor grado que el volumen libre, lo cual podría deberse a que los compuestos difunden en fases más viscosas que la viscosidad de la mezcla, debido principalmente a la formación de agregados moleculares. *Hole Theory* asume que un material, al fundirse, contiene espacios vacíos que surgen de las fluctuaciones generadas térmicamente por la densidad. Estas cavidades son de tamaño y ubicación aleatorios. El tamaño medio de los "agujeros" puede ser calculado a partir de los datos de tensión superficial [13]. En cualquier momento en el tiempo un fluido tendrá una distribución dada de vacantes (lo cual se encuentra relacionado con el volumen libre) y una molécula o agregado solo podrá moverse si hay una cavidad de dimensiones adecuadas adyacente a la molécula que permita su movimiento. La probabilidad de encontrar un agujero o cavidad a altas temperaturas es mayor que a bajas [43]. Por tanto, el factor limitante de la viscosidad de estos líquidos no es la formación termodinámica de agujeros sino la probabilidad de localizar vacantes. Por tanto, la viscosidad de los fluidos se ve limitada por la disponibilidad de los agujeros, por lo

que la difusión depende solo en parte del volumen libre. Este enfoque justifica el comportamiento experimental observado. Las muestras estudiadas en esta Tesis podrían seguir un mecanismo de difusión traslacional similar al expuesto por la teoría por *Hole Theory*, sin embargo, este modelo parece que tiene que ser refinado, ya que no parece que las cavidades o agujeros sean el único factor que afecte al transporte de masa en estos medios. Este comportamiento también se observó para el DES relina [44].

Otro de los mecanismos de difusión encontrados en bibliografía se basa en un mecanismo de "desgarro y reparación" que implica la ruptura de paredes unidas débilmente entre grupos de moléculas que forman agregados [39]. Se piensa que, en líquidos subenfriados, los cuales exhiben un comportamiento similar a los DES, la difusión se debe a procesos de excitación que permiten el reordenamiento molecular y la relajación estructural. Estos líquidos, cuando poseen elevadas viscosidades, cuentan con ciertas excitaciones estructurales que tienden a desagregar las moléculas a geometrías de empaquetamiento más favorables [39]. Como resultado, las moléculas desagregadas y aquellas más móviles se encuentran y vuelven a acomodarse en otro empaquetamiento favorable. A medida que desaparece la excitación, se inmovilizan. En el DES compuesto por acetamida y perclorato de litio [36], se ha propuesto un modelo de difusión a partir de las simulaciones MD, que implica una combinación de difusión localizada dentro de una jaula transitoria y difusión de salto de jaula a jaula. La naturaleza del mecanismo de difusión está relacionada con la extensa red de puentes de hidrógeno en ambos sistemas. El proceso de difusión localizada está asociado con la dinámica de las moléculas que se encuentran inmovilizadas por un enlace de hidrógeno con moléculas vecinas; sin embargo, el proceso de difusión por salto está asociado con la difusión de la molécula entre dos jaulas transitorias.

Parece claro que las fluctuaciones de la red de puentes de hidrógeno y el consiguiente movimiento no browniano de los constituyentes de los disolventes contribuyen a la heterogeneidad dinámica de estos líquidos. Estos estudios revelan que la dinámica de los DES es bastante complejas y que aún no queda claro cuál es el mecanismo que rige la traslación de sus constituyentes. Se espera que de estos tipos de estudios surja una comprensión clara y completa de las características dinámicas de estos medios.

6.1.4. Estudios NOESY

Por último, en esta sección se presentan los resultados obtenidos de los experimentos NOESY. El efecto Overhauser nuclear se produce cuando un espín perturbado (normalmente por saturación) induce un cambio en la población de espines de un núcleo cercano. Estos experimentos proporcionan información de la geometría molecular en 3D ya que está interacción

se produce solamente entre núcleos que están cerca en el espacio. El resultado de estos experimentos es un especto 2D NOESY (Figura 6.21 y 6.22). El espectro consta de una diagonal correspondiente a los picos del espectro 1D junto con diferentes picos cruzados o *crosspeaks* que representan los protones que se encuentran próximos en el espacio. El signo de la diagonal en los espectros mostrados en esta Tesis es negativo en todos ellos. El signo del NOE proporciona información acerca de las características dinámicas de la molécula estudiada [45]. Los NOEs positivos se relacionan con moléculas pequeñas, dinámicas y con una tasa de rotación alta. Por el contrario, NOEs negativos se relacionan con moléculas grandes y lentas.

En cuanto a las mezclas ideales se decidió obtener solamente el espectro NOESY de la mezcla TO11. El solapamiento de las señales en las mezclas ácidas de L-mentol impide su caracterización mediante esta técnica. Mientras que el resto de las mezclas ácidas con timol van a presentar un comportamiento muy similar. La Figura 6.21 muestra que apenas aparecen señales de NOE correspondientes a interacciones intermoleculares entre los componentes, lo cual justifica el carácter ideal que exhiben estas mezclas. La mayoría de los picos cruzados observados se deben a interacciones intramoleculares entre protones próximos de una misma molécula. Por ejemplo, los protones aromáticos "1" y "2" del timol. Se ha observado interacciones intermoleculares entre moléculas de timol a través de los grupos alquilo e isopropilo. También entra las moléculas de timol y ácido a través del grupo -CH_3 de este último y los metilos del grupo isopropilo del timol. Los NOEs en todos los casos han sido positivos, lo cual es razonable debido a la baja viscosidad de etas mezclas y la poca presencia de interacciones intermoleculares.

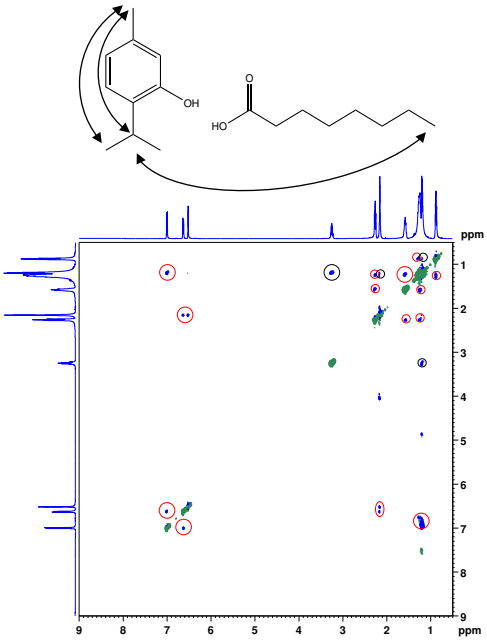


Figura 6.21. Espectro NOESY y representación de las interacciones de la mezcla TO11. (-) señal positiva; (-) señal negativa;◯ interacciones intermoleculares; ◯ interacciones intramoleculares.

En el caso del sistema TM, se obtuvieron los espectros NOESY de las tres composiciones estudiadas a lo largo de esta Tesis (Figura 6.22). El grosor de las flechas indica la intensidad del NOE observado, de manera que cuanto más gruesa la línea más intensa es la interacción. A diferencia del caso anterior, todas las señales observadas presentan signo negativo. Con el fin de asegurar que no se produce difusión de espín y que las señales visualizadas son debido a NOE, se obtuvo el espectro ROESY [14] (Figura A68) de la mezcla TM11. El signo de los picos descartó el fenómeno de difusión de espín. Además, el signo negativo en la señal de los protones móviles confirmó que se produce intercambio entre ellos. El signo negativo en las señales de estos espectros NOESY confirma el comportamiento supramolecular de este tipo de mezclas, las moléculas interaccionan formando agregados de gran tamaño.

Profundizando en las señales obtenidas, puede apreciarse como muchas de ellas se corresponden con interacciones intermoleculares. Por un lado, se observan las interacciones entre los grupos alquilo de ambas moléculas. Este tipo de interacciones se observan entre moléculas de timol y entre moléculas de timol y L-mentol. También se observa NOE entre los protones próximos a los grupos hidroxilo, lo cual informa de la estabilidad del puente de hidrógeno formado entre ambas moléculas. A pesar de existir intercambio químico entre ambos alcoholes, probablemente también exista una importante contribución de NOE a la señal. Las intensidades de las interacciones disminuyen con el contenido de timol en la mezcla, tal y como muestran las representaciones de las interacciones. Además, dejan de observarse interacciones entre los protones de los grupos hidroxilos y aquellos próximos al grupo alcohol de la otra molécula. Esto sugiere que el puente de hidrógeno entre la molécula de timol y L-mentol se ve favorecido a altas composiciones de L-mentol. En cuanto a las interacciones intramoleculares, puede apreciarse como el número de señales disminuyen con la composición de timol. La mayoría de ellas se corresponden a señales entre protones de la molécula de L-mentol. Se ha reportado la importancia de las interacciones L-ment-L-ment previamente en estas mezclas [10]. Muchas de estas señales, sobre todo en la composición rica en L-mentol, podrían ser interacciones intermoleculares en vez de intramoleculares, sin embargo, es complicado asegurarlo con total seguridad ya que no se puede distinguir un NOE intramolecular de uno intermolecular al tratarse de la misma molécula.

Las diferentes secciones de análisis estructural por RMN han evidenciado las diferencias entre las mezclas ideales y "*deep*". El comportamiento heterogéneo y dinámico dificulta su modelado, sin embargo, realizar diferentes experimentos (relajación, difusión y NOESY) ha demostrado ser útil a la hora de desarrollar una metodología para diferenciar DES. Al final los resultados obtenidos son piezas de un mismo puzle que deben cuadrar. Las mezclas consideradas DES han presentado ^{13}C T_1 bajos, D bajos y NOESY negativos, todas estos resultados indican la presencia de una estructura supramolecular.

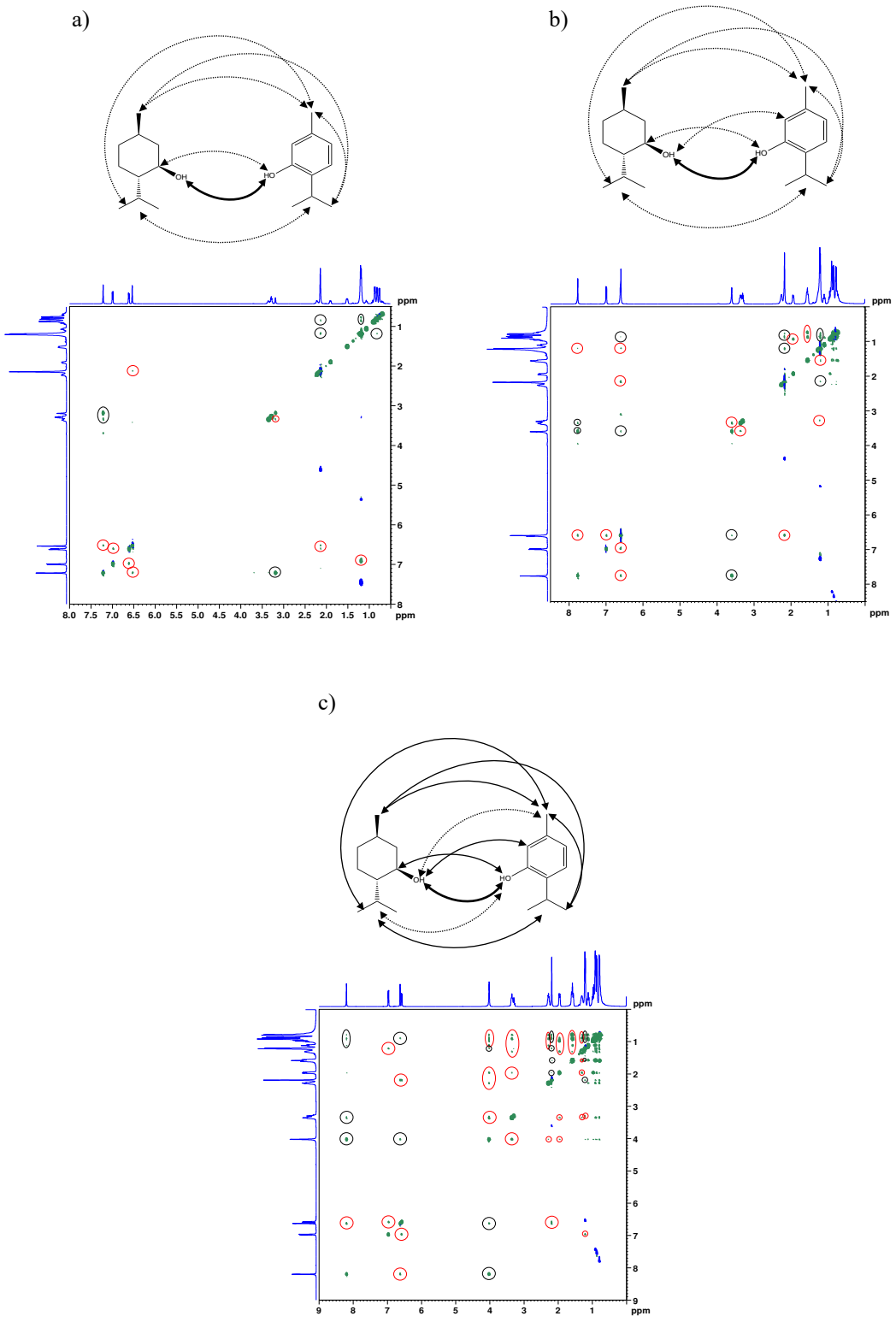


Figura 6.22. Espectros NOESY y representaciones de las interacciones de las mezclas a) TM21, b) TM11 y c) TM12. (-) señal positiva; (-) señal negativa; ○ interacciones intermoleculares ; ○ interacciones intramoleculares.

6.2. Dinámica Molecular

Aunque el conocimiento y comprensión de los diagramas de fases ESL es esencial para clasificar una mezcla eutéctica como DES o ES, los estudios computacionales van a permitir modelar y comprender las interacciones entre los componentes de la mezcla a nivel molecular. El análisis de las propiedades termofísicas expuestas en capítulos anteriores ha arrojado cierta luz en el empaquetamiento y estructura de estas mezclas de manera general, permitiendo evaluar cómo afectan los componentes de las mezclas a su organización molecular a través de la determinación de propiedades termodinámicas. La sección anterior ha permitido profundizar en la estructura de estas mezclas, demostrando que cuentan con heterogeneidades dinámicas y espaciales. La dinámica molecular (MD) permite estudiar las posibles estructuras microscópicas de estos sistemas, profundizando en la naturaleza de las interacciones intermoleculares establecidas. Una de las principales cuestiones que se va a abordar a lo largo de este capítulo son las heterogeneidades espaciales que presentan estas mezclas debido, por un lado, a la capacidad de sus componentes para actuar como HBD y HBA y, por otro, debido a la capacidad de formar dominios apolares entre sus grupos alquílicos. Los DES y ES hidrofóbicos están formados por componentes que poseen múltiples sitios aceptores y donores de puentes de hidrógeno lo cual puede generar distintos tipos de puentes de hidrógeno que inducen microheterogeneidades en la mezcla [23]. Entender este comportamiento es la clave para explicar la estructura de estas mezclas.

A lo largo de esta sección se van a presentar y discutir los resultados obtenidos de la simulación computacional de estas mezclas. El objetivo principal es comprender el entorno de puentes de hidrógeno de cada una de ellas, para ello se discutirá cuáles son las asociaciones moleculares principales en cada sistema, qué HB son los mayoritarios en cada sistema y cómo puede afectar la fracción molar a estas interacciones. Además de los puentes de hidrógeno, se evaluará qué presencia tienen otro tipo de interacciones como fuerzas de van der Waals o de repulsión a través del cálculo de *Non Covalent Interactions* (NCI), lo que va a permitir dar una visión cualitativa de las principales interacciones en este tipo de mezclas

6.2.1. Optimización simulación

En primer lugar, es necesario certificar que la simulación refleja fielmente el comportamiento experimental de los sistemas. Para ello, se trabajó variando los números de moléculas y tamaños de caja de simulación con el fin de optimizar sus valores para cada sistema. Se escogió el valor de densidad de la muestra como parámetro para la validación de las simulaciones. Este parámetro se comparó con los determinados experimentalmente y se escogió

el tamaño de caja y número de moléculas que proporcionaron una menor desviación respecto a los datos experimentales. A continuación, en la Tabla 6.10, se presentan las características principales de los sistemas simulados. Las mezclas TO21 y TD21 no han sido estudiadas puesto que su temperatura de fusión es superior a 300 K.

Tabla 6.10. Característica de las cajas de simulación elaboradas para cada una de las mezclas.

Sistema	Lado de caja / Å	Número de moléculas		ρ^a / kg·m^{-3}		% Error^b
		Compuesto A	Compuesto B	Exp.	MD	
TO11	100,22	1915	1915	937,419	929,958	0,796
TO12	100,18	1272	2544	926,709	921,558	0,556
TD11	99,61	1700	1700	927,902	919,955	0,850
TD12	99,76	1100	2200	916,183	910,294	0,643
MO21	100,03	2366	1183	897,498	894,764	0,304
MO11	99,12	1750	1750	899,218	896,649	0,286
MO12	99,19	1183	2366	900,959	898,975	0,220
MD21	99,81	2200	1100	894,112	890,487	0,405
MD11	99,31	1600	1600	894,219	891,219	0,335
MD12	100,09	1075	2150	894,286	891,373	0,326
TM21	100,40	2488	1244	943,692	932,135	1,224
TM11	100,73	1850	1850	931,061	921,156	1,064
TM12	100,75	1212	2424	919,229	910,539	0,945

^{a} Tanto los valores experimentales como los de simulación han sido obtenidos a 300 K.
^{b} Calculado como $\%\,E = \left(\frac{\rho_{exp}-\rho_{sim}}{\rho_{exp}}\right)$ donde ρ_{exp} y ρ_{sim} son los valores de densidad experimental y la obtenida durante la simulación respectivamente.

Tanto el volumen como la densidad de la caja de simulación han sido calculados como el promedio de los valores de densidad registrados a lo largo de ambas producciones (sección 3.3.2). A medida que la simulación avanza, debido a la recolocación e interacción de las moléculas el tamaño de la caja puede fluctuar ligeramente respecto al establecido al inicio de la simulación, es por esta razón por lo que los valores del tamaño de caja han sido obtenidos a partir del volumen promedio. Puede apreciarse que en la mayoría de las mezclas el porcentaje de error de la densidad es inferior al 0,5 % respecto a la experimental. Las mayores desviaciones se encuentran para las mezclas que cuentan con timol. Esto puede ser debido, a que la dinámica molecular no es capaz de simular con precisión el efecto de las interacciones electrónicas, las cuales son fundamentales en las interacciones $\pi - \pi$. Estas interacciones afectan al empaquetamiento y por tanto a la densidad de este tipo de mezclas. Esto da una idea de la contribución que pueden tener este tipo

de interacciones en los eutécticos, más allá de solo los enlaces de hidrógeno. Esto también va a ser importante de cara a los estudios de NCI.

6.2.2. Coeficientes de autodifusión

Los coeficientes de autodifusión, D, de los componentes de la mezcla pueden ser determinados individualmente a través de MD. La difusión está relacionada con los procesos de transporte que experimentan las moléculas en el seno del disolvente. Además, influye directamente en procesos de transferencia de masa como extracciones.

Los coeficientes de autodifusión son determinados a través del cálculo del desplazamiento cuadrático medio (MSD) mediante la relación de Einstein:

$$D = \frac{1}{2n} \lim_{t\to\infty} \frac{d}{dt} \langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \rangle \qquad (6.5)$$

Donde n es el número de dimensiones del sistema (tres en nuestro caso), t es el tiempo de simulación, $r_i(t)$ es la posición de la molécula a un tiempo t y $r_i(0)$ la posición en el origen. El valor de $\langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \rangle$ representa el MSD de la molécula, el cual crece linealmente con el tiempo de la producción.

En las Figuras A69-A81 de los Anexos I se encuentran representados los valores de MSD proporcionados por AMBER en función del tiempo para cada compuesto en todas las mezclas estudiadas. En las Figuras 6.23, 6.24 y 6.25 se recogen las rectas de regresión obtenidas a partir de los resultados de la simulación. A partir de dichas rectas, D ha sido calculado como un sexto de la pendiente.

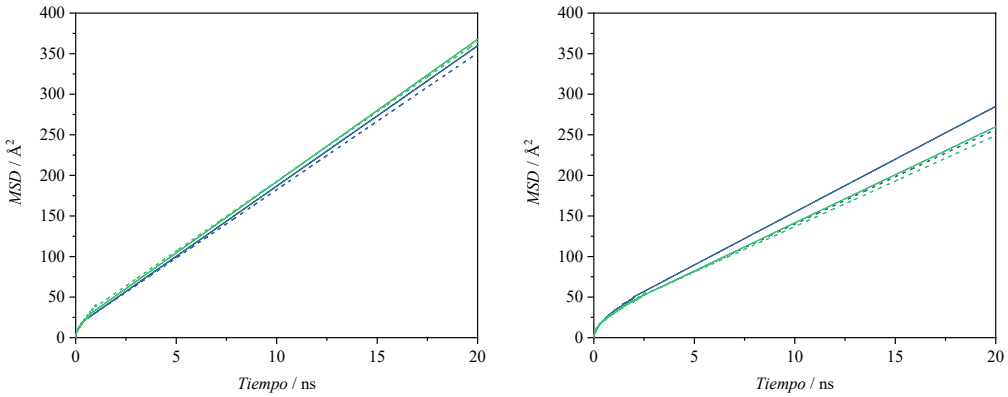


Figura 6.23. MSD frente al tiempo de las mezclas eutécticas TO (izquierda) y TD (derecha) a distintas composiciones;(—) (1:1) y (—), (1:2); timol (—) y ácido (--).

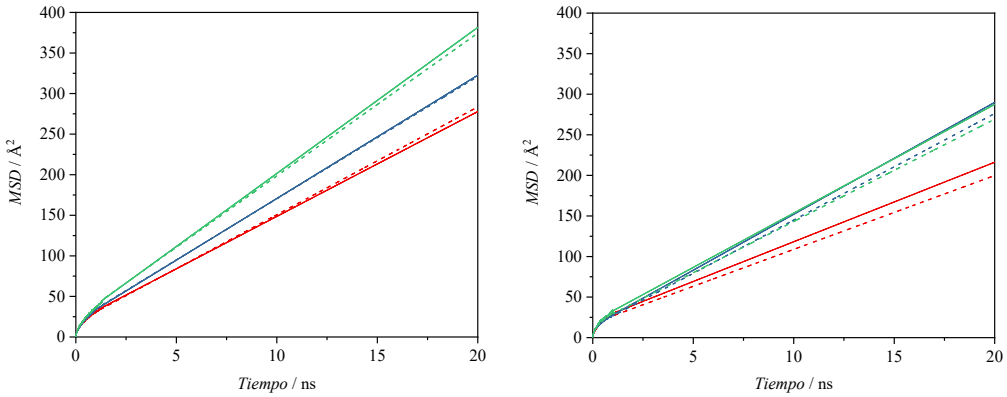


Figura 6.24. MSD frente al tiempo de las mezclas eutécticas MO (izquierda) y MD (derecha) a distintas composiciones; (—), (2:1); (—),(1:1) y (—), (1:2); L-mentol (—) y ácido (--).

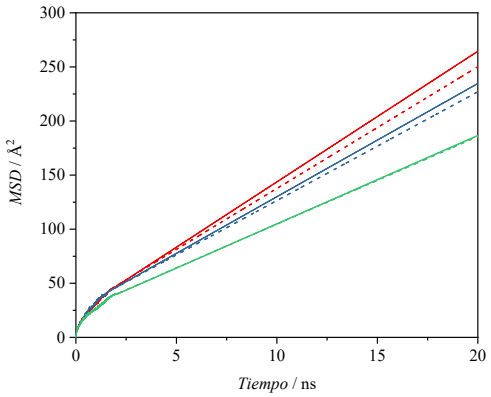


Figura 6.25. MSD frente al tiempo de las mezclas eutécticas TM a distintas composiciones; (—), (2:1); (—),(1:1) y (—), (1:2); timol (—) y L-mentol (--).

Es importante señalar que el cálculo del coeficiente de autodifusión debe realizarse bajo condiciones de régimen de difusión [46]. Este régimen se alcanza cuando la variación de MSD con el tiempo es lineal. Por esta razón, las rectas de regresión han sido obtenidas a partir de los datos en los que en el que el MSD era lineal con el tiempo, descartando los *frames* de la producción en los que no se daba esta condición. Un ejemplo de esto se puede observar en los primeros ns de producción donde la pendiente tiende a ser mucho mayor. Para determinar con más precisión el tipo de régimen de difusión en el que se encuentra el sistema, algunos autores [47] han propuesto el cálculo de un parámetro β. Este parámetro relaciona la dependencia de MSD con el tiempo:

$$\langle \Delta[r_i(t)]^2 \rangle \propto t^{\beta} \qquad (6.6)$$

Tanto para $\beta < 1$ como $\beta > 1$ el sistema se encuentra en un régimen de sub-difusión mientras que para durante el tiempo que $\beta \approx 1$ el sistema se encuentra en un régimen de difusión.

En la Tabla 6.11 se recogen los valores de los coeficientes de difusión obtenidos para cada compuesto en las distintas mezclas acompañado de las ecuaciones de las rectas de regresión adquiridas.

Tabla 6.11. Valores de los coeficientes de difusión obtenidos por MD a partir de los parámetros de correlación obtenidos mediante el ajuste lineal de MSD^{a} y los valores experimentales de D obtenidos por RMN.

Sistema	A_Y / ps^{-1}	B_Y / Å^2	R^2	D^a / 10^{11} m^2·s^{-1}	
				MD	Exp
TO11	T: 1,7299·10^{-2} O: 1,6851·10^{-2}	T: 13,7743 O: 13,8998	T: 0,9964 O: 0,9942	T: 2,883 O: 2,808	T: 15,012 O: 13,043
TO12	T: 1,7553·10^{-2} O: 1,7179·10^{-2}	T: 16,6367 O: 20,8604	T: 0,9985 O: 0,9985	T: 2,925 D: 2,863	T:16,116 O:14,310
TD11	T: 1,3031·10^{-2} D: 1,1664·10^{-2}	T: 24,4275 D: 23,3913	T: 0,9960 D: 0,9923	T: 2,172 D: 1,944	T: 10,774 D: 8,118
TD12	T: 1,1852·10^{-2} D: 1,1222·10^{-2}	T: 22,9572 D: 24,7022	T: 0,9956 D: 0,9950	T: 1,975 D: 1,870	T: 11,764 D: 9,181
MO21	M: 1,2921·10^{-2} O: 1,3289·10^{-2}	M: 19,3998 O: 17,7547	M: 0,9963 O: 0,9955	M: 2,154 O: 2,215	M: 6,745 O: -
MO11	M: 1,5193·10^{-2} O: 1,5077·10^{-2}	M: 18,7637 O: 19,5751	M: 0,9922 O: 0,9922	M: 2,532 O: 2,513	M: 8,700 O: -
MO12	M: 1,8003·10^{-2} O: 1,7592·10^{-2}	M: 21,5024 O: 22,6304	M: 0,9977 O: 0,9971	M: 3,001 O: 2,932	M: 11,415 O: -
MD21	M: 9,8003·10^{-3} D: 9,1036·10^{-3}	M: 20,2163 D: 17,7668	M: 0,9946 D: 0,9922	M: 1,633 D: 1,517	M: 5,621 D: -
MD11	M: 1,3788·10^{-2} D: 1,3132·10^{-2}	M: 14,2105 D: 13,6214	M: 0,9844 D: 0,9771	M: 2,298 D: 2,189	M: 7,064 D: -
MD12	M: 1,3396·10^{-2} D: 1,2615·10^{-2}	M: 19,5964 D: 16,9861	M: 0,9950 D: 0,9951	M: 2,233 D: 2,102	M: 8,626 D: -
TM21	T: 1,2075·10^{-2} M: 1,1255·10^{-2}	T: 22,9491 M: 25,0506	T: 0,9936 M: 0,9951	T: 2,013 M: 1,875	T: 4,855 M: 4,025
TM11	T: 1,0466·10^{-2} M: 1,0051·10^{-2}	T: 25,3410 M: 25,9524	T: 0,9964 M: 0,9949	T: 1,7444 M: 1,675	T: 3,753 M: 3,416
TM12	T: 8,1684·10^{-3} M: 7,8682·10^{-3}	T: 23,2158 M: 26,7964	T: 0,9980 M: 0,9962	T: 1,361 M: 1,311	T: 2,943 M: 2,890

$^{a}MSD = AT + B$

Observando los datos expuestos en la Tabla 6.11, es evidente la poca variación en los valores de *D* obtenidos mediante dinámica molecular en comparación con aquellos determinados experimentalmente. Todos los valores se encuentran en el rango entre $1{,}311 \cdot 10^{-11}$ y $3{,}001 \cdot 10^{-11}$ $m^2 \cdot s^{-1}$. Los sistemas que presentan menores valores de *D*, son las mezclas compuestas por terpenos debido a su elevada viscosidad. Tanto por dinámica molecular como por RMN, se han obtenido los menores valores para la mezcla TM12, siendo algo más bajos para el L-mentol con respecto al timol y disminuyendo con la composición de L-mentol. Estos valores tienen sentido teniendo en cuenta los valores experimentales de viscosidad obtenidos, así como su diagrama de fases SLE en el que queda evidenciada la presencia de fuertes interacciones intermoleculares, que pueden conducir a la formación de *clusters*. Sin embargo, no se aprecian tendencias similares a la hora de comparar el resto de las mezclas. Por ejemplo, la mezcla que presenta los valores más altos obtenidos por MD es MO12. Esto contradice a los valores experimentales, puesto que en las mezclas terpeno-ácido, el timol en todas ellas exhibe un valor de coeficiente de difusión mayor que el del L-mentol para los mismos ácidos y composiciones. Este comportamietno no se observa mediante las simulaciones, por lo que la tendencia observada en los valores experimentales en la comparación entre terpenos no se alcanza a observar por dinámica molecular. Por otro lado, las mezclas basadas en ácido octanoico presentan valores algo superiores a las basadas en ácido decanoico, lo cual también se ve reflejado en los valores obtenidos experimentalmente. Es normal que al aumentar el tamaño de la cadena del ácido su movilidad disminuya. También se cumple que al aumentar la composición en ácido los coeficientes de difusión aumentan para ambos componentes, como consecuencia de un descenso de la viscosidad de la mezcla (sección 5.3.7).

En la difusión las interacciones también juegan un papel fundamental y valores bajos de esta propiedad están relacionados con fuertes interacciones en el seno del líquido. Como se ha visto anteriormente, las interacciones en las que participa el timol pueden no acabar de representarse correctamente, este hecho puede estar detrás de los valores anómalos obtenidos. El hecho de haber utilizado producciones de 10 ns puede ser también otro de los motivos.

A pesar de que todos los valores calculados son inferiores a los obtenidos experimentalmente, algunos de los resultados se han podido comparar con los reportados por otros autores. Abbas et al. [48] publicaron unos coeficientes de difusión de valor $1{,}26 \cdot 10^{-11}$ y $1{,}53 \cdot 10^{-11}$ $m^2 \cdot s^{-1}$ en el caso del ácido decanoico y mentol para la mezcla de composición 1:1. Para la mezcla MD21 los resultados que obtuvieron fueron $2{,}02 \cdot 10^{-11}$ y $3{,}19 \cdot 10^{-11}$ $m^2 \cdot s^{-1}$. Dichos valores son muy próximos a los presentados en esta Tesis. También reportaron los datos para las mezclas TM11 y TM12, siendo en el primer caso $1{,}33 \cdot 10^{-11}$ y $1{,}66 \cdot 10^{-11}$ $m^2 \cdot s^{-1}$ para el timol y mentol y en el segundo $0{,}85 \cdot 10^{-11}$ y $1{,}66 \cdot 10^{-11}$ $m^2 \cdot s^{-1}$ timol y mentol respectivamente.

6.2.3. Funciones de distribución radial

Con el fin de estudiar la formación de posibles microestructuras en el seno de las mezclas, se ha llevado a cabo un análisis estructural a través del cálculo de funciones de distribución radial (RDF) mediante el software VMD. Dichas funciones van a permitir obtener información muy valiosa a nivel molecular, ya que vamos a poder conocer a través de qué átomos se acercan las moléculas unas a otras. Un ejemplo de la gran utilidad de estas funciones es la identificación de los principales pares HBA y HBD, presentes en las mezclas. Asumiendo que cada componente de las mezclas puede establecer puentes de hidrógeno a través de átomos específicos, se ha decidido calcular las RDFs para todos aquellos pares de átomos susceptibles de formar un puente de hidrógeno. En el caso del L-mentol y timol, el oxígeno (O_1) de su grupo hidroxilo actuará como aceptor de puentes de hidrógeno mientras que el hidrógeno (H_7 en el caso del timol y H_{13} en el caso del L-mentol) de ese mismo grupo actuará como donor de puentes de hidrógeno. Por otro lado, los ácidos cuentan con dos átomos que pueden actuar como aceptores de puentes de hidrógeno, el oxígeno (O_1) del grupo hidroxilo y el oxígeno carbonílico (O_2). Al igual que los terpenos, los ácidos pueden actuar como donores de puentes de hidrógeno a través del hidrógeno (H_{16} en el caso del ácido octanoico y H_{17} en el del ácido decanoico) del grupo hidroxilo.

Las funciones de distribución radial se expresan a través del término $g(r)$, el cual representa la probabilidad de que un átomo esté localizado a una distancia r de otro átomo. Como se puede observar todas las gráficas presentan una serie de picos principales localizados a aproximadamente 2 Å, dichos picos son debidos al establecimiento de puentes de hidrógeno inter o intramoleculares. Esta distancia está de acuerdo con aquellas presentados para mezclas de la misma naturaleza que las nuestras [49]. Picos a distancias mayores de 3 Å es probable que se traten de interacciones que no contribuyen a la red de puentes de hidrógeno [50]. Por otra parte, la altura de los picos se relaciona con el peso que tienen esas interacciones en la solvatación de estos sistemas, picos de intensidad débiles (poco comunes) sugieren que ese tipo de interacción (átomo-átomo) no juega un papel muy importante en la red de puentes de hidrógeno. Por tanto, el valor de su altura caracteriza la asociación molecular más significativa que presenta el sistema.

Teniendo en cuenta las trece mezclas sometidas a estudio, podemos dividirlas en dos categorías en función de las principales asociaciones que revelan los estudios de RDF. Por un lado, tenemos las mezclas terpenos-ácidos donde las asociaciones intracomponentes (asociaciones entre mismos componentes) son las dominantes. Dentro de esta categoría se pueden diferenciar las mezclas basadas en L-mentol y las basadas en timol, por la relevancia que tienen ciertas asociaciones en función del terpeno utilizado. La segunda categoría sería aquella en la que

las asociaciones intercomponentes (asociaciones entre componentes distintos) y las intracomponentes tienen un gran peso en la mezcla. Es el caso del sistema TM.

6.2.3.1. TERPENO-ÁCIDO

En las Figuras 6.26 y 6.27 se encuentran representada las RDFs de todos los posibles puentes de hidrógeno formados en las mezclas de los mezclas terpeno:ácidos.

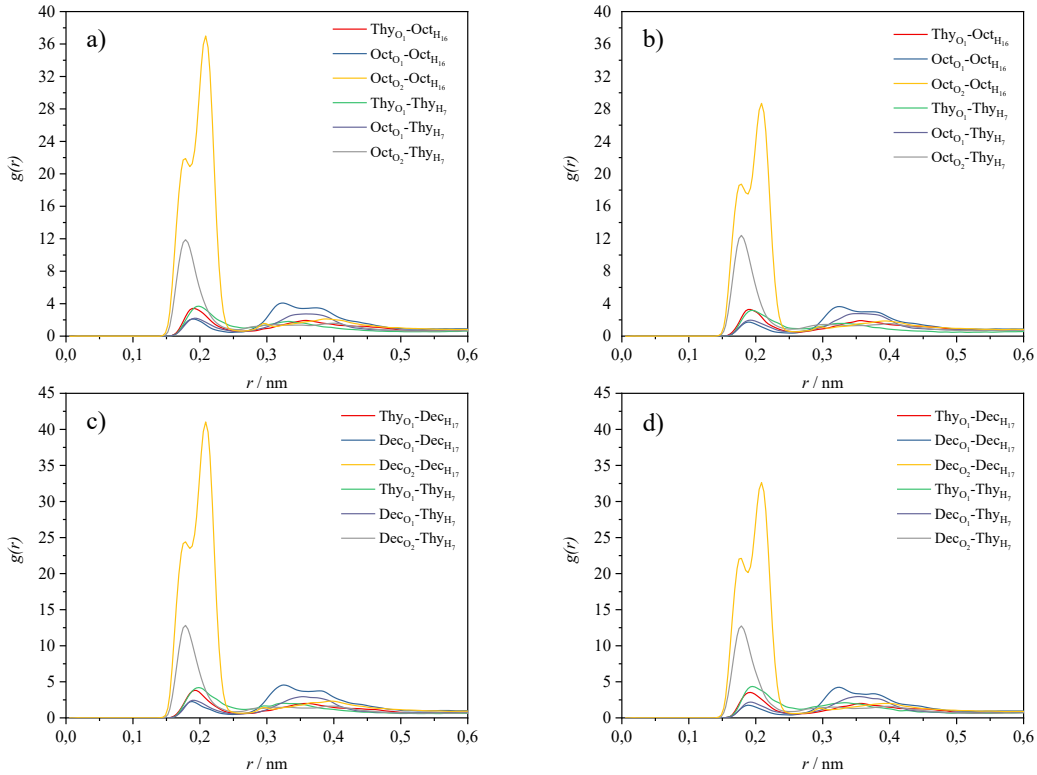


Figura 6.26. RDF de los sistemas a) TO11, b) TO12, c) TD11 y d) TD12.

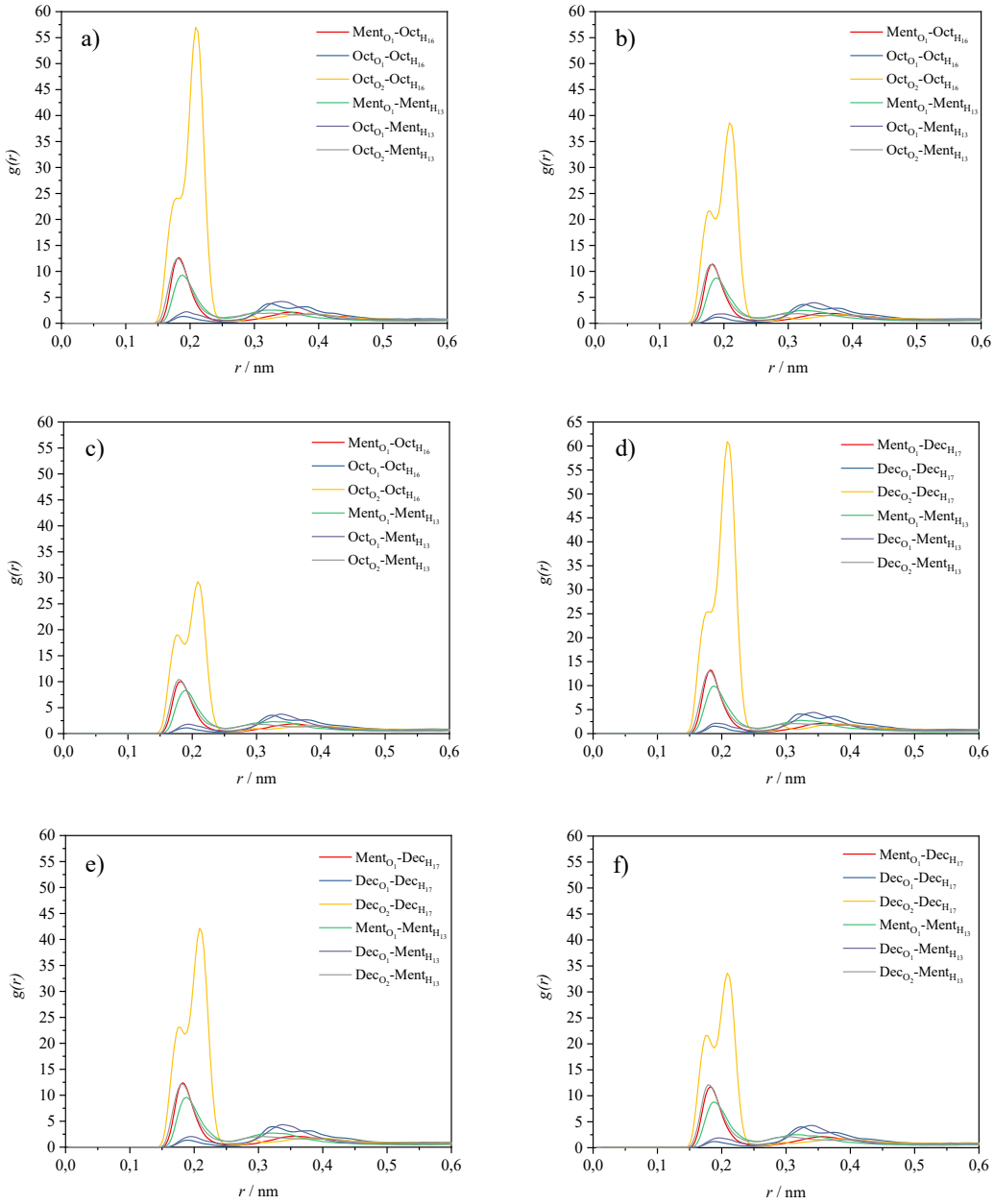


Figura 6.27. RDF de los sistemas a) MO21, b) MO11, c) MO12, d) MD21, e) MD11 y f) MD12.

En este tipo de sistemas se observa que la interacción más significativa es aquella que se establece entre el grupo carbonilo y el hidrógeno del grupo hidroxilo de los ácidos. La acidez de este protón junto con la alta polaridad negativa del oxígeno carbonílico permite la formación de puentes de hidrógenos estables. En todos estos sistemas, independientemente del ácido y terpeno, se observan dos picos. El primero de ellos, el cual cuenta con un máximo a 1,75 Å, es el debido a la interacción intermolecular, mientras que el segundo de ellos, con un máximo alrededor de 2,05 Å, representa la distancia a la cual se encuentran ambos átomos dentro del grupo carboxilo. Esta última distancia representa una distancia promedio ya que el grupo hidroxilo tiene cierta libertad de movimiento. En ningún caso se refiere a una interacción. En la Figura 6.28 se presenta

un *frame* de la producción de la mezcla MD12 en el que se puede apreciar la interacción de dos moléculas de ácido decanoico, con las correspondientes distancias anteriormente mencionadas. Como puede apreciarse son prácticamente idénticas a las obtenidas a través de la función de distribución radial. Este mismo comportamiento fue reportado por Bonab et al. [5051] en la formación de un DES basado en ácido fenil propiónico. La preferencia por las interacciones entre las mismas especies podría ser un motivo por el que estas mezclas no son eutécticos profundos.

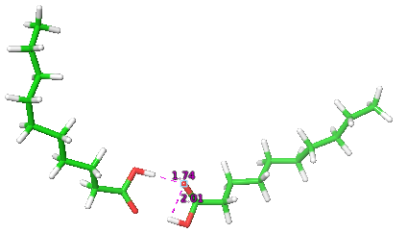


Figura 6.28. Dimerización Ác.Decanoico sistema MD.

Contrariamente, la interacción entre ácidos en la que actúa como aceptor el oxígeno hidroxílico (O_1) se presenta en todos los sistemas como la interacción menos probable. Esto principalmente se debe a la mayor polaridad negativa de O_2 con respecto a O_1, y a la imposibilidad de los ácidos de dimerizar a través de esta interacción. Se ha observado que las interacciones ácido-ácido presentan picos de una altura algo mayor en los sistemas basados en ácido decanoico frente a los que contienen ácido octanoico y que su altura disminuye al aumentar la composición en ácido. Estas cuestiones serán desarrolladas más en profundidad en las siguientes secciones.

En estos sistemas la siguiente interacción de mayor peso es aquella establecida entre el oxígeno carbonílico de los ácidos (O_2) y el hidrógeno del grupo hidroxilo de los terpenos. Tanto en los sistemas con timol como con L-mentol, estos picos presentan una altura de en torno a g(r)= 10-12 a una distancia de 1,85 Å. Estos resultados están de acuerdo con los publicados por Pour et al. [52] en los que reportan un pico Ac_{O2}-M_{H13} a una distancia algo inferior a 2 Å y una altura de g(r) igual a 16. Comparando estos picos en las mezclas que contienen ácido octanoico o decanoico, se observa que presentan una altura algo mayor aquellos que cuentan con ácido decanoico. También se ha observado que la altura disminuye en los cuatro sistemas al aumentar la proporción de ácido, esto podría significar que al aumentar la proporción de ácido disminuyen las interacciones intracomponente, no obstante, esto no puede afirmarse antes de realizar el análisis de los puentes de hidrógeno llevado a cabo en la siguiente sección.

La próxima asociación más significativa difiere en función del sistema objeto de estudio. Puede observarse como en el caso de los sistemas basados en L-mentol, la interacción establecida

entre el oxígeno (O_1) del L-mentol y el hidrógeno del grupo hidroxilo de los ácidos presenta un pico prácticamente idéntico en cuanto a altura y distancia que el anteriormente comentado (Ac_{O2}-Ter_H). Sin embargo, esta interacción en el sistema basado en timol disminuye hasta por debajo de g(r)=5. De aquí podemos extraer la conclusión de que el timol es un mal aceptor de puentes de hidrógeno [10,53] y tiende a actuar como donor mientras que, por el contrario, el L-mentol puede actuar como aceptor y donor. En el caso del L-mentol puede apreciarse que, en mezclas ricas en este compuesto, la tendencia a actuar como aceptor se ve algo favorecida. La razón por la que el timol no es capaz de actuar como aceptor es debido a efectos de resonancia que ya fueron explicados en la sección 5.2.3. Esto también se ve reflejado en las interacciones de tipo terpeno-terpeno. El L-mentol presenta un pico de mucha mayor altura en comparación con su homólogo aromático debido a su facilidad para actuar como aceptor. Este comportamiento comienza a proporcionar alguna de las pistas necesarias para identificar las características estructurales de los distintos sistemas. Por otro lado, este hecho puede anticipar la naturaleza de los puentes de hidrógeno en el sistema TM.

Por último, puede observase como en los cuatro sistemas las asociaciones en las que el oxígeno del grupo hidroxilo (O_1) de los ácidos actúa como aceptor tanto con otras moléculas de ácido como de terpenos tienen un papel residual en la estructura de estos sistemas. Esto pone de manifiesto la pobre capacidad de O_1 para actuar como aceptor.

6.2.3.2. TIMOL-L-MENTOL

En este sistema el número de interacciones de tipo puente de hidrógeno se ve reducido debido a la naturaleza química de ambos compuestos. En este caso los puentes de hidrógeno que se pueden formar son cuatro, frente a los seis de las mezclas anteriormente descritas. Como puede apreciarse en la Figura 6.29, en las tres composiciones destacan principalmente las asociaciones M_{O1}-T_{H7} y M_{O1}-M_{H13}. Ambas tienen en común al L-mentol como aceptor. Por otro lado, las interacciones menos significativas comparten el hecho de que es el timol el que actúa como aceptor. De nuevo, se justifica por la diferencia de acidez de ambos terpenos. Todo esto sigue la línea de lo explicado anteriormente. Los picos correspondientes a la interacción T_{O1}-T_{H7} y T_{O1}-M_{H13}, son los que muestran menor probabilidad. El primero de ellos cuenta con una altura algo superior debido principalmente a la mejor capacidad de la molécula de timol para actuar como donor respecto al L-mentol. Este comportamiento ha sido descrito para otros alcoholes fenólicos como el naftol. Panda et al. [49] reportaron que el naftol actuaba de manera similar al timol, excelente HBD y muy pobre HBA.

Nuestros resultados han sido comparados con aquellos reportados por Schaeffer et al. [10], Abbas et al. [48], Panda et al. [49] y Gutiérrez et al. [54]. Todos ellos muestran un comportamiento similar al descrito en esta Tesis salvo Abbas et al. [48], el cual publica unos resultados que dan demasiado peso a las interacciones entre moléculas de timol, las cuales hemos demostrado que tanto en mezclas con ácidos como con L-mentol tienen una importancia secundaria. Teniendo en cuenta lo anterior podemos concluir que este sistema se basa principalmente en las asociaciones M_{O1}-T_{H7} y M_{O1}-M_{H13} a través de fuertes puentes de hidrógeno que conducirán a la formación de agregados moleculares o *clusters,* y que, a su vez, probablemente sea el origen de la naturaleza "*deep*" de estos sistemas frente a los compuestos por terpeno-ácido.

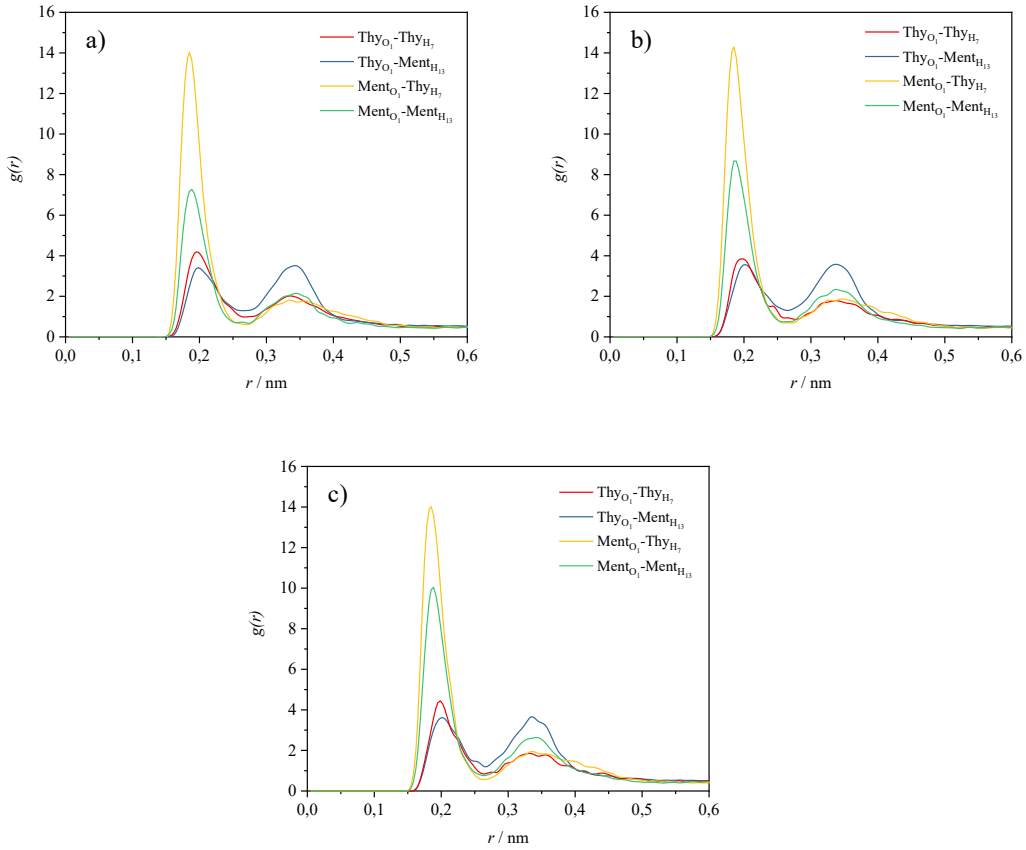


Figura 6.29. RDF de los sistemas a) TM21, b) TM11 y c) TM12.

6.2.3.3. Números De Coordinación

A partir de las funciones de distribución radial se han calculado los números de coordinación de las distintas asociaciones. Estos valores se obtienen a partir de la integral numérica del primer pico de la FDR hasta el primer mínimo (≈ 2,5 Å). El número de coordinación (CN) representa el número de moléculas vecinas alrededor de la molécula de referencia en la

mezcla, en este caso átomos. En la Tabla 6.12 y 6.13 se encuentran recogidos los valores de CN para las mezclas terpeno-acido y terpeno-terpeno respectivamente.

Tabla 6.12. Números de coordinación de los sistemas terpeno:ácido.

HB	MO21	MO11	MO12	MD21	MD11	MD12	TO11	TO12	TD11	TD12
Ac_{O2}-Ter_H	0,531	0,493	0,445	0,558	0,532	0,521	0,490	0,505	0,515	0,524
Ac_{O1}-Ter_H	0,116	0,103	0,096	0,117	0,109	0,106	0,123	0,106	0,128	0,113
Ter_O-Ac_H	0,477	0,430	0,387	0,492	0,466	0,450	0,169	0,164	0,188	0,172
Ter_O-Ter_H	0,415	0,392	0,375	0,448	0,436	0,409	0,212	0,197	0,246	0,256
Ac_{O2}-Ac_H	0,547	0,479	0,426	0,585	0,524	0,484	0,490	0,420	0,55	0,491
Ac_{O1}-Ac_H	0,064	0,056	0,052	0,071	0,062	0,058	0,099	0,084	0,103	0,087

Tabla 6.13. Números de coordinación del sistema TM.

HB	TM21	TM11	TM12
T_O-T_H	0,242	0,234	0,231
T_O-M_H	0,214	0,219	0,224
M_O-T_H	0,585	0,597	0,593
M_O-M_H	0,350	0,396	0,447

De los datos anteriores podemos observar como la esfera de solvatación disminuye en las mezclas ácidas de L-mentol al aumentar la composición de ácido en todas las asociaciones. Esto podría ser debido a que, al aumentar la composición de ácido, aumenten los impedimentos estéricos y disminuyan las interacciones inter e intracomponentes. Por otro lado, comparando estos datos con los diagramas de fases expuesto en la sección 5.3.2, al aumentar la composición de ácido aumenta el carácter ideal de las mezclas, lo cual estaría relacionado con una disminución de las interacciones intercomponente. No obstante, también se observa que las interacciones ácido-ácido disminuyen, lo cual parece algo extraño. En estos sistemas los mayores valores de CN se obtienen en las interacciones Ac_{O2}-M_H, M_O-Ac_H, M_O-M_H y Ac_{O2}-Ac_H. Por último, se ha observado que los valores de CN aumentan al aumentar la cadena alifática de los ácidos, lo cual podría estar relacionado con un aumento de las interacciones hidrofóbicas, las cuales podrían favorecer la formación de interacciones y dominios apolares.

En los sistemas basados en timol se observa un comportamiento similar, sin embargo, la interacción Ac_{O2}-T_H aumenta ligeramente con la composición de ácido. En estos sistemas se encontró que la composición eutéctica, x^E_{Thy}, era cercana a la composición x^E_{Thy} =0,33 (sección 5.2.2). En la región eutéctica es donde se magnifican las interacciones intercomponente por lo que esto podría ser la razón de que aumente ligeramente el número de coordinación. La otra

asociación significativa es la asociación entre moléculas de ácido a través del oxígeno carbonílico, Ac_{O2}-Ac_H. En este caso, al igual que el anterior, los valores disminuyen al aumentar la concentración de ácido.

De los datos del sistema TM podemos extraer la conclusión de que el aumento de la composición en timol disminuye las interacciones intercomponente. El aumento en la composición en L-mentol favorece las interacciones principales, en este caso, M_O-T_H y M_O-M_H. La asociación intercomponente de mayor paso en estos sistemas, M_O-T_H, presenta valores de CN superiores a aquellas asociaciones intercomponente que se dan en los sistemas ideales terpenos-ácido. Los valores de CN se encuentran relacionados con las interacciones, por lo que podría justificar el carácter *deep* de este sistema. Además, el valor más elevado se obtiene para la composición equimolar, la cual también corresponde prácticamente con la composición eutéctica donde las interacciones son mayores (número y/o fortaleza). Por otro lado, la preferencia por las interacciones entre las mismas especies observadas en los sistemas ideales podría ser un motivo por el que estas mezclas no se comportan como DES.

6.2.4. Número de puentes de hidrógeno

En la sección anterior se han identificado las interacciones predominantes en cada sistema, sin embargo, no se ha podido evaluar de manera cuantitativa el peso de dichas interacciones en la estructura de las mezclas. Es por esto por lo que en esta sección se va a estudiar y analizar el número de puentes de hidrógeno, así como la tendencia de los componentes de las mezclas a actuar como donores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno.

La determinación del número de puentes de hidrógeno se ha llevado a cabo mediante el software VMD. Se han utilizado como criterios para su determinación los publicados por van der Spoel et al. [55] y Chandler et al. [56]:

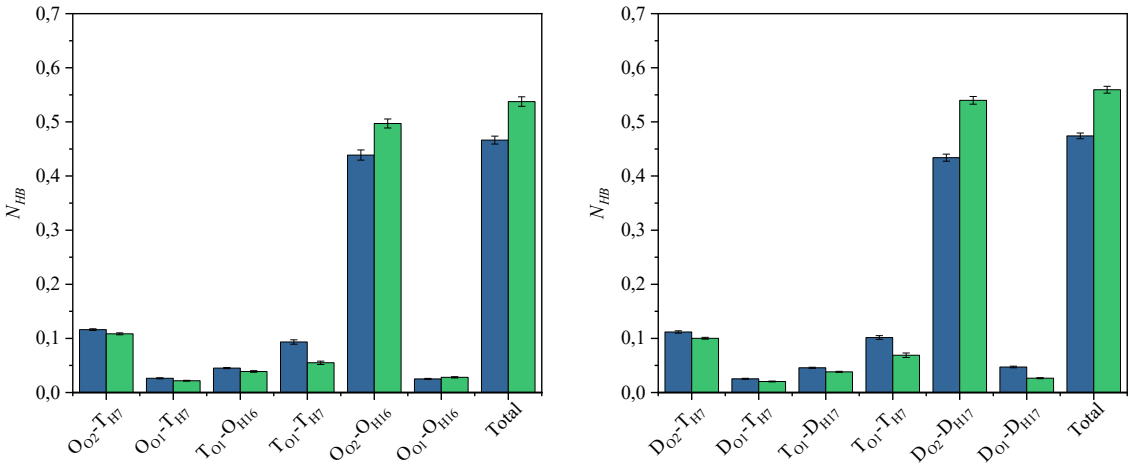
1) La distancia entre el átomo donor (O) y átomo aceptor (O) debe ser $\leq$ 3,5 Å. Es importante señalar que esta distancia no es la existente entre el hidrógeno y el oxígeno aceptor que establecen el puente de hidrógeno, sino entre el oxígeno unido covalentemente al protón que es parte del HB y el oxígeno aceptor.
2) El ángulo entre O(aceptor) -H(donor)-O(donor) debe ser $\leq$ 30º.

Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en las Tablas A45-A47. En los Anexos I se incluyen también las Tablas A48-A50, las cuales reúnen el cociente entre el número de puentes de hidrógeno en los que participa cada compuesto y el número de moléculas de ese compuesto utilizadas en la simulación.

Al igual que en la sección anterior podemos diferenciar los sistemas en dos grandes categorías, los sistemas basados en los terpenos y ácidos en los que las interacciones intracomponente representan un alto porcentaje de los puentes de hidrógeno totales y el sistema TM en el que las asociaciones intercomponente tienen un mayor peso y dependen en gran cantidad de la composición de la mezcla. Para llevar a cabo el análisis de los puentes de hidrógeno más significativos en cada mezcla, se ha decidido representar el cociente entre el número de puentes de hidrogeno de un tipo específico y el número de moléculas totales del sistema que se ven involucradas en ese tipo de enlace. Esto permite llevar a cabo una comparación real del peso de cada enlace de hidrógeno formado, ya que todas las mezclas no cuentan con el mismo número exacto de moléculas. Esto es especialmente importante para evaluar cómo afecta la composición de la mezcla a los puentes de hidrógeno establecidos. El análisis se va a llevar a cabo en términos de números de enlaces de hidrógeno, a pesar de que se estén comparando el número de puentes de hidrógeno normalizado.

6.2.4.1. TERPENOS:ÁCIDOS

De manera general, puede observase en las Figuras 6.30 y 6.31 que independientemente del terpeno utilizado, al aumentar la composición en ácido aumenta el número de puentes de hidrógeno. Este hecho es exclusivamente debido al crecimiento de la asociación Ac_{O2}-Ac_{H}. También se cumple para los cuatro sistemas que el número de puentes de hidrógeno total aumenta ligeramente al aumentar la cadena alifática. Un aumento en la longitud de cadena de los ácidos está relacionado con un aumento de las fuerzas dispersivas que podrían favorecer el establecimiento de nuevos enlaces de hidrógeno.



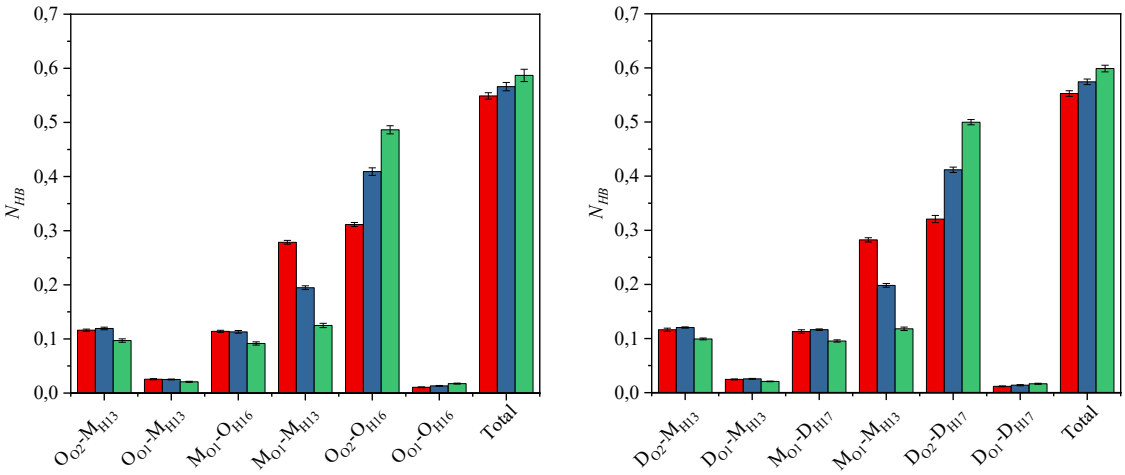
Figuras 6.30. Cociente número de HB y numero de moléculas involucradas en el sistema TO (izquierda) y TD (derecha); ■ (1:1) y ■ (1:2).

En los cuatro sistemas la interacción predominante es la que se establece entre moléculas de ácido a través del grupo carbonilo, el cual destaca por ser un gran aceptor de puentes de hidrógeno. Esta asociación, al igual que la establecida entre moléculas de L-mentol, es altamente dependiente de la composición molar de la mezcla. En el caso de los sistemas TO y TD, es la asociación más significativa tanto en la composición 1:1 como en la 1:2, representando entre un 50 y un 65 % de los enlaces de hidrógeno totales. El gran carácter donor de la molécula de timol convierte a la asociación Ac_{O2}-T_H en la segunda más importante, constituyendo entre un 25 y 20 % de los enlaces totales. Esta asociación disminuye al amentar la composición de ácido y al aumentar la cadena alquílica. Las otras asociaciones apenas tienen peso en las mezclas debido principalmente al pobre carácter aceptor de los oxígenos hidroxílicos del timol y de los ácidos.

Como se ha comentado anteriormente, estos sistemas se caracterizan por el predominio de las asociaciones intracomponente respecto a las intercomponente, lo cual parece estar detrás de su carácter ideal. No obstante, a pesar de que no sean las asociaciones predominantes, es importante identificar cómo actúan el timol y los ácidos cuando interaccionan. En el caso del sistema TO las asociaciones intercomponente representan un 40 y un 31 % frente al 60 y 69 % de las interacciones intracomponenntes en las composiciones 1:1 y 1:2 respectivamente. Por otro lado, en el sistema TD las asociaciones intercomponente constituyen el 39 % y 28 % mientras que las intracomponente representan el 61 y 72 % en las composiciones 1:1 y 1:2. Las asociaciones intercomponente disminuyen ligeramente al aumentar la cadena alifática del ácido graso. Las asociaciones intercomponente representan el 80 y el 90 % de los puentes de hidrógeno en los que participa el timol en las mezclas TO11 y TO12, mientras que en las mezclas TD11 y TD12 suponen el 78 y el 87 %. Esto pone de manifiesto también la nula capacidad del timol para asociarse consigo mismo, ya que es muy mal aceptor de HB. Por el contrario, en el caso de los ácidos octanoico y decanoico, estas asociaciones representan el 45 y 33 % en los disolventes TO11 y TO12 y el 43 y el 30% en las mezclas TD11 y TD12. Esto pone de manifiesto la tendencia de los ácidos a interaccionar entre ellos, siendo en un 95 % de los casos a través del grupo carbonilo. En el caso del timol, en cerca del 76 % de los enlaces formados con moléculas de ácido, actúa como HBD, siendo el 82 % de estas interacciones a través del grupo carbonilo del ácido. Podemos concluir que en estos sistemas el timol tiende a actuar como HBD, mientras que los ácidos a pesar de que interaccionan entre ellos, cuando no lo hacen actúan como HBA con el timol a través de su grupo carbonilo.

En el caso de los sistemas que cuentan con L-mentol, el peso de las asociaciones varían en función de la composición de la mezcla. La capacidad del L-mentol para formar fuertes enlaces entre sus moléculas se ve reflejada en la mezcla de composición 2:1 para ambos ácidos, en las que esta asociación representa el 34 % de los enlaces de hidrógenos totales, la de mayor peso

junto con la interacción entre moléculas de ácido. En las otras dos composiciones, la interacción principal es claramente la establecida entre moléculas de ácido a través del oxígeno carbonílico. Representan un 36 y 55 % en las mezclas MO11 y MO12 y un 37 y 56 % en las mezclas MD11 y MD12. A diferencia de los sistemas anteriores, las interacciones Ac_{O2}-M_H y M_{O1}-Ac_H tienen un impacto similar en el número total de puentes de hidrógeno. Tanto las primeras como las segundas representan entre un 21 y 17 % de las interacciones totales en ambos sistemas. Este hecho pone de manifiesto el carácter ambivalente del L-mentol que es capaz de actuar tanto como HBA como HBD. Las otras dos interacciones en las que los ácidos actúan como HBA a través del oxígeno del grupo alcohol del ácido apenas contribuyen a la suma total de los enlaces de hidrógeno mostrando la nula capacidad de dicho oxígeno para actuar como HBA.



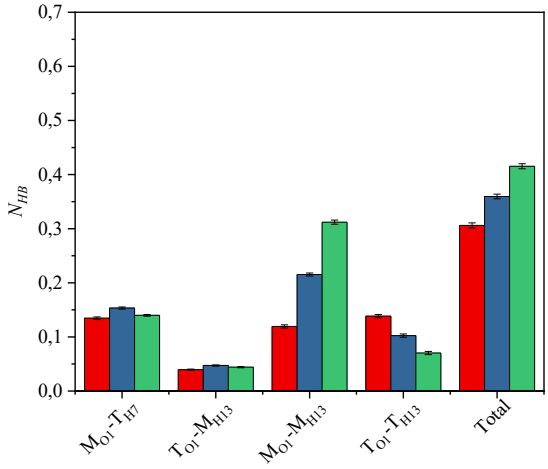
Figuras 6.31. Cociente número de HB y numero de moléculas involucradas en el sistema MO (izquierda) y MD (derecha); ■ (2:1), ■ (1:1) y ■ (1:2).

Considerando lo anteriormente expuesto, parece que en este sistema la diferencia de puentes de hidrógeno inter e intracomponente es menos significativa que en el sistema anterior. Las asociaciones intercomponente representan el 47, 44 y 36 % en las mezclas MO21, MO11 y MO12 respectivamente. Estos valores son prácticamente idénticos en el sistema MD. Las interacciones intercomponenten descienden ligeramente al aumentar la fracción molar en ácido. Las asociaciones intercomponente acumulan el 58, 73 y 83 % de los puentes de hidrógeno en los que participa el L-mentol en las mezclas MO21, MO11 y MO12, mientras que en las mezclas basadas en ácido decanoico suponen el 57, 73 y 85 %. Por otro lado, en el caso de los ácidos octanoico y decanoico, estas asociaciones representan el 70, 55 y 38 % en los disolventes de composición (2:1), (1:1) y (1:2) tanto en los sistemas basados en ácido octanoico como decanoico. El L-mentol interacciona en cerca del 56% de los enlaces formado con moléculas de ácido a través del protón su grupo alcohol, actuando como HBD. Estos enlaces se producen a través del grupo carbonilo del ácido en el 82 % de los casos. Por tanto, podemos concluir que en estos sistemas

tanto el L-mentol como los ácidos tienden a actuar como HBD y HBA, viéndose ligeramente favorecido el enlace en el que el L-mentol actúa como donor y el ácido como aceptor.

6.2.4.2. TIMOL:L-MENTOL

En el sistema TM lo primero que se aprecia es el aumento progresivo del número de puentes de hidrógeno totales con la composición en L-mentol. Este aumento se debe principalmente a las interacciones M_{O1}-M_{H13} ya que se puede observar como el número de interacciones de tipo intercomponente se mantiene prácticamente constante en las tres composiciones. Esto ocurre tanto en las interacciones M_{O1}-T_{H7} como en las interacciones T_{O1}-M_{H13}. De la gráfica también podemos extraer que estas asociaciones, a pesar de presentar un número muy similar en las tres composiciones, la mezcla de composición 1:1 es la que exhibe un mayor número de asociaciones intercomponente tanto en el caso de M_{O1}-T_{H7} como de T_{O1}-M_{H13}. El hecho de que el timol y el L-mentol se encuentren en igual concentración provoca que la probabilidad de que se den interacciones entre el timol y el L-mentol aumente. Este comportamiento correlacionaría perfectamente con lo observado en el diagrama de fases de este sistema, el cual presenta una composición eutéctica cercana a la composición 1:1. En dicha región es donde se magnifican este tipo de interacciones y tiende a ser la región en la que el número de interacciones fuertes es mayor. Según los datos reportados por Schaeffer et al. [10] esta interacción presenta una energía de enlace superior a la de cualquier interacción presente en este sistema, incluyendo las que se establecen entre moléculas de L-mentol. La diferencia entre el número de puentes de hidrógeno entre estos dos tipos de asociaciones intercomponente (40 % frente a 12 %) se debe a la excelente capacidad de la molécula de timol para actuar como HBD fruto de los efectos resonantes explicados con anterioridad y la buena capacidad del L-mentol para actuar como HBA.



Figuras 6.32. Cociente número de HB y numero de moléculas involucradas en el sistema TM; ■ (2:1), ■ (1:1) y ■ (1:2).

Es llamativo el cambio que experimenta la asociación M_{O1}-M_{H13} con la composición en estas mezclas. En la mezcla TM21 representa el 13 % de los enlaces de hidrógeno totales, mientras que en la mezcla de composición (1:2), representa el 50 %. Constituye la asociación más numerosa de todas las estudiadas. La distribución del número de puentes de hidrógeno depende de la composición molar del DES, lo cual está de acuerdo con lo publicado por Schaeffer et al. [10]. Un aumento en la composición molar de timol se ve reflejado en una disminución del número total de puentes de hidrógeno. Esto es debido principalmente a la reducción de la asociación dominante a bajas concentraciones de timol; el puente de hidrógeno establecido entre M_{O1}-M_{H13}. Esta asociación a su vez compite con la interacción M_{O1}-T_{H7}. A altas composiciones de timol, el disolvente presenta un gran número de interacciones M_{O1}-T_{H7}, las cuales representan el 43% del total de número de puentes de hidrógeno en ese disolvente.

Por último, estos datos han permitido clasificar al timol y al L-mentol como HBD y/o HBA en función de los puentes de hidrógeno en los que participan. A partir de los datos recopilados en la Tabla A47, se ha calculado que el L-mentol participa aproximadamente en el 70% de los enlaces de hidrógenos totales en el disolvente de composición TM21, en el 86 % en la mezcla de composición (1:1) y, finalmente, en un 94 % en la mezcla rica en L-mentol. Del número total de enlaces en los que participa, el 8, el 65 y el 47 % representan asociaciones intercomponente en las mezclas de fracción molar x_T=0,66, x_T=0,5 y x_T=0,33 respectivamente. En estas asociaciones el L-mentol participa en un 77 y 76 % como HBA en las mezclas de composición 2:1 y 1:1 y 1:2 respectivamente. Se puede concluir que a pesar de que un aumento en la concentración de L-mentol favorece las interacciones intracomponente, cuando interacciona con el timol, actúa como HBA tres de cada cuatro veces.

En el caso del timol, se ha extraído que participa en un 87, 70 y 50 % de los enlaces de hidrógeno totales en las mezclas de composición 2:1, 1:1 y 1:2 respectivamente. Estos valores son algo inferiores a los obtenidos para el L-mentol, esto pone de manifiesto el papel principal del L-mentol en las interacciones de este sistema frente al timol. De los enlaces en los que participa, el 65, el 80 y el 89 % representan asociaciones intercomponentes en las mezclas 2:1, 1:1 y 1:2 respectivamente. En este caso, el timol participa en un 77 y 76% como HBD en las mezclas de composición 2:1 y 1:1 y 1:2 respectivamente. Estos datos, junto con los anteriores, confirman el claro carácter de la molécula de timol como HBD, mientras que el L-mentol, actúa como HBA

6.2.5. Interacciones no covalentes (NCI)

Con el fin de profundizar en el tipo y distribución de las interacciones no covalentes se ha decidido calcular el índice de interacción no covalente (NCI) [57]. Esta herramienta permite identificar y analizar las interacciones no covalentes a partir de la geometría molecular de la mezcla. Dentro de este tipo de interacciones podemos encontrar, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión de London y repulsiones estéricas. En esta Tesis se ha utilizado para estudiar este tipo de interaccioens de una manera cualitativa. Esta herramienta utiliza la densidad electrónica y sus derivados para analizar y visualizar las interacciones no covalentes como superficies dentro del espacio real de nuestra muestra. Para entender la base de esta aplicación es necesario comprender previamente el comportamiento de la densidad electrónica y del gradiente de densidad reducido (RDG o s) de un átomo. A medida que nos alejamos del núcleo de un átomo, la densidad electrónica decae exponencialmente hasta cero, en esos puntos el gradiente de densidad reducido tomará valores positivos muy altos. Por el contrario, el gradiente reducido tomará valores muy bajos próximos a cero en regiones donde existan enlaces covalentes e interacciones no covalentes. Al representar los valores de RDG vs ρ las interacciones aparecerán representadas en forma de picos hacia abajo. Esta herramienta también permite la visualización 3D de esta propiedad para poder asignar los picos encontrados a los distintos átomos de las moléculas.

Aunque las regiones en las que los valores del gradiente reducido son bajos permite la localización de interacciones débiles, no se pueden distinguir las interacciones más específicas a partir únicamente de los valores de densidad. Regiones de baja densidad están relacionadas con interacciones débiles como las de van der Waals, mientras que aquellas regiones de alta densidad (positiva o negativa) están relacionadas con interacciones más fuertes. Para distinguir interacciones fuertes se utiliza el signo del valor propio de la segunda Hessiana de la densidad (λ_2). De esta manera se representa RDG frente al producto del signo de (λ_2) con la densidad

electrónica. Así, interacciones atractivas y repulsivas se identifican con regiones donde $\lambda_2 < 0$ y $\lambda_2 > 0$ respectivamente, mientras que interacciones débiles de van der Waals presentan $\lambda_2 \approx 0$. Para visualizar estas regiones se utiliza un código de colores basado en el producto signo$(\lambda_2)\rho$ (Figura 6.33):

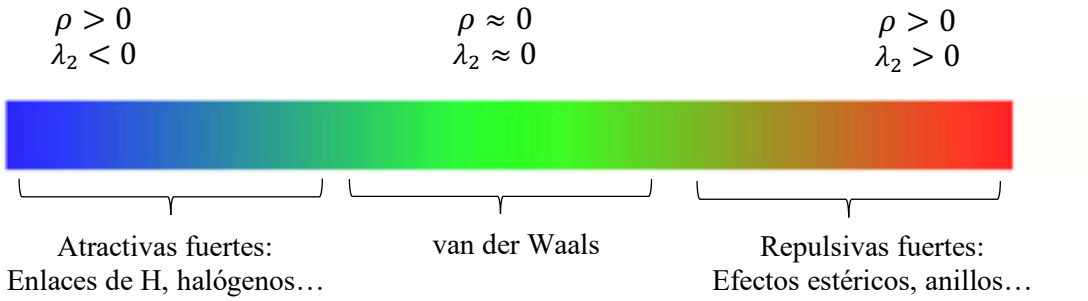


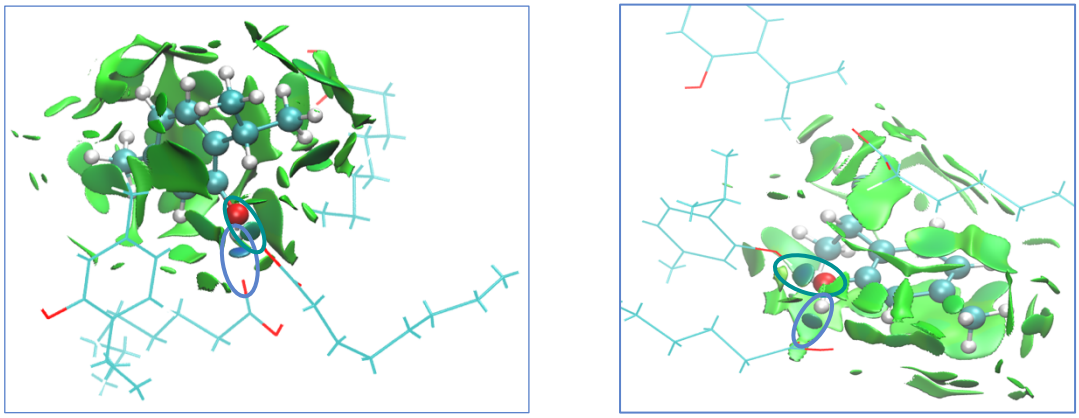
Figura 6.33. Código de colores utilizado en la representación de las interacciones no covalentes.

Se ha decidido estudiar solamente las mezclas de composición 1:1 de cada sistema puesto que el tipo de interacciones va a ser muy similar en sus distintas composiciones. Es cierto que en las secciones anteriores se ha demostrado que las distintas interacciones presentes en la mezcla se ven más o menos favorecidas en función de la composición. No obstante, esta sección pretende dar una visión global de cómo interaccionan las moléculas en el seno del disolvente permitiendo conocer de manera cualitativa qué tipo de interacciones predominan. Para ello de cada simulación se han escogido distintos *frames* al azar de los cuales se han tomado una pequeña fracción de residuos para estudiar las interacciones presentes. Además, el programa permite el estudio específico de las interacciones de un solo residuo o molécula con su entorno. Por tanto, para cada sistema vamos a poder estudiar las interacciones totales y las interacciones sobre cada componente. Con el fin de representar el comportamiento de la manera más adecuada se ha decido estudiar dos *frames* aleatorios distintos.

6.2.5.1. TERPENO-ÁCIDO

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para los sistemas TO, TD, MO y MD. Se incluyen para todos ellos la visualización 3D del RDG de cada componente y la representación RDG vs signo$(\lambda_2)\rho$ tanto para cada componente como para el conjunto de la fracción de sistema estudiado.

(a)



(b)

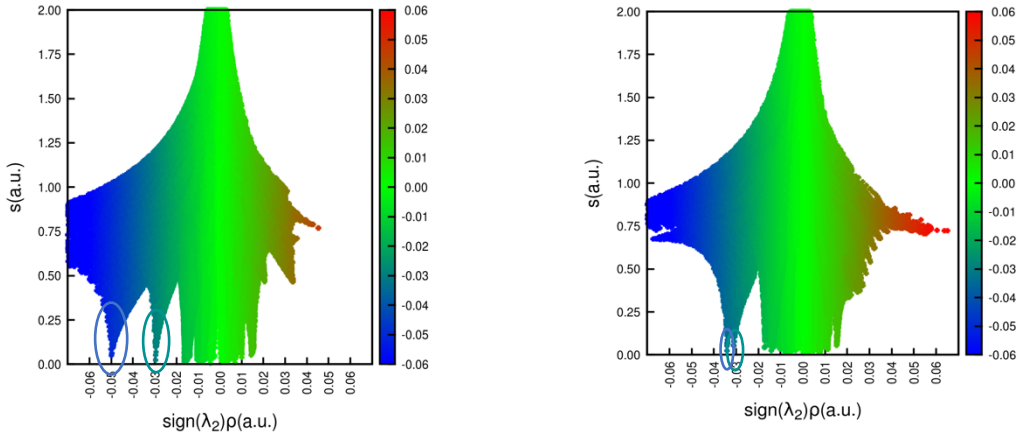
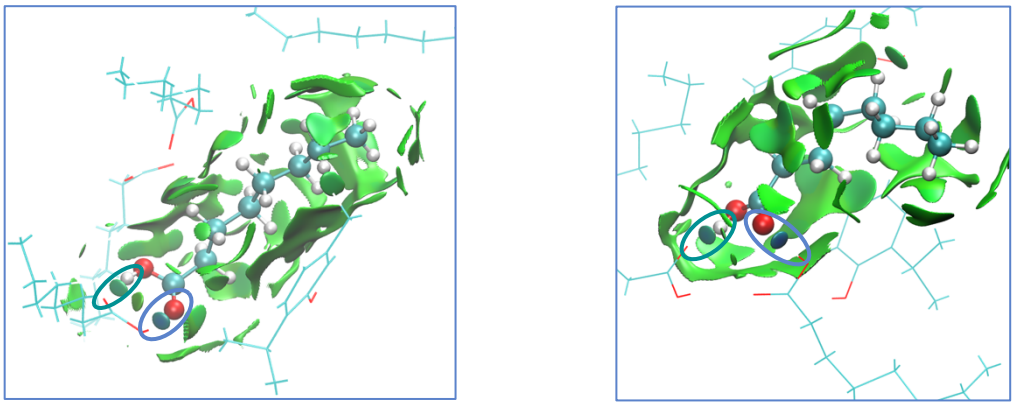


Figura 6.34. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de timol en el sistema TO.

(a)



(b)

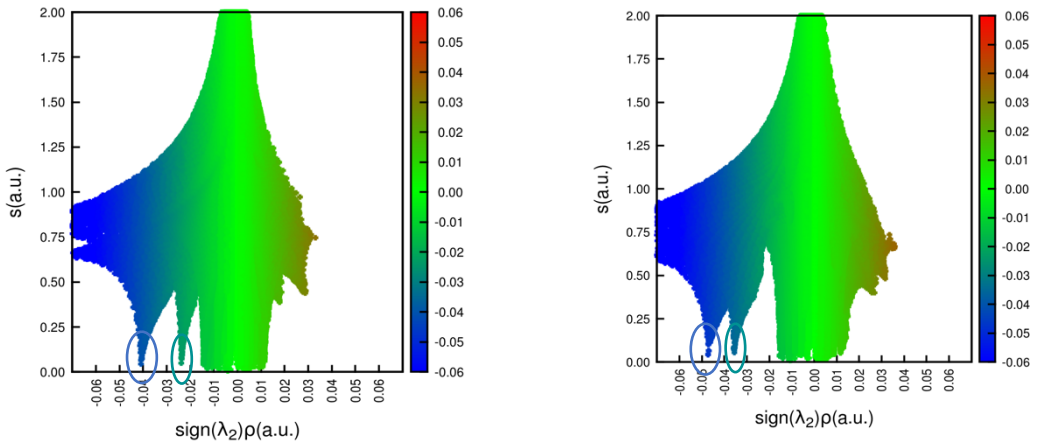
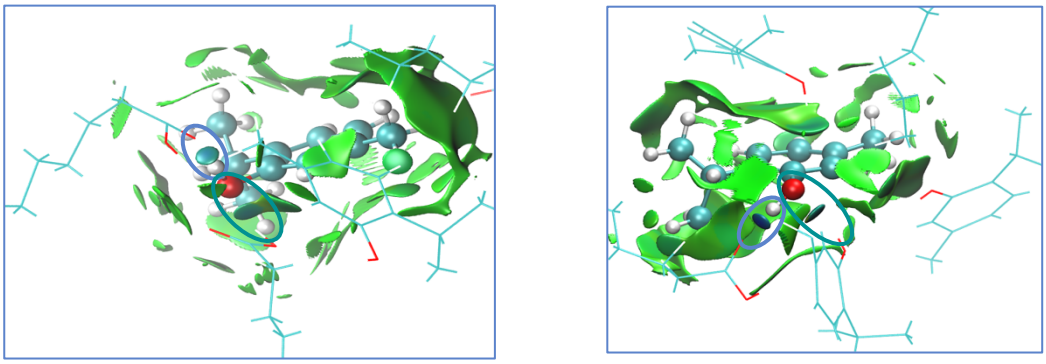


Figura 6.35. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de ácido octanoico en el sistema TO.

(a)



(b)

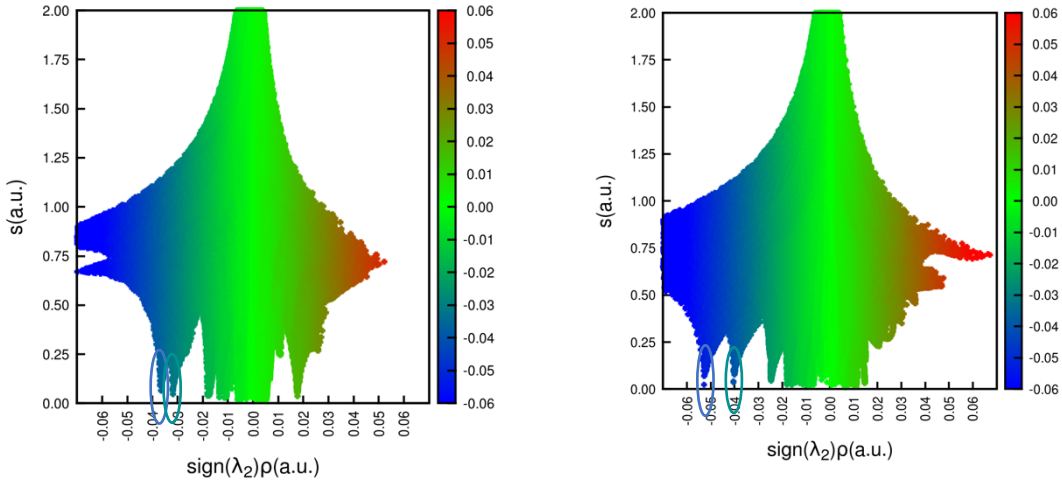
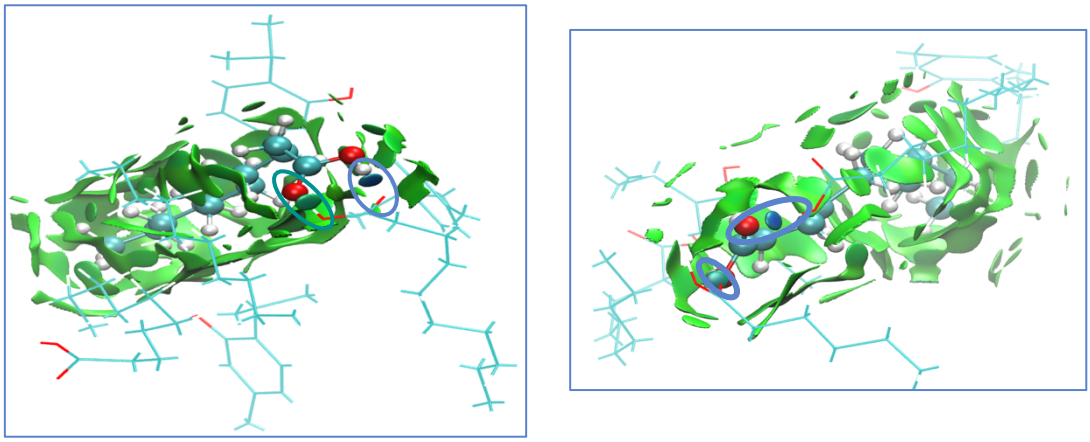


Figura 6.36. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de timol en el sistema TD.

(a)



(b)

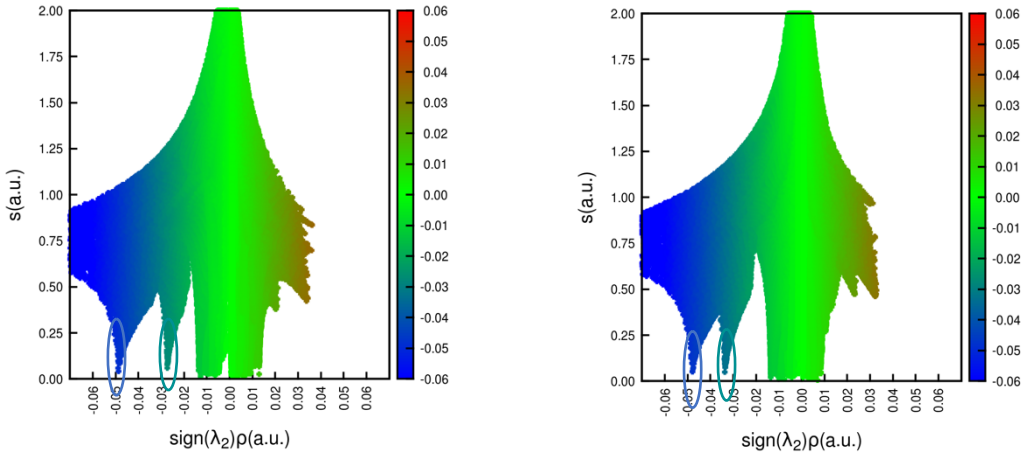


Figura 6.37. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de ácido decanaico en el sistema TD.

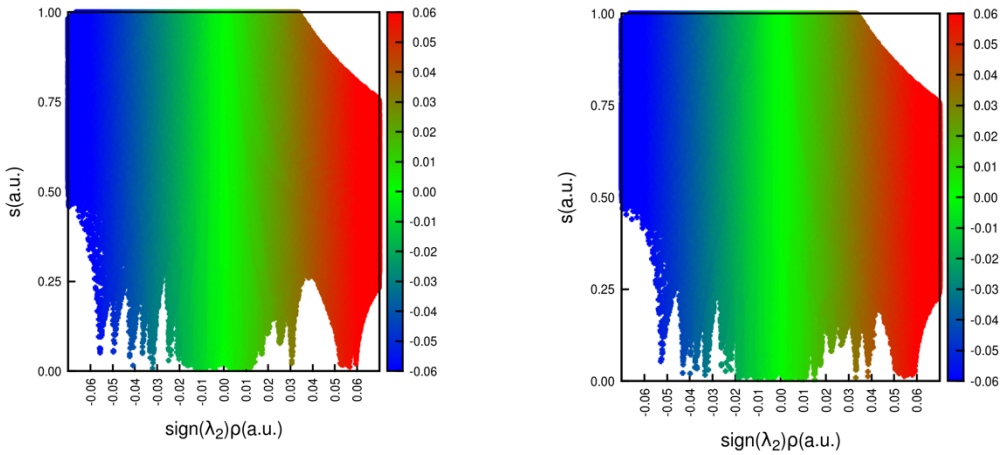


Figura 6.38. Representación de RDG vs signo(λ_2)ρ de los sistemas TO (izquierda) y TD (derecha).

Se ha observado que, en estos sistemas, sus componentes son capaces de formar puentes de hidrógeno de fortaleza muy variable. Por ejemplo, en el caso del timol, se ha apreciado que un mismo tipo de puente hidrógeno, Ac_{O2}-T_{H7}, presenta una mayor fortaleza en un entorno que en otro. Esto pone de manifiesto la importancia que juega la geometría en este tipo de enlace. En el sistema TO, los enlaces de hidrógeno más fuertes, es decir, aquellos que exhiben un carácter más electrostático, son Ac_{O2}-T_{H7} y Ac_{O2}-Ac_{H}. Por el contrario, los enlaces entre moléculas de timol parecen ser más débiles. En este sistema también se ha puesto de manifiesto la tendencia del ácido a interaccionar con otras moléculas de ácido, formando en algunos casos dímeros. Las interacciones intracomponente no favorecen la formación de DES, lo cual podría estar detrás del comportamiento cuasi ideal de estas mezclas

Por otro lado, vemos que las interacciones dispersivas de van der Waals son las mayoritarias en estos sistemas. Se observan interacciones de tipo CH$-\pi$ entre el grupo isopropilo y el anillo aromático y de tipo $\pi - \pi$ entre moléculas de timol. Estas interacciones también se dan de forma intercomponente. La cadena alifática del ácido interacciona con el anillo aromático mediante interacciones de tipo CH$-\pi$. En el caso de los ácidos, también poseen interacciones intracomponente a través de las cadenas alifáticas.

En el sistema TD, el comportamiento es muy parecido al observado en el sistema TO. La interacción atractiva más fuerte es Ac_{O2}-T_{H7}. La fortaleza de este tipo de interacciones se relaciona con el mayor carácter electrostático del enlace. En este caso se debe principalmente a la polaridad en esos átomos. Las interacciones identificadas entre moléculas de timol son débiles, mientras que las establecidas entre moléculas de ácido son fuertes. En los gráficos que representan las interacciones entre todos los residuos bajo estudio existen puentes de hidrógeno de distinta fortaleza. También aparecen interacciones repulsivas débiles relacionadas con los impedimentos estéricos de los grupos isopropilos. La región de interacciones repulsivas de mayor fortaleza se relaciona con el anillo aromático de la molécula de timol:

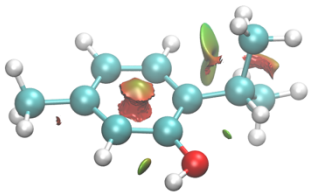
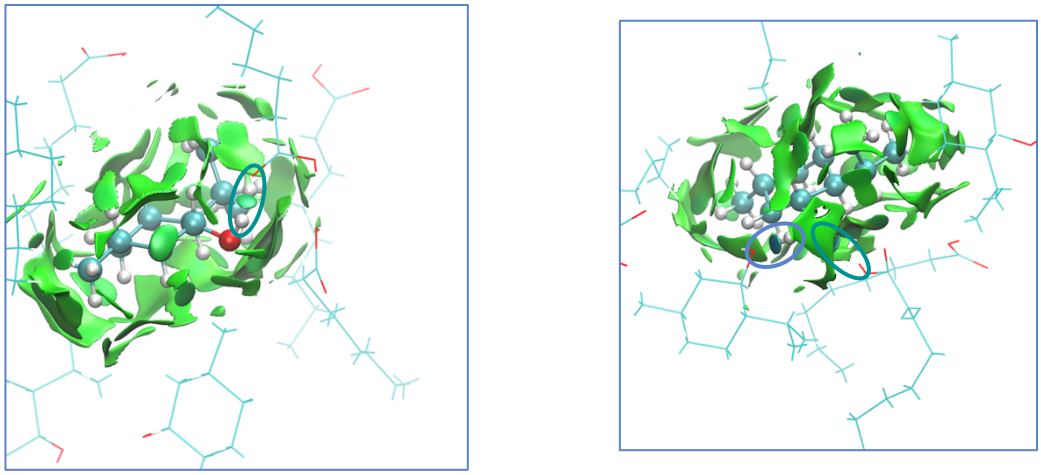


Figura 6.39. Interacciones intramoleculares de la molécula de timol.

(a)



(b)

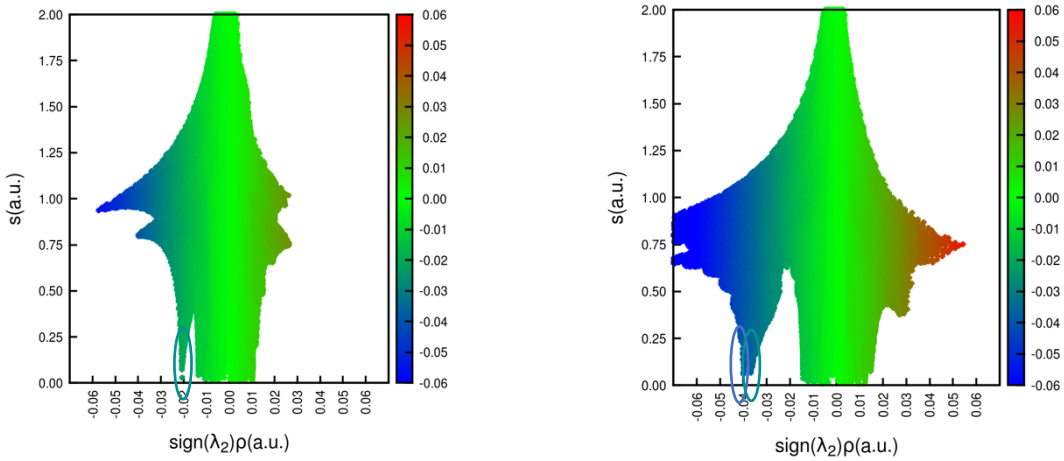
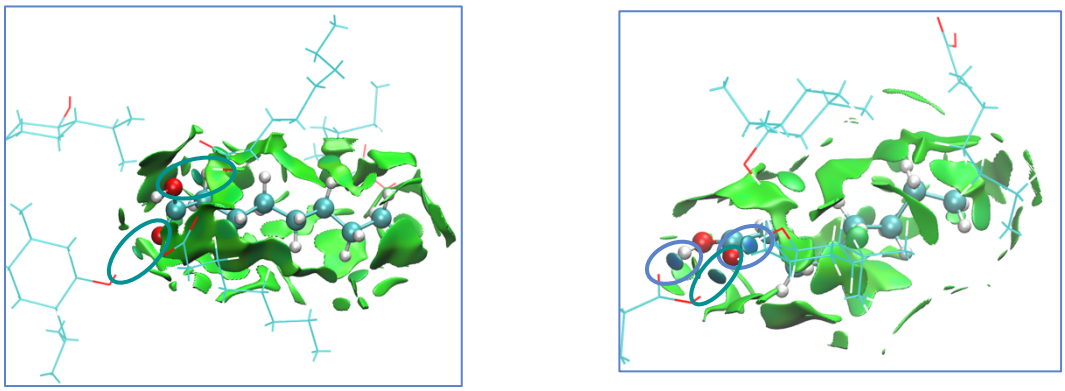


Figura 6.40. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de L-mentol en el sistema MO.

(a)



(b)

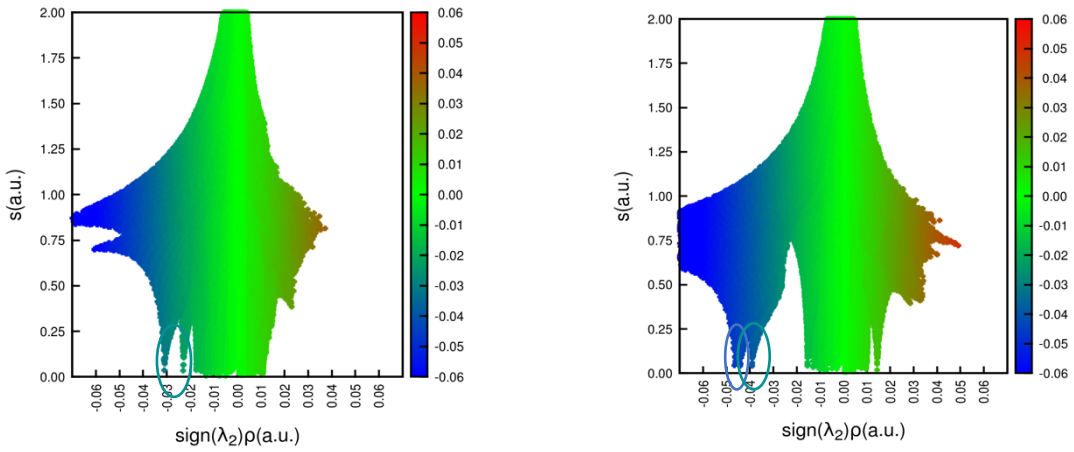
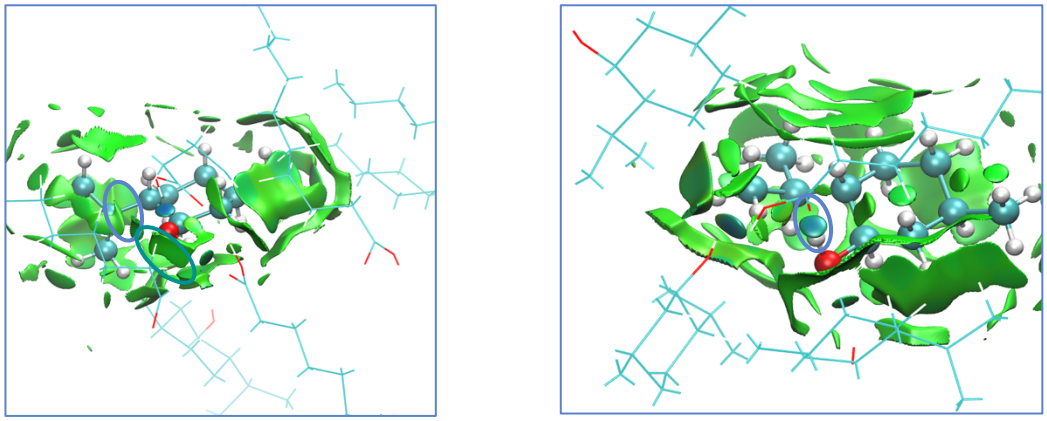


Figura 6.41. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de ácido octanoico en el sistema MO.

(a)



(b)

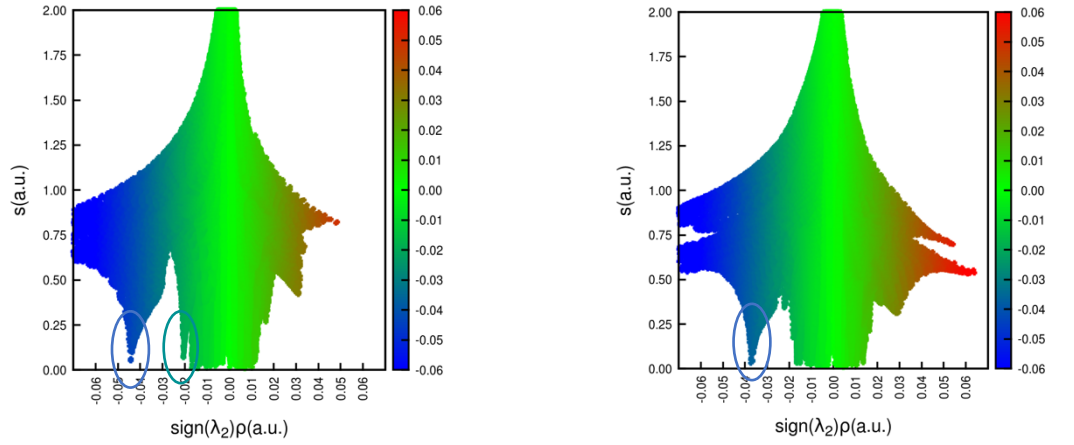
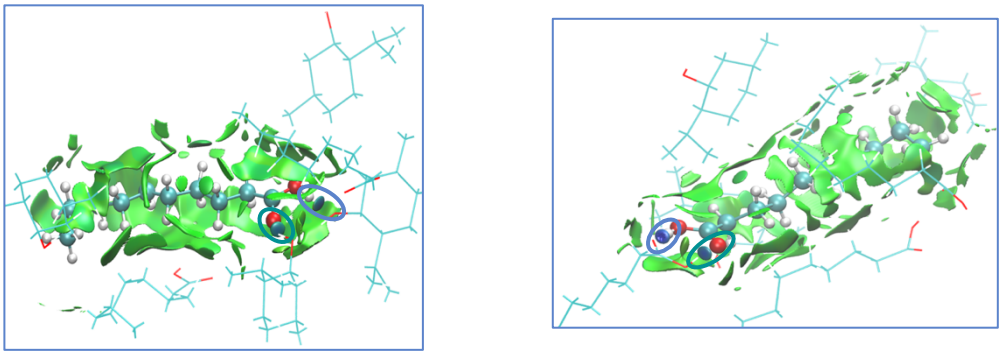


Figura 6.42. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de L-mentol en el sistema MD.

(a)



(b)

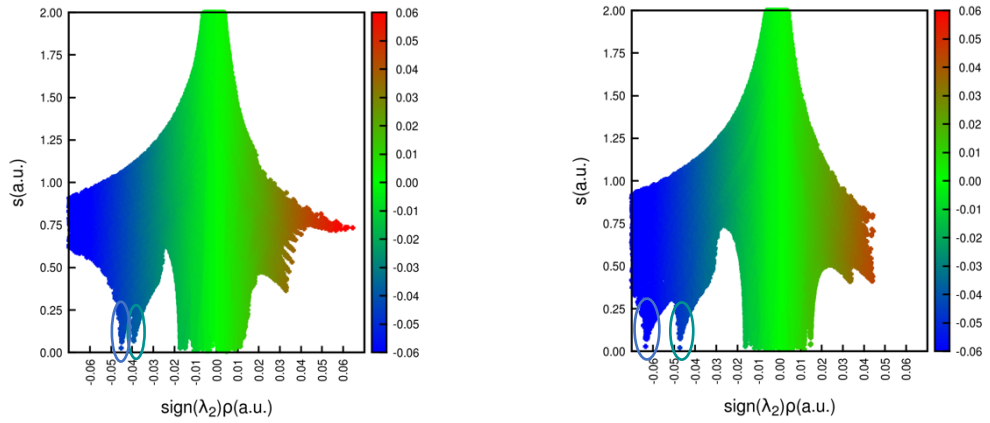


Figura 6.43. Visualizacion de RDG (A) y representación de RDG vs signo(λ_2)ρ (B) de la molécula de ácido decanoico en el sistema MD.

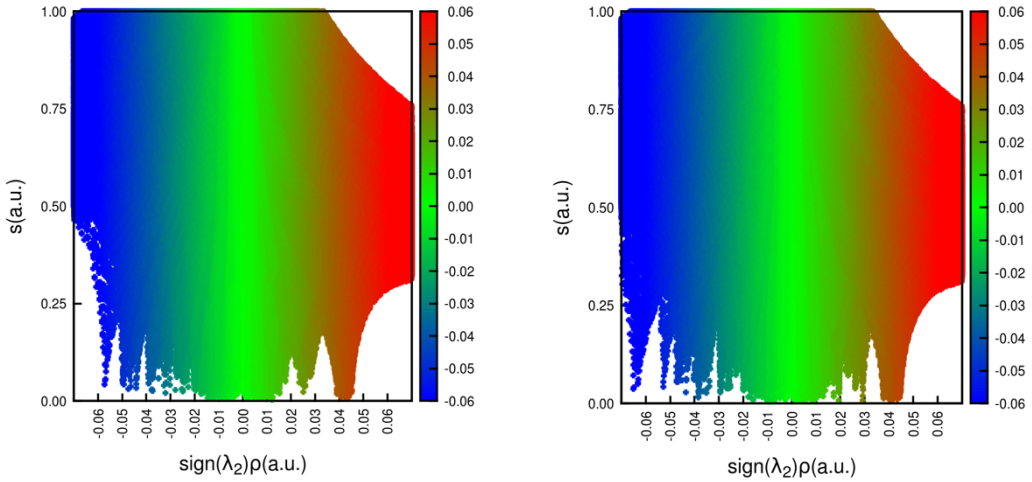


Figura 6.44. Representación de RDG vs signo(λ_2)ρ de los sistemas MO (izquierda) y MD (derecha).

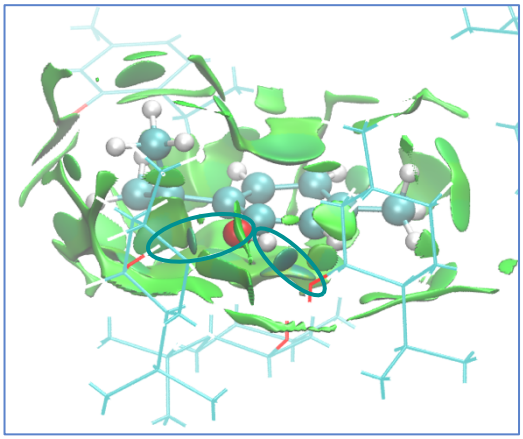
En el caso de los sistemas basados en L-mentol, el comportamiento es similar al reportado en los dos sistemas anteriores. No obstante, en este caso, las interacciones de tipo puente de hidrógeno entre moléculas de L-mentol son más fuertes que las que presentaban las moléculas de

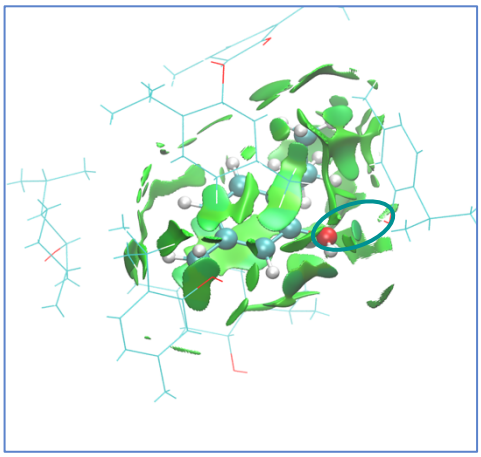
timol. Esto está de acuerdo con lo presentado en las secciones anteriores. A diferencia del sistema anterior la interacción entre moléculas de ácido y L-mentol, en la que este último actúa como aceptor de puentes de hidrógeno, presenta una fortaleza mayor que la presentada por el timol. De igual manera, se observan interacciones Ac_{O2}-M_{H13} y Ac_{O2}-Ac_{H16}, siendo estás últimas las más fuertes. La fortaleza de las interacciones atractivas es similar en los cuatro sistemas estudiados. Sin embargo, las interacciones repulsivas presentan valores algo menores en los sistemas basados en L-mentol respecto a los basados en timol. Este hecho se debe principalmente a la diferencia entre el anillo aromático y el ciclohexano. De nuevo las interacciones de van der Waals entre grupos hidrofóbicos parecen ser las mayoritarias.

6.2.5.2. TIMOL-L-MENTOL

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para el sistema TM. Se incluye, al igual que en la sección anterior, la visualización 3D del RDG de cada componente y la representación RDG vs signo(λ_2)ρ tanto para cada componente como para el conjunto de la fracción de sistema estudiado.

(a)





(b)

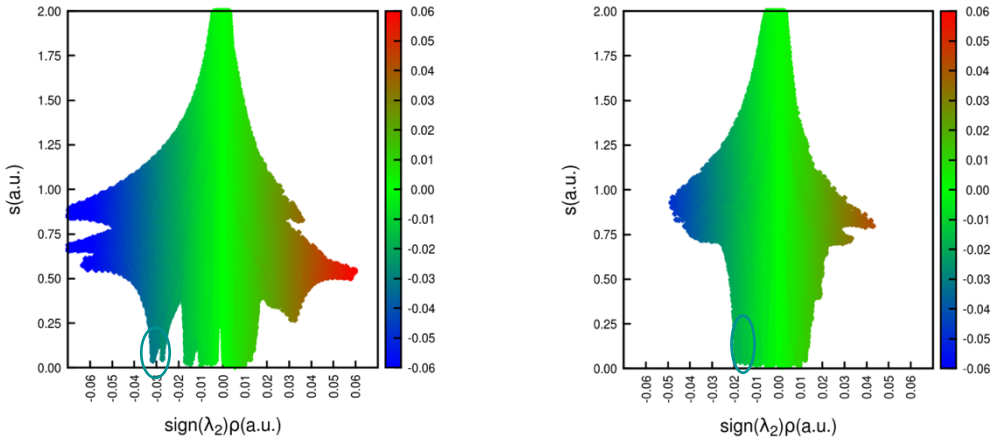
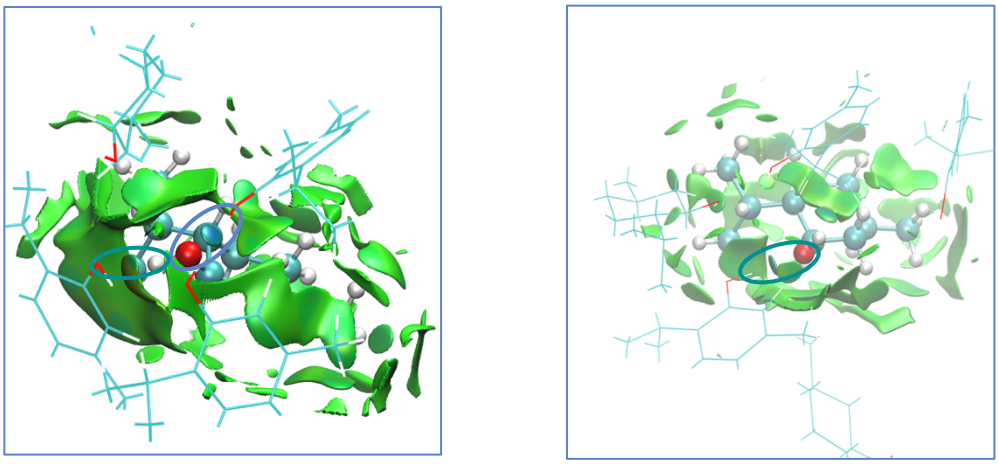


Figura 6.45. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo$(\lambda_2)\rho$ (B) de la molécula de timol en el sistema TM.

(a)



(b)

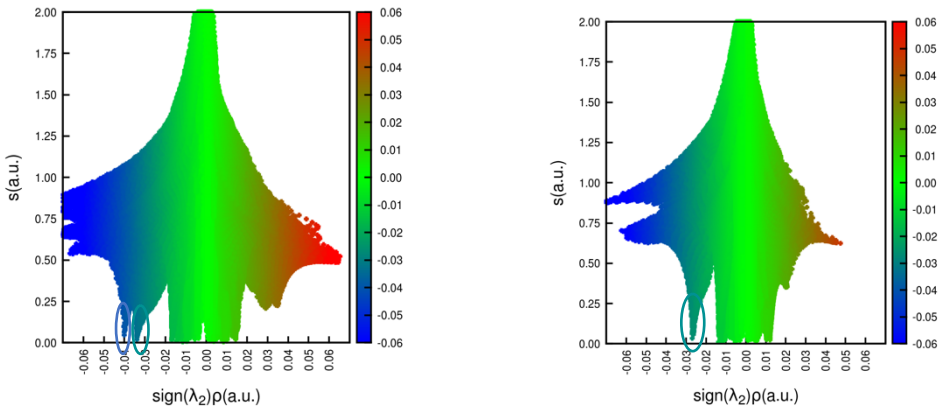


Figura 6.46. Visualización de RDG (A) y representación de RDG vs signo$(\lambda_2)\rho$ (B) de la molécula de L-mentol en el sistema TM.

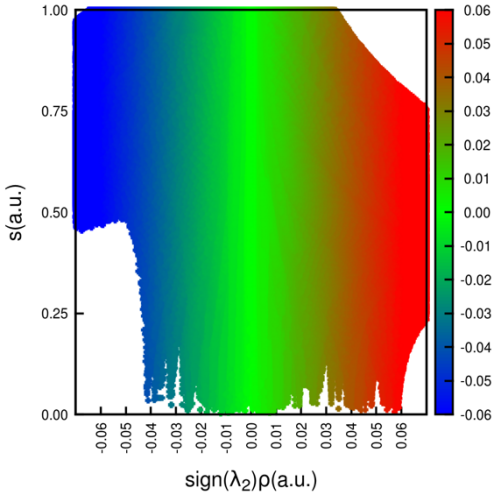


Figura 6.47. Representación de RDG vs signo(λ_2)ρ del sistema TM.

El carácter de DES exhibido por este sistema a lo largo de los capítulos anteriores contrarresta con la fortaleza obtenida de los enlaces de hidrógeno entre timol y L-mentol. La mayoría de los puentes de hidrógeno reportados en esta sección son débiles, siendo el más fuerte aquel que tiene al timol como donor y al L-mentol como aceptor. Hay que recordar que la dinámica molecular considera a las moléculas un conjunto de bolas y muelles en los que no existen los electrones. Se ha explicado a lo largo de esta Tesis que la naturaleza de las fuertes interacciones establecidas entre timol y L-mentol está en la gran acidez del protón del timol debido a efectos de resonancia. Estos efectos pueden no estar representados correctamente en la simulación conduciendo a enlaces más débiles de lo que son realmente son. De hecho, en la sección 6.2.1 las mayores desviaciones del valor de la densidad se obtuvieron para las composiciones ricas en timol. Aunque esta herramienta no represente unos enlaces excesivamente fuertes, principalmente se ha utilizado esta herramienta para identificar posibles interacciones. En ocasiones no hay que tener en cuenta solo la fortaleza absoluta de los enlaces de hidrógeno, ya que los sistemas supramoleculares a menudo se construyen con el efecto cooperativo de un gran número de interacciones débiles, más que un conjunto pequeño de interacciones fuertes. Por otro lado, existen interacciones de van der Waals entre grupos alquílicos que permiten estabilizar los dímeros formados entre los terpenos a través del puente de hidrógeno.

Summary

This chapter presents a complete study that combines different NMR techniques and molecular dynamics to analyze the structural and dynamic characteristics of the mixtures studied in this Thesis. First, the spectroscopic characterization of eutectic mixtures by NMR is carried out. The ^{1}H and ^{13}C spectra of each of sample are presented. The signal assignment of the mixtures was possible thanks to COSY, HMBC and HSQC spectra.

The stoichiometry of the mixture was correct in all mixtures and no peak unrelated to the compounds in the samples was observed. In ideal mixtures the change in chemical shift with molar composition was negligible. The mobile protons of terpenes and acids appear together in the same signal. This indicates that both protons are in constant exchange [3,4]. It is also observed that as the mole fraction of the acid increases, the signal shifts to lower field values (higher ppm). Weak interactions such as hydrogen bonds or dispersive forces are affected by temperature, so it was decided to obtain the proton spectra of the TO12, TD11 and MO11 mixtures in a wide range of temperatures. The studies of temperature allow us to study the presence of hydrogen bonds. It is possible to know the nature and strength of these bonds through calculating the temperature coefficient (TC). The peaks of OH appear at smaller displacements when the temperature increases. The rest of the peaks maintain practically the same chemical shift with temperature changes. The results obtained suggest the presence of intermolecular hydrogen bonds.

Unlike the previous cases, the peaks corresponding to the mobile protons appear individually in mixtures of TM systems. This shows that the exchange in these systems is much slower. This is justified due to the establishment of highly stable and strong hydrogen bonds. Changes in the chemical shifts of some signals are observed with the molar fraction. The OH of thymol and L-menthol shows the greatest change. The chemical shift is higher in the thymol proton as the amount of L-menthol in the mixture increases. In the case of L-menthol, its chemical shift becomes smaller as the mole fraction of thymol increases. The increase in the chemical shift of the proton from the alcohol group of thymol as the L-menthol content increases because these protons are in a less shielded environment due to the establishment of hydrogen bonds with the L-menthol molecules. The OH of L-menthol is shielded by adding thymol because it tends to act as HBA. In this case, the effect of temperature on the chemical shifts of this system has also been evaluated in the TM11 mixture. The TC has also been obtained. Lastly, it has been decided to study how affects the addition of DMSO to this mixture. DMSO is characterized by its ability to form and break hydrogen bonds. The signals from the two protons of the respective hydroxyl groups are shifted to lower field values (higher ppm). This unshielding may be caused by the tendency of thymol and L-menthol molecules to act like HBD with DMSO. The results suggest

at low concentrations of DMSO, the DES maintains its structure, but at percentages between 20 and 30% of DMSO, the DES structure and hydrogen bonding network are broken.

The following section presents a discussion about the relaxation experiments performed. The T_1 relaxation occurs when an excited magnetic state returns to its equilibrium distribution. The values of T_1 are usually relatively large due to the lack of means for energy transfer between the spin and the lattice. Most relaxation times are between 0,1 and 10 s. Motion in the lattice causes a fluctuating magnetic field at the site of the nuclear spin involved. The magnetic moment of a nuclear spin B influences the local field at the position of a neighboring nucleus. Depending on its chemical environment, each spin will have a different local pulse that affects the rate of relaxation of that spin. The most important mechanism for generating these fluctuating magnetic fields is the direct dipole interaction of a nuclear spin with other nuclear spins which is closely related to the interactions. It is especially noticeable for the ^{13}C nucleus, where depending on the number of protons attached to carbon, the values of T_1 can vary enormously. Mixtures with a Deep character, whose molecules tend to behave like a supramolecular structure, should present shorter longitudinal relaxation times compared to those molecules that are part of an ideal eutectic mixture.

The two main purposes of these studies were identifying the eutectic composition of the different systems by determining the relaxation times of varying molar fractions and differentiating ideal eutectic mixtures from DES without the need to build the phase diagram. First, ^{1}H T_1 and ^{13}C T_1 of the components of the mixtures were obtained. These values will allow us to compare the values of ^{1}H T_1 and ^{13}C T_1 of the components of the mixtures when they are in a free environment (diluted in DMSO) and when they are part of a eutectic system. This enables us to evaluate how the interactions affect the ^{1}H T_1 and ^{13}C T_1 in each molecule. A more significant number of interactions should lead to a greater decrease concerning the T_1 of the pure compounds.

The ^{1}H nucleus signals corresponding to thymol and octanoic acid in TO present lower values than those of the pure compounds. If we look at the variation of ^{1}H T_1 versus the molar composition, there is hardly any variation. So, from these results, it was concluded ^{1}H T_1 in ideal eutectic mixtures does not serve to determine the eutectic composition. Moreover, these results suggest the presence of structural heterogeneities. Regarding the results obtained for the ^{13}C nuclei, it can be observed that the values are also lower than those provided by the pure compounds. No clear trend is observed regarding the variation of the relaxation times with the molar composition. The conclusions we can draw from these experiments are the same as in the previous section. ^{13}C nuclei relaxation experiments are not helpful in determining the eutectic

composition of ideal eutectic mixtures. In the same way, as in the last case, this experiment provides the ^{13}C T_1 of those nuclei that relax more quickly, that is, those are surrounded by a greater number of hydrogen nuclei. Due to the heterogeneities of the mixture, these regions are present in most of the molar compositions of the system. The results obtained for acid L-menthol mixtures follow the same behavior described for the TO system.

Finally, the relaxation times of the proton and carbon nuclei of the mixtures composed of thymol and L-menthol were determined. ^{1}H nucleus signals corresponding to thymol and L-menthol again present lower values than those of the pure compounds. There is hardly any variation of ^{1}H T_1 against the molar composition. No trend has been identified. In this case, relaxation times of different compositions close to the eutectic, from x_T=0,35 to x_T=0,60 with intervals of 0,05, have been determined. No trend that allows the identification of the eutectic fraction from these measurements. In the same way as for ideal systems, the determination of ^{1}H T_1 corresponds to those nuclei found in chemical environments where their relaxation rate is faster, suggesting the presence of heterogeneities in this system. On the other hand, if we compare the decrease observed, concerning the values of thymol and L-menthol dissolved in DMSO, in the ideal systems and this system, the decrease in the values of ^{1}H T_1 is very similar. So, we can affirm that the determination of ^{1}H T_1 is not useful when differentiating ideal eutectic mixtures and DES. Regarding the results obtained for the ^{13}C nuclei, it can be observed that the values are also lower than those provided by the pure compounds. No trend is observed regarding the variation of the relaxation times with the molar composition. However, when comparing the decrease experienced by the ^{13}C T_1 relaxation times of thymol and L-menthol molecules when they are in ideal and deep eutectic environments, a greater decrease was observed for the latter. It can be seen from the average times of each mixture that there is a significant difference between both systems. We can conclude that due to the great dependence of the longitudinal relaxation of the carbon nucleus on the interactions, it is possible to differentiate Deep systems from ideals by determining ^{13}C T_1 in the mixtures studied.

Lastly, the determination of ^{13}C T_1 at different dilutions of DMSO in the TM11 mixture was carried out. The increase in the amount of DMSO in the mixture causes an increase in the values of the relaxation times in all cases. Both in thymol and in L-menthol, the values hardly change at low concentrations of DMSO. This behavior shows that, in the first instance, at low concentrations of DMSO, the molecules of this compound are incorporated into the supramolecular structure. According to the results, the loss of the supramolecular structure is observed at concentrations close to 20% in DMSO. T

Next section, it is about the diffusion experiments. Diffusion in these experiments refers to translational diffusion due to the Brownian motion of the molecules. The diffusion of species in solution is evaluated by the self-diffusion coefficient, D. It depends mainly on the size and shape of the molecule, on the temperature and on the viscosity, which also depends on the temperature. Diffusion studies of liquid samples offer valuable information on molecular size, aggregation, shape, encapsulation, and molecular (hydrogen bonding) interactions. If a compound exists in different chemical environments where its diffusion coefficient is different, mainly due to sample heterogeneities, the value of this parameter will correspond to the average of the D values experienced by the molecules of that compound.

First, the values of the diffusion coefficients of each mixture liquid at 298 K have been obtained. For all mixtures, the D value of each component is provided, except for mixtures composed of L-menthol and acids, where signal overlapping makes it impossible. The values of the diffusion coefficients obtained can be used to differentiate eutectic mixtures from DES. The formation of aggregates based on HBD-HBA and dispersive interactions leads to getting lower D values. The D values are inversely proportional to the viscosity in all mixtures. As expected, the lowest values of this property are presented by the mixtures composed of thymol and L-menthol. A decrease in D values with increasing L-menthol content is observed. Thymol presents a diffusion coefficient higher than L-menthol in these mixtures. In the case of the ideal mixtures, all of them have diffusion values higher than previously mentioned. Mixtures that contain L-menthol have lower diffusion coefficients than those containing thymol. Furthermore, in this case, as the terpene concentration increases, its diffusion coefficients decrease. It can also be seen that those mixtures with decanoic acid present D values lower than the analogous ones with octanoic acid.

The following section presents the diffusion coefficients of different eutectic mixtures at different temperatures. These results allow us to evaluate the diffusion mechanism of these systems, verifying if they follow a traditional Brownian diffusion regime. The mixtures chosen were TO12, TD11, MO11 and TM1 because they are very close to eutectic compositions in the studied systems. Many of the intermolecular interactions established between both components are broken at high temperatures, leading to greater differences in D values. At low temperatures, the interactions are magnified, and D values are very similar, possibly due to the formation of molecular aggregates that cause both compounds diffuse at the same rate. In the ideal samples, a change in the slope can be observed at approximately 300 K. This could indicate the presence of different diffusion mechanisms at high and low temperatures. In the case of the TM11 mixture, the change in slope occurs at higher temperatures.

From D data, it has been possible to calculate the E_A of the diffusion process for each component of the mixture through the Arrhenius equation. In the ideal mixtures composed of thymol, octanoic and decanoic acids present values higher than thymol. Furthermore, the activation energy of decanoic acid is higher than that of octanoic. The highest values are given by the mixture composed of thymol and L-menthol. L-menthol presents values higher than those of thymol in this mixture.

The dynamic aspects of solvents are frequently studied using the Stokes-Einstein relation. If a fluid obeys the SE law, D must be proportional to the ratio T/η, and its representation should give a straight line. From the results, none of the mixtures provides a straight line, confirming that these samples do not follow the SE law, and therefore do not diffuse according to the classical model. The deviation of the slope from unity means that diffusion is uncoupled from viscosity, which is considered a measure of dynamic heterogeneity. This refers to the presence of microdomains with different relaxation rates. The diffusion of the different microdomains differs from that observed on a macroscopic scale (bulk). The translational mechanism proposed is similar to Hole Theory; the movement is produced by jumps between "holes" or cavities of suitable dimensions. This theory assumes that an ionic material contains empty spaces, which are randomly distributed. However, it seems that the viscosity dominates the diffusion mechanism more than the free volume does.

Last section is about NOESY experiments. These experiments are useful for studying the interactions between protons which are near. Ideal mixtures do not present almost intermolecular interactions. All the signals were positive. In the case of TM system, the number of NOE signals were greater. The most intense was the one between the hydroxyl protons due to the chemical exchange. The signals in these cases (TM mixtures) were negative indicating the presence of a supramolecular structure. It was noticed the presence of L-ment-L-ment interactions.

Computational studies have been carried out to model and understand the interactions between the components of the mixtures. This section presents the results obtained from the computational simulation of these mixtures. First, it is necessary to certify that the simulation reflects the experimental behavior of the systems. The density value of the sample was chosen as a parameter for the validation of the simulations. Most of the mixtures have an error percentage of the density lesser than 0,5% the experimental one. The largest deviations are found for the mixtures containing thymol, probably due to MD not accurately simulating the effect of electronic interactions, which are fundamental in π-π interactions.

The diffusion coefficients, D, of the mixture's components can be individually determined via MD. The values obtained by MD are pretty similar in comparison to those determined experimentally. The systems that present lower D values are the mixtures composed of terpenes due to their high viscosity. No trends have been observed when comparing the rest of the mixtures with the experimental values. It seems MD doesn't provide accurate values of this property.

To study the formation of possible microstructures within the mixtures, structural analysis has been carried out through the calculation of radial distribution functions (RDF) using the VMD software. This study provides insights into the identification of the main HBA and HBD pairs present in the mixtures. The radial distribution functions are expressed through the term $g(r)$, which represents the probability that an atom is located at a distance r from another atom. All the graphs present a series of prominent peaks located at approximately 2 Å, due to the establishment of inter or intramolecular hydrogen bonds. On the other hand, the height of the peaks is related to the weight of these interactions in the solvation of these systems.

In the terpene:acid mixtures, it is observed that the most significant interaction is between the carbonyl group and the hydrogen of the hydroxyl group of acids. On the contrary, the interaction between acids with hydroxyl oxygen (O_1) acting as an acceptor appears in all systems as the least possible interaction. In these systems, the second most important interaction is that established between the carbonyl oxygen of the acids (O_2) and the hydrogen of the hydroxyl group of the terpenes. The following most significant association differs depending on the system under study. In the case of systems based on L-menthol, the interaction between the oxygen (O_1) of L-menthol and the hydrogen of the hydroxyl group of the acids presents a practically identical peak in terms of height and distance as the previously mentioned (Ac_{O2}-Ter_H). However, this interaction in the thymol-based system presents a lower height. Thymol is a poor acceptor of hydrogen bonds and tends to act as a donor, while, on the contrary, L-menthol can act as an acceptor and a donor.

In TM mixtures, the number of hydrogen bond type interactions is reduced due to the chemical nature of both compounds. In this case, M_{O1}-T_{H7} and M_{O1}-M_{H13} stand out in the three compositions. On the other hand, the less significant interactions share the fact that thymol acts as acceptor. So, it can be concluded that this system is mainly based on the M_{O1}-T_{H7} and M_{O1}-M_{H13} associations through strong hydrogen bonds that will lead to the formation of molecular aggregates or clusters, which are probably the origin of the Deep nature of these systems compared to those composed of terpene-acid.

The coordination numbers of the different associations have been calculated from the radial distribution functions. The coordination number (CN) represents the number of neighboring molecules around the reference molecule in the mixture, in this case atoms. The trends are the same that for RDF.

The following section introduces the number of hydrogen bonds of each pair and the tendency of the components of the mixtures to act as donors and/or acceptors of hydrogen bonds. The distance between the donor atom (O) and the acceptor atom (O) must be ≤ 3,5 Å. The angle between O(acceptor) -H(donor)-O(donor) must be ≤ 30º. It has been decided to represent the quotient between the number of hydrogen bonds of a specific type and the number of total molecules involved in that type of hydrogen bond. This allows an accurate comparison of the weight of each hydrogen bond formed, since all mixtures do not have the same number of molecules

In terpene:acid mixtures an increase in the acid composition increases the number of hydrogen bonds. This fact is due to the growth of the Ac_{O2}-Ac_{H} association. The number of total hydrogen bonds increases slightly with increasing aliphatic chain, which is related to an increase in the dispersive forces that could favor the establishment of new hydrogen bonds. This association is highly dependent on the molar composition of the mixture. In the case of the TO and TD systems, it is the most significant association both in the 1:1 and 1:2 composition. The Ac_{O2}-T_{H} association is the second most important, decreasing when increasing acid composition and with growing alkyl chain. The results obtained confirm that thymol tends to act as HBD, while acids, despite interacting with each other, when do not, they act like HBA with thymol through their carbonyl group. In the case of systems containing L-menthol, the weight of the associations varies depending on the composition of the mixture. The ability of L-menthol to form strong bonds between its molecules is reflected in the 2:1 composition mixture because it is the most significant interaction together with the interaction between acid molecules. In the other two compositions, the main interaction is clearly established between acid molecules through carbonyl oxygen. Unlike previous systems, the Ac_{O2}-M_{H} and M_{O1}-Ac_{H} interactions present a similar impact on the total number of hydrogen bonds. So, in L-menthol acidic mixtures, both L-menthol and acids tend to act as HBD and HBA. The bond in which L-menthol acts as donor and acid as acceptor is slightly favored.

In the TM system, the increase in L-menthol composition leads to a rise in total hydrogen bonds. This increase is mainly due to the M_{O1}-M_{H13} interactions. The number of intercomponent interactions, M_{O1}-T_{H7} and T_{O1}-M_{H13}, remains practically constant in the three compositions. The 1:1 composition mixture exhibits the highest number of intercomponent associations. Although

an increase in the concentration of L-Menthol favors intracomponent interactions, it acts as HBA three out of four times when it interacts with thymol. In the case of thymol, the unmistakable character of this molecule of acting as HBD is demonstrated.

Finally, the non-covalent interaction index (NCI) has been determined to identify and analyze non-covalent interactions qualitatively. We can find hydrogen bonds, dipole-dipole interactions, London dispersion forces and steric repulsions. It has been decided to study only the 1:1 composition mixtures of each system since the kind of interactions will be very similar in the rest of the compositions. It has been observed hydrogen bonds identified in the previous sections. Moreover, van der Waals dispersive interactions are very present in these systems. CH-π type interactions between the isopropyl group and the aromatic ring and π-π type between thymol molecules are observed. These interactions also occur in an intercomponent way. The aliphatic chain of the acid interacts with the aromatic ring through CH-π type interactions. In the case of acids and L-menthol, they also have intracomponent interactions through aliphatic chains.

Bibliografía

[1] Gabriele, F., Chiarini, M., Germani, R., Tiecco, M., & Spreti, N. (2019). Effect of water addition on choline chloride/glycol deep eutectic solvents: Characterization of their structural and physicochemical properties. *Journal of Molecular Liquids, 291*. doi:10.1016/j.molliq.2019.111301.

[2] Posada, E., Roldán-Ruiz, M. J., Jiménez Riobóo, R. J., Gutiérrez, M. C., Ferrer, M. L., & del Monte, F. (2019). Nanophase separation in aqueous dilutions of a ternary DES as revealed by Brillouin and NMR spectroscopy. *Journal of Molecular Liquids, 276*, 196-203. doi:10.1016/j.molliq.2018.11.139.

[3] Duarte, A. R., Ferreira, A. S., Barreiros, S., Cabrita, E., Reis, R. L., & Paiva, A. (2017). A comparison between pure active pharmaceutical ingredients and therapeutic deep eutectic solvents: Solubility and permeability studies. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, *114*, 296–304. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.003.

[4] Charisiadis, P., Kontogianni, V. G., Tsiafoulis, C. G., Tzakos, A. G., Siskos, M., & Gerothanassis, I. P. (2014). 1H-NMR as a structural and analytical tool of intra- and intermolecular hydrogen bonds of phenol-containing natural products and model compounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *19*(9), 13643–13682. https://doi.org/10.3390/molecules190913643.

[5] AlZahrani, Y. M., & Britton, M. M. (2021). Probing the influence of Zn and water on solvation and dynamics in ethaline and reline deep eutectic solvents by 1H nuclear magnetic resonance. *Physical Chemistry Chemical Physics, 23*(38), 21913-21922. doi:10.1039/d1cp03204f.

[6] ECHA

[7] Li, Y., Jia, Y., Wang, Z., Li, X., Feng, W., Deng, P., & Yuan, L. (2014). An insight into the extraction of transition metal ions by picolinamides associated with intramolecular hydrogen bonding and rotational isomerization. *RSC Adv., 4*(56), 29702-29714. doi:10.1039/c4ra02030h.

[8] Hamuro, Y., Geib, S. J., & Hamilton, A. D. (1996). Oligoanthranilamides. Non-Peptide Subunits That Show Formation of Specific Secondary Structure. *Journal of the American Chemical Society, 118*(32), 7529-7541. doi:10.1021/ja9539857.

[9] Rodrigues, L. A., Pereira, C. V., Leonardo, I. C., Fernández, N., Gaspar, F. B., Silva, J. M., . . . Matias, A. A. (2020). Terpene-Based Natural Deep Eutectic Systems as Efficient Solvents To Recover Astaxanthin from Brown Crab Shell Residues. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 8*(5), 2246-2259. doi:10.1021/acssuschemeng.9b06283.

[10] Schaeffer, N., Abranches, D. O., Silva, L. P., Martins, M. A. R., Carvalho, P. J., Russina, O., . . . Coutinho, J. A. P. (2021). Non-Ideality in Thymol + Menthol Type V Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 9*(5), 2203-2211. doi:10.1021/acssuschemeng.0c07874.

[11] Abdallah, M. M., Müller, S., González de Castilla, A., Gurikov, P., Matias, A. A., Bronze, M. d. R., & Fernández, N. (2021). Physicochemical Characterization and Simulation of

the Solid–Liquid Equilibrium Phase Diagram of Terpene-Based Eutectic Solvent Systems. *Molecules, 26*(6). doi:10.3390/molecules26061801.

[12] Abdallah, M. M., Müller, S., González de Castilla, A., Gurikov, P., Matias, A. A., Bronze, M. d. R., & Fernández, N. (2021). Physicochemical Characterization and Simulation of the Solid–Liquid Equilibrium Phase Diagram of Terpene-Based Eutectic Solvent Systems. *Molecules, 26*(6). doi:10.3390/molecules26061801.

[13] D'Agostino, C., Gladden, L. F., Mantle, M. D., Abbott, A. P., Ahmed, E. I., Al-Murshedi, A. Y. M., & Harris, R. C. (2015). Molecular and ionic diffusion in aqueous – deep eutectic solvent mixtures: probing inter-molecular interactions using PFG NMR. *Physical Chemistry Chemical Physics, 17*(23), 15297-15304. doi:10.1039/c5cp01493j.

[14] Delso, I., Lafuente, C., Muñoz-Embid, J., & Artal, M. (2019). NMR study of choline chloride-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 290*. doi:10.1016/j.molliq.2019.111236.

[15] Fetisov, E. O., Harwood, D. B., Kuo, I. F. W., Warrag, S. E. E., Kroon, M. C., Peters, C. J., & Siepmann, J. I. (2018). First-Principles Molecular Dynamics Study of a Deep Eutectic Solvent: Choline Chloride/Urea and Its Mixture with Water. *The Journal of Physical Chemistry B, 122*(3), 1245-1254. doi:10.1021/acs.jpcb.7b10422.

[16] Dugoni, G. C., Di Pietro, M. E., Ferro, M., Castiglione, F., Ruellan, S., Moufawad, T., . . . Mele, A. (2019). Effect of Water on Deep Eutectic Solvent/β-Cyclodextrin Systems. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(7), 7277-7285. doi:10.1021/acssuschemeng.9b00315.

[17] Dai, Y., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2015). Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chemistry, 187*, 14-19. doi:10.1016/j.foodchem.2015.03.123.

[18] Hadj-Kali, M. K., Al-khidir, K. E., Wazeer, I., El-blidi, L., Mulyono, S., & AlNashef, I. M. (2015). Application of deep eutectic solvents and their individual constituents as surfactants for enhanced oil recovery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 487*, 221-231. doi:10.1016/j.colsurfa.2015.10.005.

[19] Sahu, S., Banu, S., Sahu, A. K., Phani Kumar, B. V. N., & Mishra, A. K. (2022). Molecular-level insights into inherent heterogeneity of maline deep eutectic system. *Journal of Molecular Liquids, 350*. doi:10.1016/j.molliq.2022.118478.

[20] Fraenza, C. C., Elgammal, R. A., Garaga, M. N., Bhattacharyya, S., Zawodzinski, T. A., & Greenbaum, S. G. (2022). Dynamics of Glyceline and Interactions of Constituents: A Multitechnique NMR Study. *The Journal of Physical Chemistry B, 126*(4), 890-905. doi:10.1021/acs.jpcb.1c09227.

[21] Cui, Y., & Kuroda, D. G. (2018). Evidence of Molecular Heterogeneities in Amide-Based Deep Eutectic Solvents. *The Journal of Physical Chemistry A, 122*(5), 1185-1193. doi:10.1021/acs.jpca.7b10264.

[22] Häkkinen, R., Alshammari, O., Timmermann, V., D'Agostino, C., & Abbott, A. (2019). Nanoscale Clustering of Alcoholic Solutes in Deep Eutectic Solvents Studied by Nuclear Magnetic Resonance and Dynamic Light Scattering. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(17), 15086-15092. doi:10.1021/acssuschemeng.9b03771.

[23] Percevault, L., Jani, A., Sohier, T., Noirez, L., Paquin, L., Gauffre, F., & Morineau, D. (2020). Do Deep Eutectic Solvents Form Uniform Mixtures Beyond Molecular Microheterogeneities? *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(41), 9126-9135. doi:10.1021/acs.jpcb.0c06317.

[24] Malik, A., Dhattarwal, H. S., & Kashyap, H. K. (2022). An Overview of Structure and Dynamics Associated with Hydrophobic Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Extraction Processes. *ChemPhysChem, 23*(18). doi:10.1002/cphc.202200239.

[25] Subba, N., Das, N., & Sen, P. (2020). Partial Viscosity Decoupling of Solute Solvation, Rotation, and Translation Dynamics in Lauric Acid/Menthol Deep Eutectic Solvent: Modulation of Dynamic Heterogeneity with Length Scale. *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(31), 6875-6884. doi:10.1021/acs.jpcb.0c04379.

[26] Malik, A., & Kashyap, H. K. (2021). Heterogeneity in hydrophobic deep eutectic solvents: SAXS prepeak and local environments. *Physical Chemistry Chemical Physics, 23*(6), 3915-3924. doi:10.1039/d0cp05407k.

[27] Malik, A., & Kashyap, H. K. (2021). Multiple evidences of dynamic heterogeneity in hydrophobic deep eutectic solvents. *The Journal of Chemical Physics, 155*(4). doi:10.1063/5.0054699.

[28] Martins, M. A. R., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2018). Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *Journal of Solution Chemistry, 48*(7), 962-982. doi:10.1007/s10953-018-0793-1.

[29] Taylor, A. W., Licence, P., & Abbott, A. P. (2011). Non-classical diffusion in ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics, 13*(21). doi:10.1039/c1cp20373h.

[30] Tesis Doctoral, Medidas de Coeficietne de difusión por RMN. Metodolgía, aspectos experimentales y fundamentos. Nuria Esturau Escofet, 2011.

[31] D'Agostino, C., Harris, R. C., Abbott, A. P., Gladden, L. F., & Mantle, M. D. (2011). Molecular motion and ion diffusion in choline chloride based deep eutectic solvents studied by 1H pulsed field gradient NMR spectroscopy. *Physical Chemistry Chemical Physics, 13*(48). doi:10.1039/c1cp22554e.

[32] Wagle, D. V., Baker, G. A., & Mamontov, E. (2015). Differential Microscopic Mobility of Components within a Deep Eutectic Solvent. *The Journal of Physical Chemistry Letters, 6*(15), 2924-2928. doi:10.1021/acs.jpclett.5b01192.

[33] Abbott, A. P., Harris, R. C., Ryder, K. S., D'Agostino, C., Gladden, L. F., & Mantle, M. D. (2011). Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chem., 13*(1), 82-90. doi:10.1039/c0gc00395f.

[34] Zhang, Y., Poe, D., Heroux, L., Squire, H., Doherty, B. W., Long, Z., . . . Maginn, E. J. (2020). Liquid Structure and Transport Properties of the Deep Eutectic Solvent Ethaline. *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(25), 5251-5264. doi:10.1021/acs.jpcb.0c04058.

[35] Hossain, S. S., & Samanta, A. (2017). Solute Rotation and Translation Dynamics in an Ionic Deep Eutectic Solvent Based on Choline Chloride. *The Journal of Physical Chemistry B, 121*(46), 10556-10565. doi:10.1021/acs.jpcb.7b08472.

[36] Srinivasan, H., Sharma, V. K., Sakai, V. G., Embs, J. P., Mukhopadhyay, R., & Mitra, S. (2020). Transport Mechanism of Acetamide in Deep Eutectic Solvents. *The Journal of Physical Chemistry B, 124*(8), 1509-1520. doi:10.1021/acs.jpcb.9b11137.

[37] Tarif, E., Mondal, J., & Biswas, R. (2019). Interaction and Dynamics in a Fully Biodegradable Glucose-Containing Naturally Abundant Deep Eutectic Solvent: Temperature-Dependent Time-Resolved Fluorescence Measurements. *The Journal of Physical Chemistry B, 123*(44), 9378-9387. doi:10.1021/acs.jpcb.9b06783.

[38] van den Bruinhorst, A., Spyriouni, T., Hill, J.-R., & Kroon, M. C. (2017). Experimental and Molecular Modeling Evaluation of the Physicochemical Properties of Proline-Based Deep Eutectic Solvents. *The Journal of Physical Chemistry B, 122*(1), 369-379. doi:10.1021/acs.jpcb.7b09540.

[39] Stillinger, F. H., & Hodgdon, J. A. (1994). Translation-rotation paradox for diffusion in fragile glass-forming liquids. *Physical Review E, 50*(3), 2064-2068. doi:10.1103/PhysRevE.50.2064.

[40] Das, N., & Sen, P. (2021). Dynamic heterogeneity and viscosity decoupling: origin and analytical prediction. *Physical Chemistry Chemical Physics, 23*(29), 15749-15757. doi:10.1039/d1cp01804c.

[41] Ediger, M. D. (2000). Spatially Heterogeneous Dynamics in Supercooled Liquids. *Annual Review of Physical Chemistry, 51*(1), 99-128. doi:10.1146/annurev.physchem.51.1.99.

[42] Das, A., & Biswas, R. (2015). Dynamic Solvent Control of a Reaction in Ionic Deep Eutectic Solvents: Time-Resolved Fluorescence Measurements of Reactive and Nonreactive Dynamics in (Choline Chloride + Urea) Melts. *The Journal of Physical Chemistry B, 119*(31), 10102-10113. doi:10.1021/acs.jpcb.5b04936.

[43] Abbott, A. P. (2004). Application of Hole Theory to the Viscosity of Ionic and Molecular Liquids. *ChemPhysChem, 5*(8), 1242-1246. doi:10.1002/cphc.200400190.

[44] Hammond, O. S., Bowron, D. T., & Edler, K. J. (2016). Liquid structure of the choline chloride-urea deep eutectic solvent (reline) from neutron diffraction and atomistic modelling. *Green Chemistry, 18*(9), 2736-2744. doi:10.1039/c5gc02914g.

[45] Claridge, T. D. W. (2016). Correlations Through Space: The Nuclear Overhauser Effect. In *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry* (pp. 315-380).

[46] Méndez-Morales, T., Carrete, J., Bouzón-Capelo, S., Pérez-Rodríguez, M., Cabeza, Ó., Gallego, L. J., & Varela, L. M. (2013). MD Simulations of the Formation of Stable Clusters in Mixtures of Alkaline Salts and Imidazolium-Based Ionic Liquids. *The Journal of Physical Chemistry B, 117*(11), 3207-3220. doi:10.1021/jp312669r.

[47] Wu, B., Yamashita, Y., Endo, T., Takahashi, K., & Castner, E. W. (2016). Structure and dynamics of ionic liquids: Trimethylsilylpropyl-substituted cations and bis(sulfonyl)amide anions. *The Journal of Chemical Physics, 145*(24). doi:10.1063/1.4972410.

[48] Abbas, U. L., Qiao, Q., Nguyen, M. T., Shi, J., & Shao, Q. (2021). Molecular dynamics simulations of heterogeneous hydrogen bond environment in hydrophobic deep eutectic solvents. *AIChE Journal, 68*(1). doi:10.1002/aic.17382.

[49] Panda, D. K., & Bhargava, B. L. (2022). Molecular dynamics investigation of non-ionic deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 113*. doi:10.1016/j.jmgm.2022.108152.

[50] Perkins, S. L., Painter, P., & Colina, C. M. (2014). Experimental and Computational Studies of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data, 59*(11), 3652-3662. doi:10.1021/je500520h.

[51] Jahanbakhsh Bonab, P., Rastkar Ebrahimzadeh, A., & Jahanbin Sardroodi, J. (2021). Insights into the interactions and dynamics of a DES formed by phenyl propionic acid and choline chloride. *Scientific Reports, 11*(1). doi:10.1038/s41598-021-85260-z.

[52] Barani Pour, S., Jahanbin Sardroodi, J., & Rastkar Ebrahimzadeh, A. (2022). Structure and dynamics of hydrophobic deep eutectic solvents composed from terpene-fatty acids investigated by molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 114*. doi:10.1016/j.jmgm.2022.108180.

[53] Abranches, D. O., Martins, M. A. R., Silva, L. P., Schaeffer, N., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2019). Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications, 55*(69), 10253-10256. doi:10.1039/c9cc04846d.

[54] Gutiérrez, A., Zamora, L., Benito, C., Atilhan, M., & Aparicio, S. (2022). Insights on novel type V deep eutectic solvents based on levulinic acid. *The Journal of Chemical Physics, 156*(9). doi:10.1063/5.0080470.

[55] van der Spoel, D., van Maaren, P. J., Larsson, P., & Tîmneanu, N. (2006). Thermodynamics of Hydrogen Bonding in Hydrophilic and Hydrophobic Media. *The Journal of Physical Chemistry B, 110*(9), 4393-4398. doi:10.1021/jp0572535.

[56] Luzar, A., & Chandler, D. (1993). Structure and hydrogen bond dynamics of water–dimethyl sulfoxide mixtures by computer simulations. *The Journal of Chemical Physics, 98*(10), 8160-8173. doi:10.1063/1.464521.

[57] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing Noncovalent Interactions. *Journal of the American Chemical Society, 132*(18), 6498-6506. doi:10.1021/ja100936w.



CAPÍTULO 7.
DISOLVENTES EUTÉCTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En este capítulo se presenta la posible aplicación en la industria farmacéutica de los disolventes eutécticos hidrofóbicos caracterizados anteriormente. Incluye una introducción con el fin de dar a lector la información necesaria para entender la problemática actual respecto a los compuestos farmacológicos activos poco solubles en agua, y la justificación de los estudios llevados a cabo. También se incluye un repaso a cerca de la necesidad de implementar nuevas estrategias en la purificación de aguas, y la aplicación de disolventes eutécticos hidrofóbicos en este campo. Posteriormente, se incluyen las propiedades de los tres principios activos elegidos. Por último, se presentan y analizan los resultados experimentales correspondientes a las solubilidades de los distintos APIs en cada disolvente, y a la capacidad de éstos últimos para eliminarlos (a los API) de matrices acuosas.

7.1. Introducción

Por sus características, el agua es el disolvente preferido en la industria farmacéutica por lo que, durante el proceso de desarrollo de fármacos, desde las primeras evaluaciones farmacológicas y toxicológicas hasta el desarrollo de productos farmacéuticos eficaces, la tasa de solubilidad acuosa es un factor determinante. Sin embargo, se estima que cerca del 40% de los medicamentos comercializados y alrededor del 90% de los que se encuentran en desarrollo, son poco solubles en agua, al ser compuestos polares o iónicos con altas energías de red [1,2]. Esto conduce a una baja biodisponibilidad y permeabilidad (Clases II y IV del sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BSC)), lo que limita su aplicación al implicar dosis grandes, inicio de acción retardado y absorción errática [3]. Se han desarrollado distintas estrategias para superar estos inconvenientes: preparación de dispersiones sólidas, formación de cocristales y sales, emulsiones o confinamiento de los APIs en sílice mesoporosa (MPS) [4]. Otra alternativa es su conversión en líquidos, lo cual evitaría también los inconvenientes asociados al polimorfismo de los sólidos. Los disolventes tradicionales no son candidatos y la búsqueda de nuevos disolventes capaces de mejorar la solubilidad y la tasa de disolución es esencial. Por un lado, permitiría obtener nuevas formulaciones farmacológicas más eficaces y por otro, permitiría sustituir los disolventes orgánicos tradicionales utilizados en los procesos de síntesis, purificación y cristalización [5].

En un primer lugar, se investigó el uso de líquidos iónicos (ILs) como disolventes alternativos debido a las características que presentan: baja presión de vapor, inflamabilidad, estabilidad química y térmica y alta capacidad solvente para un amplio espectro de solutos. Hay estudios de mejora de la solubilidad y la permeabilidad transdérmica, y de desarrollo de APIs líquidos [6-9]. Sin embargo, su interés se ha reducido mucho al presentar una alta toxicidad, y baja biodegradabilidad, biocompatibilidad y sostenibilidad, junto a su elevado coste [10-12]. Una alternativa sostenible son los disolventes eutécticos de origen natural: sus componentes y proceso

de preparación son baratos, son biodegradables, no reaccionan con el agua, y tienen capacidad para solubilizar compuestos poco solubles en agua [13]. La mayoría de los estudiados corresponden a DES hidrofílicos con cloruro de colina, [Ch]Cl, sin embargo, en los últimos años se han incluido también a mezclas hidrofóbicas en estos estudios. A continuación, se concretan las distintas aplicaciones dentro de este campo. Si el lector lo desea, puede ampliar la información que se va a exponer aquí haciendo uso de algunas de las *reviews* utilizadas [1,14-16]

7.1.1. Eutécticos como disolventes en síntesis.

Biocatálisis ⟹ Se encuentra entre las tecnologías más prometedoras para la síntesis sostenible de APIs y sus precursores [15]. Aunque muchas reacciones biocatalíticas pueden llevarse a cabo en medios acuosos, en la síntesis de productos farmacéuticos es común el uso de disolventes orgánicos para garantizar la actividad enzimática [17,18]. Los DES han mostrado resultados prometedores en la mejora de la actividad y selectividad, al mismo tiempo que presentan buenos rendimientos. Se ha demostrado que pueden actuar como codisolventes alternativos en reacciones catalizadas por enzimas para la producción de precursores de API [19].

Sistemas de administración poliméricos ⟹ En esta industria, se usan polímeros como excipientes de APIs con el fin de resguardarlos, mejorar su biodisponibilidad y controlar su perfil de liberación [20]. Sin embargo, la incorporación de fármacos a los polímeros implica pasos que requieren mucho tiempo. Un método alternativo más simple y ecológico lo proporcionan los llamados sistemas de administración poliméricos eutécticos (PES). Por ej., la preparación de elastómeros de poli(octanodiol-co-citrato) con alta carga de lidocaína se prepara disolviendo ácido cítrico en el DES formado por la mezcla equimolar de lidocaína y1,8 octanodiol. Al aumentar la temperatura de la disolución, se inicia la reacción de policondensación que origina el elastómero cargado con lidocaína [21]. Otra aplicación interesante es la funcionalización de biopolímeros, en la que los DES actúan como medio para su disolución. El DES [Ch]Cl:etilenglicol (1:2) se ha usado para producir ADN con nanopartículas de óxido de hierro y grafeno dopado con nitrógeno, material híbrido que se usa en el suministro de fármacos y genes [22].

Nanomateriales ⟹ Los DES se utilizan como medio de reacción para alterar, de manera controlada, la forma y tamaño de diversos nanomateriales (sección 1.3.5) con intereses farmacéuticos. El primer estudio sintetizó nanopartículas de oro utilizando en la mezcla [Ch]Cl:urea (1:2) como medio de reacción [23]. Otros estudios han usado DES para preparar nanomateriales de: fosfato de calcio [24], magnéticos de óxido de hierro [25], azul de Prusia [26], plata [27] y carbono [28]. También se han estudiado los DES como agentes funcionalizadores de

nanotubos de carbono [28] y grafeno [29] que se consideran prometedores nanoportadores de fármacos. La modificación de su superficie con DES basados en [Ch]Cl ha permitido mejorar su biocompatibilidad y su carga farmacológica [30].

7.1.2. Eutécticos como disolventes de APIs

Estos sistemas han sido ampliamente estudiados como disolventes alternativos para mejorar la solubilidad de fármacos antiinflamatorios [31], antipiréticos [32], analgésicos [33] y antifúngicos [31], así como para la solubilización de nutracéuticos [34]. A continuación, se exponen algunos ejemplos. La solubilidad del ibuprofeno en el DES [Ch]Cl:ácido levulínico es 5400 veces mayor que la acuosa [32]. El itraconazol, piroxicam, lidocaína y posaconazol son 6700, 430, 28 y 6400 veces más solubles en el eutéctico [Ch]Cl:ácido glicólico (1:2) que en agua, y si se añade ácido oxálico a la mezcla, la solubilidad del itraconazol es de 53600 veces la acuosa [31]. Se ha observado una alta eficiencia de la mezcla bicarbonato de colina:ácido geránico (1:2), llamada CAGE, en la solubilización y transporte de insulina. Se trata de una alternativa muy atractiva para el tratamiento de la glucemia a largo plazo, ya que evitaría la administración de este fármaco mediante inyección [35]. Uno de los pocos estudios que evalúa la mezcla de API disuelto en DES como formulación farmacológica es el llevado a cabo por Sut et al. [36] analizando la mezcla de berberina (alcaloide vegetal con efectos antiinflamatorio, antidiabético, antihipertensivo, y antihipercolesterolemia) con el DES prolina:ácido málico:ácido láctico:agua (1:0,2:0,3:0,5). Los autores observaron un aumento significativo de la concentración plasmática máxima (biodisponibilidad) en ratones. La mayoría de las publicaciones se refieren a DES hidrofílicos, aunque empiezan a evaluarse los hidrofóbicos. De hecho, se ha estudiado la solubilidad de fluconazol y mometasona (fármacos antifúngicos y antialérgicos) en el sistema L-mentol:ácido decanoico, uno de los caracterizados en esta Tesis. Se demostró una mejora de la solubilización en la mezcla que fue evaluada como potencial crema tópica, obteniendo resultados prometedores al no causar edemas en la piel de ratones albinos [37].

Otro aspecto a tener en cuenta en la formulación final de un fármaco es la estabilidad del API, que puede verse influenciada por diferentes factores, tanto estructurales como externos (luz, temperatura, pH, oxidación o enzimas). Se ha observado que la presencia de mezclas eutécticas ralentiza su descomposición. APIs con grupos ésteres no son estables en disolución acuosa al sufrir hidrólisis tras un almacenamiento prolongado. En el caso de la aspirina, esa reacción es 8,2 veces más lenta en el DES [Ch]Cl:1,2-propanodiol que en agua [32]. También hay estudios que recogen la capacidad protectora de los DES frente a la descomposición térmica y lumínica. La mezcla equimolar de [Ch]Cl:fructosa aumentó la estabilidad a corto y largo plazo de la proteína *Human interferon-α2* (IFN-α2), utilizada en el tratamiento de la hepatitis B y C y la leucemia

[39]. Este efecto es especialmente importante, ya que la mayoría de los productos biológicos requieren un sistema de cadena de frío para mantener su actividad terapéutica durante los procesos de envío, almacenamiento y manipulación, lo que genera un aumento de los costes.

7.1.3. Eutécticos con actividad terapéutica

DES ⟹ La capacidad de los propios DES como potenciales candidatos para actuar como agentes activos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y anticancerígenos ha sido estudiada recientemente [15]. Aunque estas investigaciones se encuentran en fases iniciales, cabe destacar algunos resultados positivos. Se ha evaluado la actividad antibacteriana de diferentes DES basados en [Ch]Cl o betaína [15,40]. Los que contenían aminas, alcoholes y azúcares no fueron efectivos ya que sus componentes fueron utilizados como fuentes de nutrientes de nitrógeno o carbono. Sin embargo, aquellos con ácidos orgánicos condujeron a la inhibición del crecimiento bacteriano. Este efecto se atribuye a su acidez, aunque la presencia de grupos hidroxilo en los eutécticos puede amplificar esta actividad antibacteriana desnaturalizando la membrana celular bacteriana y llevando a la muerte celular [16]. La actividad antibacteriana del DES CAGE ha sido estudiada frente a treinta y siete cepas diferentes siendo el resultado más prometedor el encontrado para la *Mycobacterium tuberculosis* (TB), patógeno que actúa sobre los pulmones y es resistente a múltiples fármacos [41]. En ese mismo trabajo, ese DES demostró poseer actividad antiviral frente a los virus del herpes HSV-1 y HSV-2. Ambos virus se neutralizaron por completo al infectar las células con <1,0 % de CAGE. También se ha analizado la actividad antifúngica de DES basados en [Ch]Cl observando un efecto sinérgico positivo; la mezcla tenía mayor actividad que los componentes del eutéctico por separado [15]. En relación con el potencial antitumoral de los DES, se han explorado in vitro DES basados en [Ch]Cl en varias líneas de células tumorales humanas: cáncer de próstata (PC3), el melanoma maligno (A375), el adenocarcinoma de colon (HT29) y cáncer de mama (MCF-7) [42]. Todos presentaron, a diferentes dosis, la capacidad de provocar la muerte celular y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta capacidad parece estar relacionada con la viscosidad del DES y con un aumento en la porosidad de la membrana. El DES interacciona fuertemente con la superficie celular, acumulándose y/o agregándose, lo que conduce a la muerte celular al impedir su crecimiento [43]. Una mejor comprensión del mecanismo de toxicidad de los DES frente a las células cancerosas puede generar nuevas líneas de investigación con el fin de diseñar nuevos DES con propiedades anticancerígenas selectivas y dirigidas.

Hay que destacar que antes de implementar los DES en aplicaciones terapéuticas, es indispensable una investigación complementaria de los perfiles toxicológicos de los componentes individuales y del propio DES para garantizar que no haya ningún impacto no deseado sobre la

salud. La toxicidad de los DES frente a microorganismos puede ser muy útil en aplicaciones farmacéuticas, pero es necesario asegurarse de que los DES no presenten toxicidad frente a especies no patógenas ni de que puedan instigar a la aparición de cepas resistentes.

THEDES ⟹ La mayoría de APIs cuentan con grupos HBA y HBD en sus estructuras que permiten el desarrollo de mezclas eutécticas compuestas por ellos [44]. En función de las propiedades fisicoquímicas deseadas y de la aplicación buscada, se utilizarán unos compuestos u otros en la mezcla final. Así, se pueden incluir en la mezcla determinados metabolitos o potenciadores de permeación [45]. Una de las principales ventajas de los THEDES, es que la estructura química del API no se ve afectada al pasar al formar parte de la mezcla, permitiendo que sus propiedades farmacológicas sean modificadas sin cambios estructurales. Además, son termodinámicamente estables no cristalizando siempre y cuando su temperatura de fusión sea inferior a la temperatura del cuerpo humano. Existen estudios que muestran que estas mezclas superan los inconvenientes y limitaciones de los fármacos sólidos al mejorar su solubilidad en medios acuosos, su permeabilidad y actividad terapéutica, y aumentar su estabilidad y biodisponibilidad [46]. Estas mezclas, además, suelen promover la liberación controlada de los APIs para lograr un mayor efecto terapéutico [46]. El primer THEDES reportado data de hace más de un siglo. En 1889, Jules-Aristide Bonain descubrió que el fenol, el clorhidrato de cocaína y el mentol en proporciones equivalentes formaban un líquido a temperatura ambiente que podía ser utilizado como anestesia tópica [48]. En 1961, se mejoró la solubilidad y absorción del sulfatiazol al utilizar la mezcla eutéctica compuesta por sulfatiazol y urea [49] y en 1984, se estudió la mezcla equimolar lidocaína:prilocaína [50]. Esta última se formuló como una emulsión de aceite en agua denominada crema EMLA® (Mezcla eutéctica de anestésicos locales) que fue aprobada por la FDA *(U.S. Food and Drug Administration)* para anestesia local en 1992. Su eficacia analgésica es mayor que la de sus componentes por separado y se puede aumentar todavía más generando THEDES multicomponentes añadiendo potenciadores de permeación como timol y mentol. La estrategia de generar mezclas de este tipo combinando APIs con potenciadores está siendo muy estudiada con fármacos. El mentol se ha combinado con coenzima Q10 (CoQ10) [51] , paeonol [52], ibuprofeno [53] y aspirina [54] dando siempre como resultado mezclas líquidas a la temperatura corporal generando mezclas líquidas a la temperatura corporal. También se se ha encontrado que los THEDES mejoraban la permeabilidad transdérmica de propranolol, testosterona, ibuprofeno, itraconazol y lidocaína [14]. Hay que tener en cuenta que, la alta concentración de fármaco de estas mezclas actúa como fuerza impulsora para la difusión de sus moléculas en la piel. Por ej., la mezcla testosterona:mentol (4:1) tiene una capacidad de penetración del API a través de la piel de los ratones 8 veces mayor que en disolución acuosa [55]. La mayoría de las mezclas reportadas hasta la fecha se preparaon utilizando el API como HBD, ya que la mayoría de ellos presentan grupos amina, ácido carboxílico y alcohol [44].

7.1.4. Eutécticos como extractantes de APIs en aguas residuales

Según la Organización Mundial de las Naciones Unidas Water Development Report (2018) [56], el uso del agua se ha multiplicado por seis en los últimos 100 años y se espera que alcance los 6.000 km^3/año para 2050. Este hecho y los nuevos estándares de calidad, obliga a desarrollar nuevas tecnológicas para el tratamiento y reutilización de aguas residuales. Además de las aguas residuales generadas en la industria farmacéutica, se estima que el 30-90 % de los fármacos administrados por vía oral es excretado. Como resultado, muchos de los medicamentos genéricos de uso frecuente, como antibióticos, analgésicos, antihistamínicos, etc, han sido detectados en multitud de muestras ambientales, como aguas residuales, aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable [57]. En algunos países, se ha llegado a detectar hasta 200 fármacos diferentes en los efluentes [58]. Debido a su escasa concentración (varían desde unas pocas partes por trillón hasta niveles de partes por mil millones) [59], se considera improbable que los productos farmacéuticos tengan un efecto perjudicial sobre el medio ambiente y la salud, no obstante, no debe subestimarse su efecto ya que al no degradarse del todo se describen como contaminantes "pseudopersistentes" [60]. La exposición involuntaria a estas sustancias contribuye activamente a aumentar la resistencia a antimicrobianos (RAM) que se estima que causa actualmente 700.000 muertes por año, y si no se toman medidas, podría aumentar hasta 10 millones para 2050 [61]. Este problema ha sido calificado por la OMS como un problema emergente que requiere un control urgente [62].

La eliminación de este tipo de compuestos no está resuelta. En las plantas de tratamiento, el agua cruda se procesa en tres etapas: (i) clarificación (coagulación, floculación y filtración de arena), (ii) refinación (como adsorción en carbón activado, filtración por membrana y procesos de oxidación), y (iii) desinfección (ozonización/cloración/ultravioleta). El primer paso da como resultado la eliminación de sólidos y materia orgánica, pero tiene poco efecto sobre el contenido de microcontaminantes [63]. La eficiencia de los pasos restantes depende de muchos factores, incluidas las propiedades fisicoquímicas de los contaminantes, su posible interacción con otros componentes (químicos o biológicos) en las aguas residuales y las propiedades (por ejemplo, composición y tamaño) del sistema de retención [64]. El tratamiento biológico tanto con cultivos como con fangos activados tiene una eficacia muy variable que depende de la capacidad de inducción enzimática de las bacterias, así como de las condiciones de operación y de las propiedades fisicoquímicas de los contaminantes. Por ejemplo, compuestos como la tetraciclina y la carbamazepina son muy resistentes a la biodegradación y se han detectado aumentos en su concentración después del tratamiento [65]. Finalmente, los procesos químicos como la ozonización, la oxidación, los rayos UV o el tratamiento con radiación ionizante han mostrado efectividad, pero tienen inconvenientes relacionados con la duración del proceso y su coste, así

como con la toxicidad de los subproductos obtenidos [65]. Por lo tanto, ningún proceso existente muestra una clara ventaja sobre los demás y se deben combinar varios métodos y desarrollar nuevas técnicas, que deben ser rentables y ecológicas.

Desde que en 2015 [66], se publicara por primera vez la aplicación directa de disolventes eutécticos hidrofóbicos (HES) en la eliminación de contaminantes del agua mediante microextracción líquido-líquido, ha aumentado considerablemente el número de artículos abordando este tema [67-70]. La extracción líquido-líquido (LLE) es una técnica de separación que utiliza un disolvente para separar un soluto de una fase líquida sin una reacción química. Por lo general, el soluto se transfiere del agua a una fase orgánica. Las ventajas que ofrece LLE sobre otras técnicas son bajo consumo de energía, flexibilidad y capacidad de reciclaje [67]. Sin embargo, su principal limitación es el requerimiento de un gran volumen de muestra, utilización de disolventes orgánicos tóxicos y baja selectividad. Algunos ejemplos en los que se han utilizado HES como agentes extractantes se comentan a continuación. En la primera publicación relativa a este tema [68], se describen y utilizan seis HES con ácido decanoico y sales de amonio cuaternarias en la extracción de ácidos orgánicos de medio acuoso. Otros autores han usado mezclas ácidas de mentol, timol, o TOPO para el mismo fin [69,70], para la extracción de alcoholes [71], y de compuestos fenólicos [72-75]. Este último tipo de contaminantes son extremadamente tóxicos y persistentes, y las eficacias alcanzadas por los autores fueron superiores al 85% [72]. En relación concreta a productos con actividad biológica, Tang et al. [76] extrajeron levofloxacino y ciprofloxacina con HES formados por sales de amonio cuaternario y ácidos o alcoholes. El formado por cloruro de trioctilamonio y 1-octanol mostró un rango de eficiencia de extracción de 80-90%, superior al obtenido con disolventes convencionales. Otros ejemplos incluyen HES basados en terpenos en la extracción de carbamazepina [77], varios pesticidas [78] y plaguicidas [79], y solutos de valor añadido (metales, cafeína, triptófano, ácido isoftálico y vainillina) [80, 81].

Esta aplicación es muy reciente, por lo que es necesario un mayor número de estudios. En ellos, se deberían incluir corrientes acuosas reales y seguir investigando en los procesos de regeneración y reutilización de estos disolventes para evaluar su aplicación real en el sector industrial.

7.2. Compuestos y propiedades

En esta sección se incluye un breve resumen de las principales características químicas y terapéuticas de los APIs estudiados en este capítulo.

7.2.1. Quercetina

La quercetina (Q) es un flavonoide abundante en alcaparras, bayas, cebollas, tomate y lechuga [82]. Es un polvo de color amarillo cuya estructura (Figura 7.1) deriva de la de la flavona (dos anillos bencénicos conectados por un anillo heterocíclico que contiene un átomo de oxígeno), con cinco grupos hidroxilo adicionales.

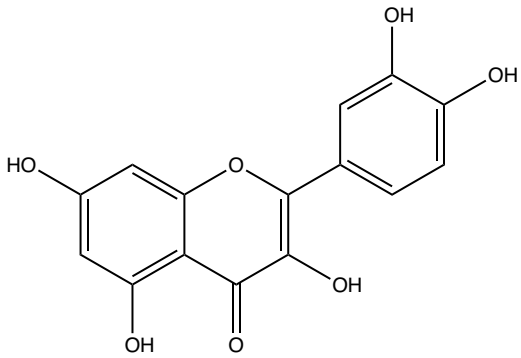


Figura 7.1. Estructura química de la quercetina (2-(3,4-Dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona).

La Q posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales, antiobesidad y antidepresivas además de ser beneficiosa en enfermedades como la diabetes, el asma, la hipertensión y trastornos cardiovasculares. También se ha observado capacidad anticancerígena al inhibir la proliferación de diferentes tipos de células cancerosas (cáncer colorrectal, próstata, hígado, páncreas y pulmón), debido a su fuerte capacidad antioxidante [83,84]. Sin embargo, presenta una baja solubilidad acuosa y una mala absorción oral incluso cuando se ingiere en grandes cantidades, perteneciendo a la clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) [85]. Además, su estabilidad química está muy influenciada por la concentración de oxígeno, el pH, la temperatura, la concentración de otros antioxidantes, así como la presencia de iones metálicos. Esto unido a una permeabilidad deficiente, inestabilidad en el medio fisiológico (estómago e intestino), una vida media biológica corta y un primer y largo metabolismo en el hígado que se produce antes de llegar a la circulación sistémica da como resultado una biodisponibilidad oral deficiente que limita su aplicación farmacéutica [86]. Para mejorarla, se han estudiado formulaciones basadas en dispersiones sólidas, liposomas, comprimidos, nanopartículas, hidrogeles, etc [85].

7.2.2. Nitrofurantoina

La nitrofurantoina (NF) pertenece a la familia de los nitrofuranos y puede encontrarse en forma de cristales o polvo de color amarillo. El componente principal de su estructura (Figura

7.2) es un anillo aromático furano directamente unido a un grupo nitro (-NO_2). Además, posee dos grupos carbonílicos y un grupo -NH.

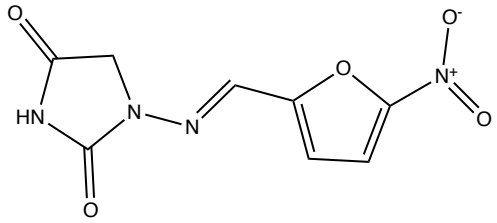


Figura 7.2. Estructura química de la nitrofurantoina ((E)-1-[(5-nitro-furan-2-il)metilidenamino]imidazolidin-2,4-diona).

La NF es un antibiótico oral ampliamente utilizado para tratar infecciones del tracto urinario (UTI). Puede ser utilizado a corto plazo para tratar infecciones agudas o a largo plazo para uso profiláctico contra infecciones recurrentes, siendo efectivo frente a organismos grampositivos y gramnegativos. Actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN bacteriano, así como la producción de las proteínas de la pared celular. Dentro del sistema de clasificación biofarmacéutico, pertenece a la clase II con baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad [87]. Para mejorar su efecto terapéutico se ha propuesto su administración en forma de dispersiones sólidas o cocristales [87,88].

7.2.3. Tetraciclina

La estructura de la tetraciclina (TC) es un esqueleto inflexible de cuatro anillos, que contiene grupos alquilo, carbonilo, hidroxilo y amina en la parte inferior y superior de la molécula (Figura 7.3). Las modificaciones químicas en las regiones superior e inferior de su estructura tienen influencia en la bioactividad, la fuerza, la selectividad al objetivo biológico y la acción antibacteriana conduciendo a diferentes tipos de tetraciclinas.

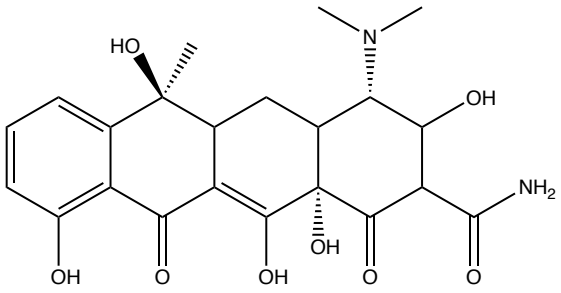


Figura 7.3. Estructura química de la tetraciclina (4S,6S,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxonaftaceno-2-carboxamida).

La TC se sintetizó por primera vez (Benjamin Minge Duggar, en 1940) [89,90] como un derivado de la clortetraciclina, producto de fermentación de una bacteria del suelo llamada llamada *Streptomyces aureofacians*. A partir de ella, se han desarrollado otras que son clasificadas en función de su tipo de síntesis, perteneciendo la TC a la primera generación, al obtenerse por biosíntesis. Hoy día, todavía se siguen desarrollando nuevos derivados [91]. Se trata de un antibiótico de amplio espectro para uso humano y veterinario capaz de inhibir la síntesis de proteínas en bacterias, procariotas y eucariotas, al interactuar con diferentes dianas y receptores celulares [92]. Es uno de los antibióticos más baratos, por lo que se usa ampliamente en países en desarrollo con presupuestos limitados de atención médica. Además, también tiene acción terapéutica como antiinflamatorio, antiviral, anticancerígeno, y en neurología frente a enfermedades neurodegenerativas [90]. A diferencia de los APIs anteriormente mencionados, la tetraciclina tiene una solubilidad en agua razonable y una baja permeabilidad, por lo que pertenece a la clase III del sistema BCS.

7.3. Resultados

7.3.1. Estudio de solubilidad

La solubilidad de un compuesto i, W_i, se define como la masa máxima de i que puede disolverse en una cantidad dada de disolvente a una temperatura y presión específicas. Es una propiedad que depende fuertemente de las interacciones específicas soluto-disolvente presentes en la mezcla. A pesar del número de trabajos científicos que han publicado solubilidades de APIs en sistemas eutécticos, el estudio de las interacciones soluto-disolvente así como de los mecanismos de disolución responsables del aumento de su solubilidad respecto a la existente en medios acuosos, no han sido completamente elucidados. La teoría más aceptada es que los grupos responsables de la formación de puentes de hidrógeno en las mezclas eutécticas facilitan la interacción con el fármaco y el establecimiento de nuevos enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones dipolo-dipolo, e interacciones hidrofóbicas, mejorando la solubilidad del fármaco [46]. No obstante, existen diferentes parámetros que también juegan un importante papel tales como ausencia de agregación y aglomeración entre las partículas del API, distribución uniforme del mismo en la mezcla, y buena solvatación por parte de las moléculas del disolvente. Esto último está relacionado con las interacciones en el seno del disolvente de forma que las mezclas con interacciones débiles y menores energías de red tendrán más capacidad de formar nuevas interacciones soluto-disolvente [93]. Por todo ello, en esta sección se presentan y discuten los resultados obtenidos de solubilidad de los tres APIs descritos en la sección 7.2 tanto en agua como en las mezclas eutécticas hidrofóbicas caracterizadas en esta Tesis cuya temperatura de fusión es inferior a 298,15 K. El objetivo será identificar tendencias y comportamientos que

ayuden en un futuro a desarrollar nuevas formulaciones farmacológicas líquidas altamente concentradas.

Los valores de solubilidad determinados según el procedimiento descrito en la sección 3.4.1 se encuentran recogidos en la Tabla 7.1. También se han incluido los valores bibliográficos de solubilidad acuosa de cada API donde se puede observar que nuestros datos están dentro del rango de valores publicados. A partir de estos resultados, Q y NF pueden ser consideradas sustancias insolubles en agua, mientas que TC es ligeramente soluble en agua [94]. Usando esa misma clasificación, Q y NF pasarían a ser ligeramente solubles y TC totalmente soluble al utilizar como disolventes las mezclas eutécticas. La Figura 7.4 muestra los resultados gráficos en formato logarítmico, con el fin de favorecer la visualización y comparación de los resultados.

Tabla 7.1. Solubilidad ($W_i = g_i/g_{disolvente}$) de quercetina (Q), nitrofurantoina (NF) y tetraciclina (TC) en agua y en las mezclas eutécticas a T=298,15 K.

Disolvente	W_{Q}	W_{NF}	W_{TC}
Agua	$(2{,}3\pm0{,}2)\cdot10^{-7}$	$(8{,}1\pm0{,}4)\cdot10^{-5}$	$(7{,}6\pm0{,}6)\cdot10^{-4}$
	$1{,}61\cdot10^{-7\,a}$	$7{,}94\cdot10^{-5\,b}$	$4{,}40\cdot10^{-4\,c}$
	$4{,}3\cdot10^{-7\,d}$		$1\cdot10^{-4\,e}$
TO11	$(1{,}81\pm0{,}06)\cdot10^{-4}$	$(4{,}39\pm0{,}05)\cdot10^{-4}$	0,155±0,009
TO12	$(1{,}89\pm0{,}07)\cdot10^{-4}$	$(2{,}40\pm0{,}04)\cdot10^{-4}$	0,094±0,007
TD11	$(1{,}72\pm0{,}03)\cdot10^{-4}$	$(3{,}66\pm0{,}06)\cdot10^{-4}$	0,074±0,004
TD12	$(1{,}38\pm0{,}02)\cdot10^{-4}$	$(1{,}67\pm0{,}03)\cdot10^{-4}$	0,100±0,003
MO21	$(4{,}55\pm0{,}17)\cdot10^{-3}$	$(3{,}84\pm0{,}12)\cdot10^{-5}$	0,039±0,001
MO11	$(2{,}93\pm0{,}11)\cdot10^{-3}$	$(4{,}14\pm0{,}17)\cdot10^{-5}$	0,053±0,003
MO12	$(1{,}83\pm0{,}09)\cdot10^{-3}$	$(6{,}16\pm0{,}23)\cdot10^{-5}$	0,113±0,008
MD21	$(2{,}51\pm0{,}09)\cdot10^{-3}$	$(4{,}86\pm0{,}38)\cdot10^{-5}$	0,033±0,003
MD11	$(3{,}74\pm0{,}23)\cdot10^{-3}$	$(3{,}33\pm0{,}22)\cdot10^{-5}$	0,066±0,007
MD12	$(2{,}35\pm0{,}03)\cdot10^{-3}$	$(5{,}34\pm0{,}06)\cdot10^{-5}$	0,061±0,004
TM21	$(0{,}66\pm0{,}08)\cdot10^{-3}$	$(9{,}91\pm0{,}02)\cdot10^{-4}$	0,057±0,003
TM11	$(1{,}17\pm0{,}06)\cdot10^{-3}$	$(5{,}24\pm0{,}02)\cdot10^{-4}$	0,048±0,006
TM12	$(2{,}50\pm0{,}17)\cdot10^{-3}$	$(1{,}63\pm0{,}01)\cdot10^{-4}$	0,022±0,005

[a] T=289,15 K, Ref. [95]; [b] T=298,1 K, Ref. [96]; [c] T=298,15 K, Ref. [97]; [d] T=298,15 K, Ref. [98]; [e] T=298,15 Ref. [99]

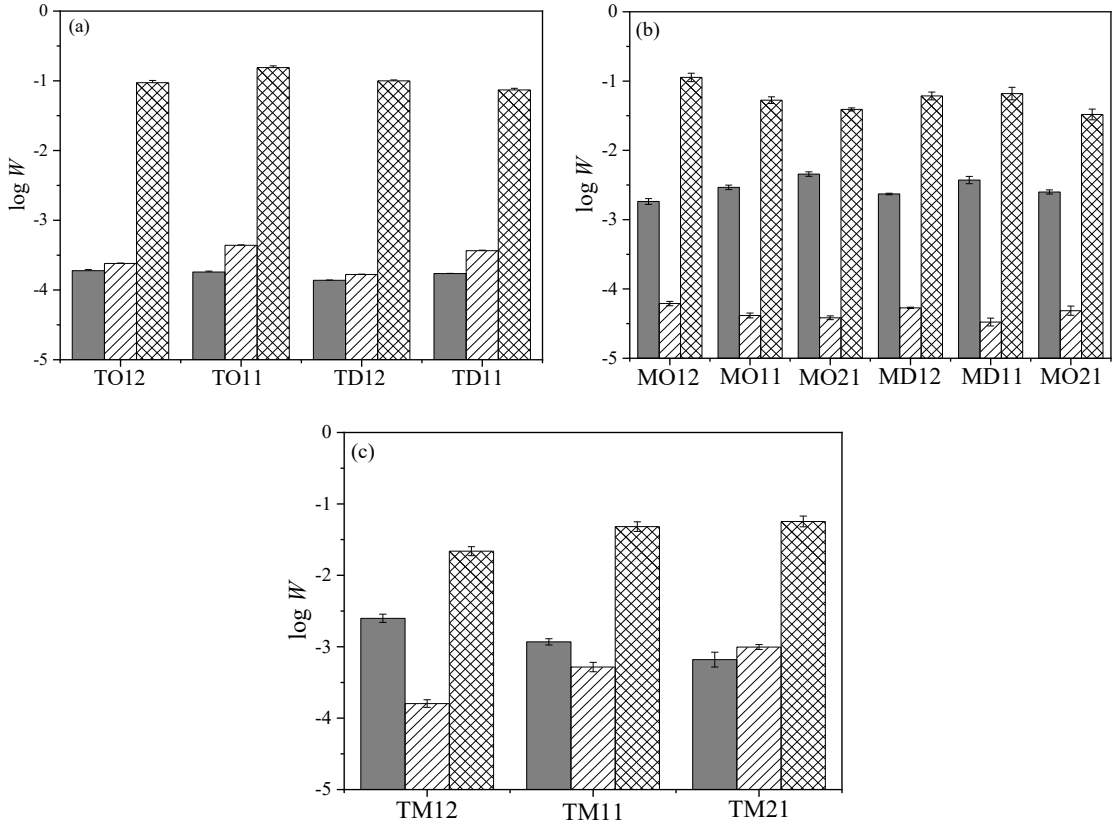


Figura 7.4. Solubilidad de los APIs a T =29815K en los diferentes disolventes: (a), mezclas ácidas basadas en timol; (b), mezclas ácidas basadas en L-mentol; (c), mezclas timol:L-mentol . (▭), Q; (▨), NF; and (▩), TC.

Los métodos computacionales han demostrado ser de gran utilidad a la hora de abordar los mecanismos de solubilización de APIs en DES. Por ejemplo, Gutiérrez et al [100], utilizaron métodos basados en dinámica molecular y DFT para investigar el proceso de solubilización de lidocaína en las mezclas de ácido láctico con cloruro de colina o β-alanina, y en las de arginina con los ácidos oxálico o tartático o glutámico [101]. En todos los casos concluyeron que el fármaco interaccionaba con los componentes del DES a través de enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals. Con el fin de profundizar en las interacciones predominantes en cada uno de los sistemas estudiados en esta Tesis, se ha calculado el índice de interacción no covalente (NCI) de los APIs en las mezclas que han presentado una mayor solubilidad siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.5. A continuación, se realizará la discusión individualizada para cada API.

7.3.1.1. QUERCETINA

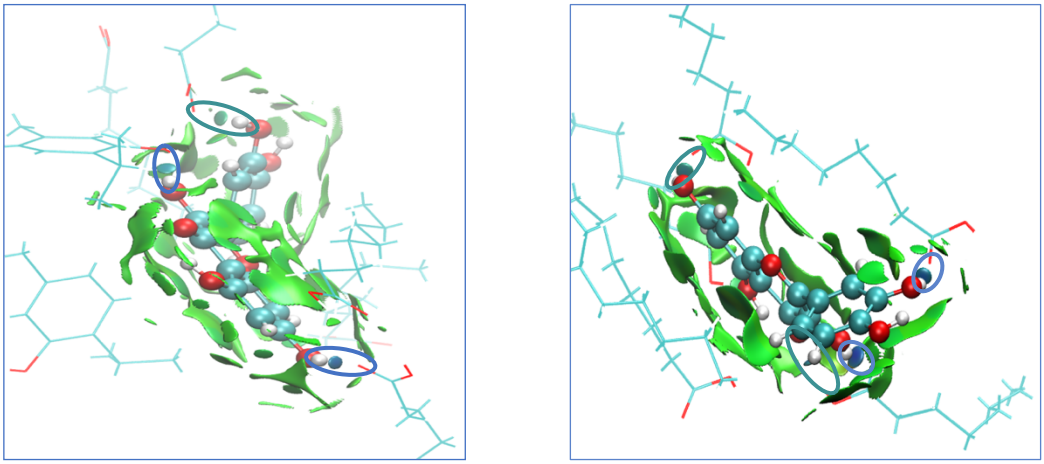
La quercetina (Q) es un principio activo con una solubilidad en fase acuosa extremadamente baja y que aumenta mucho con el uso de las mezclas eutécticas estudiadas. Así,

W_Q es entre 600 y 800 veces mayor en las mezclas ácidas con timol no existiendo una clara tendencia con respecto a la composición, no obstante, parece que las mezclas con ácido octanoico favorecen ligeramente la solubilidad de este API con respecto al ácido decanoico. En estos sistemas la mayor solubilidad la presenta la mezcla TO12. El aumento es mucho más acusado (8000 – 20000 veces) cuando el disolvente es una de las mezclas ácidas con L-mentol. En general, para estos sistemas W_Q aumenta al aumentar x_M y es algo mayor para las mezclas con ácido decanoico. En este caso la mezcla que presenta una solubilidad más elevada es la mezcla MO21. Por último, el sistema binario de terpenos, TM, presenta un aumento (3000 – 11000 veces) intermedio entre los dos tipos de mezclas anteriores. De nuevo, mayor concentración de L-mentol supone un incremento de la solubilidad de la quercetina. Teniendo en cuenta este primer análisis, parece que el L-mentol favorece la solubilidad de este fármaco. La mezcla TM21 presenta el valor más bajo de todas las mezclas que contienen L-mentol, sin embargo, presenta el valor más alto para cualquiera de las mezclas que contiene timol. Podemos deducir también, por tanto, que el timol no favorece la solubilización de quercetina.

En la bibliografía se han encontrado varios estudios [98, 102, 103] de solubilidad de este fármaco en mezclas eutécticas. Todas fueron DES de carácter hidrofílico conteniendo agua en su estructura. Dichos DES fueron las mezclas xilitol:cloruro de colina:agua (1:2:3), ácido cítrico:cloruro de colina:agua (1:1:6), glucosa:cloruro de colina:agua (1:3:3), y glucosa:ácido cítrico:agua (1:1:6,5). Los valores de W_Q estuvieron dentro del intervalo $1{,}05 \cdot 10^{-4}$ a 0,608 g_Q/g_{Dis}. El aumento de solubilidad fue explicado por la interacción de la red de puentes de hidrógeno del DES con la quercetina. Además, se observó que un aumento en la cantidad de agua inducía una disminución de la solubilidad, lo que es consistente con el hecho de que la presencia de agua debilita la red de puentes de hidrógeno [104].

A continuación, se van a analizar las interacciones API-disolvente calculando el índice de interacción no covalente (NCI) de las moléculas de quercetina en las mezclas que han presentado una mayor solubilidad. Se debe tener en cuenta que la molécula de quercetina cuenta con 5 sitios donores y 7 aceptores para poder formar puentes de hidrógeno. Las Figuras 7.5, 7.6 y 7.7 recogen dos *frames* distintos y aleatorios del estudio de Q en las mezclas TO12, MO21 y TM12, respectivamente.

(a)



(b)

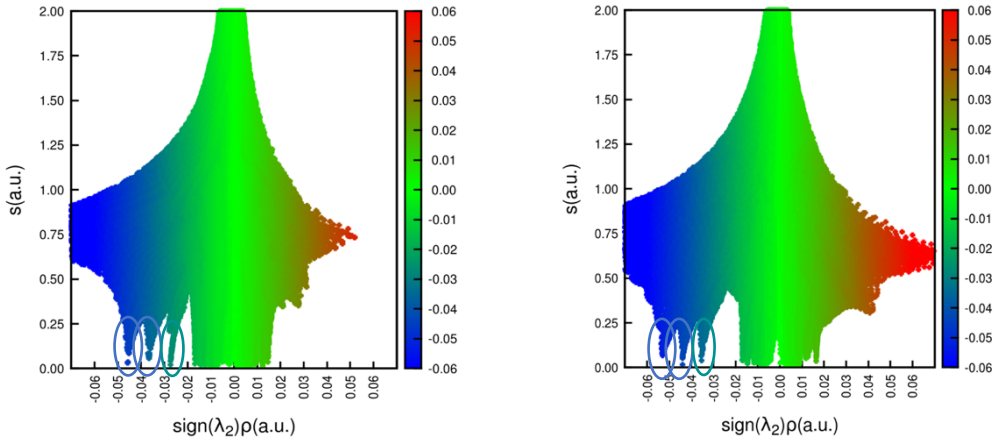
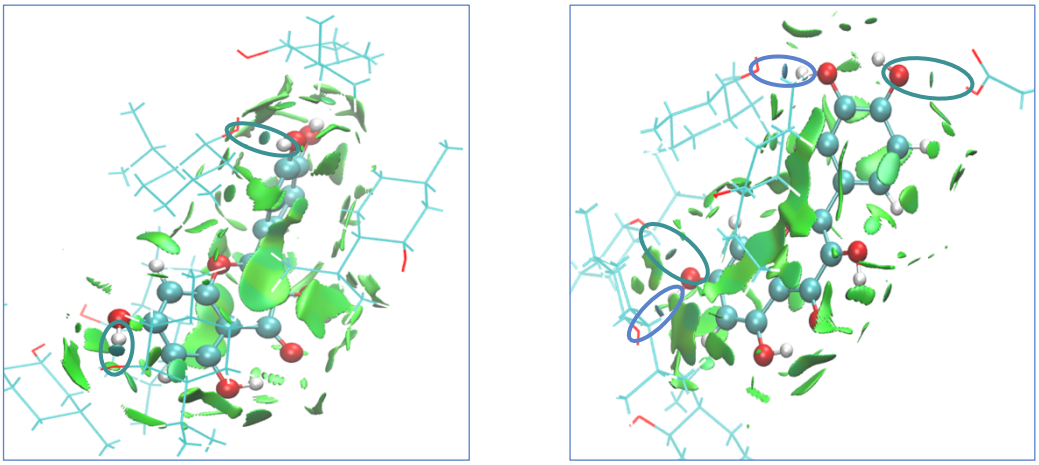


Figura 7.5. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de Q en TO12.

(a)



(b)

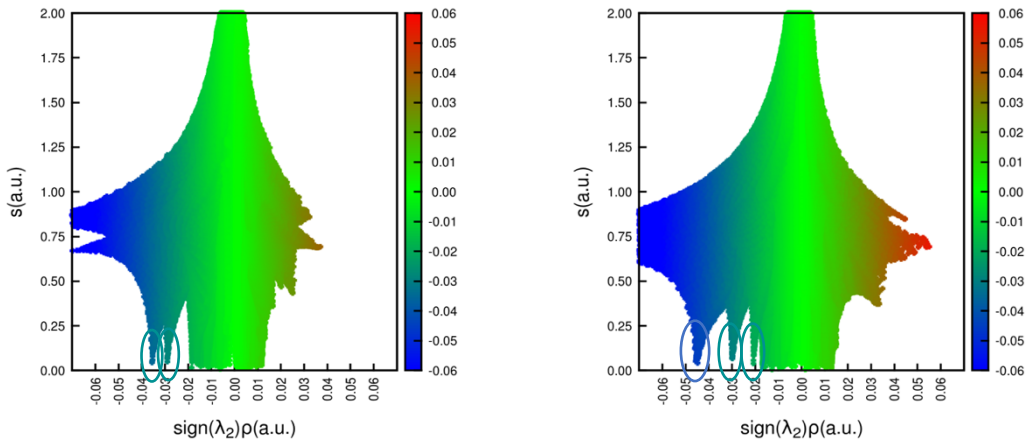
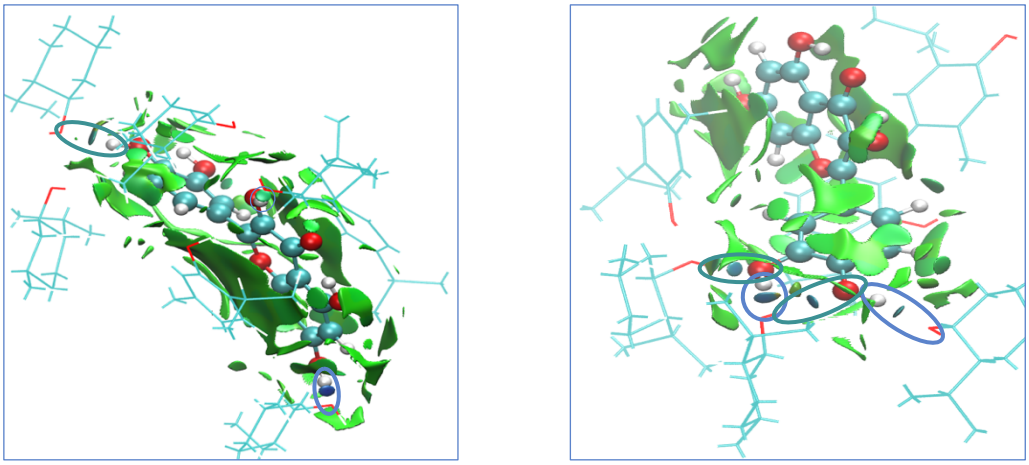


Figura 7.6. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de Q en MO21.

(a)



(b)

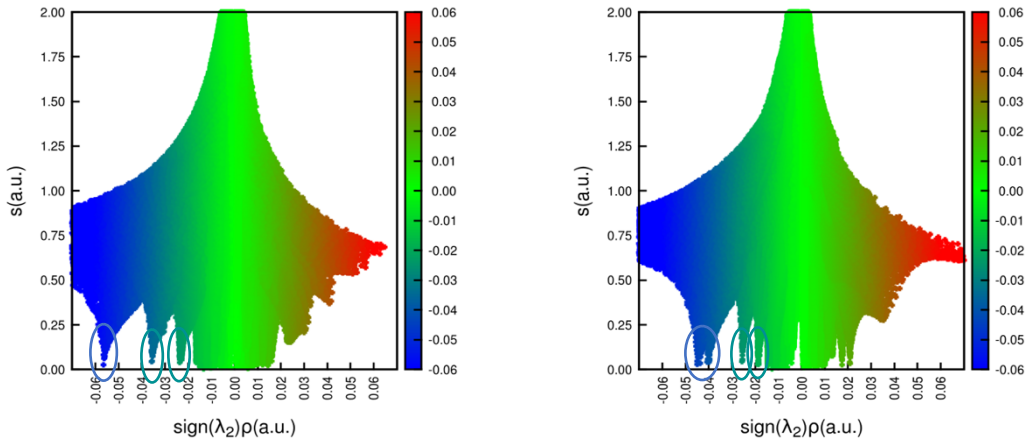


Figura 7.7. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de Q en TM12.

En la mezcla TO12 (Figura 7.5), se puede apreciar como en todas las interacciones de tipo puente de hidrógeno identificadas salvo en una, la quercetina actúa como HBD. Teniendo en cuenta los componentes de la mezcla, y lo desarrollado en la sección 7.2, es lógico que el ácido octanoico actúe en todos estos enlaces (salvo en uno) como HBA. Hay que recordar la buena capacidad de este compuesto para actuar como HBA, todo lo contrario, a lo observado para el timol. Por otro lado, se aprecian interacciones CH$-\pi$ entre los anillos aromáticos de la quercetina y las cadenas alifáticas de los ácidos y en menor medida interacciones $\pi - \pi$ con las moléculas de timol.

En la Figura 7.6, mezcla MO21, se puede observar que el fármaco actúa mayoritariamente como donor de puentes de hidrógeno, siendo partícipe en todos ellos (salvo en uno) el L-mentol. La solubilidad es casi 25 veces mayor que en la mezcla anterior. En este caso, tanto el L-mentol como los ácidos son buenos HBA lo que parece favorecer la solubilización de Q. También se aprecian interacciones CH$-\pi$ entre los grupos isopropilo y el ciclo del L-mentol y los anillos aromáticos de Q. Este buen carácter aceptor del L-mentol ha sido evidenciado anteriormente. Olivella et al. [105] publicaron la capacidad de este terpeno para mejorar (hasta 17 veces) la permeación de quercetina. Además, Aroso et al. [54] evidenciaron que cambiar el aceptor de enlaces de hidrógeno de cloruro de colina a L-mentol mejoraba significativamente la eficiencia de disolución, a pesar de que el primero esté considerado un muy buen HBA.

Para la mezcla TM12, la solubilidad máxima se obtiene de nuevo para la composición rica en L-mentol. Todos los puentes de hidrógeno identificados en la Figura 7.7, se establecen ente moléculas de L-mentol y quercetina, siendo el más fuerte de todos ellos aquel en el que la quercetina actúa como donor y el L-mentol como aceptor. Por su parte, el timol interacciona sobre todo a través de interacciones $\pi - \pi$. Esto explica que las solubilidades de este sistema sean superiores a las de las mezclas ácidas con timol e inferiores a aquellas con L-mentol. Otro factor que puede influir es el hecho de que las interacciones entre los componentes del eutéctico TM son mucho más fuertes. Esto puede dificultar la solvatación del API ya que estas interacciones deben romperse para poder formarse aquellas entre soluto y disolvente.

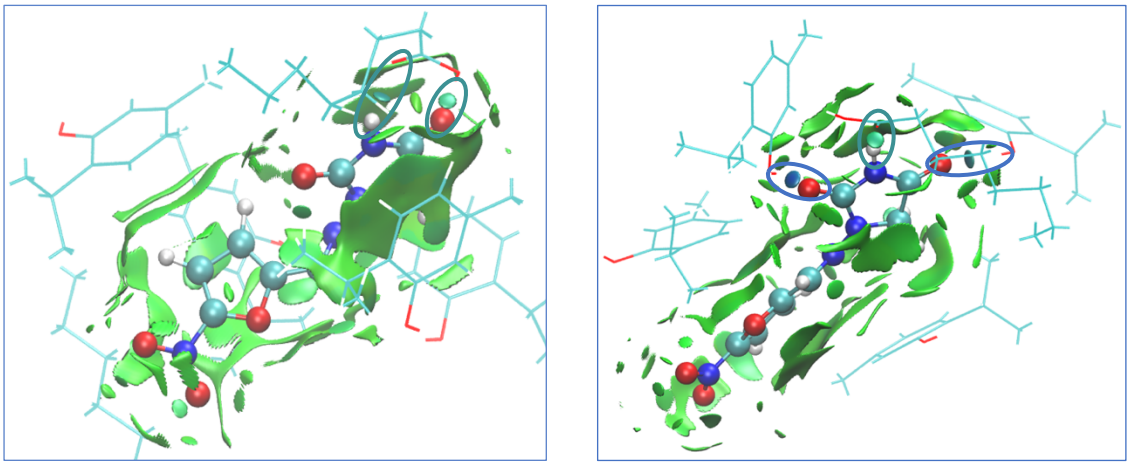
Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos concluir que la quercetina ve favorecida su solubilización en entornos en los que los componentes de la mezcla eutéctica son buenos aceptores de puentes de hidrógeno y en los que, entre ellos, no muestran interacciones fuertes. Además, las interacciones de van der Waals parecen jugar un gran papel, incluso superior al de los puentes de hidrógeno, en la solubilización de este fármaco, tal y como muestran los NCIs.

7.3.1.2. NITROFURANTOINA

La nitrofurantoina (NF) presenta un valor de solubilidad acuosa superior al de la quercetina e inferior al de la tetraciclina. Se ha observado que el uso de estos disolventes apenas mejora su solubilidad siendo en algunos casos inferior. En las mezclas ácidas de timol, W_{NF} es entre 2 y 5 veces superior a la determinada en medio acuoso mientras que en aquellas con L-mentol, los valores son inferiores. En el caso de las primeras, la mezcla que mayor solubilidad presenta es TO11 y se observó tanto para TD como TO que la solubilidad aumentaba con el contenido de timol en la mezcla. En las últimas, la mezcla MO12 es la que presenta el valor más elevado, observándose que la solubilidad disminuye con el contenido de L-mentol. En las mezclas ácidas de timol y L-mentol la solubilidad aumenta ligeramente en las mezclas con ácido octanoico respecto a las que contienen decanoico. Por último, la solubilidad en el sistema compuesto por terpenos es entre 2 y 12 veces mayor. En este sistema, las solubilidades aumentaron con el contenido de timol. La mezcla TM21 presentó el valor más alto de todas las mezclas estudiadas. A diferencia del caso anterior, la W_{NF} se ve ligeramente favorecida en presencia de timol. Tras realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica, solo se encontró un estudio que reportara datos de solubilidad de nitrofurantoina en disolventes eutécticos [106]. De todos los DES que utilizaron, la nitrofurantoina solo se pudo disolver ligeramente en una mezcla de cloruro de colina, ácido acético, prolina y agua. Achacaron esta escasa solubilidad al poco número de grupos aceptores (4, sin contar el grupo nitro), y donores (1) de puentes de hidrógeno que posee este fármaco.

De igual forma que en el caso anterior, se ha calculado el índice de interacción no covalente (NCI) de la nitrofurantoina en las mezclas que han presentado una mayor solubilidad: TO11, MO12 y TM21. Como ya se ha visto, la nitrofurantoína posee muchos más sitios aceptores que donores de puentes de hidrógeno. Esto en principio va a favorecer las interacciones con compuestos que sean buenos HBD.

(a)



(b)

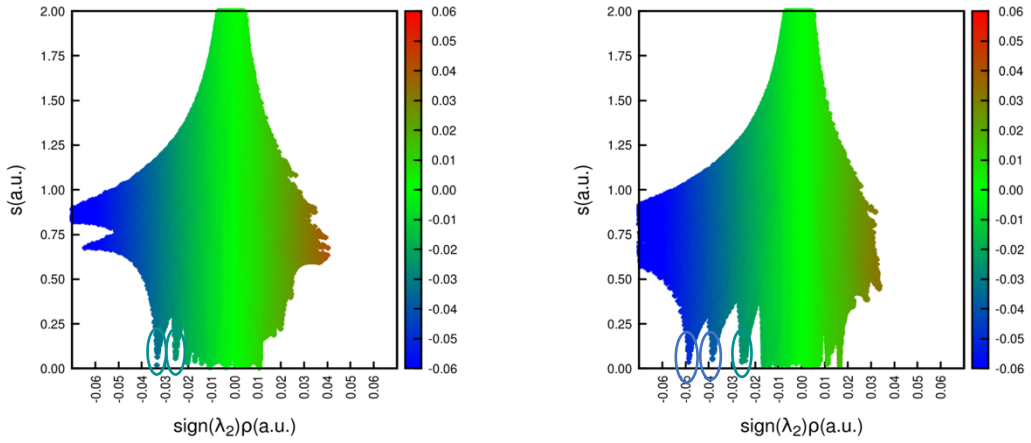
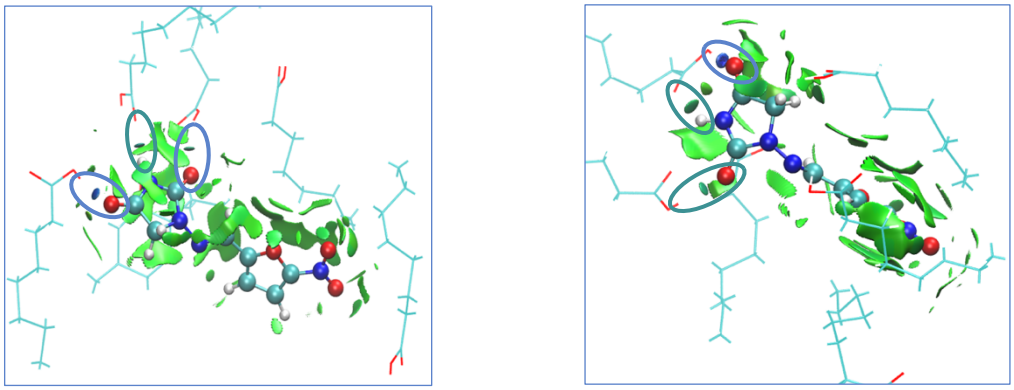


Figura 7.8. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de NF en TO11.

(a)



(b)

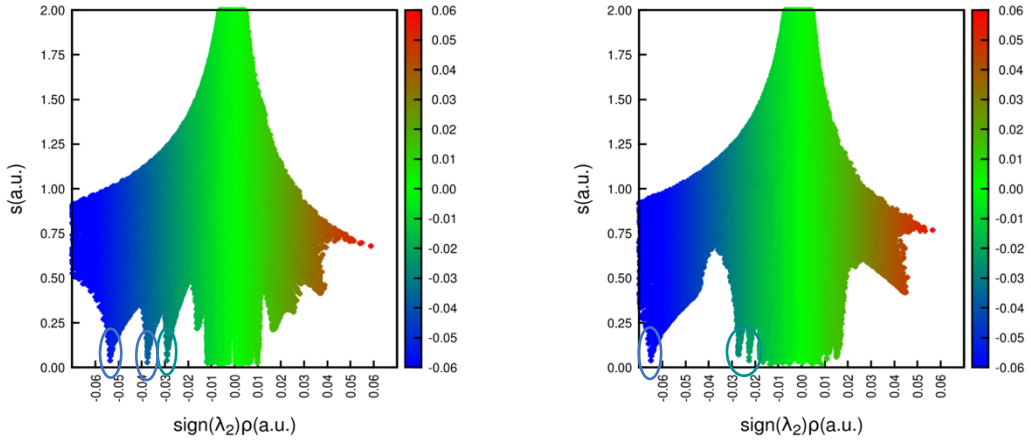
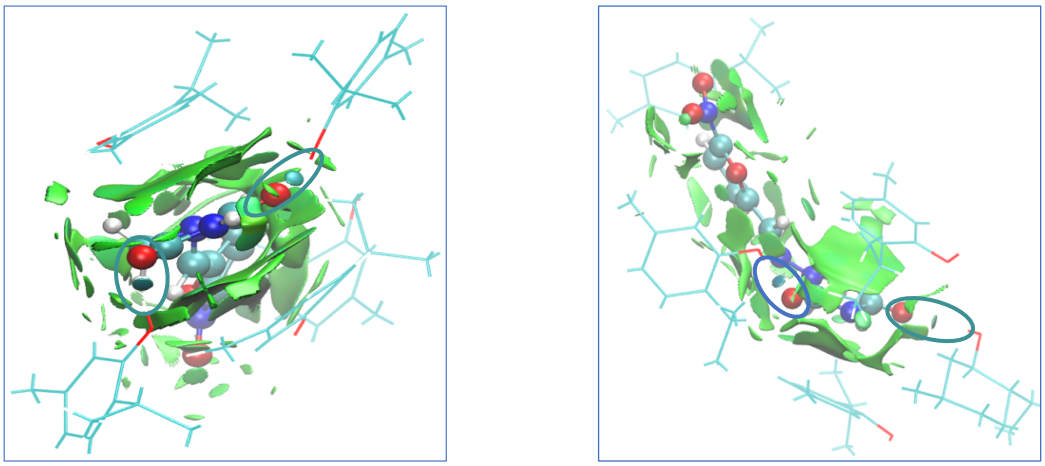


Figura 7.9. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de NF en MO12.

(a)



(b)

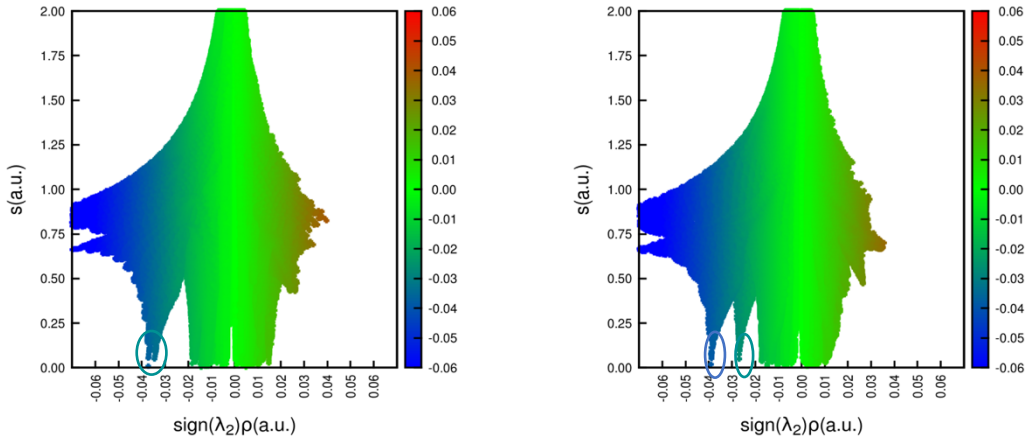


Figura 7.10. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de NF en TM121.

En la mezcla TO11 (Figura 7.8) se puede observar que las interacciones establecidas, tanto dispersivas como a través de enlaces de hidrógeno, son en su mayor parte con moléculas de timol. Las interacciones dispersivas son sobre todo a través del anillo aromático, observándose interacciones de tipo $\pi - \pi$ con el furano y CH$-\pi$ con el otro ciclo. En los puentes de hidrógeno establecidos los dos grupos carbonílicos de la NF actúan como aceptores, mientras que el grupo -NH localizado entre ambos carbonilos actúa como donor. En el primer *frame* se forman dos puentes de hidrógeno débiles con una molécula de ácido, y en el otro, dos moléculas de timol interaccionan fuertemente con los grupos carbonílicos, mientras que de nuevo una molécula de ácido interacciona débilmente con el grupo NH.

En la mezcla MO12, vuelve a apreciarse la capacidad de NF para formar enlaces de hidrógeno a través de los mismos grupos que en la mezcla anterior (Figura 7.9). Se aprecia que

las interacciones dispersivas han disminuido notablemente en comparación a las de la mezcla anterior, y las que se producen, son mayoritariamente interacciones hidrofóbicas con las cadenas alifáticas del ácido. El ácido es mejor donor que el L-mentol y eso se ve reflejado en la fortaleza y número de los enlaces de hidrógeno en los que participa este compuesto. Además, al aumentar la composición en ácido aumenta también la solubilidad de este fármaco. Este comportamiento también fue observado por Al-Akayleh et al. [37]. Reportaron un aumento de la solubilidad de fluconazol y mometasona furoato cuando aumentaba la fracción molar de ácido decanoico en mezclas basadas en mentol y este ácido. Todo ello podría explicar la disminución de solubilidad respecto a la que presenta este API en agua.

Por último, en la mezcla TM21 las interacciones dispersivas, mayoritariamente $\pi - \pi$, vuelven a tener un gran peso de la mano de la molécula de timol (Figura 7.10). Puede observarse como las moléculas de timol se colocan paralelamente a la molécula de nitrofurantoina favoreciendo las interacciones π −apilamiento. En cuanto a los puentes de hidrógeno, todos los observados son establecidos entre la nitrofurantoina como molécula aceptora y el timol como donora y no se observa ningún tipo de interacción por parte del L-mentol.

Durante el estudio de las interacciones no covalentes de este API con las distintas mezclas, se ha demostrado el mayor peso de las interacciones dispersivas, en particular las interacciones $\pi - \pi$, en comparación con la quercetina. El aumento de la solubilidad con el contenido en timol así lo refleja. Por otra parte, se ha observado la tendencia de la nitrofurantoina a actuar como aceptor de puentes de hidrógeno, siendo la interacción más común aquella establecida con moléculas de timol actuando como HBD. Por último, a partir de este estudio también se puede deducir que el grupo -NH cuando actúa como HBD tiende a formar enlaces débiles en comparación con el grupo -OH de los componentes de las mezclas eutécticas. Esta diferencia reside en la desigualdad de los valores de electronegatividad del átomo de oxígeno y nitrógeno

7.3.1.3. TETRACICLINA

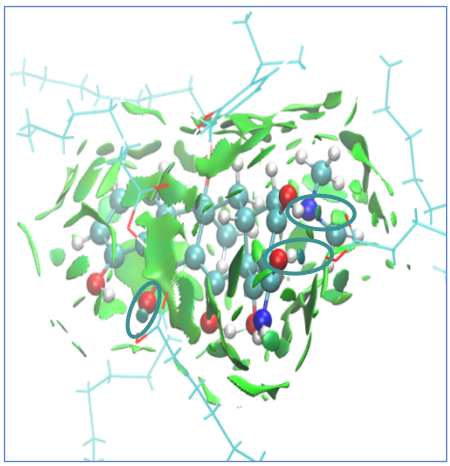
La tetraciclina (TC) es el último de los APIs estudiados en esta Tesis y, a diferencia de los anteriores, presenta una ligera solubilidad en agua; 10 veces mayor que la de NF y 3300 veces la de Q. A pesar de ello, W_{TC} aumentó en todas las mezclas eutécticas hidrofóbicas estudiadas. La W_{TC} fue entre 100 y 200 veces la acuosa para las mezclas compuestas por timol y ácidos, el aumento fue ligeramente inferior (50-150 veces) en aquellas con L-mentol, y todavía menor (30-75 veces) para las mezclas de timol y L-mentol. En los sistemas ácidos con timol, no se aprecian tendencias significativas. W_{TC} es ligeramente mayor con ácido octanoico respecto al ácido

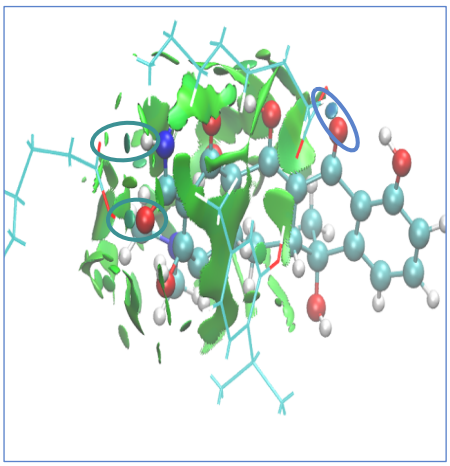
decanoico. La mezcla TO11 fue la que mostró una solubilidad más elevada de entre los dos sistemas. En este tipo de mezclas, pero compuestas por L-mentol, W_{TC} aumenta con el contenido en ácido en ambos sistemas, siendo más evidente en el caso del ácido octanoico. La mezcla MO12 presentó la máxima solubilidad. En las mezclas de terpenos, el aumento de la composición de timol tiene un efecto muy notorio, aumentando considerablemente W_{TC}, siendo la mezcla TM21, la que presento la solubilidad más alta.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, parece que la disolución de tetraciclina en estos disolventes podría verse gobernada por interacciones hidrofóbicas. Esto es principalmente debido a la dependencia encontrada con la molécula de timol, capaz de establecer interacciones de tipo $\pi - \pi$, y las moléculas de ácidos grasos, capaces de establecer interacciones de van der Waals a través de sus cadenas alifáticas.

En este caso, las mezclas que presentaron una mayor solubilidad, en las que se ha calculado el índice de interacción no covalente (NCI) de la tetraciclina, han sido: TO11, MO12 y TM21. Las mezclas coinciden con las estudiadas para la nitrofurantoina, lo cual puede ser una pista de las interacciones que gobiernan el mecanismo de solubilización de tetraciclina.

(a)





(b)

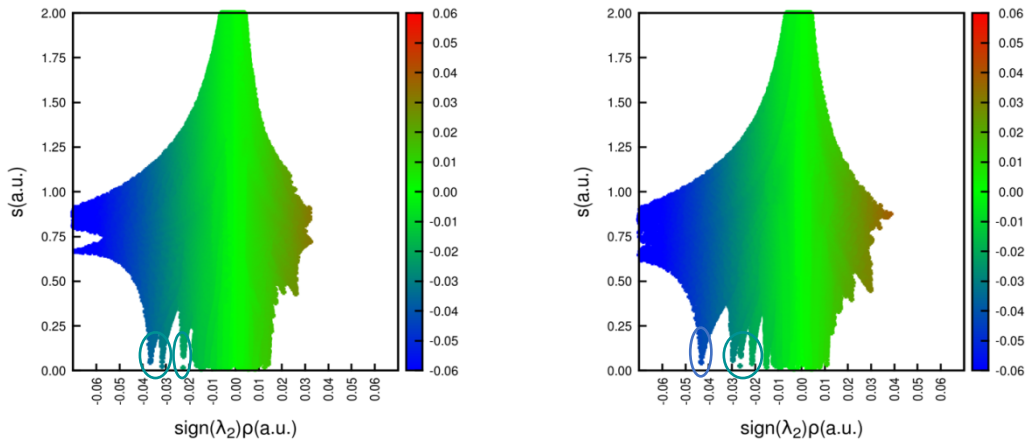
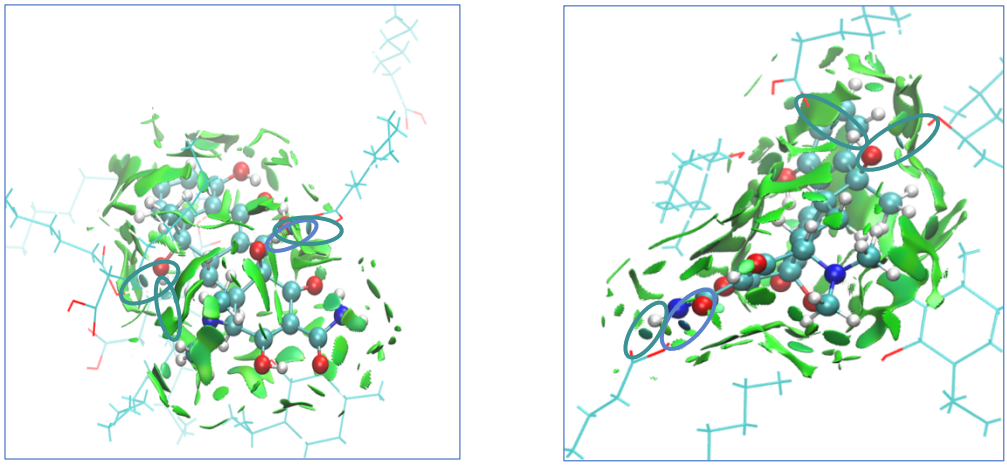


Figura 7.11. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de TC en TO11.

(a)



(b)

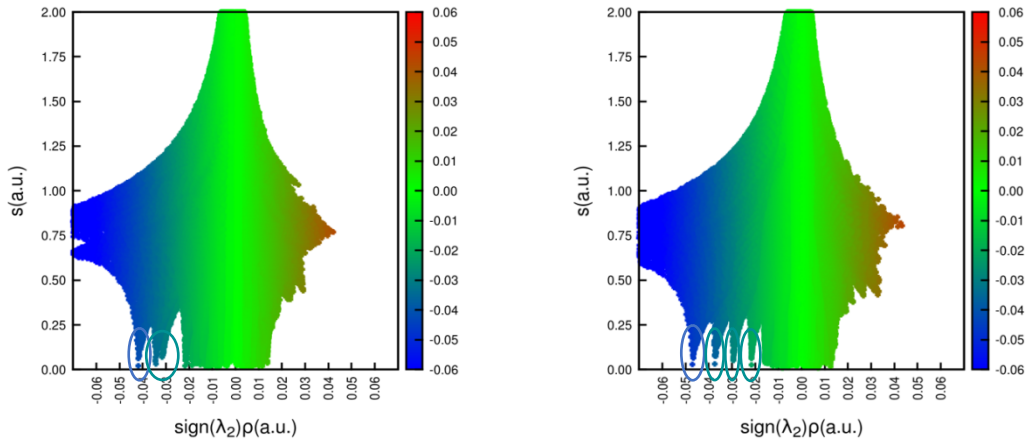
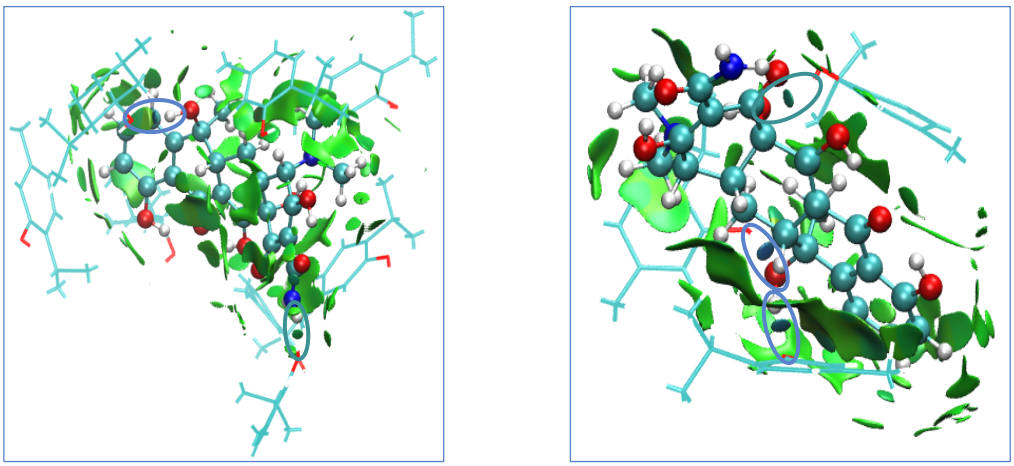


Figura 7.12. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de TC en MO12.

(a)



(b)

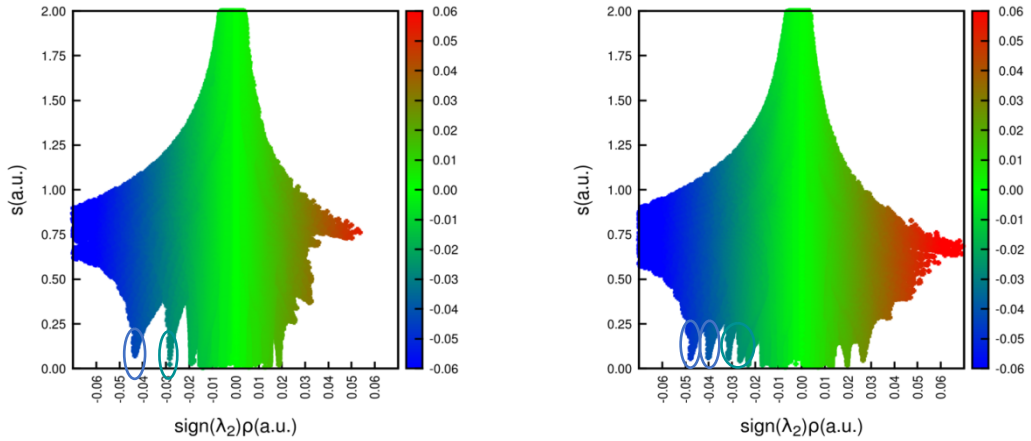


Figura 7.13. (a) Visualización de RDG; (b) Representación de RDG vs signo $(\lambda_2)\rho$ de TC en TM21.

La molécula de tetraciclina cuenta con 9 sitios aceptores y 6 donores de puentes de hidrógeno, además de múltiples ciclos con los que se pueden interaccionar a través de interacciones dispersivas, e interacciones $\pi - \pi$ y $CH - \pi$ en el caso del timol. La Figura 7.11 muestra que todos los enlaces de tipo puente hidrógeno de TC con TO11 se dan con moléculas de ácido, concretamente a través del protón de su grupo ácido con un grupo carbonilo de la tetraciclina. Se ha observado también el establecimiento de puentes de hidrógeno débiles a través de uno de los protones del grupo amida. Existe también mucha interacción dispersiva entre los ciclos de la tetraciclina y las cadenas alifáticas de los ácidos, y en menor medida se aprecian interacciones de tipo $\pi - \pi$ y $CH - \pi$ con el timol. Teniendo en cuenta este comportamiento, todo parece indicar que la tetraciclina tiende a interaccionar con moléculas que sean buenos HBD. Sin embargo, la capacidad del timol (un buen HBD) para interaccionar con la tetraciclina parece

ensombrecida por el ácido. Esto podría deberse a la protonación del grupo amina de la TC en medio ácido, lo que favorecía su solubilización al aumentar la cantidad de ácido.

La interacción de TC con moléculas de ácido también es mayoritaria en MO12 (Figura 7.12), actuando el ácido tanto como donor como aceptor. De los ocho puentes de hidrógeno observados, solo uno lo es con la molécula de L-mentol. De nuevo el ácido actúa tanto como HBD como HBA. Por su parte, la tetraciclina interacciona a través de sus grupos carbonílicos, alcohol y amina. Las interacciones hidrofóbicas vuelven a tener un peso importante.

Por último, la mezcla TM21 (Figura 7.13) vuelve a poner de manifiesto la preferencia de TC a interaccionar con buenos HBD. Las mayores interacciones se producen con el timol a través de puentes de hidrógeno y con el anillo aromático. El aumento de la solubilidad con el contenido de timol también puede estar relacionado con la acidez, el timol debido a aspectos resonantes es más ácido que el L-mentol.

7.3.2. Estudio de extracción

El objetivo de esta sección es evaluar la capacidad de las mezclas eutécticas caracterizadas en esta Tesis, para extraer quercetina, nitrofurantoina y tetraciclina a partir de disoluciones acuosas "contaminadas". Para ello, sea va a determinar la eficiencia de extracción (EE (%)) para cada mezcla cuya temperatura de fusión sea inferior a 298,15 K y para cada API. Se han analizado los resultados con el objetivo de identificar aquellos disolventes que puedan llegar a ser de utilidad en el tratamiento de aguas residuales que contengan estos fármacos. Además, se incluirán los valores de los coeficientes de distribución (D), parámetro de gran importancia en los procesos líquido-líquido. Todos estos resultados se encuentran recogidos en la Tabla 7.2 y en la Figura 7.14.

Tabla 7.2. Eficiencia de extracción (EE^a) y coeficiente de distribución (D^b), a T=298,15 K, de quercetina (Q), nitrofurantoina (NF) y tetraciclina (TC) usando las mezclas eutécticas.

Mezcla	Q		NF		TC	
	EE (%)	D	EE (%)	D	EE (%)	D
TO11	97,2±1,6	45,27±3,1	84,9±0,3	5,39±0,13	95,0±0,2	12,5±0,5
TO12	89,4±0,5	11,31±0,9	78,3±2,0	3,22±0,7	94,4±0,8	11,18±0,8
TD11	97,8±0,3	55,7±4,2	80,0±0,7	3,94±0,47	78,9±1,6	2,3±0,6
TD12	97,3±0,5	32,6±5,8	76,2±0,3	2,3±0,01	92,2±3,2	7,52±0,8
MO21	43,6±2,7	0,35±0,27	58,2±0,8	0,53±0,05	14,5±2,7	0,08±0,01

MO11	31,3±6,3	0,31±0,20	33,8±1,5	0,49±0,02	30,1±2,1	0,20±0,01
MO12	24,9	0,22	50,3±2,0	0,64±0,03	47,9±0,2	0,39±0,01
MD21	44,1±2,3	0,52±0,04	29,7±2,9	0,31±0,02	12,0±0,7	0,10±0,01
MD11	60,5±6,3	0,48±0,01	48,2±4,3	0,40±0,03	21,2±1,5	0,19±0,01
MD12	34,0	0,26	37,5±1,3	0,42±0,03	3,9±1,8	0,37±0,02
TM21	80,9±2,7	3,8±0,3	81,0±0,8	3,8±0,5	46,1±1,8	0,90±0,07
TM11	65,1±2,5	1,5±0,7	60,7±2,5	1,6±0,2	26,4±1,7	0,36±0,01
TM12	60,7±6,6	2,0±0,7	59,8±1,4	1,5±0,1	15,2±1,0	0,17±0,02

$^{a}EE\ (\%) = \left(\frac{C_i - C_f}{C_i}\right) \cdot 100$; $^{b}D = \frac{C_{ES}}{C_w}$

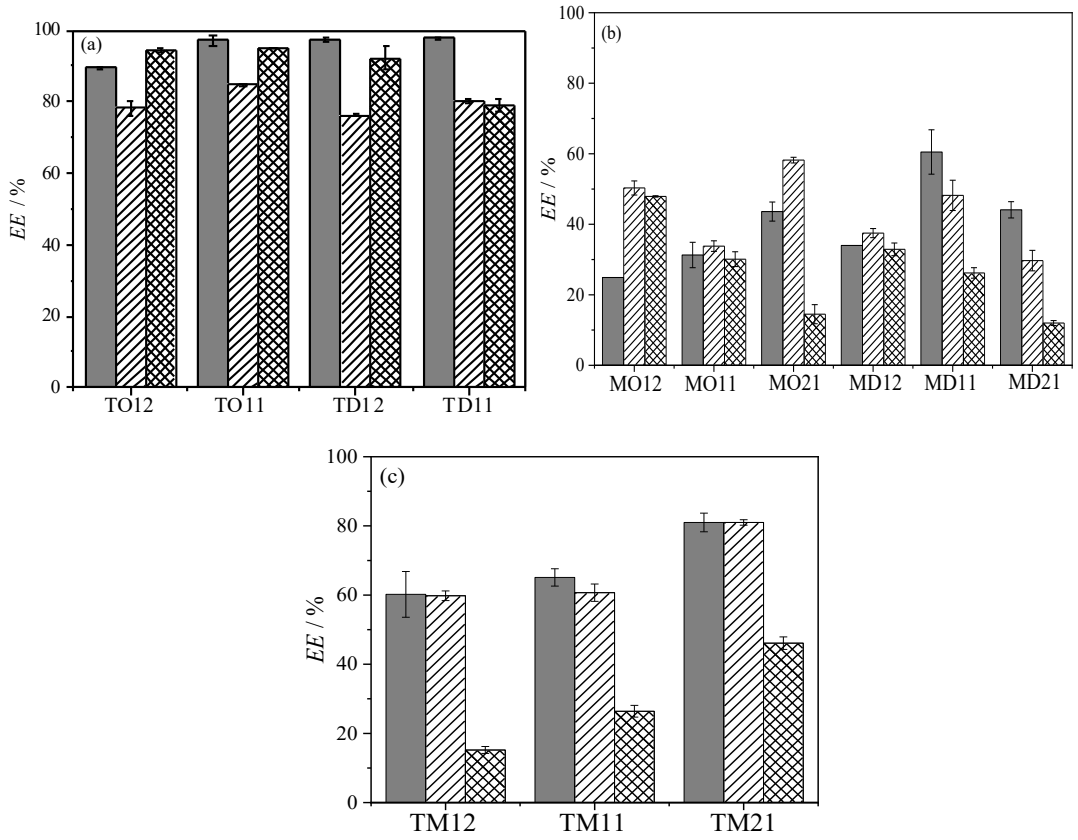


Figura 7.14. Eficiencias de extracción de los APIs a T =298,15K de los diferentes disolventes: (a), mezclas ácidas basadas en timol; (b), mezclas ácidas basadas en L-mentol; (c), mezclas timol:L-mentol . (▭), Q; (▨), NF; and (▩), TC.

Se observa que la máxima capacidad extractora para los tres APIs se obtuvo en mezclas ácidas de timol en composición equimolar. Para Q, EE =97,8 % en la mezcla TD11 mientras que para NF y TC, la máxima eficiencia se obtuvo para TO11 con valores de EE =84,9 % y EE =95 %, respectivamente.

En un estudio más detallado, en el caso de la quercetina pueden diferenciarse claramente tres rangos de valores de EE en función de los disolventes utilizados. El primero de ellos, 97,8-89,4 %, corresponde a las mezclas de timol y ácidos. Los valores aumentan ligeramente al disminuir la fracción de ácido y también con el aumento de la cadena alifática. Este último efecto ha sido reportado por Yang et al. [74] en sistemas basados en DL-mentol y ácidos grasos (C_8-C_{12}). El siguiente rango, 80,9-60, 7%, corresponde a las mezclas formadas por ambos terpenos. Se ha observado que un aumento de la fracción molar de timol incrementó la capacidad extractora de las mezclas. Este comportamiento opuesto al observado en los ensayos de solubilidad indica que, aunque las interacciones soluto-disolvente se ven favorecidas durante el proceso de solubilidad, en el curso de la extracción tienen menos peso. Una de las razones puede ser la disminución de la viscosidad en estas mezclas con el contenido en timol. Abbas et al. [107] demostraron que las propiedades del disolvente eutéctico se ven alteradas en la interfase formada con el agua. Su presencia provoca fuertes cambios tanto en la polaridad como en el número de enlaces de hidrógeno en los disolventes eutécticos hidrofóbicos, lo que puede dificultar la extracción. Por último, los valores más bajos, 60,6-24,9 %, son los obtenidos para las mezclas ácidas de L-mentol donde, de nuevo, EE aumentó con la composición de terpeno y la longitud de cadena alifática. En bibliografía se ha encontrado que las mezclas basadas en L-mentol y ácidos poseían una capacidad de extracción inferior a las mezclas similares con timol, lo cual apoya los resultados obtenidos en esta Tesis [108, 109].

El comportamiento exhibido por la nitrofurantoina es similar al observado para la quercetina, aunque en este caso, no se aprecian unos rangos tan diferenciados en función del tipo de mezclas. De nuevo, las mezclas basadas en timol y ácidos vuelven a ser muy eficaces, 84,9-76,2 %, también lo es la mezcla TM21 que cuenta con el segundo valor más alto de EE. Se deduce, igual que en el estudio de solubilidad, que el contenido de timol tiene una gran influencia en la eficiencia de extracción. Por tanto, parece que en este caso la extracción podría verse dominada por las interacciones soluto-disolvente. El efecto de la viscosidad se ve que no es determinante ya que, aunque las mezclas compuestas por timol y ácidos tienen baja viscosidad, la mezcla TM21 puede considerarse viscosa. En estas mezclas, la longitud de cadena alquílica tiene un efecto poco significativo, aunque la eficiencia fue mayor para el ácido de cadena corta. Este efecto ya ha sido observado por Li et al. [109] para sistemas basados en terpenos y ácidos grasos. Por último, las mezclas ácidas con L-mentol fueron las menos eficientes no mostrando tendencias claras.

La tetraciclina presenta el rango de valores de eficiencias de extracción más amplio de los tres APIs evaluados. Presenta un valor máximo de 95 %, similar al obtenido para los otros APIs, pero también presenta los cuatro más bajos de todos los resultados. Los valores de extracción de las mezclas ácidas con timol estuvieron comprendidos en el rango 95-78,9 % siendo

mayores para el ácido octanoico y sin tener efecto claro la fracción molar. El resto de las mezclas, que además son más viscosas, fueron mucho menos efectivas. Las mezclas ricas en L-mentol, tanto con timol como con ácidos presentaron las eficiencias de extracción más bajas observadas a lo largo de la Tesis. Todo parece indicar, que las interacciones hidrofóbicas podrían dominar la extracción de tetraciclina de disoluciones acuosas ya que siguen el mismo patrón que presentaban en los experimentos de solubilidad. En este caso, también se aprecia el efecto de la viscosidad en los valores de extracción. Recientes estudios [110,111] muestran que la eficiencia de extracción de tetraciclinas contenidas en leche usando mezclas compuestas por timol aumenta considerablemente respecto a mezclas que contienen mentol.

Concluyendo, para los tres APIs se ha observado una misma distribución de los valores de eficiencias de extracción en función de los sistemas estudiados. Las mezclas ácidas con timol favorecen la extracción en todos los casos, seguidas por las de terpenos, y siendo las ácidas formadas con L-mentol los peores medios extractantes. En relación con el API considerado, la $EE(\mathrm{Q}) > EE(\mathrm{NF}) > EE(\mathrm{TC})$, orden inverso al de su solubilidad acuosa, lo que indica que la hidrofobicidad juega un papel importante tal y como ha sido publicado por Florindo et al. [78]. Sin embargo, otros parámetros como son las interacciones soluto-disolvente, las propiedades termofísicas del disolvente o el efecto de la interfase agua-HES, hace imposible predecir comportamientos y tendencias.

Summary

This chapter shows the application of previously characterized hydrophobic eutectic solvents in the pharmaceutical industry. First of all, an introduction has been included that deals with the current problems regarding active pharmacological compounds that are poorly soluble in water and the necessity of purification of polluted water.

Water is the preferred solvent in the pharmaceutical industry. However, it is estimated that the 40% of marketed drugs and 90% of those in development are poorly soluble in this solvent. Traditional solvents are not candidates and the search for new solvents capable of improving solubility and dissolution rate is essential. On the one hand, it would allow the development of new more effective pharmacological formulations and, on the other, it would allow the substitution of traditional organic solvents. A sustainable alternative is the use of eutectic solvents of natural origin. Most of those studied correspond to hydrophilic DES with choline chloride, [Ch]Cl; however, in recent years hydrophobic mixtures have also been included in these studies. The different applications within this field are summarized below.

-Eutectics as solvents in synthesis.

Biocatalysis ⟹ DES have shown promising results as solvents in the sustainable synthesis of APIs and their precursors, improving activity and selectivity. It has been shown that they can act as alternative cosolvents in enzyme-catalyzed reactions to produce API precursors [19].

Polymeric delivery systems ⟹ Polymers are used as API excipients to protect them; they improve their bioavailability and control their release profile [20]. DES can be used as delivery polymeric eutectic system (PES) [21]. Also, they can act functionalizating biopolymers as a medium for their dissolution [22].

Nanomaterials ⟹ DES are used as a reaction medium for controlling the shape and size of various nanomaterials (section 1.4.5) with pharmaceutical interests [23-28]. DESs have also been studied as functionalizing agents for carbon nanotubes [28] and graphene [29], which are considered promising drug nanocarriers.

- Eutectics as solvents for APIs

These systems have been widely studied as alternative solvents to improve the solubility of anti-inflammatory [31], antipyretic [32], analgesic [33] and antifungal [31] drugs, as well as for the solubilization of nutraceuticals [34]. Most publications refer to hydrophilic DES, although the hydrophobic ones are beginning to be evaluated [37]. Another aspect to consider in the final

formulation of a drug is the stability of the API, which can be influenced by structural and external factors (light, temperature, pH, oxidation or enzymes). It has been observed that the presence of eutectic mixtures slows down their decomposition [32, 39]. This effect is especially important as most biologics require a cold chain system to maintain their therapeutic activity during shipping, storage, and handling, leading to increased costs.

- Eutectics with therapeutic activity

DES ⟹ DES can act as antibacterial, antifungal, antiviral and anticancer active agents [15,16,40,41,42]. Those containing amines, alcohols and sugars are ineffective since their components were used as nitrogen or carbon nutrients sources. The antibacterial behavior could be due to their acidity, their capability of denaturalization of the bacterial cell membrane through their hydroxyl groups or high viscosity. It should be noted that before implementing DES in therapeutic applications, a complementary investigation of the toxicological profiles of the individual components and the DES is essential. It is necessary to ensure that DES are not toxic against non-pathogenic species.

THEDES ⟹ Most APIs have HBA and HBD groups in their structures that allow the development of eutectic mixtures based on them [44]. One of the main advantages of THEDES is the chemical structure of the API is not affected when it becomes part of the mixture, it is thermodynamically stable, not crystallizing as long as its melting temperature is lower than the temperature of the human body. These mixtures overcome the drawbacks and limitations of solid drugs by improving their solubility in aqueous media, their permeability and therapeutic activity, increasing their stability and bioavailability, and controlling the API's release [46]. There are many examples of these mixtures [48-50]. The strategy of generating mixtures of this type by combining APIs with permeation enhancers like thymol and menthol is being widely studied [51-55].

-Eutectics as API extractants in wastewater

The fact that the use of water increases yearly along with the new quality standards, requires the development of new technologies for treating and reusing wastewater. In addition to the wastewater generated in the pharmaceutical industry, it is estimated that 30-90% of orally administered drugs are excreted [57-58]. This causes that drugs are not entirely degraded, being described as "pseudo-persistent" pollutants [60]. Unintentional exposure to these substances actively contributes to increase antimicrobial resistance (AMR), which causes 700,000 deaths annually. In treatment plants, raw water is processed in three stages: (i) clarification (coagulation, flocculation, and sand filtration), (ii) refining (such as activated carbon adsorption, membrane filtration, and oxidation processes), and (iii) disinfection (ozonation/chlorination/ultraviolet). No

process shows a clear advantage over the others and several methods must be combined and new techniques developed, which must be cost-effective and ecological.

Since the application of HDES in removing contaminants from water by liquid-liquid microextraction was published in 2015 [66], the number of articles addressing this topic has increased considerably [67-70]. Liquid-liquid extraction advantages over other techniques are low energy consumption, flexibility, and recyclability [67]. However, its main limitation is the requirement of a large sample volume, the use of toxic organic solvents, and low selectivity. HES have been used as extracting agents showing good results. There are studies that report the extraction of organic acids [68-70], alcohols [71], phenolic compounds [72-75], carbamazepine [77], various pesticides [78,79], and value-added solutes (metals, caffeine, tryptophan, isophthalic acid, and vanillin) [80, 81].

This chapter includes the properties of the three chosen active principles studied.

Quercetin (Q) is a flavonoid whose structure is derived from flavone (two benzene rings connected by a heterocyclic ring containing an oxygen atom). It has five additional hydroxyl groups. It has antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, anti-obesity and antidepressant properties and it is beneficial in diseases such as diabetes, asthma, hypertension and cardiovascular disorders. It also presents anticancer capacity [83,84]. It exhibits low aqueous solubility and poor oral absorption. It belongs to class IV of the biopharmaceutical classification system (BCS) [85]. It counts with poor oral bioavailability, which limits its pharmaceutical application [86].

Nitrofurantoin (NF) belongs to the nitrofuran family and can be found as yellow crystals or powder. The main component of its structure is a furan aromatic ring directly attached to a nitro group (-NO_2). Also, it has two carbonyl groups and one -NH group. It is an oral antibiotic widely used to treat acute and long term urinary tract infections (UTIs). It belongs to class II with low aqueous solubility and high permeability [87].

Tetracycline (TC) has an inflexible four-ring skeleton, containing alkyl, carbonyl, hydroxyl, and amine groups at the bottom and top of the molecule. Chemical modifications in the upper and lower regions of its structure influence bioactivity, strength, selectivity to the biological target, and antibacterial action. It is a broad-spectrum antibiotic for human and veterinary use capable of inhibiting protein synthesis in bacteria, prokaryotes and eukaryotes, by interacting with different cell targets and receptors [92]. In addition, it also has therapeutic action as anti-inflammatory, antiviral, anticancer, and in neurology against neurodegenerative diseases [90]. TC presents little water solubility and low permeability, so it belongs to class III of the BCS system.

Finally, the experimental results corresponding to the solubilities of the different APIs in each solvent and the ability of the latter to eliminate them from aqueous matrices are presented and analyzed.

The solubility of a compound i, W_i, is defined as the maximum mass of i that can be dissolved in a particular amount of solvent at a specific temperature and pressure. It strongly depends on the specific solute-solvent interactions. The studies of solute-solvent interactions in eutectic solvents and the dissolution mechanisms have not been completely elucidated. The most accepted theory is that the groups responsible for the formation of hydrogen bonds in eutectic mixtures facilitate interaction with the drug and the establishment of new hydrogen bonds, van der Waals forces, dipole-dipole interactions, and hydrophobic interactions, improving the solubility of the drug [46]. The solubility values show that Q and NF can be considered water-insoluble substances, while TC is slightly soluble in water [94]. Using this same classification, Q and NF would become slightly soluble and TC completely soluble in the eutectic mixtures. Computational methods have proven to be very useful for addressing the solubilization mechanisms of APIs in DES [100]. To get deeper into the predominant interactions in each system, the non-covalent interaction index (NCI) of the APIs in the mixtures that have presented the highest solubility has been calculated.

The solubility of Q increases significantly with the use of the eutectic mixtures. Thus, W_{Q} is between 600 and 800 times higher in acid mixtures with thymol. The TO12 mixture presents the highest solubility. The increase is much more pronounced (8000-20000 times) when the solvent contains L-menthol and acids. W_{Q} increases with increasing L-menthol content. MO21 is the mixture with the highest solubility. Finally, the system TM presents an increase (3,000 - 11,000 times) intermediate between the two types of previous mixtures. Again, a higher concentration of L-menthol implies an increase in the solubility of quercetin. It seems that L-menthol favors the solubility of this drug. We can also deduce that thymol does not favor the solubilization of quercetin. NCI studies showed that quercetin tends to act as HBD. In the TO12 mixture octanoic acid acts as HBA in all these bonds (except one). In the MO21 mixture, L-menthol participates in all of HB (except one) as HBA. The solubility is almost 25 times higher than in the previous mixture. For the TM12 mixture all the hydrogen bonds identified are established between L-menthol and quercetin molecules. On the other hand, CH-π interactions are observed between the aromatic rings of quercetin and the aliphatic chains of the acids and, to a lesser extent, π-π interactions with thymol molecules. It is concluded that components of the eutectic mixture that can act as HBA favor the quercetin solubilization. Furthermore, van der

Waals interactions seem to play a significant role, even higher than hydrogen bonds, in the solubilization of this drug.

The use of eutectic solvents hardly improves the aqueous solubility of NF. In thymol acid mixtures, W_{NF} is between 2 and 5 times higher than the aqueous one, while in those with L-menthol, the values are lower. In the case of the former, the mixture with the highest solubility is TO11. In the latter, the MO12 has the highest value, the solubility decreases with the L-menthol content. Finally, the solubility in the system composed of terpenes is between 2 and 12 times higher. In this system, solubilities increased with thymol content. The TM21 mixture had the highest value of all the mixtures studied. Unlike the previous case, the W_{NF} is slightly favored in the presence of thymol. NCI studies showed that in the TO11 mixture, the interactions, both dispersive and hydrogen bonds, were mostly with thymol molecules. The dispersive interactions are mainly through the aromatic ring, observing interactions of the π-π type with furan and CH-π with the other cycle. In the MO12 mixture, the dispersive interactions have decreased significantly compared to those of the previous mixture. The acid is a better donor than L-menthol, which is reflected in the strength and number of hydrogen bonds in which this compound participates. In addition, as the acid composition increases, the solubility of this drug also increases. Finally, in the TM21 mixture, the dispersive interactions, mainly π-π, once again have a great weight thanks to the thymol molecule. It can be observed that thymol molecules are placed parallel to the nitrofurantoin molecule favoring the π-stacking interactions. The hydrogen bonds observed are established between nitrofurantoin as acceptor molecule and thymol as donor. Dispersive interactions are more important than in quercetin, particularly the π-π interactions. On the other hand, the tendency of nitrofurantoin to act as a hydrogen bond acceptor has been observed.

Tetracycline (TC) presents a slight solubility in water; 10 times greater than that of NF and 3300 times that of Q. W_{TC} was between 100 and 200 times higher than the aqueous one for the mixtures composed of thymol and acids. The increase was slightly lesser (50-150 times) in those with L-menthol, and even lesser (30-75 times) for the mixtures of TM. The TO11 mixture was the one that showed the highest solubility of the thymol:acid mixtures. In the L-menthol ones type the MO12 mixture presented the highest solubility. In the terpene mixtures, the increase in the thymol composition has a very noticeable effect being the TM21 mixture the one with the highest solubility. It seems that hydrophobic interactions could govern the dissolution of tetracycline in these solvents. This is mainly due to the dependence found with the thymol molecule, capable of establishing π-π type interactions, and the fatty acid molecules, capable of establishing van der Waals interactions through their aliphatic chains. NCI confirmed this hypothesis, TO11 shows that all the hydrogen bonds of TC with TO11 occurs with acid molecules.

There are also many dispersive interactions between the tetracycline cycles and the aliphatic chains of the acids. The interaction of TC with acid molecules is also the most predominant in the MO12 mixture (Fig. 7.12). Again, the acid acts as both HBD and HBA. For its part, tetracycline interacts through its carbonyl, alcohol, and amine groups. Hydrophobic interactions again have an important weight. Finally, the TM21 mixture shows the preference of TC to interact with good HBD. The majority of interactions occur with thymol through hydrogen bonds and with the aromatic ring. Everything seems to indicate that tetracycline tends to interact with good HBD molecules. However, the ability of thymol (a good HBD) to interact with tetracycline seems clouded by acid. This could be due to the protonation of the TC amine group in an acid medium, which favored its solubilization by increasing the amount of acid.

Finally, the efficiency of the eutectic mixtures characterized in this Thesis, to extract quercetin, nitrofurantoin and tetracycline from "contaminated" aqueous solutions is evaluated. It is observed that the maximum extractive capacity for the three APIs was obtained in acid mixtures of thymol in equimolar composition. For Q, EE=97,8% in the TD11 mixture while for NF and TC, the maximum efficiency was obtained for TO11 with EE=84,9% and EE=95%, respectively. For the three APIs, the same distribution of extraction efficiency values has been observed in the different systems. The acid mixtures with thymol favor extraction in all cases, followed by terpenes mixtures. The acid L-menthol mixtures are the worst extractants. Concerning the APIs, $EE(\mathrm{Q}) > EE(\mathrm{NF}) > EE(\mathrm{TC})$, this trend is inverse to that of its aqueous solubility, which indicates that hydrophobicity plays an important role. However, other parameters, such as solute-solvent interactions, the thermophysical properties of the solvent or the effect of the water-HES interface, make it impossible to predict behaviors and trends.

Bibliografía

[1] Pedro, S. N., Freire, M. G., Freire, C. S. R., & Silvestre, A. J. D. (2019). Deep eutectic solvents comprising active pharmaceutical ingredients in the development of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery, 16*(5), 497-506. doi:10.1080/17425247.2019.1604680.

[2] Abbott, A. P., Ahmed, E. I., Prasad, K., Qader, I. B., & Ryder, K. S. (2017). Liquid pharmaceuticals formulation by eutectic formation. *Fluid Phase Equilibria, 448*, 2-8. doi:10.1016/j.fluid.2017.05.009.

[3] Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 29*(3-4), 278-287. doi:10.1016/j.ejps.2006.04.016.

[4] Guinet, Y., Paccou, L., & Hédoux, A. (2020). Analysis of xylitol – citric acid system forming deep eutectic solvent: Application for dissolving poorly water-soluble drugs. A combination of calorimetric and Raman investigations. *Journal of Molecular Liquids, 318*. doi:10.1016/j.molliq.2020.114317.

[5] Alonso, D. A., Baeza, A., Chinchilla, R., Guillena, G., Pastor, I. M., & Ramón, D. J. (2016). Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *European Journal of Organic Chemistry, 2016*(4), 612-632. doi:10.1002/ejoc.201501197.

[6] Moniruzzaman, M., Tahara, Y., Tamura, M., Kamiya, N., & Goto, M. (2010). Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs. *Chemical Communications, 46*(9). Doi:10.1039/b907462g.

[7] Williams, H. D., Sahbaz, Y., Ford, L., Nguyen, T.-H., Scammells, P. J., & Porter, C. J. H. (2014). Ionic liquids provide unique opportunities for oral drug delivery: structure optimization and in vivo evidence of utility. *Chem. Commun., 50*(14), 1688-1690. doi:10.1039/c3cc48650h.

[8] Keramatnia, F., Jouyban, A., Valizadeh, H., Delazar, A., & Shayanfar, A. (2016). Ketoconazole ionic liquids with citric and tartaric acid: Synthesis, characterization and solubility study. *Fluid Phase Equilibria, 425*, 108-113.

[9] Shayanfar, S., & Shayanfar, A. (2018). Ionic Liquid Forms of Carvedilol: Preparation, Characterization, and Solubility Studies. *Journal of Pharmaceutical Innovation, 14*(4), 382-390. doi:10.1007/s12247-018-9361-x.

[10] Egorova, K. S., & Ananikov, V. P. (2014). Toxicity of Ionic Liquids: Eco(cyto)activity as Complicated, but Unavoidable Parameter for Task-Specific Optimization. *ChemSusChem, 7*(2), 336-360. doi:10.1002/cssc.201300459.

[11] Amde, M., Liu, J.-F., & Pang, L. (2015). Environmental Application, Fate, Effects, and Concerns of Ionic Liquids: A Review. *Environmental Science & Technology, 49*(21), 12611-12627. doi:10.1021/acs.est.5b03123.

[12] Kudłak, B., Owczarek, K., & Namieśnik, J. (2015). Selected issues related to the toxicity of ionic liquids and deep eutectic solvents—a review. *Environmental Science and Pollution Research, 22*(16), 11975-11992. doi:10.1007/s11356-015-4794-y.

[13] Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews, 114*(21), 11060-11082. doi:10.1021/cr300162p.

[14] Emami, S., & Shayanfar, A. (2020). Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications. *Pharmaceutical Development and Technology, 25*(7), 779-796. doi:10.1080/10837450.2020.1735414.

[15] Pedro, S. N., Freire, C. S. R., Silvestre, A. J. D., & Freire, M. G. (2021). Deep Eutectic Solvents and Pharmaceuticals. *Encyclopedia, 1*(3), 942-963. doi:10.3390/encyclopedia1030072.

[16] Zainal-Abidin, M. H., Hayyan, M., Ngoh, G. C., Wong, W. F., & Looi, C. Y. (2019). Emerging frontiers of deep eutectic solvents in drug discovery and drug delivery systems. *Journal of Controlled Release, 316*, 168-195. doi:10.1016/j.jconrel.2019.09.019.

[17] Klibanov A. M. (2001). Improving enzymes by using them in organic solvents. *Nature*, *409*(6817), 241–246. https://doi.org/10.1038/35051719.

[18] Fragnelli, M.C.; Hoyos, P.; Romano, D.; Gandolfi, R.; Alcántara, A.R.; Molinari, F. Enantioselective reduction and deracemisation using the non-conventional yeast Pichia glucozyma in water/organic solvent biphasic systems: Preparation of (S)-1,2-diaryl-2-hydroxyethanones (benzoins). Tetrahedron 2012, 68, 523–528.

[19] Lindberg, D., de la Fuente Revenga, M., & Widersten, M. (2010). Deep eutectic solvents (DESs) are viable cosolvents for enzyme-catalyzed epoxide hydrolysis. *Journal of Biotechnology, 147*(3-4), 169-171. doi:10.1016/j.jbiotec.2010.04.011.

[20] Pillai, O., & Panchagnula, R. (2001). Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology, 5*(4), 447-451. doi:10.1016/s1367-5931(00)00227-1.

[21] Serrano, M. C., Gutiérrez, M. C., Jiménez, R., Ferrer, M. L., & Monte, F. d. (2012). Synthesis of novel lidocaine-releasing poly(diol-co-citrate) elastomers by using deep eutectic solvents. *Chem. Commun., 48*(4), 579-581. doi:10.1039/c1cc15284j.

[22] Bhatt, J., Mondal, D., Devkar, R. V., & Prasad, K. (2016). Synthesis of functionalized N-doped graphene DNA hybrid material in a deep eutectic solvent. *Green Chemistry, 18*(15), 4297-4302. doi:10.1039/c6gc00853d.

[23] Liao, H.-G., Jiang, Y.-X., Zhou, Z.-Y., Chen, S.-P., & Sun, S.-G. (2008). Shape-Controlled Synthesis of Gold Nanoparticles in Deep Eutectic Solvents for Studies of Structure-Functionality Relationships in Electrocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition, 47*(47), 9100-9103. doi:10.1002/anie.200803202.

[24] Karimi, M., Hesaraki, S., Alizadeh, M., & Kazemzadeh, A. (2016). Synthesis of calcium phosphate nanoparticles in deep-eutectic choline chloride–urea medium: Investigating the role of synthesis temperature on phase characteristics and physical properties. *Ceramics International, 42*(2), 2780-2788. doi:10.1016/j.ceramint.2015.11.010.

[25] Chen, F., Xie, S., Zhang, J., & Liu, R. (2013). Synthesis of spherical Fe3O4 magnetic nanoparticles by co-precipitation in choline chloride/urea deep eutectic solvent. *Materials Letters, 112*, 177-179. doi:10.1016/j.matlet.2013.09.022.

[26] Sheng, Q., Liu, R., & Zheng, J. (2012). Prussian blue nanospheres synthesized in deep eutectic solvents. *Nanoscale, 4*(21). doi:10.1039/c2nr31830j.

[27] Bhatt, J., Mondal, D., Bhojani, G., Chatterjee, S., & Prasad, K. (2015). Preparation of bio-deep eutectic solvent triggered cephalopod shaped silver chloride-DNA hybrid material having antibacterial and bactericidal activity. *Materials Science and Engineering: C, 56*, 125-131. doi:10.1016/j.msec.2015.06.007.

[28] Abo-Hamad, A., Hayyan, M., AlSaadi, M. A., Mirghani, M. E. S., & Hashim, M. A. (2017). Functionalization of carbon nanotubes using eutectic mixtures: A promising route for enhanced aqueous dispersibility and electrochemical activity. *Chemical Engineering Journal, 311*, 326-339. doi:10.1016/j.cej.2016.11.108.

[29] Zainal-Abidin, M. H., Hayyan, M., Ngoh, G. C., & Wong, W. F. (2019). From nanoengineering to nanomedicine: A facile route to enhance biocompatibility of graphene as a potential nano-carrier for targeted drug delivery using natural deep eutectic solvents. *Chemical Engineering Science, 195*, 95-106. doi:10.1016/j.ces.2018.11.013.

[30] Zainal-Abidin, M. H., Hayyan, M., Ngoh, G. C., & Wong, W. F. (2020). Doxorubicin Loading on Functional Graphene as a Promising Nanocarrier Using Ternary Deep Eutectic Solvent Systems. *ACS Omega, 5*(3), 1656-1668. doi:10.1021/acsomega.9b03709.

[31] Li, Z., & Lee, P. I. (2016). Investigation on drug solubility enhancement using deep eutectic solvents and their derivatives. *International Journal of Pharmaceutics, 505*(1-2), 283-288. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.018.

[32] Lu, C., Cao, J., Wang, N., & Su, E. (2016). Significantly improving the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs in deep eutectic solvents for potential non-aqueous liquid administration. *MedChemComm, 7*(5), 955-959. doi:10.1039/c5md00551e.

[33] Berton, P., Di Bona, K. R., Yancey, D., Rizvi, S. A. A., Gray, M., Gurau, G., . . . Rogers, R. D. (2017). Transdermal Bioavailability in Rats of Lidocaine in the Forms of Ionic Liquids, Salts, and Deep Eutectic. *ACS Medicinal Chemistry Letters, 8*(5), 498-503. doi:10.1021/acsmedchemlett.6b00504.

[34] Faggian, M., Sut, S., Perissutti, B., Baldan, V., Grabnar, I., & Dall'Acqua, S. (2016). Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) as a Tool for Bioavailability Improvement: Pharmacokinetics of Rutin Dissolved in Proline/Glycine after Oral Administration in Rats: Possible Application in Nutraceuticals. *Molecules, 21*(11). doi:10.3390/molecules21111531.

[35] Banerjee, A., Ibsen, K., Iwao, Y., Zakrewsky, M., & Mitragotri, S. (2017). Transdermal Protein Delivery Using Choline and Geranate (CAGE) Deep Eutectic Solvent. *Advanced Healthcare Materials, 6*(15). doi:10.1002/adhm.201601411.

[36] Sut, S., Faggian, M., Baldan, V., Poloniato, G., Castagliuolo, I., Grabnar, I., . . . Dall'Acqua, S. (2017). Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) to Enhance Berberine Absorption: An In Vivo Pharmacokinetic Study. *Molecules, 22*(11). doi:10.3390/molecules22111921.

[37] Al-Akayleh, F., Mohammed Ali, H. H., Ghareeb, M. M., & Al-Remawi, M. (2019). Therapeutic deep eutectic system of capric acid and menthol: Characterization and pharmaceutical application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53*. doi:10.1016/j.jddst.2019.101159.

[38] Ammann, C. (2011). Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. *AAPS PharmSciTech, 12*(4), 1264-1275. doi:10.1208/s12249-011-9684-0.

[39] Lee, M. S., Lee, K., Nam, M. W., Jeong, K. M., Lee, J. E., Kim, N. W., . . . Jeong, J. H. (2018). Natural deep eutectic solvents as a storage medium for human interferon-α2: a green and improved strategy for room-temperature biologics. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 65*, 343-348. doi:10.1016/j.jiec.2018.05.005.

[40] Radošević, K., Čanak, I., Panić, M., Markov, K., Bubalo, M. C., Frece, J., . . . Redovniković, I. R. (2018). Antimicrobial, cytotoxic and antioxidative evaluation of natural deep eutectic solvents. *Environmental Science and Pollution Research, 25*(14), 14188-14196. doi:10.1007/s11356-018-1669-z.

[41] Boscariol, R., Caetano, É. A., Silva, E. C., Oliveira, T. J., Rosa-Castro, R. M., Vila, M. M. D. C., & Balcão, V. M. (2021). Performance of Choline Geranate Deep Eutectic Solvent as Transdermal Permeation Enhancer: An In Vitro Skin Histological Study. *Pharmaceutics, 13*(4). doi:10.3390/pharmaceutics13040540.

[42] Papaccio, G., Hayyan, M., Looi, C. Y., Hayyan, A., Wong, W. F., & Hashim, M. A. (2015). In Vitro and In Vivo Toxicity Profiling of Ammonium-Based Deep Eutectic Solvents. *Plos One, 10*(2). doi:10.1371/journal.pone.0117934.

[43] Hayyan, M., Mbous, Y. P., Looi, C. Y., Wong, W. F., Hayyan, A., Salleh, Z., & Mohd-Ali, O. (2016). Natural deep eutectic solvents: cytotoxic profile. *SpringerPlus, 5*(1). doi:10.1186/s40064-016-2575-9.

[44] Abbott, A. P., Ahmed, E. I., Prasad, K., Qader, I. B., & Ryder, K. S. (2017). Liquid pharmaceuticals formulation by eutectic formation. *Fluid Phase Equilibria, 448*, 2-8. doi:10.1016/j.fluid.2017.05.009.

[45] Abranches, D. O., Larriba, M., Silva, L. P., Melle-Franco, M., Palomar, J. F., Pinho, S. P., & Coutinho, J. A. P. (2019). Using COSMO-RS to design choline chloride pharmaceutical eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria, 497*, 71-78. doi:10.1016/j.fluid.2019.06.005.

[46] Lu, W., & Chen, H. (2022). Application of deep eutectic solvents (DESs) as trace level drug extractants and drug solubility enhancers: State-of-the-art, prospects and challenges. *Journal of Molecular Liquids, 349*. doi:10.1016/j.molliq.2021.118105.

[47] Farooq, M. Q., Abbasi, N. M., Smith, E. A., Petrich, J. W., & Anderson, J. L. (2022). Characterizing the Solvation Characteristics of Deep Eutectic Solvents Composed of Active Pharmaceutical Ingredients as a Hydrogen Bond Donor and/or Acceptor. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 10*(9), 3066-3078. doi:10.1021/acssuschemeng.1c08675.

[48] Fiala, S., Jones, S. A., & Brown, M. B. (2010). A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport. *International Journal of Pharmaceutics, 393*(1-2), 68-73. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.04.001.

[49] Sekiguchi, K., & Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 9*(11), 866-872. doi:10.1248/cpb.9.866.

[50] Brodin, A., Nyqvist-Mayer, A., Wadsten, T., Forslund, B., & Broberg, F. (1984). Phase Diagram and Aqueous Solubility of the Lidocaine-Prilocaine Binary System. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 73*(4), 481-484. doi:10.1002/jps.2600730413.

[51] Nazzal, S., Smalyukh, I. I., Lavrentovich, O. D., & Khan, M. A. (2002). Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *International Journal of Pharmaceutics, 235*(1-2), 247-265. doi:10.1016/s0378-5173(02)00003-0.

[52] Wang, W., Cai, Y., Liu, Y., Zhao, Y., Feng, J., & Liu, C. (2016). Microemulsions based on paeonol-menthol eutectic mixture for enhanced transdermal delivery: formulation development and in vitro evaluation. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 45*(6), 1241-1246. doi:10.1080/21691401.2016.1226178.

[53] Duarte, A. R. C., Ferreira, A. S. D., Barreiros, S., Cabrita, E., Reis, R. L., & Paiva, A. (2017). A comparison between pure active pharmaceutical ingredients and therapeutic deep eutectic solvents: Solubility and permeability studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 114*, 296-304. doi:10.1016/j.ejpb.2017.02.003.

[54] Aroso, I. M., Silva, J. C., Mano, F., Ferreira, A. S. D., Dionísio, M., Sá-Nogueira, I., . . . Duarte, A. R. C. (2016). Dissolution enhancement of active pharmaceutical ingredients by therapeutic deep eutectic systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 98*, 57-66. doi:10.1016/j.ejpb.2015.11.002.

[55] Kaplun-Frischoff, Y., & Touitou, E. (1997). Testosterone Skin Permeation Enhancement by Menthol through Formation of Eutectic with Drug and Interaction with Skin Lipids. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 86*(12), 1394-1399. doi:10.1021/js9701465.

[56] UNESCO, WWAP (United Nations World Water Assessment Programme), The United Nations World Water Development Report 2018: Nature-based Solutions. Paris, UNESCO, 2018.

[57] Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, M. H., & Zheng, C. (2019). Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research, 169*, 483-493. doi:10.1016/j.envres.2018.11.040.

[58] Rodriguez-Mozaz, S., Vaz-Moreira, I., Varela Della Giustina, S., Llorca, M., Barceló, D., Schubert, S., . . . Manaia, C. M. (2020). Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment. *Environment International, 140*. doi:10.1016/j.envint.2020.105733.

[59] Gadipelly, C., Pérez-González, A., Yadav, G. D., Ortiz, I., Ibáñez, R., Rathod, V. K., & Marathe, K. V. (2014). Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse. *Industrial & Engineering Chemistry Research, 53*(29), 11571-11592. doi:10.1021/ie501210j.

[60] Daughton, C. G. (2003). Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. II. Drug disposal, waste reduction, and future directions. *Environmental Health Perspectives, 111*(5), 775-785. doi:10.1289/ehp.5948.

[61] J. O'Neill, The Review on Antimicrobial Resistance, (2016). amr-review.org.

[62] World Health Organization, Pharmaceuticals in drinking-water, (2012). apps.who.int/iris/handle/10665/44630.

[63] Fu, J., Lee, W.-N., Coleman, C., Nowack, K., Carter, J., & Huang, C.-H. (2019). Removal of pharmaceuticals and personal care products by two-stage biofiltration for drinking water treatment. *Science of The Total Environment, 664*, 240-248. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.02.026.

[64] Shejale, K. P., Yadav, D., Patil, H., Saxena, S., & Shukla, S. (2020). Evaluation of techniques for the remediation of antibiotic-contaminated water using activated carbon. *Molecular Systems Design & Engineering, 5*(4), 743-756. doi:10.1039/c9me00167k.

[65] Wang, J., & Wang, S. (2016). Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. *Journal of Environmental Management, 182*, 620-640. doi:10.1016/j.jenvman.2016.07.049.

[66] Khezeli, T., Daneshfar, A., & Sahraei, R. (2015). Emulsification liquid–liquid microextraction based on deep eutectic solvent: An extraction method for the determination of benzene, toluene, ethylbenzene and seven polycyclic aromatic hydrocarbons from water samples. *Journal of Chromatography A, 1425*, 25-33. doi:10.1016/j.chroma.2015.11.007.

[67] Chabib, C. M., Ali, J. K., Jaoude, M. A., Alhseinat, E., Adeyemi, I. A., & Al Nashef, I. M. (2022). Application of deep eutectic solvents in water treatment processes: A review. *Journal of Water Process Engineering, 47*. doi:10.1016/j.jwpe.2022.102663.

[68] van Osch, D. J. G. P., Zubeir, L. F., van den Bruinhorst, A., Rocha, M. A. A., & Kroon, M. C. (2015). Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants. *Green Chemistry, 17*(9), 4518-4521. doi:10.1039/c5gc01451d.

[69] Rodríguez-Llorente, D., Bengoa, A., Pascual-Muñoz, G., Navarro, P., Águeda, V. I., Delgado, J. A., . . . Larriba, M. (2019). Sustainable Recovery of Volatile Fatty Acids from Aqueous Solutions Using Terpenoids and Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 7*(19), 16786-16794. doi:10.1021/acssuschemeng.9b04290.

[70] Riveiro, E., González, B., & Domínguez, Á. (2020). Extraction of adipic, levulinic and succinic acids from water using TOPO-based deep eutectic solvents. *Separation and Purification Technology, 241*. doi:10.1016/j.seppur.2020.116692.

[71] Verma, R., & Banerjee, T. (2018). Liquid–Liquid Extraction of Lower Alcohols Using Menthol-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvent: Experiments and COSMO-SAC Predictions. *Industrial & Engineering Chemistry Research, 57*(9), 3371-3381. doi:10.1021/acs.iecr.7b05270.

[72] Sas, O. G., Castro, M., Domínguez, Á., & González, B. (2019). Removing phenolic pollutants using Deep Eutectic Solvents. *Separation and Purification Technology, 227*. doi:10.1016/j.seppur.2019.115703.

[73] Adeyemi, I., Sulaiman, R., Almazroui, M., Al-Hammadi, A., & AlNashef, I. M. (2020). Removal of chlorophenols from aqueous media with hydrophobic deep eutectic solvents: Experimental study and COSMO RS evaluation. *Journal of Molecular Liquids, 311*. doi:10.1016/j.molliq.2020.113180.

[74] Yang, D., Wang, Y., Li, H., & Yang, Y. (2020). Acid-base-governed deep eutectic solvent-based microextraction combined with magnetic solid-phase extraction for

determination of phenolic compounds. *Microchimica Acta, 187*(2). doi:10.1007/s00604-020-4109-y.

[75] Florindo, C., Monteiro, N. V., Ribeiro, B. D., Branco, L. C., & Marrucho, I. M. (2020). Hydrophobic deep eutectic solvents for purification of water contaminated with Bisphenol-A. *Journal of Molecular Liquids, 297*. doi:10.1016/j.molliq.2019.111841.

[76] Tang, W., Dai, Y., & Row, K. H. (2018). Evaluation of fatty acid/alcohol-based hydrophobic deep eutectic solvents as media for extracting antibiotics from environmental water. *Analytical and Bioanalytical Chemistry, 410*(28), 7325-7336. doi:10.1007/s00216-018-1346-6.

[77] Pekel, A. G., Kurtulbaş, E., Toprakçı, İ., & Şahin, S. (2020). Menthol-based deep eutectic solvent for the separation of carbamazepine: reactive liquid-liquid extraction. *Biomass Conversion and Biorefinery, 12*(4), 1249-1256. doi:10.1007/s13399-020-00707-z.

[78] Florindo, C., Branco, L. C., & Marrucho, I. M. (2017). Development of hydrophobic deep eutectic solvents for extraction of pesticides from aqueous environments. *Fluid Phase Equilibria, 448*, 135-142. doi:10.1016/j.fluid.2017.04.002.

[79] Mat Hussin, S. A., Varanusupakul, P., Shahabuddin, S., Yih Hui, B., & Mohamad, S. (2020). Synthesis and characterization of green menthol-based low transition temperature mixture with tunable thermophysical properties as hydrophobic low viscosity solvent. *Journal of Molecular Liquids, 308*. doi:10.1016/j.molliq.2020.113015.

[80] van Osch, D. J. G. P., Parmentier, D., Dietz, C. H. J. T., van den Bruinhorst, A., Tuinier, R., & Kroon, M. C. (2016). Removal of alkali and transition metal ions from water with hydrophobic deep eutectic solvents. *Chemical Communications, 52*(80), 11987-11990. doi:10.1039/c6cc06105b.

[81] Ribeiro, B. D., Florindo, C., Iff, L. C., Coelho, M. A. Z., & Marrucho, I. M. (2015). Menthol-based Eutectic Mixtures: Hydrophobic Low Viscosity Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 3*(10), 2469-2477. doi:10.1021/acssuschemeng.5b00532.

[82] Bischoff, S. C. (2008). Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 11*(6), 733-740. doi:10.1097/MCO.0b013e32831394b8.

[83] Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology, 56*, 21-38. doi:10.1016/j.tifs.2016.07.004.

[84] Conklin, K. A. (2000). Dietary Antioxidants During Cancer Chemotherapy: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness and Development of Side Effects. *Nutrition and Cancer, 37*(1), 1-18. doi:10.1207/s15327914nc3701_1.

[85] Rao, L. (2020). A Review on Quercetin: Assessment of the Pharmacological Potentials and Various Formulations Strategies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 64*(1), 139-144. doi:10.47583/ijpsrr.2020.v64i01.026.

[86] Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A., . . . Cho, W. C. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega, 5*(20), 11849-11872. doi:10.1021/acsomega.0c01818.

[87] Teoh, X.-Y., bt Mahyuddin, F. N., Ahmad, W., & Chan, S.-Y. (2019). Formulation strategy of nitrofurantoin: co-crystal or solid dispersion? *Pharmaceutical Development and Technology, 25*(2), 245-251. doi:10.1080/10837450.2019.1689401.

[88] Segalina, A., Pavan, B., Ferretti, V., Spizzo, F., Botti, G., Bianchi, A., . . . Dalpiaz, A. (2022). Cocrystals of Nitrofurantoin: How Coformers Can Modify Its Solubility and Permeability Across Intestinal Cell Monolayers. *Crystal Growth & Design, 22*(5), 3090-3106. doi:10.1021/acs.cgd.2c00007.

[89] Askari Rizvi, S. F. (2018). Tetracycline: Classification, Structure Activity Relationship and Mechanism of Action as a Theranostic Agent for Infectious Lesions-A Mini Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 7*(2). doi:10.26717/bjstr.2018.07.001475.

[90] Fuoco, D. (2012). Classification Framework and Chemical Biology of Tetracycline-Structure-Based Drugs. *Antibiotics, 1*(1), 1-13. doi:10.3390/antibiotics1010001.

[91] Xiao, X.-Y., Hunt, D. K., Zhou, J., Clark, R. B., Dunwoody, N., Fyfe, C., . . . Sutcliffe, J. A. (2012). Fluorocyclines. 1. 7-Fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: A Potent, Broad Spectrum Antibacterial Agent. *Journal of Medicinal Chemistry, 55*(2), 597-605. doi:10.1021/jm201465w.

[92] Brodersen, D. E., Clemons, W. M., Carter, A. P., Morgan-Warren, R. J., Wimberly, B. T., & Ramakrishnan, V. (2000). The Structural Basis for the Action of the Antibiotics Tetracycline, Pactamycin, and Hygromycin B on the 30S Ribosomal Subunit. *Cell, 103*(7), 1143-1154. doi:10.1016/s0092-8674(00)00216-6.

[93] Sathisaran, I., & Dalvi, S. V. (2017). Crystal Engineering of Curcumin with Salicylic Acid and Hydroxyquinol as Coformers. *Crystal Growth & Design, 17*(7), 3974-3988. doi:10.1021/acs.cgd.7b00599.

[94] Pharmacopeia of the United States of America, 32nd revision, and the National Formulary, 27th edition, 2009.

[95] Iqbal, R., Mehmood, Z., Baig, A., & Khalid, N. (2020). Formulation and characterization of food grade O/W nanoemulsions encapsulating quercetin and curcumin: Insights on enhancing solubility characteristics. *Food and Bioproducts Processing, 123*, 304-311. doi:10.1016/j.fbp.2020.07.013.

[96] Domańska, U., Pobudkowska, A., Pelczarska, A., & Żukowski, Ł. (2011). Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics, 403*(1-2), 115-122. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.10.034.

[97] D.R. Yalkowsky SH, The AQUASOL dATAbASE of Aqueous Solubility, Fifth ed, Tucson, AZ, 1992.

[98] López, N., Delso, I., Matute, D., Lafuente, C., & Artal, M. (2020). Characterization of xylitol or citric acid:choline chloride:water mixtures: Structure, thermophysical properties, and quercetin solubility. *Food Chemistry, 306*. doi:10.1016/j.foodchem.2019.125610.

[99] Najafi, F., Salami-Kalajahi, M., & Roghani-Mamaqani, H. (2020). Synthesis of amphiphilic Janus dendrimer and its application in improvement of hydrophobic drugs

solubility in aqueous media. *European Polymer Journal, 134*. doi:10.1016/j.eurpolymj.2020.109804.

[100] Gutiérrez, A., Atilhan, M., & Aparicio, S. (2018). A theoretical study on lidocaine solubility in deep eutectic solvents. *Physical Chemistry Chemical Physics, 20*(43), 27464-27473. doi:10.1039/c8cp05641b.

[101] Gutiérrez, A., Aparicio, S., & Atilhan, M. (2019). Design of arginine-based therapeutic deep eutectic solvents as drug solubilization vehicles for active pharmaceutical ingredients. *Physical Chemistry Chemical Physics, 21*(20), 10621-10634. doi:10.1039/c9cp01408j.

[102] Dai, Y., van Spronsen, J., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2013). Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta, 766*, 61-68. doi:10.1016/j.aca.2012.12.019.

[103] Bergua, F., Delso, I., Muñoz-Embid, J., Lafuente, C., & Artal, M. (2021). Structure and properties of two glucose-based deep eutectic systems. *Food Chemistry, 336*. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127717.

[104] Delso, I., Lafuente, C., Muñoz-Embid, J., & Artal, M. (2019). NMR study of choline chloride-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids, 290*. doi:10.1016/j.molliq.2019.111236.

[105] Olivella, M. S., Lhez, L., Pappano, N. B., & Debattista, N. B. (2008). Effects of Dimethylformamide and L-Menthol Permeation Enhancers on Transdermal Delivery of Quercetin. *Pharmaceutical Development and Technology, 12*(5), 481-484. doi:10.1080/10837450701481207.

[106] Mustafa, N., Spelbos, V., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. (2021). Solubility and Stability of Some Pharmaceuticals in Natural Deep Eutectic Solvents-Based Formulations. *Molecules, 26*(9). doi:10.3390/molecules26092645.

[107] Abbas, U. L., Qiao, Q., Nguyen, M. T., Shi, J., & Shao, Q. (2021). Molecular dynamics simulations of heterogeneous hydrogen bond environment in hydrophobic deep eutectic solvents. *AIChE Journal, 68*(1). doi:10.1002/aic.17382.

[108] Cañadas, R., González-Miquel, M., González, E. J., Díaz, I., & Rodríguez, M. (2021). Hydrophobic eutectic solvents for extraction of natural phenolic antioxidants from winery wastewater. *Separation and Purification Technology, 254*. doi:10.1016/j.seppur.2020.117590.

[109] Li, K., Jin, Y., Jung, D., Park, K., Kim, H., & Lee, J. (2020). In situ formation of thymol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Application to antibiotics analysis in surface water based on liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography. *Journal of Chromatography A, 1614*. doi:10.1016/j.chroma.2019.460730.

[110] Cherkashina, K., Pochivalov, A., Simonova, V., Shakirova, F., Shishov, A., & Bulatov, A. (2021). A synergistic effect of hydrophobic deep eutectic solvents based on terpenoids and carboxylic acids for tetracycline microextraction. *The Analyst, 146*(11), 3449-3453. doi:10.1039/d1an00096a.

[111] Sereshti, H., Semnani Jazani, S., Nouri, N., & Shams, G. (2020). Dispersive liquid–liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvents: Application for

tetracyclines monitoring in milk. *Microchemical Journal, 158*. doi:10.1016/j.microc.2020.105269.



CAPÍTULO 8.
CONCLUSIONES

En esta memoria se ha expuesto la caracterización termofísica y estructural de quince disolventes eutécticos diferentes. El conocimiento del mayor número posible de propiedades fisicoquímicas facilita su posible aplicación industrial. En la extensa revisión bibliográfica llevada a cabo, se detectó la falta de un gran número de propiedades, siendo la densidad y viscosidad las más publicadas. Además, en muchos casos se observó falta de homogeneidad en los datos presentados.

En esta Tesis se determinó en primer lugar el diagrama de fases de cada uno de los sistemas estudiados. Permitió conocer el rango de temperaturas en el que dichas mezclas se encontraban en estado líquido, lo cual es imprescindible para su correcta aplicación. Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- A partir de estos diagramas fue posible designar a los sistemas basados en terpenos y ácidos como mezclas eutécticas ideales (ES), mientras que el sistema TM fue identificado como disolvente eutéctico profundo (DES).
- Los coeficientes de actividad obtenidos a partir del modelo NRTL han resultado ser de gran utilidad a la hora de identificar los diferentes sistemas como ideales o profundos
- El modelo de ajuste de gaussiana asimétrica para la deconvolución de picos de fusión correspondientes a la fracción *liquidus* ha resultado ser muy bueno para este propósito.
- Se ha demostrado el polimorfismo del L-mentol. Se han observado diferentes picos eutécticos que se relacionan con las fases metaestables del L-mentol. La fracción molar de ácido favorece la aparición de dichos picos. Se observaron procesos de recristalización de L-mentol que cristaliza en un primer lugar en fases metaestables.
- No se observó la cristalización de la fase eutéctica en ninguna de las mezclas analizadas del sistema TM. En su lugar se obtuvieron temperaturas de transición vítrea, T_g. Esto se relacionó con la presencia de *clusters* de diferentes tamaños que dificultan la cristalización durante el experimento de DSC.

Por otro lado, se han determinado de forma experimental la densidad, ρ, velocidad de propagación del sonido, u, índice de refracción, n_D, permitividad estática, ε, capacidad calorífica isóbara, $C_{p,m}$, tensión superficial, γ y viscosidad dinámica, η, en un amplio rango de temperaturas. En todos los casos se ha encontrado una correlación excelente frente a la temperatura. De igual forma, a partir de la dependencia que exhiben algunas propiedades con la temperatura y haciendo uso de relaciones termodinámicas se han calculado una serie de propiedades derivadas que han permitido completar este estudio. Dichas propiedades han sido el coeficiente de expansión térmico, compresibilidad isentrópica, refracción molar, volumen libre reducido, entropía y entalpía superficiales, temperatura crítica y la energía de activación del flujo viscoso. Estos

estudios han permitido obtener distintas correlaciones entre la estructura de los componentes de las mezclas y las propiedades que presentan. Las conclusiones más importantes se resumen a continuación:

- *Efecto ratio molar*

  En la mayoría de los casos el aumento en el contenido en timol ha conducido a mezclas más estructuradas y empaquetadas. En el caso de mezclas ácidas, la adición de L-mentol también conduce a mezclas más empaquetadas con una mayor presencia de interacciones, aunque en algunos casos no se cumplen. Por ejemplo, los valores del índice de refracción aumentaron con el contenido de ácido, indicando que prevalece el efecto de las interacciones frente al del empaquetamiento en estas mezclas. En el caso de la viscosidad las mezclas presentaron mayores valores con un aumento del terpeno en las mezclas ácidas y con un aumento en el contenido de L-mentol en el sistema TM.
- *Efecto terpeno*

  En las mezclas ácidas, por lo general, las mezclas que contienen timol presentan estructuras más compactas debido a la geometría de este compuesto respecto al L-mentol. Además, la presencia de interacciones $\pi - \pi$ favorecen este comportamiento.
- *Efecto longitud de cadena alifática*

  En la mayoría de los casos la presencia de ácido decanoico aumentan los valores de las propiedades termofísicas. Este hecho se ha relacionado con la mayor presencia de interacciones hidrofóbicas a través de las cadenas alifáticas. Este hecho prevalece frente a los impedimentos estéricos que deberían dificultar el ordenamiento molecular al aumentar la longitud de la cadena alifática
- *Efecto DES vs ES.*

  La mayoría de las propiedades presentaron los valores más elevados para estas mezclas. Los valores tan altos para estas mezclas se han achacado a la presencia de una red de puentes de hidrógeno e interacciones de van der Waals. La diferencia más notoria frente a los ES se observa en la viscosidad, quizás por ser una de las propiedades termofísicas más dependientes de las interacciones.

Por otro lado, se ha llevado la caracterización estructural de estas mezclas mediante RMN y dinámica molecular. Las principales conclusiones extraídas de estos estudios se presentan a continuación:

- Se han obtenido los espectros de ^{1}H y ^{13}C de todas las mezclas. Han demostrado que no hay reacciones colaterales y que la estequiometría es correcta. Se ha evaluado el efecto de la temperatura en los desplazamientos químicos, mediante el cálculo del coeficiente de temperatura se ha confirmado la presencia de HB intermoleculares.

- Se han determinado los tiempos de relajación longitudinales, T_1, para los núcleos de protón y carbono de los compuestos puros y de la mayoría de las mezclas con el fin de utilizar este parámetro en la identificación de disolventes eutécticos profundos y en la determinación de la composición eutéctica. Se ha demostrado que ninguno de los dos parámetros es útil para la determinación de la fracción eutéctica, ya que, al tratarse de un proceso limitado por el mecanismo de relajación más rápido, siempre se va a observar el ^{1}H T_1 de aquellos núcleos que se encuentren en un entorno "eutéctico". Esto demuestra la presencia de heterogeneidades espaciales, probablemente debido a la formación de dominios apolares. Por otro lado, la determinación de ^{13}C T_1 ha demostrado ser efectiva a la hora de diferenciar ES de DES. Estos últimos mostraron un descenso superior respecto a los valores de los componentes puros.
- Se han determinado los coeficientes de difusión de cada constituyente de la mezcla a 298 K. Se observó que los valores eran inversamente proporcionales a las viscosidades dinámicas. El sistema TM presentó los valores más bajos. Estos valores se han relacionado con la presencia de una red de puentes de hidrógeno. El efecto del terpeno y la longitud de cadena se ve representado perfectamente con este parámetro. La determinación de D a diferentes temperaturas ha arrojado luz acerca del mecanismo de difusión. Se observó que, tanto en las mezclas ideales como en las profundas, el mecanismo de difusión no obedece la ecuación de Stokes-Einstein. Las mezclas estudiadas no siguen un régimen de difusión cásico. Esto se ha achacado a la presencia de heterogeneidades dinámicas. El mecanismo de difusión podría verse dominado por la probabilidad de localizar vacantes libres para que las moléculas puedan desplazarse.
- Se han obtenido los espectros NOESY para las mezclas TO12 y las del sistema TM. El signo del NOE permite diferenciar DES (negativo, debido a su carácter supramolecular) de ES (positivo). Además, la presencia de interacciones intermoleculares fue mucho más notoria en el caso del sistema TM.
- Se ha llevado a cabo la simulación a una temperatura de 300 K de las distintas mezclas haciendo uso del software AMBER18. Se comprobó su correcta representación mediante la comparación con la densidad experimental. Aquellas que contiene timol presentan las mayores desviaciones, posiblemente, debido a que no acaba de representarse correctamente las repulsiones electrónicas de los anillos aromáticos. Se han determinado los valores de D de cada componente de la mezcla y se han comparado con los experimentales. No representa correctamente todas las tendencias observadas experimentalmente.
- Se han obtenido las funciones de distribución radial (RDF) para los pares de átomos susceptibles de formar puentes de hidrógeno en cada mezcla. En el caso de las mezclas

terpenos:ácidos, las asociaciones dominantes fueron aquellas entre los mismos componentes. En los sistemas TO y TD, la más significativa fue la asociación entre el carbonilo y el hidrógeno del grupo hidroxilo del ácido, seguida de aquella establecida entre el carbonilo y el hidrógeno del hidroxilo del terpeno. En los sistemas MO y MD, la interacción entre el oxígeno del L-mentol y el protón ácido de los ácidos presento un pico prácticamente igual de importante que el de la interacción intercomponente con el ácido como aceptor. En el caso del sistema TM, en las tres composiciones se observaron interacciones intra e intercomponente. Siendo las asociaciones M_{O1}-T_{H7} y M_{O1}-M_{H1} las más significativas.

- El análisis del número de puentes de hidrógeno permitió identificar cómo actuaban principalmente cada constituyente de la mezcla en el establecimiento de puentes de hidrógeno. En las mezclas timol ácidas, el timol actúa como HBD y el ácido como HBA. En las mezclas ácidas de L-mentol, tanto el L-mentol como el ácido tienden a actuar como HBA y HBD, viéndose ligeramente favorecido la interacción en la que el L-mentol actúa como donor y el ácido como aceptor. En el sistema TM, se observó un aumento del número de HB con la composición de L-mentol. El L-mentol tiende a actuar como HBA y timol como HBD. La mezcla de composición eutéctica es la que presenta un mayor número de interacciones intercomponente.
- El índice de interacción no covalente (NCI) ha mostrado los puentes de hidrógeno identificados anteriormente. Estos estudios han demostrado la importancia de las interacciones de van der Waals en la mezcla. Destacan las interacciones $\pi - \pi$ y $CH - \pi$ en las mezclas que cuentan con timol. En aquellas que no, las interacciones hidrofóbicas entre grupos alquílicos.

Por último, se ha evaluado la capacidad de estas mezclas para actuar como disolventes de principios activos escasamente solubles en agua y como agentes extractantes de dichos fármacos contenidos en muestras acuosas. Las principales conclusiones se presentan a continuación:

- Se ha determinado la solubilidad en agua de quercetina (Q), nitrofurantoina (NF) y tetraciclina (TC). De acuerdo con los resultados obtenidos, las dos primeras sustancias pueden considerarse insolubles en agua mientras que TC es ligeramente soluble en agua. Usando esta misma clasificación, Q y NF pasarían a ser ligeramente solubles y TC totalmente soluble al utiliza como disolventes las mezclas eutécticas.
- La mejora de la solubilidad se produce por los grupos químicos que facilitan la interacción con el fármaco y por una buena solvatación del disolvente al API. Las fuertes interacciones del sistema TM podrían dificultar la presencia de moléculas libres que puedan solvatar al API.

- En el caso de Q, la solubilidad aumentó con el contenido de L-mentol en las mezclas, siendo las mezclas L-mentol:ácidos las que presentan mayor solubilidad. Q tiende a actuar como HBD por lo que su solubilidad se ve favorecida en entornos en los que los compontes de la mezcla son buenos HBA.
- En el caso de NF, la solubilidad apenas mejoró con el uso de mezclas eutécticas. Se observó la tendencia de este compuesto a actuar como HBA. La solubilidad se vio mejorada con la presencia de timol. La escasa solubilidad se achaca al breve número de grupos aceptores y donores de puentes de hidrógeno.
- En el caso de TC, la solubilidad aumentó con el contenido de ácidos grasos en las mezclas, siendo el sistema TM el que menos solubilidad presentó de los tres. La mayoría de los puentes de hidrógeno observados fueron a través de moléculas de ácido. La solubilidad podría verse gobernada por interacciones dispersivas. Una de las razones podría ser la mejora de la solubilidad a través de la protonación del grupo amina de TC.
- En todas las mezclas interacciones de van der Waals e hidrofóbicas juegan un papel esencial en la solubilidad de los APIs tal y como muestran los NCIs. Probablemente su importancia sea mayor que la de los puentes de hidrógeno.
- Se han determinado la eficiencia de extracción (EE) y los coeficientes de distribución de cada mezcla para muestras acuosas que contienen cada uno de los APIs estudiados. La máxima capacidad extractora se observó para mezclas ácidas de timol en composición equimolar. Se puede concluir que las mezclas ácidas de timol presentan las mayores EE, seguidas por las mezcas de terpenos y por último las mezclas ácidas de L-mentol. La distribución de los valores de la EE para cada API fue; $EE(Q) > EE(NF) > EE(TC)$. Este orden es el inverso al de su solubilidad acuosa, lo que indica que la hidrofobicidad juega un papel importante.

Como broche final, es importante señalar que el comportamiento altamente dinámico y heterogéneo observado en estas mezclas dificulta su modelado estructural. Es muy difícil sacar conclusiones categóricas de disolventes eutécticos que puedan servir para otros que posean distintos constituyentes. El estudio de sus propiedades termofísicas y estructurales debe ampliarse al mayor número de mezclas posibles, con el fin de comprender el comportamiento real de cada uno de ellos.

Summary

Finally, in this chapter, the main conclusions derived from the experimental studies carried out in this Thesis are exposed. The different conclusions can be divided into different sections. First, the findings from ESL results are exposed:

-The phase diagram of each system was determined to know the range of temperatures in which these mixtures are liquid.

-Terpene and acid based systems are classified as ideal eutectic (ES) mixtures, while the TM system is a deep eutectic solvent (DES). The activity coefficients obtained from the NRTL model reinforces this behavior.

-The asymmetric Gaussian fitting model for the deconvolution of melting peaks corresponding to the liquidus fraction has been very good for this purpose.

-L-menthol polymorphism has been demonstrated. The molar fraction of acid favors the appearance of metastable phases of L-menthol.

-Crystallization of the eutectic phase was not observed in any TM mixtures tested. Instead, glass transition temperatures, T_g, were obtained. This was related to the presence of clusters of different sizes that hindered crystallization during the DSC experiment.

On the other hand, density, ρ, speed of sound,u, refractive index,n_D, static permittivity, ε, isobaric heat capacity,$C_{p,m}$, surface tension, γ, and dynamic viscosity, η in a wide range of temperatures. In all cases, an excellent correlation with temperature has been found. Derived properties have been calculated to complete this study. These properties were the coefficient of thermal expansion, isentropic compressibility, molar refraction, reduced free volume, surface entropy and enthalpy, critical temperature and the activation energy of the viscous flow. From these studies, different correlations between the structure of the components and the physicochemical properties have been obtained. The most important conclusions are summarized below:

Molar ratio effect

In most cases, an increase in thymol content has led to more structured and packed mixtures. In the case of acidic mixtures, adding L-menthol frequently also leads to more packed mixtures. In the case of viscosity, the mixtures presented higher values with an increase in the terpene in the acid mixtures. In the TM system viscosity increases with L-menthol content.

Terpene effect

In acidic mixtures, in general, mixtures containing thymol have more compact structures due to the geometry of this compound concerning L-menthol. In addition, the presence of π-π interactions favors this behavior.

Aliphatic chain length effect

In most cases, the presence of decanoic acid increases the values of thermophysical properties. This fact has been related to the presence of more hydrophobic interactions through the aliphatic chains. This fact prevails against steric hindrances that should hinder molecular ordering by increasing the length of the aliphatic chain.

DES vs ES effect.

The highest values were obtained for DES mixtures in almost all cases. Such high values for these mixtures have been attributed to strong interactions.

The main conclusions obtained from structural studies are presented below:

-The ^{1}H and ^{13}C spectra of all the mixtures have been acquired. They didn't show any parasite reactions and the stoichiometry was correct. The temperature coefficient confirmed the presence of intermolecular hydrogn bonds.

-Longitudinal relaxation times, T_1, for the proton and carbon nuclei of pure compounds and most mixtures was determined to use this parameter to identify deep eutectic solvents and x_{eut} determination. It has been shown that these parameters are not helpful in determining the eutectic fraction and demonstrate the presence of spatial heterogeneities. On the other hand, the determination of ^{13}C T_1 is useful for differentiating ES from DES.

-The diffusion coefficients of each constituent of the mixtures were determined at 298 K. It was observed that the values were inversely proportional to the dynamic viscosities. The TM system presented the lowest values. These values have been related to the presence of strong interactions. The determination of D at different temperatures has demonstrated both in ideal and deep mixtures, the diffusion mechanism does not obey the Stokes-Einstein equation. This has been attributed to the presence of dynamic heterogeneities. The diffusion mechanism could be dominated by the probability of locating free vacancies or holes. distinguishing

-NOESY spectra of TO12 and TM system were obtained. The values (positive or negative) are useful for distinguishing DES from ES.

-Computational simulations have been carried out at 300 K using the AMBER18 software. The simulations were verified by comparing the experimental density. Those containing thymol present the greatest deviations, possibly because of its aromatic ring. It seems that MD does not represent correctly the experimental behavior of D.

-The radial distribution functions (RDF) have been obtained for the pairs of atoms capable of forming hydrogen bonds in each mixture. In the case of acidic terpene mixtures, the dominant associations were those between the same components. In the TO and TD systems, the most significant was the association between the carbonyl and the hydrogen of the hydroxyl group of the acid followed by that established between the carbonyl and the hydrogen of the hydroxyl of the terpene. In the MO and MD systems, the interaction between the oxygen of L-menthol and the acid proton of the acids presented a peak almost as high as that of the intercomponent interaction with the acid as acceptor. In the case of the TM system, intra- and intercomponent interactions were observed in all three compositions. The associations M_{O1}-T_{H7} and M_{O1}-M_{H13} are the most significant.

-The analysis of the number of hydrogen bonds made it possible to identify the constituents as HBA and/or HBD. In thymol-acid mixtures, thymol acts as HBD and the acid as HBA. In L-menthol acid mixtures, both L-menthol and the acid tend to act as HBA and HBD. L-menthol tends to act as HBA and thymol like HBD.

-The non-covalent interaction index (NCI) has shown hydrogen bonds identified previously and the importance of van der Waals interactions in the mixtures. The π-π and CH-π interactions stand out in the mixtures that have thymol. In those that do not, the hydrophobic interactions between alkyl groups.

Lastly, the ability of these mixtures to act as solvents for active ingredients that are poorly soluble in water and as extracting agents these APIs contained in aqueous samples has been evaluated. The main conclusions are presented below:

- Quercetin (Q) and nitrofurantoin (NF) can be considered insoluble in water, while tetracycline (TC) is slightly soluble in water. Using this same classification, Q and NF would become slightly soluble and TC completely soluble when using eutectic mixtures as solvents.

-The solubility improvement is produced by the chemical groups that facilitate the interaction between the drug and the solvent. The solubility of Q increased with the content of L-menthol in the mixtures. Q tends to act as HBD, so its solubility is favored in environments where the mixture's components are good HBAs. The solubility of NF hardly improved with the use of eutectic mixtures. This compound tends to act as HBA and the solubility enhanced with the presence of thymol. The low solubility is attributed to the small number of hydrogen bond acceptor and donor groups. The solubility of TC increased with the content of fatty acids in the mixtures. Dispersive interactions could govern the solubility. One of the reasons could be the improvement of the solubility through the protonation of the amine group of TC.

-In all mixtures, van der Waals and hydrophobic interactions play an essential role in the solubility of APIs, as shown by the NCIs. Its importance is probably greater than that of hydrogen bonds.

-The extraction efficiency (EE) and the distribution coefficients of each mixture have been determined for aqueous samples of the APIs studied. The maximum extractive capacity was observed for acid mixtures of thymol in equimolar composition. It can be concluded that the thymol acid mixtures present the highest EE, followed by the terpene mixtures and the L-menthol acid mixtures. The distribution of the EE values for each API was $EE(Q) > EE(NF) > EE(TC)$. This order is the reverse of their aqueous solubility, indicating that hydrophobicity plays an important role.

Finally, it is important to point out that the dynamic and heterogeneous behavior observed in these mixtures makes their structural modeling difficult. It is very difficult to draw categorical conclusions from eutectic solvents that can be the same for other eutectics with different constituents. The study of their thermophysical and structural properties must be extended to understand the real behavior of each eutectic mixture.

ANEXOS I

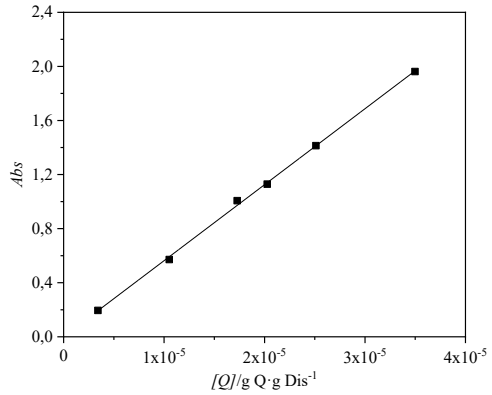


Figura A1. Recta de calibrado quercetina.

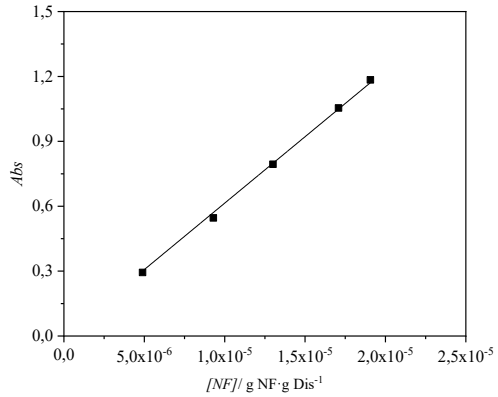


Figura A2. Recta de calibrado nitrofuranoina.

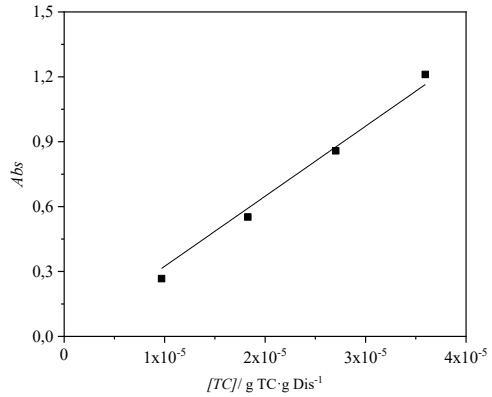


Figura A3. Recta de calibrado tetraciclina.

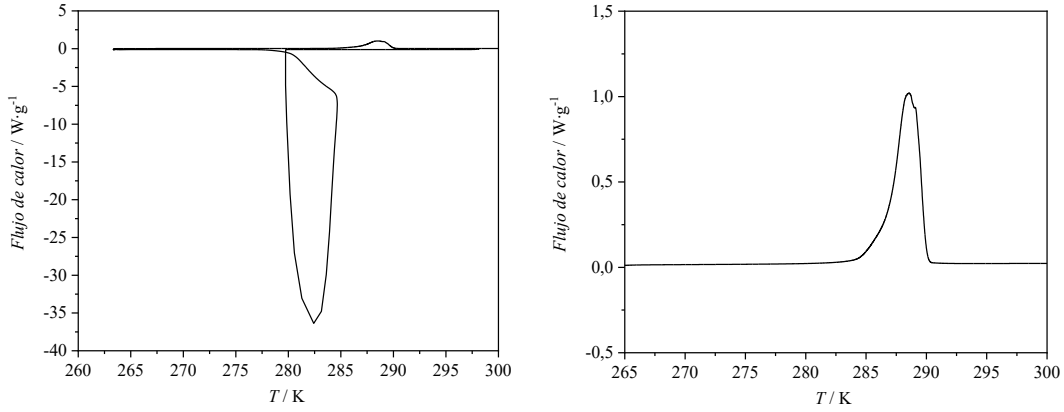


Figura A4. Termograma para x_T(TO)=0, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

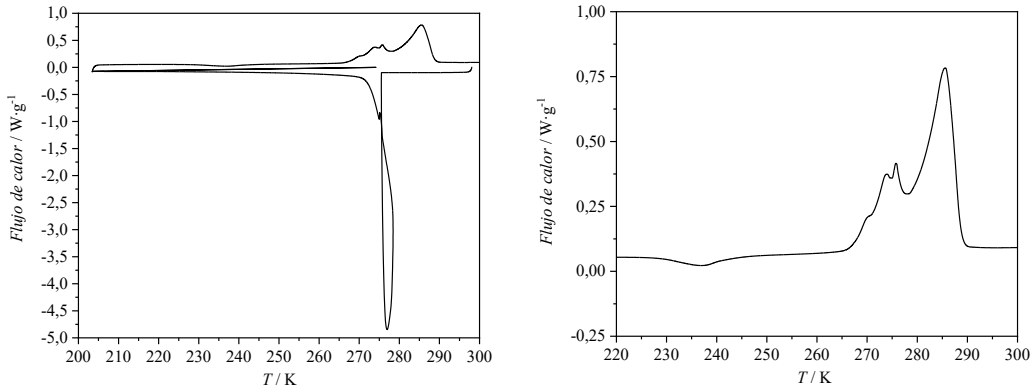


Figura A5. Termograma para x_T(TO)=0,1005, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

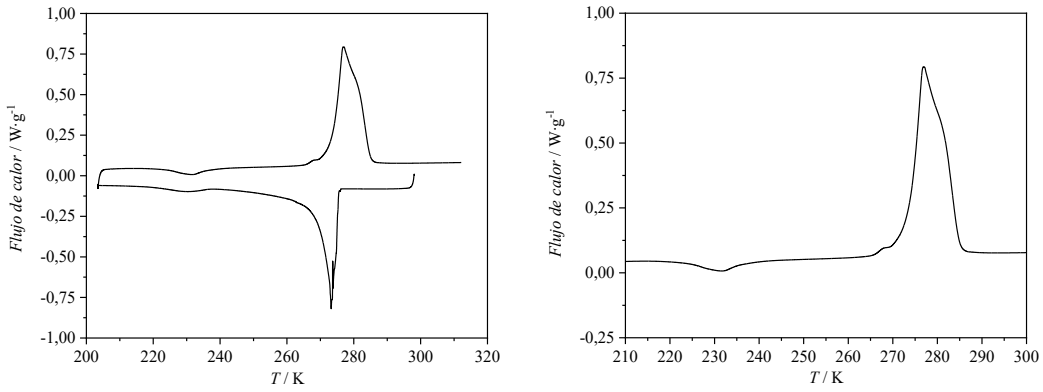


Figura A6. Termograma para x_T(TO)=0,2253, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

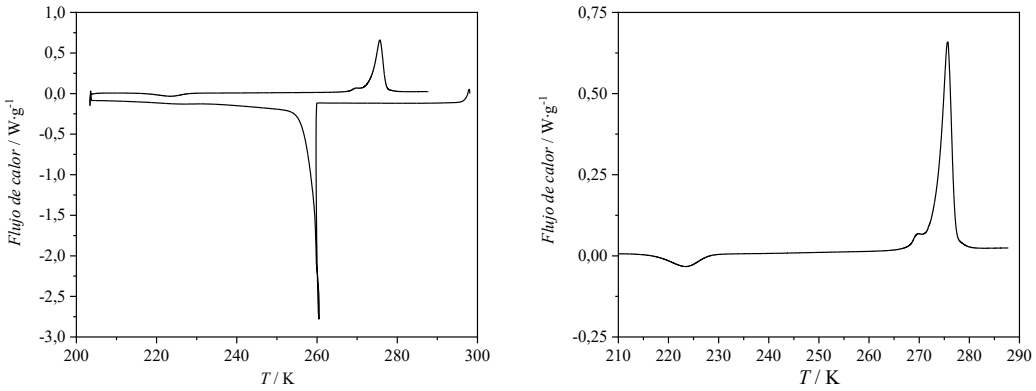


Figura A7. Termograma para x_T(TO)=0,3334, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

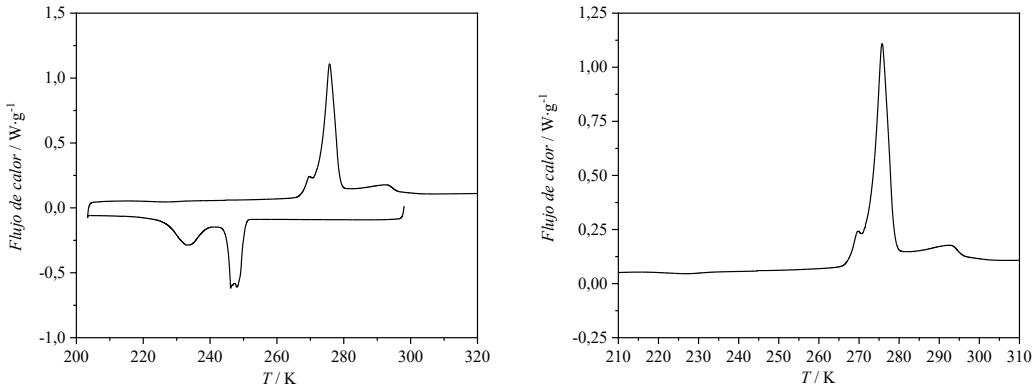


Figura A8. Termograma para x_T(TO)=0,5004, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

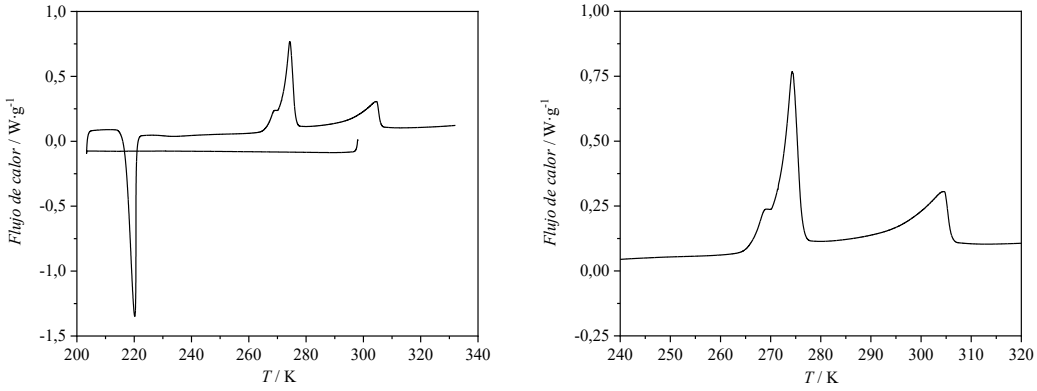


Figura A9. Termograma para x_T(TO)=0,6662, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

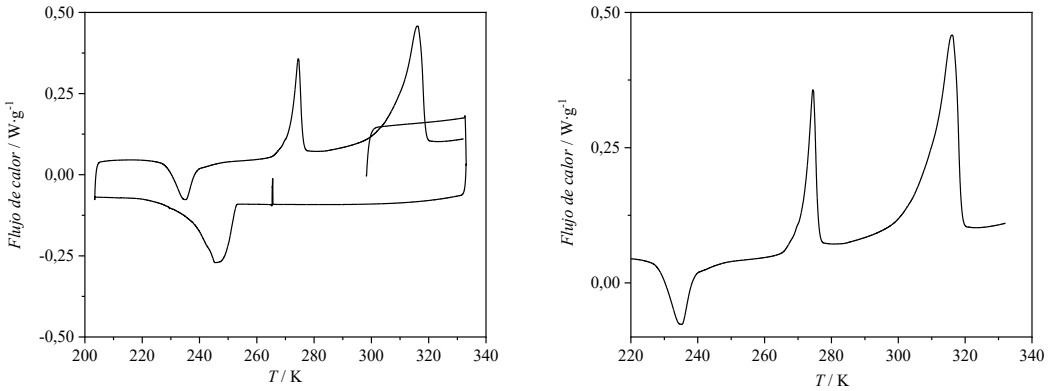


Figura A10. Termograma para x_T(TO)=0,8503, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

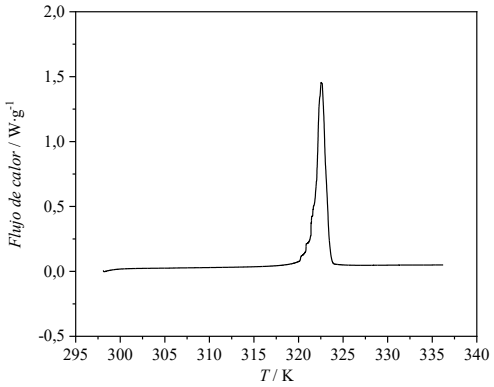


Figura A11. Termograma para x_T(TO)=1.

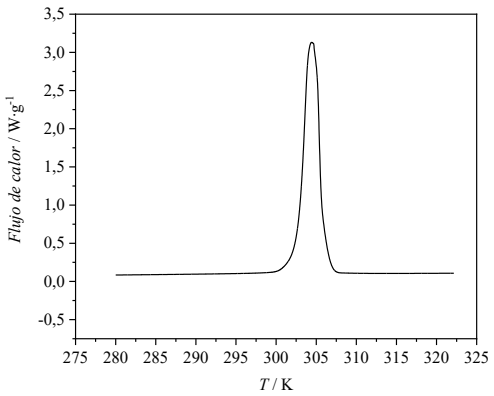


Figura A12. Termograma para x_T(TD)=0.

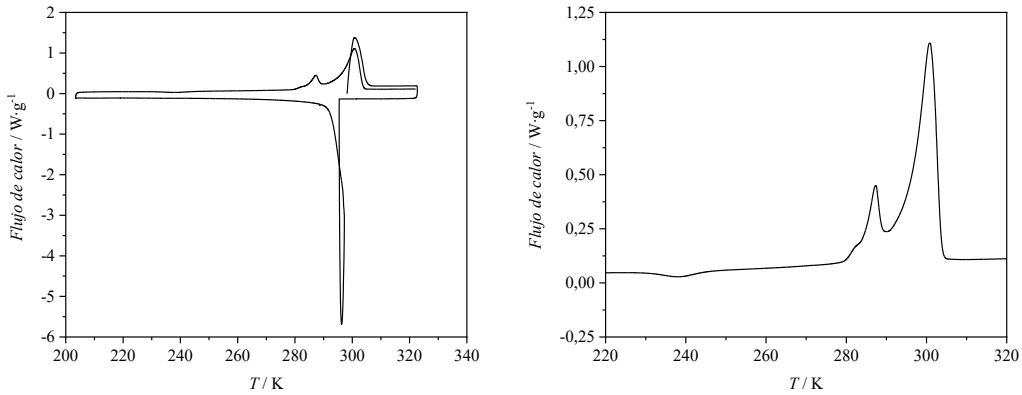


Figura A13. Termograma para x_T(TD)=0,1016, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

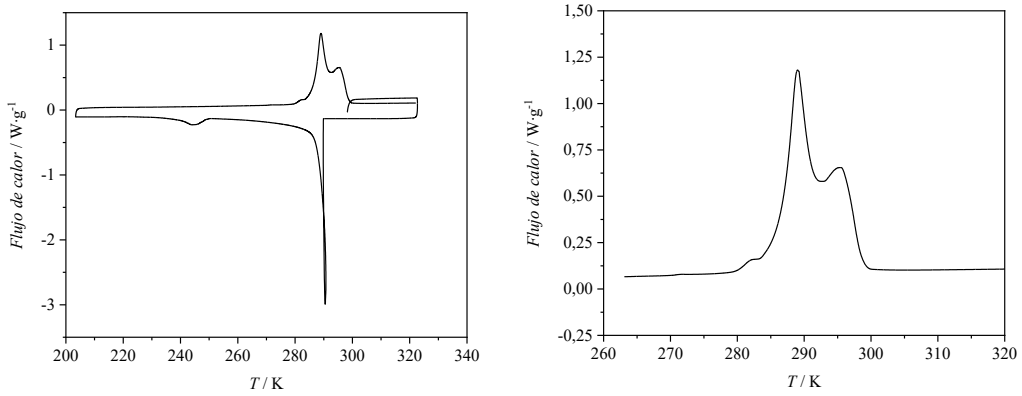


Figura A14. Termograma para x_T(TD)=0,2516, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

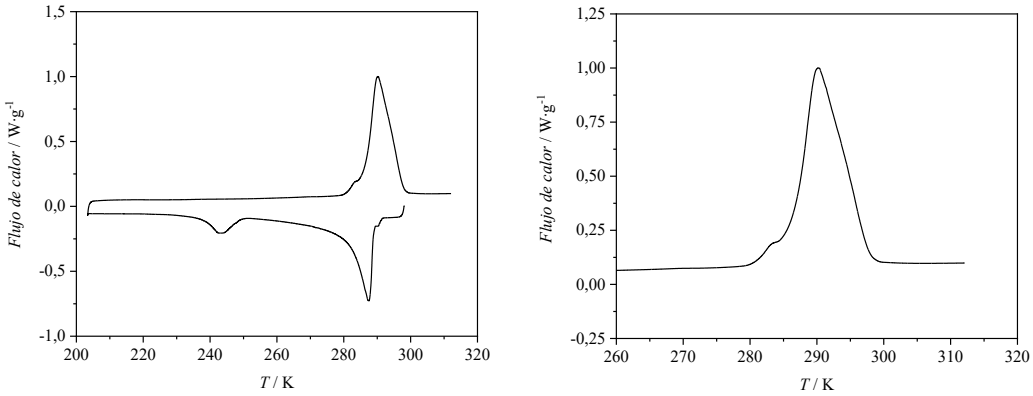


Figura A15. Termograma para x_T(TD)=0,3338, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

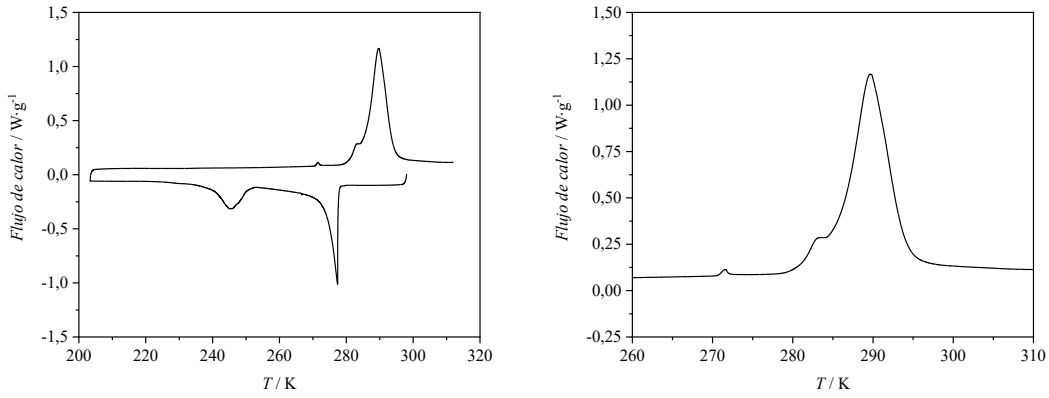


Figura A16. Termograma para x_T(TD)=0,4992, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

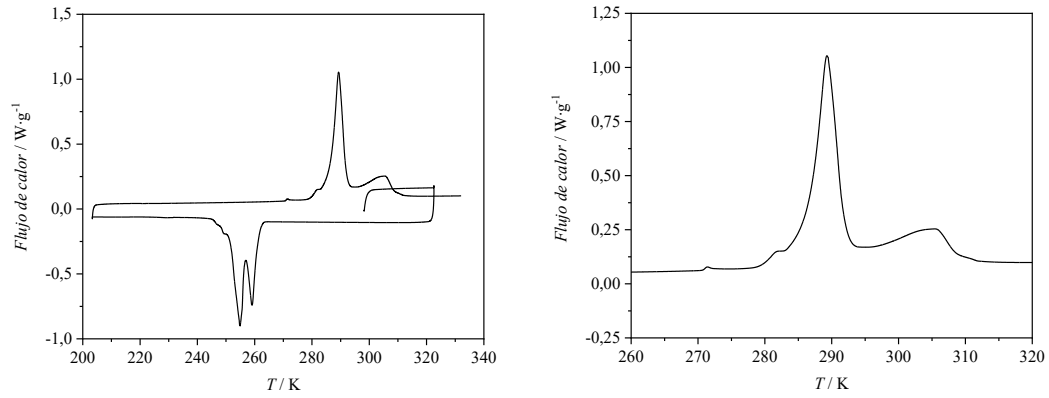


Figura A17. Termograma para x_T(TD)=0,6664, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

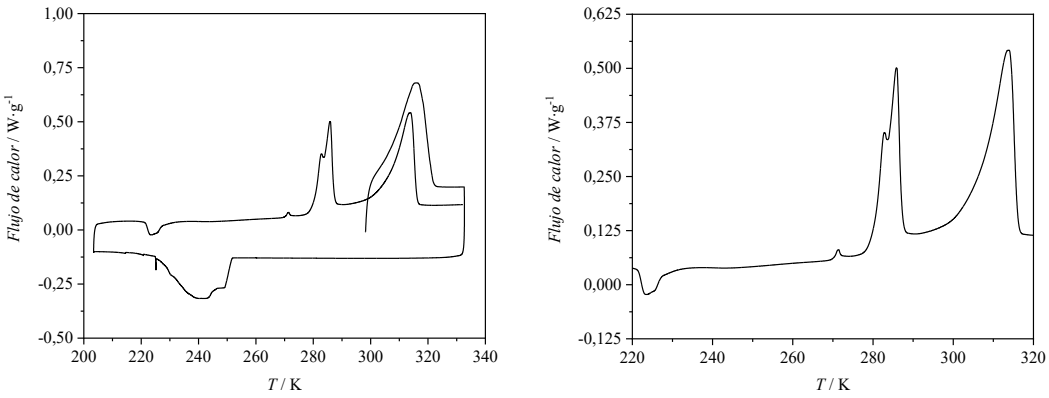


Figura A18. Termograma para x_T(TD)=0,8500, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

Tabla A1. Parámetros NRTL para el ESL de los sistemas TO y TD.

Sistema	A_{12}/J·mol^{-1}	A_{21}/J·mol^{-1}	$AAD^a(T_m)$/K	$MRD^b(T_m)$/%
TO	-3545,93	3579,20	0,9	0,25
TD	-3776,02	3896,05	1,0	0,31

$^a AAD(Y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|Y_{i,calc} - Y_{i,exp}\right|$; $^b MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,calc}-Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|$

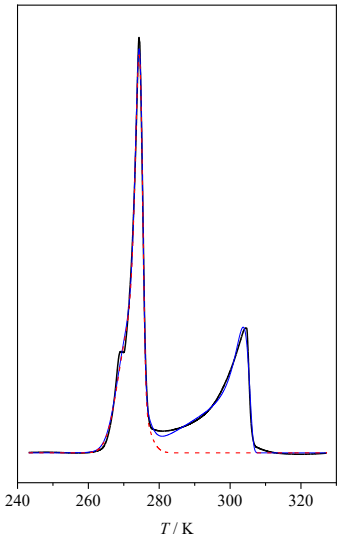


Figura A19. Deconvolución termograma x_T(TO)=0,6662. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

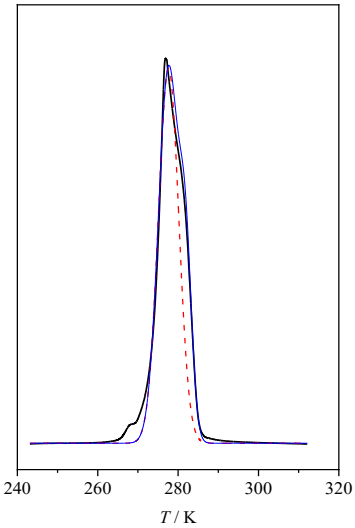


Figura A20. Deconvolución termograma x_T(TO)=0,2253. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

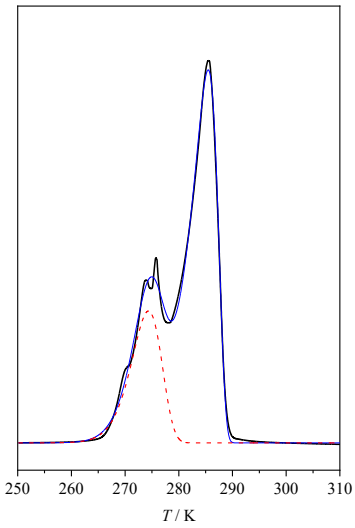


Figura A21. Deconvolución termograma x_T(TO)=0,1005. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

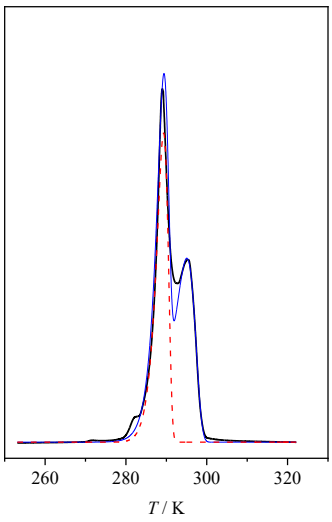


Figura A22. Deconvolución termograma x_T(TD)=0,2516. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

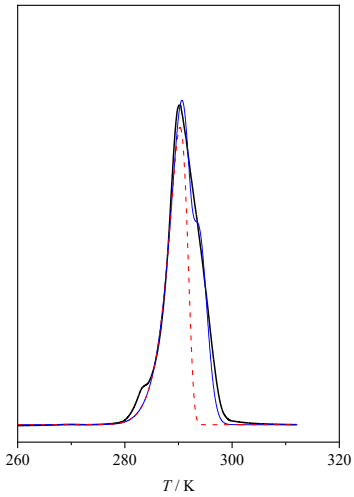


Figura A23. Deconvolución termograma x_T(TD)=0,3338. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

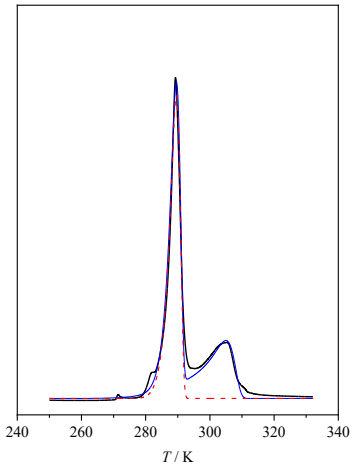


Figura A24. Deconvolución termograma x_T(TD)=0,6664. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

Tabla A2. Parámetros de las deconvoluciones para los sistemas TO y TD de la fracción eutéctica.

x_T	a	b	c	d	e	f	g	h	R^2	$\Delta_m H$ / kJ·mol^{-1}
Timol:Ácido octanoico										
0,1005	1,744±0,004	0,868±0,009	5,804±0,017	0,083±0,002					0,9825	5,044
0,2253	4,504±0,016	4,476±0,010	5,064±0,017						0,9930	12,885
0,5004	0,646±0,002	-3,116±0,007	3,516±0,014		4,119±0,016	2,634±0,008	3,319±0,016		0,9974	13,316
0,6662	1,606±0,007	-1,642±0,014	6,505±0,021		1,391±0,006	1,144±0,002	2,095±0,006	0,202±0,003	0,9977	7,831
Timol:Ácido decanoico										
0,1016	1,360±0,005	13,588±0,008	1,958±0,009	0,305±0,005					0,9970	4,665
0,2516	3,636±0,011	15,877±0,007	1,544±0,006	0,264±0,003					0,9932	10,466
0,3338	4,002±0,024	16,890±0,013	1,921±0,007	0,231±0,003					0,9968	13,488
0,6664	3,873±0,007	16,077±0,004	1,711±0,004	0,258±0,004					0,9914	12,410

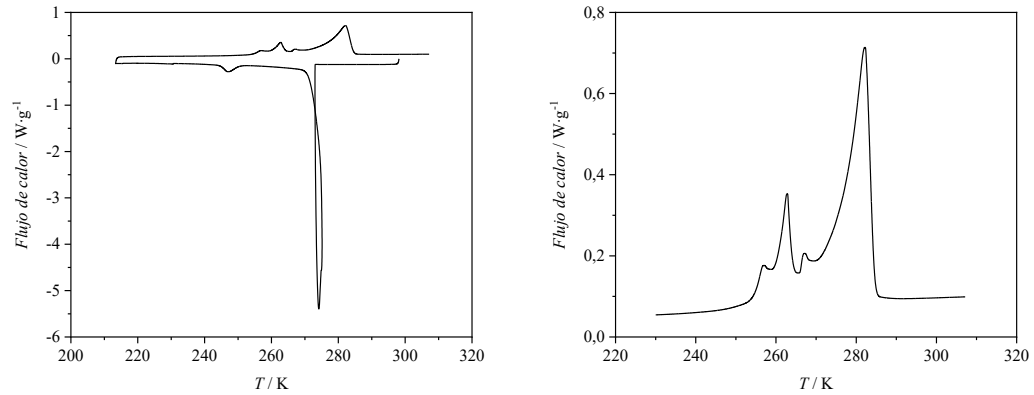


Figura A25. Termograma para x_M(MO)=0,2012, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

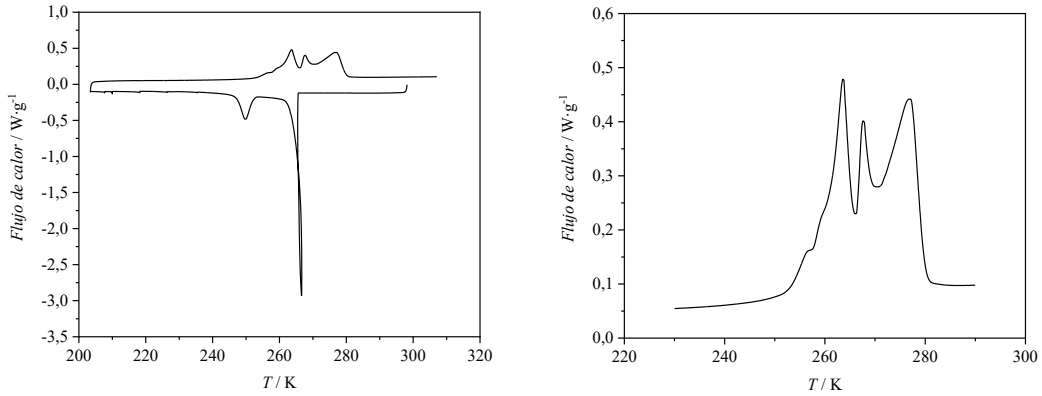


Figura A26. Termograma para x_M(MO)=0,3326, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

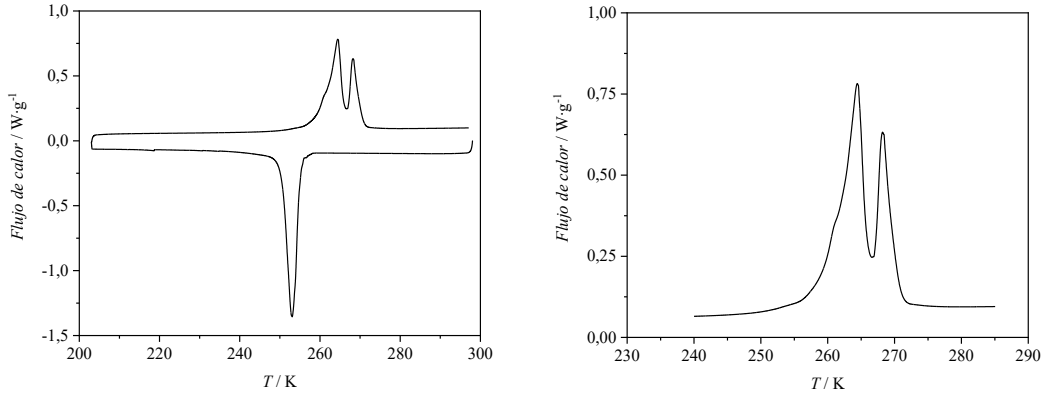


Figura A27. Termograma para x_M(MO)=0,4979, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

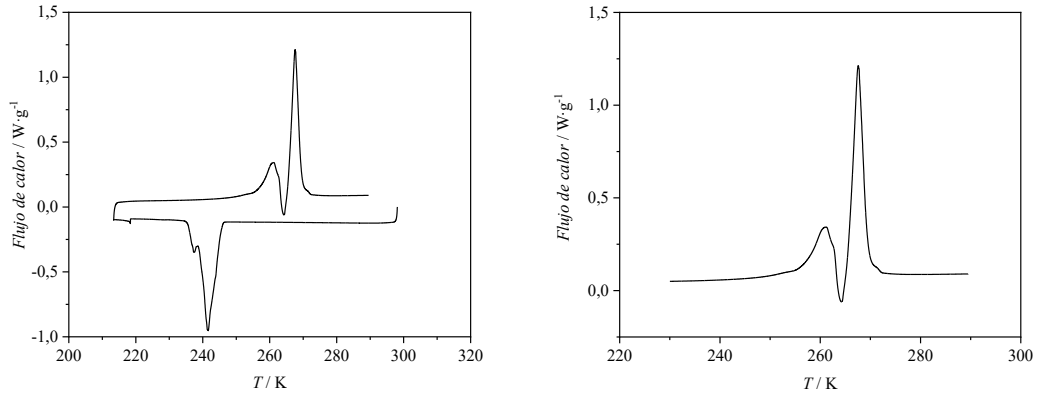


Figura A28. Termograma para x_M(MO)=0,5624, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

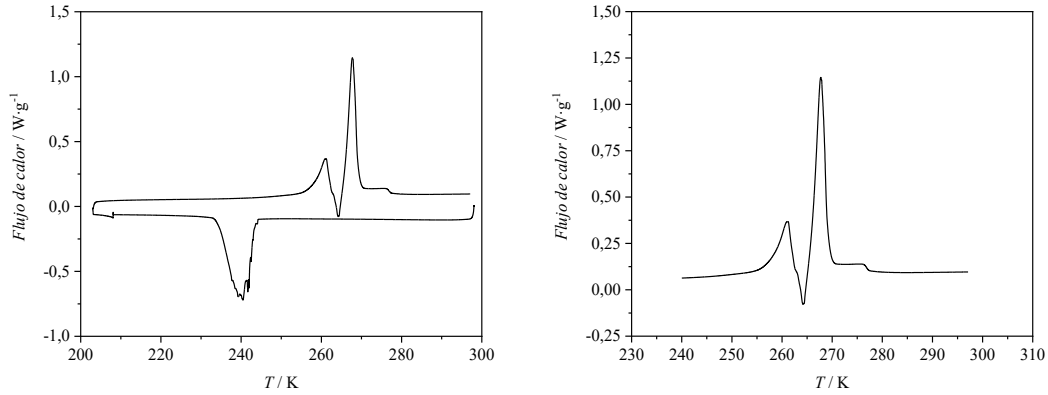


Figura A29. Termograma para x_M(MO)=0,5999, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

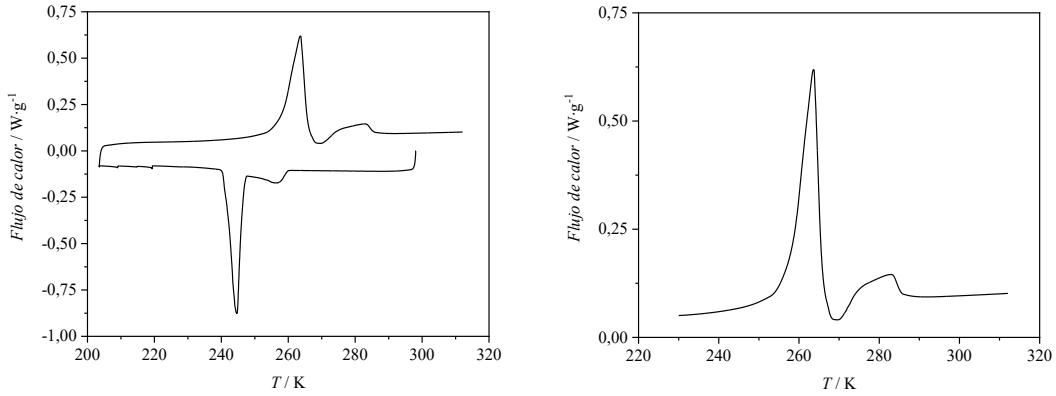


Figura A30. Termograma para x_M(MO)=0,6575, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

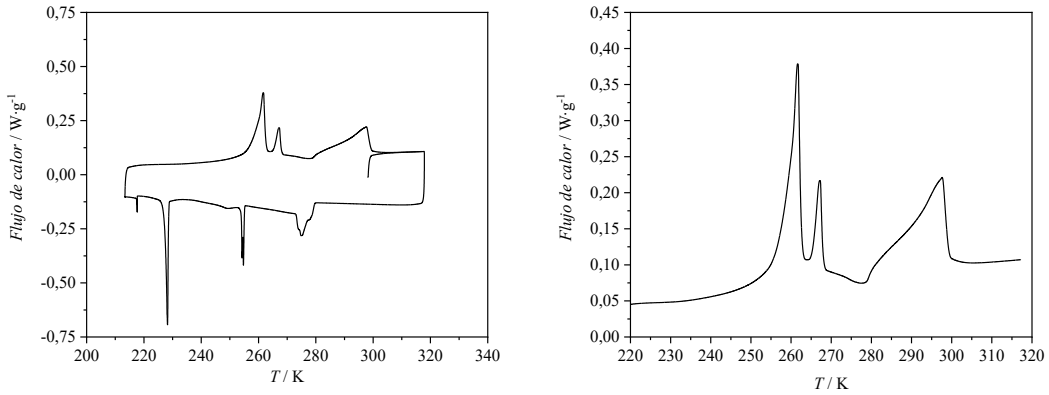


Figura A31. Termograma para x_M(MO)=0,7916, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

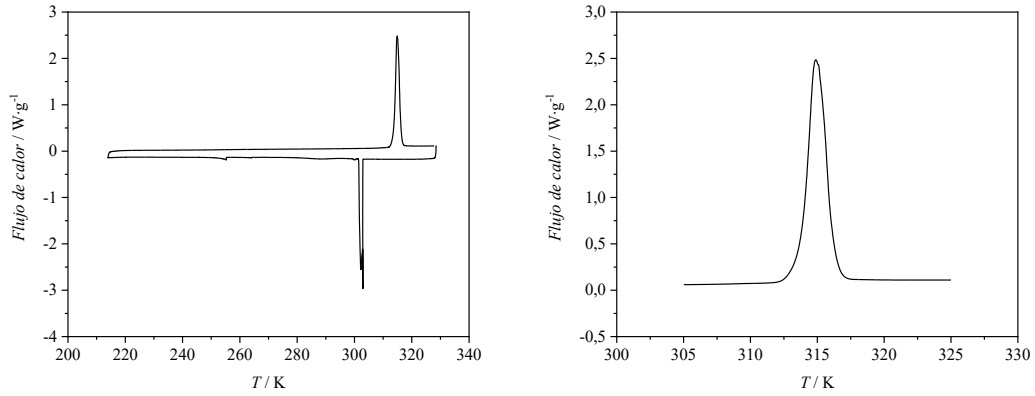


Figura A32. Termograma para x_M(MO)=1, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

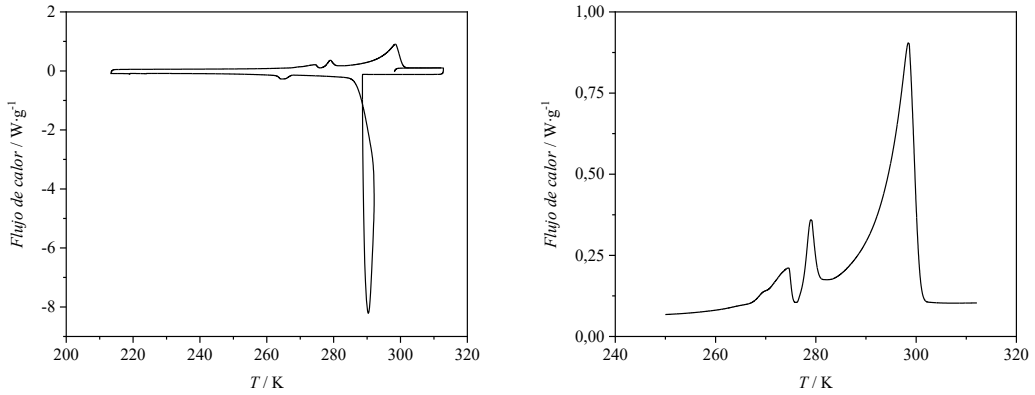


Figura A33. Termograma para x_M(MD)=0,1988, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

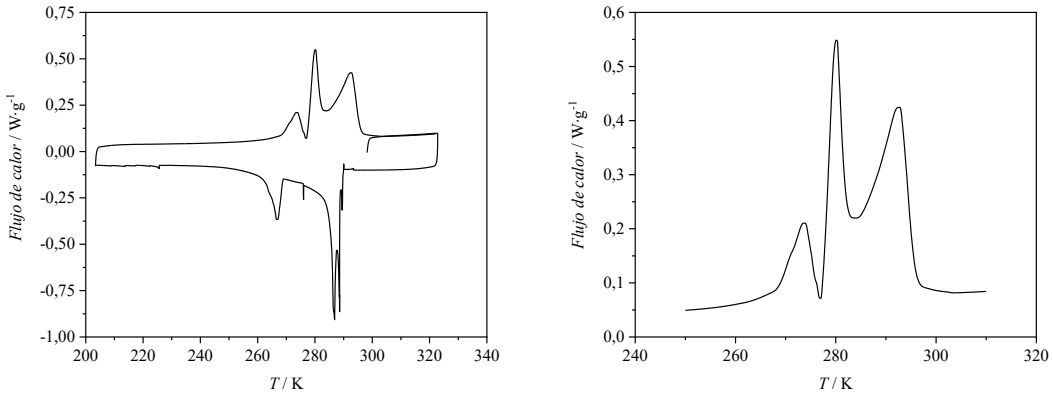


Figura A34. Termograma para x_M(MD)=0,3346, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

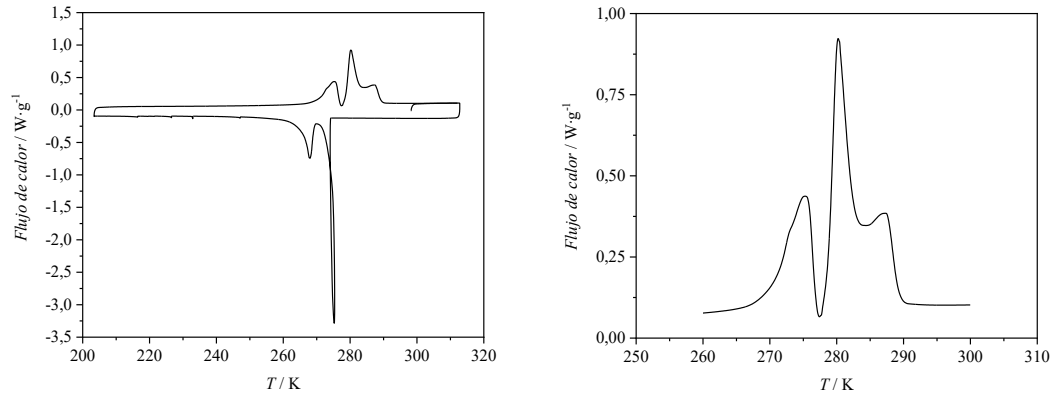


Figura A35. Termograma para x_M(MD)=0,4901, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

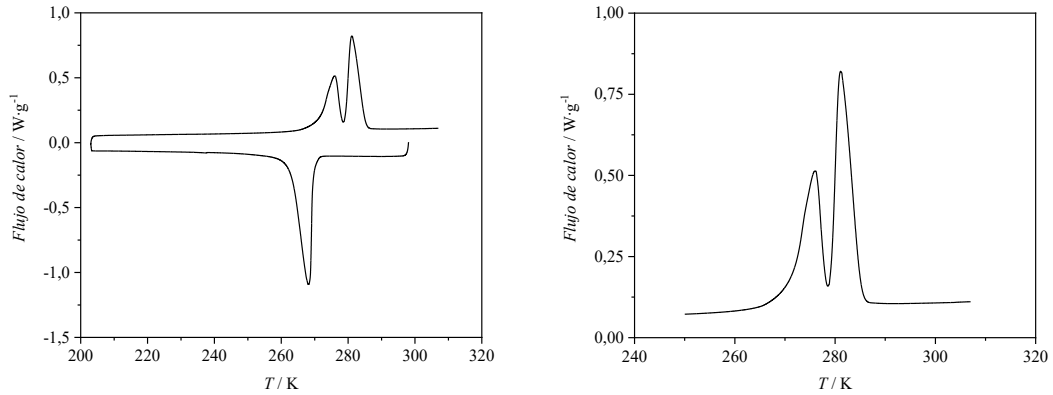


Figura A36. Termograma para x_M(MD)=0,6001, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

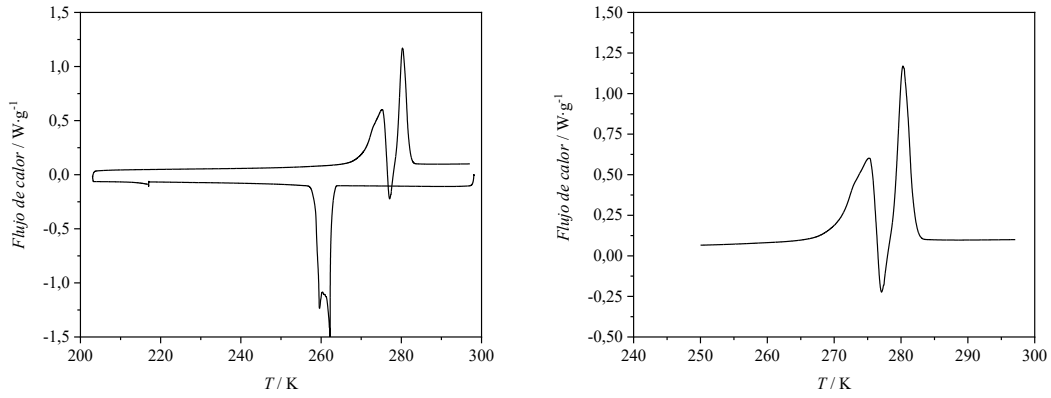


Figura A37. Termograma para x_M(MD)=0,6400, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

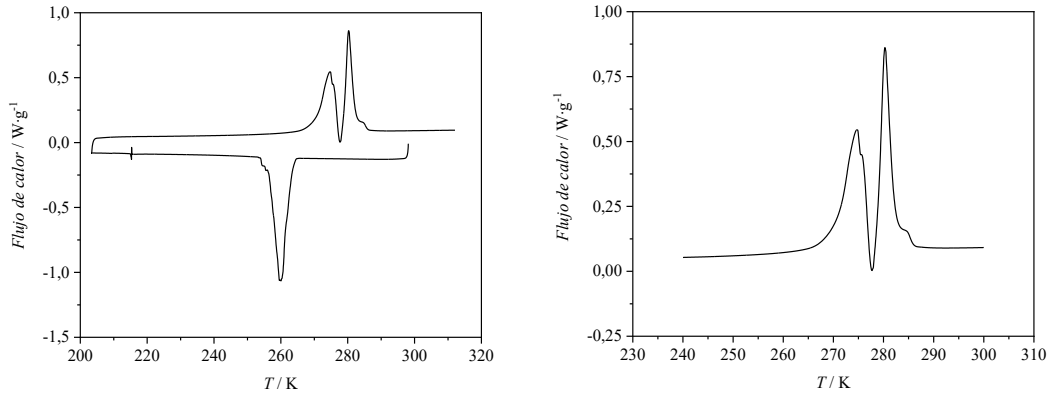


Figura A38. Termograma para x_M(MD)=0,6667, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

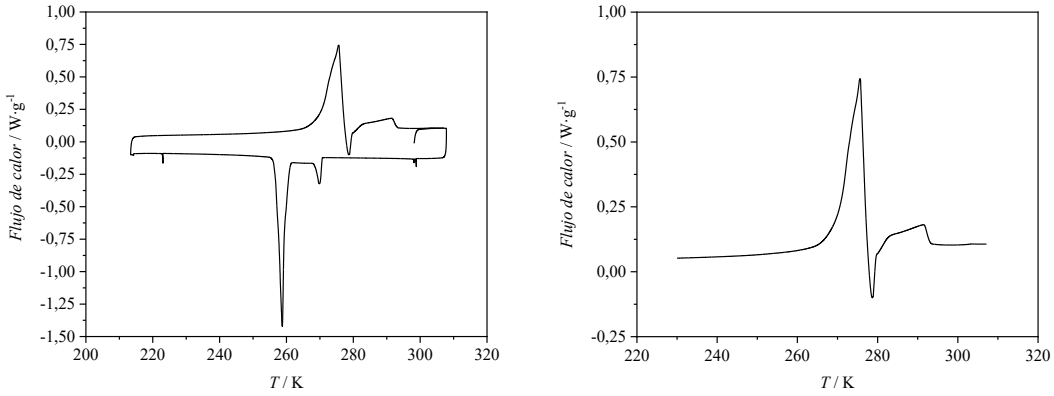


Figura A39. Termograma para x_M(MD)=0,7341, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

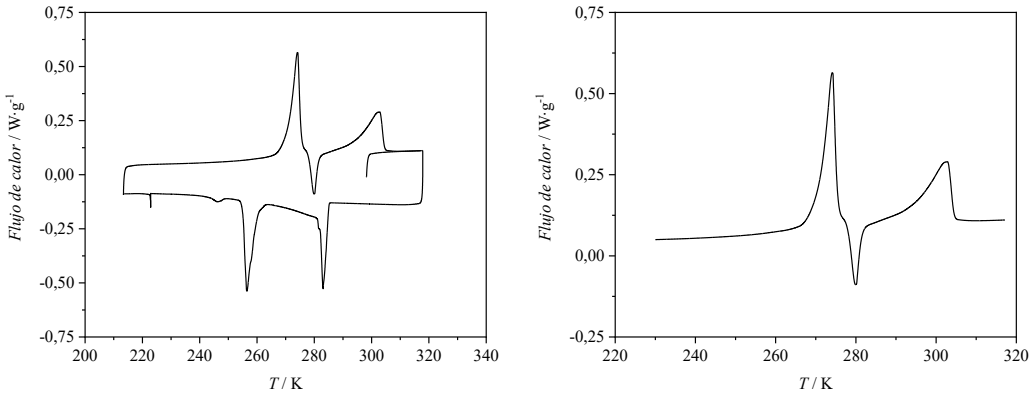


Figura A40. Termograma para x_M(MD)=0,8417, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

Tabla A3. Parámetros NRTL para el ESL de los sistemas MO y MD.

Sistema	A_{12}/J·mol^{-1}	A_{21}/J·mol^{-1}	$AAD^a(T_m)$/K	$MRD^b(T_m)$/%
MO	2635,22	-3333,51	0,7	0,26
MD	2255,57	-2688,46	1,2	0,42

$^a AAD(Y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|Y_{i,calc} - Y_{i,exp}\right|$; $^b MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,calc}-Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|$

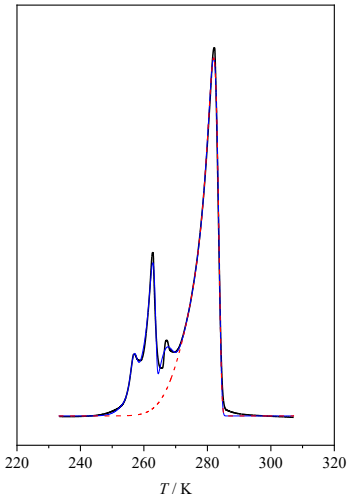


Figura A41. Deconvolución termograma x_M(MO)=0,2012. (━), curva experimental; (━) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

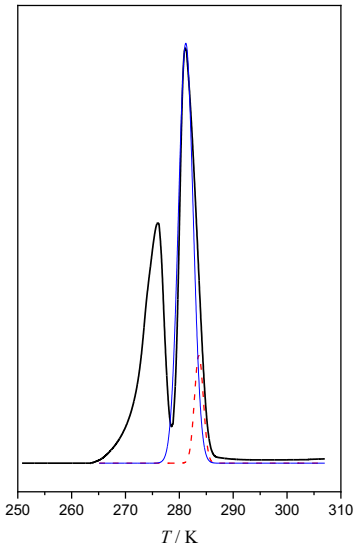


Figura A42. Deconvolución termograma x_M(MD)=0,6001. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

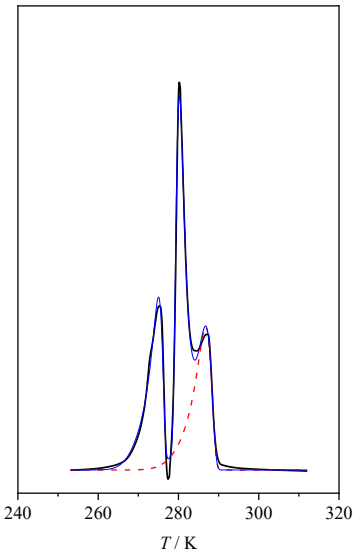


Figura A43. Deconvolución termograma x_M(MD)=0,4901. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

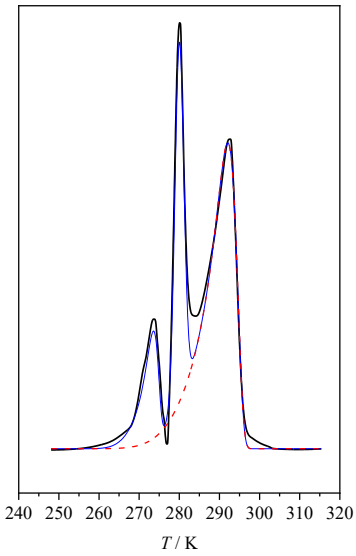


Figura A44. Deconvolución termograma x_M(MD)=0,3346. (▬), curva experimental; (▬) deconvolución *liquidus* más eutéctico; (--), deconvolución fracción eutéctica.

Tabla A4. Parámetros de las deconvoluciones para los sistemas MO y MD de la fracción *liquidus*.

x_M	a	b	c	d	R^2	ΔH_m / kJ·mol^{-1}
L-mentol:Ácido octanico						
0,2012	4,818±0,011	7,515±0,005	7,254±0,023	0,340±0,001	0,9989	13,766
0,3326	2,749±0,021	2,397±0,019	6,349±0,065	0,174±0,004	0,9952	7,423
L-mentol:Ácido decanoico						
0,1988	6,108±0,008	23,780±0,004	7,554±0,013	0,383±0,001	0,9976	19,346
0,3346	3,580±0,041	17,470±0,033	9,273±0,151	0,223±0,002	0,9978	11,857
0,4901	1,757±0,023	12,984±0,023	4,805±0,080	0,282±0,006	0,9957	5,893
0,6001	0,388±0,034	10,481±0,032	1,647±0,129	-	0,9835	0,669

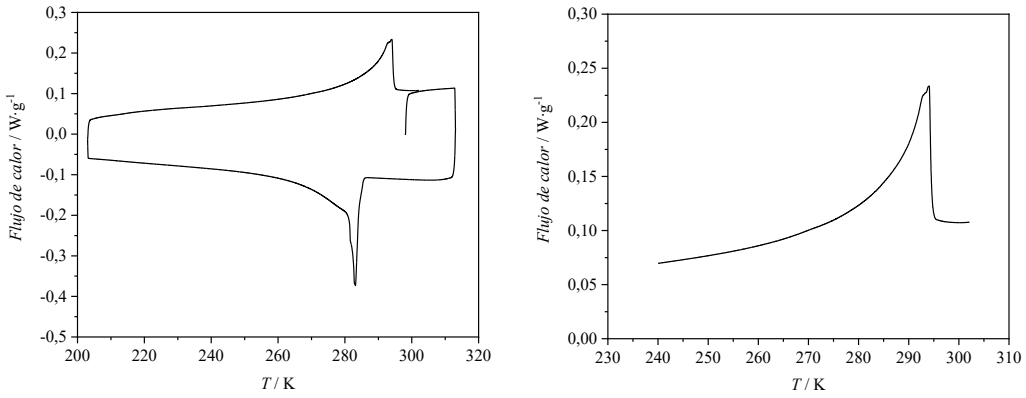


Figura A45. Termograma para x_T(TM)=0,1499, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

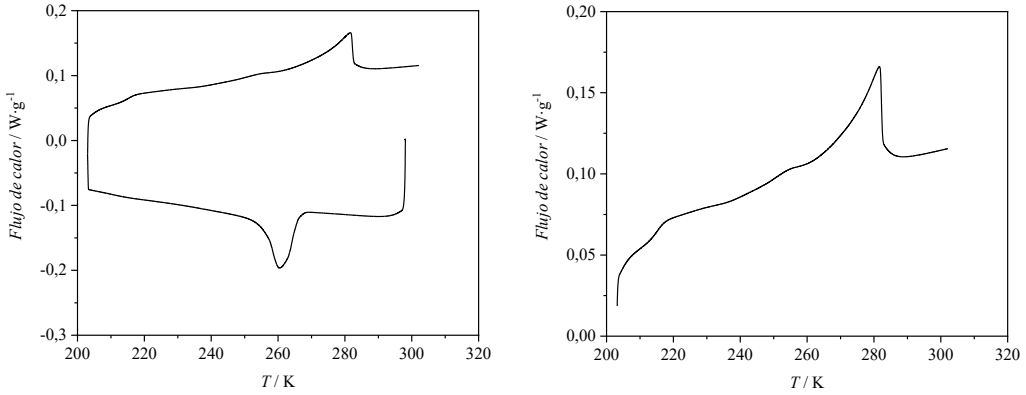


Figura A46. Termograma para x_T(TM)=0,2515, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

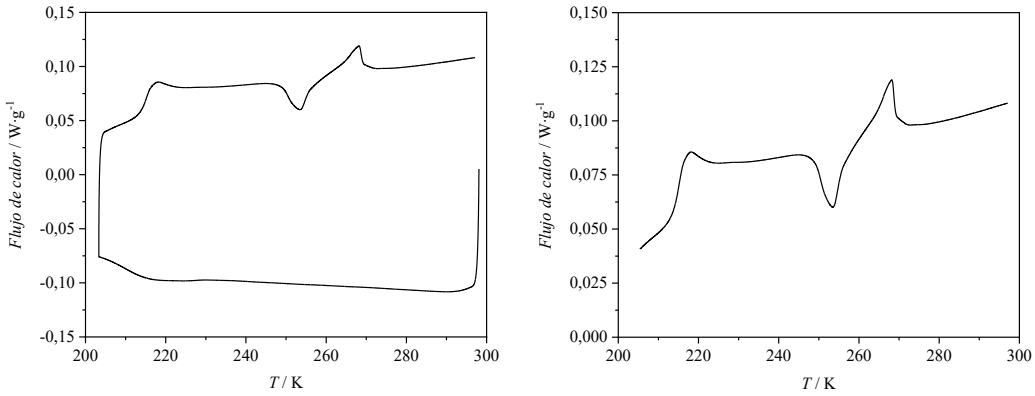


Figura A47. Termograma para x_T(TM)=0,3338, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

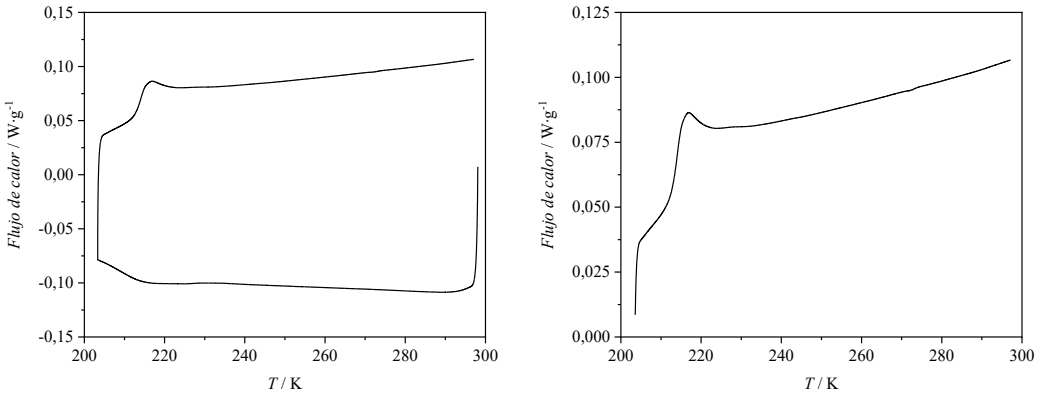


Figura A48. Termograma para x_T(TM)=0,4997, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

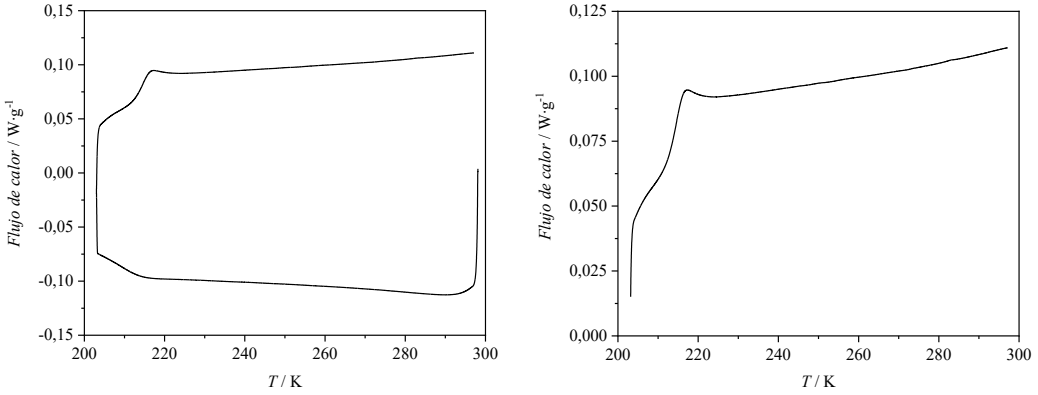


Figura A49. Termograma para x_T(TM)=0,5507, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

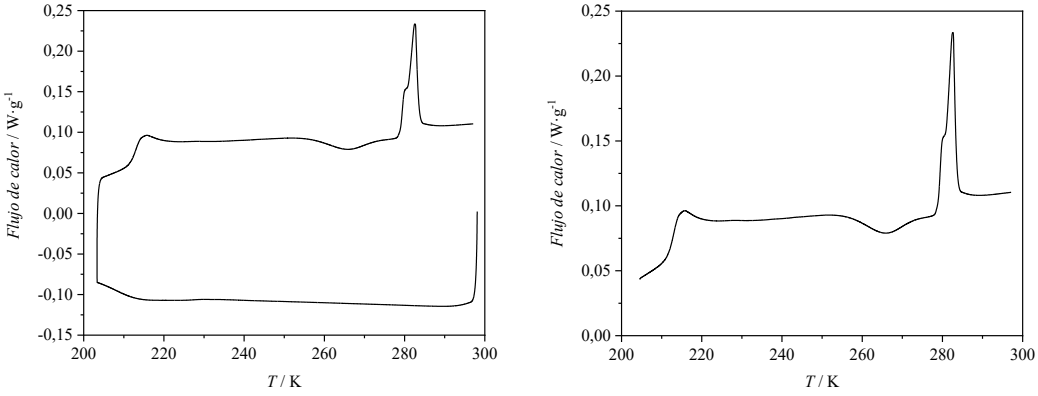


Figura A50. Termograma para x_T(TM)=0,6626, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

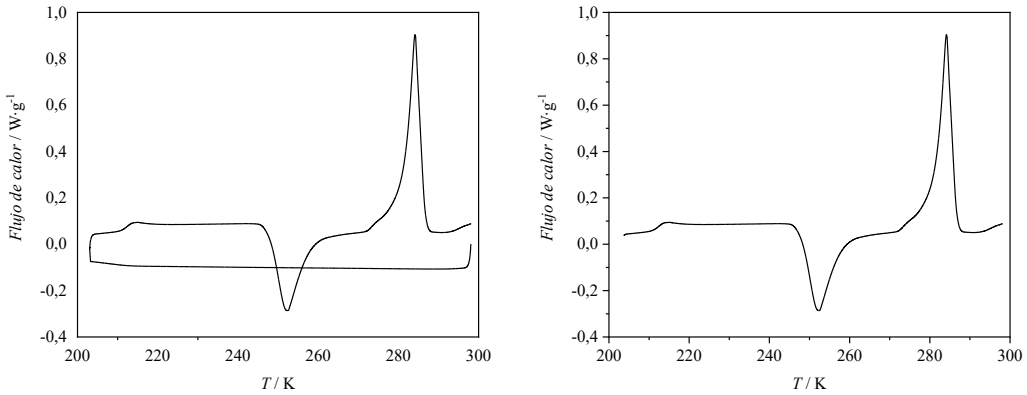


Figura A51. Termograma para x_T(TM)=0,7502, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

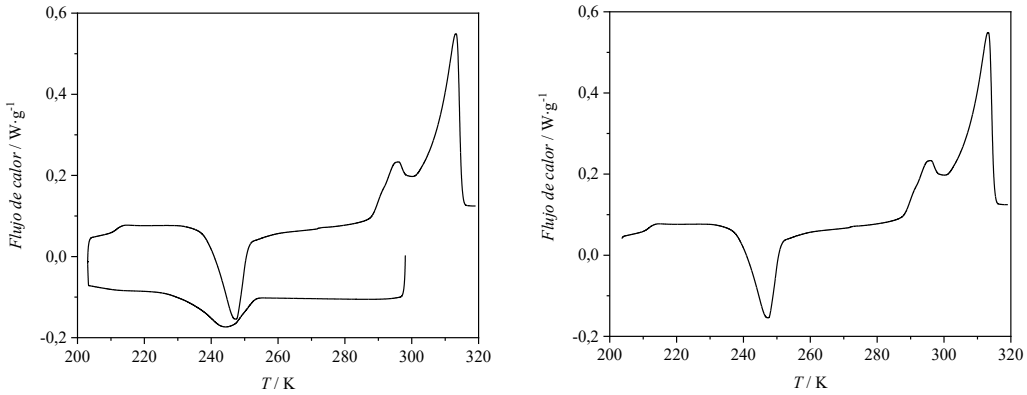


Figura A52. Termograma para x_T(TM)=0,8499, etapa enfriamiento y calentamiento (izquierda) y etapa calentamiento (derecha).

Tabla A5. Parámetros NRTL para el ESL del sistema TM.

Sistema	A_{12}/J·mol^{-1}	A_{21}/J·mol^{-1}	$AAD^a(T_m)$/K	$MRD^b(T_m)$/%
TM	-3363,16	-5820,78	3,74	1,29

$^a AAD(Y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|Y_{i,calc} - Y_{i,exp}\right|$; $^b MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,calc}-Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|$

Tabla A6. Densidad, ρ, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	ρ / kg·m^{-3}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		955,22	944,71					916,08						947,71	935,76
280,65		953,26	942,73					914,22	916,33					945,83	933,90
283,15		951,22	940,74				910,41	912,35	914,42					944,01	932,04
285,65		949,27	938,68				908,58	910,47	912,50	905,02				942,20	930,26
288,15		947,29	936,73				906,74	908,60	910,58	903,21			953,12	940,36	928,45
290,65		945,28	934,69				904,90	906,73	908,66	901,39	901,56		951,25	938,52	926,62
293,15		943,34	932,71		933,72	922,00	903,05	904,85	906,73	899,58	899,74		949,37	936,66	924,78
295,65		941,40	930,73		931,78	920,04	901,20	902,97	904,81	897,76	897,90	897,99	947,48	934,80	922,94
298,15		939,42	928,72		929,83	918,11	899,35	901,09	902,88	895,94	896,06	896,15	945,59	932,93	921,09
300,65		937,42	926,71		927,90	916,18	897,50	899,22	900,96	894,11	894,22	894,29	943,69	931,06	919,23
303,15		935,47	924,73		925,99	914,21	895,64	897,34	899,04	892.29	892,38	892,43	941,80	929,18	917,37
305,65		933,48	922,76		924,06	912,27	893,78	895,46	897,13	890,46	890,54	890,57	939,90	927,30	915,50
308,15		931,48	920,81	934,66	922,12	910,34	891,91	893,58	895,23	888,62	888,70	888,71	937,99	925,41	913,63
310,65	940,11	929,56	918,83	932,71	920,18	908,47	890,05	891,69	893,32	886,78	886,86	886,84	936,08	923,52	911,74
313,15	938,09	927,53	916,82	930,61	918,21	906,59	888,17	889,80	891,42	884,94	885,01	884,98	934,16	921,63	909,86
315,65	935,92	925,58	914,84	928,67	916,30	904,70	886,30	887,91	889,51	883,09	883,17	883,11	932,24	919,73	907,97
318,15	934,06	923,58	912,84	926,82	914,37	902,82	884,42	886,01	887,61	881,24	881,31	881,24	930,32	917,82	906,07
320,65	932,14	921,58	910,84	924,85	912,45	900,85	882,53	884,10	885,69	879,39	879,46	879,37	928,38	915,91	904,17
323,15	930,11	919,61	908,87	922,90	910,44	898,93	880,64	882,20	883,77	877,53	877,61	877,50	926,45	914,00	902,26
325,65	928,16	917,62	906,85	920,98	908,54	897,00	878,75	880,28	881,85	875,68	875,75	875,63	924,51	912,08	900,34
328,15	926,16	915,61	904,83	919,03	906,57	895,05	876,85	878,37	879,92	873,81	873,88	873,75	922,56	910,16	898,42
330,65	924,12	913,62	902,81	917,10	904,63	893,16	874,95	876,45	877,98	871,94	872,01	871,88	920,61	908,23	896,50
333,15	922,16	911,59	900,86	915,12	902,71	891,23	873,04	874,52	876,04	870,06	870,14	870,00	918,65	906,29	894,56
335,65	920,10	909,55	898,80	913,19	900,74	889,30	871,12	872,60	874,09	868,18	868,26	868,12	916,69	904,35	892,62
338,15	918,15	907,55	896,80	911,22	898,75	887,34	869,20	870,66	872,15	866,29	866,37	866,26	914,72	902,31	890,67

Tabla A7. Coeficiente de expansión térmico, α_p, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	α_p / kK^{-1}														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		0,830	0,844					0,825						0,793	0,802
280,65		0,832	0,846					0,827	0,837					0,795	0,804
283,15		0,834	0,848				0,823	0,829	0,839					0,796	0,805
285,65		0,835	0,849				0,824	0,831	0,841	0,815				0,798	0,807
288,15		0,837	0,851				0,826	0,832	0,842	0,816			0,806	0,800	0,808
290,65		0,839	0,853				0,828	0,834	0,844	0,818	0,821		0,807	0,801	0,810
293,15		0,841	0,855		0,831	0,833	0,829	0,836	0,846	0,819	0,823		0,809	0,803	0,812
295,65		0,842	0,857		0,833	0,835	0,831	0,837	0,848	0,821	0,824	0,832	0,810	0,804	0,813
298,15		0,844	0,858		0,835	0,836	0,833	0,839	0,850	0,823	0,826	0,834	0,812	0,806	0,815
300,65		0,846	0,860		0,836	0,838	0,834	0,841	0,851	0,825	0,828	0,836	0,814	0,808	0,817
303,15		0,848	0,862		0,838	0,840	0,836	0,843	0,853	0,826	0,830	0,837	0,815	0,809	0,818
305,65		0,849	0,864		0,840	0,842	0,838	0,844	0,855	0,828	0,831	0,839	0,817	0,811	0,820
308,15		0,851	0,866	0,833	0,842	0,844	0,840	0,846	0,857	0,830	0,833	0,841	0,819	0,813	0,822
310,65	0,847	0,853	0,868	0,835	0,844	0,845	0,841	0,848	0,859	0,831	0,835	0,843	0,820	0,814	0,823
313,15	0,849	0,855	0,870	0,837	0,845	0,847	0,843	0,850	0,861	0,833	0,836	0,844	0,822	0,816	0,825
315,65	0,851	0,857	0,872	0,839	0,847	0,849	0,845	0,852	0,862	0,835	0,838	0,846	0,824	0,818	0,827
318,15	0,853	0,859	0,873	0,840	0,849	0,851	0,847	0,853	0,864	0,837	0,840	0,848	0,825	0,819	0,828
320,65	0,854	0,860	0,875	0,842	0,851	0,852	0,849	0,855	0,866	0,838	0,842	0,850	0,827	0,821	0,830
323,15	0,856	0,862	0,877	0,844	0,853	0,854	0,850	0,857	0,868	0,840	0,844	0,852	0,829	0.823	0,832
325,65	0,858	0,864	0,879	0,846	0,854	0,856	0,852	0,859	0,870	0,842	0,845	0,853	0,831	0,824	0,834
328,15	0,860	0,866	0,881	0,847	0,856	0,858	0,854	0,861	0,872	0,844	0,847	0,855	0,832	0,826	0,835
330,65	0,862	0,868	0,883	0,849	0,858	0,860	0,856	0,863	0,874	0,845	0,849	0,857	0,834	0,828	0,837
333,15	0,864	0,870	0,885	0,851	0,860	0,862	0,858	0,865	0,876	0,847	0,851	0,859	0,836	0,830	0,839
335,65	0,866	0,872	0,887	0,853	0,862	0,864	0,860	0,867	0,878	0,849	0,853	0,861	0,838	0,831	0,841
338,15	0,867	0,874	0,889	0,855	0,864	0,865	0,862	0,869	0,880	0,851	0,854	0,863	0,839	0,833	0,843

Tabla A8. Velocidad de propagación del sonido, u, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	u / m·s^{-1}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		1431,54	1412,95					1405,31						1466,02	1458,83
280,65		1422,97	1404,25					1396,23	1387,13					1456,76	1449,21
283,15		1414,34	1395,45				1396,37	1387,62	1378,34					1447,45	1439,47
285,65		1405,67	1386,73				1387,29	1378,72	1371,81	1399,00				1438,81	1431,07
288,15		1397,04	1377,77				1378,85	1370,08	1360,75	1389,35			1439,08	1429,92	1421,47
290,65		1388,44	1369,10				1369,83	1361,22	1352,85	1381,58	1378,48		1433,33	1421,64	1413,43
293,15		1379,91	1360,41		1391,36	1379,48	1361,23	1352,47	1343,16	1372,85	1369,62		1422,74	1413,00	1404,19
295,65		1371,36	1351,69		1382,94	1370,92	1352,38	1343,71	1333,98	1364,27	1361,15	1357,29	1415,49	1404,77	1394,46
298,15		1362,80	1342,97		1374,37	1362,30	1343,79	1334,85	1325,57	1355,66	1352,34	1348,46	1406,03	1396.13	1386,99
300,65		1354,31	1334,31		1365,71	1353,52	1334,93	1326,21	1315,71	1347,09	1343,83	1339,94	1397,45	1387,60	1375,48
303,15		1345,82	1325,67		1357,11	1344,73	1326,34	1317,41	1307,98	1338,53	1335,09	1331,05	1389,41	1379,45	1370,05
305,65		1337,19	1317,02		1348,53	1336,00	1317,48	1308,71	1298,09	1329,98	1326,71	1322,43	1380,20	1370,33	1363,86
308,15		1328,44	1308,36	1354,05	1339,96	1327,32	1308,63	1299,86	1290,39	1321,40	1317,89	1313,70	1372,62	1362,17	1353,16
310,65	1339,24	1319,77	1299,72	1345,84	1331,46	1318,70	1300,03	1291,20	1280,46	1313,00	1309,71	1305,13	1363,20	1352,94	1337,30
313,15	1330,96	1311,24	1291,04	1337,54	1323,00	1310,08	1290,99	1282,15	1272,80	1304,47	1300,79	1296,52	1355,81	1345,16	1335,76
315,65	1322,62	130275	1282,39	1329,29	1314,54	1301,52	1282,57	1273,70	1262,97	1295,99	1292,69	1287,96	1345,81	1334,53	1329,23
318,15	1314,25	1294,30	1273,78	1321,00	1306,10	1292,97	1273,03	1264,66	1255,21	1287,68	1283,87	1279,52	1338,90	1328,18	1318,65
320,65	1305,89	1285,85	1265,17	1312,70	1297,70	1284,47	1265,12	1256,19	1245,36	1279,30	1275,67	1271,04	1328,71	1316,81	1312,64
323,15	1297,54	1277,43	1256,66	1304,42	1289,28	1276,00	1255,28	1246,93	1237,62	1271,17	1267,04	1262,77	1321,92	1311,34	1301,74
325,65	1289,21	1269,04	1248,19	1296,15	1280,97	1267,59	1247,67	1238,69	1228,43	1262,88	1259,00	1254,51	1311,60	1299,19	1289,53
328,15	1280,87	1260,44	1239,75	1287,86	1272,64	1259,19	1238,23	1229,49	1220,03	1254,95	1250,64	1246,25	1305,33	1294,59	1285,00
330,65	1272,56	1252,19	1231,41	1279,73	1264,33	1250,87	1230,22	1221,18	1211,53	1246,70	1242,72	1237,91	1294,38	1281,88	1272,08
333,15	1264,23	1243,83	1222,98	1271,49	1256,05	1242,47	1221,79	1212,55	1202,44	1238,82	1234,60	1230,15	1289,01	1278,01	1268,12
335,65	1255,91	1235,54	1214,65	1263,28	124784	1234,14	1212,76	1203,68	1196,38	1230,95	1226,83	1222,26	1277,58	1265,12	1255,31
338,15	1247,57	1227,28	1206,36	1255,07	1239,59	1225,85	1205,76	1196,01	1184,85	1223,07	1219,04	1214,38	1273,05	1261,71	1251,75

Tabla A9. Compresibilidad isentrópica, κ_s, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	κ_s / TPa^{-1}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		510,85	530,21					552,74						490,96	502,14
280,65		518,09	537,93					561,09	567,17					498,21	509,84
283,15		525,55	545,89				563,33	569,24	575,63					505,61	517,80
285,65		533,15	553,99				571,88	577,81	582,34	564,56				512,68	524,90
288,15		540,88	562,38				580,07	586,32	593,10	573,57			506,62	520,09	533,05
290,65		548,76	570,77				588,93	595,20	601,31	581,21	583,72		511,70	527,20	540,19
293,15		556,71	579,32		553,23	569,96	597,62	604,18	611,32	589,81	592,49		520,37	534,73	548,42
295,65		564,84	588,07		561,15	578,32	606,71	613,36	621,07	598,47	601,12	604,48	526,76	542,09	557,20
298,15		573,17	597,02		569,36	586,90	615,76	622,83	630,33	607,32	610,23	613,68	534,94	549,92	564,35
300,65		581,61	606,10		577,81	595,78	625,24	632,28	641,17	616,33	619,25	622,80	542,62	557,82	575,00
303,15		590,20	615,34		586,36	604,90	634,68	642,10	650,16	625,52	628,68	632,47	550,02	565,57	580,74
305,65		599,11	624,78		595,09	614,13	644,59	652,03	661,51	634,89	637,96	642,08	558,51	574,29	587,22
308,15		608,33	634,42	583,55	603,99	623,51	654,70	662,33	670,85	644,49	647,87	652,00	565,85	582,38	597,77
310,65	593,07	617,63	644,27	591,93	613,02	632,99	664,78	672,67	682,75	654,12	657,35	661,98	574,87	591,56	604,91
313,15	601,77	627,06	654,39	600,65	622,22	642,68	675,55	683,64	692,46	664,08	667,79	672,21	582,35	599,65	615,98
315,65	610,79	636,60	664,69	609,40	631,56	652,52	685,89	694,22	704,80	674,20	677,59	682,62	592,25	610,50	623,34
318,15	619,82	646,34	675,18	618,30	641,11	662,56	697,69	705,69	715,06	684,37	688,38	693,13	599,61	617,63	634,72
320,65	629,08	656,28	685,90	627,48	650,80	672,83	707,96	716,78	728,00	694,82	698,73	703,90	610,12	629,65	641,89
323,15	638,60	666,38	696,73	636,82	660,78	683,24	720,64	729,04	738,73	705,23	709,77	714,67	617,69	636,24	654,06
325,65	648,23	676,69	707,79	646,32	670,78	693,83	731,03	740,38	751,46	716,03	720,39	725,66	628,76	649,56	667,93
328,15	658,12	687,46	719,07	656,04	681,07	704,64	743,83	753,13	763,51	726,66	731,62	736,89	636,16	655,57	674,08
330,65	668,22	698,07	730,47	665,81	691,53	715,56	755,18	765,09	775,97	737,89	742,56	748,45	648,34	670,05	689,32
333,15	678,49	709,06	742,17	675,92	702,17	726,84	767,31	777,73	789,49	748,92	753,98	759,56	655,14	675,56	695,14
335,65	689,05	720,21	754,11	686,19	713,00	738,29	780,50	790,97	799,29	760,17	765,21	771,07	668,35	690,88	710,94
338,15	699,77	731,55	766,22	696,69	724,11	749,96	791,33	802,94	816,74	771,67	776,71	782,79	674,56	696,19	716,55

Tabla A10. Distancia libre internuclear, L_f, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	L_f / Å														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		0,431	0,439					0,448						0,422	0,427
280,65		0,436	0,444					0,453	0,456					0,427	0,432
283,15		0,441	0,449				0,456	0,459	0,461					0,432	0,438
285,65		0,446	0,455				0,462	0,464	0,466	0,459				0,437	0,443
288,15		0,451	0,460				0,467	0,470	0,473	0,465			0,437	0,443	0,448
290,65		0,457	0,466				0,473	0,476	0,478	0,470	0,471		0,441	0,448	0,453
293,15		0,462	0,471		0,461	0,468	0,479	0,481	0,484	0,476	0,477		0,447	0,453	0,459
295,65		0,468	0,477		0,466	0,473	0,485	0,487	0,490	0,481	0,482	0,484	0,452	0,458	0,464
298,15		0,473	0,483		0,472	0,479	0,490	0,493	0,496	0,487	0,488	0,490	0,457	0,464	0,470
300,65		0,479	0,489		0,477	0,485	0,496	0,499	0,503	0,493	0,494	0,496	0,463	0,469	0,476
303,15		0,485	0,495		0,483	0,491	0,502	0,505	0,509	0,499	0,500	0,502	0,468	0,474	0,481
305,65		0,490	0,501		0,489	0,496	0,509	0,512	0,515	0,505	0,506	0,508	0,473	0,480	0,485
308,15		0,496	0,507	0,486	0,495	0,502	0,515	0,518	0,521	0,511	0,512	0,514	0,479	0,486	0,492
310,65	0,492	0,502	0,513	0,492	0,500	0,509	0,521	0,524	0,528	0,517	0,518	0,520	0,485	0,492	0,501
313,15	0,498	0,508	0,519	0,498	0,506	0,515	0,528	0,531	0,534	0,523	0,525	0,526	0,490	0,497	0,504
315,65	0,504	0,514	0,526	0,503	0,512	0,521	0,534	0,537	0,541	0,529	0,531	0,533	0,496	0,504	0,509
318,15	0,510	0,521	0,532	0,509	0,519	0,527	0,541	0,544	0,548	0,536	0,537	0,539	0,501	0,509	0,516
320,65	0,516	0,527	0,539	0,515	0,525	0,534	0,547	0,551	0,555	0,542	0,544	0,546	0,508	0,516	0,521
323,15	0,522	0,533	0,545	0,521	0,531	0,540	0,555	0,558	0,561	0,549	0,550	0,552	0,513	0,521	0,528
325,65	0,528	0,540	0,552	0,527	0,537	0,546	0,561	0,565	0,569	0,555	0,557	0,559	0,520	0,529	0,536
328,15	0,535	0,546	0,559	0,534	0,544	0,553	0,568	0,572	0,576	0,562	0,564	0,566	0,526	0,533	0,541
330,65	0,541	0,553	0,566	0,540	0,550	0,560	0,575	0,579	0,583	0,568	0,570	0,572	0,533	0,542	0,549
333,15	0,547	0,560	0,572	0,546	0,557	0,567	0,582	0,586	0,590	0,575	0,577	0,579	0,538	0,546	0,554
335,65	0,554	0,566	0,580	0,553	0,563	0,573	0,590	0,593	0,597	0,582	0,584	0,586	0,546	0,555	0,563
338,15	0,561	0,573	0,587	0,559	0,570	0,580	0,596	0,600	0,606	0,589	0,591	0,593	0,550	0,559	0,567

Tabla A11. Índice de refracción, n_D, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	n_D														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		1,48209	1,46622					1,45204						1,49802	1,48740
280,65		1,48101	1,46516					1,45104	1,44551					1,49695	1,48635
283,15		1,47984	1,46411				1,45543	1,44998	1,44446					1,49579	1,48518
285,65		1,47877	1,46305				1,45444	1,44898	1,44346	1,45573				1,49476	1,48417
288,15		1,47769	1,46199				1,45345	1,44805	1,44247	1,45475			1,50341	1,49371	1,48314
290,65		1,47661	1,46093				1,45245	1,44706	1,44152	1,45376	1,44944		1,50235	1,49267	1,48212
293,15		1,47554	1,45990		1,47484	1,46123	1,45145	1,44607	1,44049	1,45278	1,44847		1,50127	1,49163	1,48108
295,65		1,47446	1,45885		1,47379	1,46019	1,45044	1,44505	1,43949	1,45179	1,44749	1,44324	1,50020	1,49058	1,48007
298,15		1,47336	1,45779		1,47273	1,45913	1,44946	1,44396	1,43849	1,45079	1,44651	1,44227	1,49914	1,48953	1,47903
300,65		1,47231	1,45674		1,47160	1,45811	1,44848	1,44297	1,43747	1,44979	1,44552	1,44127	1,49806	1,48847	1,47799
303,15		1,47123	1,45568		1,47047	1,45705	1,44745	1,44197	1,43648	1,44876	1,44455	1,44027	1,49700	1,48737	1,47691
305,65		1,47019	1,45462		1,46955	1,45602	1,44646	1,44097	1,43547	1,44776	1,44356	1,43928	1,49590	1,48635	1,47594
308,15		1,46911	1,45358	1,48319	1,46847	1,45501	1,44546	1,43997	1,43448	1,44678	1,44258	1,43829	1,49484	1,48533	1,47490
310,65	1,48344	1,46805	1,45254	1,48197	1,46742	1,45395	1,44448	1,43898	1,43348	1,44580	1,44157	1,43731	1,49375	1,48428	1,47382
313,15	1,48239	1,46695	1,45147	1,48087	1,46637	1,45292	1,44346	1,43798	1,43252	1,44480	1,44058	1,43633	1,49266	1,48321	1,47277
315,65	1,48129	1,46587	1,45041	1,47980	1,46531	1,45187	1,44245	1,43699	1,43147	1,44380	1,43960	1,43532	1,49156	1,48210	1,47171
318,15	1,48019	1,46478	1,44935	1,47870	1,46426	1,45084	1,44143	1,43599	1,43046	1,44278	1,43860	1,43434	1,49048	1,48102	1,47065
320,65	1,47909	1,46369	1,44829	1,47763	1,46319	1,44982	1,44042	1,43497	1,42946	1,44178	1,43762	1,43334	1,48938	1,47996	1,46958
323,15	1,47800	1,46258	1,44723	1,47654	1,46212	1,44882	1,43941	1,43397	1,42845	1,44078	1,43664	1,43235	1,48828	1,47887	1,46852
325,65	1,47687	1,46150	1,44617	1,47544	1,46107	1,44773	1,43838	1,43295	1,42744	1,43977	1,43564	1,43136	1,48718	1,47780	1,46745
328,15	1,47577	1,46038	1,44512	1,47433	1,46000	1,44671	1,43736	1,43194	1,42644	1,43876	1,43465	1,43037	1,48608	1,47667	1,46638
330,65	1,47465	1,45929	1,44407	1,47322	1,45894	1,44568	1,43634	1,43094	1,42542	1,43776	1,43366	1,42939	1,48499	1,47564	1,46530
333,15	1,47354	1,45819	1,44301	1,47210	1,45789	1,44461	1,43530	1,42993	1,42441	1,43675	1,43267	1,42839	1,48387	1,47454	1,46423
335,65	1,47244	1,45707	1,44195	1,47100	1,45682	1,44357	1,43429	1,42891	1,42340	1,43573	1,43167	1,42741	1,48277	1,47347	1,46318
338,15	1,47133	1,45597	1,44089	1,46989	1,45577	1,44253	1,43324	1,42790	1,42239	1,43462	1,43067	1,42644	1,48166	1,47239	1,46212

Tabla A12. Refracción molar, R_m, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	R_m / cm^3·mol^{-1}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		43,944	42,840					44,247						47,401	47,442
280,65		43,950	42,846					44,252	43,096					47,409	47,450
283,15		43,953	42,854				45,410	44,252	43,098					47,406	47,447
285,65		43,959	42,863				45,416	44,259	43,104	48,514				47,413	47,453
288,15		43,966	42,867				45,423	44,270	43,112	48,521			47,250	47,420	47,460
290,65		43,974	42,876				45,428	44,276	43,122	48,527	48,910		47,258	47,428	47,467
293,15		43,980	42,884		48,605	49,102	45,434	44,283	43,126	48,534	48,917		47,266	47,437	47,474
295,65		43,985	42,891		48,613	49,111	45,439	44,287	43,133	48,540	48,925	49,305	47,275	47,445	47,483
298,15		43,990	42,899		48,622	49,117	45,447	44,285	43,139	48,546	48,932	49,313	47,284	47,454	47,491
300,65		44,000	42,906		48,624	49,125	45,455	44,292	43,144	48,552	48,939	49,318	47,292	47,461	47,498
303,15		44,005	42,912		48,624	49,133	45,459	44,297	43,151	48,554	48,947	49,324	47,301	47,466	47,503
305,65		44,016	42,917		48,643	49,142	45,466	44,303	43,155	48,560	48,953	49,330	47,308	47,478	47,517
308,15		44,022	42,923	48,192	48,650	49,152	45,473	44,309	43,161	48,568	48,961	49,336	47,319	47,490	47,525
310,65	45,016	44,028	42,930	48,190	48,658	49,154	45,481	44,316	43,167	48,577	48,965	49,344	47,326	47,499	47,531
313,15	45,029	44,036	42,936	48,204	48,668	49,159	45,486	44,322	43,175	48,583	48,972	49,352	47,335	47,506	47,539
315,65	45,047	44,041	42,942	48,213	48,674	49,163	45,492	44,329	43,176	48,590	48,979	49,356	47,342	47,512	47,546
318,15	45,047	44,047	42,948	48,215	48,683	49,168	45,497	44,336	43,180	48,595	48,985	49,364	47,351	47,519	47,554
320,65	45,052	44,054	42,955	48,224	48,688	49,180	45,504	44,341	43,186	48,601	48,993	49,370	47,359	47,528	47,561
323,15	45,062	44,058	42,959	48,232	48,699	49,189	45,511	44,347	43,191	48,608	49,000	49,376	47,367	47,536	47,569
325,65	45,066	44,063	42,966	48,237	48,705	49,192	45,516	44,353	43,196	48,614	49,006	49,383	47,376	47,544	47,577
328,15	45,074	44,068	42,974	48,243	48,713	49,202	45,522	44,359	43,202	48,621	49,014	49,390	47,385	47,548	47,585
330,65	45,083	44,074	42,982	48,248	48,721	49,207	45,528	44,366	43,207	48,629	49,022	49,398	47,394	47,561	47,592
333,15	45,088	44,081	42,987	48,254	48,728	49,211	45,533	44,373	43,213	48,636	49,029	49,404	47,401	47,569	47,600
335,65	45,098	44,087	42,995	48,259	48,736	49,217	45,541	44,379	43,219	48,642	49,036	49,412	47,411	47,578	47,612
338,15	45,103	44,092	43,002	48,265	48,747	49,226	45,546	44,386	43,225	48,640	49,044	49,420	47,420	47,593	47,621

Tabla A13. Volumen libre, f_m, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	f_m / cm^3·mol^{-1}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		110,17	111,78					119,76						114,30	117,40
280,65		110,48	112,09					120,08	118,67					114,62	117,72
283,15		110,81	112,42				121,82	120,42	119,00					114,93	118,05
285,65		111,12	112,75				122,15	120,76	119,34	130,05				115,24	118,36
288,15		111,44	113,07				122,49	121,08	119,67	130,40			112,48	115,55	118,68
290,65		111,76	113,40				122,82	121,42	120,01	130,75	133,29		112,78	115,86	119,00
293,15		112,08	113,72		124,08	129,76	123,16	121,76	120,35	131,11	133,65		113,09	116,18	119,32
295,65		112,39	114,05		124,43	130,13	123,50	122,10	120,69	131,46	134,01	136,59	113,40	116,49	119,65
298,15		112,72	114,38		124,79	130,51	123,84	122,45	121,04	131,82	134,38	136,96	113,72	116,81	119,97
300,65		113,04	114,71		125,14	130,88	124,18	122,79	121,38	132,19	134,75	137,34	114,03	117,14	120,31
303,15		113,36	115,04		125,50	131,25	124,53	123,13	121,73	132,55	135,12	137,73	114,35	117,46	120,64
305,65		113,69	115,38		125,85	131,63	124,88	123,48	122,07	132,92	135,50	138,11	114,67	117,79	120,97
308,15		114,02	115,71	120,50	126,21	132,00	125,23	123,82	122,42	133,29	135,87	138,50	114,99	118,11	121,31
310,65	112,48	114,34	116,04	120,85	126,57	132,38	125,58	124,17	122,76	133,66	136,25	138,89	115,31	118,44	121,65
313,15	112,81	114,68	116,38	121,22	126,93	132,75	125,93	124,52	123,11	134,03	136,63	139,27	115,63	118,78	121,99
315,65	113,16	115,01	116,72	121,57	127,29	133,12	126,29	124,88	123,47	134,40	137,01	139,67	115,96	119,11	122,34
318,15	113,47	115,35	117,07	121,90	127,66	133,50	126,65	125,23	123,82	134,78	137,40	140,06	116,29	119,45	122,69
320,65	113,80	115,69	117,41	122,25	128,02	133,89	127,01	125,59	124,17	135,16	137,78	140,46	116,63	119,79	123,04
323,15	114,13	116,03	117,75	122,61	128,40	134,27	127,37	125,95	124,53	135,54	138,17	140,86	116,96	120,13	123,39
325,65	114,46	116,37	118,10	122,96	128,77	134,66	127,74	126,32	124,89	135,93	138,56	141,26	117,30	120,48	123,75
328,15	114,80	116,72	118,46	123,31	129,14	135,05	128,11	126,69	125,26	136,32	138,95	141,66	117,63	120,83	124,11
330,65	115,14	117,06	118,81	123,67	129,52	135,43	128,48	127,05	125,62	136,71	139,35	142,06	117,97	121,17	124,47
333,15	115,48	117,41	119,16	124,04	129,89	135,83	128,86	127,42	125,99	137,10	139,74	142,47	118,32	121,53	124,83
335,65	115,83	117,77	119,52	124,40	130,27	136,23	129,23	127,80	126,36	137,49	140,15	142,88	118,67	121,88	125,19
338,15	116,17	118,12	119,87	124,76	130,66	136,62	129,62	128,17	126,73	137,90	140,55	143,28	119,01	122,25	125,56

Tabla A14. Volumen libre reducido, $f_{m,red}$, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	$f_{m,red}$														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		2,507	2,609					2,707						2,411	2,475
280,65		2,514	2,616					2,714	2,754					2,418	2,481
283,15		2,521	2,623				2,683	2,721	2,761					2,424	2,488
285,65		2,528	2,630				2,690	2,728	2,769	2,681				2,431	2,494
288,15		2,535	2,638				2,697	2,735	2,776	2,687			2,380	2,437	2,501
290,65		2,542	2,645				2,704	2,742	2,783	2,694	2,725		2,387	2,443	2,507
293,15		2,548	2,652		2,553	2,643	2,711	2,749	2,791	2,701	2,732		2,393	2,449	2,513
295,65		2,555	2,659		2,560	2,650	2,718	2,757	2,798	2,708	2,739	2,770	2,399	2,455	2,520
298,15		2,562	2,666		2,566	2,657	2,725	2,765	2,806	2,715	2,746	2,777	2,405	2,462	2,526
300,65		2,569	2,674		2,574	2,664	2,732	2,772	2,813	2,723	2,753	2,785	2,411	2,468	2,533
303,15		2,576	2,681		2,581	2,671	2,739	2,780	2,821	2,730	2,761	2,792	2,417	2,475	2,540
305,65		2,583	2,688		2,587	2,679	2,747	2,787	2,829	2,737	2,768	2,800	2,424	2,481	2,546
308,15		2,590	2,696	2,500	2,594	2,686	2,754	2,795	2,836	2,744	2,775	2,807	2,430	2,487	2,552
310,65	2,499	2,597	2,703	2,508	2,601	2,693	2,761	2,802	2,844	2,751	2,783	2,815	2,436	2,494	2,559
313,15	2,505	2,604	2,711	2,515	2,608	2,700	2,769	2,810	2,851	2,759	2,790	2,822	2,443	2,500	2,566
315,65	2,512	2,611	2,718	2,521	2,615	2,708	2,776	2,817	2,860	2,766	2,797	2,830	2,449	2,507	2,573
318,15	2,519	2,619	2,726	2,528	2,622	2,715	2,784	2,825	2,867	2,774	2,805	2,837	2,456	2,514	2,580
320,65	2,526	2,626	2,733	2,535	2,629	2,722	2,791	2,832	2,875	2,781	2,812	2,845	2,463	2,520	2,587
323,15	2,533	2,634	2,741	2,542	2,637	2,730	2,799	2,840	2,883	2,789	2,820	2,853	2,469	2,527	2,594
325,65	2,540	2,641	2,749	2,549	2,644	2,737	2,807	2,848	2,891	2,796	2,827	2,860	2,476	2,534	2,601
328,15	2,547	2,649	2,756	2,556	2,651	2,745	2,814	2,856	2,899	2,804	2,835	2,868	2,483	2,541	2,608
330,65	2,554	2,656	2,764	2,563	2,658	2,752	2,822	2,864	2,907	2,811	2,843	2,876	2,489	2,548	2,615
333,15	2,561	2,664	2,772	2,571	2,666	2,760	2,830	2,872	2,916	2,819	2,850	2,884	2,496	2,555	2,622
335,65	2,568	2,671	2,780	2,578	2,673	2,768	2,838	2,880	2,924	2,827	2,858	2,892	2,503	2,562	2,629
338,15	2,576	2,679	2,788	2,585	2,680	2,775	2,846	2,888	2,932	2,835	2,866	2,899	2,510	2,569	2,637

Tabla A15. Permitividad estática relativa, ε_r, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa

	ε_r														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		4,087	3,554					4,100						5,854	6,194
280,65		4,060	3,537					4,071	3,322					5,850	6,153
283,15		4,036	3,520				4,458	4,042	3,317					5,838	6,111
285,65		4,013	3,503				4,411	4,014	3,313	4,011				5,807	6,069
288,15		3,990	3,487				4,365	3,987	3,308	3,976			5,465	5,785	6,027
290,65		3,968	3,471				4,322	3,960	3,303	3,941	3,493		5,431	5,753	5,984
293,15		3,945	3,456		3,671	3,295	4,280	3,934	3,298	3,908	3,479		5,396	5,727	5,942
295,65		3,923	3,441		3,652	3,286	4,240	3,909	3,292	3,876	3,465	3,073	5,363	5,691	5,900
298,15		3,901	3,427		3,635	3,283	4,201	3,885	3,286	3,845	3,451	3,068	5,329	5,659	5,857
300,65		3,880	3,414		3,619	3,270	4,165	3,861	3,279	3,815	3,438	3,058	5,296	5,626	5,814
303,15		3,860	3,402		3,602	3,258	4,129	3,837	3,273	3,786	3,424	3,054	5,264	5,592	5,772
305,65		3,840	3,389		3,586	3,247	4,096	3,815	3,266	3,758	3,412	3,044	5,231	5,560	5,729
308,15		3,821	3,379	3,897	3,570	3,237	4,064	3,793	3,258	3,731	3,399	3,037	5,199	5,518	5,686
310,65	4,035	3,801	3,371	3,880	3,555	3,225	4,034	3,772	3,251	3,706	3,387	3,031	5,168	5,485	5,643
313,15	4,012	3,782	3,361	3,862	3,540	3,214	4,006	3,751	3,243	3,682	3,375	3,027	5,137	5,442	5,599
315,65	3,990	3,766	3,351	3,845	3,526	3,203	3,979	3,731	3,235	3,659	3,363	3,018	5,106	5,411	5,556
318,15	3,966	3,747	3,340	3,827	3,512	3,194	3,954	3,712	3,226	3,637	3,351	3,014	5,076	5,365	5,513
320,65	3,945	3,730	3,330	3,810	3,499	3,184	3,931	3,694	3,218	3,616	3,340	3,007	5,046	5,334	5,469
323,15	3,926	3,715	3,322	3,792	3,485	3,174	3,909	3,676	3,209	3,596	3,329	3,002	5,017	5,286	5,425
325,65	3,908	3,700	3,313	3,773	3,471	3,165	3,890	3,659	3,199	3,577	3,318	2,996	4,988	5,258	5,382
328,15	3,888	3,687	3,305	3,756	3,458	3,156	3,871	3,642	3,189	3,560	3,308	2,992	4,959	5,206	5,338
330,65	3,872	3,673	3,295	3,739	3,446	3,149	3,855	3,627	3,179	3,544	3,297	2,988	4,931	5,185	5,294
333,15	3,857	3,667	3,284	3,723	3,433	3,141	3,840	3,612	3,169	3,528	3,287	2,985	4,903	5,126	5,250
335,65	3,840	3,655	3,277	3,709	3,422	3,135	3,827	3,597	3,159	3,514	3,278	2,983	4,876	5,113	5,206
338,15	3,829	3,643	3,270	3,695	3,411	3,129	3,815	3,583	3,148	3,501	3,268	2,981	4,849	5,076	5,161

Tabla A16. Capacidad calorífica isóbara, $C_{p,m}$, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa

$C_{p,m}$ / J·mol^{-1}·K^{-1}															
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		270	282					295						303	298
280,65		271	284					297	287					305	300
283,15		273	286				285	300	289					307	303
285,65		275	288				288	302	291	337				309	305
288,15		276	290				290	304	292	340			310	311	308
290,65		278	292				292	307	294	342	338		312	313	310
293,15		280	294		314	329	294	309	295	344	339		314	315	313
295,65		282	296		315	331	296	311	297	347	341	349	316	317	315
298,15		283	298		317	333	298	313	299	349	343	351	319	319	317
300,65		285	300		319	335	300	316	300	351	345	352	321	321	320
303,15		287	302		320	337	303	318	302	354	347	354	323	323	322
305,65		288	304		322	338	305	320	304	356	349	355	325	325	325
308,15		290	306	330	323	340	307	323	306	358	351	356	327	327	327
310,65	300	292	308	332	325	342	309	325	307	360	353	357	329	329	330
313,15	301	293	310	334	327	344	311	327	309	363	354	358	331	331	332
315,65	303	295	312	335	328	346	314	329	310	365	356	360	333	333	335
318,15	305	297	314	337	330	347	316	332	312	367	358	361	335	335	337
320,65	306	299	315	339	332	349	318	334	314	369	360	362	337	337	339
323,15	308	300	317	340	333	351	320	337	315	372	362	363	339	339	342
325,65	310	302	319	342	335	353	323	339	317	374	363	365	342	341	344
328,15	311	304	321	344	337	355	324	341	318	376	365	366	344	343	347
330,65	313	305	323	346	338	356	327	343	320	378	367	367	346	345	349
333,15	315	307	325	347	340	358	329	346	321	381	369	369	348	347	352
335,65	316	309	327	349	342	360	331	348	323	383	371	370	350	349	354
338,15	318	311	329	351	343	362	333	350	325	386	372	371	352	351	357

Tabla A17. Valores de temperatura crítica, T_c, presión critica, p_c, volumen crítico, V_c y factor acéntrico, ω, de los compuestos puros y las mezclas.

Disolvente	T_c / K	p_c / *bar*	V_c / cm^3·mol^{-1}	ω
Timol	698,25	34,08	436	0,772626
L-mentol	694,00	27,10	533	0,779609
Ác.Octanoico	694,26	27,79	523	0,773427
Ác.Decanoico	726,00	22,80	639	0,813724
TO21	696,65	28,04	464,41	0,77289
TO11	695,96	27,16	478,84	0,77303
TO12	695,33	26,34	493,41	0,77316
TD21	706,61	26,24	500,80	0,78633
TD11	711,18	24.69	534,28	0,79318
TD12	715,94	23,30	568,47	0,80002
MO21	694,08	24,45	529,66	0,77755
MO11	694,13	24,54	527,99	0,77652
MO12	694,17	24,61	526,33	0,77755
MD21	704,50	23,04	567,62	0,79098
MD11	709,82	22,47	585,20	0,79667
MD12	715,17	21,92	602,96	0,80235
TM21	696,51	27,82	467,61	0,77495
TM11	695,77	26,85	483,69	0,77612
TM12	695,11	25,94	499,95	0,77728

Tabla A18. Capacidad calorífica isóbara estimada, $C_{p,m}$, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas junto con los valores de MRD ($C_{p,m}$) en porcentaje para cada una de ellas.

	$C_{p,m}$ / J·mol^{-1}·K^{-1}														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		270	282					295						303	298
280,65		271	284					297	287					305	300
283,15		273	286				285	300	289					307	303
285,65		275	288				288	302	291	337				309	305
288,15		276	290				290	304	292	340			310	311	308
290,65		278	292				292	307	294	342	338		312	313	310
293,15		280	294		314	329	294	309	295	344	339		314	315	313
295,65		282	296		315	331	296	311	297	347	341	349	316	317	315
298,15		283	298		317	333	298	313	299	349	343	351	319	319	317
300,65		285	300		319	335	300	316	300	351	345	352	321	321	320
303,15		287	302		320	337	303	318	302	354	347	354	323	323	322
305,65		288	304		322	338	305	320	304	356	349	355	325	325	325
308,15		290	306	330	323	340	307	323	306	358	351	356	327	327	327
310,65	295	292	308	332	325	342	309	325	307	360	353	357	329	329	330
313,15	296	293	310	334	327	344	311	327	309	363	354	358	331	331	332
315,65	297	295	312	335	328	346	314	329	310	365	356	360	333	333	335
318,15	298	297	314	337	330	347	316	332	312	367	358	361	335	335	337
320,65	299	299	315	339	332	349	318	334	314	369	360	362	337	337	339
323,15	300	300	317	340	333	351	320	337	315	372	362	363	339	339	342
325,65	301	302	319	342	335	353	323	339	317	374	363	365	342	341	344
328,15	302	304	321	344	337	355	324	341	318	376	365	366	344	343	347
330,65	303	305	323	346	338	356	327	343	320	378	367	367	346	345	349
333,15	304	307	325	347	340	358	329	346	321	381	369	369	348	347	352
335,65	305	309	327	349	342	360	331	348	323	383	371	370	350	349	354
338,15	306	311	329	351	343	362	333	350	325	386	372	371	352	351	357
MRD ($C_{p,m}$) / %	2,73	1,70	5,03	8,91	5,55	9,23	3,86	8,54	4,05	14,55	12,00	12,28	9,30	8,53	8,21

Tabla A19. Tensión superficial, γ, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	γ / mN·m^{-1}														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		31,29	30,81					29,75						31,37	30,85
280,65		31,10	30,62					29,56	29,63					31,17	30,65
283,15		30,89	30,46				29,50	29,37	29,44					31,03	30,53
285,65		30,74	30,25				29,30	29,19	29,23	29,37				30,81	30,28
288,15		30,52	30,01				29,09	29,02	29,05	29,19			31,18	30,58	30,06
290,65		30,33	29,85				28,90	28,82	28,84	29,05	29,44		30,88	30,37	29,84
293,15		30,17	29,62		30,39	30,20	28,70	28,62	28,69	28,85	29,25		30,78	30,12	29,61
295,65		29,96	29,45		30,17	30,04	28,49	28,49	28,46	28,67	29,07	29,28	30,49	29,97	29,41
298,15		29,74	29,24		30,02	29,71	28,30	28,29	28,32	28,47	28,79	29,07	30,32	29,70	29,21
300,65		29,55	29,03		29,92	29,60	28,10	28,08	28,03	28,28	28,67	28,91	30,12	29,53	29,01
303,15		29,37	28,83		29,70	29,39	27,91	27,89	27,83	28,06	28,45	28,70	29,96	29,34	28,77
305,65		29,22	28,57		29,54	29,23	27,74	27,71	27,72	27,92	28,29	28,47	29,72	29,19	28,61
308,15		28,97	28,45	29,75	29,31	29,02	27,55	27,53	27,51	27,66	28,10	28,32	29,58	28,99	28,42
310,65	29,35	28,76	28,22	29,55	29,16	28,87	27,35	27,39	27,33	27,50	27,85	28,13	29,32	28,80	28,23
313,15	29,16	28,57	28,07	29,36	28,93	28,64	27,16	27,13	27,13	27,28	27,73	27,95	29,07	28,62	28,05
315,65	29,01	28,34	27,83	29,16	28,78	28,50	26,98	27,01	26,93	27,14	27,49	27,73	28,90	28,44	27,88
318,15	28,79	28,19	27,70	28,98	28,64	28,29	26,79	26,76	26,76	26,99	27,33	27,51	28,68	28,25	27,69
320,65	28,61	28,00	27,44	28,79	28,42	28,08	26,60	26,64	26,59	26,83	27,12	27,34	28,51	28,02	27,50
323,15	28,39	27,83	27,26	28,60	28,20	27,90	26,43	26,40	26,36	26,64	26,94	27,14	28,30	27,76	27,35
325,65	28,24	27,63	27,04	28,39	28,06	27,71	26,21	26,23	26,17	26,48	26,75	26,97	28,09	27,60	27,06
328,15	28,01	27,40	27,87	28,17	27,88	27,52	26,01	26,05	25,98	26,23	26,56	26,78	27,89	27,40	26,86
330,65	27,84	27,21	26,54	28,00	27,70	27,33	25,82	25,86	25,79	26,04	26,37	26,58	27,69	27,20	26,66
333,15	27,65	27,01	26,45	27,80	27,52	27,14	25,63	25,68	25,60	25,86	26,17	26,39	27,48	27,00	26,46
335,65	27,45	26,82	26,25	27,61	27,34	26,95	25,44	25,49	25,40	25,67	25,98	26,20	27,28	26,80	26,26
338,15	27,26	26,62	26,05	27,41	27,16	26,77	25,25	25,31	25,21	25,49	25,79	26,00	27,08	26,60	26,07

Tabla A20. Variación de entalpía superficial, ΔH, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	ΔH / mN·m^{-1}														
		[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]	
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		52,97	52,93					50,34						53,43	52,96
280,65		52,97	52,93					50,33	51,13					53,43	52,96
283,15		52,96	52,97				51,24	50,33	51,13					53,48	53,04
285,65		53,00	52,96				51,23	50,33	51,12	50,54				53,46	52,99
288,15		52,98	52,92				51,21	50,35	51,13	50,55			54,62	53,43	52,97
290,65		52,98	52,96				51,22	50,33	51,11	50,59	51,69		54,53	53,42	52,95
293,15		53,02	52,93		51,51	52,40	51,21	50,32	51,15	50,58	51,69		54,63	53,37	52,92
295,65		53,00	52,96		51,47	52,43	51,19	50,37	51,11	50,58	51,70	51,67	54,54	53,42	52,91
298,15		52,97	52,95		51,50	52,29	51,19	50,36	51,16	50,57	51,62	51,65	54,58	53,34	52,91
300,65		52,98	52,93		51,58	52,37	51,18	50,33	51,07	50,56	51,69	51,68	54,58	53,37	52,91
303,15		52,99	52,93		51,54	52,35	51,19	5033	51,06	50,53	51,66	51,66	54,62	53,38	52,87
305,65		53,04	52,87		51,56	52,38	51,21	50,33	51,14	50,57	51,69	51,62	54,59	53,43	52,91
308,15		52,98	52,95	53,78	51,51	52,36	51,21	50.34	51,12	50,50	51,69	51,66	54,65	53,43	52,92
310,65	53,07	52,97	52,92	53,78	51,54	52,40	51,20	5038	51,13	50,53	51,63	51,66	54,59	53,43	52,93
313,15	53,07	52,97	52,97	53,78	51,49	52,35	51,20	50,31	51,12	50,49	51,70	51,66	5455	53,45	52,95
315,65	53,11	52,94	52,93	53,78	51,52	52,40	51,22	50,37	51,12	50,54	51,66	51,63	54,58	53,47	52,97
318,15	53,08	52,98	53,00	53,79	51,56	52,38	51,22	50,31	51,14	50,57	51,69	51,60	54,56	53,48	52,98
320,65	53,09	52,99	52,93	53,80	51,52	52,36	51,22	50,37	51,16	50,60	51,67	51,62	54,60	53,45	52,99
323,15	53,07	53,01	52,95	53,80	51,48	52,37	51,24	50,32	51,12	50,59	51,68	51,61	54,59	53,39	53,04
325,65	53,11	53,01	52,93	53,78	51,52	52,37	51,21	50,33	51,12	50,62	51,68	51,63	54,59	53,42	52,95
328,15	53,07	52,97	52,96	53,76	51,52	52,37	51,21	50,34	51,12	50,55	51,68	51,63	54,59	53,42	52,95
330,65	53,09	52,98	52,93	53,78	51,52	52,37	51,21	50,33	51,12	50,55	51,68	51,62	54,59	53,42	52,95
333,15	53,09	52,97	52,94	53,78	51,52	52,37	51,21	50,34	51,13	50,55	51,68	51,62	54,59	53,42	52,95
335,65	53,08	52,98	52,94	53,78	51,52	52,37	51,21	50,33	51,12	50,55	51,68	51,62	54,59	53,42	52,95
338,15	53,08	52,97	52,94	53,78	51,52	52,38	51,21	50,34	51,12	50,55	51,68	51,61	54,59	53,42	52,95

Tabla A21. Viscosidad dinámica, η, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	η / mPa·s														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		24,986	18,432					33,934						280,004	347,029
280,65		21,688	16,365					29,176	18,572					200,216	249,212
283,15		18,901	14,542				45,138	25,259	16,572					148,092	182,495
285,65		16,533	12,972				37,824	22,021	14,739	45,909				111,671	136,597
288,15		14,616	11,645				31,988	19,301	13,206	38,701			59,690	85,722	104,122
290,65		12,923	10,582				27,361	16,996	11,876	32,910	22,904		47,590	72,396	80,559
293,15		11,475	9,449		15,079	13,709	23,490	15,012	10,730	28,331	20,126		38,415	55,186	64,256
295,65		10,270	8,592		13,439	12,364	20,301	13,370	9,695	24,346	17,802	14,108	31,489	43,909	50,781
298,15		9,201	7,820		12,030	11,187	17,598	12,046	8,809	21,116	15,814	12,757	26,102	35,275	41,048
300,65		8,319	7,150		10,778	10,164	15,399	10,604	8,027	18,416	14,112	11,547	21,909	29,071	33,601
303,15		7,541	6,562		9,731	9,234	13,548	9,554	7,339	16,204	12,642	10,501	18,506	24,282	27,765
305,65		6,864	6,034		8,818	8,442	11,978	8,664	6,730	14,191	11,390	9,579	15,812	20,384	23,203
308,15		6,269	5,569	8,193	8,020	7,745	10,638	7,860	6,185	12,577	10,263	8,759	13,691	17,311	19,543
310,65	6,332	5,742	5,144	7,417	7,321	7,121	9,494	7,154	5,697	11,195	9,308	8,028	11,839	14,825	16,635
313,15	5,745	5,278	4,769	6,738	6,703	6,569	8,513	6,533	5,256	10,019	8,436	7,383	10,356	12,800	14,199
315,65	5,243	4,868	4,440	6,143	6,159	6,079	7,661	5,981	4,858	8,982	7,680	6,805	9,080	11,124	12,273
318,15	4,806	4,496	4,139	5,623	5,673	5,634	6,923	5,492	4,502	8,102	7,023	6,283	8,044	9,751	10,679
320,65	4,422	4,171	3,867	5,163	5,240	5,246	6,277	5,045	4,171	7,326	6,438	5,823	7,141	8,584	9,347
323,15	4,080	3880	3,621	4,753	4,854	4,874	5,716	4,660	3,878	6,654	5,926	5,409	6,380	7,600	8,234
325,65	3,776	3,615	3,396	4,389	4,508	4,549	5,209	4,316	3,592	6,063	5,469	5,033	5,928	6,717	7,296
328,15	3,505	3,376	3,191	4,066	4,196	4,256	4,767	4,007	3,340	5,541	5,054	4,693	5,158	6,012	6,493
330,65	3,261	3,153	3,008	3,776	3,915	3,994	4,375	3,727	3,106	5,081	4,681	4,393	4,673	5,406	5,809
333,15	3,041	2,957	2,828	3,521	3,661	3,746	4,030	3,490	2,889	4,670	4,349	4,113	4,269	4,886	5,237
335,65	2,843	2,777	2,677	3,280	3,431	3,507	3,723	3,244	2,685	4,299	4,053	3,857	3,992	4,430	4,717
338,15	2,665	2,617	2,531	3,069	3,224	3,325	3,439	3,037	2,495	3,970	3,784	3,633	3,800	4,048	4,275

Tabla A22. Energía de activación flujo viscoso, $E_{a,\eta}$, en función de la temperatura, T, para cada una de las mezclas estudiadas a presión atmosférica p =0,1 MPa.

	$E_{a,\eta}$ / kJ·mol^{-1}														
	[TO]			[TD]			[MO]			[MD]			[TM]		
T / K	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:1)	(1:2)
278,15		38,162	32,215					39,533						85,762	89,018
280,65		37,061	31,449					38,544	30,998					81,222	84,296
283,15		36,025	30,723				47,859	37,607	30,546					77,104	80,014
285,65		35,048	30,034				46,424	36,720	30,111	46,999				73,356	76,117
288,15		34,127	29,379				45,077	35,879	29,692	45,697			64,891	69,934	72,558
290,65		33,257	28,756				43,809	35,080	29,289	44,470	36,680		61,747	66,798	69,299
293,15		32,433	28,162		33,968	30,348	42,614	34,320	28,901	43,311	35,882		58,874	63,917	66,304
295,65		31,653	27,597		33,114	29,710	41,486	33,597	28,527	42,215	35,122	31,908	56,241	61,262	63,546
298,15		30,913	27,057		32,305	29,102	40,420	32,908	28,166	41,178	34,399	31,308	53,820	58,810	60,998
300,65		30,211	26,542		31,538	28,522	39,412	32,251	27,818	40,195	33,709	30,735	51,589	56,540	58,639
303,15		29,543	26,049		30,810	27,969	38,456	31,624	27,482	39,262	33,051	30,186	49,528	54,433	56,450
305,65		28,907	25,578		30,119	27,440	37,550	31,025	27,158	38,375	32,422	29,661	47,618	52,473	54,414
308,15		28,302	25,127	32,166	29,461	26,934	36,689	30,452	26,844	37,532	31,820	29,157	45,845	50,647	52,517
310,65	31,299	27,724	24,694	31,396	28,834	26,450	35,871	29,903	26,540	36,729	31,245	28,674	44,196	48,941	50,746
313,15	30,448	27,173	24,280	30,665	28,237	25,987	35,092	29,378	26,246	35,964	30,693	28,210	42,658	47,346	49,089
315,65	29,644	26,647	23,882	29,971	27,667	25,542	34,350	28,874	25,962	35,235	30,165	27,765	41,222	45,850	47,536
318,15	28,884	26,143	23,499	29,310	27,123	25,116	33,643	28,391	25,687	34,538	29,658	27,337	39,878	44,446	46,078
320,65	28,163	25,662	23,132	28,681	26,603	24,706	32,967	27,927	25,420	33,872	29,171	26,925	38,618	43,127	44,708
323,15	27,480	25,200	22,778	28,081	26,105	24,313	32,322	27,482	25,161	33,235	28,704	26,529	37,435	41,884	43,418
325,65	26,831	24,758	22,438	27,508	25,629	23,934	31,705	27,053	24,911	32,625	28,254	26,147	36,322	40,712	42,201
328,15	26,215	24,334	22,111	26,961	25,172	23,570	31,115	26,641	24,667	32,040	27,822	25,779	35,275	39,605	41,053
330,65	25,628	23,926	21,795	26,438	24,734	23,220	30,549	26,244	24,431	31,480	27,406	25,425	34,287	38,559	39,966
333,15	25,069	23,535	21,491	25,938	24,314	22,882	30,007	25,862	24,202	30,943	27,005	25,082	33,353	37,568	38,938
335,65	24,536	23,159	21,197	25,459	23,911	22,557	29,487	25,493	23,979	30,426	26,619	24,752	32,471	36,629	37,963
338,15	24,028	22,797	20,914	25,000	23,523	22,243	28,988	25,138	23,762	29,930	26,246	24,433	31,635	35,738	37,039

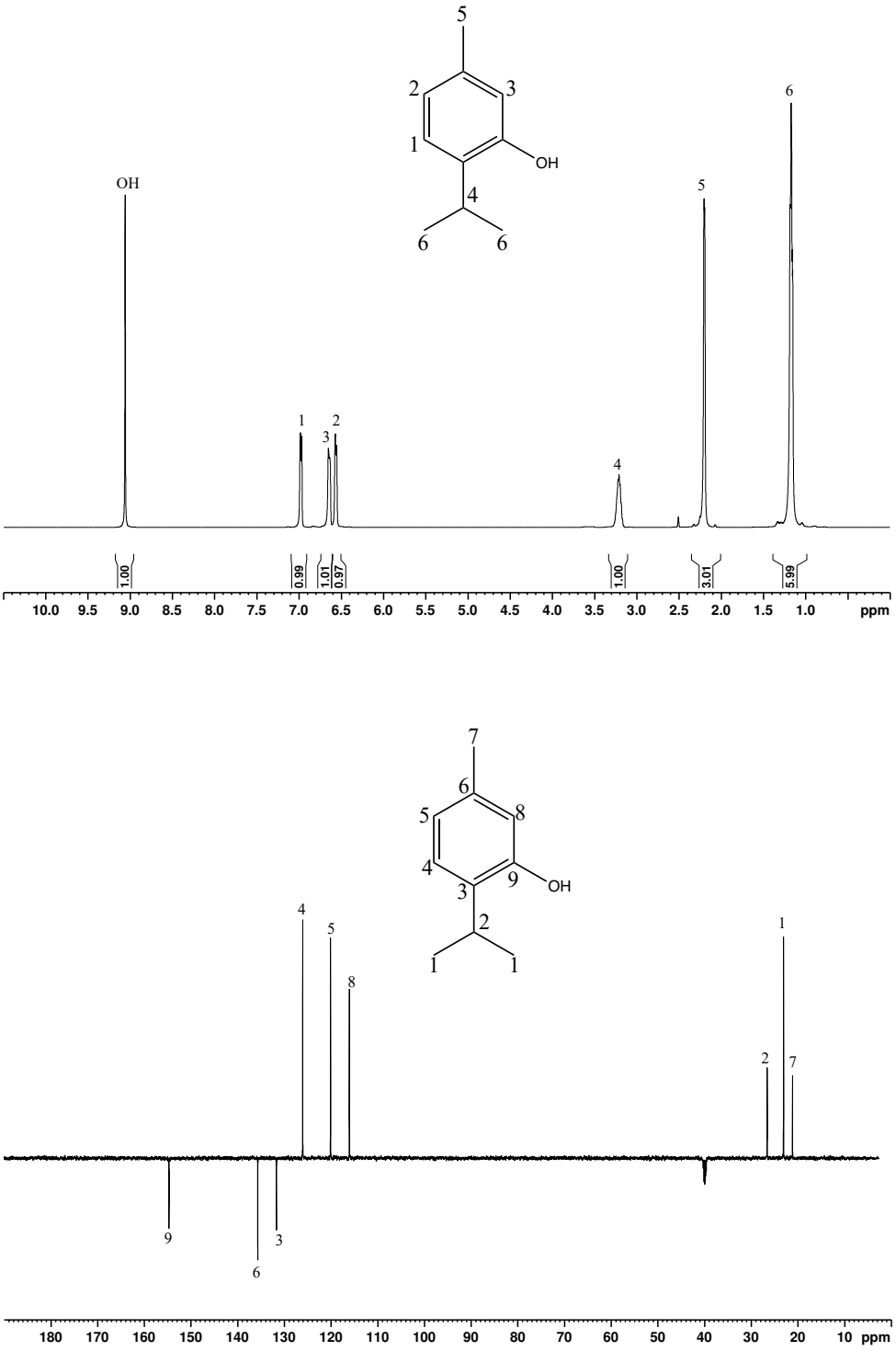


Figura A53. Espectro ^{1}H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de timol disuelto en DMSO a 298 K.

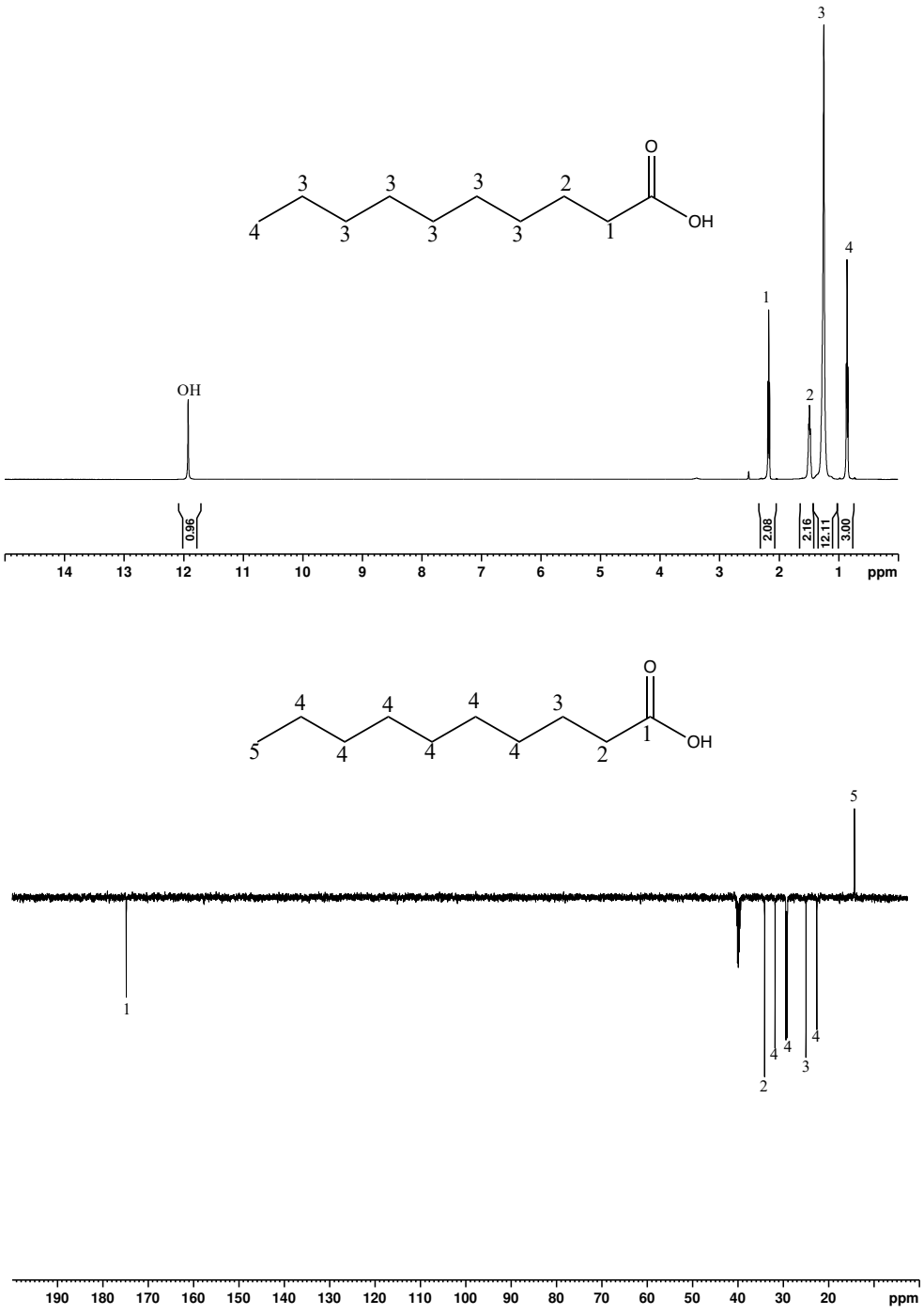


Figura A54. Espectro ^{1}H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de ácido decanoico disuelto en DMSO a 298 K.

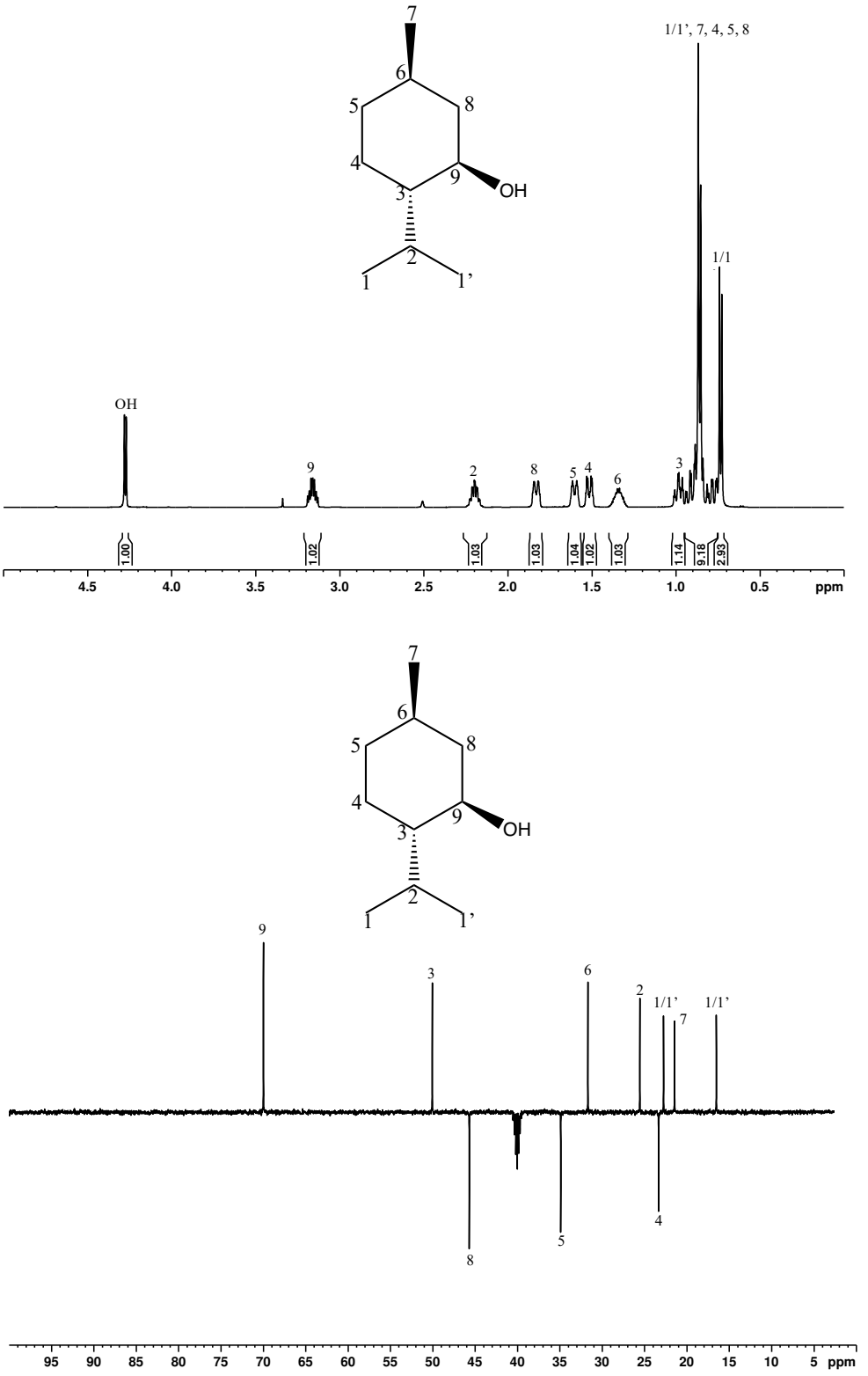


Figura A55. Espectro ^{1}H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de L-mentol disuelto en DMSO a 298 K.

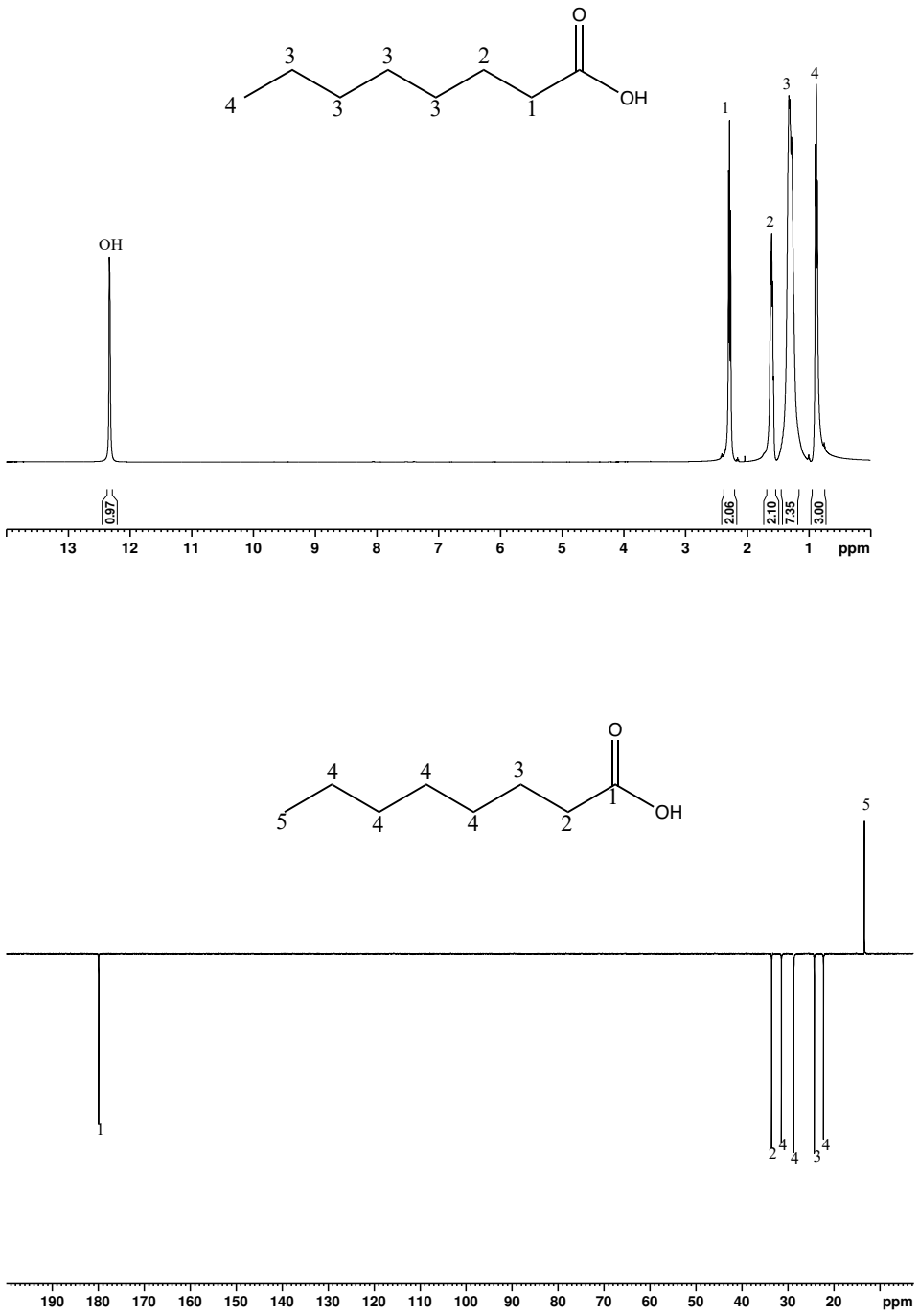


Figura A56. Espectro ^{1}H RMN (arriba) y ^{13}C RMN (abajo) de ácido octanoico neto a 298 K.

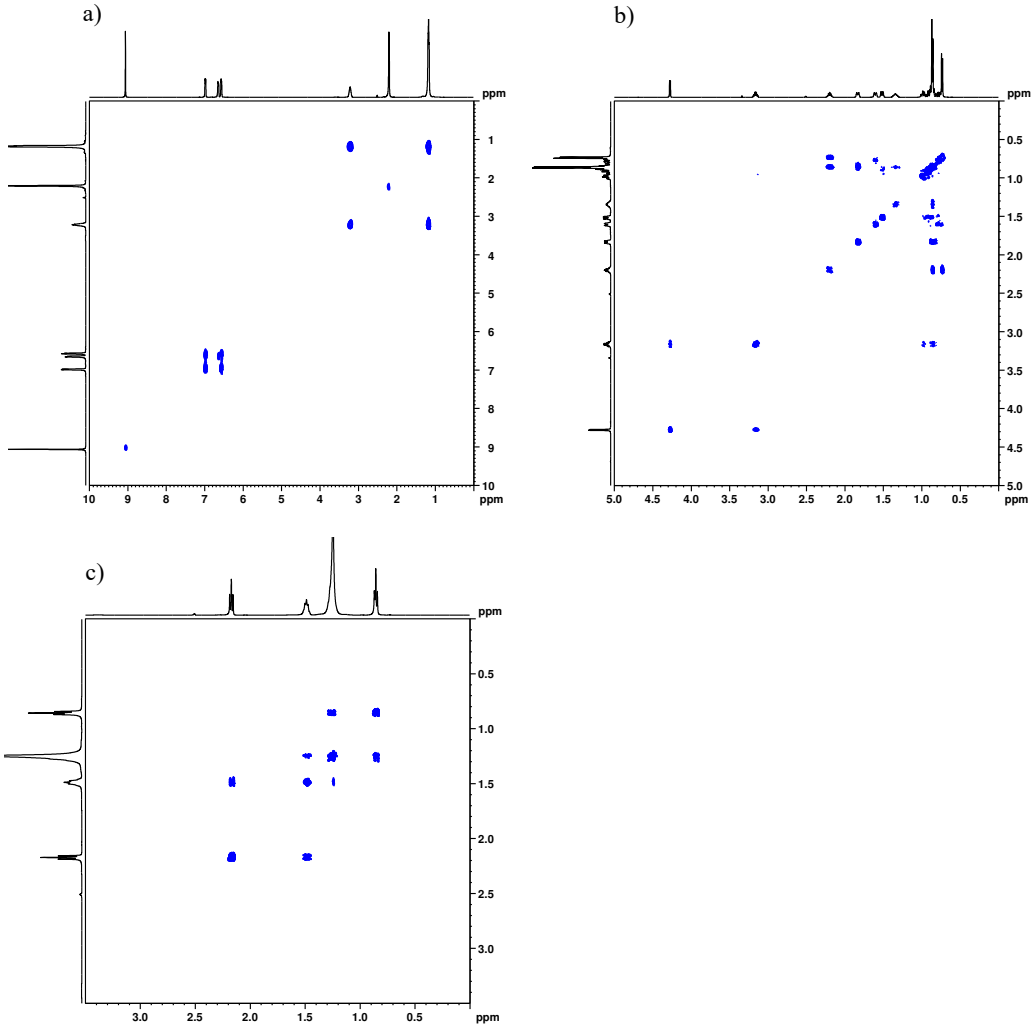


Figura A57. Espectro COSY de a) timol, b) L-mentol y c) ácido decanoico a 298 K.

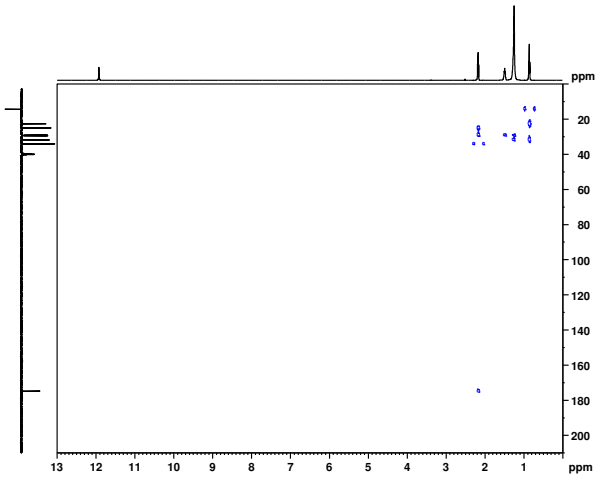


Figura A58. Espectro HMBC de ácido decanoico a 298 K.

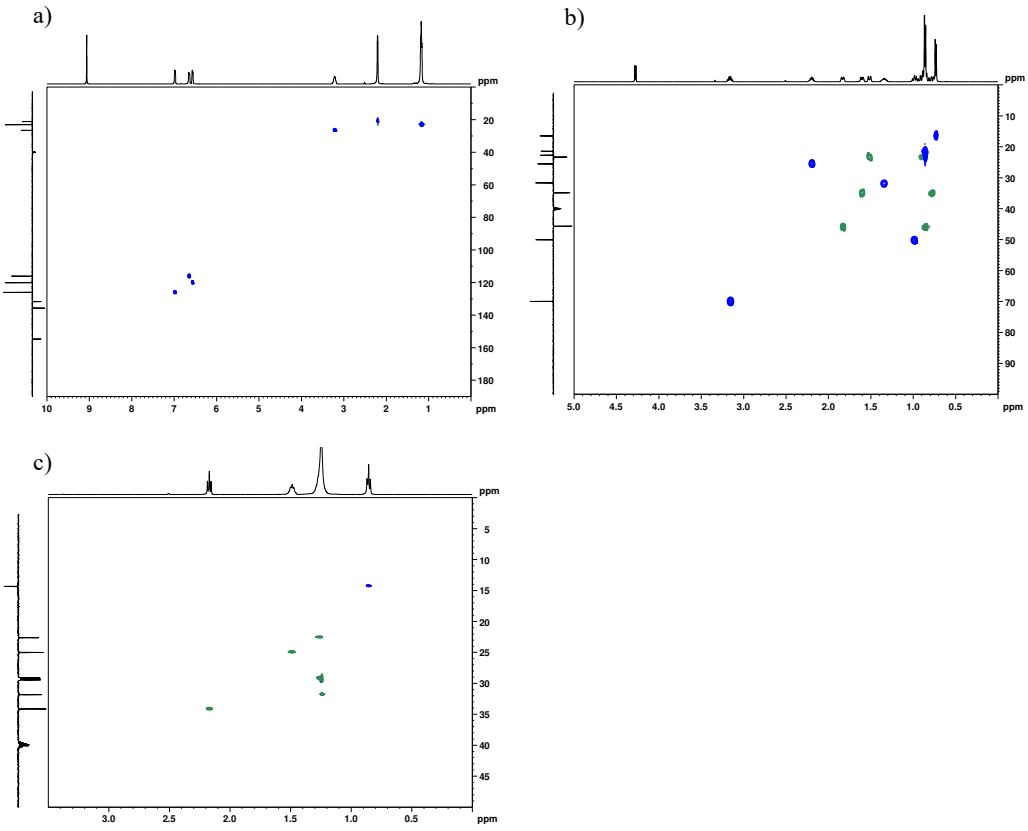


Figura A59. Espectro HSQC de a) timol, b) L-mentol y c) ácido decanoico a 298 K.

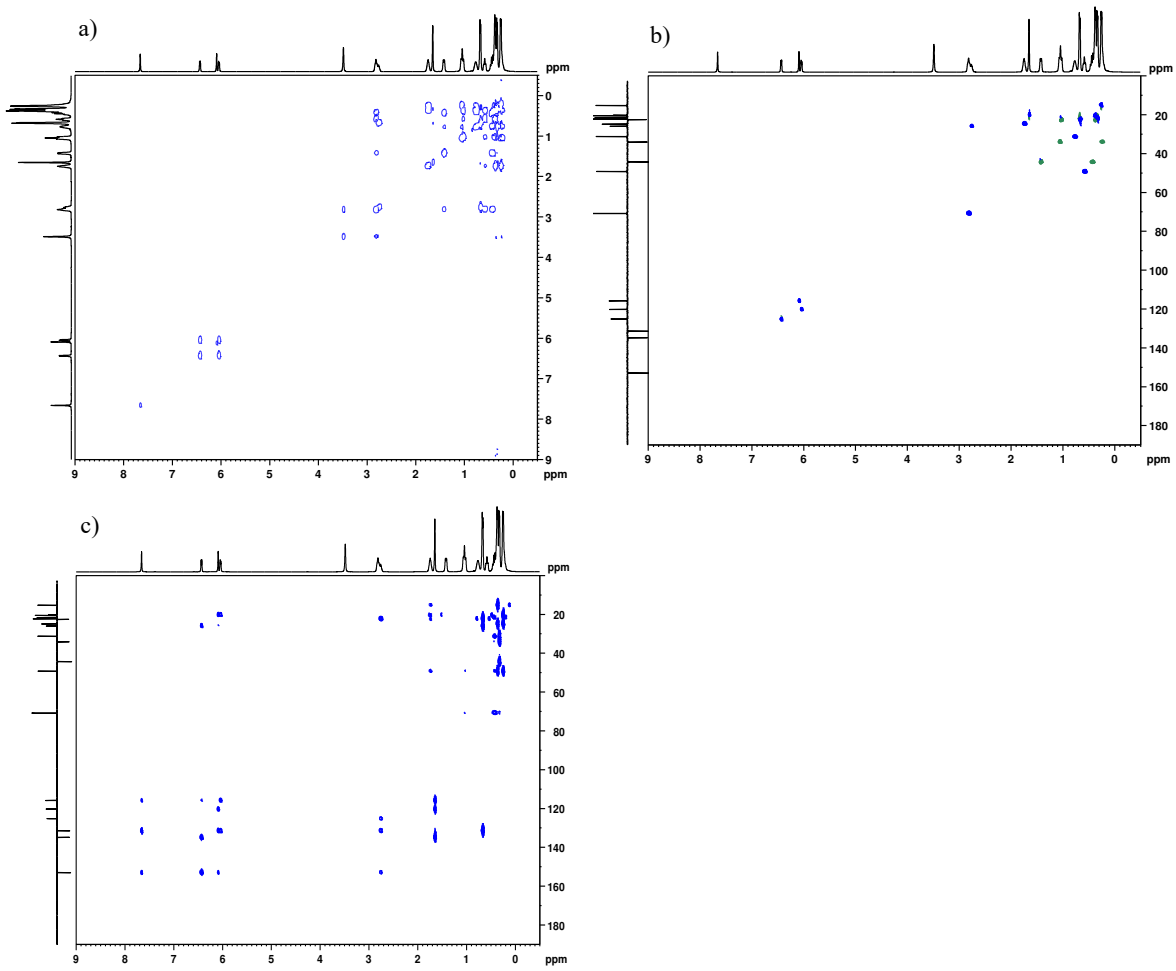


Figura A.60. Espectro a) COSY, b) HSQC y c) HMBC de la mezcla TM21 a 298 K.

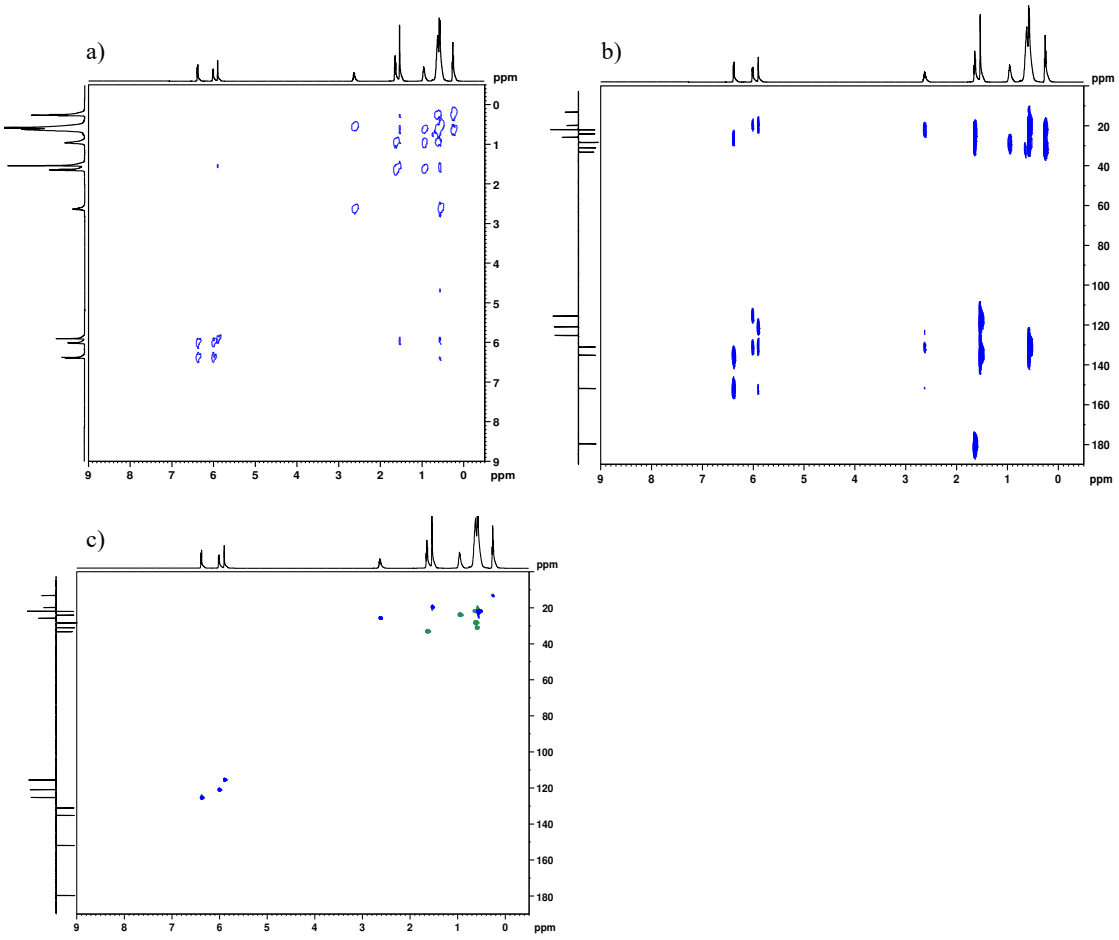


Figura A61. Espectro a) COSY, b) HSQC y c) HMBC de la mezcla TO11 a 298 K.

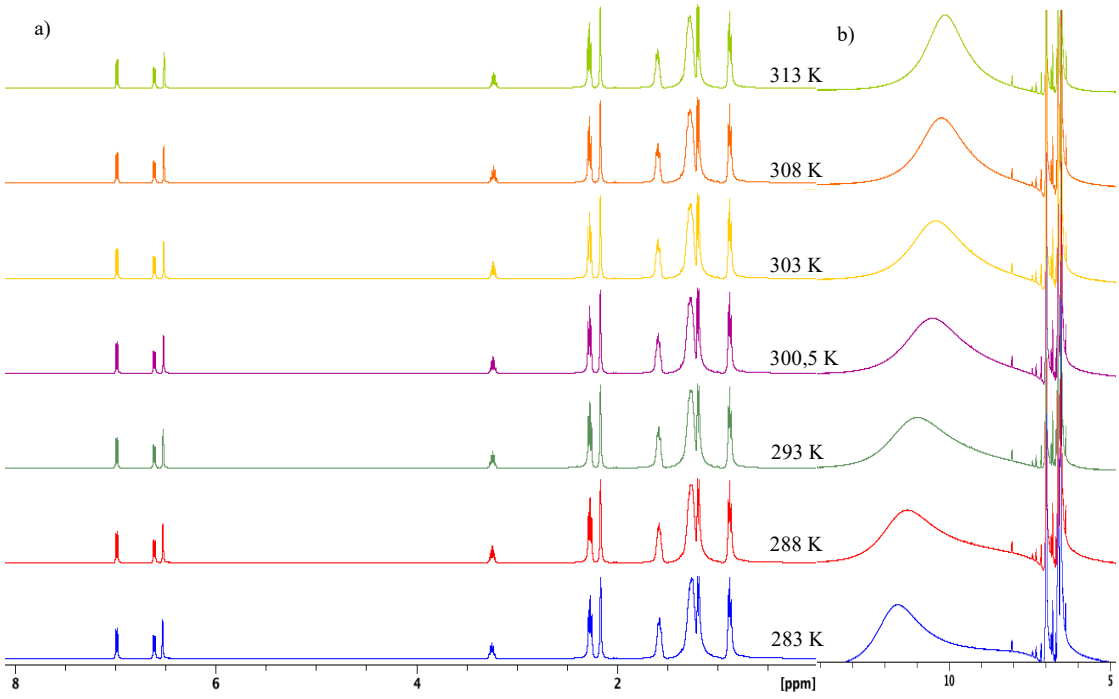


Figura A62. a) Espectros ^{1}H y b) región OH de la mezcla TO12 a diferentes temperaturas.

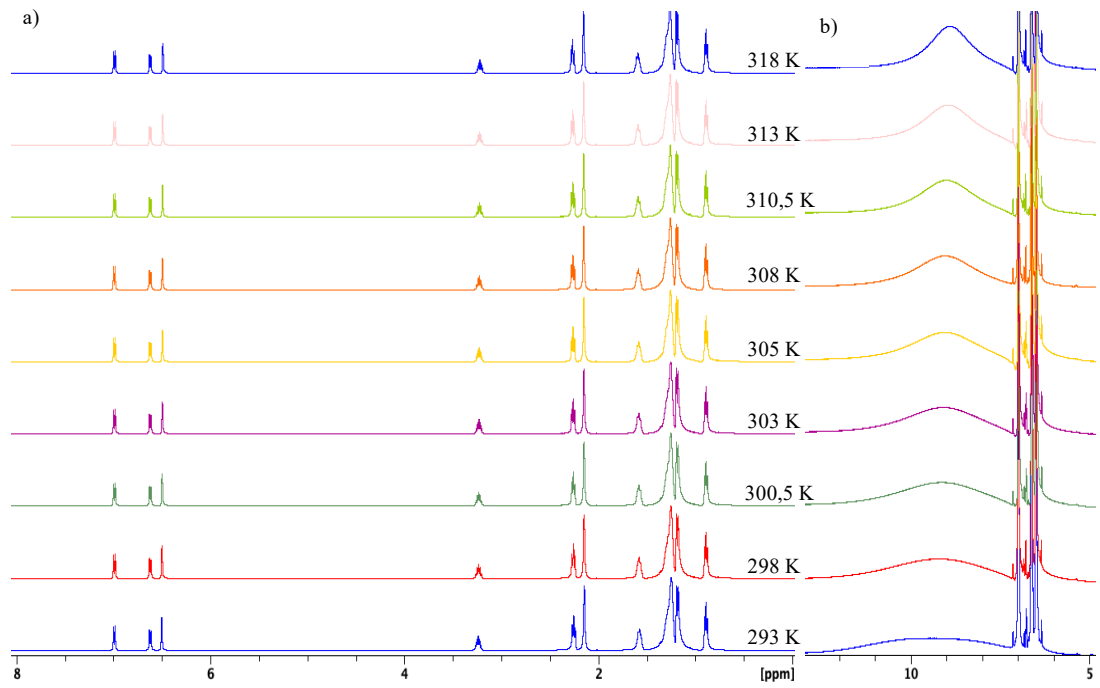


Figura A63. a) Espectros ^{1}H y b) región OH de la mezcla TD11 a diferentes temperaturas.

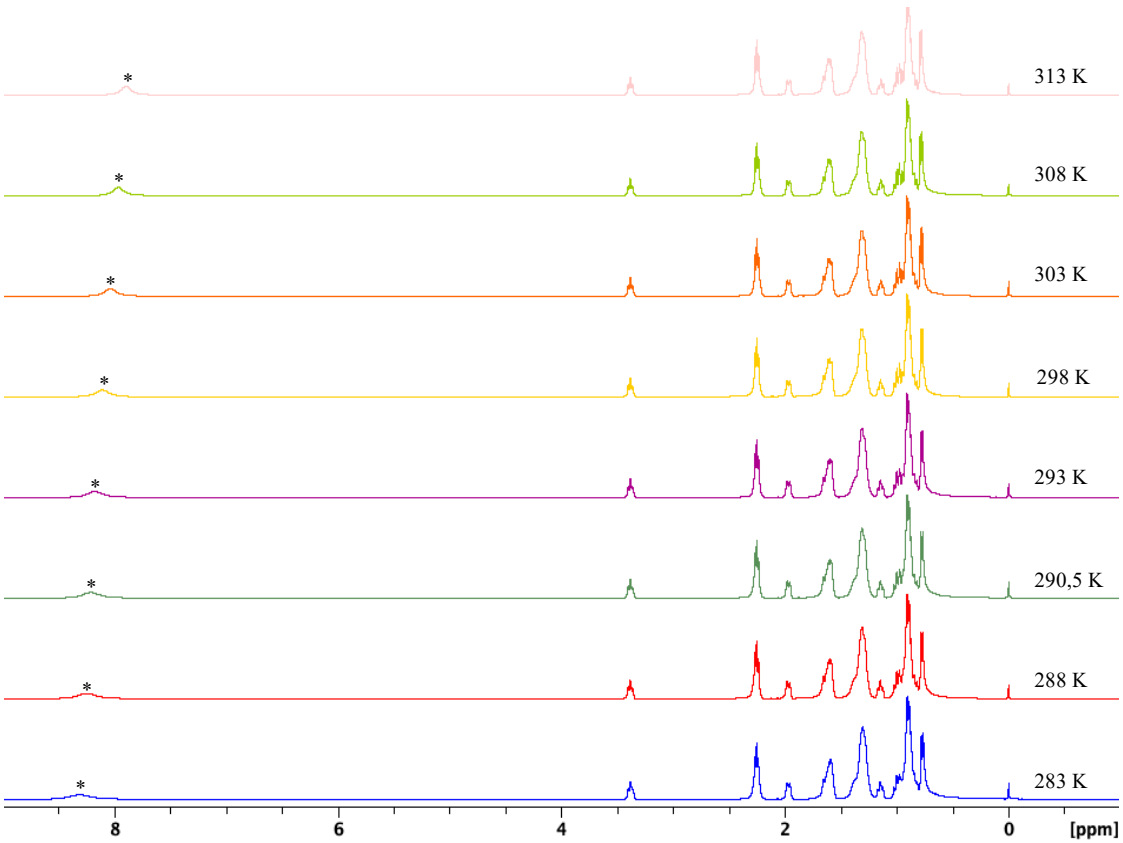


Figura A64. Espectros ^{1}H de la mezcla MO11 a diferentes temperaturas. (*) señal OH.

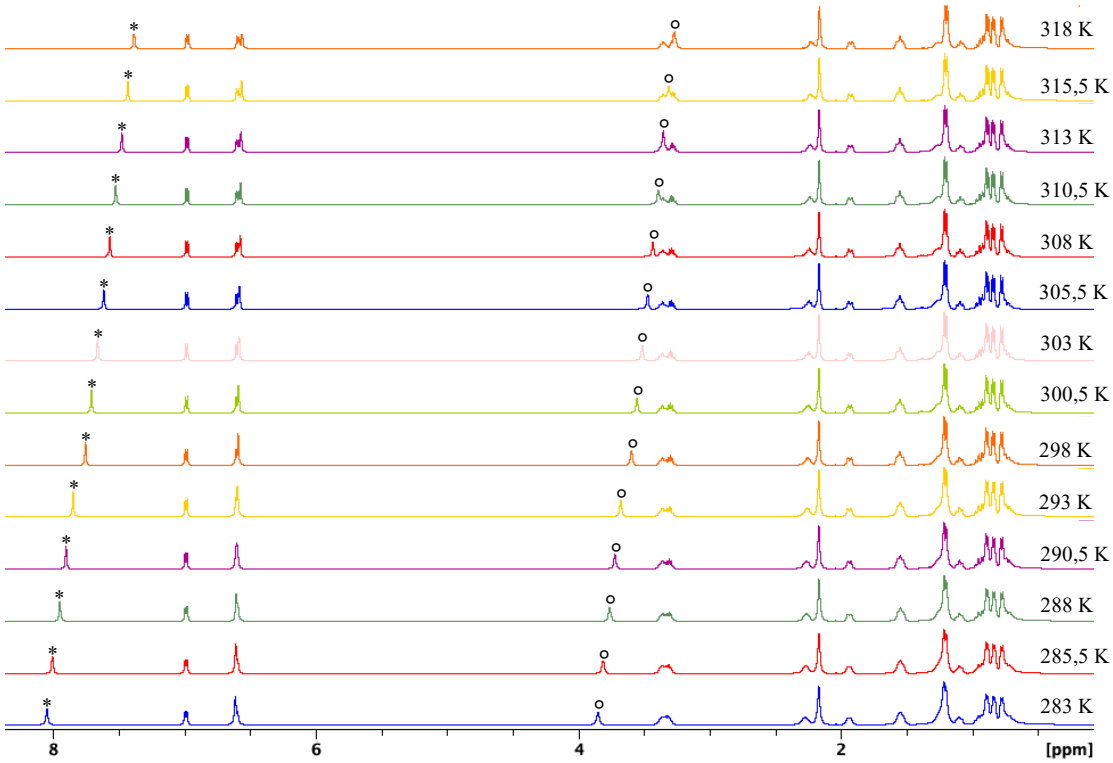


Figura A65. Espectros ^{1}H de la mezcla TM11 a diferentes temperaturas. (*) señal OH timol, (°) señal OH L-mentol.

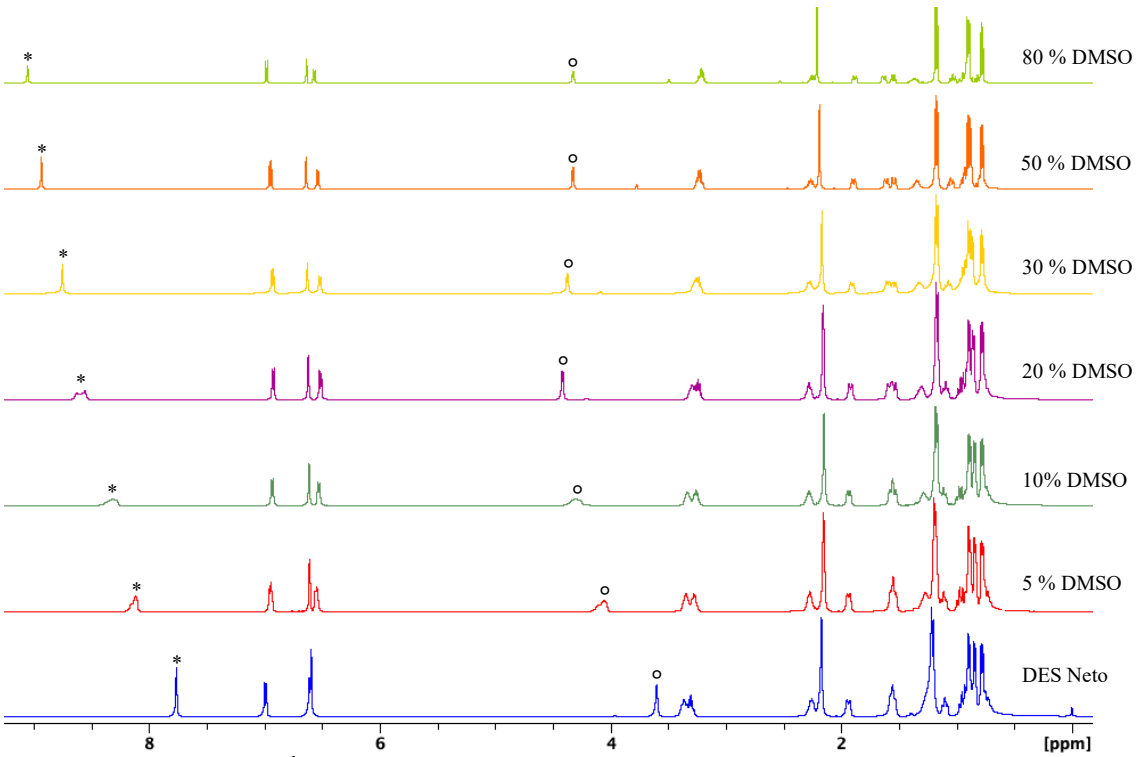


Figura A66. Espectros ^{1}H de la mezcla TM11 a diferentes % de DMSO. (*) señal OH timol, (°) señal OH L-mentol.

Tabla A23. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la molécula de timol a 325 K y disuelta en DMSO a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 DMSO / s	^{1}H T_1 neto / s
1	1,450	1,603
2	1,808	1,448
3	1,608	1,205
4	1,634	1,349
5	1,031	0,955
6	0,747	0,72
OH	1,690	1,36

Tabla A24. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la molécula de timol a 325 K y disuelta en DMSO a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 DMSO / s	^{13}C T_1 neto / s
1	0,988	1,322
2	1,421	1,922
3	5,221	6,284
4	0,812	1,189
5	0,925	1,116
6	4,795	4,534
7	3,114	3,17
8	0,759	1,308
9	4,291	6,993

Tabla A25. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la molécula de L-mentol a 325 K y disuelta en DMSO a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 DMSO / s	^{1}H T_1 neto / s
1/1'	0,852	0,619
2	1,383	0,748
3	1,072	0,671
4	0,682	0,437
5	0,731	0,414
6	1,186	0,723
8	0,790	0,419
9	1,117	0,636
OH	1,635	0,567

Tabla A26. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la molécula de L-mentol a 325 K y disuelta en DMSO a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 DMSO / s	^{13}C T_1 neto / s
1	1,276	1,047
1’	1,221	1,165
2	1,718	0,744
3	2,007	0,814
4	0,949	0,446
5	0,946	0,403
6	1,971	0,826
7	1,391	1,000
8	1,246	0,45
9	1,832	0,762

Tabla A27. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la molécula de ácido octanoico a 298 K y 325 K.

Protón	^{1}H T_1 neto 298 K / s	^{1}H T_1 neto 325 K / s
1	0,723	1,012
2	0,727	1,151
3	0,817	1,318
4	1,085	1,879
OH	1,371	1,848

Tabla A28. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la molécula de ácido octanoico a 298 K y 325 K.

Carbono	^{13}C T_1 DMSO / s	^{13}C T_1 neto / s
1	4,858	7,603
2	0,697	1,253
3	1,001	1,734
4	1,684	3,520
4’	1,398	2,101
4’’	1,405	2,266
4’’’	2,312	4,245
5	2,898	5,594

Tabla A29. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la molécula de ácido decanoico disuelta en DMSO a 298 K.

Protón	^{1}H T_1DMSO / s
1	0,933
2	0,885
3	1,024
4	1,879
OH	3,120

Tabla A30. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la molécula de ácido decanoico disuelta en DMSO a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 DMSO / s
1	6,477
2	0,939
3	1,044
4	1,975
4’	1,219
4’’	1,113
4’’’	1,306
4’’’’	1,107
4’’’’’	2,859
5	4,267

Tabla A31. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la mezcla MD11 a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1MD11 / s
a	2,181
9	0,459
3	0,458
8	0,269
5	0,249
b	0,437
d	1,111
6	0,481
d	0,710
d	0,845

d	0,835
d	0,541
2	0,434
c	0,535
4	0,271
d	1,699
1	0,622
1’	0,611
7	0,681
e	2,781

Tabla A32. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la mezcla MO11 a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 MO11 / s
OH	0,593
9	0,527
8	0,356
3	0,531
1/1’	0,443

Tabla A33. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la mezcla MO11 a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 MO11 / s
a	2,291
9	0,517
3	0,511
8	0,276
5	0,252
b	0,485
6	0,614
d	0,788
d	0,864
2	0,474
c	0,616
4	0,258
d	0,766

1	0,649
1’	0,648
7	0,722
e	2,585

Tabla A34. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de las mezclas basadas en timol y L-mentol en diferentes composiciones molares a 298 K.

Protón	^{1}H T_1 x_T=0,35 / s	^{1}H T_1 x_T=0,40 / s	^{1}H T_1 x_T=0,45 / s	^{1}H T_1 x_T=0,55 / s	^{1}H T_1 x_T=0,60 / s
OH T	0,638	0,631	0,626	0,620	0,626
1	0,766	0,763	0,769	0,765	0,783
2	0,865	0,859	-	0,882	0,897
3	0,793	0,749	-	0,781	0,820
OH M	0,588	0,588	0,591	0,596	-
i	0,568	0,556	0,544	0,566	-
4	0,740	0,749	0,786	0,717	0,752
b	0,597	0,600	0,594	0,605	0,602
5	0,715	0,703	0,700	0,658	0,652
h	0,410	0,404	0,599	0,388	0,380
f	0,577	0,573	0,565	-	-
6	0,417	0,415	0,429	-	-
c	0,550	0,542	0,542	0,529	0,537

Tabla A35. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de las mezclas basadas en timol y L-mentol en diferentes composiciones molares a 298 K.

Carbono	^{13}C T_1 x_T=0,35 / s	^{13}C T_1 x_T=0,40 / s	^{13}C T_1 x_T=0,45 / s	^{13}C T_1 x_T=0,55 / s	^{13}C T_1 x_T=0,60 / s
9	1,034	1,043	1,118	1,320	1,219
6	0,653	0,700	0,787	0,806	0,820
3	0,984	0,857	0,949	0,952	1,082
4	0,307	0,323	0,288	0,328	0,331
5	0,34	0,349	0,35	0,350	0,381
8	0,365	0,343	0,349	0,363	0,359
i	0,305	0,347	0,315	0,372	0,352
c	0,347	0,346	0,385	0,359	0,384
h	0,188	0,187	0,179	0,200	0,204

e	0,172	0,188	0,196	0,209	0,196
f	0,383	0,335	0,369	0,402	0,346
2	0,506	0,462	0,453	0,471	0,509
b	0,310	0,361	0,349	0,389	0,359
d	0,200	0,186	0,228	0,200	0,217
1	0,449	0,471	0,505	0,470	0,533
g	0,516	0,432	0,481	0,477	0,513
a/a’	0,484	0,521	0,527	0,593	0,493
7	1,248	1,127	1,27	1,227	1,283
a/a’	0,589	0,519	0,547	0,568	0,611

Tabla A36. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la mezcla TO12 a 325 K.

Protón	^{1}H T_1 TO12 / s
1	1,445
2	1,710
3	1,539
4	1,555
a	0,939
5	1,087
b	1,035
c	1,281
6	0,896
d	2,089

Tabla A37. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de la mezcla TO12 a 325 K.

Carbono	^{1}H T_1 TO12 / s
a	7,574
9	6,355
6	4,785
3	6,745
4	1,315
5	1,353
8	1,386
b	1,135

d	2,835
d	1,670
d	1,852
2	2,047
c	1,501
d	2,635
1	1,668
7	4,161
e	5,149

Tabla A38. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la mezcla TM11 a 325 K.

Protón	^{1}H T_1 TM11 / s
OH T	0,718
1	1,059
2	1,227
3	0,976
OH M	0,681
i	0,683
4	1,054
b	0,754
5	0,728
h	0,432
f	-
6	-
c	0,645

Tabla A39. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{1}H de la mezcla TM11 a 325 K.

Carbono	^{13}C T_1 TM11 / s
9	3,846
6	2,44
3	3,613
4	0,661
5	0,765
8	0,801

i	0,898
c	0,923
h	0,429
e	0,460
f	0,855
2	1,147
b	0,943
d	0,545
1	1,070
g	1,031
a/a’	1,020
7	2,404
a/a’	1,133

Tabla A40. Valores de los tiempos de relajación longitudinal del núcleo ^{13}C de las mezclas basadas en timol y L-mentol a diferentes diluciones de DMSO a 298 K.

Carbono	$^{13}C\,T_1$ 5 % / s	$^{13}C\,T_1$ 10 % / s	$^{13}C\,T_1$ 20 % / s	$^{13}C\,T_1$ 30 % / s	$^{13}C\,T_1$ 50 % / s	$^{13}C\,T_1$ 80 % / s
9	0,951	1,112	1,611	2,507	3,609	5,003
6	0,829	0,909	1,368	1,836	2,859	4,317
3	0,978	1,123	1,93	2,212	3,692	5,628
4	0,316	0,301	0,429	0,438	0,593	0,898
5	0,354	0,349	0,417	0,489	0,671	0,834
8	0,364	0,349	0,429	0,484	0,643	0,930
i	0,365	0,318	0,437	0,619	1,092	1,736
c	0,355	0,391	0,531	0,685	1,059	1,889
h	0,2	0,205	0,282	0,371	0,599	0,881
e	0,174	0,207	0,245	0,35	0,51	0,903
f	0,355	0,385	0,522	0,705	1,107	1,566
2	0,506	0,554	0,687	0,845	1,205	1,587
b	0,329	0,367	0,509	0,649	1,039	1,698
d	0,184	0,225	0,297	0,372	0,608	0,936
1	0,467	0,547	0,632	0,679	0,864	1,037
g	0,488	0,555	0,646	0,68	1,001	1,464
a/a’	0,499	0,536	0,663	0,767	0,982	1,118
7	1,223	1,41	1,44	1,974	2,449	3,015

a/a’	0,505	0,58	0,715	0,838	1,101	1,190

Tabla A41. Valores de los coeficientes de difusión de la mezcla MO11 a diferentes temperaturas. Se incluye la temperatura real de la muestra obtenida a partir de la calibración previa.

Temperatura		D / 10^{11} $m^2 \cdot s^{-1}$	
Equipo	Real	L-mentol	Ác.Oct
283	284,67	3,8365	-
288	289,71	5,0480	-
293	294,55	5,7965	-
298	299,39	6,6470	-
300,5	301,81	8,7070	-
303	304,24	12,255	-
308	309,08	18,275	-
313	313,92	28,375	-

Tabla A42. Valores de los coeficientes de difusión de la mezcla TO12 a diferentes temperaturas. Se incluye la temperatura real de la muestra obtenida a partir de la calibración previa.

Temperatura		D / 10^{11} $m^2 \cdot s^{-1}$	
Equipo	Real	Timol	Ác.Oct
283	284,67	7,9918	7,2813
288	289,71	9,7390	8,668
293	292,13	12,154	10,667
298	294,55	15,012	13,043
300,5	299,39	18,234	15,937
303	304,24	20,710	18,123
308	309,08	30,758	27,520
313	313,92	48,774	44,717

Tabla A43. Valores de los coeficientes de difusión de la mezcla TM11 a diferentes temperaturas. Se incluye la temperatura real de la muesta obtenida a partir de la calibración previa.

Temperatura		D / 10^{11} $m^2 \cdot s^{-1}$	
Equipo	Real	Timol	L-mentol
283	284,87	0,8449	0,7390
285,5	287,29	1,2128	1,0755
288	289,71	1,6348	1,4570
290,5	292,13	2,0728	1,9003
293	294,55	2,4710	2,2075
298	299,39	3,7530	3,4156
300,5	301,81	4,5040	4,2375
303	304,24	5,6360	5,3057
305,5	306,66	7,0393	6,6305
308	309,08	8,6721	8,2419
310,5	311,50	10,136	9,5460
313	313,92	12,588	11,923
315,5	316,34	16,148	15,512
318	318,76	21,420	20,9740

Tabla A44. Valores de los coeficientes de difusión de la mezcla TD11 a diferentes temperaturas. Se incluye la temperatura real de la muestra obtenida a partir de la calibración previa.

Temperatura		D / 10^{11} $m^2 \cdot s^{-1}$	
Equipo	Real	Timol	Ác.Dec
293	294,55	8,209	6,2327
298	299,39	10,774	8,1183
300,5	301,81	12,500	9,4817
303	304,24	14,496	11,043
305,5	306,66	17,040	13,223
308	309,08	20,806	16,563
310,5	311,50	23,894	19,530
313	313,92	33,190	28,147

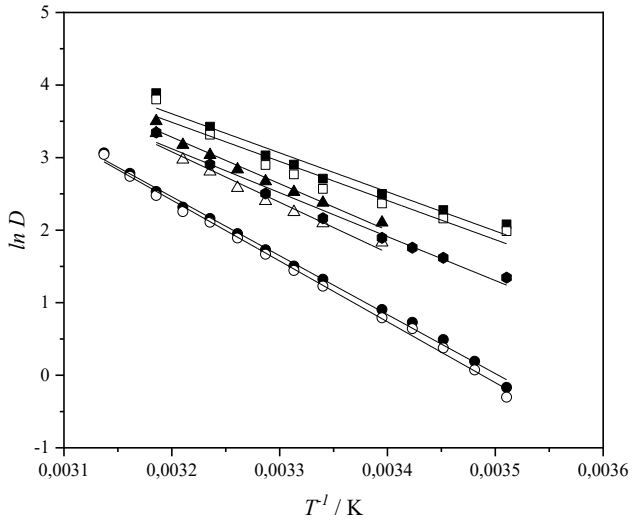


Figura A67. Representación de $ln\ D$ frente al inverso de la temperatura para el cálculo de E_A.

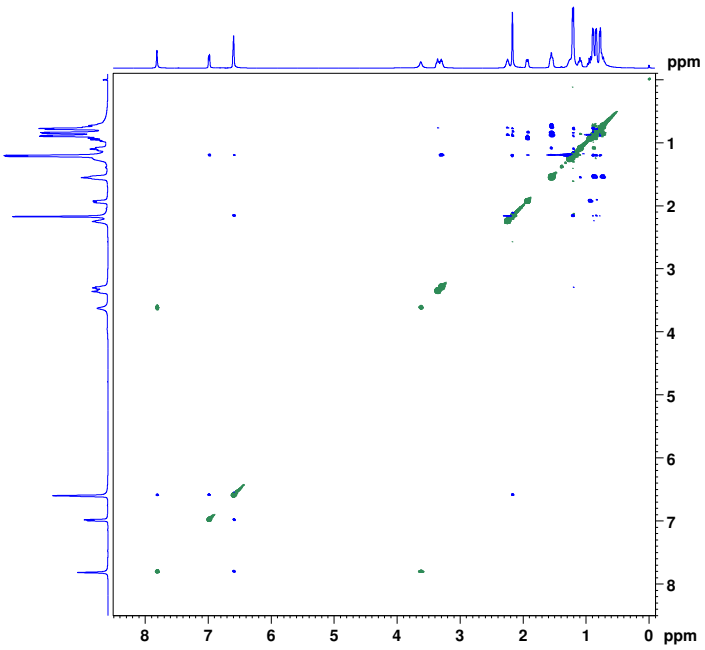


Figura A68. Espectro ROESY a 298 K de la mezcla TM11.

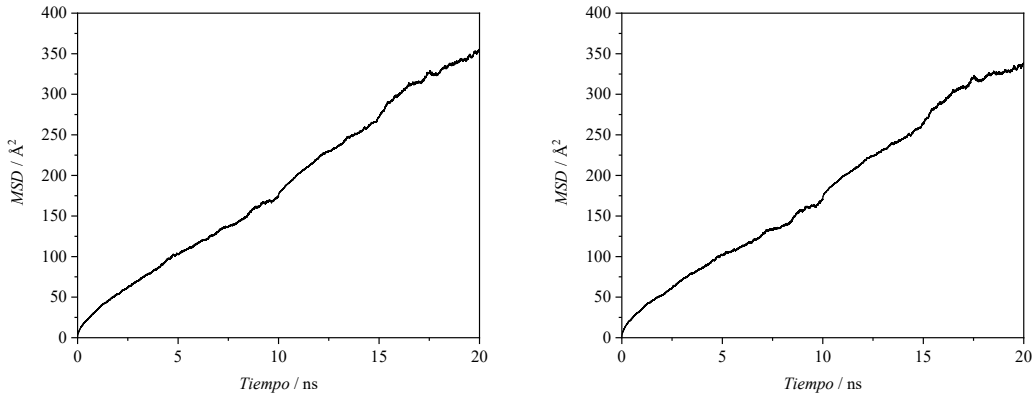


Figura A69. MSD del timol (izquierda) y ácido octanoico (derecha) en la mezcla TO11.

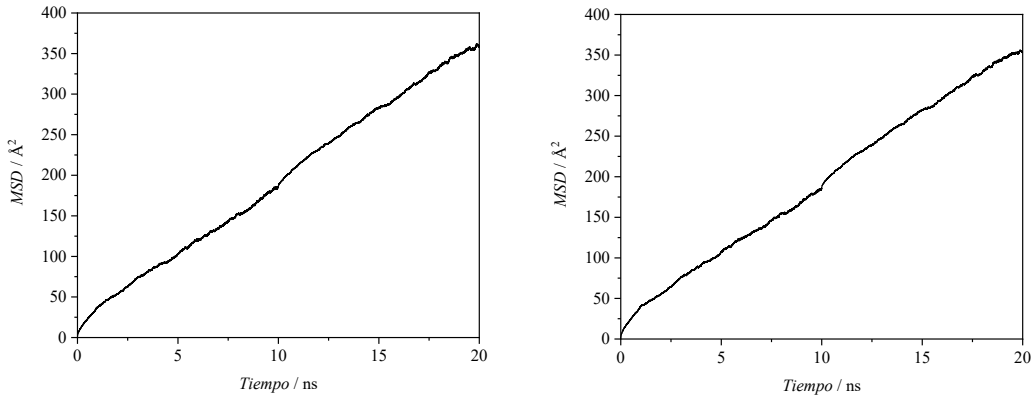


Figura A70. MSD del timol (izquierda) y ácido octanoico (derecha) en la mezcla TO12.

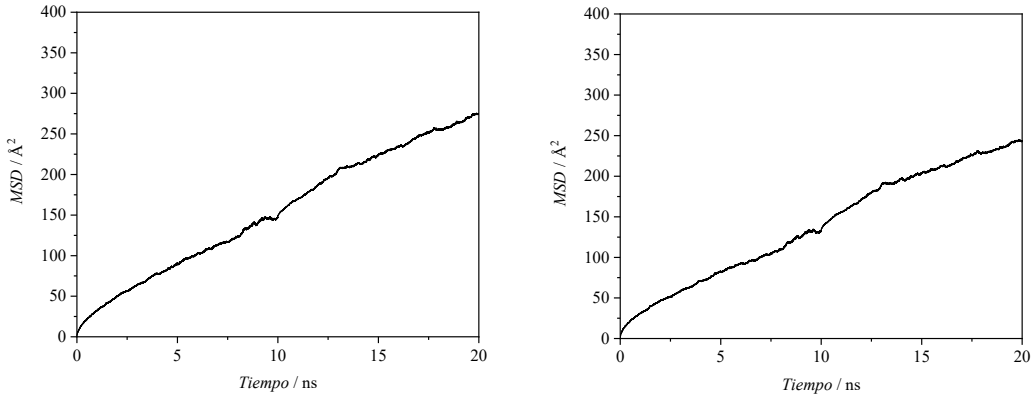


Figura A71. MSD del timol (izquierda) y ácido decnoico (derecha) en la mezcla TD11.

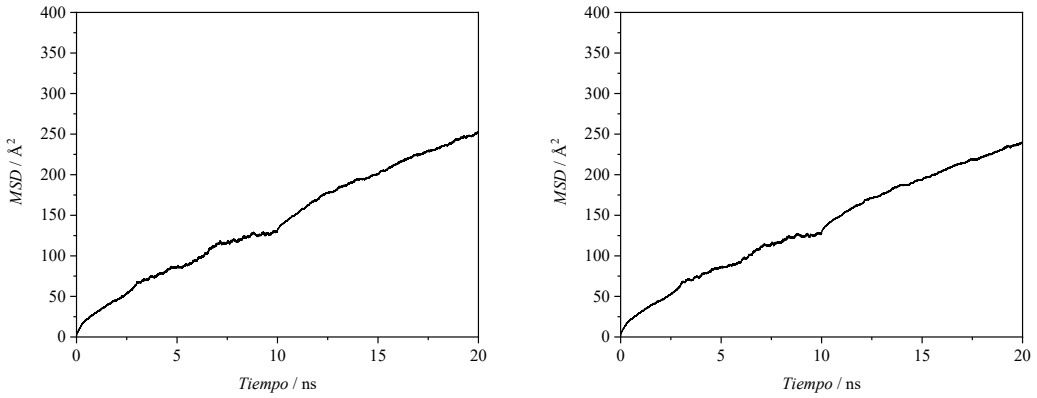


Figura A72.MSD del timol (izquierda) y ácido decnoico (derecha) en la mezcla TD12.

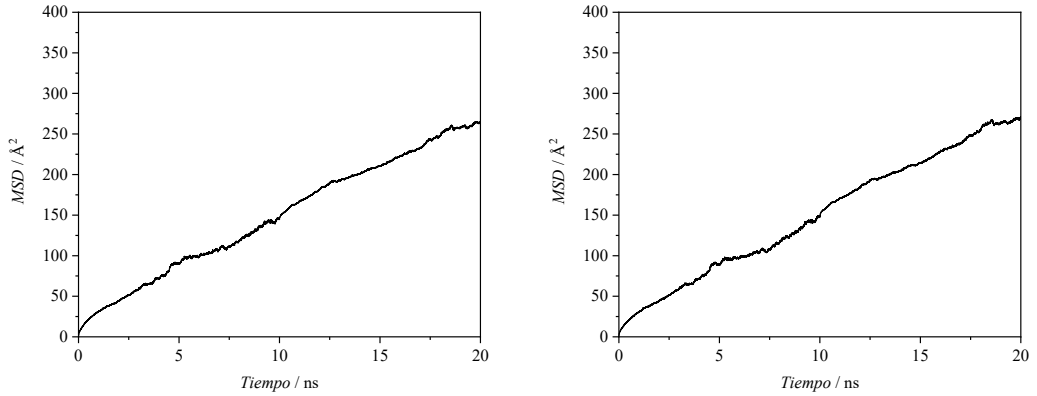


Figura A73. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido octanoico (derecha) en la mezcla MO21.

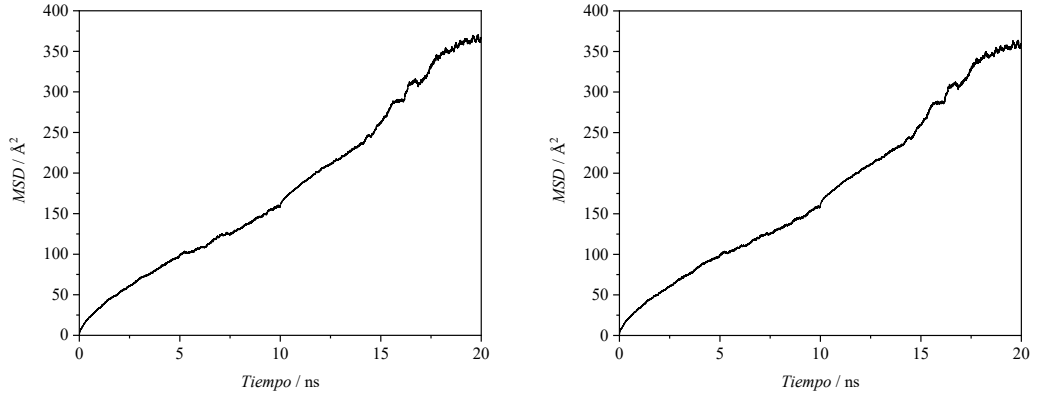


Figura A74. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido octanoico (derecha) en la mezcla MO1.

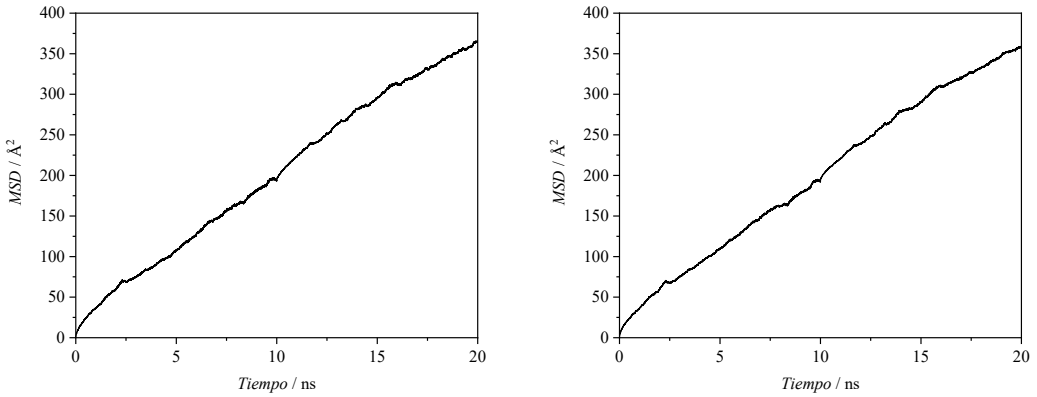


Figura A75. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido octanoico (derecha) en la mezcla MO12.

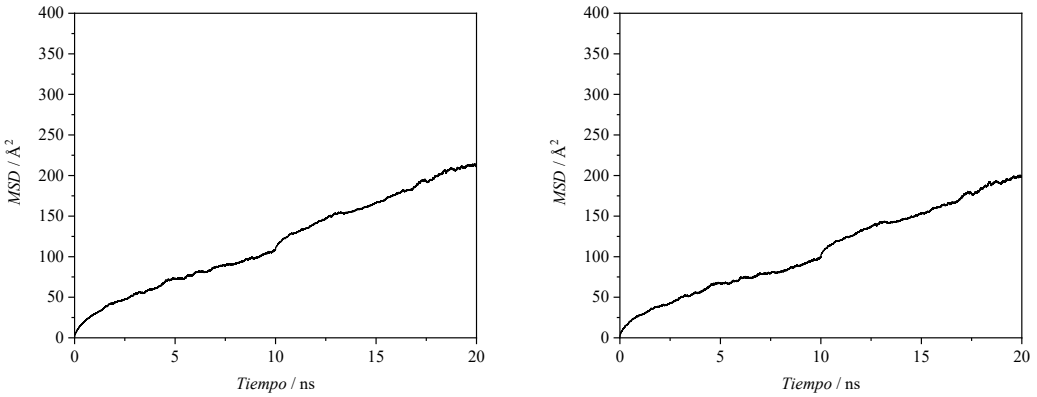


Figura A76. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido decanoico (derecha) en la mezcla MD21.

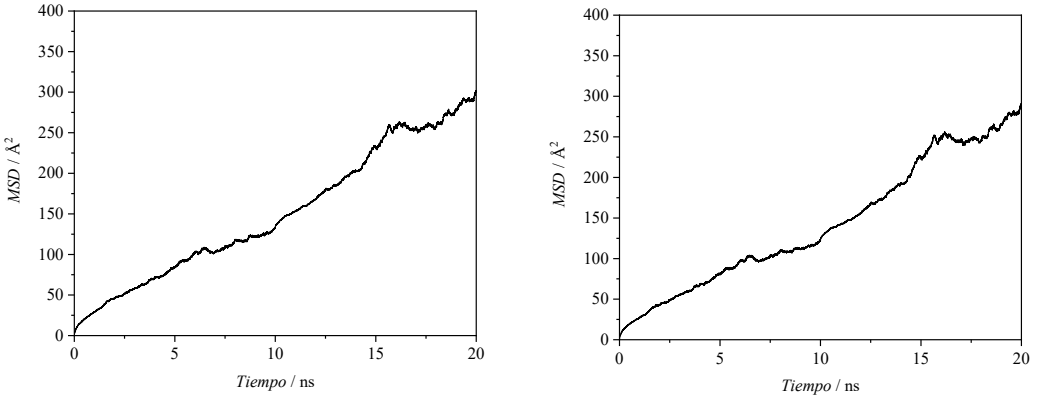


Figura A77. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido decanoico (derecha) en la mezcla MD11.

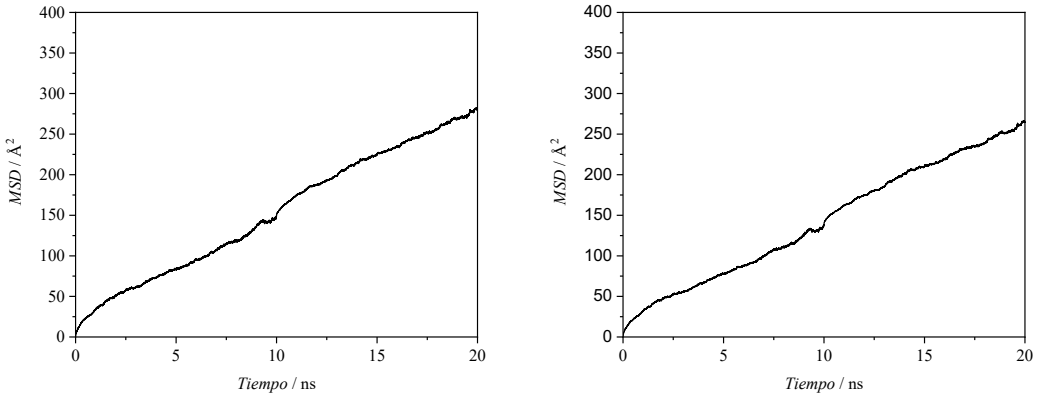


Figura A78. MSD del L-mentol (izquierda) y ácido decanoico (derecha) en la mezcla MD12.

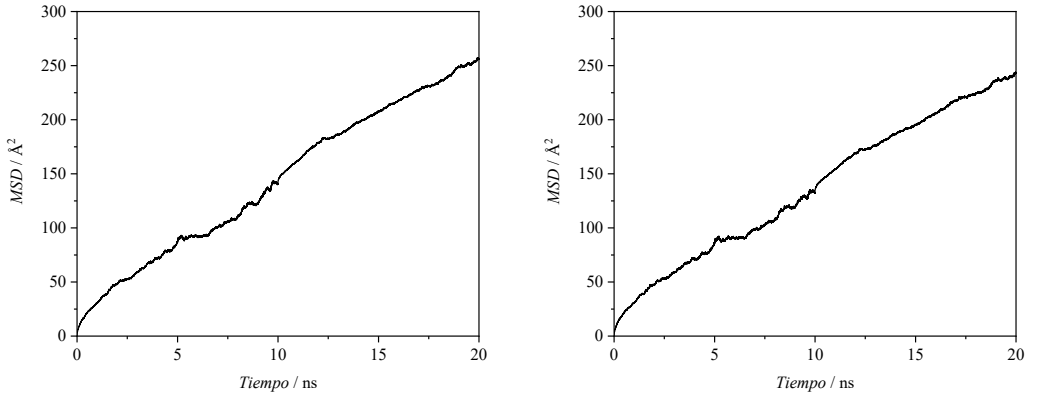


Figura A79. MSD del timol (izquierda) y L-mentol (derecha) en la mezcla TM21.

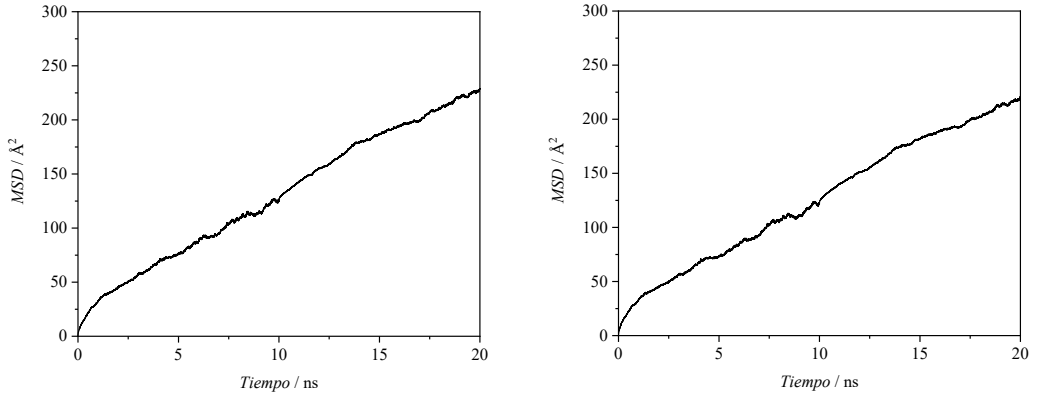


Figura A80. MSD del timol (izquierda) y L-mentol (derecha) en la mezcla TM11.

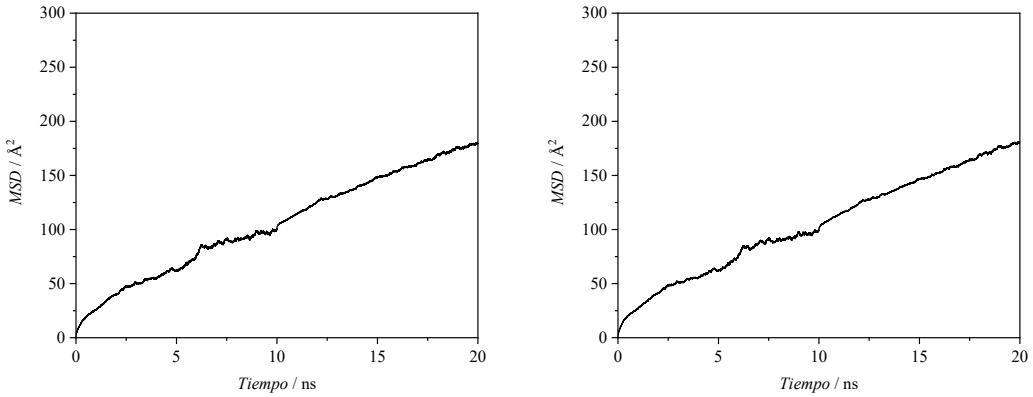


Figura A81. MSD del timol (izquierda) y L-mentol (derecha) en la mezcla TM12.

Tabla A45. Número de puentes de hidrógeno de las mezclas correspondientes a los sistemas TO y TD.

HB	TO11	TO12	TD11	TD12
Ac_{O2}-T_H	445±6	414±7	380±8	331±6
Ac_{O1}-T_H	101±4	83±3	86±3	67±2
T_O-Ac_H	173±4	148±6	155±3	126±3
T_O-T_H	179±8	70 ±4	173±6	76±5
Ac_{O2}-Ac_H	840±18	1265±21	776±11	1188±16
Ac_{O1}-Ac_H	48±2	71±3	42±2	58±2
Total	1786±28	2051±33	1612±18	1846±21

Tabla A46. Número de puentes de hidrógeno de las mezclas correspondientes a los sistemas MO y MD.

HB	MO21	MO11	MO12	MD21	MD11	MD12
Ac_{O2}-M_H	412±7	418±8	344±11	383±10	385±4	320±5
Ac_{O1}-M_H	91±4	88±3	74±3	81±3	82±3	67±2
M_O-Ac_H	405±7	396±9	325±11	373±11	373±5	308±7
M_O-M_H	659±8	341±6	148±5	621±9	317±6	127±3
Ac_{O2}-Ac_H	368±4	716±12	1151±18	352±7	659±8	1074±10
Ac_{O1}-Ac_H	13±1	23±1	41±2	13±1	22±2	35±2
Total	1948±21	1982±27	2083±40	1824±17	1837±17	1931±20

Tabla A47. Número de puentes de hidrógeno de las mezclas correspondientes al sistema TM.

HB	TM12	TM11	TM12
T_O-T_H	344±8	190±6	85±4
T_O-M_H	147±4	175±4	160±4
M_O-T_H	502±9	568±7	509±6
M_O-M_H	148±4	398±5	756±9
Total	1142±18	1331±15	1510±17

Tabla A48. Cociente entre el número de puentes de hidrógeno en los que participa cada compuesto y su número de moléculas en las mezclas correspondientes a los sistemas TO y TD.

HB	TO11	TO12	TD11	TD12
$N_{HB,T}/N_T$	0,47	0,56	0,47	0,55
$N_{HB,Ac}/N_{Ac}$	0,84	0,78	0,85	0,80
$N_{HB,Tot}/N_{Total}$	0,47	0,54	0,47	0,56

Tabla A49. Cociente entre el número de puentes de hidrógeno en los que participa cada compuesto y su número de moléculas en las mezclas correspondientes a los sistemas MO y MD.

HB	MO21	MO11	MO12	MD21	MD11	MD12
$N_{HB,M}/N_M$	0,66	0,71	0,75	0,66	0,72	0,76
$N_{HB,Ac}/N_{Ac}$	1,09	0,94	0,82	1,09	0,95	0,84
$N_{HB,Tot}/N_{Total}$	0,55	0,57	0,59	0,55	0,57	0,60

Tabla A50. Cociente entre el número de puentes de hidrógeno en los que participa cada compuesto y su número de moléculas en las mezclas correspondientes al sistema TM.

HB	TM21	TM11	TM12
$N_{HB,Thy}/N_{Thy}$	0,40	0,50	0,62
$N_{HB,Ment}/N_{Ment}$	0,64	0,62	0,59
$N_{HB,Tot}/N_{Total}$	0,31	0,36	0,42

ANEXOS II

Chemical Engineering Journal 411 (2021) 128472

Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Engineering Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cej

Hydrophobic eutectic solvents: Thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from water

Fernando Bergua [a,c], Miguel Castro [b,d], José Muñoz-Embid [a,c], Carlos Lafuente [a,c], Manuela Artal [a,c,*]

[a] Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[b] Departamento de Ciencia y Tecnología de Materiales y Fluidos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[c] Instituto Agroalimentario de Aragón – IA2 (Universidad de Zaragoza – CITA), Zaragoza, Spain
[d] Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA), Universidad de Zaragoza - CSIC, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Thymol
Carboxylic acid
Eutectic
Emerging contaminants
Thermophysical properties
Solubility and extraction

ABSTRACT

Exposure to persistent contaminants presents a risk to humans and animals. Specifically, the occurrence of drugs in aqueous ecosystems is related to the increase in antimicrobial resistance. Several methods to remove them have been studied but most have cost and toxicity drawbacks. Thus, the study of new eco-sustainable procedures is needed as the liquid–liquid extraction with hydrophobic solvents (ESs). In this study, we prepared six ESs mixtures with thymol (Thy) and octanoic acid (Oct) or decanoic acid (Dec) and evaluated their extractive ability in aqueous mixtures of quercetin (*Q*), nitrofurantoin (*NF*), or tetracycline (*TC*). In addition, we measured, correlated, and modelled both the solid–liquid equilibria of the two systems and seven thermophysical properties of the mixtures. From these calculations, we obtained the melting enthalpies of the eutectic points, isobaric thermal expansibilities, intermolecular free lengths, orientational dipolar parameters, thermodynamic properties of the surface, critical temperatures, and activation energies of viscous flow. The perturbed chain statistical associating fluid theory was found to be suitable for predicting the thermodynamic behaviour of these systems. Next, we determined the solubility of the three drugs both in water and in the eutectic mixtures, as well as the efficiency extraction (*EE*) of the latter. We obtained the highest extraction efficiency for the equimolar [Thy:Oct] mixture, which was the most polar solvent. The values were: $EE(Q) = 97.8\%$, $EE(NF) = 84.9\%$, and $EE(TC) = 95.0\%$. Further, performing the procedure with three cycles increased these values above 99%. The results showed the highest hydrophobicity for quercetin and the lowest for nitrofurantoin.

1. Introduction

The pharmaceutical industry has an unquestionable impact on the world economy. According to data collected by the European statistical agency Eurostat [1], €36,500 million was invested in R&D in this sector in 2018. Moreover, 765,000 directly related jobs and four times more indirectly were generated. Currently, even for essential drugs, consumption exceeds need, as deduced from the different values listed for OECD countries [2]. In 2017, Turkey showed the lowest consumption of substances for the treatment of cardiovascular diseases (C, code ATC) have a defined daily dosage (DDD) per 1000 inhabitants of 176.4. In contrast, Hungary was the largest consumer, having a DDD of 722.2. However, each Turkish consumer consumed antibiotics (J01, code ATC) for 13 days/year whereas, for a Dutch consumer, this value was only 3.5 days/year. In addition, figures related to the pharmaceutical market for veterinary use are also important. More than 6700 tons of antimicrobials for food-producing animals were sold in 2017 [3], half of them in the Mediterranean area, which is an especially vulnerable ecosystem [4] because of the low water renewal rate. The inappropriate management of drug production and human and animal waste have resulted in the appearance of these compounds in the environment, for example, soil and residual water [5]. Note that 30–90% of the oral dose of the most of the active substances are excreted. As a result, both humans and animals suffer involuntary exposure to antimicrobial compounds, which contributes to increase resistance to antimicrobial infections (AMR). Currently, it is estimated that the AMR causes approximately 700,000 deaths per year, and this number will increase to 10 million by 2050 if no action is taken [6]. In addition to antibiotics, a wide variety of

* Corresponding author at: Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain.
E-mail address: martal@unizar.es (M. Artal).

https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472
Received 25 November 2020; Received in revised form 23 December 2020; Accepted 6 January 2021
Available online 12 January 2021
1385-8947/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

pharmaceutical and personal care products (PPCPs) have been found in the environment, including hormones, anti-inflammatory, antiepileptic, and repellent compounds [7–9]. These compounds are considered emerging contaminants and described as "pseudo-persistent" pollutants [10]. Although their detected concentrations are small, they reach a steady state in the environment, so continuous exposure increases the risks of AMR [11,12]. In fact, AMR is an emerging problem that requires urgent control according to the World Health Organization [13].

In water treatment plants, raw water is processed in three stages: (i) clarification (coagulation, flocculation, and sand filtration), (ii) refining (such as adsorption on activated carbon, membrane filtration, and oxidation processes), and (iii) disinfection (ozonation/chlorination/ultraviolet). The first step results in the elimination of solids and organic material, but it has little effect on the micropollutant contents [11,12]. The efficiency of the remaining steps depends on many factors including the physicochemical properties of the contaminants, their possible interaction with other components (chemical or biological) in the wastewater, and properties (for example, composition and size) of the retention system [13–15]. Adsorption using activated carbon is a simple and inexpensive practice, but it can present problems related to degradation and saturation with the organic matter in the water. Alternative adsorbent, such as graphene, graphene oxide and carbon nanotubes, have been proposed but their high cost has prevented their implementation [16]. Furthermore, the presence of microparticles from the adsorbents could have a toxic effect on aquatic microorganisms [14,17]. Biological treatment with both cultures and activated sludge has a highly variable efficiency that depends on the enzymatic induction capacity of the bacteria, as well as the operating conditions and the physicochemical properties of the contaminants. For example, compounds such as tetracycline and carbamazepine are very resistant to biodegradation, and increases in their concentration have been detected after treatment [14]. Finally, chemical processes as ozonation, fenton oxidation, UV or ionizing radiation treatment have shown effectiveness but have drawbacks related to the length of the process and its cost, as well as the toxicity of the obtained by-products [14,18]. Therefore, no existing process shows a clear advantage over the others; thus, several methods should be combined and new techniques should be developed [14,19]. Recently, the liquid–liquid extraction with deep eutectic solvents (DESs), eco-friendly mixtures with low transition temperatures, has emerged as a suitable procedure. Other extractants such as common organic solvents and ionic liquids have disadvantages related to their high toxicity and solubility in water [20,21]. In 2003, DESs were defined as mixtures that exhibit a decrease in melting temperature with respect to pure compounds by more than 100 °C, and a classification based on the mixture composition was proposed [22,23]. Types I, II, and IV contain metal salts or hydrated metal salts combined with organic salts or hydrogen bond donors. Type III includes a mixture of an organic salt (typically, an ammonium halide) and metabolites acting as hydrogen bond acceptors and donors, respectively. They are often called natural eutectics (NADESs) and have low toxicities [24]. These solvents are prepared by mixing, no chemical reaction, so their preparation is simple, economical, does not generate waste by-products, and is 100% efficient. All of these characteristics are essential principles of the '*green chemistry*'. In NADESs, small amounts of water are usually added as a modulating component because their very high viscosities. The marked hydrophilic character allows the use of NADES in several fields such as energy storage and biomass transformation, as well as solvents and catalysts in esterification reactions and adsorbents for the elimination of sulphur and nitrogen compounds in fuel mixtures and CO_2, SO_2, or N_2 for carbon capture and storage (CCS) technology [25–29].

In our research group, we have carried out thermophysical and spectroscopic studies of different type III DESs [30–35]. However, some applications may require solvents with higher hydrophobic character than those previously studied. In 2015, Van Osch et al. [36] studied the first hydrophobic DES by combining quaternary salts with decanoic acid. Subsequently, mixtures formed of neutral natural compounds such as menthol, thymol, and carboxylic acids were evaluated [37–45]. These non-ionic eutectics have weak intermolecular interactions, so no significant decrease in the melting point is observed. Thus, we prefer to use the term eutectic solvents (ESs) to refer to these mixtures, although several authors have classified them as type V DESs [38]. ESs have shown high efficiency in extraction processes in aqueous media because of their low viscosities, which facilitate mass transfer between phases, as well as their immiscibility with water [39,41–43,45]. To predict and establish the optimal technological conditions for processes involving ESs, knowledge of the solid–liquid phase diagram and the values of different properties such as density, surface tension, and compressibility are necessary. Recently, there has been a considerable increase in the interest of the scientific community in these solvents; however, in 2019, only 6% of the papers in this area focused on the physicochemical characterisation (Fig. S1). Specifically, we found only one study [44] that reported thermophysical data at several temperatures for the systems studied in this work: thymol + octanoic acid ([Thy:Oct]) and thymol + decanoic acid ([Thy:Dec]). Thus, we will be able to perform a quantitative comparison of the solid–liquid equilibrium (SLE) of both systems, as well as for the density and viscosity of an equimolar mixture with decanoic acid. Li et al. [45] also published the melting point and the density and viscosity at 298.15 K for equimolar mixtures of both systems.

Thymol is a monoterpenoid that is widely used in the agro-food industry to avoid the growth of microorganisms in cosmetics and pharmaceuticals because of its antibacterial and antifungal activity. In addition, its use as a flavouring compound is well-known [46]. Octanoic and decanoic acids are two middle chain fatty acids used as surfactants to make emulsions, gels, or coats, especially in the biotechnological field [47,48]. Owing to their appropriate thermal properties, they are also used as phase change materials (PCMs) [49,50]. Concerning the use of mixtures of these compounds for decontamination processes, Sas et al. [41] reported the removal of phenolic pollutants from water, Li et al. [45] analysed the microextraction of several fluoroquinolones, and Sereshti et al. [51] extracted tetracyclines from milk. Moreover, Wei et al. [52] studied the adsorption of PPCPs by combining hydrophilic DESs and metal–organic framework adsorbents. However, our work is the first study of the solubility of quercetin (*Q*), a flavonoid used in animal feed having pharmacological applications, nitrofurantoin (*NF*), antibiotic used to treat mild urinary tract infections, and tetracycline (*TC*), a broad-spectrum antibiotic, in thymol-based ESs and their subsequent removal from residual water. All of these compounds are poorly soluble in aqueous systems.

The final goal of this study was to evaluate the ability of different hydrophobic thymol-based eutectic mixtures (Thy-based ESs) to extract pharmaceutical products from contaminated water. Nevertheless, a comprehensive physicochemical characterisation of the solvents is required. First, the temperature range in which these systems remain liquid was determined. In addition, seven thermodynamic and transport properties at several temperatures were measured to analyse the thermophysical behaviour of these systems. The perturbed chain statistical associating fluid theory (PC-SAFT) equation of state (EoS) was used to model both the solid–liquid equilibrium and some thermodynamic properties. Finally, the solubility (at $T = 298.15$ K) of the three drugs in the water and the Thy-based ES systems as well as the extraction efficiency of the latter were analysed.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Information about the chemicals used in this work is listed in Table S1 and Fig. 1. The compounds were supplied by Sigma–Aldrich and used without further purification. The studied Thy-based ES systems were Thy and Oct or Dec acid mixtures in molar ratios of 1:2, 1:1, and 2:1. They were prepared by mixing the components and subsequent

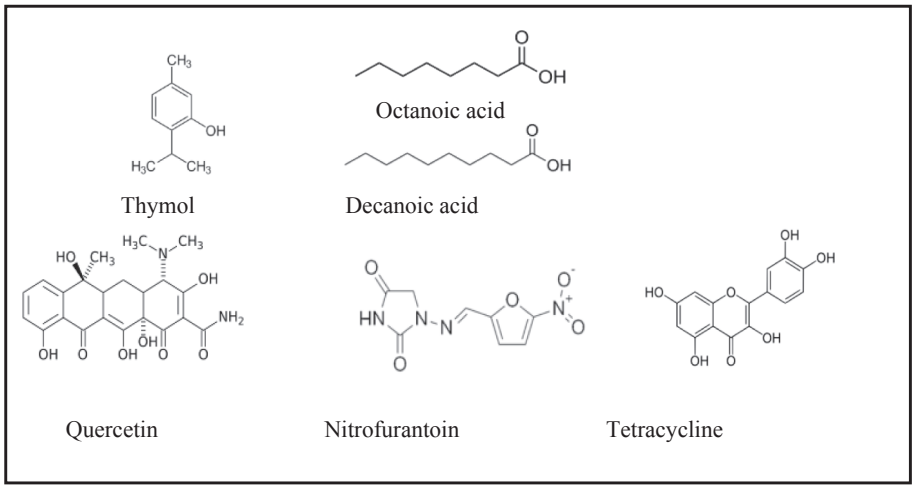


Fig. 1. Structure of the compounds used in this study.

heating at a moderate temperature (323 K) with magnetic stirring until a homogeneous liquid was formed. A PB210S Sartorius balance was used to weigh several compounds in adequate proportions. The uncertainty of the mass determination was 1×10^{-4} g. Table S2 reports the characteristics of the Thy-based ESs and acronyms used in this study including the molar ratio, molar mass (M) calculated from the molar ratio of each component, and the melting temperature (T_m) measured in this work for each mixture.

2.2. Thermophysical properties

Several different pieces of apparatus were used to measure the thermophysical properties of the prepared mixtures. Each piece of equipment was thermostatically controlled and checked by measuring the properties of benzene (greater than 99.5% purity). Table 1 lists the standard uncertainty in the temperature ($u(T)$) for each device, the calculated combined expanded uncertainties ($U_c(Y)$) for each property (0.95 level of confidence, k= 2), and the mean relative deviations ($MRD(Y)$) in comparison with the literature data for benzene [53]. To verify the accuracy of the T_m measurements, the corresponding values for pure Thy, Oct, and Dec are listed in Table S1.

2.3. Solubility and extraction experiments

The solubility (W) of the *Q*, *NF*, and *TC* in water and in the hydrophobic eutectic solvents was determined at 298.15 K by the shake-flask method. Three temperature controlled flasks protected from light degradation with aluminium foil were used and the solute was added in each flask up to super saturation and kept under stirring for 24 h. Afterwards sedimentation, three aliquots of each flask were centrifuged and filtered (PES syringe filter, 0.22 μm). Each result is the average value of nine analyses. The concentration was determined by UV–VIS spectroscopy with a double-beam spectrum VWR 6300 PC ($u(\lambda) = \pm 0.2$ nm). For each pharmaceutical compound, a calibration curve to quantify the mass fraction of the dissolved solute was constructed (Table S3). In the extraction experiments, three stock solutions of contaminated water with small quantities of *Q*, *NF*, or *TC* were prepared and their concentrations (C_i) were determined by UV–VIS as above mentioned. Similar volumes of this matrix (V_i) and the eutectic solvent (V_{DES}) was vigorously mixing during 24 h at T = 298.15 K. A sample of the aqueous phase was collected, centrifuged, filtered (PES syringe filter, 0.22 μm) and analysed. The composition of each drug (C_f) was calculated with the corresponding calibration curve (Table S3). In this case, we performed six analyses for each result and they were calculated as extraction efficiency ($EE = 100(C_i - C_f/C_i)$).

Table 1
Summary of the devices used in the measurement of the experimental properties.

Property	Devices	$u(T)$/K	$U_c(Y)$	$MRD(Y)$/%
ρ	Oscillating U-tube density meter Anton Paar DSA 5000	0.005	0.05 kg·m^{-3}	0.004
u	Oscillating U-tube density meter Anton Paar DSA 5000	0.005	0.5 m·s^{-1}	0.026
SLE,$C_{p,m}$	Differential scanning calorimeter TA Instruments DSC Q2000	0.01	0.5 K, 1%	0.028
n_D	Abbemat-HP refractometer Dr. Kernchen	0.01	2·10^{-5}	0.007
ε	Agilent 4263BA LCR 2 MHz	0.01	0.02	0.11
γ	Drop volume tensiometer Lauda TVT-2	0.01	1%	0.21
ν	Capillary viscosimeter Ubbelohde	0.01	1%	0.28

$$MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,lit} - Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|.$$

2.4. Modelling

In this section, we present a brief description of the non-random two-liquid (NRTL) model and the PC-SAFT equation of state. For a more comprehensive description, the reader is directed to the literature [54–56].

2.4.1. NRTL

The difference between the interaction energy of a molecule with similar molecules and with those of the other molecules causes the local concentration around a molecule in a mixture to be different from that in the bulk. The NRTL model uses this concept to describe the relationship between the activity coefficient of the solute and the composition to correlate the phase equilibria. For a binary mixture:

$$\ln\gamma_1 = x_2^2\left[\frac{\tau_{21}G_{21}^2}{(x_1 + x_2G_{21})^2} + \frac{\tau_{12}G_{12}}{(x_2 + x_1G_{12})^2}\right] \quad (1)$$

$$G_{ij} = \exp\left(-\alpha A_{ij}/RT\right) \quad (2)$$

where x_i is the mole fraction of the component, i, and T is the temperature. The parameter α is a measure of the non-randomness of the solution; in this work, α = 0.3. The difference in energies between the i and j surfaces or cross-interaction energies, $A_{ij} = \left(g_{ij} - g_{ji}\right)$, are the pa-

rameters of the model, and they are obtained from the correlation of the phase equilibria data.

2.4.2. PC-SAFT EoS

In this model, the dimensionless Helmholtz energy (a) is given as the sum of the ideal gas contribution (a^{id}) and the residual one (a^{res}). This latter is calculated using perturbation theory. The repulsive interactions are included in the reference system (hard-chain fluid), whereas the attractive ones are considered a disturbance to the model. Thus,

$$a^{res} = a^{hc} + a^{dis} + a^{assoc} + a^{polar} \tag{3}$$

here a^{hc}, a^{dis}, a^{assoc} and a^{polar} represent the hard-chain, dispersive, association, and multipole contributions, respectively. In this work, the multipole term was not considered. The a^{hc} expression is taken from the approach of Chapman [57]. It depends on the chain segment number (m), on the radial pair distribution function of the segments (g^{hs}), and on the Helmholtz energy of the hard sphere system (a^{hs}):

$$a^{hc} = ma^{hs} - (m-1)\ln g^{hs} \tag{4}$$

The dispersive contribution is given as the sum of first-order and second-order terms, and it is calculated using the theory of Barker and Henderson extended to chain molecules [58,59]:

$$a^{dis} = -2\pi\rho m^2\left(\frac{\varepsilon}{kT}\right)\sigma^3 I_1 - \pi\rho mkT\left(\frac{\partial\rho}{\partial p}\right)_{hc} m^2\left(\frac{\varepsilon}{kT}\right)^2\sigma^3 I_2 \tag{5}$$

where ρ is the density, p is the pressure, T is the temperature, and σ, and ε are the segment diameter and segment energy, respectively. The perturbation integrals (I_1 and I_2) are replaced for a power series of sixth order in the segment number and in the packing fraction (η).

$$I_1(m,\eta) = \sum_{i=0}^{6}\left[a_{0i} + \frac{m-1}{m}a_{1i} + \frac{m-1}{m}\frac{m-2}{m}a_{2i}\right]\eta^i \tag{6}$$

$$I_2(m,\eta) = \sum_{i=0}^{6}\left[b_{0i} + \frac{m-1}{m}b_{1i} + \frac{m-1}{m}\frac{m-2}{m}b_{2i}\right]\eta^i \tag{7}$$

The parameters $a_{0i}, a_{1i}, a_{2i}, b_{0i}, b_{1i}$, and b_{2i} are called *universal model constants* and were obtained from the optimisation of the thermodynamic properties of *n*-alkanes (methane to *n*-decane). The three geometrical parameters needed to characterise each pure compound (m, σ, and ε) are calculated from thermodynamic data, mostly density and vapor pressures.

Finally, the association term is calculated from the fraction of unbonded monomers (X^A), which is related to the tendency to form *n*-mers (Δ), and the number of associated sites of the compound (S). The equations are as follows:

$$a^{assoc} = \sum_A\left[\ln X^A - \frac{X^A}{2}\right] + \frac{1}{2}S \tag{8}$$

$$X^A = \frac{1}{1+\rho X^A\Delta} \tag{9}$$

$$\Delta = \kappa^{A_iB_i}\sigma^3 g^{hs}\left[\exp\left(\frac{\varepsilon^{A_iB_i}}{kT}\right) - 1\right] \tag{10}$$

where $\kappa^{A_iB_i}$ is the association volume and $\varepsilon^{A_iB_i}$ is the association energy. The values of both parameters are necessary if the compound is an associated substance. For the mixtures, several mixing rules can be used. We estimated the mixing geometric parameters and those of association as $\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$, $\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i\varepsilon_j}(1-k_{ij})$, $\kappa^{A_iB_j} = \sqrt{\kappa^{A_iB_i}\kappa^{A_jB_j}}$, and $\varepsilon^{A_iB_j} = (\varepsilon^{A_iB_i} + \varepsilon^{A_jB_j})/2$. The subscripts i and j refer to each of the compounds present in the mixture, and k_{ij} is the binary interaction parameter sometimes required to correct the dispersion term of unlike molecules. It is usually obtained by fitting the experimental properties of the mixtures and, consequently, the model loses the predictive character. Herein, we performed a full predictive calculation ($k_{ij} = 0$) using the pure compound parameters (Table S4) as published by Martins et al. [44].

3. Results and discussion

3.1. Solid-liquid equilibria of [Thy]ESs

Knowledge of the phase behaviour of fluids is essential for their use as solvents in industrial applications. For eutectic mixtures, the experimental SLE diagram is required to determine whether predictive thermodynamic tools are suitable, and these tools may be viable alternative if they have been previously validated. The solid–liquid phase change of [Thy:Oct] and [Thy:Dec] systems was determined and the results were correlated with the NRTL model. The melting temperatures assuming ideal behaviour were calculated to quantify the non-ideality of these systems. In addition, the corresponding diagrams with the PC-SAFT equation of state were obtained to validate this EoS as a prediction tool for the phase behaviour of the Thy-based ESs. The experimental and calculated data are listed in Tables S5 and S6, and they are displayed in Fig. 2. The liquid window of [Thy:Oct] was higher than that for [Thy:Dec]. At $T \leq 298.15$ K, the first system was liquid at compositions (x_{Thy}, thymol mole fraction) of $0 < x_{Thy} < 0.60$, whereas that for the system with decanoic acid was $0.17 < x_{Thy} < 0.59$. In addition, the composition of the eutectic point (x^E_{Thy}) shifted to higher values as the chain length in the carboxylic acid increased. Table 2 lists the parameters for the correlation T_m versus x_{Thy} NRTL as well as the deviations obtained, which are within the experimental uncertainty. Our data for both systems agree with those published by Martins et al. [42], as shown in Fig. 2, except for the [Thy:Oct] system at $x_{Thy} > x^E_{Thy}$. For these compositions, the temperatures measured by us were higher. Moreover, the values measured by Li et al. [45] for the equimolar compositions (264.8 K for [Thy:Oct] and 284.6 K for [Thy:Dec]) were much lower than ours and those of Martins et al. [44]. Using the Tammann plots, we estimated the melting enthalpies of the eutectic points of our systems: 113.1 ± 1 J/g for [Thy:Oct] and 135.8 ± 1 J/g for [Thy:Dec]. Other PCMs such as pure fatty acids and their eutectic mixtures have more suitable (higher) values, but they also have higher melting temperatures, which can cause problems in some applications [49]. The range of the melting temperature of the Thy-based ESs, 20–32 °C, is ideal for use in building cooling. A comprehensive study of these mixtures as PCMs would include chemical stability, kinetics, and economic aspects, but this is outside the scope of this work.

For systems with simple eutectic diagrams, the solubility of the solid in the liquid phase can be calculated by the following thermodynamic relationship [60]:

$$\ln(x_i\gamma_i^l) = \frac{\Delta_m H_i}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T_m}\right) + \frac{\Delta_m C_{p,i}}{R}\left(\frac{T_{m,i}}{T_m} - \ln\frac{T_{m,i}}{T_m} - 1\right) \tag{11}$$

where γ_i^l is the activity coefficient in the liquid phase of component i at composition x_i;$T_{m,i}$ and $\Delta_m H_i$ are the melting temperature (K) and melting enthalpy (J·mol^{-1}), respectively, of component i;T_m is the melting temperature (K) of the mixture; and $\Delta_m C_{p,i}$ is the variation of the heat capacity of component i in the liquid and solid phases. Eq. (11) requires that the pure solids do not exhibit polymorphism and are independently crystallised. In addition, the second term is usually neglected because the variation of the heat capacities is much lower than the enthalpy contents. Thus, we calculated the solubilities assuming ideal behaviour ($\gamma_i^l = 1$). Both studied systems showed a negative deviation of the ideality (Fig. 2) but very small depressions of the eutectic temperature ($T^E_{exp} - T^E_{id}$): −2.4 for [Thy:Oct] and −5.3 K for [Thy:Dec]. This result indicates the presence of weak dispersive interactions between the hydrophobic groups of both components of each mixture.

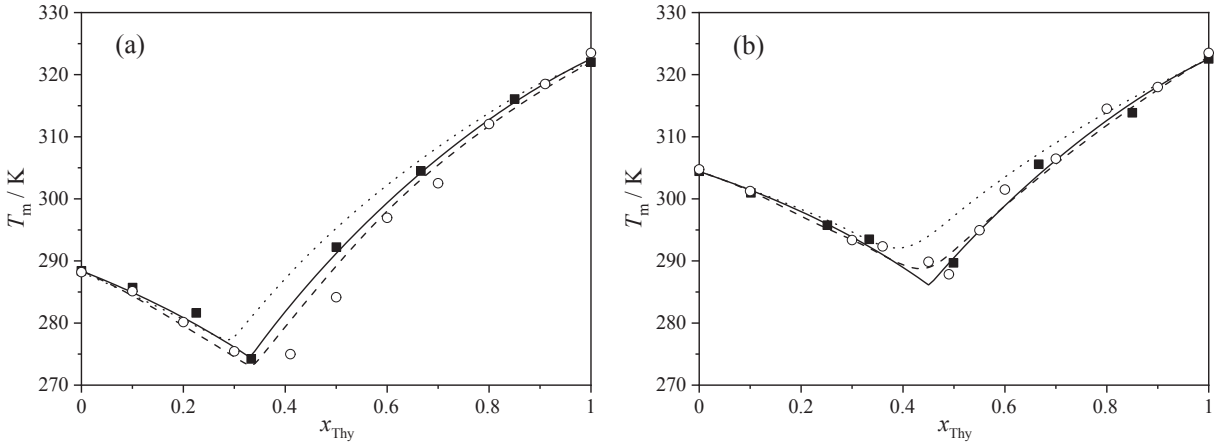


Fig. 2. Solid-liquid equilibria of the Thy-based ESs: (a) [Thy:Oct]; (b) [Thy:Dec] (■), This work; (○), Ref. [44]; (——), Ideal; (—), NRTL; (– –) PC-SAFT EoS. For reference, an additional line at$T$ = 298.15 K is included.

Table 2
NRTL correlation parameters and deviations in the melting temperature of the [Thy]ESs systems.

System	A_{12}/J·mol^{-1}	A_{21}/J·mol^{-1}	$AAD(T_m)$/K	$MRD(T_m)$/%
[Thy:Oct]	−3545.93	3579.20	0.9	0.25
[Thy:Dec]	−3776.02	3896.05	1.0	0.31

$$AAD(Y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|Y_{i,calc} - Y_{i,exp}\right|$$

$$MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,calc} - Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|.$$

Furthermore, we calculated γ_i^l $\left(\gamma_i^l = \varphi_i/\varphi_i^0\right)$ as the ratio between the fugacity coefficients of component i in the mixture (φ_i) and in the pure state (φ_i^0), both obtained with the PC-SAFT EoS. Fig. 2 and Table S5 show very good agreement between the experimental values and those obtained with PC-SAFT EoS. The mean relative deviations are listed in Table S7, and the average calculated for the mixtures containing octanoic or decanoic acid were$\overline{MRD}(T_m)$ = 0.44 and 0.31%, respectively.

3.2. Thermophysical study of [Thy]ESs

Thermophysical data are necessary for the optimisation of industrial processes. To characterise our thymol-based eutectic solvents at p = 0.1 MPa, the density (ρ), speed of sound (u), isobaric molar heat capacity ($C_{p,m}$), refraction index (n_D), static permittivity (ε), surface tension (γ), and kinematic viscosity (ν) of mixtures of [Thy:Oct] and [Thy:Dec] were measured. The compositions were close to the eutectic ratio: that is, molar ratios of (1:2), (1:1), and (2:1). The lower operating temperature was different accounting for the solid transition of each mixture and the upper was always 338.15 K. Tables S8 and S9 collect the experimental data at each T and composition and Table 3 lists the values at T = 298.15 and 313.15 K for each mixture to facilitate the reading of the paper. Usually, most thermodynamic properties exhibit a linear correlation with temperature. Here, the properties adjusted linearly are $\rho, u, C_{p,m}, n_D$, and γ, and Table 4 reports the fitted parameters.

The densities of both systems are lower than that of water in the

Table 3
Summary of the thermophysical properties at$p$ = 0.1 MPa of the studied [Thy]ESs mixtures.

		[Thy:Oct]			[Thy:Dec]		
Property	T/K	(1:2)	(1:1)	(2:1)	(1:2)	(1:1)	(2:1)
ρ/kg·m^{-3}	298.15	928.72	939.42 0.96·10^3[a]	–	918.11	929.83 0.91·10^3[a] 930.1[b]	–
	313.15	916.82	927.53	938.09	906.59	918.21/ 918.6[b]	930.60
u/m·s^{-1}	298.15	1342.97	1362.79	–	1362.29	1374.37	–
	313.15	1291.04	1311.23	1330.96	1310.08	1323.80	1337.53
$C_{p,m}$/J·mol^{-1}·K^{-1}	298.15	298	283	–	333	317	–
	313.15	310	293	301	344	327	334
n_D	298.15	1.45779	1.47336	–	1.45913	1.47273	–
	313.15	1.45147	1.46695	1.48238	1.45291	1.46637	1.48087
ε	298.15	3.427	3.902	–	3.283	3.635	–
	313.15	3.365	3.782	4.012	3.214	3.540	3.862
γ/mN·m^{-1}	298.15	29.29	29.58	–	29.71	30.02	–
	313.15	28.43	28.08	29.36	28.64	28.93	29.16
η/mPa·s	298.15	7.820	9.201 10.17[a]	–	11.187	12.030 11.24[a] 12.16[b]	–
	313.15	4.769	5.278	5.745	6.569	6.703 6.78[b]	6.738

[a] Ref. [43].
[b] Ref. [42].

Table 4
Fit parameters (A_Y, B_Y, C_Y) and the regression coefficients, R^2, for the thermophysical properties of the studied thymol-based ESs.

Property	[Thy]ESs	A_Y	B_Y	C_Y	R^2
ρ^a/kg·m^{-3}	[Thy:Oct] (1:2)	1166.47	−0.7973		0.99999
	[Thy:Oct] (1:1)	1175.81	−0.7929		0.99999
	[Thy:Oct] (2:1)	1187.47	−0.7964		0.99993
	[Thy:Dec] (1:2)	1147.06	−0.7679		0.99999
	[Thy:Dec] (1:1)	1161.28	−0.7762		0.99999
	[Thy:Dec] (2:1)	1174.56	−0.7787		0.99996
u^a/m·s^{-1}	[Thy:Oct] (1:2)	2371.81	−3.4498		0.99995
	[Thy:Oct] (1:1)	2379.85	−3.4109		0.99997
	[Thy:Oct] (2:1)	2375.19	−3.3347		1.0000
	[Thy:Dec] (1:2)	2381.30	−3.4193		0.99992
	[Thy:Dec] (1:1)	2380.90	−3.3771		0.99995
	[Thy:Dec] (2:1)	2371.49	−3.3019		1.0000
$C_{p,m}{}^a$/J·mol^{-1}·K^{-1}	[Thy:Oct] (1:2)	65.608	0.77908		0.99962
	[Thy:Oct] (1:1)	79.685	0.68277		0.99943
	[Thy:Oct] (2:1)	93.777	0.66294		0.99777
	[Thy:Dec] (1:2)	117.425	0.72281		0.99925
	[Thy:Dec] (1:1)	121.088	0.65684		0.99895
	[Thy:Dec] (2:1)	118.163	0.68791		0.99826
$n_D{}^a$	[Thy:Oct] (1:2)	1.58359	$-4.22{\cdot}10^{-4}$		1.0000
	[Thy:Oct] (1:1)	1.60264	$-4.33{\cdot}10^{-4}$		0.99997
	[Thy:Oct] (2:1)	1.62068	$-4.42{\cdot}10^{-4}$		0.99997
	[Thy:Dec] (1:2)	1.58285	$-4.15{\cdot}10^{-4}$		0.99999
	[Thy:Dec] (1:1)	1.59887	$-4.23{\cdot}10^{-4}$		0.99997
	[Thy:Dec] (2:1)	1.61882	$-4.40{\cdot}10^{-4}$		0.99994
ε^b		7.40	−0.021	$2.75{\cdot}10^{-5}$	0.990

Table 4 (*continued*)

Property	[Thy]ESs	A_Y	B_Y	C_Y	R^2
	[Thy:Oct] (1:2)	11.13	−0.040	$5.28{\cdot}10^{-5}$	0.998
	[Thy:Oct] (1:1)	15.25	−0.062	$8.43{\cdot}10^{-5}$	0.999
	[Thy:Oct] (2:1)	6.23	−0.015	$1.80{\cdot}10^{-5}$	0.9974
	[Thy:Dec] (1:2)	8.27	−0.024	$2.93{\cdot}10^{-5}$	0.99997
	[Thy:Dec] (1:1)	8.09	−0.020	$2.00{\cdot}10^{-5}$	0.99959
	[Thy:Dec] (2:1)				
γ^a/mN·m^{-1}	[Thy:Oct] (1:2)	52.94	−0.079		0.99973
	[Thy:Oct] (1:1)	52.98	−0.078		0.99978
	[Thy:Oct] (2:1)	53.09	−0.076		0.99948
	[Thy:Dec] (1:2)	52.37	−0.076		0.99993
	[Thy:Dec] (1:1)	51.52	−0.072		0.99929
	[Thy:Dec] (2:1)	53.78	−0.078		0.99983
η^c/mPa·s	[Thy:Oct] (1:2)	0.05034	696.30	160.24	0.99997
	[Thy:Oct] (1:1)	0.05015	650.67	173.42	0.99999
	[Thy:Oct] (2:1)	0.07566	502.24	197.18	0.99999
	[Thy:Dec] (1:2)	0.05594	712.75	163.61	0.99999
	[Thy:Dec] (1:1)	0.05924	645.59	176.62	1.0000
	[Thy:Dec] (2:1)	0.05554	612.18	185.57	1.0000

$^aY = A_Y + B_Y T$. $^bY = A_Y + B_Y T + C_Y T^2$. $^cY = A_Y \exp[B_Y/(T - C_Y)]$;$A_\eta$/mPa·s $= \eta_\infty$.

range of concentrations and temperatures studied in this study. The mean relative deviation between the organic and aqueous phases, an issue that must be considered for processes where liquid–liquid equilibrium is involved, was greater than 5%, which ensures good phase separation [40]. The density increased with increasing x_{Thy} because of increased intermolecular interactions. On the other hand, ρ decreased as the length of the aliphatic chain in the acid increased because of the increase in steric hindrance and increase in temperature as a result of the thermal motion (Fig. 3). The isobaric thermal expansibility, $\alpha_p = -(\partial \ln\rho/\partial T)_p$, quantifies this last effect. The difference between α_p values for all mixtures was within the calculated uncertainty, which indicates that the influence of the temperature on density was similar for all mixtures (Table S10). Thus, we can provide a single value for this derived property: α_P=0.853 (±0.04) kK^{-1}. In the literature [44], there are density data for the mixtures of [Thy:Oct] at $x_{Thy} = 0.473$ and [Thy:

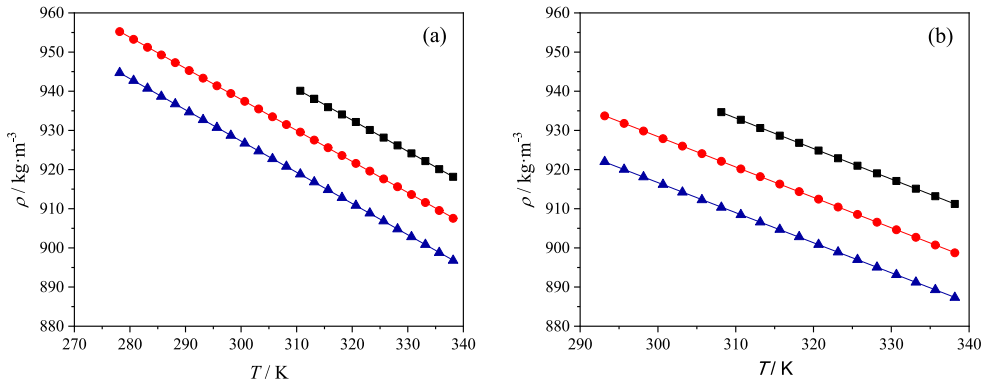


Fig. 3. Density, ρ, of Thy-based ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. Systems: (a) [Thy:Oct]; (b) [Thy:Dec]. Symbols, experimental values; lines, correlated data.

Dec] at $x_{Thy} = 0.500$. Fig. S2 shows that the literature ρ values were lower than ours for the first system. However, the densities of the mixture with decanoic acid matched very well: $MRD(\rho) = 0.04\%$. Data from Li et al. [45] have not been included in the figure because they are very different from the others (Table 3).

Concerning the speed of sound, the measured values were much lower than those of the hydrophilic eutectic mixtures [30–34]. This fact is in accordance with the weak interactions already deduced from the SLE because a less compact fluid propagates sound at lower speeds than more compact fluids. Thus, an increase in the temperature will also cause a decrease in these values, as can be seen in Fig. S3. From ρ and u, we calculated the compression capacity under isentropic conditions, $\kappa_s = 1/\rho u^2$, and the intermolecular free length, $L_f = K\sqrt{\kappa_s}$, where $K = f(T)$is the Jacobson's constant [61]. The values are listed in Table S10 and range from 510.85 to 766.21 (±0.25) TPa^{-1} and from 0.431 to 0.587 (±0.005) Å, respectively. L_f increased with both the temperature and carboxylic acid molar ratio because both factors weakened the interactions. Otherwise, the steric size of the acid barely influenced L_f.

The amount of heat stored by a pure compound or mixture with increasing temperature, C_p, is less than the amount absorbed in the solid-to-liquid phase change process. However, this property must be explored at different temperatures if that material is to be used as a PCM. The measured values for the [Thy:Dec] system were higher than those for [Thy:Oct], but they were slightly lower than those for eutectic binary mixtures of fatty acids [62]. In addition, concerning the ability to absorb heat, we obtained a linear increase with temperature (Fig. S4).

We modelled the three above properties with PC-SAFT EoS according to the methodology described in Section 2.4.2, and the results, in terms of mean relative deviations, are reported in Table S7. For all mixtures, the model slightly overpredicted the density values (Fig. S5a) and the average deviations for [Thy:Oct] and [Thy:Dec] were$\overline{MRD}(\rho) = 0.99\%$ and 0.82%, respectively. The u and C_p values are obtained as second-order derivative thermodynamic properties, and therefore, they accumulate several errors in the calculation. The speed of sound depends on the ratio between isobaric and isochoric heat capacities (C_p/C_p) and on the variation of the pressure with the density ($\partial p/\partial\rho$). Therefore, the deviations in the speed of sound are mainly due to the $p-\rho$ relation because some errors in the heat capacity estimation are cancelled. The average deviations were $\overline{MRD}(u) = 4.08\%$ for [Thy:Oct] and 6.49% for [Thy:Dec]. In addition, no clear trends were observed (Fig. S5b). Otherwise, in the expression for C_p are included both ($\partial p/\partial\rho$) and ($\partial p/\partial T$) derivatives so that higher deviations and some trend with the temperature can be expected. Indeed, for the [Thy:Oct] system, the deviations increased sharply with increasing temperature (Fig. S5c), and the average value was the highest, $\overline{MRD}(C_{p,m})$ at 23%. For [Thy:Dec], the influence of temperature was less pronounced (Fig. S5c) and $\overline{MRD}(C_{p,m})$ = 10%. Some authors have improved the prediction of these properties with this model by modifying the values of the universal constants of the dispersion term (Eqs. (6) and (7)) [63]. However, more studies on this are necessary.

The refractive index can be used to evaluate the packing of fluids owing to the less compact fluid structure and the higher the speed of light through the material, and, consequently, lower refractive index. Our results were in agreement with the compressibility data and, thus, the n_D values decreased with increasing motion thermal (Fig. S6). The refraction index and density data allow the estimation of the free volume (f_m) that quantifies the packing of the molecules within the fluid. This quantity was calculated by subtracting the molar volume (V_m) from the molar refraction (R_m) because the latter is associated with the hard core volume of a mole of molecules [64]. We obtained the molar refraction with the Lorentz–Lorentz relation, $R_m = V_m(n_D^2-1)/(n_D^2+2)$, and the values slightly increased with T and more sharply with the length of the chain. For [Thy:Dec], R_m ranged from 48.171 to 49.225 (±0.004) $cm^3{\cdot}mol^{-1}$ and f_m from 121.14 to 136.62 (±0.03) $cm^3{\cdot}mol^{-1}$. These values were, on average, 10% higher than for the other system (Table S10). Despite this, the percentage of free volume was similar for all mixtures, f_m/V_m=72.4%.

The experimental values of the static permittivity are useful for analysing the structure of polar fluids. We estimated the orientation of the dipoles in our mixtures using the equation derived by Fröhlich [65]:

$$g\mu^2 = \frac{9kT\varepsilon_0 V_m}{N_A}\frac{(\varepsilon - n_D^2)(2\varepsilon + n_D^2)}{\varepsilon(n_D^2+2)^2}, \quad (12)$$

where g is the Kirkwood–Fröhlich correlation parameter; k, the Boltzmann constant; T, the temperature in Kelvin; ε_0, the vacuum static permittivity; N_A, the Avogadro number; and V_m, ε, n_D and μ are the molar volume, the static permittivity, the refraction index, and the dipole moment of the fluid, respectively at temperature T. The g factor indicates the relative orientation of the neighbouring dipoles. Liquids with parallel preferential disposal between dipoles have $g > 1$. In contrast, the value for a fluid with antiparallel dipoles is lower than unity. For mixtures, the dipole moment is estimated from that of the pure components $\mu^2 = x_1\mu_1^2 + x_2\mu_2^2$. In the literature [66,67], we found μ data for Thy and Oct (Table S1) and calculated the g parameter for the [Thy:Oct] system, which ranged from 0.90 to 1.32. For the lower thymol composition, the preferred orientation between dipoles was antiparallel, as in the pure carboxylic acids [68]. In contrast, it was parallel for $x_{Thy} \geq 0.5$. No μ_{Dec} was found. On the basis that the μ_i values for several substances are not available, the polarisation can be also discussed in terms of the product $g\mu^2$, the so-called orientational dipolar parameter. Table S10 lists the $g\mu^2$ values calculated for both systems at each temperature, and Fig. 4a displays these data at T = 338.15 K and those reported in the literature for pure Thy and Oct [68]. It can be seen that the increase in the length of the acid chain hardly affected the dipole

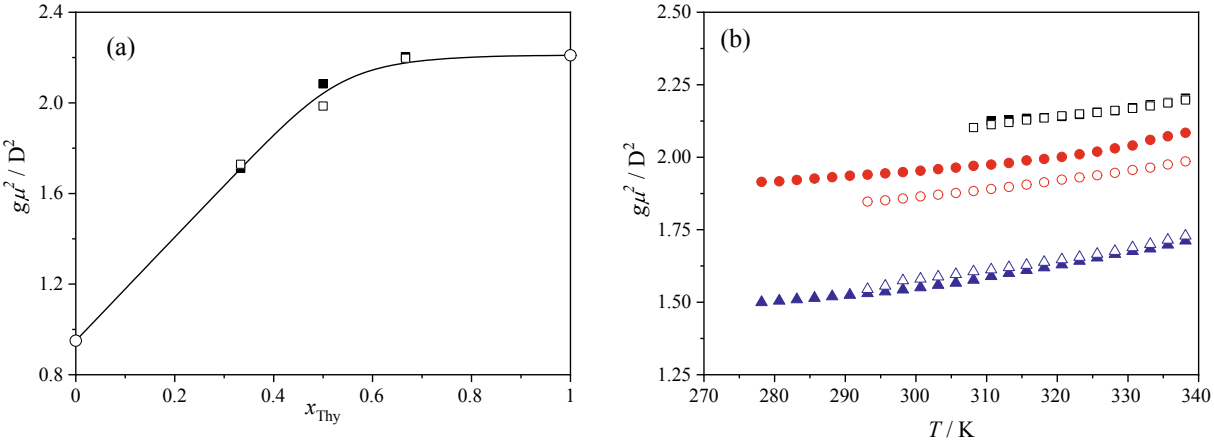


Fig. 4. (a) Orientational dipolar parameter, $g\mu^2$, at$T = 338.15$ K as a function of the thymol molar ratio, x_{Thy}. (□), [Thy:Oct]; (■), [Thy:Dec]; (○), Ref. [68]; (b) $g\mu^2$, as a function of the temperature, T. Full symbols, [Thy:Oct]; empty symbols, [Thy:Dec]. (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio.

behaviour of the mixtures. For the compositions greater than 0x_{Thy}.6, the orientation of the dipoles was similar to that of pure thymol, which demonstrates the non-additive nature of the $g\mu^2$ factor. The influence of the temperature on the static permittivity is a result of its influence on the refraction index, molar volume, and orientation of the dipoles. This latter seems to be the largest factor, so a similar variation for ε and $g\mu^2$ could be expected. In our study, the static permittivity decreased with increasing temperature (Fig. S7), following a polynomial equation (Table 4). However, the orientational dipolar parameter slightly increased with T (Fig. 4b). This fact was observed for other liquids [68] and was explained as a consequence of the destabilisation of cyclic aggregates by thermal agitation. Therefore, the number of aggregates in the form of a linear chain that exhibits a larger effective dipole increases.

The surface tension characterises the liquid–air interface, so it is related to the droplet formation ability. Low surface tension increases the efficiency of processes in which solvent atomisation is necessary. The measured data for the studied Thy-based ESs ranged from 26.04 to 31.26 mN·m^{-1} and were similar for all mixtures, linearly decreasing with increase in T (Fig. 5). Thus, we can provide average values of the entropy ($\Delta S_S = -(\partial\gamma/\partial T)_p$) and the enthalpy ($\Delta H_S = \gamma - T(\partial\gamma/\partial T)_p$) of the surface per unit surface area of 0.076 ± 0.002 mN·m^{-1}·K^{-1} and 31.4 ± 0.8 mN·m^{-1}, respectively, for both systems. They were much lower than those obtained for hydrophilic eutectics [28–32], indicating that the hydrophobic mixtures form less structured liquids. This result was expected considering the different types of interactions in both ES types.

The critical temperature (T_c) is a necessary parameter in most thermodynamic models, but its experimental measurement is difficult, especially for compounds that undergo thermal degradation. Thus, equations of different formulations are typically collected for the estimation of the critical point [60]. Herein, we used the Li equation [69] to calculate the critical temperature of the mixture from those of the pure compounds. In addition, we applied the PC-SAFT EoS that previously has well predicted both the SLE and volumetric properties of these systems. Finally, we used two equations based on the theory of corresponding states that relate T_c to γ via the Guggenheim equation [70] and with γ and ρ via the work of Eötvos [71]. Both relationships satisfy $\gamma = 0$ at, $T = T_c$ and they have been validated for several ionic liquids [72–74]. We also obtained T_c for the pure compounds with γ and ρ data from the literature [75]. The values and corresponding equations are listed in Table S11. Note that the values of T_c calculated for pure Thy using all equations were higher, from 38 K with PC-SAFT to 79 K using the Eötvos equation, than that reported by Radice in 1899 [75]: T_c= 698.3 K. Considering that thymol exhibits thermal degradation at 433 K [76], perhaps the experimental value should be revised. In addition, the average mean relative deviation for the carboxylic acids was less than 1%. For the mixtures, the T_c data obtained with the Li equation were lower than those obtained with the others owing to the low value for Thy as mentioned above. Assuming that PC-SAFT provides an adequate

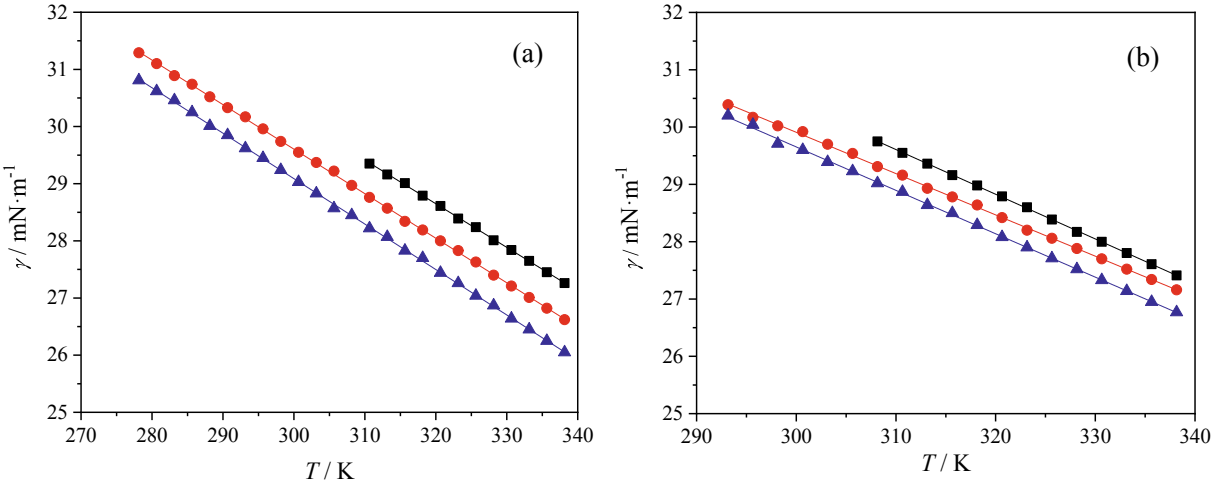


Fig. 5. Surface tension, γ, of Thy-based ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. Systems: (a) [Thy:Oct]; (b) [Thy:Dec]. Symbols, experimental values; lines, correlated data.

thermodynamic model for our mixtures, the average deviations based on the Guggenheim and Eötvos equations were $\overline{MRD(T_c)} = 4.9\%$ and 7.6%, respectively. Fig. S8 shows the estimated critical locus of the Thy-based ESs.

The fluidity of a substance is a very important property in the design and optimisation of industrial processes. It is a function of the size and shape of the molecules, as well as of the intermolecular interactions. Thus, we calculated the dynamic viscosity (η) of the Thy-based ESs from the experimental density and kinematic viscosity ($\eta = \rho\nu$) data (Tables S8 and S9). Generally, the lower the viscosity value, the better the action of the solvent fluid. Thus, one of the advantages of hydrophobic versus hydrophilic ESs is the greater fluidity of the former. For instance, at 313 K, $\eta = 5.1.10^5$ mPa·s for the choline chloride:citric acid (1:1) mixture [77], whereas the viscosity in this work was 4.772–6.739 mPa·s. We found literature data [44] for [Thy:Oct] mixtures at $x_{Thy} = 0.421$ and [Thy:Dec] at $x_{Thy} = 0.500$, and the values are consistent with ours, as shown in Fig. S9, and the deviation for the second mixture was $MRD(\eta) = 1.2\%$. Again, the data of Li et al. [45] are not included in the figure because they do not match with the other reported data (Table 3). Fluidity is favoured by thermal motion, especially at low T (Fig. 6), so η varies exponentially, $\eta = A_\eta \exp(B_\eta/(T - C_\eta))$. The fit parameters ($A_\eta$, B_η, and C_η) are listed in Table 4. The first is the viscosity at infinite temperature, so the fluidity is only conditioned by steric constraints. The other coefficients are related to the energy barrier that must be overcome for a molecule to move around others, $E_{a,\eta} = R\partial(\ln\eta)/\partial(1/T)$. At 313.15 K, the flow viscous energy ranged from 23.52 to 29.95 kJ mol^{-1}. The values increased (Fig. 7) with increase in thymol molar ratio because of the increased interactions and were larger for the [Thy:Dec] system because of the higher steric hindrance. Using our experimental data, we have correlated $\eta and \gamma$ using the Pelofsky and Murkerjee equations, which have already been validated for several types of fluids [72,78,79]. The expressions and fit coefficients are reported in Table S12. The linearity of the logarithmic fitting ($R^2 > 0.97$) suggests good agreement, better than that proposed by Pelofsky, for both correlations.

In summary, the difference of densities between water and [Thy]ESs and the low viscosity values of the latter will allow a good phase separation and mass transfer in the extraction process evaluated below. Also, the density, refraction index, and the static permittivity have provided the orientational dipolar parameter of these mixtures which is related to their solvent capability.

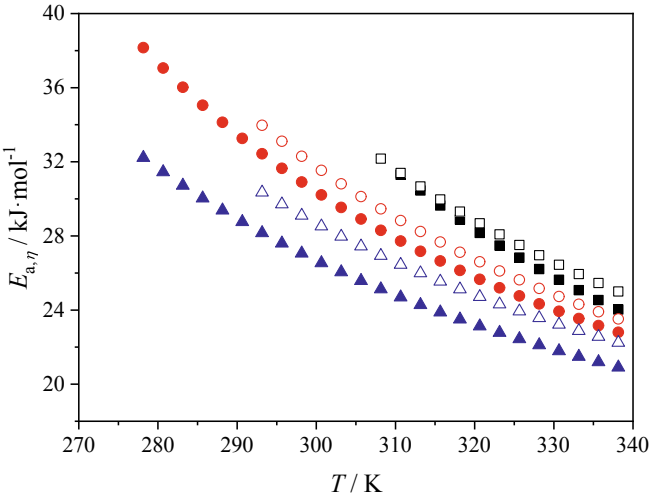


Fig. 7. Flow viscous energy, $E_{a,\eta}$, at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. Full symbols, [Thy:Oct] system; empty symbols, [Thy:Dec] system.

3.3. Solubility and extraction efficiency

In this section, the aqueous solubilities (W_x) of several poorly water-soluble compounds (quercetin (*Q*), nitrofurantoin (*NF*), and tetracycline (*TC*)) and in the thymol-based eutectic mixtures are presented. Furthermore, the capability of the Thy-based ESs to extract these substances from water is evaluated.

Bioavailability is defined as the fraction of an orally administered substance that is absorbed and available for physiological activity or storage [80]. In practice, this pharmacological concept is calculated from the amount of drug in the plasma. It is strongly related to the solubility of the compound in the administered form, and several factors (such as food intake and biliary excretion) contribute to its variability. The published bioavailability values for *Q* [81] and *TC* [82] are 16% and 70%, respectively, and for *NF*, the plasma concentration is very low (<1 mg/L for an oral dose of 100 mg) [83]. Many drugs are poorly soluble in aqueous solutions, so the development of new solvents could improve pharmacokinetic parameters.

From Table 5, we can classify *Q* and *NF* as insoluble substances in water and *TC* as very slightly soluble [84]. The solubility of a solute is determined by its affinity for the solvent. Considering the structures of the components of our systems (Fig. 1), the main solute–solvent

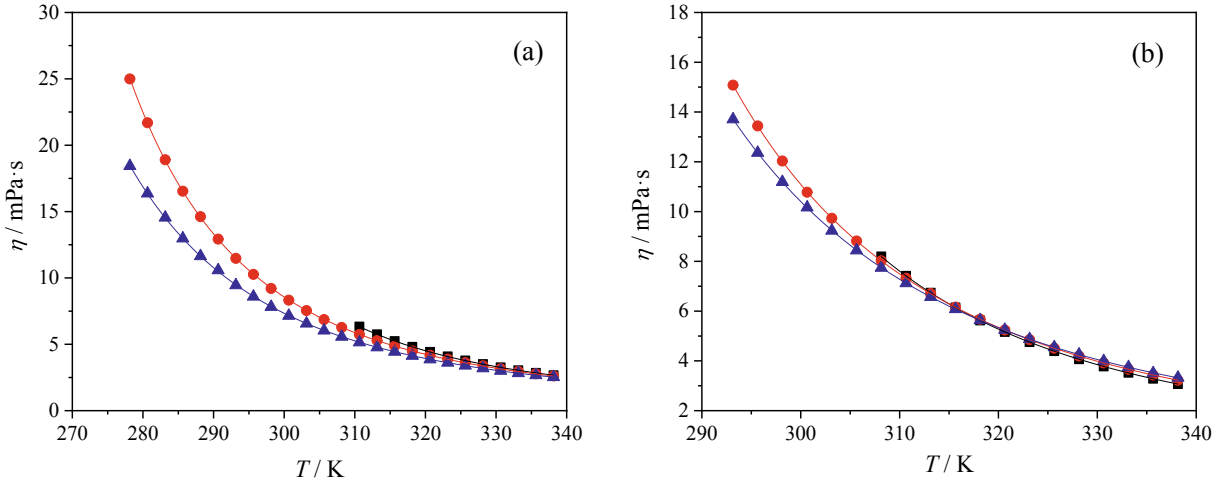


Fig. 6. Dynamic viscosity, η, of Thy-based ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. Systems: (a) [Thy:Oct]; (b) [Thy:Dec]. Symbols, experimental values; lines, correlated data.

Table 5
Solubility ($W_i = g_i/g_{solvent}$) at $T = 298.15$ K, of quercetin (*Q*), nitrofurantoin (*NT*), and tetracycline (*TC*), in water and in the studied thymol-based ESs.

Thymol-based ESs	W_Q	W_{NT}	W_{TC}
Water	$(2.3 \pm 0.2)\cdot10^{-7}$ $1.61\cdot10^{-7}$ [a] $4.3\cdot10^{-7}$ [d]	$(8.1 \pm 0.4)\cdot10^{-5}$ $7.94\cdot10^{-5}$[b]	$(7.6 \pm 0.6)\cdot10^{-4}$ $4.40\cdot10^{-4}$[c] $1\cdot10^{-4}$ [e]
[Thy:Oct] (1:2)	$(1.89 \pm 0.07)\cdot10^{-4}$	$(2.40 \pm 0.04)\cdot10^{-4}$	0.094 ± 0.007
[Thy:Oct] (1:1)	$(1.81 \pm 0.06)\cdot10^{-4}$	$(4.39 \pm 0.05)\cdot10^{-4}$	0.155 ± 0.009
[Thy:Dec] (1:2)	$(1.38 \pm 0.02)\cdot10^{-4}$	$(1.67 \pm 0.03)\cdot10^{-4}$	0.100 ± 0.003
[Thy:Dec] (1:1)	$(1.72 \pm 0.03)\cdot10^{-4}$	$(3.66 \pm 0.06)\cdot10^{-4}$	0.074 ± 0.004

[a] $T = 289.15$ K, Ref. [86]; [b] $T = 298.1$ K, Ref. [87]; [c] $T = 298.15$ K, Ref. [85]; [d] $T = 298.15$ K, Ref. [29]; [e] Ref. [88].

interactions are dipole–dipole, hydrogen bonds, and π-stacking. As shown in Table S1 and Fig. 1, *TC* has the largest dipole moment and the highest number of hydrogen bond acceptors and donors. On the other hand, *Q* has the smallest μ, a high ability to establish H-bonds, and the largest number of π–π interactions. The aqueous solubility sequence is$W_Q < W_{NF} < W_{TC}$, which is consistent with the order of their dipole moments, so this type of interaction seems to be dominant. There is a significant scattering in the published data for W_Q [29,84–86], and our value is consistent with the two newest values. For *NF*, the solubility obtained in this work matches that published by Domanska et al. [88]. Finally, the value of W_{TC} determined by us was higher than that from the literature [86,89]. This may be a result of the storage time, light exposure, or solution acidity, which can cause *TC* decomposition [90].

Eutectic mixtures have shown their usefulness in the design of drug delivery systems both as reaction media and vehicles for poorly soluble active compounds; however, to date, studies have mainly focused on hydrophilic solvents [91]. Herein, we evaluated the ability of hydrophobic Thy-based ESs to dissolve the three studied drugs at 298.15 K. The results obtained for each eutectic mixture (Table 5 and Fig. 8a) reveal a similar order to that found in water, but the values are significantly greater. In particular, W_Q was dramatically increased, although to a lesser extent than in some choline chloride-based DESs previously studied by us [30,31]. The solubility data were similar for all hydrophobic mixtures, which indicates that there are no dominant interactions. Compared to that in an aqueous system, we obtained an enhancement of up to 822-times. In addition, W_{NF} and W_{TC} were different in the several mixtures. For *NF*, we found the highest value for the [Thy:Oct] (1:1) mixture, and this sequence coincides with that for the orientational dipole parameter of the solvents. This order of the dipole–dipole interactions in *NF*–[Thy] ES systems is in accordance with the lower ability of this compound to establish both H-bonds and π-stacking interactions. For *TC*, we also obtained the highest solubility for the most polar solvent. In the other mixtures, the sequence showed an increase in solubility with increase in the acid molar ratio; that is, with the larger contribution of the hydrogen bonds.

The presence of drugs in aqueous ecosystems has become a serious environmental issue. Most are excreted in the urine and faeces in high concentrations. Therefore, sewage cleaning mechanisms must be implemented. Following green chemistry principles, these methods should be simple, economical, and eco-friendly. Fortunately, liquid–liquid extraction with eutectic solvents is in accordance with these principles. We analysed the ability of the Thy-based ESs to extract each drug from dilute aqueous solutions at 298.15 K with concentrations of $C_i(Q) = 6\mu$ M, $C_i(NF) = 50\mu$ M, and $C_i(TC) = 75\mu$ M. The full extraction efficiency (*EE*) results are given in Table S13 and Fig. 8b and were $EE(Q) = 89.4$–97.8%, $EE(NF) = 76.2$–84.9%, and $EE(TC) = 78.9$–95.0%. In all cases, [Thy:Oct] (1:1) was the best extraction solvent. We also calculated the average value of the distribution coefficient Thy-based ES–water ($D_{[Thy]ESs/w}$) for each drug (Table S13). For *Q* and *TC*, the results were similar to those reported in the literature for octanol–water [92,93]; for *NF*, no data were found. Finally, we determined the *EE* carrying out the extraction in three cycles using the most effective mixture, and a sample containing contaminants was subjected to extraction with a volume of [Thy:Oct] (1:1), and the residual aqueous phase was treated with another quantity of fresh solvent, then repeating the process a third time. The final water analysis showed no signal for quercetin ($EE \approx 100\%$), and the efficiencies for *NF* and *TC* were 99.1% and 99.0%, respectively. Considering the measured values of the water content in the DESs (Table S13) and the partition coefficients of Thy ($\log P_{ow} = 3.30$) [94] and Oct and Dec ($\log P_{ow} = 3.05$ and 4.09, respectively) [95], exchange between phases in the extraction process could be considered negligible. Anyway, we measured the quantity of remaining thymol in water after extraction took place by UV–VIS and the value, 0.97 mg/g, was similar to that reported in the literature [86]. It should be note that the Environmental Protection Agency has eliminated the need to establish a maximum permissible level for thymol residues because it considers it a compound with minimal toxicity [96]. Therefore, the contamination of the water by thymol is much less important than that by the drugs. The organic phase could be treated with activated carbon to recycle it by separating the solute without leaving solid residues in the aqueous phase [39].

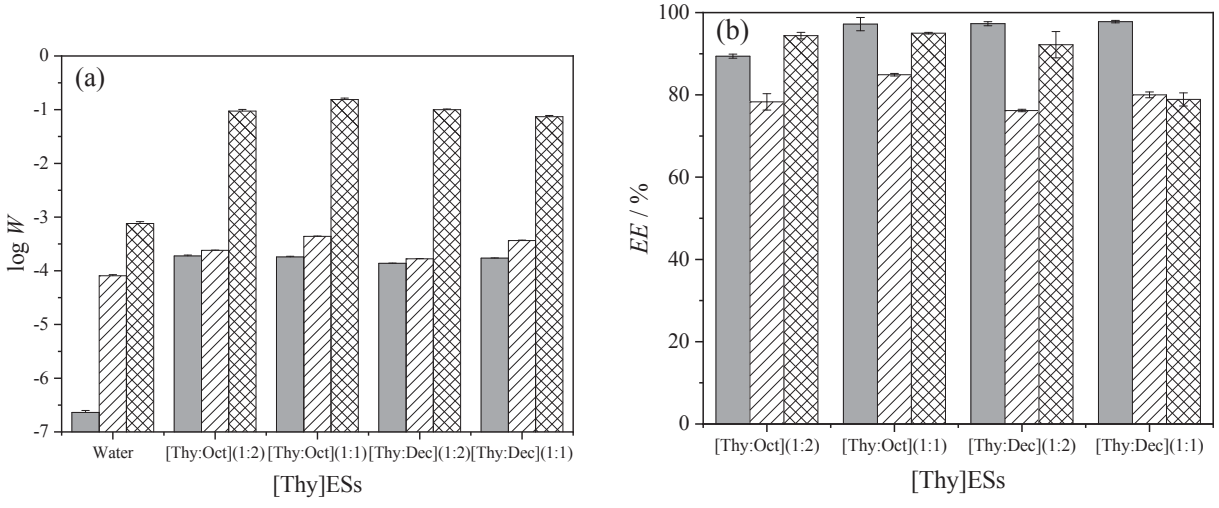


Fig. 8. (a) Solubility of several drugs in water and in the eutectic mixtures. (b) Extraction efficiency of the [Thy]ESs to removal drugs from water. $T = 298.15$ K; 1 cycle. (▓), *Q*; (▨), *NF*; and (▩), *TC*.

4. Conclusions

In this study, we determined the solid–liquid equilibria of two hydrophobic eutectic systems composed of thymol and octanoic or decanoic acid: [Thy:Oct] and [Thy:Dec], respectively. For mixtures close to the eutectic point, we measured and correlated several thermodynamic and transport properties (density, speed of sound, isobaric molar capacity, refraction index, static permittivity, surface tension, and kinematic viscosity) at temperatures up to 338.15 K and a pressure of $p = 0.1$ MPa. From these values, we calculated other properties such as the intermolecular free length, orientational dipolar parameter, enthalpy and entropy of the surface, critical temperature, and activation energy of the fluid viscous. We also used the PC-SAFT EoS to model the SLE, ρ, u, and $C_{p,m}$. Once the solvents had been characterised, we analysed their ability to dissolve three poorly soluble drugs in water, as well as their power to extract these compounds (quercetin, nitrofurantoin, and tetracycline) from contaminated water.

From the thermophysical characterisation, we found that both systems presented a slight negative deviation from ideality. Their densities were lower than that of water, ensuring good phase separation in the extraction processes in aqueous media. Further, the mixtures were less compact with increasing acid concentration and chain length. The heat capacities of the mixtures were slightly lower than that of the carboxylic acid eutectic mixtures, whereas the values of the surface tension and viscosity were moderate, making them suitable for industrial operation. Moreover, we found an antiparallel preferred orientation of the dipoles at lower thymol concentrations and parallel orientation at higher ones. We also observed destabilisation of the cyclic aggregates by thermal agitation. With respect to the final goal of this study, the solubility of the drugs in the studied hydrophobic mixtures was higher than that in water, especially for *Q* (up to 822-times) in which no dominant interaction was detected. For *NF* and *TC*, we obtained the highest solubility (5.4 and 204-fold, respectively) for the most polar solvent: [Thy:Oct] (1:1) mixture. Again, we obtained the highest extraction efficiency for the most polar solvent, with values of $EE(Q) = 97.8\%$, $EE(NF) = 84.9\%$, and $EE(TC) = 95.0\%$. A three cycle extraction procedure allowed the extraction of more than 99% of the drugs.

An interesting outlook would be to establish a database of the physicochemical properties of ESs as new eco-friendly solvents. Then, the characterization of more mixtures is a remaining work. Also, more experiments about their ability as extractants are needed. Soon, we will extend the type of study carried out in this paper to other eutectic mixtures, both hydrophobic and hydrophilic, ionic and non-ionic.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

PLATON research group acknowledges financial support from Gobierno de Aragón and Fondo Social Europeo “Construyendo Europa desde Aragón” E31_17R as well as from University of Zaragoza (n°23340).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472.

References

[1] Efpia, No Title, (n.d.). https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf.
[2] H.S. OECD, No Title, (2019). https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC.
[3] E.S. of V.A.C. European Medicines Agency, Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 20, 2019.
[4] F. Desbiolles, L. Malleret, C. Tiliacos, P. Wong-Wah-Chung, I. Laffont-Schwob, Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? Sci. Total Environ. 639 (2018) 1334–1348, https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.351.
[5] Y. Ben, C. Fu, M. Hu, L. Liu, M.H. Wong, C. Zheng, Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: a review, Environ. Res. 169 (2019) 483–493, https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040.
[6] J. O'Neill, The Review on Antimicrobial Resistance, (2016). amr-review.org/.
[7] C.G. Daughton, T.A. Ternes, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environ. Health Perspect. 107 (suppl 6) (1999) 907–938, https://doi.org/10.1289/ehp.99107s6907.
[8] S.D. Richardson, T.A. Ternes, Water analysis: emerging contaminants and current issues, Anal. Chem. 90 (1) (2018) 398–428, https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04577.
[9] R.R.Z. Tarpani, A. Azapagic, A methodology for estimating concentrations of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in wastewater treatment plants and in freshwaters, Sci. Total Environ. 622-623 (2018) 1417–1430, https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.059.
[10] C.G. Daughton, Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. II. Drug disposal, waste reduction, and future directions. Environ. Health Perspect. 111 (5) (2003) 775–785, https://doi.org/10.1289/ehp.5948.
[11] M.J. Benotti, R.A. Trenholm, B.J. Vanderford, J.C. Holady, B.D. Stanford, S. A. Snyder, Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. Drinking Water, Environ. Sci. Technol. 43 (3) (2009) 597–603, https://doi.org/10.1021/es801845a.
[12] J. Fu, W.-N. Lee, C. Coleman, K. Nowack, J. Carter, C.-H. Huang, Removal of pharmaceuticals and personal care products by two-stage biofiltration for drinking water treatment, Sci. Total Environ. 664 (2019) 240–248, https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.026.
[13] World Health Organization, Pharmaceuticals in drinking-water, (2012). apps.who.int/iris/handle/10665/44630.
[14] J. Wang, S. Wang, Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: a review, J. Environ. Manage. 182 (2016) 620–640, https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.07.049.
[15] K.P. Shejale, D. Yadav, H. Patil, S. Saxena, S. Shukla, Evaluation of techniques for the remediation of antibiotic-contaminated water using activated carbon, Mol. Syst. Des. Eng. 5 (4) (2020) 743–756, https://doi.org/10.1039/C9ME00167K.
[16] A. Thirunavukkarasu, R. Nithya, R. Sivashankar, A review on the role of nanomaterials in the removal of organic pollutants from wastewater, Rev. Environ. Sci. Biotechnol. 19 (4) (2020) 751–778, https://doi.org/10.1007/s11157-020-09548-8.
[17] A. Jawed, V. Saxena, L.M. Pandey, Engineered nanomaterials and their surface functionalization for the removal of heavy metals: a review, J. Water Process Eng. 33 (2020) 101009, https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.101009.
[18] C. Li, S. Yuan, F. Jiang, Y. Xie, Y. Guo, H. Yu, Y. Cheng, H. Qian, W. Yao, Degradation of fluopyram in water under ozone enhanced microbubbles: kinetics, degradation products, reaction mechanism, and toxicity evaluation, Chemosphere 258 (2020) 127216, https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127216.
[19] L. Charuaud, E. Jarde, A. Jaffrezic, M.-F. Thomas, B. Le Bot, Veterinary pharmaceutical residues from natural water to tap water: sales, occurrence and fate, J. Hazard. Mater. 361 (2019) 169–186, https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.08.075.
[20] P. Isosaari, V. Srivastava, M. Sillanpää, Ionic liquid-based water treatment technologies for organic pollutants: current status and future prospects of ionic liquid mediated technologies, Sci. Total Environ. 690 (2019) 604–619, https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.421.
[21] F. Gao, R. Bai, F. Ferlin, L. Vaccaro, M. Li, Y. Gu, Replacement strategies for non-green dipolar aprotic solvents, Green Chem. 22 (19) (2020) 6240–6257, https://doi.org/10.1039/D0GC02149K.
[22] A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah, Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures, Chem. Commun. 9 (2003) 70–71, https://doi.org/10.1039/b210714g.
[23] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, Deep eutectic solvents (DESs) and their applications, Chem. Rev. 114 (21) (2014) 11060–11082, https://doi.org/10.1021/cr300162p.
[24] Y.H. Choi, J. van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I.W.C.E. Arends, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? Plant Physiol. 156 (4) (2011) 1701–1705, https://doi.org/10.1104/pp.111.178426.
[25] C. Li, D. Li, S. Zou, Z. Li, J. Yin, A. Wang, Y. Cui, Z. Yao, Q.i. Zhao, Extraction desulfurization process of fuels with ammonium-based deep eutectic solvents, Green Chem. 15 (10) (2013) 2793, https://doi.org/10.1039/c3gc41067f.
[26] Y. Marcus, Gas solubilities in deep eutectic solvents, Monatsh. Chem. 149 (2) (2018) 211–217, https://doi.org/10.1007/s00706-017-2031-8.
[27] T. Altamash, M.S. Nasser, Y. Elhamarnah, M. Magzoub, R. Ullah, H. Qiblawey, S. Aparicio, M. Atilhan, Gas solubility and rheological behavior study of betaine and alanine based natural deep eutectic solvents (NADES), J. Mol. Liq. 256 (2018) 286–295, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.049.
[28] X.-F. Shao, C. Wang, Y.-J. Yang, B. Feng, Z.-Q. Zhu, W.-J. Wang, Y.i. Zeng, L.-W. Fan, Screening of sugar alcohols and their binary eutectic mixtures as phase

change materials for low-to-medium temperature latent heat storage. (I): non-isothermal melting and crystallization behaviors, Energy 160 (2018) 1078–1090, https://doi.org/10.1016/j.energy.2018.07.081.
[29] X. Ge, C. Gu, X. Wang, J. Tu, Deep eutectic solvents (DESs)-derived advanced functional materials for energy and environmental applications: challenges, opportunities, and future vision, J. Mater. Chem. A 5 (18) (2017) 8209–8229, https://doi.org/10.1039/C7TA01659J.
[30] F. Bergua, I. Delso, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, M. Artal, Structure and properties of two glucose-based deep eutectic systems, Food Chem. 336 (2021) 127717, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127717.
[31] N. López, I. Delso, D. Matute, C. Lafuente, M. Artal, Characterization of xylitol or citric acid:choline chloride:water mixtures: Structure, thermophysical properties, and quercetin solubility, Food Chem. 306 (2020) 125610, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125610.
[32] D. Lapeña, L. Lomba, M. Artal, C. Lafuente, B. Giner, The NADES glyceline as a potential Green Solvent: a comprehensive study of its thermophysical properties and effect of water inclusion, J. Chem. Thermodyn. 128 (2019) 164–172, https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.07.031.
[33] D. Lapeña, F. Bergua, L. Lomba, B. Giner, C. Lafuente, A comprehensive study of the thermophysical properties of reline and hydrated reline, J. Mol. Liq. 303 (2020) 112679, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112679.
[34] D. Lapeña, L. Lomba, M. Artal, C. Lafuente, B. Giner, Thermophysical characterization of the deep eutectic solvent choline chloride:ethylene glycol and one of its mixtures with water, Fluid Phase Equilib. 492 (2019) 1–9, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.03.018.
[35] I. Delso, C. Lafuente, J. Muñoz-Embid, M. Artal, NMR study of choline chloride-based deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 290 (2019) 111236, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111236.
[36] D.J.G.P. Van Osch, L.F. Zubeir, A. Van Den Bruinhorst, M.A.A. Rocha, M.C. Kroon, Hydrophobic deep eutectic solvents: water-immiscible extractants, Green Chem. (2015) 1–36, https://doi.org/10.1039/C5GC01451D.
[37] C. Florindo, L.C. Branco, I.M. Marrucho, Quest for green-solvent design: from hydrophilic to hydrophobic (Deep) eutectic solvents, ChemSusChem 12 (8) (2019) 1549–1559, https://doi.org/10.1002/cssc.201900147.
[38] D.O. Abranches, M.A.R. Martins, L.P. Silva, N. Schaeffer, S.P. Pinho, J.A. P. Coutinho, Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES, Chem. Commun. 55 (69) (2019) 10253–10256, https://doi.org/10.1039/C9CC04846D.
[39] C. Florindo, F. Lima, L.C. Branco, I.M. Marrucho, Hydrophobic deep eutectic solvents: a circular approach to water purification, ACS Sustain. Chem. Eng. (2019), https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02658.
[40] D.J.G.P. van Osch, C.H.J.T. Dietz, J. van Spronsen, M.C. Kroon, F. Gallucci, M. van Sint Annaland, R. Tuinier, A search for natural hydrophobic deep eutectic solvents based on natural components, ACS Sustainable Chem. Eng. 7 (3) (2019) 2933–2942, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b03520.s001.
[41] O.G. Sas, M. Castro, Á. Domínguez, B. González, Removing phenolic pollutants using deep eutectic solvents, Sep. Purif. Technol. 227 (2019) 115703, https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.115703.
[42] G. Almustafa, R. Sulaiman, M. Kumar, I. Adeyemi, H.A. Arafat, I. AlNashef, Boron extraction from aqueous medium using novel hydrophobic deep eutectic solvents, Chem. Eng. J. 395 (2020) 125173, https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125173.
[43] P. Makoś, E. Słupek, J. Gębicki, Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques–a review, Microchem. J. 152 (2020) 104384, https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104384.
[44] M.A.R. Martins, E.A. Crespo, P.V.A. Pontes, L.P. Silva, M. Bülow, G.J. Maximo, E.A. C. Batista, C. Held, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Tunable hydrophobic eutectic solvents based on terpenes and monocarboxylic acids, ACS Sustainable Chem. Eng. 6 (7) (2018) 8836–8846, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b01203.s001.
[45] K.e. Li, Y. Jin, D. Jung, K. Park, H. Kim, J. Lee, In situ formation of thymol-based hydrophobic deep eutectic solvents: application to antibiotics analysis in surface water based on liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography, J. Chromatogr. A 1614 (2020) 460730, https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460730.
[46] A. Marchese, I.E. Orhan, M. Daglia, R. Barbieri, A. Di Lorenzo, S.F. Nabavi, O. Gortzi, M. Izadi, S.M. Nabavi, Antibacterial and antifungal activities of thymol: a brief review of the literature, Food Chem. 210 (2016) 402–414, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.111.
[47] D.E. Goon, S.H.S. Abdul Kadir, N.A. Latip, S.A. Rahim, M. Mazlan, Palm oil in lipid-based formulations and drug delivery systems, Biomolecules 9 (2019) 1–19, https://doi.org/10.3390/biom9020064.
[48] J.-P. Douliez, N. Martin, C. Gaillard, T. Beneyton, J.-C. Baret, S. Mann, L. Beven, Catanionic coacervate droplets as a surfactant-based membrane-free Protocell model, Angew. Chem. Int. Ed. 56 (44) (2017) 13689–13693, https://doi.org/10.1002/anie.201707139.
[49] Y. Yuan, N. Zhang, W. Tao, X. Cao, Y. He, Fatty acids as phase change materials: a review, Renew. Sustain. Energy Rev. 29 (2014) 482–498, https://doi.org/10.1016/j.rser.2013.08.107.
[50] N. Zhang, Y. Yuan, X. Cao, Y. Du, Z. Zhang, Y. Gui, Latent heat thermal energy storage systems with solid-liquid phase change materials: a review, Adv. Eng. Mater. 20 (2018) 1700753, https://doi.org/10.1002/adem.201700753.
[51] H. Sereshti, S. Semnani Jazani, N. Nouri, G. Shams, Dispersive liquid–liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvents: application for tetracyclines monitoring in milk, Microchem. J. 158 (2020) 105269, https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105269.
[52] X. Wei, Y. Wang, J. Chen, F. Xu, Z. Liu, X. He, H. Li, Y. Zhou, Adsorption of pharmaceuticals and personal care products by deep eutectic solvents-regulated magnetic metal-organic framework adsorbents: performance and mechanism, Chem. Eng. J. 392 (2020) 124808, https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124808.
[53] V. Antón, H. Artigas, J. Muñoz-Embid, M. Artal, C. Lafuente, Thermophysical study of 2-acetylthiophene: experimental and modelled results, Fluid Phase Equilib. 433 (2017) 126–134, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.10.026.
[54] J. Gross, G. Sadowski, Perturbed-chain SAFT: an equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1244–1260, https://doi.org/10.1021/ie0003887.
[55] J. Gross, G. Sadowski, Application of the perturbed-chain SAFT equation of state to associating systems, Ind. Eng. Chem. Res. 41 (22) (2002) 5510–5515, https://doi.org/10.1021/ie010954d.
[56] H. Renon, J.M. Prausnitz, Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures, AIChE J. 14 (1) (1968) 135–144, https://doi.org/10.1002/aic.690140124.
[57] W.G. Chapman, G. Jackson, K.E. Gubbins, Phase equilibria of associating fluids: Chain molecules with multiple bonding sites, Mol. Phys. 65 (5) (1988) 1057–1079, https://doi.org/10.1080/00268978800101601.
[58] J.A. Barker, D. Henderson, Perturbation theory and equation of state for fluids: the square-well potential, J. Chem. Phys. 47 (8) (1967) 2856–2861, https://doi.org/10.1063/1.1712308.
[59] J.A. Barker, D. Henderson, Perturbation theory and equation of state for fluids. II. A successful theory of liquids, J. Chem. Phys. 47 (11) (1967) 4714–4721, https://doi.org/10.1063/1.1701689.
[60] E.G. Prausnitz, J.M. Lichtenthaler, R.N. Azevedo, Molecular Thermodynamics of the Fluid Phase Equilibria, Prentice-Hall, 1986.
[61] B. Jacobson, Ultrasonic velocity in liquids and liquid mixtures, J. Chem. Phys. 20 (5) (1952) 927–928, https://doi.org/10.1063/1.1700615.
[62] H. Nazir, M. Batool, M. Ali, A.M. Kannan, Fatty acids based eutectic phase change system for thermal energy storage applications, Appl. Therm. Eng. 142 (2018) 466–475, https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2018.07.025.
[63] X. Liang, B. Maribo-Mogensen, K. Thomsen, W. Yan, G.M. Kontogeorgis, Approach to improve speed of sound calculation within PC-SAFT framework, Ind. Eng. Chem. Res. 51 (45) (2012) 14903–14914, https://doi.org/10.1021/ie3018127.
[64] P. Brocos, Á. Piñeiro, R. Bravo, A. Amigo, Refractive indices, molar volumes and molar refractions of binary liquid mixtures: concepts and correlations, PCCP 5 (2003) 550–557, https://doi.org/10.1039/b208765k.
[65] H. Fröhlich, General theory of the static dielectric constant, Trans. Faraday Soc. 44 (0) (1948) 238–243, https://doi.org/10.1039/TF9484400238.
[66] C.G. Le Fèvre, R.J.W. Le Fèvre, K.W. Robertson, 107. The dipole moments of p-cymene; 2- and 3-halogeno-p-cymenes, carvacrol, and thymol; p-ethyltoluene; p-tert.-butyltoluene, 1 : 3-dimethyl-5-tert.- butylbenzene, tert.-butylbenzene and its p-nitro-derivative, J. Chem. Soc. (1935) 480–488. doi:10.1039/JR9350000480.
[67] No Title, (n.d.). http://www.stenutz.eu/chem/.
[68] R. Bouteloup, D. Mathieu, Predicting dielectric constants of pure liquids: fragment-based Kirkwood–Fröhlich model applicable over a wide range of polarity, PCCP 21 (21) (2019) 11043–11057, https://doi.org/10.1039/C9CP01704F.
[69] P. Li, P.-S. Ma, J.-G. Dai, W. Cao, Estimations of surface tensions at different temperatures by a corresponding-states group-contribution method, Fluid Phase Equilib. 118 (1) (1996) 13–26, https://doi.org/10.1016/0378-3812(95)02836-6.
[70] E.A. Guggenheim, The principle of corresponding states, J. Chem. Phys. 13 (7) (1945) 253–261, https://doi.org/10.1063/1.1724033.
[71] J.L. Shereshefsky, Surface tension of saturated vapors and the equation of eötvös, J. Phys. Chem. 35 (6) (1931) 1712–1720, https://doi.org/10.1021/j150324a014.
[72] H. Ghaedi, M. Ayoub, S. Sufian, A.M. Shariff, B. Lal, The study on temperature dependence of viscosity and surface tension of several Phosphonium-based deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 241 (2017) 500–510, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.024.
[73] N. Rai, E.J. Maginn, Vapor–liquid coexistence and critical behavior of ionic liquids via, (2011) 1439–1443.
[74] F.S. Mjalli, G. Vakili-Nezhaad, K. Shahbaz, I.M. AlNashef, Application of the Eötvos and Guggenheim empirical rules for predicting the density and surface tension of ionic liquids analogues, Thermochim. Acta 575 (2014) 40–44, https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.10.017.
[75] W.G. Linstrom, P.J.; Mallard, NIST Chemistry Webbok, NIST Standard Reference Database Number 69, Gaithersburg MD, 20899, 2020. doi:10.18434/T4D303.
[76] M.K. Trivedi, S. Patil, R.K. Mishra, S. Jana, Structural and physical properties of biofield treated thymol and menthol, J. Mol. Pharm. Org. Process Res. 03 (2015), https://doi.org/10.4172/2329-9053.1000127.
[77] I.M. Aroso, A. Paiva, R.L. Reis, A.R.C. Duarte, Natural deep eutectic solvents from choline chloride and betaine – physicochemical properties, J. Mol. Liq. 241 (2017) 654–661, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.051.
[78] A.H. Pelofsky, Surface tension-viscosity relation for liquids, J. Chem. Eng. Data 11 (3) (1966) 394–397, https://doi.org/10.1021/je60030a031.
[79] M. Pierantozzi, G. Di Nicola, Surface tension correlation of carboxylic acids from liquid viscosity data, Fluid Phase Equilib. 482 (2019) 118–125, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2018.11.015.
[80] M.J. Jackson, The assessment of bioavailability of micronutrients: introduction, Eur. J. Clin. Nutr. 51 Suppl 1 (1997) S1-2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023470.
[81] Y. Guo, R.S. Bruno, Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability, J. Nutrit. Biochem. 26 (3) (2015) 201–210, https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.008.
[82] K.N. Agwuh, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines, J. Antimicrob. Chemother. 58 (2006) 256–265. doi:10.1093/jac/dkl224.

[83] A. Novelli, E. Rosi, Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections, J. Chemother. 29 (sup1) (2017) 10–18, https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1380357.
[84] Pharmacopeia of the United States of America, 32nd revision, and the National Formulary, 27th edition, 2009.
[85] M.H. Abraham, W.E. Acree Jr., On the solubility of quercetin, J. Mol. Liq. 197 (2014) 157–159, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.05.006.
[86] D.R. Yalkowsky SH, The AQUASOL dATAbASE of Aqueous Solubility, Fifth ed, Tucson, AZ, 1992.
[87] R. Iqbal, Z. Mehmood, A. Baig, N. Khalid, Formulation and characterization of food grade O/W nanoemulsions encapsulating quercetin and curcumin: Insights on enhancing solubility characteristics, Food Bioprod. Process. 123 (2020) 304–311, https://doi.org/10.1016/j.fbp.2020.07.013.
[88] U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, Ł. Żukowski, Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs, Int. J. Pharm. 403 (1-2) (2011) 115–122, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.034.
[89] F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, Synthesis of amphiphilic Janus dendrimer and its application in improvement of hydrophobic drugs solubility in aqueous media, Eur. Polym. J. 134 (2020) 109804, https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109804.
[90] M.A.J. Mohammed-Ali, Stability study of tetracycline drug in acidic and alkaline solutions by colorimetric method, J. Chem. Pharm. Res. 4 (2012) 1319–1326.
[91] S. Emami, A. Shayanfar, Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications, Pharm. Dev. Technol. 25 (7) (2020) 779–796, https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1735414.
[92] J.A. Rothwell, A.J. Day, M.R.A. Morgan, Experimental determination of octanol−water partition coefficients of quercetin and related flavonoids, J. Agric. Food Chem. 53 (11) (2005) 4355–4360, https://doi.org/10.1021/jf0483669.
[93] L. Leive, S. Telesetsky, W.G. Coleman, D. Carr, Tetracyclines of various hydrophobicities as a probe for permeability of Escherichia coli outer membranes. Antimicrob. Agents Chemother. 25 (5) (1984) 539–544, https://doi.org/10.1128/AAC.25.5.539.
[94] S. Griffin, S.G. Wyllie, J. Markham, Determination of octanol–water partition coefficient for terpenoids using reversed-phase high-performance liquid chromatography, J. Chromatogr. A 864 (2) (1999) 221–228, https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)01009-2.
[95] G. Siti, A.I. Razmah, Partition coefficient, water solubility and aquatic toxicity of short-chain palm fatty acids, J. Oil Palm Res. 27 (2015) 75–81.
[96] EPA, Thymol; Exemption from the Requirement of a Tolerance, in: Fed. Regist. Vol. 4, 2009: pp. 12613–12617.

Journal of Molecular Liquids 352 (2022) 118754

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molliq

L-menthol-based eutectic solvents: Characterization and application in the removal of drugs from water

Fernando Bergua [a,c], Miguel Castro [b,d], José Muñoz-Embid [a,c], Carlos Lafuente [a,c], Manuela Artal [a,c,*]

[a] Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[b] Departamento de Ciencia y Tecnología de Materiales y Fluidos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[c] Instituto Agroalimentario de Aragón – IA2 (Universidad de Zaragoza – CITA), Zaragoza, Spain
[d] Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA) Universidad de Zaragoza – CSIC, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 November 2021
Revised 8 February 2022
Accepted 11 February 2022
Available online 15 February 2022

Keywords:
L-menthol
Carboxylic acid
Eutectic
Emerging contaminants
Thermophysical properties
Solubility and extraction

ABSTRACT

Increasing the sustainability of industrial processes implies the substitution of conventional solvents for others with less environmental impact. For its implementation, it is essential to know the value of the thermodynamic and transport properties. In addition, having theories and correlations to predict their behaviour under varied conditions is very interesting. In this work, we performed the thermophysical characterization of eutectic mixtures formed by L-menthol and medium chain fatty acids, deepening the study of the polymorphic behaviour of L-menthol. In addition, we studied their ability both to dissolve drugs that are poorly soluble in water and to extract them from contaminated water. From the results, we can deduce that these mixtures may be suitable solvents in liquid-liquid extractions, although multistage processes can be necessary.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

The implementation of solvent-free processes would be ideal to reduce their environmental impact but unrealistic since their presence is essential both for the dissolution, suspension or extraction of compounds and to facilitate the transfer of mass and heat. The Petrochemical Group European estimates that the organic solvents industry in Europe directly employs approximately 10,000 people and indirectly employs more than 10 million people, with a turnover of the producing enterprises of close to €5 billion [1]. For 2023, the global market for these compounds is expected to exceed €40 billion with a demanded volume higher than 24,500 kilotons. More than half of the consumption is attributed to the paint and coating and pharmaceutical industries [2]. Despite the above, the increase in environmental awareness has led to the approval of regulations such as the Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals (REACH) aimed at limiting the use of these compounds by replacement with other more benign compounds. Increasing sustainability in industries includes studying the problems derived from the use of conventional solvents. The solutions can go through the drastic modification of the processes or at least the increase of its efficiency or the recycling of the solvent to minimize its consumption. Another possibility is conventional solvent replacement by another, pure or mixture, with similar behaviour but lower toxicity, so the cost of implementation would be low. For this purpose, different companies and organizations have developed a selection of computer tools. In 2016, Byrne et al. [3] published a review analysing several guides proposed mostly by the pharmaceutical industry. These guides explained the differences and similarities between them and highlighted the lack of transparency in the methodology used to choose the alternative solvent. They concluded that knowledge regarding the physical properties and environmental impact of neoteric solvents should be expanded by stimulating the design of new mixtures. Other more recent tools are the program for assisting the replacement of industrial solvents (PARIS III) [4] developed by the Environmental Protection Agency and sustainable solvent selection and substitution software (SUSSOL) [5] based on artificial intelligence. All of these tools require a database of thermophysical properties, such as density, phase equilibrium, refractive index, surface tension, heat capacity, viscosity, Hansen's parameters, solubility in water or partition coefficients. These values can be both experimental data taken from the literature and calculated from thermodynamic models or equations of state that must be previously validated. In addition, the newer tools also include criteria related to environmental impact. The review published by Clark et al. [6] contains

* Corresponding author at: Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain.
E-mail address: martal@unizar.es (M. Artal).

https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118754
0167-7322/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

an exhaustive analysis of technical, economic and environmental issues of the most promising alternative solvents: renewable solvents, ionic liquids, liquid polymers, CO_2-based solvents, and deep eutectic solvents (DESs). Both the choice of one type or another neoteric solvent and the total or partial substitution of the conventional solvent will depend on many factors. DESs can be defined as mixtures in which the fusion properties of the components, the interactions between them, and the entropic effect in the mixing process cause a decrease in the melting temperature with respect to the melting temperature of the ideal system. For some systems, this decrease $(\Delta T_m = T_{m,\mathrm{exp}} - T_{m,\mathrm{id}})$ is very pronounced. Five categories have been proposed depending on the nature of the compounds in the mixture [7]. Three of these categories (types I, II, and IV) contain metal salts and therefore are less attractive from an environmental point of view. Conversely, type III CsMPs are composed of organic salts and metabolites, so they are often called natural eutectics (NADESs) [8]. Finally, type V DESs are ionic and nonionic eutectic mixtures with high hydrophobic character. The interactions between their components are weaker than in the previous types, so ΔT_m can be very small. Thus, we prefer the term eutectic solvents (ESs) to refer to them. For every DES, types III and V are easy and do not require waste generation procedures, but most DESs have high biodegradability and low toxicity, so they can be classified as green solvents. Literature reviews about the great possibilities of hydrophilic and hydrophobic NADESs for biotechnological applications have been published [9,10]. In pharmacology, low solubility implies increasing the dose that must be administered to reach the desired plasma level, which can cause problems related to an increase in the side effects of the drug, especially if a combination of several active principles is necessary. NADESs are being researched as drug vehicles of poorly soluble active principles in aqueous media, including so-called multidrug eutectics, since these substances can become much more soluble in these eutectics [11–15]. The final formulation in the liquid phase will be especially suitable for parenteral administration and in patients with swallowing problems. Other applications, more specific to hydrophobic ESs, are gas solubilization, formation of membranes, hydrogels and ferrofluids, and removal of contaminants from aqueous media [15–20]. The latter application is growing in importance in light of the estimated figures for water demand in the future. According to the United Nations World Water Development Report (2018) [21], water use has increased sixfold in the last 100 years and is expected to reach 6,000 km^3/year by 2050. In addition, a quality problem should be added. An estimated 80% of all wastewater is released to the environment without prior treatment. In some countries, up to 200 different drugs have been detected in the effluents [22,23], and their effect on health should not be underestimated even if the concentration is low. These compounds have a wide variety of physicochemical properties, current treatments have shown partial effectiveness [24], and other procedures should be evaluated. Liquid-liquid extraction with hydrophobic ESs is a suitable technique. In the literature, we have found studies about the removal of phenolic compounds, boron, and drugs from water using this procedure [15,25–28]. Specifically, the systems studied in this work, L-menthol + octanoic acid ([Men:Oct]) or L-menthol + decanoic acid ([Men:Dec]) have shown promising results as extraction media of organic compounds and metals from wastewater [29–35]. Rodriguez-Llorente al. [36] have shown that several pure terpenes can be good solvents in extraction processes. This possibility has been not evaluated here due to the melting point of L-menthol is above the room temperature. For temperatures near 318 K, literature reports thermal degradation both quercetin and tetracycline, especially if the temperature is maintained several hours [37,38].

To optimize these processes in the industry, it is necessary to know the temperature range for which the solvents are liquids as well as the values of different thermodynamic and transport properties and the effect of the temperature on the solvents. Nevertheless, studies including their characterization are scarce. Several authors have determined different thermophysical properties [25,34,47–49,39–46], but some papers did not provide numerical values. Theoretical studies about their structure and stability have also been published [50,51].

The first aim of this work was to characterize eutectic mixtures composed of L-menthol and two carboxylic (octanoic and decanoic) acids to be proposed as alternative solvents in different fields. L-menthol was chosen because is the main form of menthol in nature. Furthermore, the racemic mixture showed additional anomalies in a preliminary thermal characterization. To tackle the goal, we studied the solid-liquid equilibria of both systems, including the effect of the polymorphic behaviour of L-menthol. In addition, we determined several thermophysical properties, such as density, speed of sound, isobaric molar heat capacity, refraction index, static permittivity, surface tension, and viscosity. From these values, we calculated derived properties and validated several correlations and thermodynamic models. The second purpose was to explore the ability of these liquids to dissolve poorly soluble compounds in an aqueous medium. For that purpose, we measured the solubility of quercetin, nitrofurantoin and tetracycline in the [Men]ESs previously characterized and evaluated their efficacy in extracting these drugs from contaminated water.

2. Material and methods

2.1. Chemicals

Compounds used to prepare the eutectic solvents (ESs) were L-menthol (Men), octanoic acid (Oct), and decanoic acid (Dec), and the active principles used in the solubilization and extraction study were quercetin (Q), nitrofurantoin (NF) and tetracycline (TC). They were supplied by Sigma–Aldrich (Germany) and used as received. The characteristics and structure of these compounds are reported in Table 1 and Fig. 1. The studied systems were prepared by mixing Men and Oct or Dec at moderate temperature (323 K) with stirring until a homogeneous liquid was formed. The components were weighed with a PB210S Sartorius balance ($u(m) = 1{\cdot}10^{-4}$g) in molar ratios of 1:2, 1:1, and 2:1. The characteristics of the L-menthol-based ESs ([Men]ESs), including the acronym, the composition, the calculated molar mass (M) and the measured melting temperature (T_m), are listed in Table 2. The pH of the mixtures ranged from 4.0 to 4.5.

2.2. Calorimetric characterization

The solid-liquid equilibria (SLE) were determined with a differential scanning calorimeter (TA Instruments DSC Q2000) with an RCS cooling system. Temperature and heat flow calibrations were performed using the melting transition of indium as a standard sample. The differences with the expected values showed that the uncertainties in T_m and $\Delta_m H$ were 0.5 K and 1%, respectively. For each mixture, a sample (5–15 mg) was weighed and introduced into an aluminium pan in the liquid state. If the sample was solid at room temperature, a preheating step in the DSC up to a temperature higher than the liquidus was performed to ensure crystallization within the device. The samples were initially cooled to 203–213 K at 3 K/min and later heated at the same scanning rate up to 10 K above the phase change. The reported temperatures correspond to the maximum peak temperature because several thermal anomalies made it difficult to determine the onset temperature.

Table 1
Relevant properties of compounds used in this work. Molar mass (M), melting temperature (T_m), melting enthalpy ($\Delta_m H$), dipole moment (μ), and polarizability (α).

Chemical (Acronym)	Purity[a]	M/g·mol^{-1}	T_m/K	$\Delta_m H$/kJ·mol^{-1}	μ/D	α/Å^3
L-menthol (Men)	>0.99	156.27	315.2 ± 0.5[b] 316.4 ± 0.9[52]	13.1 ± 0.1[b] 12.9 ± 1.3[52]	1.57[53]	
Octanoic acid (Oct)	>0.99	144.21	288.4 ± 0.5 [15]	20.2 ± 0.2 [15]	1.15[53]	
Decanoic acid (Dec)	>0.98	172.26	304.4 ± 0.5 [15]	27.7 ± 0.3 [15]	–	
Quercetin (Q)	>0.95	302.24	589.6[54]	–	2.8522[55]	34.67[55]
Nitrofurantoin (NF)	>0.98	238.16	536[54]	–	4.91[56]	19.85[56]
Tetracycline (TC)	>0.95	444.43	445.6[54]	–	6.11[56]	40.92[56]

[a] As stated by the supplier by Sigma–Aldrich (mass fraction).
[b] This work.

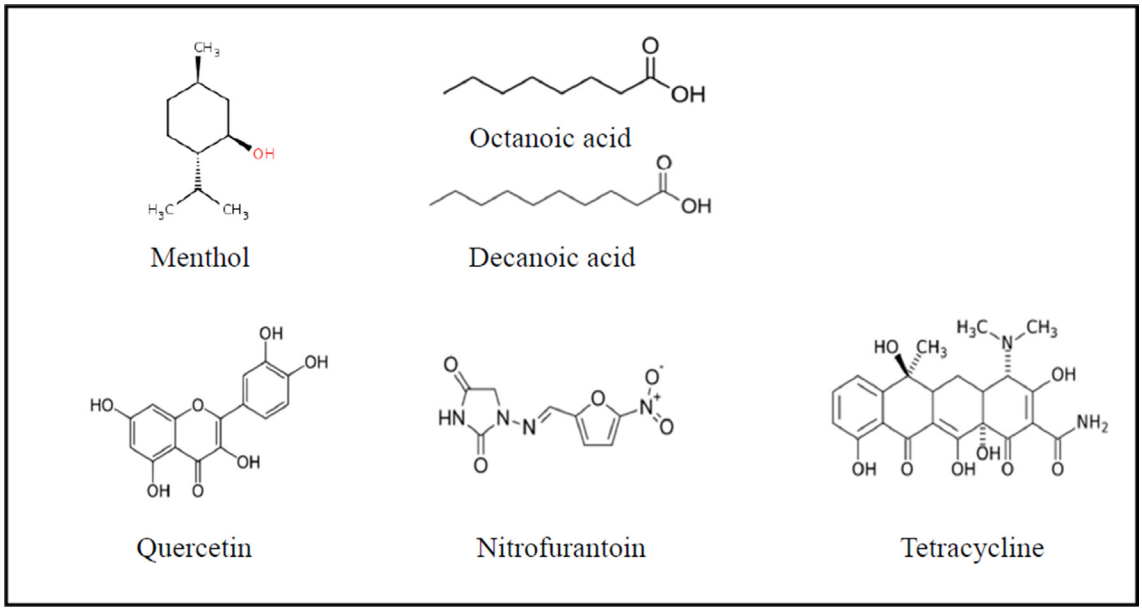


Fig. 1. Structure of the compounds used in this study.

Table 2
Characteristics of L-menthol-based eutectic mixtures studied in this work.

Acronym	Component 1	Component 2	Molarratio	M[a]/g·mol^{-1}	T_m/K	p_v[c]/Pa
[Men:Oct] (1:2)	L-menthol	Octanoic acid	1:2	148.23	276.1[b]	3.33
[Men:Oct] (1:1)	L-menthol	Octanoic acid	1:1	150.24	262.8[b]/268.65[49]	5.07
[Men:Oct] (2:1)	L-menthol	Octanoic acid	2:1	152.25	282.0[b]	6.90
[Men:Dec] (1:2)	L-menthol	Decanoic acid	1:2	166.93	284.8[b]	3.31
[Men:Dec] (1:1)	L-menthol	Decanoic acid	1:1	164.26	287.5[b]/286.20[49]	5.08
[Men:Dec] (2:1)	L-menthol	Decanoic acid	2:1	161.60	292.8[b]	6.89

[a] $M = \sum_i M_i x_i$.
[b] This work; $u(T_m) = 0.5$ K.
[c] PC-SAFT Predicted values, $T = 298.15$ K.

Additionally, sapphire was used as the recommended standard material to obtain the isobaric molar heat capacity values. Two sapphire experiments were carried out before and after each daily measurement session to discard any temporal evolution of the heat capacity calibration factor. The uncertainty in $C_{p,m}$, calculated by comparison with the accepted values in the 263–343 K temperature range, was lower than 1%.

2.3. Thermophysical characterization

Properties such as density (ρ), speed of sound (u), refraction index (n_D), static permittivity (ε), surface tension (γ), and kinematic viscosity (ν) were measured with several thermostatically controlled devices, summarized in Table S1 (Supplementary Material), and no full description was made because these techniques are commonly reported in the bibliography. The equipment was tested [13,57] by comparing the values of the experimental properties of benzene (>99.5% purity) with the properties from the literature. For each apparatus, Table S1 summarizes the standard uncertainty in the temperature ($u(T)$), the calculated combined expanded uncertainties for each property ($U_c(Y)$), and the mean relative deviations ($MRD(Y)$) obtained from the check.

2.4. Solubility and extraction experiments

The shake-flask method was used to measure the solubility (W) of the Q, NF, and TC in [Men]ESs. The solute was added to each eutectic solvent until supersaturation, and the flask was placed at

a constant temperature of 298.15 K, in an ultrasound bath to ensure correct mixing. After resting, centrifugation and filtration (PES syringe filter, 0.22 μm), three samples were taken for analysis by UV–VIS spectroscopy with a double-beam spectrum VWR 6300 PC ($u(\lambda)$ = ±0.2 nm). The calibration curves with the detection and quantification limits are listed in Table S2. The experiment was repeated three times, so the solubility value for each drug was the average of nine analyses. To carry out the extraction study, aqueous solutions of Q, NF, or TC were prepared. The concentrations measured by UV–VIS were C_i(Q) = 0.5 μM, C_i(NF)= 30 μM, and C_i(TC) = 70 μM. Similar volumes of each solution and [Men] ESs were mixed, and the aqueous phase was collected, treated, and analysed as described above. The composition measured (C_f) allowed us to calculate the extraction efficiency as $EE = 100(C_i - C_f/C_i)$.

3. Results and discussion

3.1. Solid-liquid equilibria

In this section, a detailed thermal study of L-menthol + octanoic acid ([Men:Oct]) and L-menthol + decanoic acid ([Men:Dec]) is reported. For each component, the temperature and enthalpy of fusion from our measurements and the selected data from the literature [58–61] are listed in Table 1. The values matched considering the experimental uncertainties. L-Menthol is known to present complicated polymorphic behaviour with several possible crystalline phases [58–60]. To date, up to four different phases ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) have been found [59]. The first phase is the stable phase, and the reported data in Table 1 refer to it; the other three phases are metastable phases. Using conventional DSC, concomitant polymorphisms were detected [59,62]. That is, simultaneous crystallization of the four phases occurred with an instant conversion of the metastable phases to a more stable phase. From the literature [59–61,63], it can be deduced that the time-thermal history experienced by the sample will govern the presence and possible detection of the different phases. To check how this fact can affect our measurements, we performed a thermal study of pure L-menthol at different cooling rates: 3, 10, 15, 20 and 30 K/min. In all cases, a subsequent heating process at 3 K/min was applied. The thermograms are displayed in the Supplementary Material (Fig. S1). At the lowest rate (3 K/min), only a single melting peak was detected at T_m = 314.90 K and $\Delta_m H$ = 12.90 kJ/mol, in agreement with the reported data of the α phase (Table S3). When the cooling rate increased, the heating thermogram revealed two peaks. The lowest peak, at T_m = 309.44 K and $\Delta_m H$ = 12.26 kJ/mol, agreed with the values of the metastable β-phase (Table S3). We estimated the percentage of each phase in all samples from the mean enthalpy content and our experimental values (Table S4). No indication of the two other metastable phases was obtained. Therefore, a scanning rate of 3 K/min could be the best election to assure the presence of only the stable phase of pure L-menthol. Nevertheless, we must consider that its crystallization behaviour could be different in the mixtures [58]. To apply these solvents in the industry, it is essential to determine their liquid-solid phase diagrams (SLEs) since they show the compositions for which the system is liquid.

Additionally, the comparison of the real melting temperature with the ideal melting temperature provides information about the interactions between the components. All the heating thermograms (Fig. 2) showed multiple endothermic peaks related to the presence of eutectic and liquidus fractions. The liquidus peak presented a pretail, typical of these systems, [64] covering a temperature interval dependent on the composition. In mixtures near the eutectic composition, four and three thermal anomalies were observed for [Men:Oct] and [Men:Dec], respectively. This phenomenology contrasts with the SLE data already published where only one or two eutectic phases were reported [49,58], possibly due to our experimental procedure, as we use lower cooling and heating rates. The number of eutectic peaks increased with the acid mole fraction, although some of them were only small shoulders. Similar mixtures based on menthol and fatty acids with a higher aliphatic chain, such as stearic acid, myristic acid and lauric acid, showed comparable behaviour [65]. The existence of more than one eutectic peak was related to the complex polymorphism of L-menthol. Therefore, the addition of the acid component seems to favour the appearance of metastable phases and the formation of the corresponding eutectic mixture. Furthermore, a careful examination of Fig. 2 revealed small exothermic peaks close to the eutectic temperature for both systems in the Men-rich region. None of these events was found at acid-rich compositions. Moreover, these events occurred at approximately 268 K, at which the highest β-α transformation rate of pure L-menthol has been reported [59,60]. Therefore, the events could be due to the recrystallization of the L-menthol present in the metastable eutectic fraction. We can conclude that the peak with the highest temperature corresponds to the eutectic involving the stable phase (α) and the other peaks correspond to the metastable phases.

Table S5 lists the experimental melting temperatures for our systems. The values were correlated with the nonrandom two-liquid (NRTL) model [66] (Supplementary Material), and the coefficients are reported in Table 3. Fig. 3 displays the experimental and correlated values and those published by Martins et al. [49] that were in a good agreement with ours. The eutectic compositions can be obtained with Tamman diagrams using the melting enthalpies of the mixtures. Due to the complexity of our thermograms, calculations with deconvolutions were required. The procedure and equations are shown in the Supplementary Material, and the parameters are listed in Table S6. An example of the deconvolution for each system is shown in Fig. 4. The representations include the peak corresponding to the melting of the liquidus fraction extracted from the deconvolution and the total fitting curve as the sum of the three peaks. These latter nicely follow the experimental data. With the above, the estimated eutectic points were x^E_{Men} = 0.533, T^E_{m} = 263.8 K for the [Men:Oct], and x^E_{Men} = 0.615, T^E_{m}=289.9 K for the [Men:Dec].

The classical thermodynamic allows us to calculate the solubility of the solid in the liquid phase for systems totally miscible in the liquid phase and immiscible in the solid phase as follows:[67]

$$\ln\left(x_i\gamma_i^l\right) = \frac{\Delta_m H_{m,i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T_m}\right) + \frac{\Delta_m C_{p,i}}{R}\left(\frac{T_{m,i}}{T_m} - \ln\frac{T_{m,i}}{T_m} - 1\right) \quad (1)$$

where γ_i^l, $T_{m,i}$, $\Delta_m H_i$, and $\Delta_m C_{p,i}$ are the following properties of component i: the activity coefficient in the liquid phase at composition x_i, the melting temperature (K), the melting enthalpy (J·mol^{-1}), and the variation in the heat capacity in the liquid and solid phases. Moreover, T_m is the melting temperature (K) of the mixture. The second term in Eq. (1) is negligible since its value is usually much less than the value for the first. If ideal behaviour is assumed, the phase equilibrium is easily obtained since γ_i^l = 1. Both studied systems showed a slight negative deviation from ideality that was more pronounced for the Men-rich compositions (Fig. 3). For non-ideal calculations, several thermodynamic models can be used to obtain the activity coefficients and subsequently the liquidus lines. We have chosen the PC-SAFT equation of state (EoS) [68,69] to predict the fugacity coefficients of component i in the mixture (φ_i) and in the pure state (φ_i^0) since $\gamma_i^l = \varphi_i/\varphi_i^0$. This model is widely validated in the literature and is summarized in the Supplementary Material. Table S7 lists the parameters for the pure compounds. The model provided a good representation of the phase equilibria

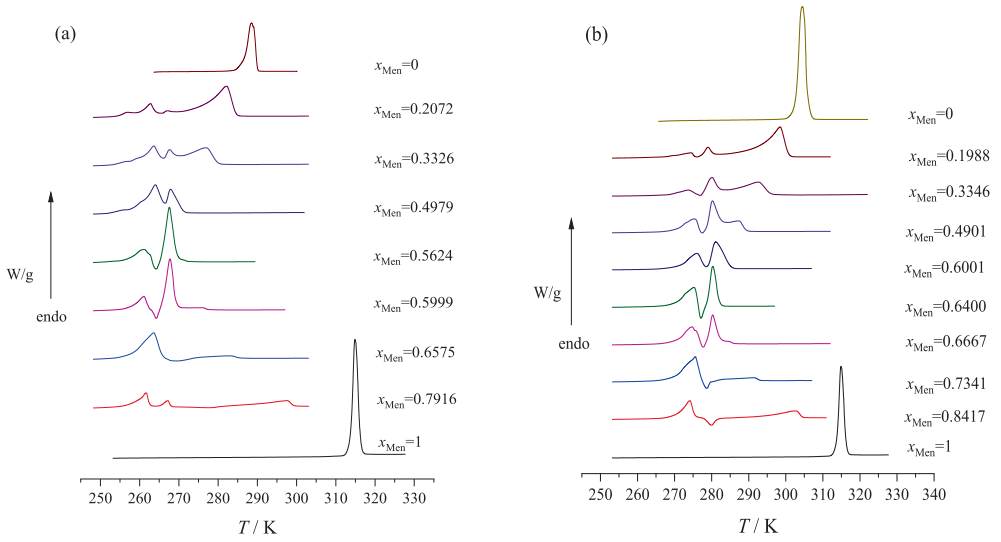


Fig. 2. Thermograms of L-menthol-based ESs: (a) [Men:Oct]; (b) [Men:Dec].

Table 3
NRTL correlation parameters and deviations in the melting temperature of the [Men]ES systems.

System	A_{12} /J·mol^{-1}	A_{21} /J·mol^{-1}	$AAD(T_m)$[a]/K	$MRD(T_m)$[b]/%
[Men:Oct]	2720.53	−3486.89	0.9	0.33
[Men:Dec]	2407.11	−2905.92	1.3	0.45

[a] $AAD(Y) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|Y_{i,calc} - Y_{i,exp}\right|$.
[b] $MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,calc}-Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}}\right|$.

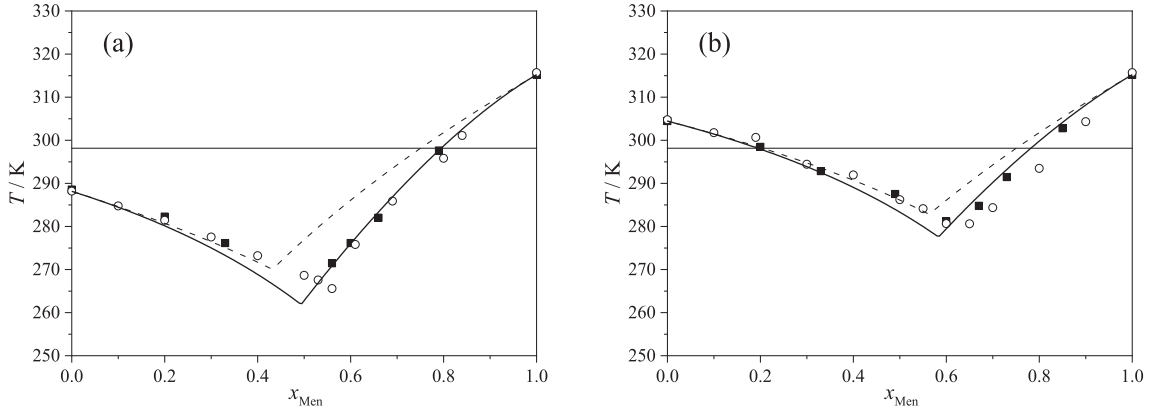


Fig. 3. Solid-liquid equilibria of L-menthol-based ESs: (a) [Men:Oct]; (b) [Men:Dec]. (■), this work; (○), Ref. [49]; (----), Ideal; (____), NRTL.

(Tables S5, S8) with mean relative deviations, $RMD(T_m)$, between experimental and predicted values from 0.07 to 2.5%.

3.2. Thermophysical study

The use of new solvents in the industry requires prior knowledge of their thermodynamic and transport properties as well as the effect of temperature on them. In this section, the values of seven properties of [Men]ESs as a function of the temperature (T) and at $p = 0.1$ MPa are presented and discussed. The studied mixtures were L-menthol + octanoic ([Men:Oct]) and decanoic acid ([Men:Dec]) in molar ratios of 1:2, 1:1 and 2:1. The lower working temperature varied for each ES depending on their melting point, and the upper working temperature was always 338.15 K. The measured properties were the density (ρ), speed of sound (u), isobaric molar heat capacity ($C_{p,m}$), refraction index (n_D), static permittivity (ε), surface tension (γ), and kinematic viscosity (ν). Tables S9 and S10 list their values at each temperature and composition, and Table 4 summarizes those values for $T = 298.15$ K to ease the following of the text.

However, since the operational conditions do not always match the conditions used in the characterization, having correlations and models that allow predicting the values is highly advisable. The relationship between most of the thermodynamic properties and the temperature is linear, and that for the transport properties

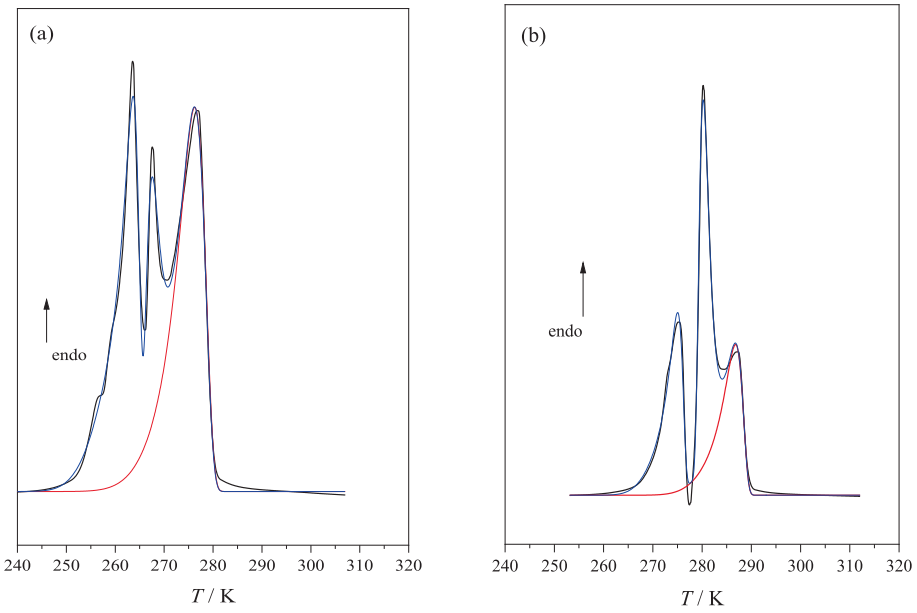


Fig. 4. Deconvolutions for (a) [Men:Oct], x_{Men} = 0.3330; (b) [Men:Dec], x_{Men} = 0.4910 (▬), experimental curve; (▬), experimental fitting; (▬), liquidus fitting.

Table 4
Summary of the experimental and calculated thermophysical properties at T = 298.15 K and p = 0.1 MPa of the studied [Men]ESs mixtures.

	[Men:Oct]			[Men:Dec]		
Property	(1:2)	(1:1)	(2:1)	(1:2)	(1:1)	(2:1)
ρ/kg·m^{-3}	902.88	901.09	899.35	896.15	896.06	895.94
u/m·s^{-1}	1325.57	1334.85	1343.79	1348.46	1352.34	1355.66
$C_{p,m}$/J·mol^{-1}·K^{-1}	299	313	298	351	343	349
n_D	1.43849	1.44396	1.44946	1.44227	1.44651	1.45079
ε	3.286	3.885	4.201	3.068	3.451	3.845
γ/mN·m^{-1}	28.32	28.29	28.30	29.07	28.79	28.47
η/mPa·s	8.809	12.046	17.598	12.757	15.814	21.116
α_p/kK^{-1}	0.850	0.839	0.833	0.834	0.826	0.823
κ_s/TPa^{-1}	630.33	622.83	615.76	613.68	610.23	607.32
L_f/Å	0.496	0.493	0.490	0.490	0.488	0.487
R_m/cm^3·mol^{-1}	43.139	44.285	45.447	49.313	48.932	48.546
f_m/cm^3·mol^{-1}	121.04	122.45	123.84	136.96	134.38	131.82
$g\mu^2$/D^2	1.55	2.23	2.58	1.45	1.89	2.32
ΔS_S/mN·m^{-1}·K^{-1}	0.077	0.074	0.077	0.077	0.076	0.074
ΔH_S/mN·m^{-1}	51.23	50.33	51.28	52.03	51.48	50.50
$E_{a,\eta}$/kJ·mol^{-1}	28.2	32.9	40.4	30.7	34.4	41.2

Standard uncertainties are: $u(T)$ = 0.005 K for density and speed of sound and 0.01 K for the rest of properties; $u(p)$ = 0.5 kPa. The combined expanded uncertainties (0.95 level of confidence, k = 2) are$U_c(\rho)$ = 0.05 kg·m^{-3}; $U_c(u)$ = 0.5 m·s^{-1}; $U_c(C_{p,m})$ = 1%; $U_c(n_D)$ = 2·10^{-5}; $U_c(\varepsilon)$ = 1%; $U_c(\gamma)$ = 1%; $U_c(\eta)$ = 1%; $U_c(\alpha_p)$ = 0.04 kK^{-1}; $U_c(\kappa_s)$ = 0.24 TPa^{-1}; $U_c(L_f)$ = 0.005 Å; $U_c(R_m)$ = 0.004 cm^3·mol^{-1}; $U_c(f_m)$ = 0.03 cm^3·mol^{-1}; $U_c(\Delta S_S)$ = 0.001 mN·m^{-1}·K^{-1}; $U_c(\Delta H_S)$ = 0.06 mN·m^{-1}; $U_c(E_{a,\eta})$ = 0.10 kJ·mol^{-1}.

is exponential. We correlated the $\rho, u, C_{p,m}, n_D$, and γ experimental data with a linear equation, the ε for some mixtures with a second-degree polynomial, and the dynamic viscosity ($\eta = \rho\nu$) with a VFT expression. Table 5 lists the equations and the fit parameters.

The density of the studied [Men]ESs ranged from 866 to 916 (±0.05) kg.m^{-3}. These values were 8.5% lower than those of water, so these solvents can be used in processes of phase separation [47]. The mixtures containing Oct were slightly denser than those with Dec due to the larger size of the latter. In both systems, ρ decreased with increasing L-menthol molar ratio (x_{Men}), but for [Men:Dec], this change was indiscernible. In fact, considering the experimental uncertainty in the density measurement, these mixtures can hardly be considered distinguishable. As expected, the thermal motion decreased the density, as shown in Fig. 5a. We quantified the effect of the temperature on the density by calculating the isobaric thermal expansibility ($\alpha_p = -(\partial \ln \rho/\partial T)_p$). The values obtained (Fig. 6a) decreased with increasing hydrocarbon chains as well as x_{Men}. However, increasing the temperature increased the expansion capacity of the fluids.

In the literature, we found some papers containing ρ data of these mixtures at similar temperatures. Nunes et al. [45] published densities for the [Men:Oct] system at the three compositions. Adeyemi et al. [40] studied both systems at the (1:2) molar ratio. Sas et al. [25] and Gonzalez et al. [39] reported data for both equimolar mixtures. Van Osch et al. [47] measured densities of [Men:Dec] systems at 298.15 K and at the compositions (1:1) and (2:1). Our values were in agreement with all of them, and the average mean relative deviations were $\overline{MRD}(\rho)$ = 0.45, 1.12, 0.07, 0.03, and 0.40%. A graphical comparison is shown in Fig. S2a.

The speed of sound values of Men[ESs] ranged from 1184 to 1405 m·s^{-1} (Fig. S3a). From the ρ and u data, we estimated the

Table 5
Fit parameters (A_Y, B_Y, C_Y) and the regression coefficients, R^2, for the thermophysical properties of the studied [Men]ESs.

Property	[Men]ESs	A_Y	B_Y	C_Y	R^2
ρ[a]/kg·m^{-3}	[Men:Oct] (1:2)	1131.60	−0.7671		0.99999
	[Men:Oct] (1:1)	1126.51	−0.7562		0.99997
	[Men:Oct] (2:1)	1122.62	−0.7489		0.99996
	[Men:Dec] (1:2)	1118.93	−0.7472		1.0000
	[Men:Dec] (1:1)	1116.80	−0.7403		1.0000
	[Men:Dec] (2:1)	1115.73	−0.7372		0.99997
u[a]/m·s^{-1}	[Men:Oct] (1:2)	2374.45	−3.5180		0.99977
	[Men:Oct] (1:1)	2378.74	−3.5009		0.99998
	[Men:Oct] (2:1)	2384.34	−3.4905		0.99992
	[Men:Dec] (1:2)	2353.39	−3.3729		0.99972
	[Men:Dec] (1:1)	2356.83	−3.3698		0.99979
	[Men:Dec] (2:1)	2356.26	−3.3561		0.99978
$C_{p,m}$[a]/J·mol^{-1}·K^{-1}	[Men:Oct] (1:2)	105.125	0.64955		0.99984
	[Men:Oct] (1:1)	38.266	0.92277		0.99993
	[Men:Oct] (2:1)	38.189	0.87282		0.99992
	[Men:Dec] (1:2)	200.975	0.50287		0.99952
	[Men:Dec] (1:1)	125.358	0.73071		0.99981
	[Men:Dec] (2:1)	77.556	0.91012		0.99991
n_D[a]	[Men:Oct] (1:2)	1.55818	$-4.01\cdot10^{-4}$		0.99999
	[Men:Oct] (1:1)	1.56385	$-4.02\cdot10^{-4}$		0.99998
	[Men:Oct] (2:1)	1.56958	$-4.03\cdot10^{-4}$		0.99996
	[Men:Dec] (1:2)	1.56029	$-3.96\cdot10^{-4}$		1.0000
	[Men:Dec] (1:1)	1.56436	$-3.95\cdot10^{-4}$		0.99999
	[Men:Dec] (2:1)	1.57030	$-4.01\cdot10^{-4}$		0.99997
ε[b]	[Men:Oct] (1:2)	4.184	−0.0030		0.9849
	[Men:Oct] (1:1)	11.59	−0.042	$5.42\cdot10^{-5}$	1.000
	[Men:Oct] (2:1)	20.70	−0.096	$1.36\cdot10^{-4}$	1.000
	[Men:Dec] (1:2)	3.735	−0.0023		0.9806
	[Men:Dec] (1:1)	4.860	−0.0047		0.9966
	[Men:Dec] (2:1)	15.56	−0.0664	$9.08\cdot10^{-5}$	1.000
γ[a]/mN·m^{-1}	[Men:Oct] (1:2)	51.12	−0.077		0.99971
	[Men:Oct] (1:1)	50.34	−0.074		0.99979
	[Men:Oct] (2:1)	51.21	−0.077		0.99986
	[Men:Dec] (1:2)	52.04	−0.077		0.99976
	[Men:Dec] (1:1)	51.67	−0.076		0.99960
	[Men:Dec] (2:1)	50.56	−0.074		0.99931
η[c]/mPa·s	[Men:Oct] (1:2)	0.01339	1106.02	127.79	0.99995
	[Men:Oct] (1:1)	0.03008	804.02	163.77	0.99998
	[Men:Oct] (2:1)	0.02793	760.19	180.25	1.0000
	[Men:Dec] (1:2)	0.03728	847.74	155.37	1.0000
	[Men:Dec] (1:1)	0.03090	836.20	164.11	1.0000
	[Men:Dec] (2:1)	0.02479	817.05	177.05	0.99999

[a] $Y = A_Y + B_Y T$.
[b] $Y = A_Y + B_Y T + C_Y T^2$.
[c] $Y = A_Y \exp[B_Y/(T - C_Y)]$;$A_\eta$/mPa·s = η_∞.

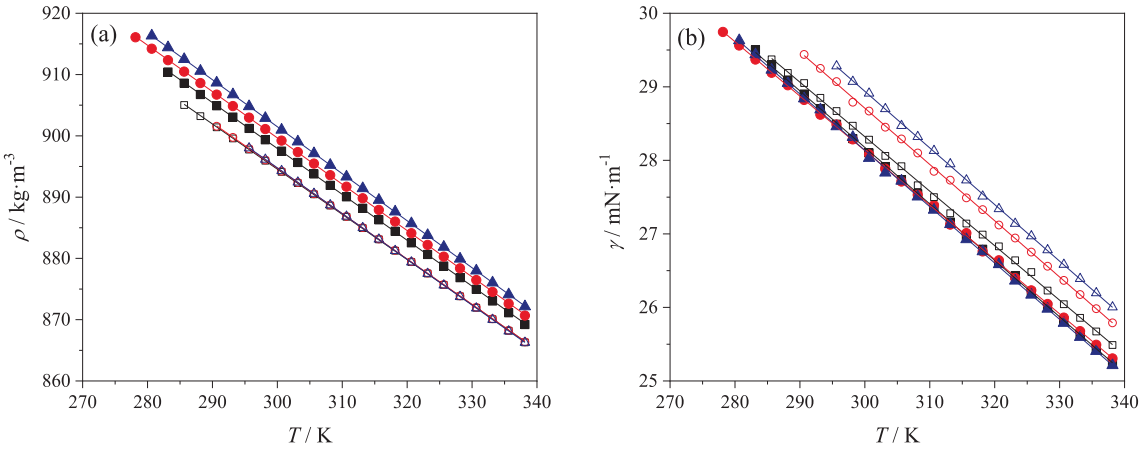


Fig. 5. Experimental thermodynamic properties of [Men]ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. (a), Density, ρ; (b), surface tension, γ. Full symbols, [Men:Oct]; open symbols, [Men:Dec]. Lines, correlated data.

packing of the fluids by calculating the intermolecular free length (L_f) related to the isentropic compressibility ($\kappa_S = 1/\rho u^2$) as follows: $L_f = K\sqrt{\kappa_S}$, where K is Jacobson's constant [70]. The calculated κ_S and L_f values decreased with increasing x_{Men} and chain length and increased with thermal motion (Table 4, Fig. 6b). Sas et al. [25] have reported u data of the equimolar mixtures of both

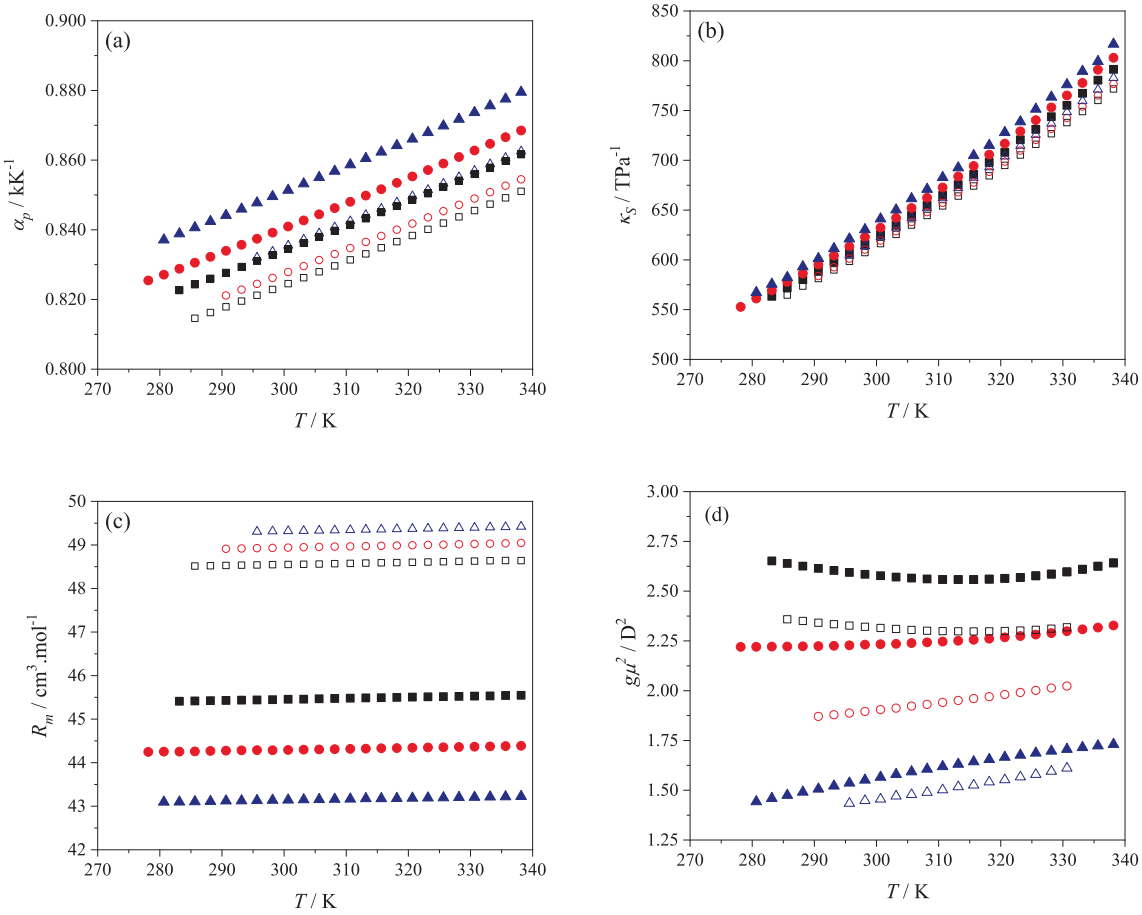


Fig. 6. Calculated thermodynamic properties of [Men]ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. (a) Isobaric thermal expansibility, α_p; (b) isentropic compressibility, κ_s; (c) molar refraction, R_m; (d), orientational dipolar parameter, $g\mu^2$. Full symbols, [Men:Oct]; open symbols, [Men:Dec].

systems. Fig. S1b shows the graphical comparison, and the average deviation was $\overline{MRD}(u) = 0.25\%$.

The isobaric molar heat capacity of the [Men]ESs ranged from 285 to 386 J·mol^{-1}·K^{-1}. The values for the [Men:Dec] mixtures were higher than for [Men:Oct] with an average difference of 44 J·mol^{-1}·K^{-1} at 298.15 K. This property is a function of temperature and molar mass. For both systems, $C_{p,m}$ increased linearly with T, but the slope in the mixture less rich in L-menthol was less than for the others (Fig. S3b). Furthermore, the trend of $C_{p,m}$ with the composition was different because the trend of the molar mass with x_{Men} is opposite for both systems. Taherzadeh et al. [71] proposed a simple method to estimate the $C_{p,m}$ of the DESs at each temperature from the molar mass and the critical pressure of the mixtures. The equations are summarized in the Supplementary Material. With this procedure, we calculated $C_{p,m}$ for the mixtures studied here, and we compared the experimental and estimated results. The average deviations were $\overline{MRD}(C_{p,m}) = 3.8$ and 10% for [Men:Oct] and [Men:Dec], respectively. These values allow us to validate the correlation for this type of system, considering that the average deviation obtained by the authors was 4.7%.

In the same way as for the SLE, we also obtained the values of the three previous properties with PC-SAFT EoS in its predictive version and compared them with the values determined experimentally. For each mixture, the mean relative deviations are listed in Table S8. The model slightly overpredicted the density of both systems, and the deviations increased with the acid molar ratio (Fig. S4a). The average values were $\overline{MRD}(\rho) = 0.81\%$ for the system with Oct and $\overline{MRD}(\rho) = 0.77\%$ for the system with Dec. As usual, the deviations obtained for the speed of sound and for the isobaric molar heat capacity were greater since both properties were calculated as second-order derivatives [15]. For u, no clear trends with the temperature and composition were observed (Fig. S4b). For $C_{p,m}$, the deviations increased with the acid molar ratio (Fig. S4c). The average values were $\overline{MRD}(u) = 5.1\%$ and $\overline{MRD}(C_{p,m}) = 23\%$ for [Men:Oct] and $\overline{MRD}(u) = 9.3\%$ and $\overline{MRD}(C_{p,m}) = 5.6\%$ for [Men:Dec]. The validation of this EoS allows us its use to predict the volatility of the studied mixtures. The vapor pressure data at 298.15 K are listed in Table 2 and were less of 10 Pa, value that characterizes to the volatile organic compounds.

The value of the speed of light transmission through the materials is a function of their packing degree. Thus, the refractive index must be in agreement with the above observed trends of the compressibility. The less compact the fluid is, the lower the n_D data. Indeed, n_D was higher for the system with Dec and increased as x_{Men} and T decreased (Table 4, Fig. S3c). Our data matched the data from the literature [25] (Fig. S2c), and the $\overline{MRD}(n_D)$ was less than 0.01%. The molar refraction (R_m) is a measure of the hard core volume of a mole of molecules [72] and is calculated from ρ and n_D, with the Lorentz-Lorentz relationship:

$$R_m = \frac{M(n_D^2 - 1)}{\rho(n_D^2 + 2)}, \tag{2}$$

where M is the molar mass of the mixture (Table 2). For the [Men:Oct] system, the R_m values were 10% lower than the values for [Men:Dec], and contrary to the latter, they increased with the L-menthol molar ratio (Table 4). All data hardly changed with the

temperature (Fig. 6c). We estimated the percentage free volume by subtracting the molar volume from the molar refraction. The average value was 73.6%.

The permittivity is related to the structure of the polar fluids. According to the Kirkwood-Fröhlich model [73], the deviation from the randomness of the neighbouring dipoles can be estimated from the experimental data of macroscopic properties as ρ, n_D, and ε. Therefore, the Kirkwood parameter (g) was defined as:

$$g\mu^2 = \frac{9k_BT\varepsilon_0 M}{N_A\rho}\frac{(\varepsilon - n_D^2)(2\varepsilon + n_D^2)}{\varepsilon(n_D^2+2)^2}, \quad (3)$$

where ε_0, k_B and N_A are the vacuum static permittivity, the Boltzmann constant, and the Avogadro number, respectively. The dipole moment of the solution (μ) can be calculated from the values of the pure compounds (μ_i) as $\mu^2 = x_1\mu_1^2 + x_2\mu_2^2$. The g values greater than unity indicate that the fluid has adjacent dipoles preferably oriented in parallel. Conversely, the liquid with antiparallel orientation has the factor g < 1. Using the μ_{Men} and μ_{Oct} literature data (Table 1), the g values calculated for the [Men:Oct] system ranged from 0.81 to 1.26. A dipole parallel disposal was found for the least concentrated mixture, and the antiparallel dipoles increased with x_{Men}. This discussion is not available for the mixtures with Dec because no μ_{Dec} was found. Therefore, the polarization was analysed in terms of the orientational dipolar parameter ($\mu_{eff}^2 = g\mu^2$). Table 4 lists the values calculated for all mixtures at 298.15 K, and Fig. 6d shows the effects of the composition and temperature. Regarding the first variable, the mixtures with Oct were more polar, and the polarity increased with x_{Men}. In relation to T, a similar evolution of ε and μ_{eff}^2 would be expected, but opposite trends were obtained. ε decreased (Fig. S3d), and μ_{eff}^2 increased as T increased. This fact was already observed for [Thy]ESs [15] and other compounds [74], and it is explained considering that thermal agitation induces the breaking of cyclic aggregates; therefore, the number of linear aggregates with a higher effective dipole moment rises. The L-menthol-rich mixtures exhibited a slight minimum at 315 K.

Surface tension is an important property in processes whose effectiveness depends on the atomization of the fluid. The lower the values are, the greater the droplet formation capacity and more easily the fluid penetrates into tight spaces. Considering the experimental uncertainty, $U_c(\gamma)$, the measured data matched for all [Men:Oct] mixtures. For the other system, the values were slightly greater, and the lower the L-menthol molar ratio was, the more structured the liquid. At higher temperatures, a greater number of molecules have sufficient energy to move from the inside to the air-liquid interface, and the interactions are weaker so that γ decreases with increasing T (Fig. 5b). The linear variation was similar for all mixtures, so we can give an average value for the entropy of the surface per unit surface area, $\Delta S_S = -(\partial\gamma/\partial T)_p$= 0.076 ± 0.002 mN·m^{-1}·K^{-1}. The values of the enthalpy of the surface per unit surface area ($\Delta H_S = \gamma + T\Delta S_S$), barely changed with the composition for the [Men:Oct] system and decreased for the [Men:Dec] (Table 4). Although the data published by Nunes et al. [45] for other properties of the similar [Men:Oct] mixtures coincided with ours, their surface tension values were much lower (Fig. S2d). The average calculated deviation was $\overline{MRD}(\gamma)$ = 22.4%. Surface tension values allow us to estimate the critical temperature (T_c) of the fluids whose experimental determination is not possible because of the thermal degradation of the components. Thus, we estimated the T_c of our solvents (Table S11) with the Guggenheim [75] and Eötvos [76] expression (Supplementary Material) and predicted the critical loci with the PC-SAFT EoS (Fig. S5). To validate the results, we can compare the calculated T_c of pure Men, Oct, and Dec with values from the literature. The predicted values with the EoS agreed with those, and the deviations were less than 2 K. For both correlations, the results were similar, and the mean relative deviations were less than 1.5%. Considering that the PC-SAFT EoS provided a good representation of the phase behaviour and T_c of pure compounds, we can assume that the values obtained for [Men]ESs with this model were the most accurate. Compared with them, the deviations of the calculated data with the Guggenheim and Eötvos equations were 1.9 and 8.5%, respectively.

The viscosity of the liquids used as solvents is an operational parameter to consider in the design of industrial procedures because high fluidity increases their effectiveness. Contrary to most hydrophilic ESs or ionic liquids, hydrophobic eutectic mixtures have low or moderate η values, making them good candidates for mass transfer processes such as liquid-liquid or solid-liquid extraction, especially when phase separation is involved. van Osch et al. [47] have suggested 100 mPa·s as the maximum viscosity value for correct engineering processes. In this study, the measured η values were within 2.495–45.909 mPa·s, so they satisfied the above criteria. They were in agreement with those published by Nunes et al. [45] and Sas et al. [25] with average deviations of $\overline{MRD}(\eta)$ = 2.23 and 2.43%, respectively. However, our data were 9.85% higher than the data of Gonzalez et al. [39] and 22% lower than van Osch et al. [47] data (Fig. S2e). The longer chain in decanoic acid resulted in more viscous mixtures. In both systems, increasing the mole fraction of L-menthol dramatically increased the viscosity because the intermolecular interactions increased. However, η decreased with increasing T (Fig. 7a), especially at low temperatures, following the VFT equation (Table 5). The pre-exponential factor ($A_\eta = \eta_\infty$) is related to the contribution to the viscosity due only to steric effects. The other two parameters (B_Y and C_Y) allow the calculation of the energetic barrier to be overcome by the molecules to penetrate between the layers of the fluid, i.e., the energy of the viscous flow ($E_{a,\eta}$). The stronger the interactions, the highest $E_{a,\eta}$. Therefore, a polynomial decrease $E_{a,\eta} - T$ was observed (Fig. 7b). Comparing the equimolar mixtures, A_η was slightly higher for [Men:Dec], and the $E_{a,\eta}$ values were greater for this system (Table 4). At 298.15 K, the average difference was approximately 1.5 kJ·mol^{-1}. Pelofsky and Murkerjee equations provided two $\eta - \gamma$ correlations, which are reported in the Supplementary Material. Table S12 lists the regression coefficients, and Fig. S6 shows the logarithmic representation. The mean deviations between the experimental and calculated surface tensions were lower with the Murkerjee equation. The values for both correlations were $\overline{MRD}(\gamma)$ = 0.70 and 0.51% for mixtures with Oct and $\overline{MRD}(\gamma)$ = 0.47 and 0.37% for mixtures with Dec.

In summary, the increase in the length of the carboxylic acid chain decreased the compactness and polarity of the eutectic solvent but increased the surface tension and viscosity. The first effect can be beneficial to solubilize bulky compounds, but the others three, especially the last one, impair mass transfer processes. Finally, we compared the results of the thermophysical study of [Men]ESs with our previous paper on the characterization of similar mixtures with thymol [15]. Therefore, the effect of the aromatic ring can be evaluated. In this work, the ρ, u, n_D, α_p and γ values were lower and $\kappa_S, C_{p,m}$ and L_f were higher. In addition, the μ_{eff}, η, and $E_{a,\eta}$ were also larger. These results indicated that the [Men]ESs were both less compact and structured mixtures. However, the [Men]ESs were more polar and showed stronger intermolecular interactions. In thymol, the flatter structure of the aromatic ring allowed a higher compaction. Furthermore, the hydroxyl group donates electronic density into the conjugated π-ring via a resonance effect that is stronger than the inductive effect. As a consequence, the capacity to form hydrogen bonds with carboxylic acids could be reduced.

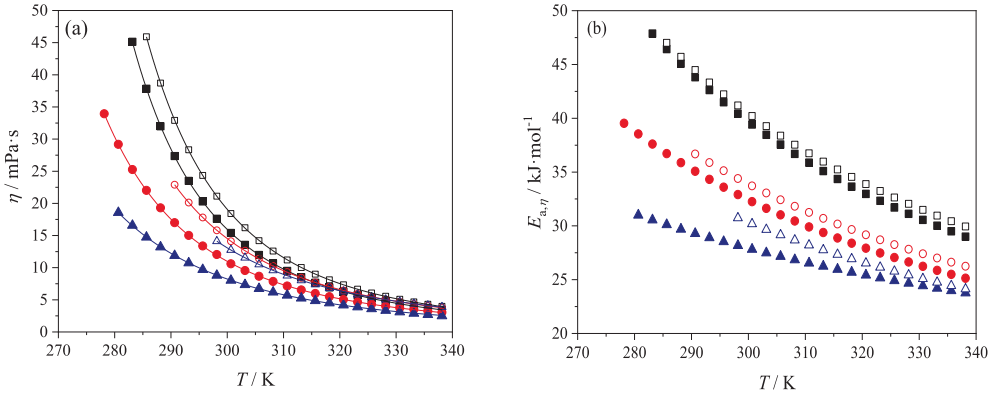


Fig. 7. Experimental and calculated transport properties of [Men]ESs at several temperatures, T, and compositions: (▲), (1:2); (●), (1:1); (■), (2:1) in molar ratio. (a), Dynamic viscosity, η; (b) energy of the viscous flow, $E_{a,\eta}$. Full symbols, [Men:Oct] system; empty symbols, [Men:Dec] system.

3.3. Solubility and extraction efficiency

The solubility of active principles (APIs) in water is probably the main problem in pharmacology. For a drug to be absorbed, it must be present as a solution at the site of absorption. Water is the solvent of choice for liquid formulations, but most APIs have low solubility, which implies low bioavailability and high toxicity in the gastrointestinal mucosa. However, some highly soluble compounds have poor metabolism, so enhanced hydrophobicity is adequate [77]. Different techniques have been developed to improve these parameters: (i) physical modifications such as reduction of the particle size, modification of the crystalline habit and dispersion of drugs in vehicles as eutectic mixtures or solid dispersions; (ii) chemical modifications such as pH change, buffer use, derivatization, complexation, and salt formation; and (iii) various methods including the use of adjuvants as surfactants, solubilizes, and new excipients [11,13–15,78].

In this section, we evaluated the solubility (W_i) of three poorly water-soluble compounds in the [Men]ESs characterized above. The chosen APIs were quercetin (Q), nitrofurantoin (NF), and tetracycline (TC). The first two substances belong to class II (low solubility and high permeability), and the third substance is a class III (high solubility and low permeability) substance according to the biopharmaceutical classification [77,79,80]. The solubility data of the APIs in the [Men]ESs are listed in Table 6. Q, NF, and TC were slightly soluble, insoluble and soluble, respectively, according to the pharmacopeia classification [81]. For Q, the solubility increased with increasing L-menthol concentration and, in general, was higher in the system with Dec. W_{NF} was very low in both systems but slightly higher in the mixtures with Dec. In this case, W_{NF} was lower at higher x_{Men}. Finally, W_{TC} was the highest and decreased as the acidity of the medium decreased. The solubility of a solute in a solvent is given by the intensity of the interaction among them. In our systems, these interactions can occur by hydrogen bonding and dipole-dipole forces. In relation to the first sites, Q has 5 donor and 7 acceptor sites, NF has 1 donor and 6 acceptor and TC has 6 donor and 9 acceptor sites (Fig. 1). Then, the affinity with the solvent due to this type of interaction follows the sequence TC > Q > NF. For the second ones, the polarizability of these molecules follows the same order, whereas NF has a higher dipole moment than Q (Table 1). The above results indicate the importance of the hydrogen bond network in the solubilization process of these APIs. Fig. 8 shows the ratio between the solubility measured in this work and the solubility in an aqueous medium [15]. Q presented the most pronounced increase, which was 100-fold greater than the increase for TC. Conversely, the use of these mixtures is not a suitable strategy to increase the solubility of NF. From our previous work [15], we can compare the solubility of these APIs in similar eutectic mixtures containing Men or Thy. The only structural difference between both compounds is the presence of the aromatic ring in Thy, which implies that it can establish π-stacking interactions but that it has a lower capacity to form hydrogen bonds by increasing its acidic character. Additionally, [Men]ES mixtures had higher effective dipole moments than [Thy]ESs. In this work, W_Q was 10-fold higher than in [Thy]ESs, so we can say that in this case, the hydrogen bonding interaction prevailed over the π-interaction. However, W_{NF} and W_{TC} in [Men]ESs were 10- and 2-fold lower, respectively, so the absence of the aromatic ring had a pronounced effect. Note that TC is a compound very affected by the pH of the medium, so for this API, the results should be more complex to analyse.

Table 6
Solubility ($W_i = g_i/g_{solvent}$) at T = 298.15 K, of quercetin (Q), nitrofurantoin (NF), and tetracycline (TC) in the studied [Men]ESs.

[Men]ESs	W_Q	W_{NF}	W_{TC}
[Men:Oct] (1:2)	(1.83 ± 0.09)·10^{-3}	(6.16 ± 0.23)·10^{-5}	0.113 ± 0.008
[Men:Oct] (1:1)	(2.93 ± 0.11)·10^{-3}	(4.14 ± 0.17)·10^{-5}	0.053 ± 0.003
[Men:Oct] (2:1)	(4.55 ± 0.17)·10^{-3}	(3.84 ± 0.12)·10^{-5}	0.039 ± 0.001
[Men:Dec] (1:2)	(2.35 ± 0.03)·10^{-3}	(5.34 ± 0.06)·10^{-5}	0.061 ± 0.004
[Men:Dec] (1:1)	(3.74 ± 0.23)·10^{-3}	(3.33 ± 0.22)·10^{-5}	0.066 ± 0.007
[Men:Dec] (2:1)	(2.51 ± 0.09)·10^{-3}	(4.86 ± 0.38)·10^{-5}	0.033 ± 0.003

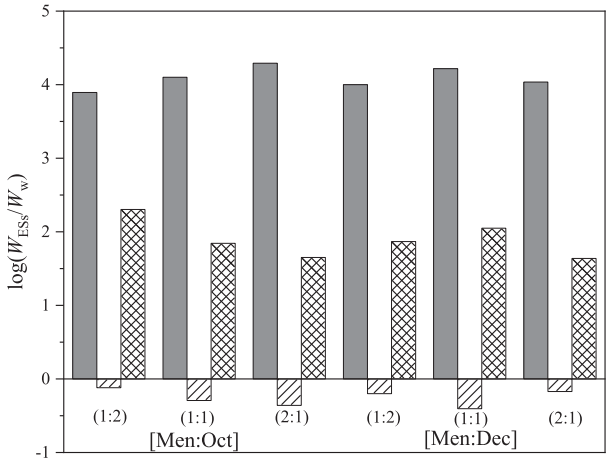


Fig. 8. Ratio between the solubility of several drugs in the eutectic mixtures and in water.

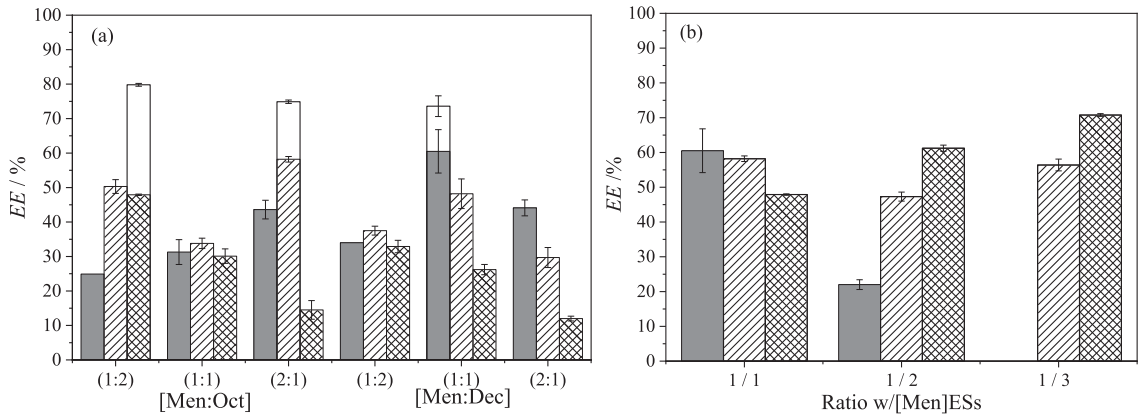


Fig. 9. Extraction efficiency, *EE*/%, of the [Men]ESs to remove drugs from water at*T* = 298.15 K. (a) 1 cycle: (▬), Q; (▨), NF; and (▩), TC; 3 cycles: (▭). (b) *EE* at several aqueous/organic ratios: (▬), Q+[Men:Dec] (1:1); (▨), NF+[Men:Oct] (2:1); and (▩), TC+[Men:Oct] (1:2).

Hydrophobic solvents can be used to remove substances from aqueous media. The literature reports studies about the removal of palladium, pesticides, phenolics, alcohols, phytocannabinoids, and pharmaceuticals [29,31–33,82] from contaminated water using [Men]ESs. Additionally, Sereshti et al. [83] eliminated TC from samples of contaminated milk. We evaluated the ability of [Men:Oct] and [Men:Dec] mixtures to remove Q, NF and TC from diluted aqueous solutions of these drugs. The working temperature was 298.15 K. Table S13 and Fig. 9a report the extraction efficiency (*EE*) obtained following the procedure described in the experimental section. The higher uncertainty of the quercetin results is related to its low initial concentration. For Q and TC, the trends were in agreement with the trends of the solubility; the *EE*(Q) of the mixtures with Oct increased as the L-menthol ratio and *EE*(TC) decreased. *EE*(TC) decreased to increase x_{Men} in the [Men:Dec] system, but the trend of *EE*(Q) and *EE*(NF) with the composition did not vary monotonically. The measured values were similar to the values reported in the aforementioned bibliography and much lower than the values found by us in the study with [Thy] ESs, explained by the lower affinity between the studied drugs and the mixtures with L-menthol as well as the lower density and higher viscosity of the mixtures with L-menthol. The effect of viscosity was more pronounced for the bulkier drug. In addition, it is important to highlight the effect of the presence of new water-ESs interactions as well as the interface. Abbas et al. [84] have shown that water causes strong changes in both the polarity and the number of hydrogen bonds in hydrophobic eutectic solvents. The authors concluded that the heterogeneity in the medium can hinder the extraction processes due to the accumulation of solutes in the interface. The partition coefficient values calculated (Table S13) for each drug and mixture, $P_{[Men]ESs/w}$, were lower than expected considering the solubility in water and in [Men]ESs and they varied with the x_{Men} . These results would be in agreement with the work of Abbas.

We have proved the chemical stability of all mixtures before and after the extraction process by NMR spectroscopy. The analysis of the organic phase showed that the signals were similar, to except a slight increase and displacement of the mobile hydroxyls (Fig. S7-S9). This fact is related to the dissolution of a small portion of water in [Men]ESs. In addition, the presence of low quantity of eutectic in the water was observed in the aqueous phase spectra (Fig S10).

Using the most efficient solvent for each drug, we performed a multistage extraction and determined the efficiency extraction at three aqueous/organic phase ratios. For all solutes, the *EE* increased with a three cycles process (Fig. 9a). The values were *EE*(Q) = 71%, *EE*(NF) = 75% and *EE*(TC) = 81%. On the other hand, the influence of the ratio was different depending on the solute. The *EE*(Q) decreased drastically as the organic phase increased until it was not detected at 1/3 ratio, the variation was not clear for NF, and *EE*(TC) increased (Fig. 9b). These values and the low toxicity of the solvent compared to the toxicity of drugs could justify its use for wastewater treatment of small hospital facilities or pharmaceutical industries.

4. Conclusions

This work extends the knowledge of the physicochemical behaviour of hydrophobic eutectic mixtures as well as their solvent capacity. Specifically, the mixtures contained L-menthol and octanoic or decanoic acid. To extend the knowledge, we begin by studying the solid-liquid phase diagram of both systems. The L-menthol polymorphism increased the complexity of this analysis. Multiple eutectic peaks favoured by the presence of the acid were obtained in the thermograms. Deconvolutions were necessary to calculate the eutectic composition. Both systems exhibited a slight negative deviation from ideality. Second, we measured seven thermophysical properties over a temperature range up to 338.15 K and at p = 1 bar. From the results, good separation in liquid-liquid extractions and adequate penetration of these solvents into the matrices can be expected because the density values were sufficiently lower than the density value of water, the surface tension was low and the viscosity was moderate. The refraction index and static permittivity allowed us to evaluate the polarizability of the fluids. In addition, we validated several correlations and thermodynamic models since predicting the behaviour of systems is highly desirable in the industry. Finally, the solubility of quercetin, nitrofurantoin and tetracycline in [Men]ESs was determined. For Q and TC, the solubility was drastically increased with respect to their solubility in water. Conversely, NF was slightly less soluble. Several ESs showed extraction efficiencies very different for the different drugs and lower than the extraction efficiencies previously published for eutectics with thymol. The absence of the aromatic ring and higher viscosity could be the explanation. An extraction process with 3 cycles allowed us to obtain efficiencies close to 80% for each drug.

In our opinion, this work can contribute the development of a database of thermophysical properties of fluids with the aim implementing new ecofriendly solvents in the industry. This issue is an important outlook within the field of green chemistry.

CRediT authorship contribution statement

Fernando Bergua: Investigation, Formal analysis. **Miguel Castro:** Investigation, Methodology. **José Muñoz-Embid:** Resources, Data curation. **Carlos Lafuente:** Validation, Writing – original draft, Funding acquisition. **Manuela Artal:** Project administration, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The PLATON research group acknowledges financial support from Gobierno de Aragón and Fondo Social Europeo "Construyendo Europa desde Aragón" E31_20R as well as from the University of Zaragoza (UZ2020-CIE-02).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118754.

References

[1] Petrochemical Group European, Solvents, 2021. www.petrochemistry.eu/sector-group/solvents/.
[2] Global market insights, 2021. www.gminsights.com/industry-analysis/organic-solvents-market.
[3] F.P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T.H.M. Petchey, J.H. Clark, T.J. Farmer, A.J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides, Sustain. Chem. Process. 4 (2016) 1–24, https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z.
[4] P. Harten, T. Martin, M. Gonzalez, D. Young, The software tool to find greener solvent replacements, PARIS III, Environ. Prog. Sustain Energy 39 (1) (2020) 13331, https://doi.org/10.1002/ep.13331.
[5] H. Sels, H. De Smet, J. Geuens, SUSSOL-Using artificial intelligence for greener solvent selection and substitution, Molecules 25 (2020) 1–26, https://doi.org/10.3390/molecules25133037.
[6] C.J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J.P. Hallett, Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes, Chem. Rev. 118 (2) (2018) 747–800, https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00571.
[7] D.O. Abranches, M.A.R. Martins, L.P. Silva, N. Schaeffer, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: The quest for type v des, Chem. Commun. 55 (69) (2019) 10253–10256.
[8] Y.H. Choi, J. van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I.W.C.E. Arends, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology?, Plant Physiol 156 (2011) 1701–1705, https://doi.org/10.1104/pp.111.178426.
[9] A. Mišan, J. Nađpal, A. Stupar, M. Pojić, A. Mandić, R. Verpoorte, Y.H. Choi, The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 60 (15) (2020) 2564–2592, https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1650717.
[10] W. Tang, Y. An, K.H. Row, Emerging applications of (micro) extraction phase from hydrophilic to hydrophobic deep eutectic solvents: opportunities and trends, TrAC Trends Anal. Chem. 136 (2021) 116187, https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116187.
[11] J. Haneef, S. Ali, R. Chadha, Emerging Multi-Drug Eutectics: Opportunities and Challenges, AAPS PharmSciTech. 22 (2021) 66, https://doi.org/10.1208/s12249-021-01939-6.
[12] G.C. Bazzo, B.R. Pezzini, H.K. Stulzer, Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs, Int. J. Pharm. 588 (2020) 119741, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119741.
[13] N. López, I. Delso, D. Matute, C. Lafuente, M. Artal, Characterization of xylitol or citric acid:choline chloride:water mixtures: Structure, thermophysical properties, and quercetin solubility, Food Chem. 306 (2020) 125610, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125610.
[14] F. Bergua, I. Delso, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, M. Artal, Structure and properties of two glucose-based deep eutectic systems, Food Chem. 336 (2021) 127717, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127717.
[15] F. Bergua, M. Castro, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, M. Artal, Hydrophobic eutectic solvents: Thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from water, Chem. Eng. J. 411 (2021) 128472, https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472.
[16] C. Florindo, L.C. Branco, I.M. Marrucho, Quest for Green-Solvent Design: From Hydrophilic to Hydrophobic (Deep) Eutectic Solvents, ChemSusChem. 12 (8) (2019) 1549–1559, https://doi.org/10.1002/cssc.201900147.
[17] D.J.G.P. van Osch, L.F. Zubeir, A. van den Bruinhorst, M.A.A. Rocha, M.C. Kroon, Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants, Green Chem. 17 (9) (2015) 4518–4521.
[18] D.J.G.P. Van Osch, C.H.J.T. Dietz, S.E.E. Warrag, M.C. Kroon, The Curious Case of Hydrophobic Deep Eutectic Solvents: A Story on the Discovery, Design, and Applications, ACS Sustain. Chem. Eng. 8 (2020) 10591–10612, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c00559.
[19] T. Lemaoui, A.S. Darwish, A. Attoui, F. Abu Hatab, N.E.H. Hammoudi, Y. Benguerba, L.F. Vega, I.M. Alnashef, Predicting the density and viscosity of hydrophobic eutectic solvents: Towards the development of sustainable solvents, Green Chem. 22 (23) (2020) 8511–8530.
[20] J.M. Edgecomb, E.E. Tereshatov, G. Zante, M. Boltoeva, C.M. Folden III, Hydrophobic amine-based binary mixtures of active pharmaceutical and food grade ingredients: Characterization and application in indium extraction from aqueous hydrochloric acid media, Green Chem. 22 (20) (2020) 7047–7058.
[21] UNESCO, WWAP (United Nations World Water Assessment Programme), The United Nations World Water Development Report 2018: Nature-based Solutions. Paris, UNESCO, 2018.
[22] M. Patel, R. Kumar, K. Kishor, T. Mlsna, C.U. Pittman, D. Mohan, Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods, Chem. Rev. 119 (6) (2019) 3510–3673, https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299.
[23] S. Rodriguez-Mozaz, I. Vaz-Moreira, S. Varela Della Giustina, M. Llorca, D. Barceló, S. Schubert, T.U. Berendonk, I. Michael-Kordatou, D. Fatta-Kassinos, J. L. Martinez, C. Elpers, I. Henriques, T. Jaeger, T. Schwartz, E. Paulshus, K. O'Sullivan, K.M.M. Pärnänen, M. Virta, T.T. Do, F. Walsh, C.M. Manaia, Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment, Environ. Int. 140 (2020) 105733, https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105733.
[24] J. Wang, S. Wang, Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review, J. Environ. Manage. 182 (2016) 620–640, https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.07.049.
[25] O.G. Sas, M. Castro, Á. Domínguez, B. González, Removing phenolic pollutants using Deep Eutectic Solvents, Sep. Purif. Technol. 227 (2019) 115703, https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.115703.
[26] G. Almustafa, R. Sulaiman, M. Kumar, I. Adeyemi, H.A. Arafat, I. AlNashef, Boron extraction from aqueous medium using novel hydrophobic deep eutectic solvents, Chem. Eng. J. 395 (2020) 125173, https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125173.
[27] P. Makoś, E. Słupek, J. Gębicki, Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques–A review, Microchem. J. 152 (2020) 104384, https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104384.
[28] K.e. Li, Y. Jin, D. Jung, K. Park, H. Kim, J. Lee, In situ formation of thymol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Application to antibiotics analysis in surface water based on liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography, J. Chromatogr. A 1614 (2020) 460730, https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460730.
[29] K. Abdi, M. Ezoddin, N. Pirooznia, Temperature-controlled liquid–liquid microextraction using a biocompatible hydrophobic deep eutectic solvent for microextraction of palladium from catalytic converter and road dust samples prior to ETAAS determination, Microchem. J. 157 (2020) 104999, https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104999.
[30] R. Verma, T. Banerjee, Liquid-Liquid Extraction of Lower Alcohols Using Menthol-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvent: Experiments and COSMO-SAC Predictions, Ind. Eng. Chem. Res. 57 (9) (2018) 3371–3381, https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b0527010.1021/acs.iecr.7b05270.s001.
[31] T. Křížek, M. Bursová, R. Horsley, M. Kuchař, P. Tůma, R. Čabala, T. Hložek, Menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Towards greener and efficient extraction of phytocannabinoids, J. Clean. Prod. 193 (2018) 391–396, https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.05.080.
[32] C. Florindo, L.C.C. Branco, I.M.M. Marrucho, Development of hydrophobic deep eutectic solvents for extraction of pesticides from aqueous environments, Fluid Phase Equilib. 448 (2017) 135–142, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.04.002.
[33] R. Cañadas, M. González-Miquel, E.J. González, I. Díaz, M. Rodríguez, Hydrophobic eutectic solvents for extraction of natural phenolic antioxidants from winery wastewater, Sep. Purif. Technol. 254 (2021) 117590, https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117590.
[34] C. Florindo, F. Lima, L.C. Branco, I.M. Marrucho, Hydrophobic Deep Eutectic Solvents: A Circular Approach to Purify Water Contaminated with Ciprofloxacin, ACS Sustain. Chem. Eng. 7 (17) (2019) 14739–14746, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02658.
[35] N. Schaeffer, J.H.F. Conceição, M.A.R. Martins, M.C. Neves, G. Pérez-Sánchez, J.R. B. Gomes, N. Papaiconomou, J.A.P. Coutinho, Non-ionic hydrophobic eutectics-versatile solvents for tailored metal separation and valorisation, Green Chem. 22 (9) (2020) 2810–2820.
[36] D. Rodríguez-Llorente, P. Navarro, R. Santiago, V.I. Águeda, S. Álvarez-Torrellas, J. García, M. Larriba, Extractive removal and recovery of bisphenol A from aqueous solutions using terpenoids and hydrophobic eutectic solvents, J. Environ. Chem. Eng. 9 (5) (2021) 106128.

[37] M. Kurjogi, Y.H. Issa Mohammad, S. Alghamdi, M. Abdelrahman, P. Satapute, S. Jogaiah, Z. Zhou, Detection and determination of stability of the antibiotic residues in cow's milk, PLoS One. 14 (10) (2019) e0223475, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223475.
[38] D. Althans, P. Schrader, S. Enders, Solubilisation of quercetin: Comparison of hyperbranched polymer and hydrogel, J. Mol. Liq. 196 (2014) 86–93, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.03.028.
[39] E.J. González, M. González-Miquel, I. Díaz, M. Rodríguez, C. Fontela, R. Cañadas, J. Sánchez, Enhancing aqueous systems fermentability using hydrophobic eutectic solvents as extractans of inhibitory compounds, Sep. Purif. Technol. 250 (2020) 117184, https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117184.
[40] I. Adeyemi, R. Sulaiman, M. Almazroui, A. Al-Hammadi, I.M. AlNashef, Removal of chlorophenols from aqueous media with hydrophobic deep eutectic solvents: Experimental study and COSMO RS evaluation, J. Mol. Liq. 311 (2020) 113180, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113180.
[41] R. Hollenbach, K. Ochsenreither, C. Syldatk, Enzymatic synthesis of glucose monodecanoate in a hydrophobic deep eutectic solvent, Int. J. Mol. Sci. 21 (2020) 1–11, https://doi.org/10.3390/ijms21124342.
[42] A. Alhadid, L. Mokrushina, M. Minceva, Design of deep eutectic systems: A simple approach for preselecting eutectic mixture constituents, Molecules 25 (2020) 1–11, https://doi.org/10.3390/molecules25051077.
[43] J. Wen, Y. Lu, L. Shi, Y. Yang, A novel cloud point extraction based on fatty acid deep eutectic solvent combined with high-performance liquid chromatography for determination of ultraviolet absorbent in food packaging bags, Microchem. J. 153 (2020) 8–12, https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104466.
[44] H.H. Ali, M.M. Ghareeb, M. Al-Remawi, F.T. Al-Akayleh, New insight into sin7gle phase formation of capric acid/menthol eutectic mixtures by Fourier-transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry, Trop. J. Pharm. Res. 19 (2020) 361–369, https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i2.19.
[45] R.J. Nunes, B. Saramago, I.M. Marrucho, Surface Tension of dl -Menthol: Octanoic Acid Eutectic Mixtures, J. Chem. Eng. Data. 64 (2019) 4915–4923, https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00424.
[46] F. Al-Akayleh, H.H. Mohammed Ali, M.M. Ghareeb, M. Al-Remawi, Therapeutic deep eutectic system of capric acid and menthol: Characterization and pharmaceutical application, J. Drug Deliv Sci. Technol. 53 (2019) 101159, https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101159.
[47] D.J.G.P. van Osch, C.H.J.T. Dietz, J. van Spronsen, M.C. Kroon, F. Gallucci, M. van Sint Annaland, R. Tuinier, A Search for Natural Hydrophobic Deep Eutectic Solvents Based on Natural Components, ACS Sustain. Chem. Eng. 7 (3) (2019) 2933–2942, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b0352010.1021/acssuschemeng.8b03520.s001.
[48] M. Nedaei, A.R. Zarei, S.A. Ghorbanian, Development of a new emulsification microextraction method based on solidification of settled organic drop: Application of a novel ultra-hydrophobic tailor-made deep eutectic solvent, New J. Chem. 42 (15) (2018) 12520–12529.
[49] M.A.R. Martins, E.A. Crespo, P.V.A. Pontes, L.P. Silva, M. Bülow, G.J. Maximo, E.A. C. Batista, C. Held, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Tunable Hydrophobic Eutectic Solvents Based on Terpenes and Monocarboxylic Acids, ACS Sustain. Chem. Eng. 6 (7) (2018) 8836–8846, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b0120310.1021/acssuschemeng.8b01203.s001.
[50] L. Percevault, A. Jani, T. Sohier, L. Noirez, L. Paquin, F. Gauffre, D. Morineau, Do Deep Eutectic Solvents Form Uniform Mixtures beyond Molecular Microheterogeneities?, J Phys. Chem. B 124 (41) (2020) 9126–9135, https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.0c0631710.1021/acs.jpcb.0c06317.s001.
[51] N. Paul, P.K. Naik, B.D. Ribeiro, P.S. Gooh Pattader, I.M. Marrucho, T. Banerjee, Molecular dynamics insights and water stability of hydrophobic deep eutectic solvents aided extraction of nitenpyram from an aqueous environment, J. Phys. Chem. B 124 (34) (2020) 7405–7420, https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.0c0364710.1021/acs.jpcb.0c03647.s001.
[52] R. Maruchenko, P. Espeau, Revised phase diagrams based on racemic ibuprofen with thymol and l-menthol, J. Therm. Anal. Calorim. 145 (6) (2021) 3087–3091, https://doi.org/10.1007/s10973-020-10119-w.
[53] Stenutz, (n.d.). http://www.stenutz.eu/chem/.
[54] Pubchem, (n.d.). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.
[55] A.M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, CHIH-DFT study of the electronic properties and chemical reactivity of quercetin, J. Mol. Struct. THEOCHEM. 716 (1-3) (2005) 67–72, https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.10.083.
[56] U. of A. A.M. Matuszek, Defining Known Drug Space by DFT based molecular descriptors. Virtual screening for novel Atg5-Atg16 complex inhibitors for autophagy modulation, 2014.
[57] V. Antón, H. Artigas, J. Muñoz-Embid, M. Artal, C. Lafuente, Thermophysical study of 2-acetylthiophene: Experimental and modelled results, Fluid Phase Equilib. 433 (2017) 126–134, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.10.026.
[58] A. Alhadid, L. Mokrushina, M. Minceva, Formation of glassy phases and polymorphism in deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 314 (2020) 113667, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113667.
[59] V. Štejfa, A. Bazyleva, M. Fulem, J. Rohlíček, E. Skořepová, K. Růžička, A.V. Blokhin, Polymorphism and thermophysical properties of l- and dl-menthol, J. Chem. Thermodyn. 131 (2019) 524–543, https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.004.
[60] Y. Corvis, P. Espeau, Incidence of chirality on the properties of mixtures containing an amide type anesthetic compound, Thermochim. Acta 539 (2012) 39–43, https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.03.027.
[61] Y. Corvis, A. Wurm, C. Schick, P. Espeau, New menthol polymorphs identified by flash scanning calorimetry, CrystEngComm. 17 (29) (2015) 5357–5359, https://doi.org/10.1039/C5CE00697J.
[62] J. Bernstein, R.J. Davey, J.-O. Henck, Concomitant Polymorphs, Angew. Chem., Int. Ed. 38 (23) (1999) 3440–3461.
[63] Y. Corvis, P. Espeau, Interpretation of the global heat of melting in eutectic binary systems, Thermochim. Acta. 664 (2018) 91–99, https://doi.org/10.1016/j.tca.2018.04.011.
[64] L. Rycerz, Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements, J. Therm. Anal. Calorim. 113 (1) (2013) 231–238, https://doi.org/10.1007/s10973-013-3097-0.
[65] J.M. Silva, C.V. Pereira, F. Mano, E. Silva, V.I.B. Castro, I. Sá-Nogueira, R.L. Reis, A. Paiva, A.A. Matias, A.R.C. Duarte, Therapeutic Role of Deep Eutectic Solvents Based on Menthol and Saturated Fatty Acids on Wound Healing, ACS Appl. Bio Mater. 2 (10) (2019) 4346–4355, https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00598.
[66] H. Renon, J.M. Prausnitz, Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures, AIChE J. 14 (1) (1968) 135–144, https://doi.org/10.1002/aic.690140124.
[67] E.G. Prausnitz, J.M. Lichtenthaler, R.N. Azevedo, Molecular Thermodynamics of the Fluid Phase Equilibria, Prentice-Hall, 1986.
[68] J. Gross, G. Sadowski, Application of perturbation theory to a hard-chain reference fluid: An equation of state for square-well chains, Fluid Phase Equilib. 168 (2) (2000) 183–199, https://doi.org/10.1016/S0378-3812(00)00302-2.
[69] J. Gross, G. Sadowski, Perturbed-chain SAFT: An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1244–1260, https://doi.org/10.1021/ie0003887.
[70] B. Jacobson, Ultrasonic Velocity in Liquids and Liquid Mixtures, J. Chem. Phys. 20 (5) (1952) 927–928, https://doi.org/10.1063/1.1700615.
[71] M. Taherzadeh, R. Haghbakhsh, A.R.C. Duarte, S. Raeissi, Estimation of the heat capacities of deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 307 (2020) 112940, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112940.
[72] P. Brocos, Á. Piñeiro, R. Bravo, A. Amigo, Refractive indices, molar volumes and molar refractions of binary liquid mixtures: Concepts and correlations, Phys. Chem. Chem. Phys. 5 (2003) 550–557, https://doi.org/10.1039/b208765k.
[73] H. Fröhlich, General theory of the static dielectric constant, Trans. Faraday Soc. 44 (0) (1948) 238–243, https://doi.org/10.1039/TF9484400238.
[74] R. Bouteloup, D. Mathieu, Predicting dielectric constants of pure liquids: Fragment-based Kirkwood-Fröhlich model applicable over a wide range of polarity, Phys. Chem. Chem. Phys. 21 (21) (2019) 11043–11057.
[75] E.A. Guggenheim, The Principle of Corresponding States, J. Chem. Phys. 13 (7) (1945) 253–261, https://doi.org/10.1063/1.1724033.
[76] J.L. Shereshefsky, Surface tension of saturated vapors and the equation of Eötvos, J. Phys. Chem. 35 (1930) 1712–1720.
[77] J.M. Custodio, C.-Y. Wu, L.Z. Benet, Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption, Adv. Drug Deliv. Rev. 60 (6) (2008) 717–733, https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.043.
[78] K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISRN Pharm. 2012 (2012) 1–10, https://doi.org/10.5402/2012/195727.
[79] X.-Y. Teoh, F.N. bt Mahyuddin, W. Ahmad, S.-Y. Chan, Formulation strategy of nitrofurantoin: co-crystal or solid dispersion?, Pharm Dev. Technol. 25 (2) (2020) 245–251, https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1689401.
[80] L. Rao, A Review on Quercetin: Assessment of the Pharmacological Potentials and Various Formulations Strategies, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 64 (2020) 139–144, https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2020.v64i01.026.
[81] Pharmacopeia of the United States of America, 32nd revision, and the National Formulary, 27th edition, 2009.
[82] R. Verma, M. Mohan, V.V. Goud, T. Banerjee, Operational Strategies and Comprehensive Evaluation of Menthol Based Deep Eutectic Solvent for the Extraction of Lower Alcohols from Aqueous Media, ACS Sustain. Chem. Eng. 6 (12) (2018) 16920–16932, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b0425510.1021/acssuschemeng.8b04255.s001.
[83] H. Sereshti, S. Semnani Jazani, N. Nouri, G. Shams, Dispersive liquid–liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvents: Application for tetracyclines monitoring in milk, Microchem. J. 158 (2020) 105269, https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105269.
[84] U.L. Abbas, Q.i. Qiao, M.T. Nguyen, J. Shi, Q. Shao, Molecular dynamics simulations of heterogeneous hydrogen bond environment in hydrophobic deep eutectic solvents, AIChE J. 68 (1) (2022), https://doi.org/10.1002/aic.17382.

Journal of Molecular Liquids 368 (2022) 120789

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molliq

Thymol+l-menthol eutectic mixtures: Thermophysical properties and possible applications as decontaminants

Fernando Bergua [a,c], Miguel Castro [b,d], Carlos Lafuente [a,c], Manuela Artal [a,c,*]

[a] Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[b] Departamento de Ciencia y Tecnología de Materiales y Fluidos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain
[c] Instituto Agroalimentario de Aragón - IA2 (Universidad de Zaragoza - CITA), Zaragoza, Spain
[d] Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA) Universidad de Zaragoza - CSIC, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 8 September 2022
Revised 6 November 2022
Accepted 8 November 2022
Available online 12 November 2022

Keywords:
Thymol
L-menthol
Eutectic
Emerging contaminants
Thermophysical properties
Solubility and extraction

ABSTRACT

The substitution of conventional organic solvents for others with less environmental impact is one of the basic premises of green chemistry. To carry this out optimally, tools based on the similarity of thermophysical behaviour are being developed. Thus, the characterization of new solvents is a key step in any field of application. In this work, we studied the eutectic hydrophobic thymol + l-menthol system. The solid–liquid equilibrium of the system and several properties of three of its mixtures close to eutectic composition were measured and discussed. Calculations and correlations were performed to obtain properties of interest such as the internal pressure, critical temperature, and solubility parameter, among others. To predict the system behaviour under any operating conditions, the PC-SAFT equation of state was validated. Considering the problem of the presence of drugs as micro pollutants in the environment, the ability of this eutectic system to both dissolve drugs and remove them from contaminated water was also analysed. The results showed a strong thymol-l-menthol interaction, and a higher thymol ratio made the liquid more compact and structured but less polar and viscous. The difference in densities with respect to that of water and the moderate viscosity values indicated that this system can be an adequate solvent in liquid–liquid extraction processes. The solubilities of quercetin (Q), nitrofurantoin (NF) and tetracycline (TC) were enhanced in the eutectic mixtures; for Q, the solubility was 10000-fold higher than that in water. Finally, this system could be used to remove traces of Q and NF from the water, with an efficiency of up to 81 %.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

The goal of directive 1999/13/CE is the prevention of the effects associated with the emissions of volatile organic compounds (VOCs) on people and the environment. For that, limits and conditions of utilization are imposed. Industries can opt for the modification of their facilities or the substitution of VOCs by eco-friendly fluids. The second option is economically advantageous, but the chemical-physical properties of the neoteric solvent must be known and be similar to the one it replaces. Therefore, there must be tools containing a wide database of these properties to optimize the composition of the alternative fluids. The Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents (PARIS III) is the software developed by the United States Environmental Protection Agency (EPA)[1]. It uses the following concept: the solvent capacity of a fluid is a consequence of the values of its thermodynamic (activity coefficients, density, surface tension, and critical points) and transport (diffusivity and viscosity) properties. Based on them, each solvent is represented by coefficients, and the application provides a substitute with the closest values. Environmental and safety requirements are also considered. The search for new solvents is essential to the pharmaceutical industry. Several private companies and institutions, such as the ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable, have updated solvent selection guides and online tools based on physicochemical affinity [2–4]. It should be noted that most of the active principles (APIs) are poorly soluble compounds in water [5]. Therefore, they present problems such as insufficient bioavailability, the delayed onset of action and erratic absorption [6]. Strategies such as the preparation of solid dispersions, formation of cocrystals and salts, emulsions or confinement in mesoporous silica [7] solve some of the problems. The formulations of the APIs in the liquid state could also avoid the inconve-

* Corresponding author at: Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain.
E-mail address: martal@unizar.es (M. Artal).

https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120789
0167-7322/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V.
This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

niences associated with their possible polymorphism. They can be obtained by solubilisation using a drug vehicle. For this aim, conventional solvents are not adequate, and eutectic solvents (ESs) can be an alternative [5,8]. The ESs are mixtures whose experimental melting temperature (T_m) is lower than those of the pure compounds. They are known as deep eutectic solvents (DESs) if the difference between T_m and the theoretical temperature assuming ideal behaviour $\left(T_m^{id}\right)$ is large, and they are called natural deep eutectic solvents (NADESs) if, in addition, the components are metabolites. The latter are especially interesting due to their low toxicity. Other properties can be mentioned, according to the green chemistry principles, such as their nonflammability and nonvolatility and their easy, cheap and lack of waste preparation; thus, DESs are being used in various applications [9–17]. Among other factors, the depression in T_m is a consequence of the capability of the components to form hydrogen bonds. This network provides the liquid with high stability and facilitates the solubility of species with donor and acceptor groups. Recent studies [8,18–21] have reported the increased solubility and improved stability of drugs when they are dissolved in NADESs. For example, the solubility of itraconazole in a choline chloride:glycolic acid mixture is 6700 times greater than that in water, and the hydrolysis of aspirin is 8 times slower in choline chloride:1,2-propanediol. Similarly, there is a second way to obtain liquid pharmacological formulations. Considering that APIs usually contain chemical groups that can act as hydrogen bond donors or acceptors, they can form eutectic mixtures with an excipient or between them. These mixtures have therapeutic characteristics and are called THEDES [22]. Their main advantage is that the pharmacological properties of the APIs can be modified without structural changes. The literature reports an improvement in the bioavailability, permeability and therapeutic activity with respect to the solid form [20] of the drug. Bonain's liquid, first prepared in 1889, was the first therapeutic eutectic mixture [23]. It is composed of phenol, cocaine hydrochloride and menthol in an equivalent ratio and has anaesthetic effects. In 1992, the U.S. Food and Drug Administration approved the first commercial THEDES, the lidocaine:prilocaine equimolar mixture. It was formulated as an oil-in-water emulsion and exhibited higher efficacy than the compounds applied separately [24,25]. Later, mixtures with ibuprofen, aspirin or lidocaine, among others, were evaluated. The high API concentration in the mixture and the presence of permeation enhancers such as menthol or thymol favoured the diffusion of drugs [8]. The ever-increasing use of drugs and their high excretion percentage has made their presence in the environment a problem to be addressed by institutions [26]. In 2018, the water crisis was classified as one of the 5 main social risks (World Economic Forum's Global Risks Report 2018; https://reports.weforum.org/global-risks-2018). It is not only a problem of quantity but also of quality. Thus, a specific challenge of the European Green Deal says, 'Towards a zero-pollution ambition for a toxic free environment'. Its aim is focused on the removal of persistent chemicals, highlighting existing deficiencies in scientific knowledge. Eutectic mixtures with hydrophobic character have also been studied since 2015 as extraction solvents of persistent contaminants in aqueous medium [11,27–35]. Among them, we highlight those containing thymol (T) and menthol (M) from now called TM system, because both components are considered generally recognized as safe (GRAS) by the Environmental Protection Agency (EPA).

Thymol, a phenolic monoterpenoid, is the main component, close to 50 %, of the oil of thyme. It is a powerful fungicide and pesticide that has other uses in the cosmetic, agri-food and pharmaceutical industries. Menthol is a cyclic monoterpenoid alcohol that can be synthesized in the laboratory or extracted from plants in the menthe family. It has eight stereoisomers, with l-menthol being the only one with a natural origin. It also presents the best dermal properties, and has shown several therapeutic properties as an analgesic, antitussive, antiviral or anticancer, among others [36]. A synergistic effect of the TM eutectic system as an antimicrobial agent has been observed [37]. Despite the similarity of the structures of its components, this system exhibits a nonideal unexpected behaviour [38–41]. Therefore, the study of this THEDES is interesting both from a theoretical point of view and from its applicability. Several authors have analysed the solid–liquid phase transitions [38–41] and published density and viscosity data at atmospheric pressure [28,42–46]. No density under pressure or other properties were found in the literature; however, there is a greater number of publications about its extraction capacity. The extracts were usually chlorophenols, drugs, pesticides and organic acids, and the matrices were polluted water and biomass [28,43,44,46–52].

This article will focus on the thermophysical characterization of thymol:l-menthol mixtures to be implemented in industry as alternative solvents. Moreover, its ability to dissolve three APIs (quercetin, nitrofurantoin, and tetracycline) and its capacity to remove them from aqueous medium were evaluated. The manuscript has been organized as follows. In Section 2, the materials, devices, and methods used to obtain the experimental data are briefly described. Section 3 begins with the study of the solid–liquid phase change. The thermal events are described, and the experimental data are shown and thermodynamically modelled. Later, the results of the thermophysical characterization of three mixtures of TM systems are presented, correlated, and discussed. The measured properties are the density (from 0.1 to 65 MPa), speed of sound, refraction index, static permittivity, isobaric molar heat capacity, surface tension, and viscosity. Finally, solubility and extraction studies are reported. The solubility parameters of the solvents are calculated, and the feasibility of these DESs to dissolve poorly water-soluble drugs and remove them from aqueous medium is given. The article ends with Section 4, which includes a summary of the conclusions. The Supplementary Information (S. I.) contains the description of the correlations and models used in the characterization, all of the experimental values of the measured properties, and additional figures to the manuscript.

2. Materials and methods

2.1. Materials

The chemicals used as components of the eutectic mixtures were thymol (T) and l-menthol (M). We chose the l-menthol isomer because it is the main menthol form in nature. The active principles studied in the solubility and extraction experiments were quercetin (Q), nitrofurantoin (NF) and tetracycline (TC). All compounds were supplied by Sigma–Aldrich and were used without further treatment. Table 1 and Fig. 1 report the characteristics and structures of the compounds. The studied mixtures were thymol + l-menthol (TM) in the following three molar ratios: 1:2, 1:1, and 2:1. To prepare the mixtures, the pure compounds were weighed in adequate proportions using a PB210S Sartorius balance with an uncertainty of $1{\cdot}10^{-4}$ g. Subsequently, simultaneous stirring and heating were used to obtain a stable liquid phase over time. At this stage, the temperature was maintained close to 323 K to avoid the thermal degradation of the components. Table 2 reports the acronyms used in the manuscript for the TM mixtures, composition, molar mass (M_w), and melting temperature (T_m).

2.2. Calorimetric characterization

The solid–liquid equilibria (SLE) was obtained with a differential scanning calorimeter (TA Instruments DSC Q2000) with a RCS

Table 1
Relevant properties of pure compounds used in this work. Molar mass (M_w), melting temperature (T_m), melting enthalpy ($\Delta_m H$), dipole moment (μ), and polarizability (α).

Chemical (acronym)	Purity[a]	M_w/ g·mol^{-1}	T_m/ K	$\Delta_m H$/ kJ·mol^{-1}	μ/ D	α/ Å^3
Thymol (T)	>0.985	150.22	322.5 ± 0.5[b] 322.65 ± 1.1[d]	17.3 ± 0.2[b] 19.2 ± 1.9[d]	1.54[c]	
L-menthol (M)	>0.99	156.27	315.2 ± 0.5[e] 316.4 ± 0.9[d]	13.1 ± 0.1[e] 12.9 ± 1.3[d]	1.57[f]	
Quercetin (Q)	>0.95	302.24	589.6[g]	–	2.8522[h]	34.67[h]
Nitrofurantoin (NF)	>0.98	238.16	536.[g]	–	4.91[i]	19.85[i]
Tetracycline (TC)	>0.95	444.43	445.6[g]	–	6.11[i]	40.92[i]

[a] As stated by the supplier (mass fraction).
[b] Ref. [34].
[c] Ref. [53].
[d] Ref. [54].
[e] Ref. [35].
[f] Ref. [55].
[g] Ref. [56].
[h] Ref. [57].
[i] Ref. [58].

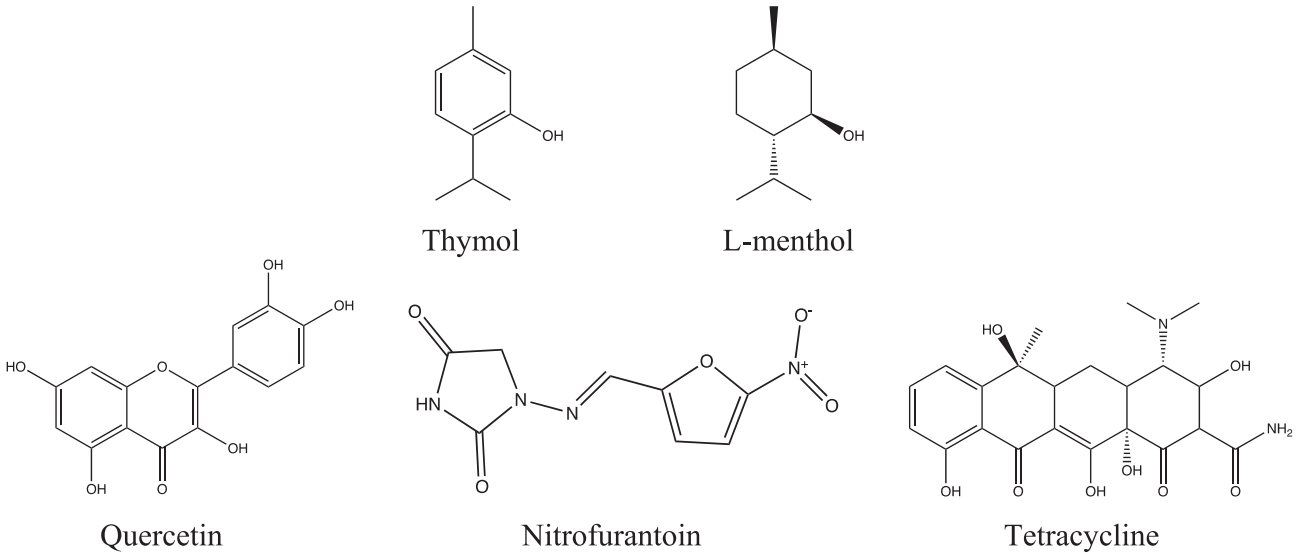


Fig. 1. Structure of the compounds used in this study.

Table 2
Characteristics of the studied thymol + l-menthol eutectic solvents ([TM]ESs).

Acronym	Component 1	Component 2	Molar ratio	M_w^a/ g·mol^{-1}	T_m^b/ K
TM12	Thymol	L-menthol	1:2	154.25	268.2
TM11	Thymol	L-menthol	1:1	153.24	–
TM21	Thymol	L-menthol	2:1	152.23	282.5

[a] $M_w = \sum_i M_{w,i} x_i$
[b] This work; $u(T_m) = 0.5$ K.

cooling system. A standard of Indium was used to carry out the temperature and heat flow calibrations by using its melting properties. The differences between the expected values of Indium and those obtained during the calibration showed that the uncertainties in T_m and $\Delta_m H$ were 0.5 K and 1 kJ·mol^{-1}, respectively. For each mixture used to build the SLE diagram, a sample (5 to 15 mg) was weighed and introduced into an aluminum pan in liquid state. If the sample was solid at room temperature, once the pan was in the DSC a preheating step was performed up to a temperature higher than the melting point to ensure the crystallization of the mixture within the device. The samples were firstly cooled at 203–213 K at 3 K/min and later heated at the same scanning rate up to 10 above the phase change. The reported temperatures correspond to the maximum peak because of the asymmetric peak shapes and the presence of thermal anomalies which difficult the determination of the onset temperature.

On the other hand, sapphire was used in addition to Indium during the calibration to obtain the isobaric molar heat capacity values. Two different sapphire experiments were carried out, before and after each daily measurement session, to discard any temporal evolution of the heat capacity calibration factor.

2.3. Thermophysical properties

The thermophysical properties were measured with several thermostatised devices that are widely used in the literature. Therefore, no full description is given in this paper. Table 3 summarizes the standard uncertainty in the temperature ($u(T)$), the

calculated combined expanded uncertainties ($U_c(Y)$) for each property (0.95 level of confidence, k= 2), and the mean relative deviations ($MRD(Y)/\%$) in the checking of each piece of equipment.

2.4. Solubility and extraction

The thermodynamic solubilities (W) of Q, NF, and TC were measured in the three TM mixtures with the shake-flask method at a constant temperature of 298.15 K. The method is based on the addition of a solid solute until supersaturation is reached and subsequent analysis of the liquid phase. We used an ultrasonic bath with temperature control to facilitate solute–solvent mixing. For each result, five samples were prepared and mixed, and two aliquots of each sample were centrifuged and filtered (PES syringe filter, 0.22 μm). Then, every solubility result was the average value of ten analyses. The measurement had to correspond to the system in equilibrium, and thus, several analyses were performed at different mixing times (30 to 120 min). The value that remained constant was given as the thermodynamic solubility. The API concentration was measured by VIS-UVA spectrophotometry with VWR 6300 PC double-beam equipment ($u(\lambda)$=±0.2 nm). In the Supplementary Information (S.I.), Table S1 lists the equations of the calibration curves and their limits of detection and quantification.

The extraction efficiency, EE, was determined by liquid–liquid extraction taking advantage of the hydrophobic nature of this system. To do this, stock solutions of contaminated water were prepared and analysed to determine the API pre-extraction concentration, C_i. The values were $C_i(\mathrm{Q}) < 20\mu$ M, $C_i(\mathrm{NF}) < 50\mu$ M, and $C_i(\mathrm{TC}) < 60\mu$ M. Similar volumes of stock solution and eutectic solvent were mixed over 12 h in a double wall thermostatic flask at 298.15 K. After deposition and centrifugation, the postextraction concentration, C_f, was obtained. Each data point is the average of the analyses that reached thermodynamic solubility. The efficiency was calculated with the following equation: $EE = 100\left[\left(C_i - C_f\right)/C_i\right]$.

3. Results and discussion

Knowing the thermophysical behaviour of fluids under different pressure and temperature conditions is essential for their use in industry. If experimental values are not available, having prediction tools can be a good substitute, although they must first be validated. We report herein a comprehensive characterization of the thymol + l-menthol (TM) system. It includes the measurement and analysis of both the change in the solid–liquid phase of the system and the thermophysical properties of three mixtures of molar ratio compositions (1:2), (1:1), and (2:1). Additionally, several correlations and models were validated using the experimental values. A brief description of them is given in the S.I.

3.1. Solid–liquid equilibria

Table 1 lists the melting temperatures values and enthalpy of the pure thymol and l-menthol. The experimental values agreed with those of the literature considering the experimental uncertainties. For these mixtures, the thermograms had two main features. First, the enthalpy peaks were very small even at compositions far from the eutectic composition (Fig. 2). This could be due to the presence of micro heterogeneities formed by clusters of different sizes, which would result in the crystallization of only a small fraction of the sample [41,59]. On the other hand, no melting of the eutectic fraction (T^E_{exp}) was detected in any of the experiments. Instead, glass transition temperatures (T_g) have been obtained (Fig. 3). For the equimolar mixture, there was no peak upon heating. The strong interactions between thymol and l-menthol provoke kinetic constraints on the formation of crystalline phases because the hydrogen bonds hinder the molecular rearrangement necessary for crystallization. The system transitions from a subcooled metastable state to a vitreous state [39]. As we move away from the eutectic composition, the kinetic restrictions decrease, and the molecules that are not part of the eutectic manage to rearrange themselves by crystallizing and subsequently melting. Alhadid et al. [39,40] only detected T^E_{exp}, with a value of 241.45 K, if the sample was stored at 193 K for one month.

Table S2 lists the melting and glass temperatures determined in this work during the heating step. Mixtures of compositions within the range $0.16 < x_{\mathrm{Thy}} < 0.78$ were liquids at $T > 298.15$ K. This wide liquid window allows tuning the mixture with the most suitable thermophysical properties for each application. Our data of solid–liquid phase equilibria (SLE) and those from the literature are displayed in Fig. 4. The diagrams were similar, and the largest deviations were found in the interval $0.6 < x_{\mathrm{Thy}} < 0.8$, in which T_m barely changed with x_{Thy}. This fact is related to the presence of metastable solid-states [40]. The figure also includes T_g points. Our average value of 213.76 K was only 0.6 % higher than that reported by Abranches [38].

A eutectic mixture can be named deep (DES) if its melting temperature is much lower than it would be if it were ideal. Therefore, it is convenient to estimate the ideal phase diagram of the system and to compare it with the experimental diagram. To do this, the

Table 3
Summary of the devices used in the thermophysical characterization.

Property	Devices	$u(T)$/K	$U_c(Y)$[a]	$MRD(Y)$[b]/%
ρ	Oscillating U-tube density meter, Anton Paar DSA 5000	0.005	0.05 kg·m^{-3}	0.004
$p\rho T$	Oscillating U-tube density meter, Anton Paar DMA HP 5000	0.005	0.1 kg·m^{-3}	0.015
u	Acoustic, time-of-flight method, Anton Paar DSA 5000	0.005	0.5 m·s^{-1}	0.026
$C_{p,m}$	Differential scanning calorimeter, TA Instruments DSC Q2000	0.5	1 %	0.028
n_D	Standard Abbe refractometer, Abbemat-HP refractometer Dr. Kernchen	0.01	2·10^{-5}	0.007
ε	Capacitance method, Agilent 4263BA LCR 2 MHz	0.01	0.02	0.11
γ	Drop volume tensiometer, Lauda TVT-2	0.01	1 %	0.21
v	Capillary viscosimeter Ubbelohde, Schoot-Geräte AVS-440	0.01	1 %	0.28

[a] k = 2 (0.95 level of confidence).
[b] $MRD(Y) = \frac{100}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{Y_{i,\mathrm{lit}} - Y_{i,\mathrm{exp}}}{Y_{i,\mathrm{exp}}}\right|$,

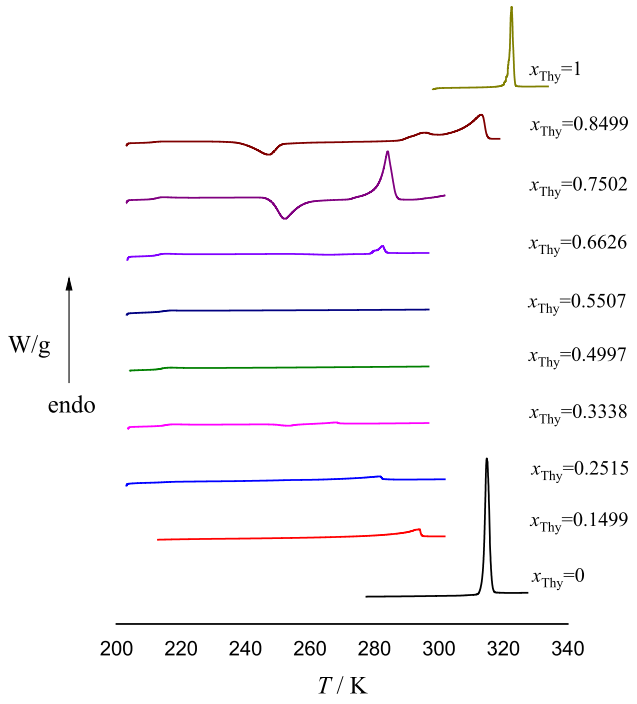


Fig. 2. Thermograms of [TM]ESs.

thermodynamic equation that provides the solubility of a solid in the liquid phase is used. Neglecting the term corresponding to the variation in the heat capacity, the expression is:

$$\ln\left(x_i\gamma_i^l\right) = \frac{\Delta_m H_i}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T_m}\right) \quad (1)$$

where γ_i^l is the activity coefficient in the liquid phase of component i at composition x_i;$T_{m,i}$ and $\Delta_m H_i$ are the melting temperature and melting enthalpy of component i; and T_m is the melting temperature of the mixture. For γ_i^l = 1, the calculated solubilities are those assuming ideal behaviour. Although we were unable to measure T^E_{exp}, Fig. 4 shows a clear negative deviation from ideality, with a $(T^E_{exp} - T^E_{id})$ of approximately 40 K. Then, the TM system could be named a DES.

The measured T_m values were correlated with the nonrandom two-liquid model (NRTL) (S.I.)[60]. The model parameters were $A_{12} = -3363.16$ J·mol^{-1} and $A_{21} = -5820.78$ J·mol^{-1}, and the estimated eutectic points were $x^E_{Thy,NRTL}$ =0.4651 and $T^E_{Thy,NRTL} = 232.65K$. The activity coefficients (γ_i) were also calculated and are listed in Table S2. From them, a deviation from ideality more pronounced at higher x_{Thy} was observed. These results can be explained by the resonant effects of thymol when delocalizing the free pair of electrons from oxygen. For Eq. (1), γ_i^l can be calculated with a thermodynamic model as the ratio between the fugacity coefficients of component i in the mixture and in the pure state. Herein, we used the PC-SAFT equation of state (EoS) (S.I.)[61,62]. The parameters necessary for the calculation are given in Table S3, and the estimated curve is included in Fig. 4. The mean relative deviation calculated between the experimental and predicted melting temperatures for the three characterized mixtures was lower than 1 % (Table S4), and the average value for the SLE was $MRD(T_m)$ = 1.5 %.

3.2. Thermophysical study of TM mixtures

The studied properties were density (ρ), speed of sound (u), refraction index (n_D), static permittivity (ε), isobaric molar heat capacity ($C_{p,m}$), surface tension (γ), and dynamic viscosity (η). They were determined at $p = 0.1$ MPa and at temperatures ranging from 278.15 to 338.15 K. The experimental data at each temperature, composition and at 0.1 MPa are collected in Table S5. The density was also measured up to 65 MPa in the T range of 283.15–338.15 K, and the $p\rho T$ values are listed in Table S6. Moreover, the experimental and calculated values at 298.15 K for different properties are collected in Table 4 to ease the follow-up of the discussion.

Standard uncertainties are: $u(T)$=0.005 K for density and speed of sound and 0.01 K for the rest of properties; $u(p)$=0.5 kPa. The combined expanded uncertainties (0.95 level of confidence, k=2) are$U_c(\rho)$ = 0.05 kg·m^{-3}; $U_c(u)$=0.5 m·s^{-1}; $U_c(C_{p,m})$=1%; $U_c(n_D)$=2·10^{-5}; $U_c(\varepsilon) = 1$ %; $U_c(\gamma)$=1%; $U_c(\eta)$=1%; $U_c(\alpha_p)$=0.04 kK^{-1}; $U_c(\kappa_T)$=0.22 TPa^{-1}; $U_c(\kappa_s)$=0.22 TPa^{-1}; $U_c(L_f)$=0.005 Å; $U_c(R_m)$=0.004 cm^3·mol^{-1}; $U_c(f_m)$=0.03 cm^3·mol^{-1}; $U_c(\Delta S_S)$=0.001 mN·m^{-1}·K^{-1}; $U_c(\Delta H_S)$=0.06 mN·m^{-1}.

The densities at 0.1 MPa ranged (Fig. S1) from 890.67 kg·m^{-3} for TM12 at 338.15 K to 953.12 kg·m^{-3} for TM21 at 288.15 K. At the same compositions and temperatures and 65 MPa, they were 928.82 and 985.50 kg·m^{-3}, respectively. On average, ρ was 6.5 % lower than that of water at similar p and T, which can ensure an adequate phase separation in the liquid–liquid processes [28]. The density increased with increasing thymol molar ratio (x_{Thy}), which is logical since thymol is a flatter molecule than l-menthol due to the presence of the aromatic ring. Several authors [28,42–45] have published densities of the TM system at atmospheric pressure. The values were in agreement with ours, with an average mean relative deviation of 0.12 %. The graphic comparison is shown in Fig. S2a. No $p\rho T$ data were found in the literature. As usual, ρ decreased with increasing temperature and decreasing pressure. Thermal agitation weakens the interactions in the mixture, while decreasing the free volume increases the number of

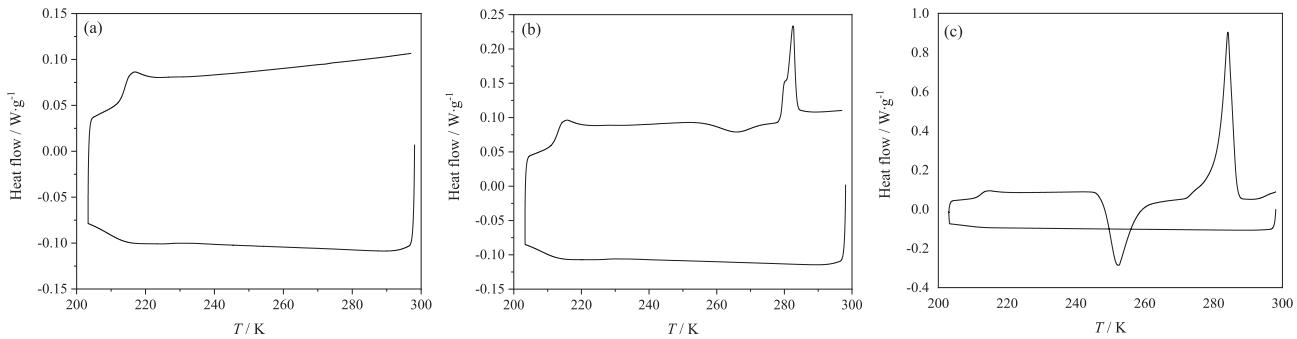


Fig. 3. Detailed thermograms of [TM]ESs at several compositions: (a) χ_{Thy} = 0.4997; (b) χ_{Thy}= 0.6626; and (c) χ_{Thy}= 0.7502.

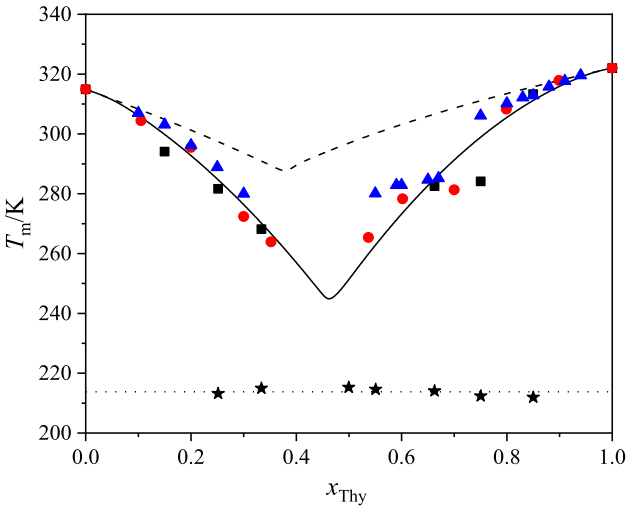


Fig. 4. Solid–liquid equilibria of the thymol + l-menthol system. (■), This work; (●), Ref. [38]; (▲), Ref. [40]; (⋆), Glass transition temperature, this work. (– –), ideal; (——), NRTL model.

Table 4
Summary of the thermophysical properties at $T = 298.15$ K and $p = 0.1$ MPa of the [TM]ESs.

Property	TM12	TM11	TM21
ρ/kg · m^{-3}	921.09	932.93	945.59
u/m · s^{-1}	1386.99	1396.13	1406.03
n_D	1.47903	1.48953	1.49914
ε	5.857	5.659	5.329
$C_{p,m}$/J · mol^{-1} · K^{-1}	317	319	319
γ/mN · m^{-1}	29.21	29.70	30.32
η/mPa · s	41.048	35.275	26.102
α_p/kK^{-1}	0.777	0.767	0.779
κ_T/TPa^{-1}	651.05	635.85	612.86
π_T/MPa	355.73	359.55	378.87
κ_S/TPa^{-1}	564.35	549.92	534.94
L_f/Å	0.470	0.464	0.457
R_m/cm^3 · mol^{-1}	47.491	47.450	47.284
f_m/cm^3 · mol^{-1}	119.97	116.81	113.72
$g\mu^2$/D^2	4.07	3.71	3.26
ΔS_S/mN · m^{-1} · K^{-1}	0.080	0.079	0.081
ΔH_S/mN · m^{-1}	52.98	53.40	54.59
$E_{a,\eta}$/kJ · mol^{-1}	61.0	58.8	53.8

molecules per unit volume. At 0.1 MPa, this behaviour is shown in Fig. S1a. The behaviour under pressure is displayed in Fig. 5a for the TM11 mixture and Fig. S3 for the rest of the mixtures. The equations of the relationships are summarized in S.I. Table 5 reports the parameters of the ρT relationship at 0.1 MPa, and Table 6 lists those of $p\rho T$.

We quantified the effect of the temperature and pressure on the density with the calculation of the isobaric thermal expansibility (α_p) and the isothermal compressibility (κ_T):

$$\alpha_p = -\frac{1}{\rho}\left(\frac{\partial \rho}{\partial T}\right)_p \tag{2}$$

$$\kappa_T = \frac{1}{\rho}\left(\frac{\partial \rho}{\partial p}\right)_T \tag{3}$$

For each p and T, α_p hardly changes as the molar ratio of thymol increases. On the other hand, the expansion capacity of the mixtures increased with increasing temperature or decreasing pressure according to the weakening of the forces between the components (Fig. 5b and S4). The effect of T on α_p was more pronounced at lower pressure, and the effect of p on α_p was more pronounced at higher temperature. For example, for TM12 at 0.1 MPa, α_p ranged from 0.730 k·K^{-1} at 283.15 K to 0.911 k·K^{-1} at 338.15 K. At 65 MPa, the values were 0.620 and 0.704 k·K^{-1}, respectively.

The κ_T calculated values showed that the more compact the mixture was, the higher the thymol ratio. Thus, TM21 was, on average, 4 % less compressible under isothermal conditions than TM12. This property increased when the temperature increased, especially at lower pressures, and with higher pressure decreased mostly at higher temperatures (Fig. 5c and S5). The internal pressure (π_T) is defined as the change in internal energy of a system when the volume changes at constant temperature. The π_T sign indicates the type of intermolecular forces prevailing in the system. The more positive the internal pressure is, the greater the attractive forces. It can be calculated from α_p and κ_T data:

$$\pi_T = T\left(\frac{\alpha_p}{\kappa_T}\right) - p \tag{4}$$

For the studied mixtures, Table 4 collects the values at 298.15 K, which increased with increasing thymol ratio. This result highlights the importance of the $\pi-$ interactions. To validate the PC-SAFT EoS for the volumetric behaviour, we calculated the densities in the p and T working ranges of this work and compared them with the experimental densities. The model slightly overestimated the $p\rho T$ data with an average deviation of 1.21 % for the TM system. No trends were observed with composition and temperature, but the higher the pressure was, the greater the deviation. The maxima deviations were 0.83 and 2.00 % at 0.1 and 65 MPa, respectively. Table S4 lists the deviation values, and Fig. S6a shows the graphic comparison for the TM11 mixture; the remaining compositions were similar.

The compactness of a fluid can also be evaluated in terms of the free intermolecular length (L_f) and the free volume (f_m). These properties can be calculated from ρ, u and n_D experimental data with the following expressions:

$$L_f = K\sqrt{\kappa_s} = \frac{K}{\sqrt{\rho u^2}} \tag{5}$$

$$f_m = V_m - R_m = V_m\left(1 - \frac{(n_D^2 - 1)}{(n_D^2 + 2)}\right) \tag{6}$$

where $K = f(T)$ is Jacobson's constant [63]; κ_s is the isentropic compressibility; and V_m and R_m are the molar volume and refraction, respectively. The more compact the fluid is, the higher the speed of sound and the refraction index and, consequently, the lower the values of κ_s, L_f, R_m, and f_m. In fact, the effect of the composition and temperature on these properties (Table 4, Fig. S1b, S1c, S7) was similar to that obtained for the volumetric properties. The linear fit parameters of the $u - T$ and $n_D - T$ equations are found in Table 5. For L_f and f_m, the calculated values ranged from 0.422 to 0.567 Å and 112.48 to 125.56 cm^3·mol^{-1}, respectively. Considering V_m, the percentage of free volume (f_m/V_m) of each mixture was within 71.3–72.5 % for TM12, 70.8–72.0 % for TM11, and 70.4–71.5 % for TM21. It is known that the PC-SAFT EoS does not adequately predict the values of the speed of sound, and the way to improve this prediction entails the modification of the universal constants of the model. For that, a deeper study of the question must be carried out in the future. In this work, the calculated u values were less than those measured with an average $MRD(u) =$ 15 %. The deviations increased with decreasing T and x_{Thy}, and the maximum deviation was 18 % (Table S4).

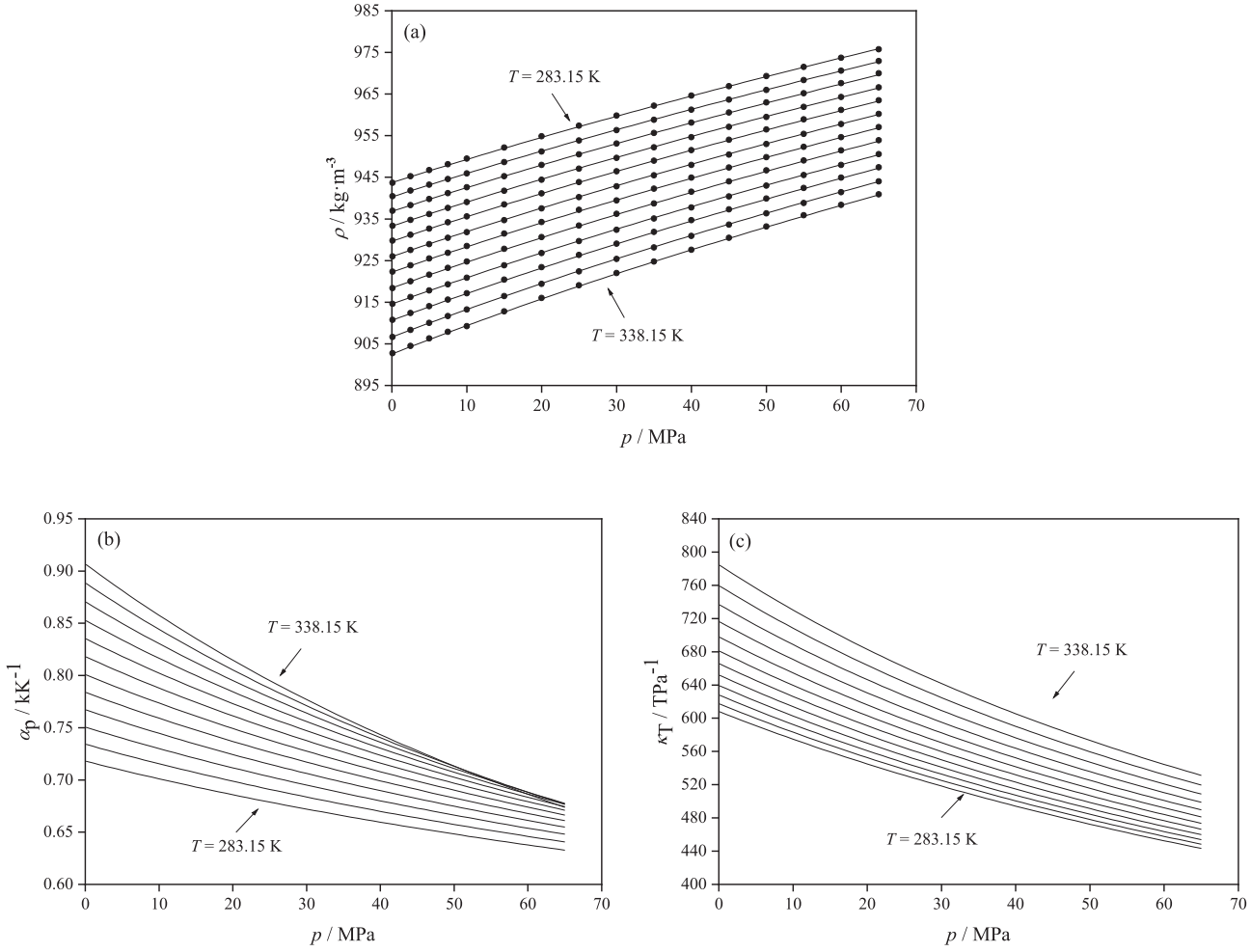


Fig. 5. Volumetric properties of the TM11 mixture as a function of temperature, T, and pressure, p. (a) Density, ρ; (b) isobaric expansibility, α_p; and (c) isothermal compressibility, κ_T. (●) experimental data, (—) values calculated with the Tait equation.

Table 5
Fit parameters (A_Y, B_Y, C_Y) and the regression coefficients, R^2, for the thermophysical properties of the [TM]ESs.

Property	[TM]ESs	A_Y	B_Y	C_Y	R^2
ρ^a/kg · m^{-3}	TM12	1144.76	− 0.7506		>0.99
	TM11	1157.01	− 0.7519		>0.99
	TM21	1174.54	− 0.7679		>0.99
u^a/m · s^{-1}	TM12	2422.21	− 3.4726		>0.99
	TM11	2421.11	− 3.4379		>0.99
	TM21	2416.34	− 3.3882		>0.99
n_D^a	TM12	1.60422	$-4.20 \cdot 10^{-4}$		>0.99
	TM11	1.61647	$-4.26 \cdot 10^{-4}$		>0.99
	TM21	1.62886	$-4.35 \cdot 10^{-4}$		1
ε^a	TM12	10.99	− 0.017		>0.99
	TM11	9.76	− 0.014		>0.99
	TM21	9.01	− 0.012		>0.99
$C_{p,m}^a$/J · mol^{-1} · K^{-1}	TM12	25.718	0.97851		1
	TM11	79.544	0.80489		1
	TM21	68.660	0.83800		1
γ^a/mN · m^{-1}	TM12	53.02	− 0.0797		>0.99
	TM11	53.48	− 0.0795		>0.99
	TM21	54.60	− 0.0814		>0.99
η^b/mPa · s	TM12	0.02921	636.50	210.33	1
	TM11	0.03253	615.21	210.22	1
	TM21	0.05995	507.10	214.70	1

[a] $Y = A_Y + B_Y T$
[b] $Y = A_Y \exp(\frac{B_Y}{T - C_Y})$

Table 6
Parameters of the Tait equation and the corresponding standard deviations, $MRD(\rho)^a$, of the [TM]ESs.

	TM12	TM11	TM21
A_0/kg · m^{-3}	1028.23	1033.09	1084.32
A_1/kg · m^{-3} · K^{-1}	−3.93·10^{-3}	4.66 · 10^{-2}	−1.89Å · 10^{-2}
A_2/kg · m^{-3} · K^{-2}	-1.19Å · 10^{-3}	−1.28Å · 10^{-3}	−9.19Å · 10^{-4}
C	0.0992	0.0956	0.0986
B_0/MPa	238.57	41.2	307.49
B_1/MPa · K^{-1}	0.05965	1.29315	− 0.26236
B_2/MPa · K^{-2}	-1.17Å · 10^{-3}	−3.11Å · 10^{-3}	−7.70Å · 10^{-4}
$MRD(\rho)$/%	0.014	0.011	0.008

The static permittivity allows the polarity of nonionic fluids to be analysed. For that,ε, ρ and n_D data under the same conditions are necessary, and the Fröhlich equation [64] is used:

$$g\mu^2 = \frac{9kT\varepsilon_0 V_m}{N_A}\frac{(\varepsilon - n_D^2)(2\varepsilon + n_D^2)}{\varepsilon(n_D^2+2)^2} \quad (7)$$

where ε_0 is the vacuum static permittivity and μ is the dipole moment of the mixture estimated from those of the pure components ($\mu^2 = x_1\mu_1^2 + x_2\mu_2^2$). The g factor is the Kirkwood–Fröhlich correlation parameter and is related to the orientation of the neighbouring dipoles. Therefore, $g > 1$ for fluids with parallel preferential disposal and $<1g$ for those with antiparallel dipoles. Taking the μ_i data found in the literature (Table 1), we calculated the g parameter for each TM mixture. The values ranged from 1.33 to 1.69, were higher at lower x_{Thy}, and barely changed with T. This result indicated a parallel preferred orientation between dipoles for all mixtures. The polarisation is also evaluated with the orientational dipolar parameter ($g\mu^2$). Bouteloup et al. [65] published $g\mu^2$ data for pure thymol and l-menthol. The calculated values for the TM mixtures (Table 4) were much higher than those, which indicates that this parameter is not additive. Taking into account Eq. (7), similar trends of ε and $g\mu^2$ with T must be expected. The $\varepsilon - T$ fit coefficients are listed in Table 5. Nevertheless, the opposite is observed, as shown in Fig. S1d and S8. This fact was already observed for other liquids, such as eutectic mixtures containing thymol or l-menthol and carboxylic acids [34,35]. This is related to the increase in the effective dipole of the system caused by thermal agitation favouring the linear form of the aggregates over the cyclic form.

To characterize variable temperature processes, it is necessary to know the thermal behaviour of solvents. This includes knowing both its phase diagram and its ability to store heat. The measured values of the isobaric molar heat capacity were within 298 and 357 J·mol^{-1}·K^{-1}. They were similar for all TM mixtures, which can be explained by their similarity of nature and molar mass. The $C_{p,m}$ value is related to the accessible vibration modes of the molecules, and its number increases with T. Therefore, unlike the rest of the thermophysical properties studied here, the slope of the $C_{p,m} - T$ equation was positive (Table 5, Fig. S1e). Taherzadeh et al. [66] have proposed a correlation to estimate the $C_{p,m}$ of deep eutectic solvents from the molar mass and critical properties (S.I.). The average deviation between our experimental and correlated values was 7.3 %, increasing with x_{Thy}, and it was slightly higher than the predictive capacity of the model, 5.3 %, published by the authors. Moreover, we used the PC-SAFT EoS to calculate $C_{p,m}$. Similar to u, the model underestimated the values, although to a lesser extent. The average and maximum deviations were 5.64 and 8.73 %, respectively. Unlike for u, the trends were opposite. $MRD(C_{p,m})$ increased with increasing T and x_{Thy}, as shown in Fig. S6b.

The surface tension of a liquid is a measure of the cohesive forces in the bulk. The more structured the system is, the higher the γ value. It is an essential property in processes including solvent atomization. The experimental values for the TM system varied from 27.35 to 31.18 mN·m^{-1}. In agreement with the above results, TM21 presented the highest values. The rise of energy favours chaos in the fluids, and thus, the slope of the equation is negative (Table 5), as shown in Fig. 6a. The obtained values of the thermodynamic properties of the surface per unit surface area at 298.15 K are found in Table 4. The entropy ($\Delta S_S = -(\partial\gamma/\partial T)_p$)

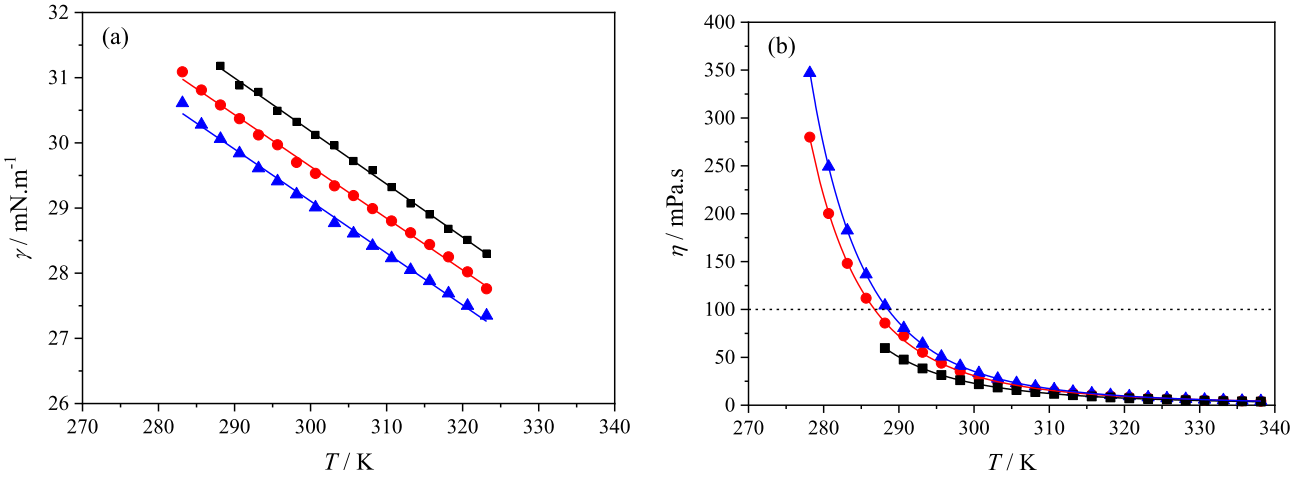


Fig. 6. Thermophysical properties of [TM]ESs as a function of temperature, T, and at different molar ratios: (▲), (1:2); (●), (1:1); and (■), (2:1). (a) Surface tension, γ; (b) dynamic viscosity, η. Points, experimental values; lines, correlated data.

was similar for the three mixtures, and the enthalpy ($\Delta H_S = \gamma - T(\partial\gamma/\partial T)_p$) increased with the thymol ratio. The authors have proposed equations that relate the surface tension to the critical temperature (T_c) of fluids. This is interesting because knowing the T_c value is imperative for the application of thermodynamic models, but its measurement is sometimes not possible. In this work, we applied the Guggenheim and Eötvos correlations (S.I.) [67,68] as well as the PC-SAFT EoS. The calculated data are reported in Table S7. Assuming that the latter is an adequate model for the TM system, the average deviations for the two correlations were less than 3 %. Fig. S9 displays the predicted critical locus, $T_c - x_{\text{Thy}}$ and $p_c - x_{\text{Thy}}$ curves, for the system.

Finally, we analysed the fluidity of the TM hydrophobic mixtures. They presented moderately high values at low temperatures, reaching 347 mPa·s for TM12. The literature suggests that 100 mPa·s can be the maximum viscosity value to ensure a proper mass transfer process [28]. According to that, the operating temperature with the TM mixtures must be higher than 288 K to achieve their best functionality. In Fig. S2, a comparison with the literature [28,42,45] is shown. The values were different between the authors, and our results were in agreement with those of Martins et al. [42] with a deviation of 6.4 %. The change in temperature has an important effect on this property, as seen in picture $\eta - T$ (Fig. 6b), which fits an exponential mathematic function whose coefficients are listed in Table 5. The pre-exponential factor (A_Y) is the viscosity of the fluid at $T = \infty$, that is, without molecular interactions, and the rest of coefficients (B_Y, C_Y) allow us to calculate the energy of the viscous flow ($E_{a,\eta}$); that is, the barrier that must be overcome for a molecule to move around others:

$$E_{a,\eta} = R\partial(\ln\eta)/\partial(1/T) \tag{8}$$

Fig. S10 shows the polynomial decay of $E_{a,\eta}$ with T. The $E_{a,\eta}$ values were higher for TM12, and thus, we can say that this mixture has greater interactions between layers. We used the Pelofsky and Murkerjee equations [69] to correlate the viscosity and surface tension properties. The expressions and coefficients are collected in the S.I. and Table S8. The linear regression coefficients indicated that the Murkerjee equation was a better representation for our system.

3.3. Solubility and extraction efficiency

One of the most important parameters to characterize the solvent power of a fluid is the parameter of solubility (δ). It was defined by Hildebrand [70] as the root of the cohesive energy density (CED):

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E_{vap}}{V_m}} \tag{9}$$

where ΔE_{vap} and V_m are the enthalpy of vapourisation and the molar volume of the solvent, respectively. The δ values could be obtained from experimental measures of ΔE_{vap}, but sometimes it is not possible due to the thermal degradation of substances. Thus, other experimental properties related to the structuring of the liquid can be used, such as density and surface tension. If $p\rho T$ data are available, as in this work, the CED can be approximated to the internal pressure. From γ and ρ data under the same conditions, several equations have been proposed to obtain δ. We have used that proposed by Pereira and Vebber [71] based on Stefan's rule. The equations are as follows:

$$\delta = \sqrt{\pi_T} \tag{10}$$

$$\delta = 8.276\sqrt{\frac{\gamma}{V_m^{1/3}}} \tag{11}$$

The units of γ and V_m are mN·m $^{-1}$ and cm^3·mol $^{-1}$, respectively. Additionally, the PC-SAFT EoS predicted the Hildebrand parameter.

Later, Hansen [72] separated the cohesive energy into three contributions due to the different attractive interactions: dispersive (δ_d), polar (δ_p), and hydrogen bonds (δ_H). Thus, the total Hansen solubility parameter (HSP) denoted δ_T ($= \delta$) is calculated as:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_H^2 \tag{12}$$

The dispersive interactions are proportional to the square of the polarizability (α) and cause very small fields that disperse the light through the materials. Then, δ_d is related to the refraction index [73]. The polar contribution includes both the dipole–dipole attractions, proportional to the fourth power of the dipole moment (μ), and the dipole–dipole induction, proportional to $\alpha\mu^2$. Hansen and Beerbower [74] proposed a simplified equation to estimate δ_p. The last contribution is estimated from the energy of vapourisation of the OH − O hydrogen bond from infrared spectroscopy [75]. The equations for the three contributions (MPa$^{1/2}$) are:

$$\delta_d = 2.24 + 53\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} - 58\left(\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2}\right)^2 + 22\left(\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2}\right)^3 \tag{13}$$

$$\delta_p = 37.4\frac{\mu}{\sqrt{V_m}} \tag{14}$$

$$\delta_H = \sqrt{\frac{20920N}{V_m}} \tag{15}$$

where N is the number of hydroxyl groups in the solvent and the units of μ and V_m are D and cm^3·mol $^{-1}$.

Literature [76] reports HSP values of thymol and l-menthol estimated by group contribution methods. Then, we also calculated those for the mixtures as:

$$\delta_T = (\delta_{HSP})_{mix} = \sum_i \varphi_i(\delta_{HSP})_i \tag{16}$$

where φ_i is the volume fraction of component i in the mixture and $(\delta_{HSP})_i$ is each parameter.

All of the calculated values are listed in Table 7. The similarity of the values obtained from different thermophysical properties indicates the goodness of the results. The highest average deviation, 10 %, was found to compare with δ_T estimated from the group contribution method. The Hildebrand parameter was slightly higher than the total HSP (Eq. (12)), and the effect of the composition was only noticeable in the polar contribution.

Table 7
Solubility parameters of the [TM]ESs.

	δ/MPa^{-1}			δ_d/MPa^{-1}	δ_p/MPa^{-1}	δ_H/MPa^{-1}	δ_T/MPa^{-1}	δ_T/MPa^{-1}
	(ec.10)	(ec.11)	(PC-SAFT)	(ec.13)	(ec.14)	(ec.15)	(ec.12)	(ec.16)
TM12	18.86	19.05	19.95	13.11	4.51	11.18	17.81	20.83
TM11	18.96	19.27	20.34	13.24	5.30	11.29	18.19	21.02
TM21	19.46	19.54	20.56	13.36	6.11	11.40	18.60	21.18

Next, the experimental results of the thermodynamic solubility ($W_i = g_i/g_{solvent}$) of quercetin (Q), nitrofurantoin (NF), and tetracycline (TC) in the characterized eutectic mixtures are presented. The first two APIs are insoluble in water, and the third is very slightly soluble (Table 8). In [TM]ESs, the solubility was increased in all cases, and it was especially pronounced for Q (Fig. 7a). Note that the trend of W_Q with x_{Thy} was opposite to those found for W_{NF} and W_{TC}. The studied drugs present different characteristics. From Table 1 and Fig. 1, it can be seen that Q has the smallest dipole moment of the three drugs but a high polarizability, and TC has the highest value of both properties. In relation to the formation of hydrogen bonds, Q and TC present a large number of donor and acceptor sites. On the other hand, NF exhibits the weakest interactions. The dissolution process can be summarized in three stages: relaxation of solute–solute and solvent–solvent interactions, relocation of the solvent around the solute, and establishment of new solute–solvent interactions. That is, thermodynamic solubility depends on entropic and enthalpic aspects. The former is related to the free volume of the solvent, which we calculated in the above section from the thermodynamic properties. The second is a consequence of the balance between cohesive and adhesive forces in the solute–solvent system. Fig. 8 illustrates both effects. Due to the number of hydroxyl groups and the flat structure, the Q solubility was favoured in the least compact solvent. On the other hand, the enthalpic factor prevailed for NF and TC.

Table 8
Solubility ($W_i = g_i/g_{solvent}$) at T = 298.15 K, of quercetin (Q), nitrofurantoin (NF), and tetracycline (TC), in water and in the [TM]ESs.

Solvent	$10^3 W_Q$	$10^3 W_{NF}$	$10^3 W_{TC}$
Water	$(2.3 \pm 0.2)\cdot10^{-4}$ [a]	0.081 ± 0.4[a]	0.76 ± 0.6[a]
TM12	2.50 ± 0.17	0.16 ± 0.01	21.8 ± 1.6
TM11	1.17 ± 0.06	0.52 ± 0.04	48.1 ± 3.8
TM21	0.66 ± 0.08	0.99 ± 0.04	56.8 ± 5.0

[a] Ref. [34].

The immiscibility of hydrophobic solvents in aqueous media allows their use in liquid–liquid extraction processes. Specifically, the mixtures studied here have shown efficiency in the removal of chlorophenols, drugs, organic acids and pesticides from polluted water [28,43,44,47,49,50]. Next, we evaluated the extractions of Q, NF, and TC at T = 298.15 from dilute aqueous mixtures with [TM]ESs and calculated the extraction efficiencies (*EE*) as described in Section 2.4. The partition coefficients ($P_{[TM]ESs/w}$) are also obtained. The results are listed in Table S9 and displayed in Fig. 7b. For Q and NF, the efficiency was similar and ranged from 60 to 81 %. For TC, the EE was up to 46 %. For all drugs, it increased with increasing thymol composition. Solvent properties, such as the density, viscosity or polarity, influence this type of process. Fig. 9 shows that a high density and low viscosity and polarity increased the *EE*. The relative solubility had a lower effect.

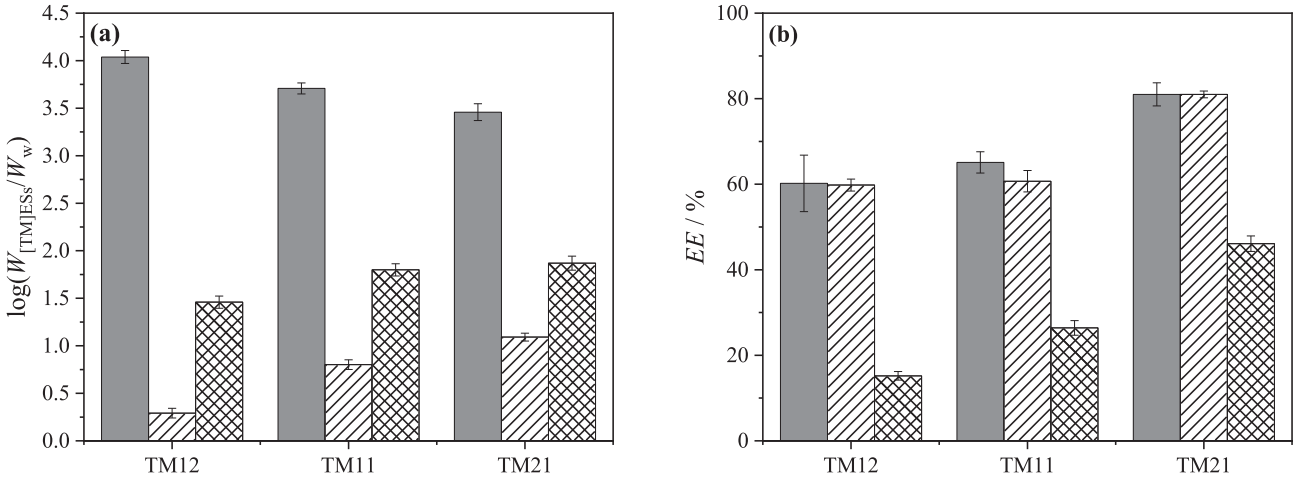


Fig. 7. (a) Logarithmic ratio between the solubilities of several drugs in the [TM]ESs, $W_{[TM]ESs}$, and water, W_w. (b) Extraction efficiency of [TM]ESs to remove several drugs from water. (▩), Q; (▨), NF; and (▨), TC. T = 298.15K mass ratio 1:1.

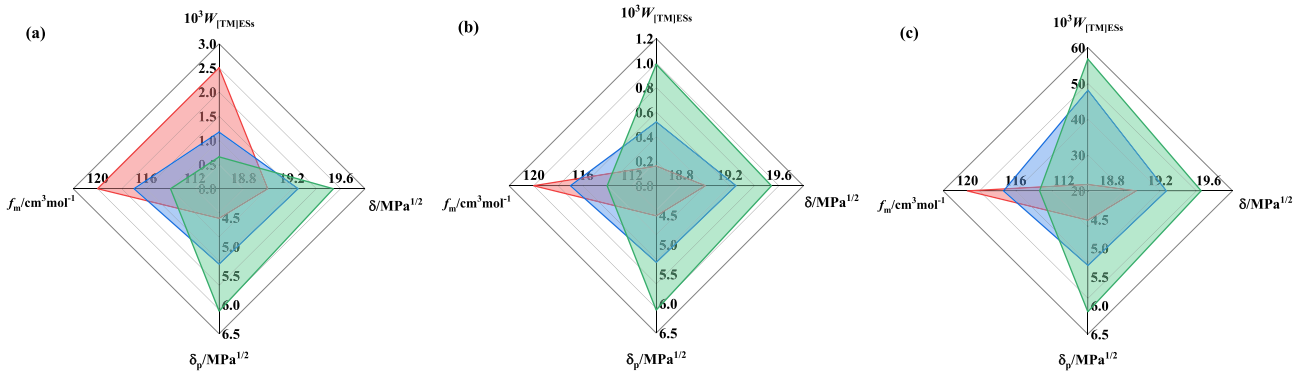


Fig. 8. Effects of the free volume, solubility parameter and polar contribution parameter of [TM]ESs on the solubility of drugs. (a), Q; (b), NF; and (c), TC. (▭), TM12; (▭), TM11; (▭), TM21. T= 298.15 K.

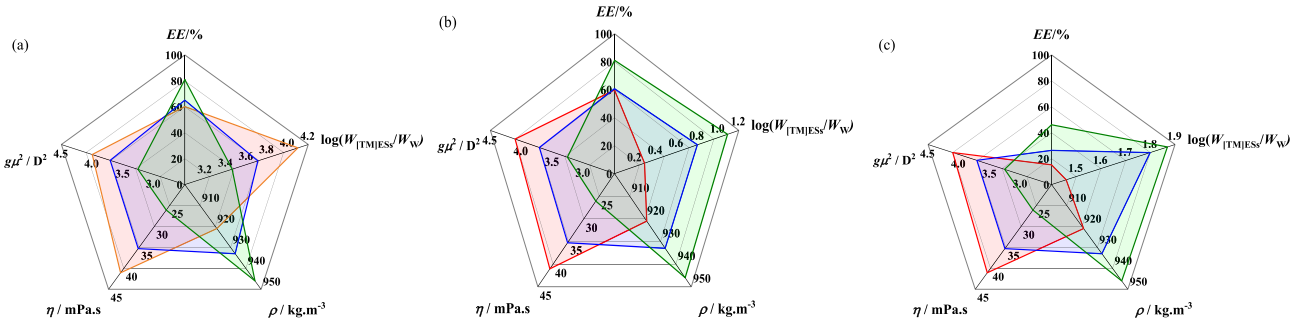


Fig. 9. Effects of the [TM]ES properties (solubility ratio, density, viscosity and orientational dipolar parameter) on the drug extraction efficiency. (a), Q; (b), NF; and (c), TC. (▭), TM12; (▭), TM11; (▭), TM21. T = 298.15 K; mass ratio 1:1.

4. Conclusions

To achieve the first objective of this work, we studied the thermophysical behaviour of a hydrophobic eutectic system containing thymol and l-menthol ([TM]ESs). The diagram of the solid–liquid phase was measured and compared with the one calculated assuming ideal behaviour. The SLE was correlated with NRTL model and PC-SAFT EoS. For three mixtures of this system with molar ratios of (1:2), (1:1) and (2:1), several properties at 0.1 MPa and over a wide range of temperatures were determined: density, speed of sound, refraction index, isobaric heat capacity, static permittivity, surface tension and viscosity. Additionally, densities up to 65 MPa were measured. Correlations and calculations were performed on the experimental data. Therefore, the internal pressure, intermolecular free length, orientational dipolar parameter, enthalpy and entropy of the surface, critical temperature, and activation energy of the viscous fluid were obtained.

The second aim included an evaluation of the solubilities of the characterized mixtures. The Hildebrand and Hansen solubility parameters were estimated from the experimental above data. The thermodynamic solubilities of quercetin (Q), nitrofurantoin (NF), and tetracycline (TC) in the [TM]ESs were measured and discussed. Finally, their extraction from the aqueous medium was carried out using the hydrophobic character of these liquids.

The SLE showed a strong interaction between both components that prevented the crystallization of the eutectic fraction and caused a negative deviation from the ideal behaviour. Then, the system thymol + menthol can be named a deep eutectic solvent. At any pressure and temperature within the range of this work, the densities were sufficiently lower than those of water to ensure a correct phase separation in liquid–liquid processes. Moreover, the most compact and structured mixture was that with the highest thymol ratio. Conversely, it was the least polar and viscous. Regarding the fluidity, a temperature higher than 288 K would assure an adequate functionality of these mixtures. No appreciable effect of the composition on the solubility parameters was observed. The solubility of Q in [TM]ESs was 10^4-fold higher than that in water, being favoured in the least compact mixture. For NF and TC, the increase was lower, and the enthalpic effect was more significant. A high density and limited viscosity and polarity increased the extraction efficiencies of these compounds from contaminated water. For Q and NF, the eutectic system showed high efficiencies, up to 81 %, and a medium efficiency was achieved for TC, up to 46 %.

CRediT authorship contribution statement

Fernando Bergua: Investigation, Formal analysis. **Miguel Castro:** Investigation, Methodology. **Carlos Lafuente:** Validation, Writing – original draft, Funding acquisition. **Manuela Artal:** Project administration, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Data availability

Data are in the Supplementary File

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

PLATON research group acknowledges financial support from Gobierno de Aragón and Fondo Social Europeo "Construyendo Europa desde Aragón" E31_20R.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120789.

References

[1] P. Harten, T. Martin, M. Gonzalez, D. Young, The software tool to find greener solvent replacements, PARIS III, Environ. Prog. Sustain Energy 39 (2020) 1–7, https://doi.org/10.1002/ep.13331.
[2] K.H. Kim, T. Dutta, J. Sun, B. Simmons, S. Singh, Biomass pretreatment using deep eutectic solvents from lignin derived phenols, Green Chem. 20 (2018) 809–815, https://doi.org/10.1039/C7GC03029K.
[3] F.P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T.H.M. Petchey, J.H. Clark, T.J. Farmer, A.J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides, Sustain. Chem. Process 4 (1) (2016).
[4] J. Esteban, A.J. Vorholt, W. Leitner, An overview of the biphasic dehydration of sugars to 5-hydroxymethylfurfural and furfural: a rational selection of solvents using COSMO-RS and selection guides, Green Chem. 22 (2020) 2097–2128, https://doi.org/10.1039/C9GC04208C.
[5] A.P. Abbott, E.I. Ahmed, K. Prasad, I.B. Qader, K.S. Ryder, Liquid pharmaceuticals formulation by eutectic formation, Fluid Phase Equilib. 448 (2017) 2–8, https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.05.009.
[6] C.W. Pouton, Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, Eur. J. Pharm. Sci. 29 (2006) 278–287, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016.
[7] K. Pathak, Effective formulation strategies for poorly water soluble drugs, in: Adv. Challenges Pharm. Technol., Elsevier, 2021, pp. 181–228, doi: 10.1016/B978-0-12-820043-8.00004-9.
[8] S. Emami, A. Shayanfar, Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications, Pharm. Dev. Technol. 25 (2020) 779–796, https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1735414.
[9] G. Moradi, M. Rahimi, S. Zinadini, M. Shamsipur, N. Babajani, Natural deep eutectic solvent modified nanofiltration membranes with superior antifouling properties for pharmaceutical wastewater treatment, Chem. Eng. J. 448 (2022) 137704.

[10] T. Moufawad, M. Costa Gomes, S. Fourmentin, Deep eutectic solvents as absorbents for VOC and VOC mixtures in static and dynamic processes, Chem. Eng. J. 448 (2022) 137619.
[11] T.R. Sekharan, R.M. Chandira, S. Tamilvanan, S.C. Rajesh, B.S. Venkateswarlu, Deep eutectic solvents as an alternate to other harmful solvents, Biointerface Res. Appl. Chem. 12 (2022) 847–860, https://doi.org/10.33263/BRIAC121.847860.
[12] S.C. Cunha, J.O. Fernandes, Extraction techniques with deep eutectic solvents, TrAC - Trends Anal. Chem. 105 (2018) 225–239, https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.05.001.
[13] R. Abro, N. Kiran, S. Ahmed, A. Muhammad, A.S. Jatoi, S.A. Mazari, U. Salma, N. V. Plechkova, Extractive desulfurization of fuel oils using deep eutectic solvents – a comprehensive review, J. Environ. Chem. Eng. 10 (2022) 107369, https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.107369.
[14] A.A.A. Mutalib, N.F. Jaafar, Potential of deep eutectic solvent in photocatalyst fabrication methods for water pollutant degradation: a review, J. Environ. Chem. Eng. 10 (3) (2022) 107422.
[15] M.K. Najaf-Abadi, B. Ghobadian, M. Dehghani-Soufi, A review on application of deep eutectic solvents as green catalysts and co-solvents in biodiesel production and purification processes, Biomass Convers. Biorefinery. (2022), https://doi.org/10.1007/s13399-022-02644-5.
[16] V. Andruch, A. Varfalvyová, R. Halko, N. Jatkowska, J. Płotka-Wasylka, Application of deep eutectic solvents in bioanalysis, TrAC Trends Anal. Chem. 154 (2022) 116660, https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116660.
[17] Y. Liu, J.B. Friesen, J.B. McAlpine, D.C. Lankin, S.N. Chen, G.F. Pauli, Natural deep eutectic solvents: properties, applications, and perspectives, J. Nat. Prod. 81 (2018) 679–690, https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00945.
[18] M.S. Álvarez, Y. Zhang, Sketching neoteric solvents for boosting drugs bioavailability, J. Control. Release. 311–312 (2019) 225–232, https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.008.
[19] N. Mustafa, V. Spelbos, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. Choi, Solubility and stability of some pharmaceuticals in natural deep eutectic solvents-based formulations, Molecules 26 (2021) 2645, https://doi.org/10.3390/molecules26092645.
[20] M.Q. Farooq, N.M. Abbasi, E.A. Smith, J.W. Petrich, J.L. Anderson, Characterizing the solvation characteristics of deep eutectic solvents composed of active pharmaceutical ingredients as a hydrogen bond donor and/or acceptor, ACS Sustain. Chem. Eng. 10 (2022) 3066–3078, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c08675.
[21] B. Olivares, F. Martínez, L. Rivas, C. Calderón, J.M. Munita, P.R. Campodonico, A natural deep eutectic solvent formulated to stabilize β-lactam antibiotics, Sci. Rep. 8 (2018) 14900, https://doi.org/10.1038/s41598-018-33148-w.
[22] I.M. Aroso, R. Craveiro, Â. Rocha, M. Dionísio, S. Barreiros, R.L. Reis, A. Paiva, A. R.C. Duarte, Design of controlled release systems for THEDES—therapeutic deep eutectic solvents, using supercritical fluid technology, Int. J. Pharm. 492 (2015) 73–79, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.038.
[23] S. Fiala, S.A. Jones, M.B. Brown, A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport, Int. J. Pharm. 393 (2010) 68–73, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.001.
[24] A. Brodin, A. Nyqvist-Mayer, T. Wadsten, B. Forslund, F. Broberg, Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system, J. Pharm. Sci. 73 (1984) 481–484, https://doi.org/10.1002/jps.2600730413.
[25] G.M.E. EhrenströmReizRNA, S.L.A. Reiz, EMLA - a eutectic mixture of local anaesthetics for topical anaesthesia, Acta Anaesthesiol. Scand. 26 (1982) 596–598, https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1982.tb01822.x.
[26] D. O'Flynn, J. Lawler, A. Yusuf, A. Parle-McDermott, D. Harold, T. Mc Cloughlin, L. Holland, F. Regan, B. White, A review of pharmaceutical occurrence and pathways in the aquatic environment in the context of a changing climate and the COVID-19 pandemic, Anal. Methods. 13 (2021) 575–594, https://doi.org/10.1039/D0AY02098B.
[27] D.J.G.P. Van Osch, L.F. Zubeir, A. Van Den Bruinhorst, M.A.A. Rocha, M.C. Kroon, Hydrophobic Deep Eutectic Solvents : Water- Immiscible Extractants, (2015) 1–36, doi: 10.1039/C5GC01451D.
[28] D.J.G.P. Van Osch, C.H.J.T. Dietz, J. Van Spronsen, M.C. Kroon, F. Gallucci, M. Van Sint Annaland, R. Tuinier, A search for natural hydrophobic deep eutectic solvents based on natural components, ACS Sustain. Chem. Eng. 7 (2019) 2933–2942, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b03520.
[29] M. Marchel, H. Cieśliński, G. Boczkaj, Deep eutectic solvents microbial toxicity: current state of art and critical evaluation of testing methods, J. Hazard. Mater. 425 (2022) 127963.
[30] D. Rodríguez-Llorente, A. Cañada-Barcala, S. Álvarez-Torrellas, V.I. Águeda, J. García, M. Larriba, A review of the use of eutectic solvents, terpenes and terpenoids in liquid–liquid extraction processes, Processes 8 (2020) 1–54, https://doi.org/10.3390/pr8101220.
[31] R. Cañadas, M. González-Miquel, E.J. González, I. Díaz, M. Rodríguez, Overview of neoteric solvents as extractants in food industry: a focus on phenolic compounds separation from liquid streams, Food Res. Int. 136 (2020) 109558, https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109558.
[32] P. Makoś, E. Słupek, J. Gębicki, Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques–a review, Microchem. J. 152 (2020) 104384, https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104384.
[33] J. Lee, D. Jung, K. Park, Hydrophobic deep eutectic solvents for the extraction of organic and inorganic analytes from aqueous environments, TrAC - Trends Anal. Chem. 118 (2019) 853–868, https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.07.008.
[34] F. Bergua, M. Castro, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, M. Artal, Hydrophobic eutectic solvents: thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from water, Chem. Eng. J. 411 (2021) 128472, https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472.
[35] F. Bergua, M. Castro, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, M. Artal, L-menthol-based eutectic solvents: characterization and application in the removal of drugs from water, J. Mol. Liq. 352 (2022) 118754, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118754.
[36] M. Zielińska-Błajet, P. Pietrusiak, J. Feder-Kubis, Selected monocyclic monoterpenes and their derivatives as effective anticancer therapeutic agents, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 4763, https://doi.org/10.3390/ijms22094763.
[37] U.T. Syed, I.C. Leonardo, G. Mendoza, F.B. Gaspar, E. Gámez, R.M. Huertas, M.T. B. Crespo, M. Arruebo, J.G. Crespo, V. Sebastian, C. Brazinha, On the role of components of therapeutic hydrophobic deep eutectic solvent-based nanoemulsions sustainably produced by membrane-assisted nanoemulsification for enhanced antimicrobial activity, Sep. Purif. Technol. 285 (2022) 120319, https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.120319.
[38] D.O. Abranches, M.A.R. Martins, L.P. Silva, N. Schaeffer, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type v des, Chem. Commun. 55 (2019) 10253–10256, https://doi.org/10.1039/c9cc04846d.
[39] A. Alhadid, L. Mokrushina, M. Minceva, Formation of glassy phases and polymorphism in deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 314 (2020) 113667.
[40] A. Alhadid, C. Jandl, L. Mokrushina, M. Minceva, Experimental investigation and modeling of cocrystal formation in L-menthol/thymol eutectic system, Cryst. Growth Des. 21 (2021) 6083–6091, https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00306.
[41] N. Schaeffer, D.O. Abranches, L.P. Silva, M.A.R. Martins, P.J. Carvalho, O. Russina, A. Triolo, L. Paccou, Y. Guinet, A. Hedoux, J.A.P. Coutinho, Non-ideality in thymol + menthol type v deep eutectic solvents, ACS Sustain. Chem. Eng. 9 (2021) 2203–2211, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c07874.
[42] M.A.R. Martins, L.P. Silva, N. Schaeffer, D.O. Abranches, G.J. Maximo, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, Greener terpene-terpene eutectic mixtures as hydrophobic solvents, ACS Sustain. Chem. Eng. 7 (2019) 17414–17423, https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b04614.
[43] I. Adeyemi, R. Sulaiman, M. Almazroui, A. Al-Hammadi, I.M. AlNashef, Removal of chlorophenols from aqueous media with hydrophobic deep eutectic solvents: experimental study and COSMO RS evaluation, J. Mol. Liq. 311 (2020) 113180, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113180.
[44] S.A. Mat Hussin, P. Varanusupakul, S. Shahabuddin, B. Yih Hui, S. Mohamad, Synthesis and characterization of green menthol-based low transition temperature mixture with tunable thermophysical properties as hydrophobic low viscosity solvent, J. Mol. Liq. 308 (2020) 113015, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113015.
[45] K. Xin, I. Roghair, F. Gallucci, M. van Sint Annaland, Total vapor pressure of hydrophobic deep eutectic solvents: experiments and modelling, J. Mol. Liq. 325 (2021) 115227, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115227.
[46] T. Raja Sekharan, R. Margret Chandira, S.C. Rajesh, S. Tamilvanan, C.T. Vijayakumar, B.S. Venkateswarlu, Ph, viscosity of hydrophobic based natural deep eutectic solvents and the effect of curcumin solubility in it, Biointerface Res. Appl. Chem. 11 (2021) 14620–14633, https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1462014633.
[47] K.e. Li, Y. Jin, D. Jung, K. Park, H. Kim, J. Lee, In situ formation of thymol-based hydrophobic deep eutectic solvents: application to antibiotics analysis in surface water based on liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography, J. Chromatogr. A. 1614 (2020) 460730.
[48] T. Brouwer, B.C. Dielis, J.M. Bock, B. Schuur, Hydrophobic deep eutectic solvents for the recovery of bio-based chemicals: solid–liquid equilibria and liquid–liquid extraction, Processes 9 (5) (2021) 796.
[49] F.A. Hansen, E. Santigosa-Murillo, M. Ramos-Payán, M. Muñoz, E. Leere Øiestad, S. Pedersen-Bjergaard, Electromembrane extraction using deep eutectic solvents as the liquid membrane, Anal. Chim. Acta. 1143 (2021) 109–116, https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.11.044.
[50] Á. Santana-Mayor, B. Socas-Rodríguez, R. Rodríguez-Ramos, A.V. Herrera-Herrera, M.Á. Rodríguez-Delgado, Quality assessment of environmental water by a simple and fast non-ionic hydrophobic natural deep eutectic solvent-based extraction procedure combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of plastic migrants, Anal. Bioanal. Chem. 413 (2021) 1967–1981, https://doi.org/10.1007/s00216-021-03166-1.
[51] U.L. Abbas, Q. Qiao, M.T. Nguyen, J. Shi, Q. Shao, Molecular dynamics simulations of heterogeneous hydrogen bond environment in hydrophobic deep eutectic solvents, AIChE J. 68 (2022), https://doi.org/10.1002/aic.17382.
[52] N.H.C.S. Silva, E.S. Morais, C.S.R. Freire, M.G. Freire, A.J.D. Silvestre, Extraction of high value triterpenic acids from Eucalyptus globulus biomass using hydrophobic deep eutectic solvents, Molecules 25 (1) (2020) 210.
[53] C.G. Le Fèvre, R.J.W. Le Fèvre, K.W. Robertson, 107. The dipole moments of p-cymene; 2- and 3-halogeno-p-cymenes, carvacrol, and thymol; p-ethyltoluene; p-tert.-butyltoluene, 1: 3-dimethyl-5-tert.- butylbenzene, tert.-butylbenzene and its p-nitro-derivative, J. Chem. Soc. (1935) 480–488, https://doi.org/10.1039/JR9350000480.
[54] R. Maruchenko, P. Espeau, Revised phase diagrams based on racemic ibuprofen with thymol and l-menthol, J. Therm. Anal. Calorim. 145 (6) (2021) 3087–3091.
[55] Stenutz, n.d. Available from: <http://www.stenutz.eu/chem/>.
[56] Pubchem, n.d. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
[57] A.M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, CHIH-DFT study of the electronic properties and chemical reactivity of quercetin, J. Mol. Struct. THEOCHEM. 716 (2005) 67–72, https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.10.083.

[58] U. of A. A.M. Matuszek, Defining Known Drug Space by DFT based molecular descriptors. Virtual screening for novel Atg5-Atg16 complex inhibitors for autophagy modulation, 2014.
[59] L. Percevault, A. Jani, T. Sohier, L. Noirez, L. Paquin, F. Gauffre, D. Morineau, Do deep eutectic solvents form uniform mixtures beyond molecular microheterogeneities?, J Phys. Chem. B. 124 (2020) 9126–9135, https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.0c06317.
[60] H. Renon, J.M. Prausnitz, Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures, AIChE J. 14 (1968) 135–144, https://doi.org/10.1002/aic.690140124.
[61] J. Gross, G. Sadowski, Perturbed-chain SAFT: An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1244–1260, https://doi.org/10.1021/ie0003887.
[62] J. Gross, G. Sadowski, Application of the perturbed-chain SAFT equation of state to associating systems, Ind. Eng. Chem. Res. 41 (2002) 5510–5515, https://doi.org/10.1021/ie010954d.
[63] B. Jacobson, Ultrasonic Velocity in Liquids and Liquid Mixtures, J. Chem. Phys. 20 (1952) 927–928, https://doi.org/10.1063/1.1700615.
[64] H. Fröhlich, General theory of the static dielectric constant, Trans. Faraday Soc. 44 (1948) 238–243, https://doi.org/10.1039/TF9484400238.
[65] R. Bouteloup, D. Mathieu, Predicting dielectric constants of pure liquids: Fragment-based Kirkwood-Fröhlich model applicable over a wide range of polarity, Phys. Chem. Chem. Phys. 21 (2019) 11043–11057, https://doi.org/10.1039/c9cp01704f.
[66] M. Taherzadeh, R. Haghbakhsh, A.R.C. Duarte, S. Raeissi, Estimation of the heat capacities of deep eutectic solvents, J. Mol. Liq. 307 (2020) 112940, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112940.
[67] E.A.A. Guggenheim, The principle of corresponding states, J. Chem. Phys. 13 (1945) 253–261, https://doi.org/10.1063/1.1724033.
[68] J.L.L. Shereshefsky, Surface tension of saturated vapors and the equation of Eötvos, J. Phys. Chem. 35 (1930) 1712–1720, https://doi.org/10.1021/j150324a014.
[69] A.H. Pelofsky, Surface Tension-Viscosity Relation for Liquids, J. Chem. Eng. Data. 11 (1966) 394–397, https://doi.org/10.1021/je60030a031.
[70] J.H. Hildebrand, Solubility of non-electrolytes. By J. H. Hildebrand, Ph.D. 2nd ed. Pp. 203. New York: Reinhold Publishing Corp., London: Chapman & Hall, Ltd., 1936. 22s. 6d, J. Soc. Chem. Ind. 55 (1936) 665–665, doi: 10.1002/jctb.5000553408.
[71] C.N. Pereira, G.C. Vebber, An innovative model for correlating surface tension, solubility parameters, molar volume and ratio of the coordination numbers of liquid metals, based on Stefan's rule, Surf. Interfaces 13 (2018) 51–57, https://doi.org/10.1016/j.surfin.2018.07.004.
[72] C.M. Hansen, The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient. Their importance in surface coating formulation, J. Paint Technol. (1967) 104.
[73] C.D. Vaughan, Using solubility parameters in cosmetics formulation, J. Soc. Cosmet. Chem. Japan. 36 (1985) 319–333.
[74] C.H. Hansen, C.M.; Beerbower, Solubility parameters, Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol., New York, 1971.
[75] Hansen, K. Skaarup, The three dimensional solubility parameter-key to paint component affinities: III; Independent calculation of the parameter components, J. Paint Technol. 37 (1967) 511–515.
[76] D. Mathieu, Pencil and paper estimation of Hansen solubility parameters, ACS Omega 3 (2018) 17049–17056, https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02601.