



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA



Modelo COSMO-SAC como Ferramenta de Engenharia Química

Trabalho de Diplomação em Engenharia Química

Renan Pereira Gerber

Orientador: Rafael de Pelegrini Soares

Porto Alegre, dezembro 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

TÍTULO

Modelo COSMO-SAC como
Ferramenta de Engenharia Química

AUTOR

Renan Pereira Gerber

ORIENTADOR

Rafael de Pelegrini Soares
Professor do Departamento de Engenharia Química
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Trabalho de conclusão de curso de graduação,
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Porto Alegre, dezembro 2010.

Sumário

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1 Coeficiente de atividade..... | 1 |
| 1.2 Modelos termodinâmicos | 3 |
| 1.3 Motivação..... | 5 |
| 1.4 Estrutura do trabalho | 6 |
| 2. Modelo COSMO-SAC | 7 |
| 2.1 Perfil sigma | 8 |
| 2.2 Modelagem matemática | 15 |
| 2.3 Visão geral | 19 |
| 2.4 JCOSMO..... | 20 |
| 3. Estudo de caso..... | 22 |
| 3.1 Análise Qualitativa..... | 22 |
| 3.2 Análise Quantitativa | 24 |
| 3.2.1 Predição IDAC..... | 26 |
| 3.2.2 Seleção de solvente..... | 27 |
| 4. Conclusões..... | 32 |
| Referências..... | 34 |

Lista de figuras

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1.1 Perfil do coeficiente de atividade para uma mistura binária gerado com o programa computacional JCOSMO. | 1 |
| Figura 1.2 Equilíbrio líquido-vapor da mistura tolueno (x1) e n-heptano (x2) a 313,13 K, gerado com o pacote JCOSMO. | 2 |
| Figura 2.1 Caminho alternativo proposto por Klamt para a energia livre de solvatação. | 7 |
| Figura 2.2 Esquema da solução ideal e restauração à solução real. | 8 |
| Figura 2.3 Perfil sigma e distribuição de carga tridimensional da água (a) e da aspirina (b). | 9 |
| Figura 2.4 Esquema ilustrando o raio do solvente (r_{solv}), o raio dos átomos (r_{vdw}) e a superfície suavizada da molécula de água. | 10 |
| Figura 2.5 Casca esférica circundando uma carga pontual descentralizada. | 11 |
| Figura 2.6 Relação entre a distribuição de carga e o perfil sigma para molécula de água. | 12 |
| Figura 2.7 Comparação entre perfis sigma gerados com DMol3 e MOPAC. | 14 |
| Figura 2.8 O perfil sigma é capaz de discernir entre diferentes conformações de uma mesma molécula. | 14 |
| Figura 2.9 Diferentes tipos de interação entre as moléculas de uma mistura. | 17 |
| Figura 2.10 Perfil sigma da água (a) e da aspirina (b) ilustrando o sigma de corte, os segmentos da área escura formam ligação de hidrogênio. | 18 |
| Figura 2.11 Diagrama esquemático do modelo COSMO-SAC. | 19 |
| Figura 2.12 Interface gráfica do JCOSMO para visualizar o coeficiente de atividade de misturas binárias. | 21 |
| Figura 2.13 Interface gráfica do JCOSMO para visualização dos perfis sigma das moléculas. | 21 |
| Figura 3.1 Perfis sigma da acetona e do dimetil éter. | 22 |
| Figura 3.2 Perfis sigma do benzeno e do 1,4-pentadieno. | 23 |
| Figura 3.3 Perfis sigma da acetona e do clorofórmio. | 23 |
| Figura 3.4 Perfil sigma do ciclohexano evidenciando o termo da Equação (2.8) que representa a contribuição da mistura de moléculas de tamanhos e formas diferentes. | 24 |
| Figura 3.5 Perfil sigma do 4-heptanone evidenciando o termo da Equação (2.11) que representa a contribuição do desajuste de carga na superfície de contato das moléculas em solução. | 25 |
| Figura 3.6 Perfil sigma do etanol evidenciando o termo da Equação (2.11) que representa a contribuição da formação de ligação de hidrogênio. | 25 |
| Figura 3.7 Logaritmo do IDAC experimental versus logaritmo do IDAC predito pelo modelo COMO-SAC. | 27 |
| Figura 3.8 Solventes avaliados para separação de benzeno/ciclohexano/ciclohexeno. | 29 |
| Figura 3.9 Seletividade da mistura ciclohexano/benzeno para diferentes solventes e temperaturas. | 30 |
| Figura 3.10 Seletividade da mistura ciclohexeno/benzeno para diferentes solventes e temperaturas. | 30 |
| Figura 3.11 Seletividade da mistura ciclohexano/iclohexeno para diferentes solventes e temperaturas. | 30 |

Lista de tabelas

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 2.1 Configuração de entrada do MOPAC para água. | 10 |
| Tabela 2.2 Parâmetros globais do COSMO-SAC (Gerber e Soares 2010). | 19 |

Lista de símbolos

- α' - constante de desajuste de carga, kcalÅ⁴/mol/e²
- α_{ij} - volatilidade relativa
- γ_i - coeficiente de atividade da substância i
- γ^∞ - coeficiente de atividade em diluição infinita
- γ_i^{comb} - termo combinatorial do coeficiente de atividade
- γ_i^{res} - termo residual do coeficiente de atividade
- $\gamma_{i/s}^{\text{SG}}$ - contribuição combinatorial de Staverman-Guggenheim do coeficiente de atividade
- $\Gamma(\sigma_m)$ - coeficiente de atividade do segmento
- $\Delta G_{ij}^{\text{sol}}$ - energia livre de solvatação, kcal/mol
- $\Delta G_{ij}^{\text{res}}$ - energia livre de restauração, kcal/mol
- $\Delta G_{ij}^{\text{is}}$ - energia livre de solvatação ideal, kcal/mol
- $\Delta G_{ij}^{\text{cav}}$ - energia livre de formação da cavidade, kcal/mol
- $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ - energia de troca, kcal/mol
- ϵ_0 - permissividade do vácuo, e²mol/kcal/Å
- θ_i - fração normalizada de área superficial
- σ - distribuição de densidade de carga superficial, e/Å²
- σ_{hb} - sigma de corte (parâmetros do modelo), e/Å²
- σ_n^* - densidade de carga do segmento n gerada como saída dos cálculos COSMO, e/Å²
- σ_m - densidade de carga da substância m, e/Å²
- φ_i - fração normalizada de volume
- a_{eff} - segmento de área superficial padrão (parâmetros do modelo), Å²
- A_i - área superficial total da cavidade, Å²
- $A_i(\sigma)$ - total de área superficial de todos os segmentos com densidade de carga σ , Å²
- c_{hb} - constante de ligação de hidrogênio (parâmetros do modelo), kcalÅ⁴/mol/e²
- d_{mn} - distância entre os segmentos m e n
- E - campo elétrico, N/C
- f_{pol} - fator de polarização (parâmetro do modelo)
- G^{ex} - energia livre de Gibbs em excesso, kcal/mol
- n_i - número total de segmentos de superfície da molécula
- $n_i(\sigma)$ - número de segmentos com densidade de carga σ
- P - pressão, Pa
- P_i° - pressão de vapor (ou de saturação) da substância i, Pa
- $p(\sigma)$ - perfil sigma da mistura
- $p_i(\sigma)$ - perfil sigma da substância pura i
- q - parâmetro da área superficial normalizada (parâmetros do modelo)

q_{env} - carga envolvida pela superfície gaussiana, C
 q_i - área superficial normalizada
R - constante universal dos gases perfeito, J/mol/K
r - parâmetro do volume normalizado (parâmetros do modelo)
 r_{eff} - raio médio (parâmetros do modelo), Å
 r_i - volume superficial normalizado
 r_n - raio efetivo do segmento superficial n, Å
 r_{solv} - raio do solvente, Å
 r_{vdw} - raio da molécula, Å
 S_{ij} - seletividade, ou fator de separação
 S_{ij}^{∞} - seletividade em diluição infinita
T - temperatura, K
 V_i - volume total da cavidade, Å³
 x_i - fração molar do componente i na fase líquida
 y_i - fração molar do componente i na fase vapor
z - número de cordenação (parâmetro do modelo)

Lista de abreviaturas e siglas

COSMO - COnductor-like Screening Model for Real Solvent
COSMO-RS - COnductor-like Screening Model for Real Solvent
COSMO-SAC - COnductor-like Screening Model for Real Solvent Segment Activity Coefficient
DMAC - Dimetilacetamida
DMF - Dimetilformamida
DMS - Dimetil succinato
DMSO - Dimetilsulfóxido
IDAC - *Infinite Dilution Activity Coefficient* (coeficiente de atividade em diluição infinita)
ISCOP - Isoforona
IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
NMP - N-metil-2-pirrolidona
PA - Fenilacetato

Resumo

Uma variedade de modelos tem sido proposta para descrever a dependência do coeficiente de atividade com a composição da mistura e a temperatura. Estes modelos se focam na energia livre de Gibbs em excesso (G^{ex}). Recentemente Klamt (1995) propôs uma perspectiva completamente nova para a termodinâmica da fase líquida. Em contraste com os modelos de G^{ex} existentes, como os de contribuição de grupos (UNIFAC), Klamt partiu da solvatação das moléculas em um condutor e desenvolveu o *COnductor-like Screening Model for Real Solvent* (COSMO-RS) que, em princípio, pode ser usado para determinar o coeficiente de atividade de qualquer espécie em qualquer mistura através de cálculos de mecânica quântica. Estes modelos permitem prever propriedades termo-físicas sem quaisquer dados experimentais.

Neste trabalho será apresentado uma variação do modelo proposto por Klamt, o modelo COSMO-SAC, que encontra-se implementado no programa computacional JCOSMO. Será feita uma introdução ao modelo explicando a teoria envolvida e como os cálculos são desenvolvidos, explicando o significado de cada um dos termos e equações do modelo. Um dos objetivos deste trabalho é tornar a tecnologia COSMO mais conhecida e facilitar a sua compreensão.

Foi realizada uma análise qualitativa que permite entender muito bem porque algumas moléculas têm tanta afinidade, enquanto outras não. Além disso, estudos de caso quantitativos foram utilizados para avaliar a predição do COSMO-SAC para substâncias que não formem ligação de hidrogênio, desprezando esta contribuição no modelo. Foi realizada a predição do coeficiente de atividade em diluição infinita de 10 alcanos em 27 solventes, apresentando resultados com razoável precisão. No último estudo de caso, o COSMO-SAC foi utilizado para prever a seletividade de sete solventes para a separação da mistura benzeno/ciclohexano/ciclohexeno.

1. Introdução

1.1 Coeficiente de atividade

As substâncias, quando em mistura, têm um comportamento diferente de quando estão puras. Considerando que a substância pura seria a situação ideal, podemos dizer que as misturas apresentam um desvio da idealidade. Isso pode ser explicado pela interação que as moléculas de uma substância têm com moléculas de outra substância. Essa interação é usualmente diferente da interação entre moléculas idênticas.

Este desvio da idealidade pode ser observado em várias propriedades da mistura, como, por exemplo, as pressões do ponto de bolha e orvalho, entalpias e equilíbrio de fase. Sendo o efeito da mistura mais, ou menos, importante dependendo da propriedade em questão e das substâncias envolvidas. De modo geral, misturas envolvendo substâncias polares apresentam desvios bastante elevados nas propriedades mencionadas. Já em misturas envolvendo moléculas apolares, como hidrocarbonetos leves, observamos que o equilíbrio de fases é pouco afetado.

Na termodinâmica clássica, as não-idealidades da fase líquida de misturas são descritas através do coeficiente de atividade (γ_i) (Lin e Sandler, 2002), que mede o desvio de idealidade de cada componente i na mistura. O valor ideal do coeficiente de atividade é 1 correspondendo a $\ln \gamma_i = 0$. Misturas de hidrocarbonetos leves apresentam γ_i muito próximo deste valor. O coeficiente de atividade não é um valor fixo para a mistura, mas sim uma função da composição e temperatura. A Figura 1.1, gerada com o programa computacional JCOSMO (Seção 2.4) (Gerber e Soares, 2008), exemplifica esse comportamento.

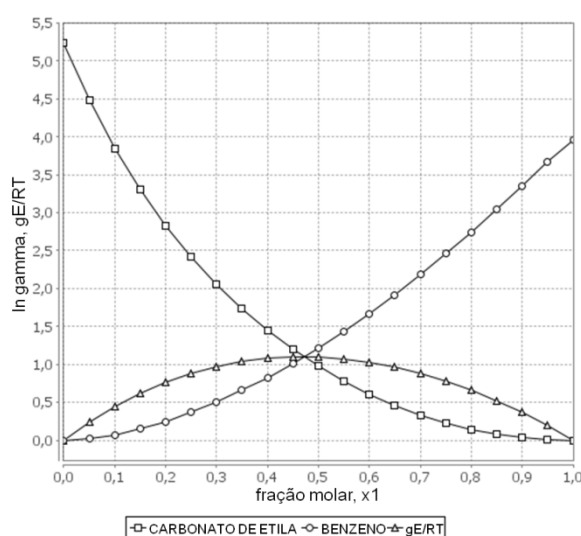


Figura 1.1 Perfil do coeficiente de atividade para uma mistura binária gerado com o programa computacional JCOSMO.

Há uma propriedade específica chamada coeficiente de atividade em diluição infinita (*Infinite Dilution Activity Coefficient - IDAC*), calculada na condição onde uma única molécula do soluto está totalmente cercada por solvente. O valor desta propriedade fornece o maior grau de não-idealidade da mistura e é a mais difícil de ser predita. Porém, uma vez que se tenha predito os IDAC da mistura corretamente, é possível obter-se todo o perfil com boa precisão em diversos casos. Por esta razão que o IDAC é muitas vezes utilizado para verificar o desempenho da predição de modelos termodinâmicos que calculam o coeficiente de atividade.

Em pressões baixas e moderadas, a fase vapor da mistura pode, normalmente, ser considerada como gás ideal. Assim, são necessários apenas o coeficiente de atividade e as propriedades dos componentes puros para descrever o equilíbrio líquido-vapor, através da Lei de Raoult Modificada:

$$Py_i = x_i\gamma_iP_i^o \quad (1.1)$$

onde x_i e y_i são as frações molares das fases líquida e vapor, respectivamente; P é a pressão; e P_i^o é a pressão de vapor (ou de saturação) do componente i .

Com esta equação simplificada é possível prever, inclusive, a formação de azeótropos, como exemplificado na Figura 1.2 para a mistura tolueno e n-heptano a 313,13 K.

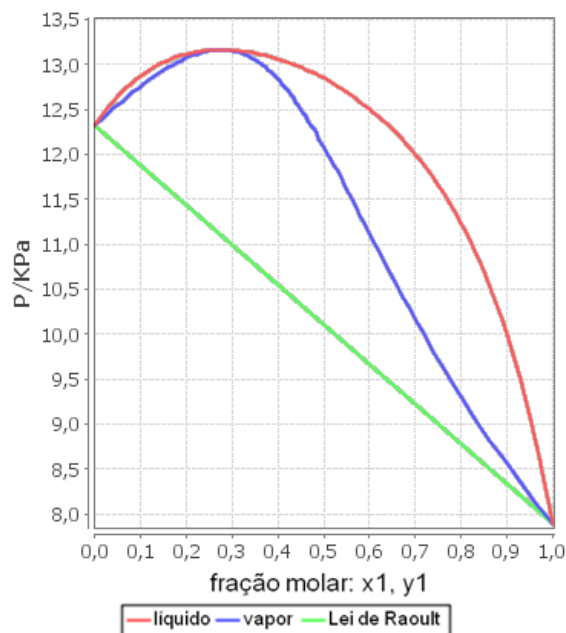


Figura 1.2 Equilíbrio líquido-vapor da mistura tolueno (x_1) e n-heptano (x_2) a 313,13 K, gerado com o pacote JCOSMO.

Equilíbrios de fase controlam quase todos os processos químicos e biológicos, de modo que sua compreensão e, mais importante ainda, sua predição é de grande importância para o controle e a otimização destes processos (Klamt *et al*, 1998).

Este trabalho se restringe ao estudo dos coeficientes de atividade, que corrigem apenas a fase líquida do equilíbrio de fase. Para a fase vapor é necessário utilizar equações de estado combinadas com regras de mistura, que vão além da proposta do trabalho. Uma boa predição da fase líquida é essencial para alcançar melhores desempenhos na predição dos equilíbrios de fase, o que motiva o estudo de modelos termodinâmicos para o cálculo do coeficiente de atividade.

1.2 Modelos termodinâmicos

Uma variedade de modelos tem sido proposta para descrever a dependência do coeficiente de atividade com a temperatura e com a composição da mistura. Os primeiros modelos propostos apenas correlacionavam o comportamento observado com equações empíricas. Em modelos mais sofisticados, a estrutura molecular e as interações intermoleculares são levadas em consideração. Estes modelos têm o foco na energia livre de Gibbs em excesso (G^{ex}), a partir da qual o coeficiente de atividade pode ser derivado (Lin e Sandler, 2002).

$$RT \ln \gamma_i = \left(\frac{\partial G^{ex}}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (1.2)$$

Os modelos preditivos mais bem sucedidos para G^{ex} são o UNIFAC, UNIFAC modificado e suas variações (Voutsas e Tassios, 1996), conhecidos como modelos de contribuição de grupo. São os modelos termodinâmicos preditivos mais confiáveis e mais amplamente utilizados por engenheiros para prever as propriedades termodinâmicas de misturas (Mu *et al*, 2007). Nos métodos de contribuição de grupos, uma molécula é descrita como uma coleção independente de grupos funcionais pré-definidos e uma mistura é formada a partir desses grupos funcionais. O coeficiente de atividade de uma molécula em uma mistura é obtido pela soma dos coeficientes de atividade dos grupos constituintes da mistura. Tais métodos reduzem significativamente o número de parâmetros necessários para prever o comportamento de fases para uma grande variedade de misturas (Lin e Sandler, 2002). Depois que os parâmetros de interação são ajustados com dados experimentais de equilíbrio de fases de sistemas que contêm os mesmos grupos funcionais, as propriedades de qualquer mistura composta por estes grupos funcionais podem ser calculadas. Um exemplo de tabela de parâmetros para o UNIFAC modificado pode ser visto em Gmehling *et al* (1993).

A qualidade das predições do UNIFAC dependem da similaridade do novo sistema com o banco de dados utilizado na sua parametrização (Lin e Sandler, 2002). Para prever o comportamento de uma mistura real, os parâmetros de interação entre todos os grupos na

mistura devem ser conhecidos. Assim, métodos de contribuição de grupo não são aplicáveis a misturas que contêm novos grupos funcionais, ainda não parametrizados (Mu *et al*, 2007).

Não há nenhuma maneira óbvia de melhorar esses modelos além de abordagens empíricas, como a adição de novos grupos funcionais e o aumento da base de dados utilizada para ajustar os parâmetros (Lin e Sandler, 2002). Essa limitação foi observada no estudo de Staudt *et al* (2010). Isso diminui as possibilidades de melhoria e evolução deste tipo de modelo. Além disso, métodos de contribuição de grupo sofrem com a incapacidade de distinção entre isômeros, pois as interações entre os grupos funcionais dentro da molécula e suas posições, não são considerados (Mu *et al*, 2007).

Apesar dos méritos inquestionáveis dos modelos de contribuição de grupos, a necessidade de grandes conjuntos de dados experimentais para a determinação dos parâmetros de interação dos grupos funcionais, a incapacidade de distinguir entre os isômeros e sua dificuldade de evolução, abrem possibilidades para modelos que possam suprir essas carências.

Recentemente, Klamt (1995) propôs uma perspectiva completamente nova para a termodinâmica da fase líquida. Em contraste com os modelos de G^{ex} existentes, Klamt partiu da solvatação das moléculas em um condutor e desenvolveu o *COnductor-like Screening Model for Real Solvent* (COSMO-RS) que, em princípio, pode ser usado para determinar o coeficiente de atividade de qualquer espécie em qualquer mistura através de cálculos de mecânica quântica. Estes modelos permitem prever propriedades termo-físicas sem quaisquer dados experimentais. Apenas poucos parâmetros de entrada são necessários e precisam ser estimados apenas uma vez para todas as substâncias. Por esta razão modelos baseados em COSMO são considerados modelos (quase) totalmente preditivos.

Em 2002, Lin e Sandler propuseram uma variação do COSMO-RS chamado de COSMO Segment Activity Coefficient (COSMO-SAC). Mais tarde, em 2005, Grensemann e Gmehling desenvolveram uma outra modificação chamada COSMO-RS (OI). No atual estágio de desenvolvimento, os modelos baseados em COSMO estão muito próximos de chegar ao ponto de se tornar uma ferramenta prática de engenharia química. Pode-se esperar que esses modelos se tornarem um suplemento valioso aos já tradicionais modelos de contribuição de grupos na físico-química e na engenharia química (Gerber e Soares, 2010).

Neste trabalho, será apresentado um dos modelos da família dos modelos preditivos baseados em COSMO, o COSMO-SAC. O equacionamento deste modelo está integralmente disponível na literatura (Mullins *et al*, 2006) e está implementado no programa computacional JCOSMO.

1.3 Motivação

Modelos termodinâmicos preditivos estão em alta demanda na prática da engenharia atual, tanto que os engenheiros estão dispostos a aceitar as imprecisões da predição devido às vantagens vislumbradas, como economia de tempo e redução de custos (Mullins *et al*, 2008). A necessidade de métodos preditivos é tão grande que os modelos baseados em COSMO estão sendo incorporados em simuladores de processos mesmo com as possíveis imprecisões de um modelo ainda em desenvolvimento (Lin e Sandler, 2002).

Além da predição de equilíbrios de fase, estes modelos podem ser usados para correlacionar e prever a solubilidade mútua de misturas binárias parcialmente miscíveis, bem como a partição de um soluto entre dois solventes parcialmente miscíveis (Lin e Sandler, 2002).

Uma área onde a utilização de modelos preditivos seria bastante vantajosa é a indústria farmacêutica, com aplicação no desenvolvimento e manufatura de novas drogas. Nestes processos, os solventes são utilizados tanto como meio reacional para síntese, quanto para separar e purificar os componentes desejados de subprodutos indesejáveis. Mesmo depois que a droga é sintetizada, os pesquisadores gastam um tempo considerável para identificar solventes adequados e para fazer o *scale up*, da escala laboratorial para uma produção industrial. A redução de tempo e de custo através da utilização de modelos termodinâmicos preditivos poderia melhorar significativamente o sucesso do desenvolvimento e fabricação de uma nova droga (Mullins *et al*, 2008).

Seleção de solvente é apenas uma potencial aplicação para modelos preditivos. Há muitos casos em que os pesquisadores precisam de dados de equilíbrio de fases e a maneira mais rápida de obter uma boa estimativa é através destes modelos (Mullins *et al*, 2008).

Um dos fatores que fazem o COSMO-SAC ainda não ser difundido industrialmente é por se tratar de uma tecnologia nova e que não está bem dominada nem na academia. Para competir com tecnologias consolidadas, como a contribuição de grupos, é preciso que as pessoas compreendam e confiem nesta nova técnica. Apenas poucos grupos de pesquisa do mundo dominam e aperfeiçoam este modelo. Isto motiva um dos objetivos deste trabalho, que é apresentar a teoria e a modelagem matemática que envolvem o modelo COSMO-SAC a fim de tornar a tecnologia mais conhecida e facilitar sua compreensão.

Porém, somente isso não fará com que o COSMO-SAC seja utilizado na indústria, é preciso que ele apresente um desempenho melhor que os modelos utilizados atualmente. Mesmo nas situações que sua utilização seja vantajosa, é preciso ter confiança na sua predição. Para exemplificar o desempenho do modelo, serão apresentados neste trabalho alguns estudos de caso.

1.4 Estrutura do trabalho

No Capítulo 2 é apresentado o modelo COSMO-SAC. Primeiramente será feita uma introdução ao modelo explicando a teoria envolvida e como os cálculos termodinâmicos são desenvolvidos. A Seção 2.1 trata de um dos pontos fundamentais do modelo, o perfil sigma. Será explicado como ele é gerado através de cálculo de mecânica quântica e características que apresenta. Na Seção 2.2 é apresentada a modelagem matemática do COSMO-SAC, explicando o significado de cada um dos termos e equações do modelo. Uma visão geral do modelo é apresentada na Seção 2.3, para fins de revisão do que foi apresentado. O programa computacional JCOSMO, utilizado para fazer os cálculos do COSMO-SAC, é apresentado na Seção 2.4.

Alguns estudos de caso serão apresentados no Capítulo 3. Um estudo qualitativo baseado na análise do perfil sigma é apresentado na Seção 3.1. Na Seção 3.2 são apresentados dois estudos de caso quantitativos. Inicialmente, são feitas algumas considerações sobre os objetivos e como serão realizados estes estudos. O primeiro deles é a predição do IDAC de misturas que não formam ligação de hidrogênio, exposto na Seção 3.2.1. O segundo estudo de caso quantitativo, apresentado na Seção 3.2.2, consiste em uma análise sobre a seleção de solventes para separação da mistura benzeno/ciclohexano/ciclohexeno.

Finalmente, no Capítulo 4 são sumarizadas as principais conclusões deste trabalho, bem como são apontados alguns caminhos a serem seguidos em trabalho futuros.

2. Modelo COSMO-SAC

O modelo COSMO-SAC proposto por Lin e Sandler (2002) é uma reimplementação do COSMO-RS (Klamt *et al*, 1998), suprimindo as lacunas no equacionamento que não foram divulgadas totalmente na proposta original de Klamt. Ambos modelos são baseados na técnica COSMO, onde o coeficiente de atividade é calculado a partir da energia livre de solvatação das moléculas em uma solução.

Solvatação é qualquer interação de estabilização entre um soluto (ou agrupamento de soluto) e o solvente, ou interação similar do solvente com grupos de um material insolúvel, por exemplo, os grupos iônicos de uma resina de troca iônica. Tais interações geralmente envolvem forças eletrostáticas e forças de van der Waals, bem como os efeitos químicos mais específicos, como a formação de ligações de hidrogênio (IUPAC).

Como a energia livre de Gibbs é uma função de estado, ela independe do caminho percorrido entre o ponto inicial e final, o que permitiu que fosse proposto um caminho diferente para o fenômeno de solvatação. Este caminho pode ser visto na Figura 2.1.

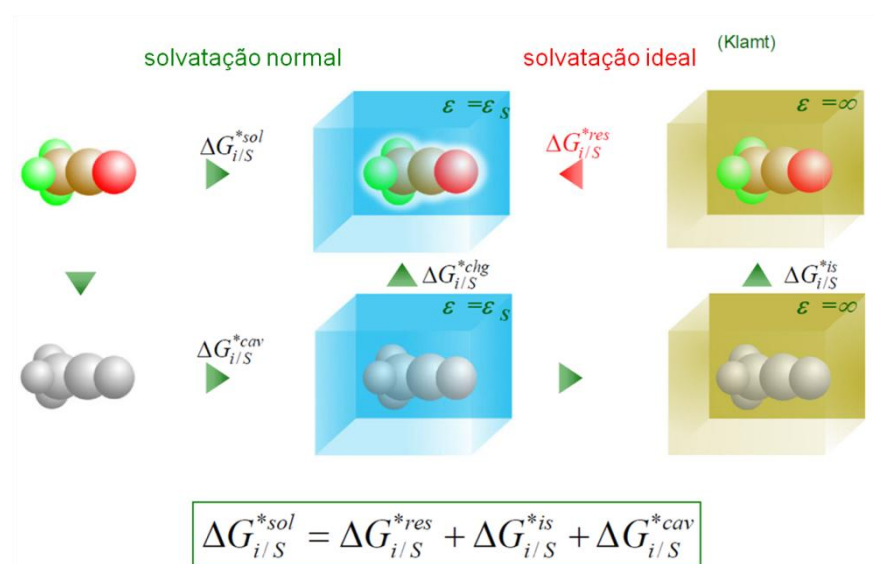


Figura 2.1 Caminho alternativo proposto por Klamt para a energia livre de solvatação.

Fonte: Mathias (2002).

Considera-se que a molécula de soluto tem uma carga aparente induzida pelos átomos na sua superfície, como será explicado mais adiante. Primeiro, essa carga aparente é removida e a molécula é então introduzida no solvente. Nesse processo tem-se a energia livre de formação da cavidade (ΔG_{ij}^{*cav}). O que Klamt propôs foi que, ao invés de voltar à situação real diretamente, primeiro consideraríamos que a molécula de soluto está em uma solução ideal¹, um condutor perfeito. Na situação em que a molécula está dissolvida no

¹ Esta solução ideal de condutor perfeito não é o mesmo conceito de solução ideal da termodinâmica clássica.

condutor perfeito, sua carga é retornada, tendo então a energia livre de solvatação ideal (ΔG_{ij}^{*is}). Por fim, a molécula carregada e solvatada na situação ideal é movida para solução real, representado pela energia livre de restauração (ΔG_{ij}^{*res}).

A energia livre de restauração é utilizada no modelo como sendo a contribuição energética da solvatação. Para chegar-se nela o cálculo é realizado em um processo de duas etapas: primeiro, a dissolução do soluto em um condutor perfeito e, segundo, a restauração da molécula para a solução real, como representado na Figura 2.2.

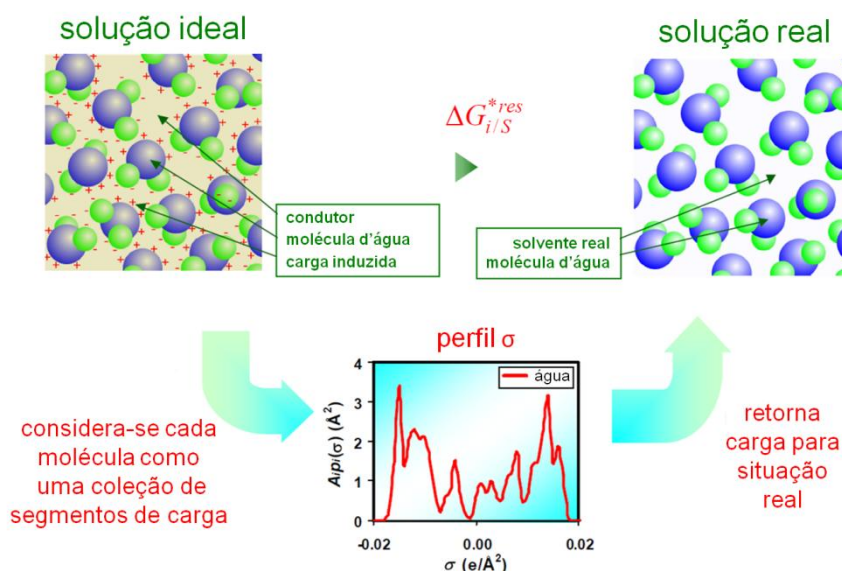


Figura 2.2 Esquema da solução ideal e restauração à solução real.

Fonte: Mathias (2002).

No condutor perfeito, a condutividade é infinita e o campo elétrico é zero. Como a molécula tem uma carga na superfície, a única maneira disso ser verdade, é esta carga sendo anulada imediatamente após a superfície. Ou seja, a molécula é “blindada” com uma carga com sinal oposto à sua carga induzida na superfície. Assim, uma molécula de soluto num condutor perfeito não sente a presença das demais moléculas de soluto, podendo ser tratada como estando isolada. Nesta situação é montado o perfil sigma, que será detalhado adiante. O perfil sigma é então utilizado nos cálculos necessários para retornar a carga para a situação real.

2.1 Perfil sigma

Em modelos baseados em COSMO, cada molécula é considerada como sendo composta pelos núcleos dos átomos, seus elétrons e uma superfície externa. A superfície é o que separa a molécula do solvente e é onde uma carga aparente é induzida pelos núcleos e elétrons. Para a construção da superfície, imagina-se cada átomo como sendo um núcleo centrado numa esfera com raio definido. A superfície é então construída pela união de todas

as esferas e posterior suavização. Essa abordagem simplificada da molécula é necessária para determinar, através da mecânica quântica, informações importantes da substância que serão posteriormente utilizadas pelo modelo COSMO-SAC em substituição aos dados experimentais.

A obtenção destas informações é dividida em duas etapas: primeiro é necessário determinar a distribuição tridimensional de carga aparente induzida na superfície da molécula; depois essa informação é graficada em duas dimensões no que chamamos de perfil sigma. O objetivo, então, é determinar essas duas etapas e chegar em um resultado como o apresentado na Figura 2.3.

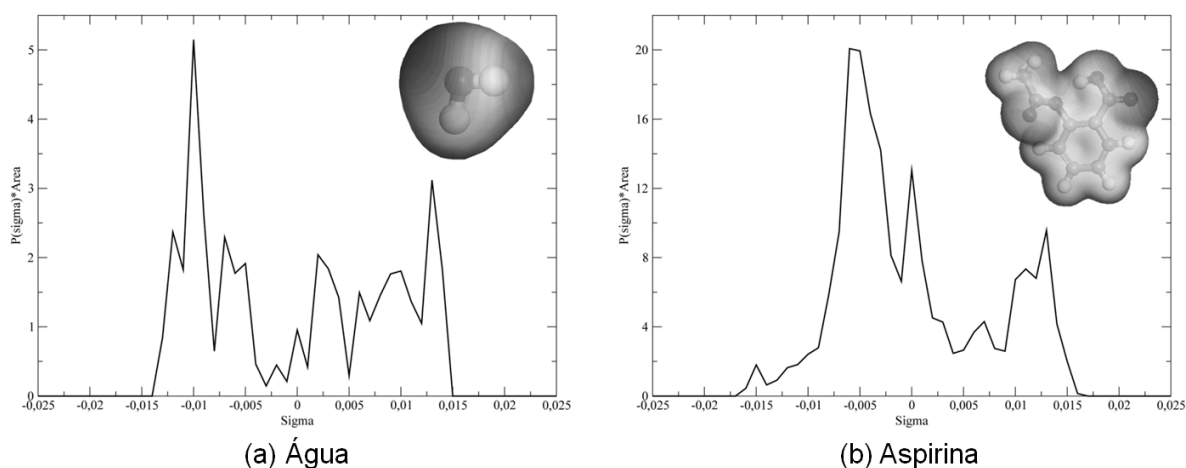


Figura 2.3 Perfil sigma e distribuição de carga tridimensional da água (a) e da aspirina (b).

Fonte: Perfis sigmas gerado usando MOPAC e imagens tridimensionais de Mullins *et al* (2006) usando DMol3.

O uso do perfil sigma bidimensional, em vez da distribuição tridimensional da densidade de carga sobre a superfície molecular, é baseada na suposição de que as interações entre os elementos da superfície molecular são dependentes apenas de uma interação de superfície local entre um par de segmentos (Wang *et al*, 2007).

Os cálculos de mecânica quântica são necessários para encontrar a conformação da molécula que apresenta menor energia, partindo apenas dos átomos que compõem a molécula e como eles estão ligados. Em outras palavras, deseja-se determinar os ângulos e distâncias entre os núcleos dos átomos da molécula para a situação de menor energia, estrutura mais estável. Este procedimento é conhecido como otimização de geometria.

Os cálculos necessários para a determinação dessas informações estão implementados em diversos pacotes de *softwares* de química quântica² como o Gaussian, o TURBOMOLE, o MOPAC, o DMol3 e o GAMESS (Gerber e Soares, 2010). O COSMO-SAC disponibilizado pelo Virginia Tech (Mullins *et al*, 2006) utiliza originalmente os perfis gerados com o DMol3.

² Quando a mecânica quântica é aplicada em cálculos químicos é chamada de química quântica.

Os resultados apresentados neste trabalho utilizam o *software* MOPAC (MOPAC2009). O MOPAC é um programa que implementa métodos semi-empíricos, que diferem do Gaussian, TURBOMOLE, DMol3 e GAMESS no grau de sofisticação. A aproximação considerada em métodos semi-empíricos reduz o tempo computacional em ordens de magnitude, como demonstrado por Soares (2010). Enquanto o MOPAC demora 0,12 segundos para calcular a distribuição de carga da água, o GAMESS demora 61,7 segundos (em um computador tipo Intel(R) Core(TM) 2 Quad CPU com 3.2 Gb de memória).

Para determinarmos a superfície da molécula, que envolve o núcleo dos átomos, são necessárias algumas informações, que são parâmetros de entrada destes softwares. Na Tabela 2.1 temos um exemplo das configurações de entrada do MOPAC para a molécula de água, retirado de Gerber e Soares (2010).

Tabela 2.1 Configuração de entrada do MOPAC para água.

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------|----------|---|-------------|---|----------|--------|
| EPS = 999.0 COSWRT RSOLV = 1.3 AM1 VDW(:H = | | | | | | |
| 1.3:C = 2.0:N = 1.83:O = 1.72:F = 1.72:S = 2.16:P = | | | | | | |
| 2.12:Cl = 2.05:Br = 2.16:I = 2.32) GNORM = 0.1 | | | | | | |
| RELSCF = 0.1 WATER, ID: C7732185 | | | | | | |
| O | 0.000000 | 1 | 0.000000 | 1 | 0.000000 | 1 0 0 |
| H | 0.980209 | 1 | 0.000000 | 1 | 0.000000 | 1 1 0 |
| H | 0.980138 | 1 | 104.534.696 | 1 | 0.000000 | 1 1 20 |

Entre os parâmetros de entrada estão o raio do solvente (r_{solv}) e o raio dos átomos que compõem as moléculas (r_{vdw}), ilustrados na Figura 2.4. O raio do solvente serve para determinar a superfície efetiva da molécula, ou seja, a superfície onde o solvente consegue entrar em contato. Isso faz com que a superfície em volta da molécula seja suavizada, sem as reentrâncias que apareceriam no encontro das esferas (átomos). O raio dos átomos são parâmetros específicos dos elementos e podem ser encontrados na literatura (Klamt *et al*, 1998; Wang *et al*, 2007).

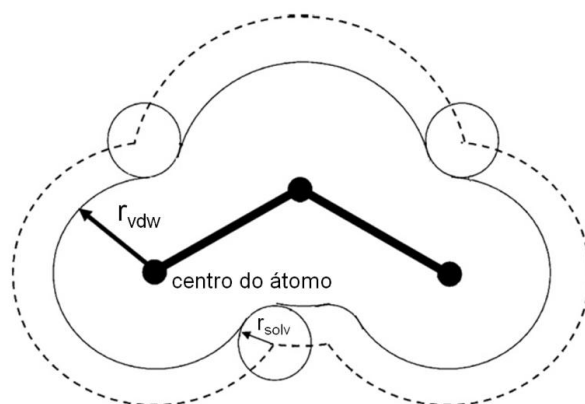


Figura 2.4 Esquema ilustrando o raio do solvente (r_{solv}), o raio dos átomos (r_{vdw}) e a superfície suavizada da molécula de água.

Fonte: Wang *et al* (2009).

Uma vez que se tenha bem determinado a posição dos núcleos e a superfície que os contém, utiliza-se a física clássica para calcular a carga induzida na superfície. Este aspecto não é usualmente documentado na literatura. Esta situação é similar à apresentada na Figura 2.5, onde temos uma carga pontual cercada por uma casca esférica.

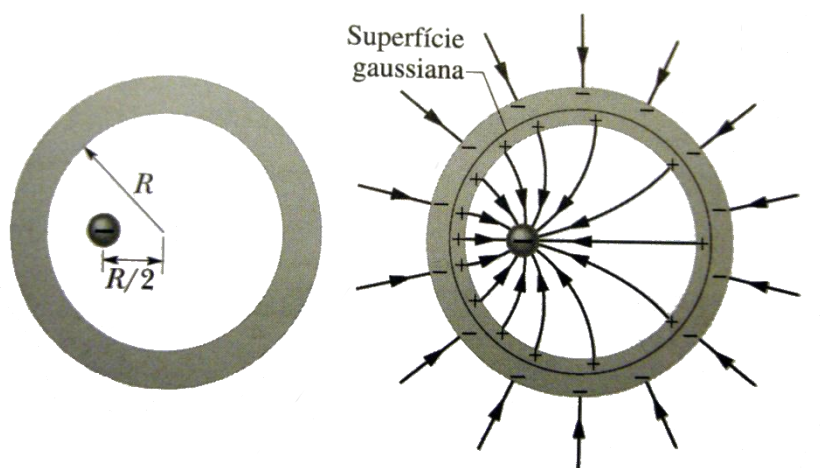


Figura 2.5 Casca esférica circundando uma carga pontual descentralizada.

Fonte: Halliday *et al* (2003).

Considerando uma superfície gaussiana em torno da molécula, pode-se utilizar a Lei de Gauss, onde o campo elétrico E é considerado como sendo para uma superfície condutora (Halliday *et al*, 2003):

$$\epsilon_0 \oint \vec{E} \cdot d\vec{A} = q_{env} \quad (2.1)$$

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon_0} \quad (2.2)$$

onde ϵ_0 é a permissividade do vácuo e q_{env} é a carga envolvida pela superfície gaussiana.

A Equação (2.1) só tem resolução analítica para geometrias simples, como uma casca esférica. Para geometrias mais complexas, como é o caso de moléculas, é necessário uma solução numérica, principalmente porque a distribuição eletrônica dos elétrons não é uma carga pontual. Entretanto, este cálculo é muito mais rápido que os cálculos da mecânica quântica, não impactando no tempo computacional para geração da distribuição de carga.

O próximo passo é transformar essa distribuição de carga no perfil sigma, que é o dado de entrada para o modelo. Para isso, faz-se importante saber interpretar as informações contidas neste perfil, e como elas se relacionam com a distribuição de carga. Para demonstrar essa relação será utilizada a Figura 2.6.

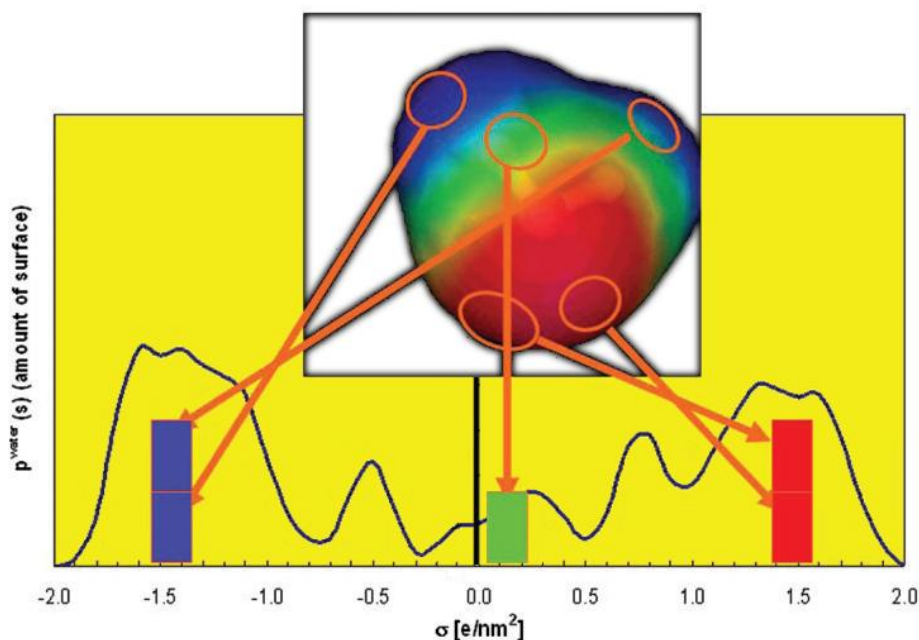


Figura 2.6 Relação entre a distribuição de carga e o perfil sigma para molécula de água.

Fonte: Klamt *et al* (1998).

No perfil sigma, o eixo das abscissas mostra diferentes valores de densidade de carga σ , induzida na superfície das moléculas, esse valor usualmente varia entre $-0,025$ e $0,025 \text{ e}/\text{Å}^2$. No eixo das ordenadas tem-se $p_i(\sigma) \cdot A_i$, ou seja, a probabilidade de encontrar um elemento com densidade de carga σ_i em uma substância pura i vezes a área superficial total da cavidade. A integral do perfil sigma é sempre igual à carga da molécula, sendo zero para moléculas neutras e valores diferentes de zero (... , -2, -1, +1 , +2, ...) para íons. A probabilidade $p_i(\sigma)$ pode ser escrita por:

$$p_i(\sigma) = \frac{n_i(\sigma)}{n_i} = \frac{A_i(\sigma)}{A_i} \quad (2.3)$$

onde o subscrito i indica um líquido puro i ; $n_i(\sigma)$ é o número de segmentos com densidade de carga σ ; A_i é a área superficial total da cavidade; e $A_i(\sigma)$ é o total de área superficial de todos os segmentos com densidade de carga σ . O número total de segmentos de superfície da molécula é $n_i = A_i/a_{\text{eff}}$ onde $a_{\text{eff}} = \pi \cdot r_{\text{eff}}^2$ é o segmento de área superficial padrão e r_{eff} é o raio médio, um dos parâmetros ajustáveis do modelo.

Como mencionado, o cálculo para obter o perfil sigma de uma molécula começa com o cálculo da distribuição de carga aparente induzida na superfície da molécula na condição hipotética de estar imersa em um condutor perfeito utilizando a técnica COSMO. O resultado é uma superfície dividida em segmentos, cada um com sua própria área e densidade de carga. Uma vez que o COSMO-SAC exige que todos os segmentos tenham área idêntica, a distribuição de densidade de carga gerada como saída dos cálculos de mecânica quântica (σ^*) deve ser submetida a uma média para encontrar uma densidade de carga efetiva da

superfície (σ) (Gerber e Soares 2010), utilizando a Equação (2.4). Isso faz com que sejam considerados intervalo de segmento de carga, não mais um intervalo contínuo de densidades de carga.

$$\sigma_m = \frac{\sum_n \sigma_n^* \frac{r_n^2 r_{eff}^2}{r_n^2 + r_{eff}^2} \exp\left(\frac{d_{mn}^2}{r_n^2 + r_{eff}^2}\right)}{\sum_n \frac{r_n^2 r_{eff}^2}{r_n^2 + r_{eff}^2} \exp\left(\frac{d_{mn}^2}{r_n^2 + r_{eff}^2}\right)} \quad (2.4)$$

onde d_{mn} é a distância entre os segmentos m e n ; r_n é o raio do segmento de superfície atual; e r_{eff} é o raio médio, um parâmetro ajustável definido para 0,81764 (Wang *et al*, 2007).

Um dos pressupostos básicos do modelo COSMO-RS, também herdado pelo COSMO-SAC, é que todos os segmentos de superfície, após aplicada a média, são independentes. Assim, o perfil sigma de um conjunto de moléculas $p(\sigma)$ é simplesmente composto pelos perfis sigma de seus componentes.

$$p(\sigma) = \sum_{i=1}^N x_i p_i(\sigma) \quad (2.5)$$

onde x_i é a fração molar da substância i .

Assim, a distribuição de carga tridimensional é projetada em um histograma bi-dimensional, conhecido como o perfil sigma, que por sua vez é utilizado para os cálculos do modelo COSMO-SAC (como será mostrado a seguir).

Está disponível na literatura um banco de dados com perfil sigma de 1432 substâncias gerados com o DMol3, desenvolvido pelo grupo Virginia Tech sob supervisão do Prof. Y. A. Liu (Mullins *et al*, 2006). Esse banco de dados é atualmente utilizado pelo programa computacional JCOSMO.

O acesso a um banco de dados com perfis sigma é importante pelo fato de o mesmo poder ser bastante diferente dependendo que pacote foi utilizado para gerá-lo, como pode ser visto na Figura 2.7. Com isso, é necessário que alguns dos parâmetros globais do modelo tenham que ser re-estimados para perfis sigma determinados em diferentes pacotes. Em outras palavras, um modelo parametrizado com um determinado pacote de química quântica é válido apenas para perfis sigma gerados pelo mesmo pacote. Isto pode ser visto em Wang *et al* (2007), onde foi utilizado o GAMESS, e em Gerber e Soares (2010), onde foi utilizado o MOPAC.

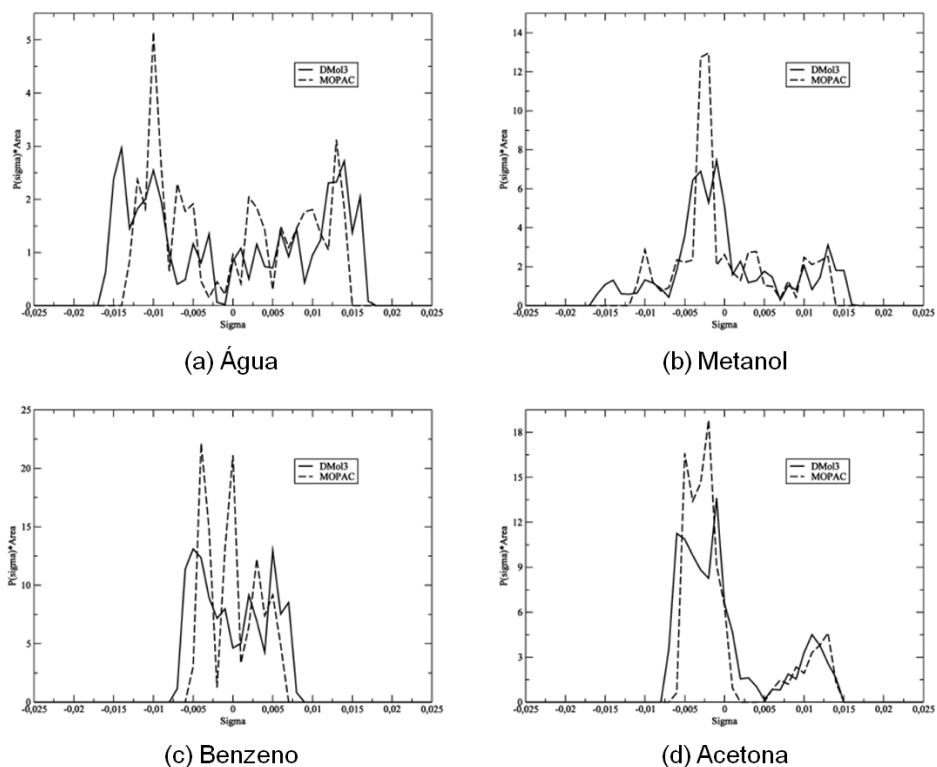


Figura 2.7 Comparação entre perfis sigma gerados com DMol3 e MOPAC.

Fonte: Gerber e Soares (2010).

Outra característica do perfil sigma é a capacidade de distinguir isômeros. Deste modo, diferentemente dos modelos de contribuição de grupos, os modelos baseados em COSMO conseguem diferenciar o comportamento destas moléculas. Além disso, até mesmo diferentes conformações de uma mesma molécula podem ser diferenciadas. Um exemplo pode ser observado na Figura 2.8, onde são mostradas diferentes conformações de uma mesma molécula e seus diferentes perfis sigma.

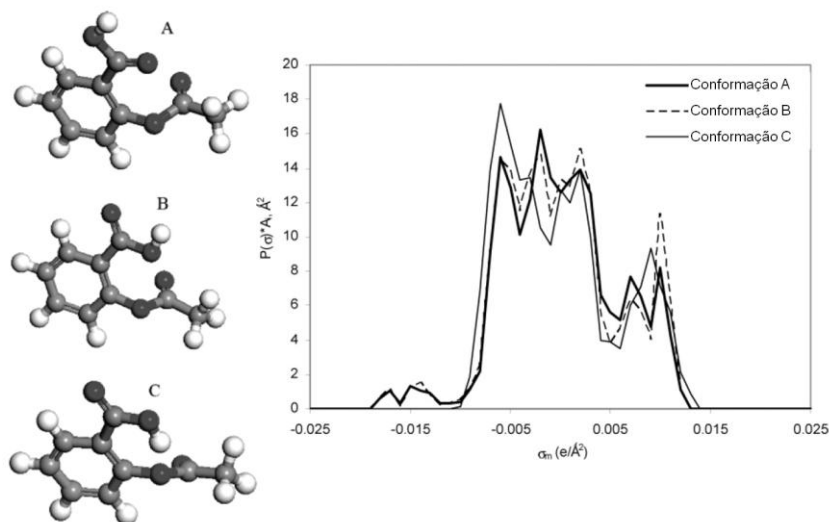


Figura 2.8 O perfil sigma é capaz de discernir entre diferentes conformações de uma mesma molécula.

Fonte: Mullins *et al* (2008).

2.2 Modelagem matemática

No modelo COSMO-SAC, o coeficiente de atividade é calculado como o resultado de duas contribuições (Lin e Sandler, 2002), combinatorial e residual.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{res} + \ln \gamma_i^{comb} \quad (2.6)$$

O termo combinatorial ($\ln \gamma_i^{comb}$) leva em conta a parte não-energética, representando a parte puramente entrópica devido ao fato de estarmos misturando substâncias com tamanho e forma diferentes (contribuição da entropia de excesso). Por exemplo, este termo não é nulo mesmo se misturamos hidrocarbonetos simples (somente ligações simples - perfil sigma somente um pico em zero), enquanto que o termo residual ou energético seria praticamente nulo nesta condição. Este também seria o termo atérmico, independente da temperatura.

De acordo com Lin e Sandler (2002), e também seguido por várias implementações do COSMO-SAC disponíveis atualmente (Wang *et al*, 2007; Mullins *et al*, 2008; Gerber e Soares, 2010), um bom ajuste do termo combinatorial (cálculo de formação da cavidade) é possível se calculado pela equação de Staverman-Guggenheim (SG).

$$\ln \gamma_{i/s}^{SG} = \ln \left(\frac{\varphi_i}{x_i} \right) + \frac{z}{2} q_i \ln \left(\frac{\theta_i}{\varphi_i} \right) + l_i - \frac{\varphi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (2.7)$$

onde $\varphi_i = r_i \cdot x_i / \sum_j r_j \cdot x_j$ é a fração normalizada de volume; $\theta_i = q_i \cdot x_i / \sum_j q_j \cdot x_j$ é a fração normalizada de área superficial; $l_i = (z/2) \cdot (r_i - q_i) - (r_i - 1)$; z é o número de coordenação (parâmetro global do modelo, normalmente igual a 10); x_i é a fração molar; $r_i = V_i/r$ e $q_i = A_i/q$ são o volume e a área superficial normalizados, respectivamente; A_i é a área superficial da cavidade e V_i é o volume da cavidade; q e r também são parâmetros globais do modelo.

Em um estudo mais recente Soares (2010) mostra que melhores resultados são alcançados ao utilizarmos o termo combinatorial similar ao utilizado atualmente no modelo UNIFAC modificado.

O termo residual ($\ln \gamma_i^{res}$) leva em conta os efeitos energéticos como diferença eletrostática, ligação de hidrogênio e dispersão. O termo de interação de dispersão traz apenas pequenas contribuições para o coeficiente de atividade, podendo ser desprezado (Wang *et al*, 2007). Assim, o termo residual é calculado apenas como o efeito da ligação de hidrogênio e a contribuição do desajuste de carga. Como mesmo no líquido puro há um desajuste das cargas superficiais, é necessário subtrair essa contribuição para que o logaritmo do coeficiente de atividade da substância pura seja igual a zero. Assim, expressamos este termo como a diferença entre a energia livre para restaurar a carga em

torno da molécula de soluto na solução S e para restaurar a carga em um líquido puro i. Este termo pode ser visto como a contribuição da entalpia de excesso.

Desta forma, o coeficiente de atividade pode ser calculado por:

$$\ln \gamma_{i/s} = \frac{\beta(\Delta G_{i/s}^{*res} - \Delta G_{i/i}^{*res})}{RT} + \ln \gamma_{i/s}^{SG} \quad (2.8)$$

onde β é um fator empírico introduzido por Gerber e Soares (2010), sendo outro parâmetro global do modelo. A introdução deste parâmetro melhorou significativamente o ajuste dos dados experimentais. No COSMO-SAC original $\beta = 1$.

Lin e Sandler (2002) definiram a energia livre de restabelecimento como o somatório do produto entre o perfil sigma - $p_i(\sigma_m)$ - e o logaritmo natural do coeficiente de atividade de cada segmento de carga - $\ln \Gamma_s(\sigma_m)$ - ao longo de todos os segmentos da superfície.

$$\frac{\Delta G_{i/s}^{*res}}{RT} = n_i \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) \ln \Gamma_s(\sigma_m) \quad (2.9)$$

onde n_i é o número total de segmentos em uma molécula.

Para facilitar a compreensão do significado físico do coeficiente de atividade do segmento, podemos relacionar com a Equação (2.6) sem a contribuição combinatorial, devido aos segmentos serem de tamanhos iguais. Portanto, é a energia livre necessária para adicionar um segmento com densidade de carga σ_m em uma posição fixa na solução, ou seja, o restabelecimento da energia livre do segmento. O restabelecimento da energia livre do soluto pode ser obtido pela soma das contribuições de cada um de seus segmentos de carga (Lin e Sandler, 2002):

$$\ln \Gamma_s(\sigma_m) = - \ln \left\{ \sum_{\sigma_n} p_s(\sigma_n) \Gamma_s(\sigma_n) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)}{RT} \right] \right\} \quad (2.10)$$

onde $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$, chamado energia de troca, é a energia necessária para obter uma par (σ_m, σ_n) a partir de um par neutro. Ela contém as contribuições de interações eletrostáticas, ou desajuste de carga, e de ligações de hidrogênio.

Pode-se observar que o coeficiente de atividade de um segmento depende do coeficiente de atividade de todos outros segmentos, de modo que não há resposta analítica para esta equação. Porém, através de métodos numéricos a solução é facilmente alcançada. No JCOSMO é utilizada uma técnica de substituição sucessivas.

A Figura 2.9 ilustra as diferentes interações entre as moléculas em solução. Quando a densidade carga aparente induzida na superfície da molécula se anula com a da molécula vizinha chamamos de contato ideal. A diferença de densidade de carga é o desajuste de

carga, mesmo quando só temos uma substância pura esse desajuste é observado. Isso acontece pois nem sempre é possível “encaixar” todas as moléculas de modo a anular completamente a densidade de carga de todos os contatos. Por esta razão que é necessário descontar o termo da substância pura na Equação 2.3. Mesmo com esse desajuste de carga, ao analisarmos a solução como um todo ela continua neutra, pois essas contribuições se compensam.

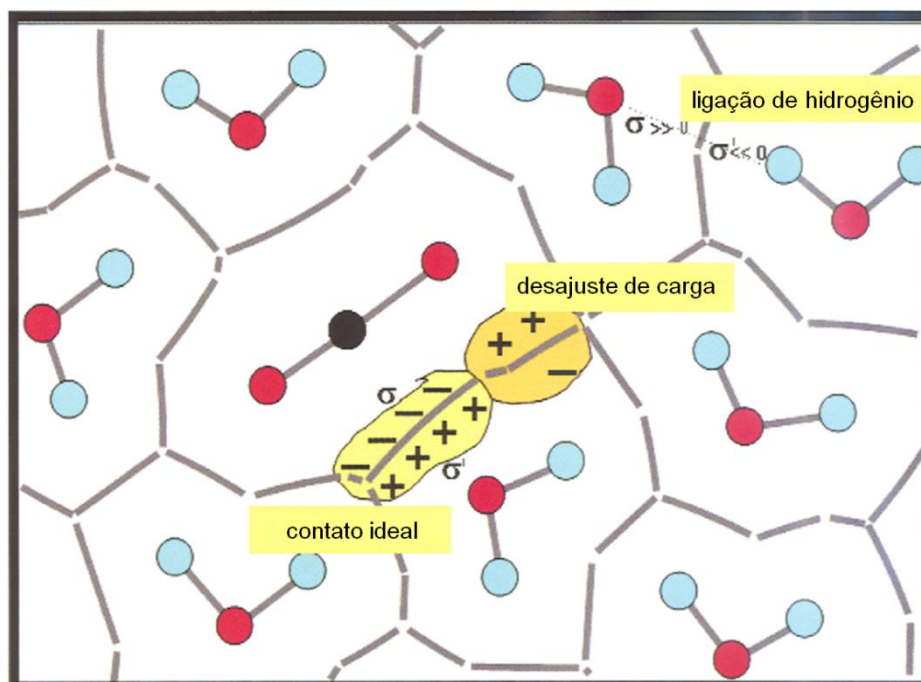


Figura 2.9 Diferentes tipos de interação entre as moléculas de uma mistura.

Fonte: Klamt (1995).

Outra contribuição muito significativa para descrever o comportamento de uma solução é a formação de ligação de hidrogênio. A ligação de hidrogênio é a interação atrativa de um átomo de hidrogênio com um átomo eletronegativo, como oxigênio, nitrogênio ou flúor, que vem de uma outra molécula ou grupo químico. A ligação de hidrogênio é mais forte que a interação de Van der Waals, mas mais fraca que ligações covalentes ou iônicas. Um exemplo da forte influência deste tipo de interação é alto ponto de ebulição da água em relação a outros hidretos do grupo 16 que não formam ligação de hidrogênio.

Deste modo, a ligação de hidrogênio precisa ser considerada separadamente no cálculo das interações entre as moléculas. No COSMO-SAC original essas contribuições são calculadas com a Equação (2.11), onde há a soma de duas contribuições.

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \left(\frac{\alpha'}{2}\right) (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] \min[0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}] \quad (2.11)$$

O primeiro termo leva em conta o desajuste de carga entre o segmento m e o segmento n. Como pode ser visto na Equação (2.10), esse termo está dentro de um somatório em n, ou seja, é levada em consideração a interação do segmento m com todos os demais segmentos da molécula. O α' é a constante de desajuste de carga:

$$\alpha' = f_{pol} \left(\frac{0,3a_{eff}^{3/2}}{\epsilon_0} \right) \quad (2.12)$$

onde $\epsilon_0 = 2,395 \times 10^{-4}$ ($e^2 \text{ mol} / (\text{kcal } \text{Å})$) é a permissividade do vácuo e f_{pol} é o fator de polarização, um dos parâmetro globais do modelo.

O segundo termo da Equação 2.6 quantifica a contribuição das interações relativa à formação de ligação de hidrogênio, onde σ_{acc} e σ_{don} são o maior e o menor valores de σ_m e σ_n , c_{hb} é a constante de ligação de hidrogênio e σ_{hb} é o sigma de corte. O operador máximo e o operador mínimo presentes na equação fazem com que este termo só seja diferente de zero quando σ_m e σ_n sejam maiores do que σ_{hb} (em módulo). Ou seja, é considerado que os segmentos com carga maior que a carga de corte formam ligação de hidrogênio. Isso está exemplificado na Figura 2.10.

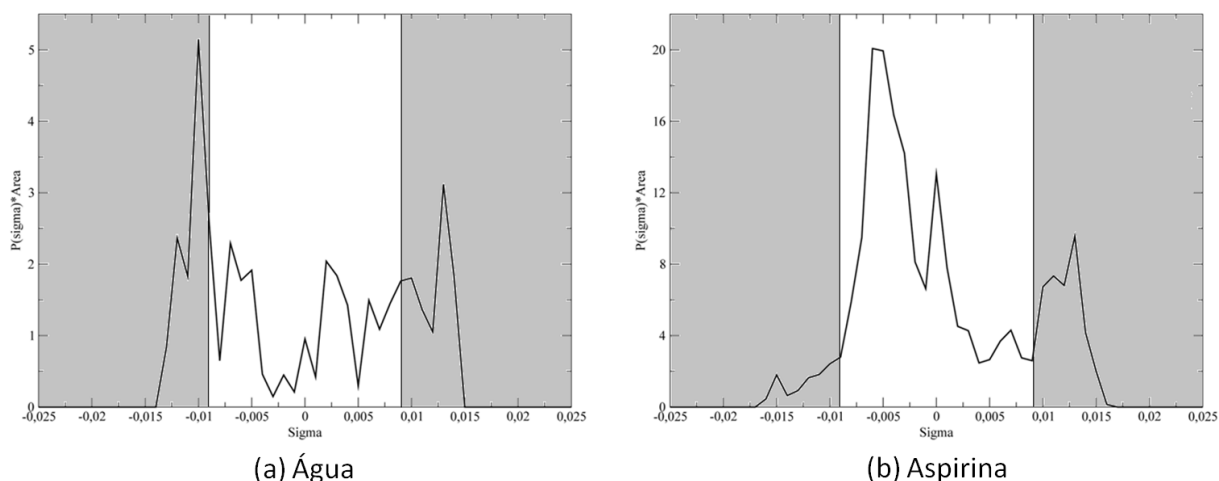


Figura 2.10 Perfil sigma da água (a) e da aspirina (b) ilustrando o sigma de corte, os segmentos da área escura formam ligação de hidrogênio.

Existem vários trabalhos na literatura com tentativas para melhorar a contribuição residual. Em geral, a melhoria é obtida levando em conta mais do que apenas a informação do perfil sigma sozinho. Por exemplo, em Klamt *et al* (1998) dois perfis (obtidos com raios médios diferentes) são levados em conta. Nos trabalhos de Grensemann e Gmehling (2005), Wang *et al* (2007) e Hsieh *et al* (2010) átomos diferentes são considerados como tendo comportamentos diferentes em relação a ligações de hidrogênio.

Para finalizar a modelagem matemática do COSMO-SAC, a Tabela 2.2 mostra todos os parâmetros globais do modelo.

Tabela 2.2 Parâmetros globais do COSMO-SAC (Gerber e Soares 2010).

| Parâmetro | Descrição | Valor | Unidade |
|----------------------|--------------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| a_{eff} | área efetiva de um segmento de superfície padrão | 7,25 | Å^2 |
| z | número de coordenação | 10,0 | |
| r | parâmetro do volume normalizado | 66,69 | |
| q | parâmetro da área superficial normalizada | 79,53 | |
| C_{hb} | constante de ligação de hidrogênio | 85580,0 | $\text{Å}^4/\text{mol e}^2$ |
| σ_{hb} | sigma de corte | 0,0084 | $\text{e}/\text{Å}^2$ |
| f_{pol} | fator de polarização | 0,6917 | |

2.3 Visão geral

O modelo COSMO-SAC encontra-se resumido esquematicamente na Figura 2.11.

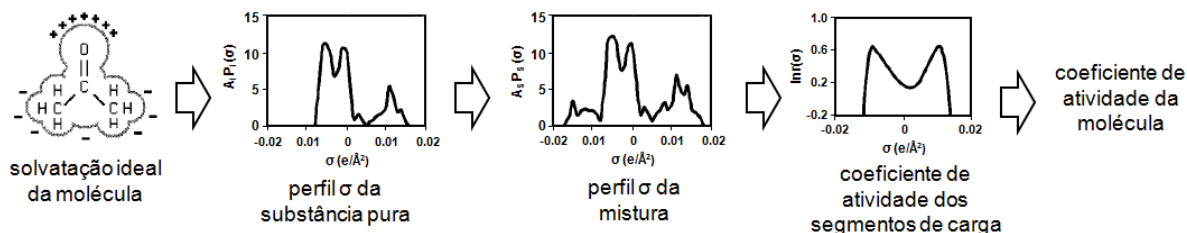


Figura 2.11 Diagrama esquemático do modelo COSMO-SAC.

Fonte: baseado em Lin e Sandler (2002).

A primeira etapa para o cálculo do coeficiente de atividade é determinar a distribuição de carga aparente induzida na superfície da molécula na condição hipotética em que o soluto encontra-se submerso num solvente ideal, condutor perfeito. Esta informação é obtida a partir de cálculos da mecânica quântica, utilizando para isso apenas dados da estrutura da molécula.

Uma vez tendo a distribuição tridimensional (3D) de carga, essa informação é graficada em duas dimensões no que chamamos de perfil sigma. Isto deve ser feito para cada substância contida na mistura, a fim de obter os perfis sigma de todas as substâncias puras envolvidas. Os cálculos necessários para obter o perfil sigma podem ser bastante demorados dependendo da complexidade da molécula e grau de simplificação do pacote de mecânica quântica utilizado.

Com os perfis sigma das substâncias puras pode ser determinado o perfil sigma da mistura. Este perfil é uma composição dos perfis sigma das substâncias puras ponderado pela fração molar de cada substância na mistura. Esta informação não é utilizada explicitamente nos cálculos do modelo, mas teoricamente ela é importante. Com esta informação é possível fazer uma comparação com a metodologia de técnicas já conhecidas da literatura, como mostra Lin e Sandler (2002).

O terceiro perfil do diagrama representa um cálculo intermediário do modelo, onde é determinado o coeficiente de atividade para cada segmento de carga do perfil sigma. Por fim, o perfil sigma e o coeficiente de atividade dos segmentos de carga são combinados para obter-se o coeficiente de atividade de cada componente da mistura.

2.4 JCOSMO

Em 2008, o programa computacional conhecido como JCOSMO (Gerber e Soares, 2008) foi desenvolvido no Departamento de Engenharia Química da UFRGS. O programa JCOSMO constitui o primeiro estudo de modelos termodinâmicos baseados em mecânica quântica no Brasil. Este programa consiste em uma implementação do modelo COSMO-SAC na linguagem de programação Java.

O JCOSMO faz cálculos termodinâmicos utilizando perfis sigma previamente calculados. Atualmente são utilizados os perfis sigma de 1432 substâncias diferentes publicados pelo grupo do Prof. Liu do Virginia Tech (US) (Mullins *et al*, 2006). Ele é capaz de prever os coeficientes de atividade para misturas líquidas com qualquer número de componentes utilizando o modelo COSMO-SAC e de prever os coeficientes de atividade em diluição infinita (IDAC) para misturas binárias.

Foi desenvolvida uma interface gráfica apresentada na Figura 2.12, para visualização dos perfis de coeficiente de atividade e dos IDAC's de misturas binárias. Nesta mesma janela há o gráfico do coeficiente de atividade de cada segmento de carga resultante da Equação (2.10). Além disso, aparecem campos com alguns dos parâmetros do modelo. Esta ferramenta é bastante útil para a visualização da influência destes parâmetros no resultado do modelo, servindo como apoio ao estudo do modelo COSMO-SAC.

Na segunda aba do JCOSMO, Figura 2.13, pode-se visualizar o perfil sigma de várias moléculas simultaneamente, limitado pelas substâncias contidas no banco de dados. A representação dos perfis sigma no JCOSMO é um pouco diferenciada da encontrada na literatura. Ao invés de unir os pontos do valor médio de cada intervalo de segmento de carga, o que dá a aparência de ser uma função contínua, utiliza-se um gráfico de barras. Apesar de a representação ser diferente, a informação é exatamente a mesma.

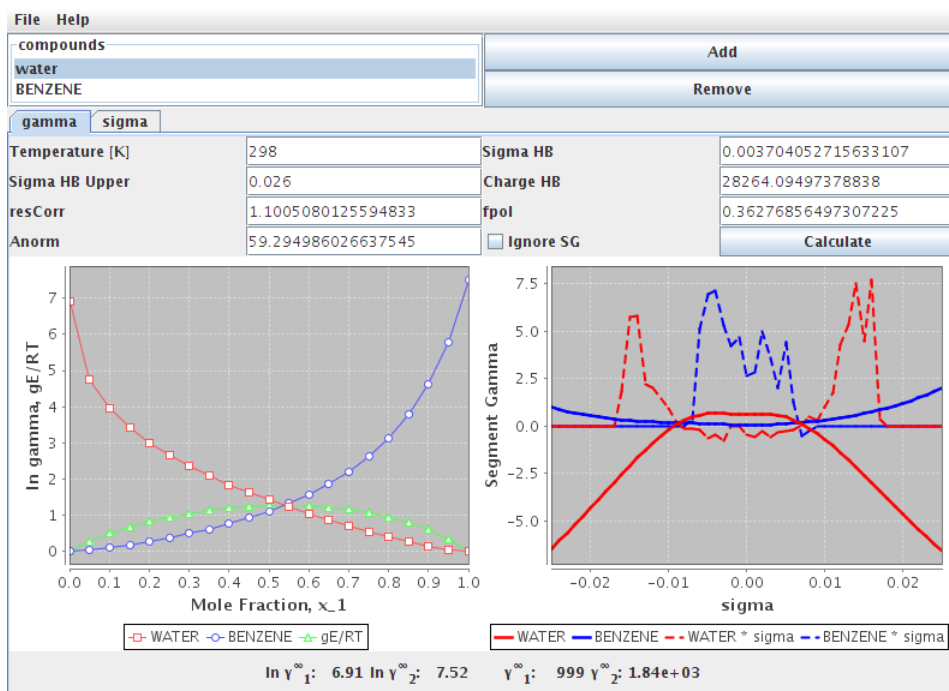


Figura 2.12 Interface gráfica do JCOSMO para visualizar o coeficiente de atividade de misturas binárias.

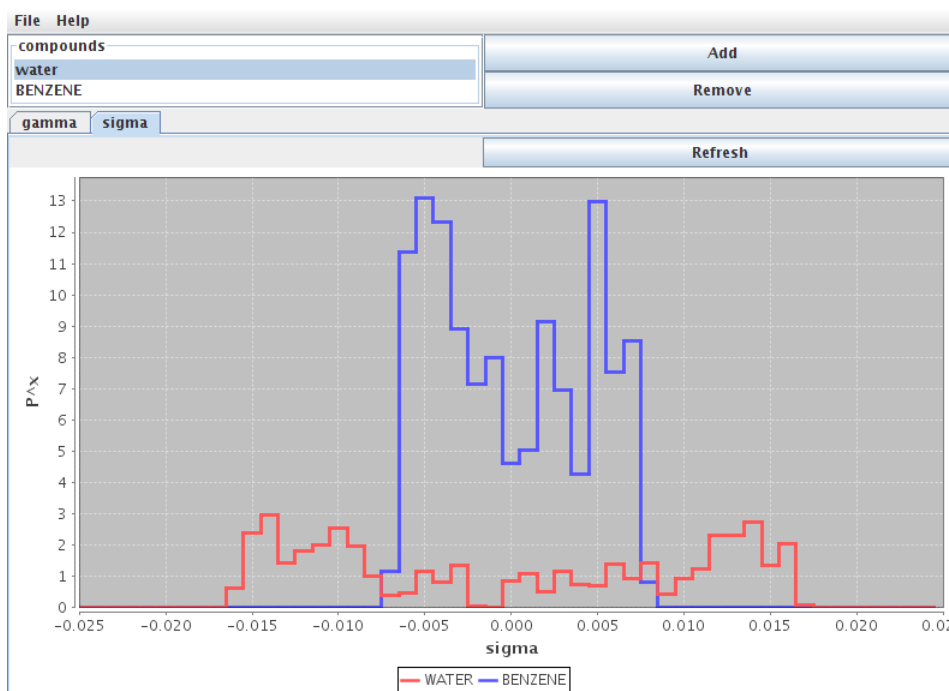


Figura 2.13 Interface gráfica do JCOSMO para visualização dos perfis sigma das moléculas.

Uma nova versão do JCOSMO está sendo desenvolvida, onde são utilizados perfis sigma gerados por outros pacotes, como MOPAC e GAMESS. O que possibilita a escolha entre diferentes implementações do COSMO-SAC, utilizando a modificação do termo não energético proposta por Soares (2010). Neste trabalho foi utilizada esta nova versão do JCOSMO com perfis sigma gerados pelo MOPAC.

3. Estudo de caso

3.1 Análise Qualitativa

Antes de passar às aplicações quantitativas, serão analisados alguns exemplos de misturas binárias de forma qualitativa, através de uma visualização de seus perfis sigma. A partir de tais considerações, podemos entender por que algumas moléculas apresentam afinidades, enquanto outras não.

Será apresentada aqui uma pequena análise baseada na heurística “semelhante dissolve semelhante”. De acordo com este axioma, uma substância polar tende a dissolver em um solvente polar, e uma substância apolar, em um solvente apolar. Para tal, serão utilizados perfis sigma gerados com o MOPAC.

Um exemplo típico é a mistura acetona e dimetil éter. Os perfis sigma de ambos os solventes são bastante semelhantes, como ilustrado na Figura 3.1. Com isso, a situação energética das substâncias quando puras e quando em mistura não muda muito, ou seja, não há ganho ou perda significativa de entalpia nessa mistura. Misturas onde a situação energética das moléculas não se altera, seja num sentido positivo ou negativo, são geralmente chamados de "misturas ideais". O perfil sigma assimétrico proporciona uma energia de desajuste, Equação (2.11), bastante elevada, mesmo no líquido puro.

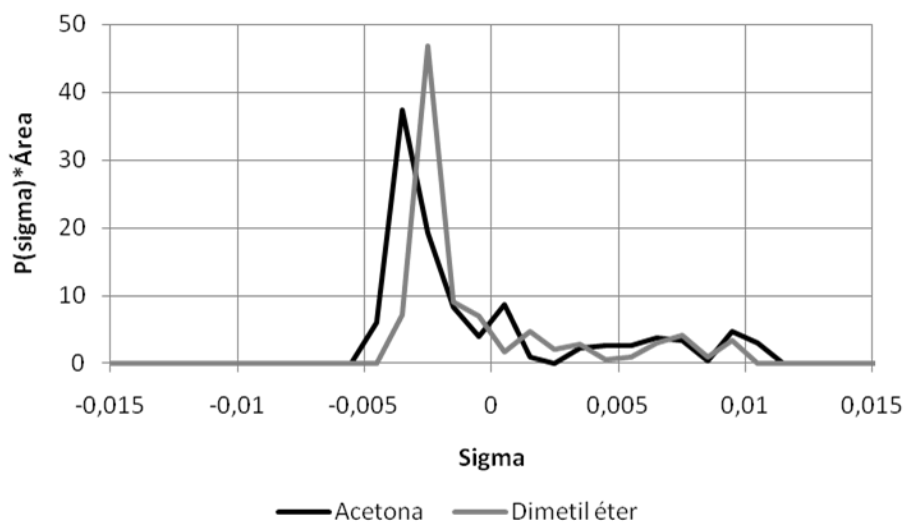


Figura 3.1 Perfis sigma da acetona e do dimetil éter.

Outro exemplo é a mistura benzeno e 1,4-pentadieno, mostrado na Figura 3.2. Ambos os solventes são razoavelmente semelhantes, com um perfil sigma simétrico, sendo solúveis entre si.

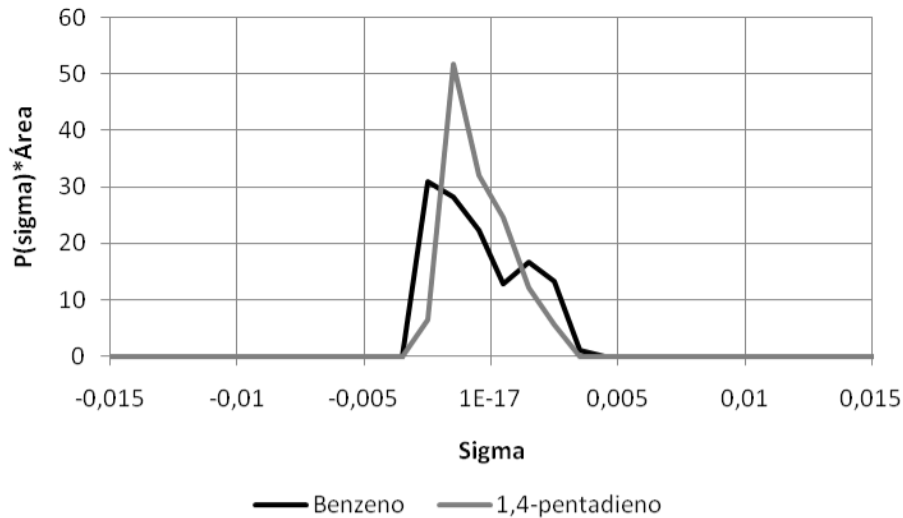


Figura 3.2 Perfis sigma do benzeno e do 1,4-pentadieno.

Para finalizar, um exemplo que contradiz esta heurística mas que é muito bem explicado pelos perfis sigma: a mistura de acetona e clorofórmio. Ambas as substâncias apresentam um perfil sigma bastante assimétrico, conforme Figura 3.3. Ao misturar os dois líquidos, os perfis sigma se complementam de uma forma quase perfeita. O hidrogênio polar do clorofórmio combina-se muito bem com a polaridade superficial do oxigênio da acetona. Os picos dos perfis sigma assimétricos das substâncias puras são quase perfeitamente correspondentes. Desta forma, a energia da mistura é reduzida fortemente, resultando em um calor de mistura fortemente negativo, o que pode ser observado pela elevação da temperatura da mistura quando ambos os líquidos são despejados em conjunto. Assim, a acetona e o clorofórmio dissolvem-se excepcionalmente bem como resultado da sua complementaridade, e não por sua semelhança.

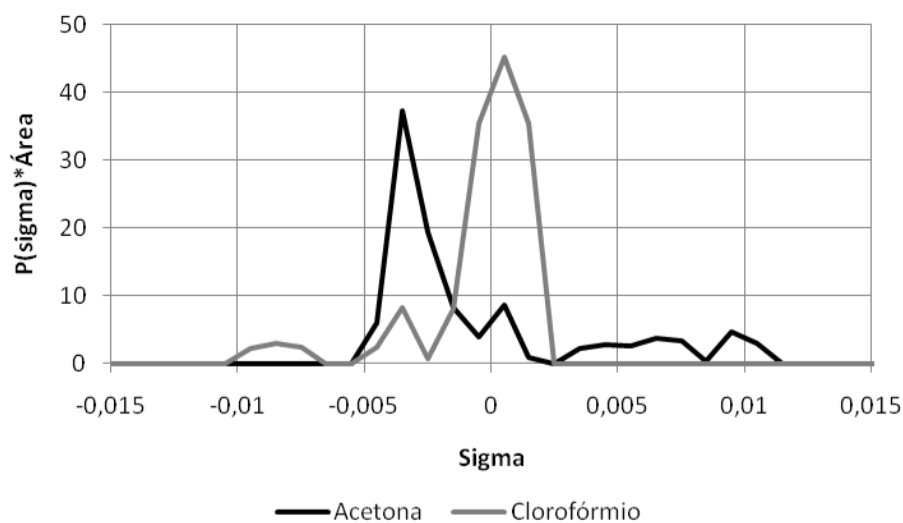


Figura 3.3 Perfis sigma da acetona e do clorofórmio.

3.2 Análise Quantitativa

O modelo COSMO-SAC conta com três contribuições para o cálculo do coeficiente de atividade: diferença de tamanho e forma, desajuste de carga e ligação de hidrogênio. Estas contribuições podem ser localizadas nas equações já apresentadas neste trabalho e será revisto a seguir.

Uma maneira conveniente para investigar somente a contribuição do termo entrópico é considerando misturas de alcanos de diferentes tamanhos e formas. O perfil de alcanos é dado principalmente por um único pico de carga zero. Assim, como esperado, a contribuição residual torna-se insignificante (Soares, 2010). Um exemplo de perfil sigma de um alcano, no caso o ciclohexano, é mostrado na Figura 3.4, evidenciando o termo da Equação (2.8) que representa a contribuição da mistura de moléculas de tamanhos e formas diferentes.

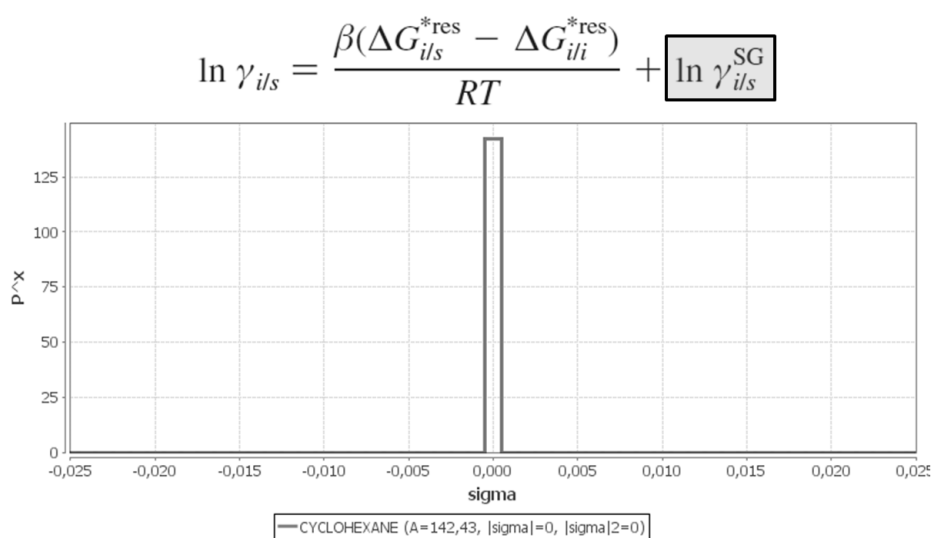


Figura 3.4 Perfil sigma do ciclohexano evidenciando o termo da Equação (2.8) que representa a contribuição da mistura de moléculas de tamanhos e formas diferentes.

Fonte: perfil sigma gerado com o programa computacional JCOSMO.

Para substâncias que não formam ligação de hidrogênio, além da contribuição não energética, tem-se a contribuição do desajuste de carga na superfície de contato das moléculas em solução. Esta contribuição é contabilizada pelo primeiro termo da Equação (2.11), evidenciado na Figura 3.5. O exemplo mostra o perfil sigma da 4-heptanona, que, apesar de não formar ligação de hidrogênio, apresenta densidades de carga afastadas de zero, devido à presença de um elemento eletronegativo (oxigênio).

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \left(\frac{\alpha'}{2}\right)(\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] \times \min[0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}]$$

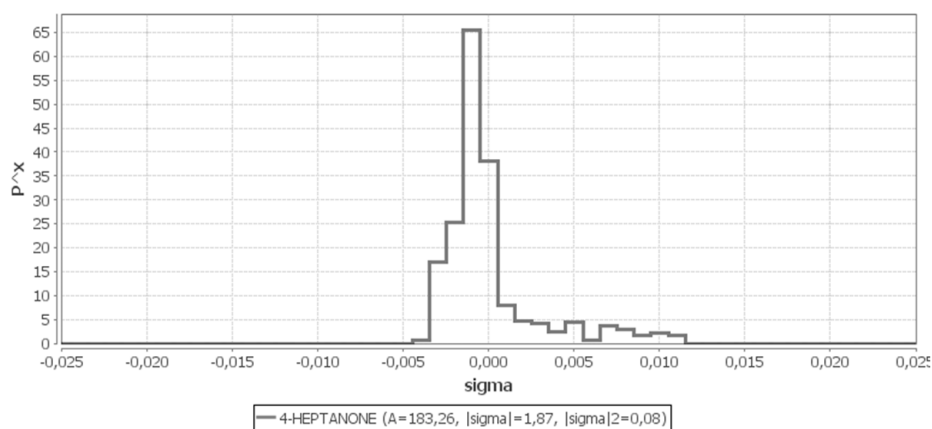


Figura 3.5 Perfil sigma do 4-heptanone evidenciando o termo da Equação (2.11) que representa a contribuição do desajuste de carga na superfície de contato das moléculas em solução.

Fonte: perfil sigma gerado com o programa computacional JCOSMO.

Por fim, temos a contribuição da formação de ligação de hidrogênio, segundo termo da Equação (2.11). A Figura 3.6 mostra o exemplo do etanol.

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \left(\frac{\alpha'}{2}\right)(\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] \times \min[0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}]$$

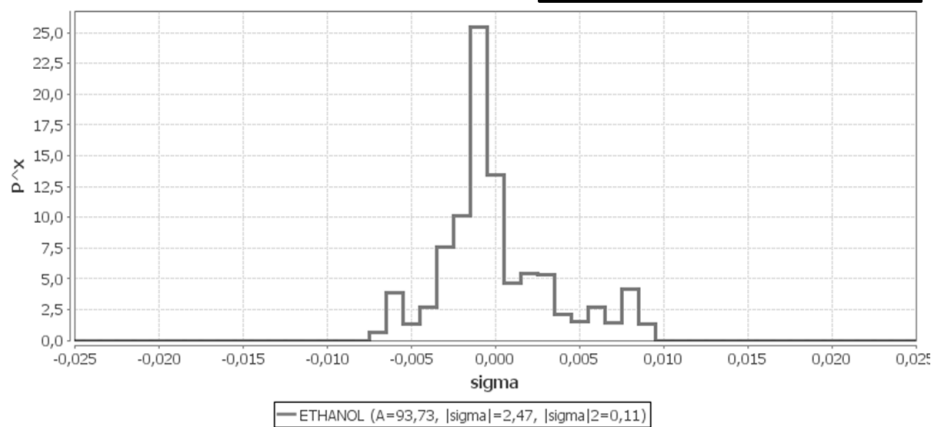


Figura 3.6 Perfil sigma do etanol evidenciando o termo da Equação (2.11) que representa a contribuição da formação de ligação de hidrogênio.

Fonte: perfil sigma gerado com o programa computacional JCOSMO.

Neste trabalho serão estudadas apenas misturas com substâncias que não formam ligação de hidrogênio, utilizando a modificação proposta por Soares (2010) para o termo não energético. Para isso o parâmetro c_{hb} foi zerado, de modo a garantir que a contribuição da formação de ligação de hidrogênio não seja considerada.

O objetivo desta abordagem é verificar o desempenho do modelo levando em conta os termos das contribuições que já estão bem definidos. O termo de ligação de hidrogênio, como mencionado anteriormente, está sendo ainda bastante estudado por diversos grupos de pesquisa (Grensemann e Gmehling, 2005; Wang *et al*, 2007; Hsieh *et al*, 2010). Estes estudos levam a modificações significativas, como considerar comportamentos diferentes para átomos diferentes em relação a ligações de hidrogênio.

Assim, fica como sugestão para a continuação deste trabalho o estudo mais aprofundado da influência do termo de ligação de hidrogênio nos cálculos do COSMO-SAC, bem como uma nova formulação para esta contribuição.

3.2.1 Predição IDAC

A predição do coeficiente de atividade em diluição infinita para misturas binárias foi utilizada para avaliar o desempenho do modelo COSMO-SAC. Para tal, foram utilizados dados experimentais de 10 alcanos (cinco lineares, dois cíclicos e três ramificados) em 27 solventes que não formam ligação de hidrogênio, retirados de Castells *et al* (2000). Os cálculos foram realizados com o programa computacional JCOSMO descrito na Seção 2.4.

Os alcanos utilizados foram: n-pentano, n-hexano; n-heptano; n-octano; n-nonano; 2-metilpentano; 2,4-dimetilpentano; 2,3,4-trimetilpentano; ciclohexano; etilciclohexano. Os solventes utilizados foram: n-pentano; n-hexano; n-heptano; n-octano; n-nonano; n-decano; n-dodecano; n-hexadecano; ciclohexano; 2,2,4-trimetilpentano; 1-hexeno; 1-octeno; 1-deceno; acetona; 2-heptanona; acetonitrila; acetato de metila; acetato de etila; butirato de etila; benzeno; tolueno; p-xileno; anisol; clorofórmio; tetracloreto de carbono; 1,2-dicloroetano; carbonato de propileno.

Os resultados estão mostrados na Figura 3.7, onde no eixo das abscissas tem-se o logaritmo do IDAC experimental e no eixo das ordenadas tem-se o logaritmo do IDAC predito pelo modelo COSMO-SAC. Neste tipo de gráfico, quanto mais próximos os pontos estiverem da diagonal (IDAC experimental = IDAC predito), melhor o desempenho do modelo.

O intervalo de valores de IDAC avaliado foi desde 0,80 do par ciclohexano/n-hexadecano até 150,98 do par n-nonano/carbonato de propileno, sendo o intervalo de variação do logaritmo de -0,22 a 5,02. Esta faixa é bastante ampla, considerando que o valor ideal para o coeficiente de atividade é 1 (um) ou zero para o seu logaritmo.

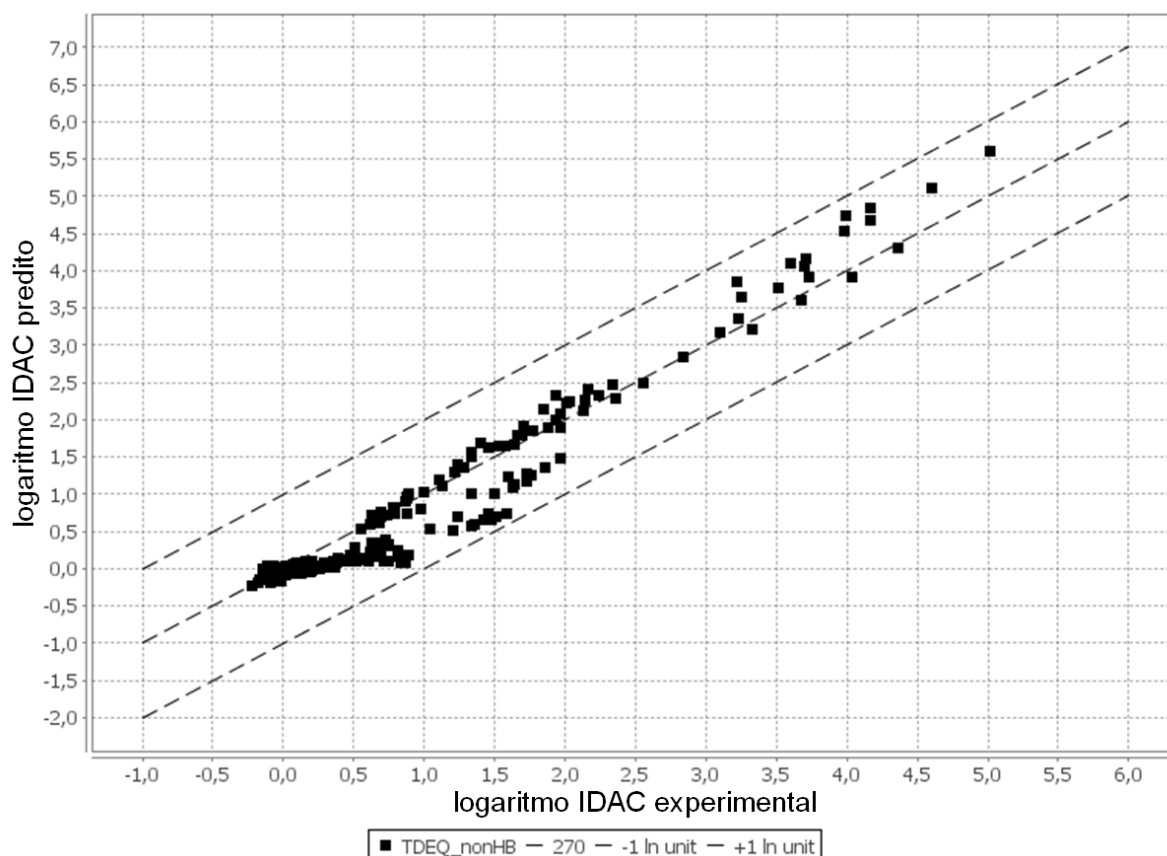


Figura 3.7 Logaritmo do IDAC experimental versus logaritmo do IDAC predito pelo modelo COMO-SAC.

Todas as 270 misturas analisadas obtiveram desvio menor do que uma unidade no logaritmo, o que demonstra que o COSMO-SAC consegue prever com razoável precisão o IDAC de misturas que não formam ligação de hidrogênio.

3.2.2 Seleção de solvente

A destilação extrativa é um processo de separação utilizado quando o processo de destilação convencional não permite obter-se a separação desejada. Este é o caso em que a mistura original, da qual se deseja separar um componente, forma um azeótropo ou apresenta baixa volatilidade relativa, aproximando-se da unidade. Essas misturas não podem ser separadas por destilação simples, porque a volatilidade dos dois componentes da mistura é quase a mesma. Assim, os mesmos evaporam quase na mesma temperatura a uma taxa semelhante, tornando impraticável a destilação convencional.

Na destilação extrativa, é adicionado um agente de separação à mistura original. Este agente de separação, que pode ser um solvente ou um sal, interage de forma diferente com os componentes da mistura alterando a volatilidade relativa dos componentes sem a formação de uma segunda fase líquida. O solvente geralmente é não-volátil, tem um alto ponto de ebulição, é miscível com a mistura e não forma azeótropo.

Em uma coluna de destilação extrativa, o solvente, em geral, é adicionado no topo, pois possui ponto de ebulição maior que aquele da mistura original. Assim, o solvente é retirado no fundo da coluna, junto ao componente arrastado. Utilizando uma segunda coluna de destilação convencional, o componente menos volátil é obtido puro no topo da coluna e o solvente no fundo.

É importante selecionar um solvente de separação apropriado para este tipo de destilação. O mesmo deve alterar a volatilidade relativa por uma larga margem suficiente para um bom resultado. O custo, quantidade e disponibilidade do solvente deve ser considerado. O solvente deve ser facilmente separável do produto de fundo, e não deve reagir quimicamente com os componentes ou a mistura, nem causar corrosão no equipamento.

O efeito dos aditivos na destilação extrativa fica claro quando a dependência da volatilidade relativa α_{ij} com os coeficientes de atividade das substâncias em questão é considerada. Para pressões baixas e moderadas, esta dependência é dada pela seguinte equação (Weldlich *et al*, 1987):

$$\alpha_{ij}^s = \frac{(y_i^s/x_i^s)}{(y_j^s/x_j^s)} = \frac{\gamma_i^s P_i^o}{\gamma_j^s P_j^o} \quad (3.1)$$

onde x e y são as frações molares dos componentes na fase líquida e na fase vapor, respectivamente; γ^s é o coeficiente de atividade do componente na presença do solvente; P^o é a pressão de vapor; e os subscritos correspondem aos componentes i e j.

A base para a separação está na diferença da pressão de vapor ou dos coeficientes de atividade ou de ambos. Na destilação extrativa, a separação de substâncias de mesma volatilidade é possível graças à influência diferente sobre os coeficientes de atividade.

Uma vez que a relação P^o_i/P^o_j é basicamente constante para pequenas variações de temperatura, a influência do solvente é geralmente quantificada em termos da seletividade, ou fator de separação, S_{ij} , definida como a relação entre os coeficientes de atividade dos dois componentes chave na presença do solvente.

$$S_{ij} = \frac{\gamma_i^s}{\gamma_j^s} \quad (3.2)$$

Como o coeficiente de atividade depende da composição da fase e o efeito do solvente tende a aumentar à medida que aumenta a sua concentração, costuma-se considerar, pelo menos em uma seleção preliminar de solvente, a situação em diluição infinita (Vega *et al*, 2001). A seletividade em diluição infinita é dada então pela relação:

$$S_{ij}^{\infty} = \frac{\gamma_i^{S^{\infty}}}{\gamma_j^{S^{\infty}}} \quad (3.3)$$

Benzeno, ciclohexano e ciclohexeno são hidrocarbonetos presentes em diferentes correntes na indústria petroquímica, por exemplo, os produtos da hidrogenação parcial do benzeno. Por causa de seus pontos de ebulição bastante próximos (benzeno, 80,10°C; ciclohexano, 80,74°C; ciclohexeno, 82,98°C), a destilação extrativa é um processo potencialmente adequado para a separação desta mistura de hidrocarbonetos. Várias referências sobre a separação de ciclohexano, ciclohexeno e benzeno por destilação extrativa podem ser encontradas, principalmente em patentes, por causa de sua importância industrial (Vega *et al*, 2001).

O modelo COSMO-SAC foi utilizado para prever a seletividade de diversos solventes que (aparentemente) não formam ligação de hidrogênio para a separação desta mistura. Para tal, foram utilizados dados experimentais de Vega *et al* (1997, 2001).

Os solventes utilizados foram: Dimetilsulfóxido (DMSO); Dimetilformamida (DMF); Dimetilacetamida (DMAC); N-metil-2-pirrolidona (NMP); Dimetil succinato (DMS); Fenilacetato (PA); Isoforona (ISCOP). As estruturas químicas destes solventes são apresentadas na Figura 3.8.

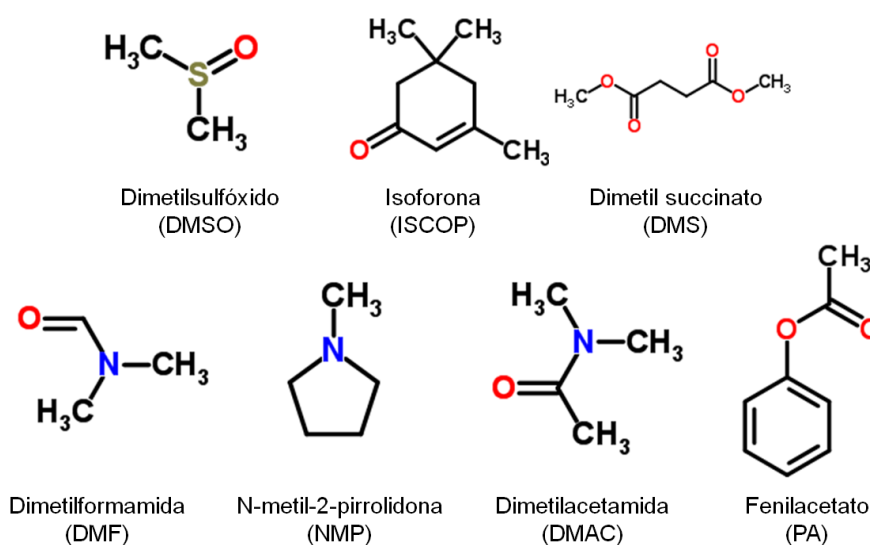


Figura 3.8 Solventes avaliados para separação de benzeno/ciclohexano/ciclohexeno.

Fonte: ChemSpider.

Os dados experimentais e os resultados da predição do modelo COSMO-SAC para os sistemas ciclohexano/benzeno, ciclohexeno/benzeno e ciclohexeno/ciclohexano com diferentes solventes e diferentes temperaturas são apresentados na Figura 3.9, na Figura 3.10 e na Figura 3.11, respectivamente.

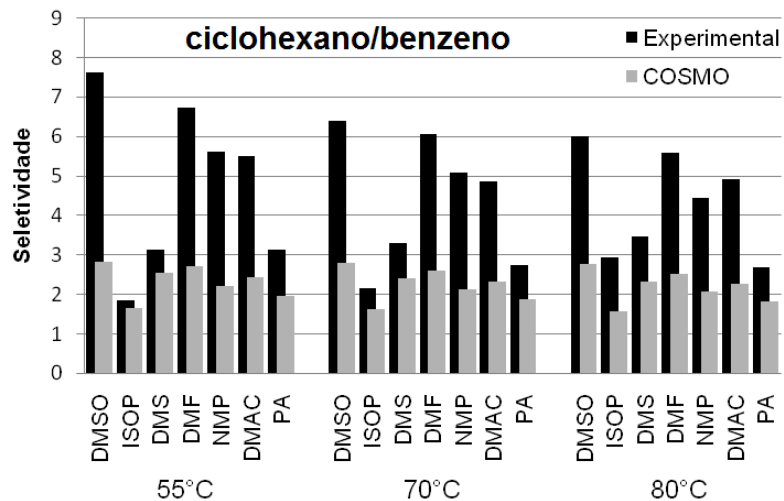


Figura 3.9 Seletividade da mistura ciclohexano/benzeno para diferentes solventes e temperaturas.

Fonte: dados experimentais de Vega *et al* (1997, 2001).

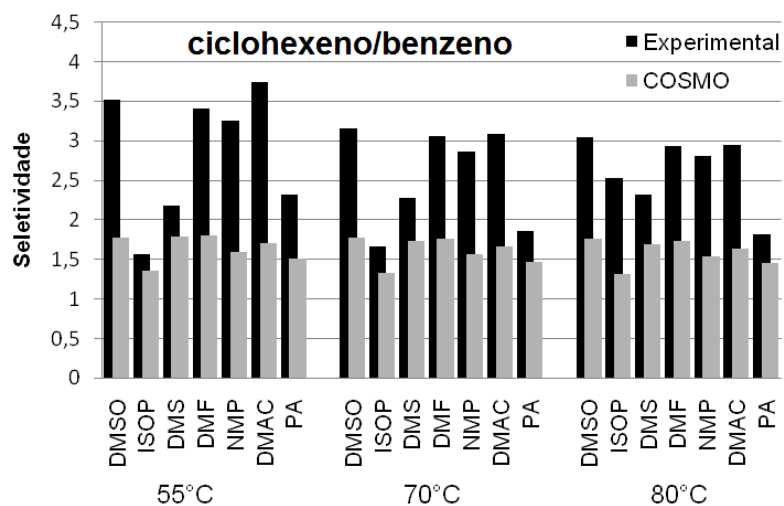


Figura 3.10 Seletividade da mistura ciclohexano/benzeno para diferentes solventes e temperaturas.

Fonte: dados experimentais de Vega *et al* (1997, 2001).

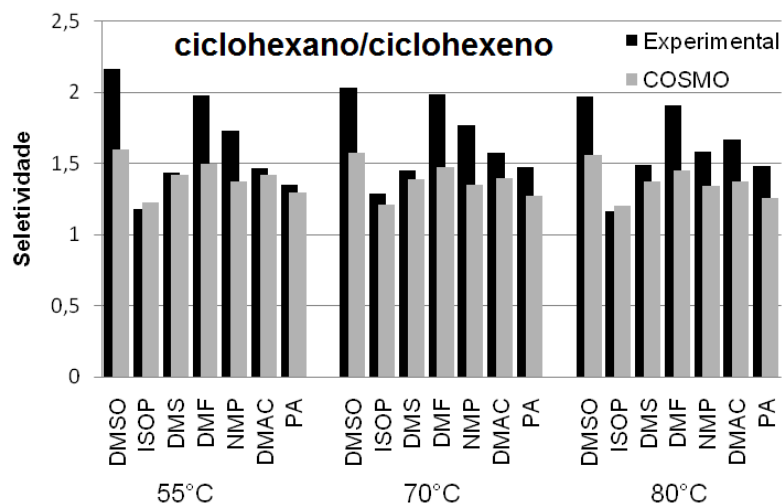


Figura 3.11 Seletividade da mistura ciclohexano/ciclohexeno para diferentes solventes e temperaturas.

Fonte: dados experimentais de Vega *et al* (1997, 2001).

Uma análise dos resultados mostra que o COSMO-SAC não inverte a seletividade em nenhum dos casos (poderia ser menor que a unidade) e, de modo geral, segue a tendência indicada pelos dados experimentais. O valor de seletividade para todos os solventes analisados é subestimado em quase todos os casos. O erro na predição das seletividades é mais pronunciado nas misturas envolvendo benzeno.

Qualitativamente o modelo COSMO-SAC consegue prever bem a seletividade destas misturas. A ordem de recomendação dos solventes é praticamente a mesma comparando os dados experimentais e os preditos. A predição da seletividade para o DMS apresentou erros menores do que, por exemplo, o DMSO e o DMF. Isso fez com que os valores de seletividade destes solventes ficassem próximos, o que afetou a ordem de recomendação.

É importante ressaltar que estes resultados foram obtidos utilizando o modelo COSMO-SAC incompleto, sem considerar o termo de ligação de hidrogênio. E ainda, que o pacote de química quântica utilizado influencia no resultado final. Imprecisões do MOPAC podem estar influenciando negativamente em alguns casos.

Os solventes utilizados não apresentam nenhuma tendência direta de formação de ligação de hidrogênio, como pode ser inspecionado através da Figura 3.8. Porém, todos os solventes apresentam regiões de grande densidade de carga (em módulo). Isso se deve a presença de átomos eletronegativos como o oxigênio e o nitrogênio. A alta dependência com a temperatura verificada nos dados experimentais do coeficiente de atividade indica efeitos “tipo” ligação de hidrogênio. É preciso verificar se realmente não há nenhuma possibilidade de formações de deste tipo de interação para estes solventes.

Apenas o termo de desajuste de carga parece não ser suficiente para reproduzir as interações entre moléculas que apresentam elementos bastante eletronegativos. Com isso, faz-se necessário uma abordagem alternativa, onde este tipo de interação seja considerado. Uma das formas que está sendo estudada para fazer isso é através da modificação do termo de ligação de hidrogênio, que passaria a levar em conta não só a contribuição da formação de ligação de hidrogênio (presença de H ligado a F, O ou N), mas também da interação com elementos bastante eletronegativos (como N e O) mesmo nos casos onde estes não formem ligação de hidrogênio. Esta interação depende das outras moléculas presentes na mistura e da disponibilidade de hidrogênios passíveis de interação.

4. Conclusões

Modelos termodinâmicos preditivos baseados em mecânica quântica, como o COSMO-SAC, vêm ganhando destaque por sua importância estratégica. Por não necessitarem de dados experimentais, trazem diversas vantagens como economia de tempo e redução de custos.

Há principalmente dois fatores que fazem o COSMO-SAC ainda não ser difundido industrialmente. Trata-se de uma tecnologia nova, que ainda não está bem dominada, e apresenta um desempenho inferior ou igual aos modelos utilizados atualmente em várias situações.

Com este trabalho tenta-se tornar a tecnologia mais conhecida e facilitar sua compreensão, a fim de suprir a primeira condição para difundir o modelo COSMO-SAC na indústria e academia. Para tal, foi apresentada a teoria envolvida no modelo e os cálculos desenvolvidos através da sua modelagem matemática, explicando o significado de cada um dos termos e equações do modelo.

O programa computacional JCOSMO se mostrou uma ferramenta bastante útil para o estudo do modelo COSMO-SAC. Desenvolvido no Departamento de Engenharia Química da UFRGS em 2008, o JCOSMO constitui o primeiro estudo de modelos termodinâmicos baseados em mecânica quântica no Brasil. Este programa foi utilizado para gerar todos os dados relativos a cálculos do COSMO-SAC utilizados nos estudos de caso.

O perfil sigma, um dos pontos fundamentais do modelo, ganhou destaque no trabalho, sendo explicado como é gerado através de cálculos de mecânica quântica e características que apresenta. Um estudo de caso qualitativo mostrou que o perfil sigma fornece informações que possibilitam analisar o quanto uma molécula tem afinidade, ou não, com outra. Esta análise levou a conclusões que estão de acordo com a heurística “semelhante dissolve semelhante”, assim como para a mistura acetona/clorofórmio que não segue esta heurística, mas também pode ser explicado com a análise dos perfis sigma.

O modelo COSMO-SAC conta com três contribuições para o cálculo do coeficiente de atividade: diferença de tamanho e forma, desajuste de carga e ligação de hidrogênio. Neste trabalho, foram estudadas apenas misturas com substâncias que não formam ligação de hidrogênio. Para isso, a contribuição da formação de ligação de hidrogênio foi zerada, de modo a garantir que não interferisse nos resultados. O objetivo desta abordagem é verificar o desempenho do modelo levando em conta os termos das contribuições que já estão bem definidos, uma vez que vários grupos de pesquisa vêm propondo modificações para o termo de ligação de hidrogênio.

O coeficiente de atividade em diluição infinita (IDAC) fornece o maior grau de não-idealidade da mistura e é o mais difícil de ser predito. Por esta razão, o IDAC é muitas vezes

utilizado para verificar o desempenho da predição de modelos termodinâmicos que calculam o coeficiente de atividade. O COSMO-SAC foi então utilizado para prever o IDAC de 10 alcanos (cinco lineares, dois cíclicos e três ramificados) em 27 solventes que não formam ligação de hidrogênio. Todas as 270 misturas analisadas obtiveram desvio menor do que uma unidade no logaritmo, o que demonstrou que o COSMO-SAC consegue prever com razoável precisão o IDAC de misturas que não formam ligação de hidrogênio.

Uma das maneiras de separar substâncias com pontos de ebulição bastante próximos é através da destilação extrativa, adicionando solvente para alterar a volatilidade relativa. O COSMO-SAC foi utilizado, neste caso, para prever a seletividade de sete solventes que (aparentemente) não formam ligação de hidrogênio para a separação da mistura benzeno/ciclohexano/ciclohexeno.

O COSMO-SAC não inverte a seletividade em nenhum dos casos e, de modo geral, segue a tendência indicada pelos dados experimentais, porém, o valor de seletividade é subestimado em quase todos os casos. As imprecisões do pacote de química quântica utilizado, MOPAC, podem estar influenciando negativamente em alguns casos, já que o mesmo utiliza uma metodologia semi-empírica para a geração dos perfis. É preciso também verificar se realmente não há nenhuma possibilidade de formações ligação de hidrogênio para estes solventes.

O próximo passo do estudo relativo ao COSMO-SAC é a análise mais aprofundada das interações devido à formação de ligação de hidrogênio. Apenas o termo de desajuste de carga parece não ser suficiente para reproduzir as interações entre moléculas que apresentam elementos bastante eletronegativos (como N e O). Aparentemente, não basta levar em consideração somente a contribuição da formação de ligação de hidrogênio (presença de H ligado a F, O ou N), mas também da interação com elementos bastante eletronegativos (como N e O), mesmo nos casos onde estes não formem ligação de hidrogênio.

Referências

CASTELLS, C. B.; EIKENS, D. I.; CARR, P. W. Headspace Gas Chromatographic Measurements of Limiting Activity Coefficients of Eleven Alkanes in Organic Solvents at 25 °C. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 45, n. 2, p. 369-375, 2000.

CHEMSPIDER - Database of Chemical Structures and Property Predictions. <http://www.chemspider.com>.

GERBER, R.P.; SOARES, R.P. JCOSMO - Software disponível na internet em <http://code.google.com/p/jcosmo/>, 2008.

GERBER, R.P.; SOARES, R.P. Prediction of Infinite-Dilution Activity Coefficients Using UNIFAC and COSMO-SAC Variants. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 49, n. 16 p. 7488-7496, 2010.

GMEHLING, J.; LI, J.; SCHILLER, M. A Modified UNIFAC Model. 2. Present Parameter Matrix and Results for Different Thermodynamic Properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 32, n. 1, p. 178-193, 1993.

GRENSEMANN, H.; GMEHLING, J. Performance of a Conductor-Like Screening Model for Real Solvents Model in Comparison to Classical Group Contribution Methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 44, n. 5, p. 1610-1624, 2005.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALTER, J. *Fundamentos de Física - Volume 3 - Eletromagnetismo*. 6 ed. Rio de Janeiro. Ed. LTD, 2003. 281 p.

HSIEH, C.-M.; SANDLER, S.I.; LIN, S.-T. Improvements of COSMO-SAC for vapor-liquid and liquid-liquid equilibrium predictions. *Fluid Phase Equilibria*, v. 297, n. 1, p. 90-97, 2010.

IUPAC Compendium of Chemical Terminology - the Gold Book. Copyright © 2005-2009 International Union of Pure and Applied Chemistry. <http://goldbook.iupac.org>.

KLAMT, A. *COSMO-RS: From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design*. Amsterdam. Ed. Elsevier, 1995. 246 p.

KLAMT, A.; JONAS, V.; BURGER, T.; LOHRENZ, J.C.W. Refinement and Parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 102, n. 26, p. 5074-5085, 1998.

LIN, S.-T.; SANDLER, S.I. A Priori Phase Equilibrium Prediction from a Segment Contribution Solvation Model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 41, n. 5, p. 899-913, 2002.

MATHIAS, P.M.; LIN, S.-T.; SONG, Y.; CHEN, C.-C.; SANDLER, S.I. Phase-Equilibrium Predictions for Hydrogen-Bonding Systems from a New Expression for COSMO Solvation Models. *AIChE Annual Meeting*, 2002.

MOPAC2009. Stewart Computational Chemistry, Version 10.124L.
<http://OpenMOPAC.net>.

MU, T.; RAREY, J.; GMEHLING, J. Performance of COSMO-RS with Sigma Profiles from Different Model Chemistries. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 46, n. 20, p. 6612-6629, 2007.

MULLINS, E.; OLDLAND, R.; LIU, Y.A.; WANG, S.; SANDLER, S.I.; CHEN, C.-C.; ZWOLAK, M.; SEAVEY, K.C. Sigma-Profile Database for Using COSMO-Based Thermodynamic Methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 45, n. 12, p. 4389-4415, 2006.

MULLINS, E.; LIU, Y.A.; GHADERI, A.; FAST, S.D. Sigma Profile Database for Predicting Solid Solubility in Pure and Mixed Solvent Mixtures for Organic Pharmacological Compounds with COSMO-Based Thermodynamic Methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 47, n. 5, p. 1707-1725, 2008.

SOARES, R.P. On the combinatorial term for COSMO-based. Artigo submetido, 2010.

STAUDT, P.B.; SECCHI, A.R.; SOARES, R.P.; CARDOZO, N.S.M. Modelos preditivos aplicados ao equilíbrio líquido-vapor de sistemas relacionados ao biodiesel. *COBEQ*, p. 2098-2107, 2010.

VEGA, A.; DÍEZ, F.; ESTEBAN, R.; COCA, J. Solvent Selection for Cyclohexane-Cyclohexene-Benzene Separation by Extractive Distillation Using Non-Steady-State Gas Chromatography. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 36, n. 3, p. 803-807, 1997.

VEGA, A.; DÍEZ, F.; ESTEBAN, R.; COCA, J. Activity Coefficients for Cyclohexane, Cyclohexene, and Benzene in Extractive Distillation Solvents Using Non-Steady-State Gas Chromatography. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 64, n. 1, p. 98-101, 2001.

VOUTSAS, E.C.; TASSIOS, D.P. Prediction of Infinite-Dilution Activity Coefficients in Binary Mixtures with UNIFAC. A Critical Evaluation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 35, n. 4, p. 1438-1445, 1996.

WANG, S.; LIN, S.-T.; CHEN, C.-C. Refinement of COSMO-SAC and the Applications. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 46, n. 22, p. 7275-7288, 2007.

WANG, S.; LIN, S.-T.; WATANASIRI, S.; CHEN, C.-C. Use of GAMESS/COSMO program in support of COSMO-SAC model applications in phase equilibrium prediction calculations. *Fluid Phase Equilibria*, v. 276, n. 1, p. 37-45, 2009.

WEIDLICH, U.; ROEHM, H.J.; GMEHLING, J. Measurement of γ_{∞} using GLC. 2. Results for the stationary phases N-formylmorpholine and N-methylpyrrolidone. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 32, n. 4, p. 450-453, 1987.