



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Modalidade: Pós - Doutorado
Projeto 4861

Relatório Final

Transformation of Organic Wastes into Valuable Products using Deep Eutectic Solvents (DESS)

Projeto: 4861

Supervisor: Mario Henrique Gonzalez

Pós-Doutoranda: Khaterreh Ali Pishro

São José do Rio Preto, junho de 2025

Solventes Eutéticos Profundos Hidrofóbicos (HDESs) para a Transformação de Biomassas em Produtos Valiosos: Perspectivas Experimentais e Teóricas

Resumo

Os Solventes Eutéticos Profundos Hidrofóbicos (HDESs, do inglês *Hydrophobic Deep Eutectic Solvents*) estão ganhando atenção como alternativas sustentáveis, biodegradáveis e não tóxicas aos solventes orgânicos tradicionais em processos de extração líquido-líquido. Esses solventes, derivados de misturas eutéticas de componentes naturais ou de baixa toxicidade, demonstram capacidades aprimoradas de extração para compostos não polares, tornando-os ideais para transformar biomassa em produtos de valor agregado. Este estudo explorou o uso de HDESs, especificamente misturas eutéticas de DL-mentol combinado com ácido acético ou ácido hexanoico, para extrair cafeína—um composto bioativo de alto valor—de fontes de biomassa como grãos de café (GC), casca de café (CC) e bebidas de guaraná (BG). O processo de extração foi otimizado utilizando a Metodologia de Superfície de Resposta (*Response Surface Methodology*, RSM), e a detecção de cafeína foi realizada por espectrofotometria UV/Vis em comprimentos de onda específicos de 274 nm para o sistema de DL-mentol com ácido acético e 284 nm para o sistema de DL-mentol com ácido hexanoico. O ajuste gaussiano foi empregado para minimizar interferências espectrais, enquanto o modelo COSMO-RS (*Conductor-like Screening Model for Real Solvents*) foi aplicado para avaliar os solventes e prever propriedades termodinâmicas. As condições ótimas de extração resultaram nas maiores recuperações de cafeína a 65 °C e uma proporção inicial solução-solvente (L/L) de 1:1. O HDES baseado em DL-mentol e ácido acético superou seu equivalente com ácido hexanoico, extraíndo $0,765 \pm 0,007$ mg de cafeína por 100 mg de grãos de café, em comparação com $0,61 \pm 0,01$ mg. Além disso, o método demonstrou eficácia com cascas de café ($0,66 \pm 0,01$ mg/400 mg) e bebidas de guaraná ($0,566 \pm 0,01$ mg/10 mL). A precisão do método foi confirmada com um desvio padrão de $\pm 0,0826$ mg L⁻¹ em cinco medidas repetidas de uma solução de cafeína de 15 mg L⁻¹. Os limites de detecção e quantificação foram determinados como 0,674 mg L⁻¹ e 2,04 mg L⁻¹, respectivamente. Além disso, a estrutura AGREE (*Analytical Greenness Metric Approach*) verificou a sustentabilidade do processo de extração baseado em HDES, alcançando uma alta pontuação de 0,83, superando significativamente solventes tradicionais como diclorometano e clorofórmio. Este estudo destaca o potencial dos HDESs como alternativas mais verdes, seguras e eficientes para a extração de produtos de valor agregado a partir de biomassas, alinhando-se aos princípios da química verde. Os resultados não apenas demonstram a eficácia dos HDESs na extração de cafeína, mas também abrem caminho para sua aplicação mais ampla na transformação de biomassas, apoiando os objetivos de desenvolvimento sustentável por meio de tecnologias ecologicamente corretas e eficientes em recursos.

Palavras-chave: Química Verde, Extração Líquido-Líquido, Solventes Sustentáveis, Grãos de Café, Casca de Café, Bebida de Guaraná, Metodologia de Superfície de Resposta (RSM), COSMO-RS

1. Introdução

Os Solventes Eutéticos Profundos (DESs, do inglês *Deep Eutectic Solvents*) representam uma classe inovadora de solventes formados pela combinação de dois ou mais componentes, tipicamente um doador de ligação de hidrogênio (HBD) e um aceptor de ligação de hidrogênio (HBA). Diferentemente dos solventes tradicionais, os DESs são caracterizados por baixa volatilidade, alta estabilidade térmica, biodegradabilidade e uma característica mais sustentável (Perna, Vitale e Capriati 2020). Essas características posicionam os DESs como solventes "verdes", tornando-os promissores substitutos para solventes orgânicos convencionais em diversas aplicações (Hou, Yao e Wu 2018; Vanda, Dai et al. 2018; Nguyen, De Vries e Stoyanov 2020; Santana-Mayor, Rodríguez-Ramos et al. 2021).

Avanços recentes na pesquisa sobre DESs introduziram os solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDESs, *Hydrophobic Deep Eutectic Solvents*), que exibem solubilidade notável para compostos não polares. Por exemplo, misturas eutéticas de mentol (um aceptor de ligação de hidrogênio derivado de fontes naturais) com ácidos graxos como ácido acético ou ácido hexanoico (doadores de ligação de hidrogênio) produzem solventes hidrofóbicos com características desejáveis. Esses HDESs demonstram estabilidade elevada em temperaturas, atividade catalítica eficaz e capacidades superiores de extração, conforme demonstrado em estudos anteriores (Yu, Hou et al. 2021; Adeoye, Gano et al. 2023; Devi, Moral et al. 2023; Elgharbawy, Syed Putra et al. 2023; Lamarca, dos S. Ferreira et al. 2024).

A aplicação de HDESs na extração de cafeína destaca seu potencial como alternativas ecologicamente corretas aos solventes tradicionais. Demonstrando alta eficiência de extração, impacto ambiental mínimo e alinhamento com os princípios da química verde, esta pesquisa amplia a utilidade dos HDESs para além da cafeína, abordando o campo mais amplo da transformação de biomassa. Ela fornece uma base para o desenvolvimento de métodos de extração sustentáveis que podem desbloquear o valor da biomassa, contribuindo para uma economia circular e promovendo os objetivos globais de sustentabilidade.

A cafeína, um estimulante amplamente consumido encontrado no café, chá e bebidas de guaraná, serve como um composto modelo importante para investigar a transformação de biomassa usando HDESs. Métodos tradicionais de extração de cafeína frequentemente dependem de solventes orgânicos voláteis, como diclorometano e clorofórmio, que apresentam graves riscos ecológicos e à saúde, incluindo carcinogenicidade e destruição da camada de ozônio (Shalmashi e Golmohammad 2010). Jeliński e Cysewski destacam a necessidade urgente de alternativas mais verdes e sustentáveis a esses solventes na extração de cafeína. Essas alternativas visam minimizar o impacto ambiental enquanto mantêm a eficiência e a segurança no processo de extração (Jeliński e Cysewski 2022).

Pesquisadores têm utilizado várias técnicas para avaliar e medir o conteúdo de cafeína em cafés, bebidas comuns e refrigerantes (Steffen 2000). Entre elas, a espectroscopia no ultravioleta e visível (UV/VIS) é facilmente acessível na maioria dos laboratórios e mais econômica do que outros métodos (Smith 2005). Como muitos compostos orgânicos conjugados, a cafeína absorve luz em comprimentos de onda que variam de aproximadamente 260 a 274 nm. A conjugação envolve um sistema com duas ligações duplas, formando um sistema contínuo conjugado, com

uma ligação simples permitindo que a molécula absorva a energia. Ao empregar a a lei de Beer e analisar uma série de padrões de cafeína nesta faixa de absorção, é possível determinar o conteúdo de cafeína em outras substâncias (Kapil Kalra, Sumit Kumar e Jyoti Maithani 2011).

O modelo COSMO-RS (*Conductor-like Screening Model for Real Solvents*) é um método baseado em química quântica usado para prever as propriedades termodinâmicas de fluidos e soluções. Ele funciona calculando a densidade de carga de triagem na superfície das moléculas, que é então usada para determinar o potencial químico de cada espécie em uma solução (Klamt, Eckert e Arlt 2010; Chu e He 2019; Zhang, Zhen et al. 2023). Esse método permite a previsão de várias propriedades, como coeficientes de atividade, solubilidade, coeficientes de partição, pressão de vapor e energia livre de solvatação. O Cosmotherm é uma implementação de software do modelo COSMO-RS, fornecendo uma interface amigável para realizar esses cálculos (Al-Maari, Hizaddin e Hayyan 2023).

Um estudo que emprega o COSMO-RS para fins de extração avalia a eficácia de vários solventes na extração de óleo de sementes de borracha, demonstrando a utilidade do COSMO-RS na estimativa de solubilidade e na previsão de interações moleculares (Al-Maari, Hizaddin et al. 2024). Além disso, outro estudo aplicou o COSMO-RS para selecionar solventes eutéticos profundos para a extração de compostos bioativos do bagaço de uva Graševina, destacando sua versatilidade em diferentes processos de extração (Panić, Gunjević et al. 2021).

Os HDESs baseados em mentol são particularmente adequados para essa aplicação, pois sua natureza hidrofóbica melhora a extração de compostos não polares como a cafeína (Dwamena 2019). Além disso, sua baixa toxicidade e biodegradabilidade alinham-se com os princípios da química verde, fornecendo uma solução sustentável para substituir solventes perigosos. Estudos demonstraram a eficácia dos HDESs baseados em mentol na extração de compostos bioativos, com alguns alcançando eficiências de extração superiores a 90% (Pekel, Kurtulbaş et al. 2020).

A técnica de extração líquido-líquido (LLE) separa compostos com base em sua solubilidade pelo emprego de líquidos imiscíveis, tipicamente água e um solvente orgânico (Ronco, Gagliardi e Castells 2020). A escolha do solvente impacta significativamente a eficiência da extração de cafeína, com químicos favorecendo solventes polares como diclorometano, clorofórmio e acetato de etila devido à sua dissolução eficaz de cafeína (Edwards, Lunat et al. 2015). A diferença de densidade entre as fases aquosa e orgânica auxilia na separação, já que solventes como diclorometano tornam a camada inferior mais densa, permitindo a formação de camadas distintas. Para extrair cafeína, mistura-se uma solução aquosa de cafeína com um solvente orgânico, agita-se para facilitar o movimento para a fase orgânica e, em seguida, separam-se as camadas. Finalmente, evapora-se o solvente orgânico para obter cafeína pura (Lee e Kumar 2010). Este método é amplamente utilizado devido à sua eficiência e eficácia na extração de cafeína de várias fontes.

Nesta pesquisa, HDESs compostos de DL-mentol com ácido acético ou ácido hexanoico foram utilizados como alternativas verdes e eficientes para a extração de cafeína. Usando espectrofotometria UV/VIS, o teor de cafeína foi medido em grãos de café, casca de café e bebidas de guaraná. O modelo COSMO-RS foi aplicado para estudar a triagem de solventes e as energias de interação, e as condições de extração foram otimizadas utilizando a Metodologia de Superfície

de Resposta (RSM) (Klamt, Eckert et al. 2002). A Figura 1 ilustra a otimização quântica mecânica de várias estruturas químicas consideradas como solventes para extração de cafeína neste estudo.

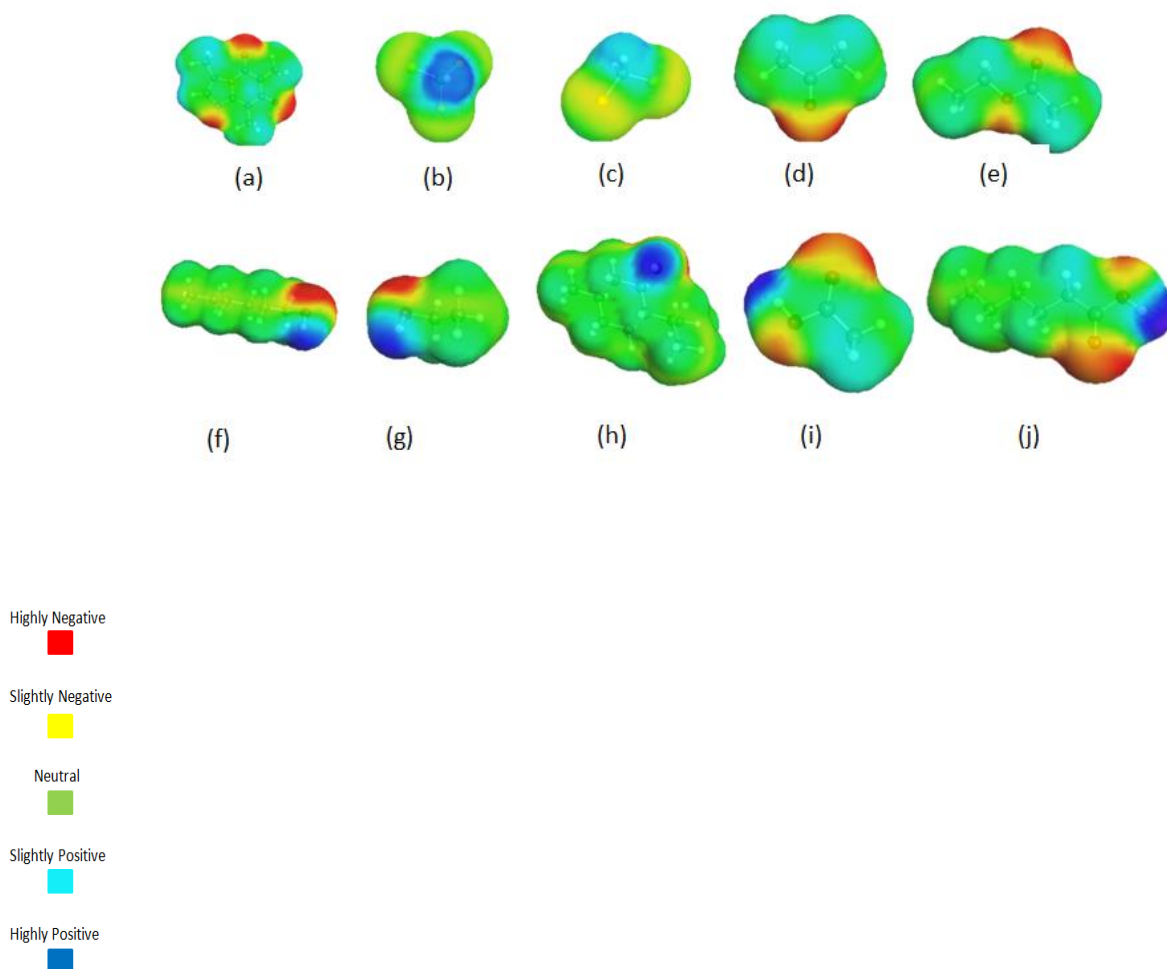


Figura 1. Estruturas químicas otimizadas por métodos quânticos de: cafeína (a), clorofórmio (b), diclorometano (c), acetona (d), acetato de etila (e), hexanol (f), etanol (g), DL-mentol (h), ácido acético (i) e ácido hexanoico (j).

Esta pesquisa combina métodos experimentais e teóricos para demonstrar como os HDESSs podem substituir os solventes orgânicos tradicionais na extração de cafeína. O estudo destaca o potencial dos HDESSs para tornar o processo mais ecológico sem comprometer sua eficiência.

2. Materiais e Métodos

2.1. Reagentes

Os reagentes DL-mentol, ácido hexanoico e ácido acético foram adquiridos da Sigma Aldrich (Alemanha). Um padrão de cafeína também da Sigma Aldrich, enquanto grãos de café 100% Arábica foram fornecidos por fornecedores brasileiros. A casca de café foi adquirida localmente em São José do Rio Preto - SP, e a bebida de guaraná foi comprada em um mercado local de São José do Rio Preto - SP.

2.2. Instrumentação e Preparação dos Solventes

2.2.1. Preparação e Caracterização dos HDES

O **HDES 1** foi preparado utilizando uma mistura eutética de DL-mentol e ácido hexanoico em uma razão molar de 1:1. A preparação envolveu agitação por 2 horas a 200 rpm enquanto aquecido a 60 °C (Hotplate Stirrer, Modelo PC-420D, Labnet, Edison, México). O **HDES 2** (DL-mentol e ácido acético) foi preparado conforme descrito no trabalho de Lamarca et al. 2024 (Lamarca, Ferreira et al. 2024), mas com um tempo de preparação expandido para 2 horas.

As medidas de densidade e viscosidade foram realizadas em triplicata, conforme descrito por Guimarães et al. (Guimarães, Andrade et al. 2022). Neste estudo a densidade foi avaliada utilizando um picnômetro, calibrado com água ultrapura, e uma balança analítica (Modelo AG200, Gehaka, Brasil). As medidas de viscosidade foram feitas com um viscosímetro Cannon-Fenske, também calibrado com água ultrapura, a uma temperatura controlada de 25 °C.

Os espectros infravermelhos foram coletados utilizando Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (ATR-FTIR) em um instrumento Bruker VERTEX 70, operando na faixa de 4000 a 500 cm^{-1} , com resolução espectral de 4 cm^{-1} e 64 varreduras.

2.2.2. Preparo das Amostras

Os grãos de café torrados e moídos foram peneirados em uma peneira de 200 μm para garantir uma textura uniforme. Aproximadamente 100 mg do café peneirado foi adicionado a 50 mL de água destilada a 70 °C. A mistura foi agitada e aquecida por 15 minutos usando um agitador magnético para melhorar a extração (Pham Phuoc Nhan e Nguyen Tran Phu 2012). O café 100% Arábica utilizado continha 1,1% de cafeína (Silvarolla, Mazzafera e Lima 2000; Belay, Ture et al. 2008), o que equivale a cerca de 22 mg L^{-1} na solução de teste. A mistura foi então filtrada com papel de vidro para remover partículas e centrifugada a 5000 RPM e 5 °C por 5 minutos. As soluções resultantes foram reservadas para análises posteriores. A espectrofotometria UV/Vis foi realizada usando um SHIMADZU UV-2600 com largura de fenda de 2 nm e uma célula de quartzo de 1 cm. O espectrofotômetro estava conectado a um computador executando o software UVprob.

Um processo semelhante foi aplicado à biomassa da casca de café, que possui um teor de cafeína significativamente inferior, cerca de 25% do conteúdo dos grãos (Klingel, Kremer et al. 2020). As cascas de café foram moídas sob nitrogênio e peneiradas em uma peneira de 200 μm . Aproximadamente 400 mg da casca de café peneirada foi adicionado a 50 mL de água destilada quente a 70 °C, agitado e aquecido lentamente por 15 minutos com um agitador magnético. A Figura 2 apresenta:

- (a) Casca de café e casca de café moída-peneirada.
- (b) Guaraná e bebida de guaraná utilizados nesta pesquisa.



Figura 2. (a) Casca de café e casca de café moída-peneirada, (b) guaraná e bebida de guaraná.

Adicionalmente, 10 mL da bebida de guaraná foi utilizado para extrair cafeína empregando o mesmo método com HDES. Este refrigerante brasileiro é derivado da planta das sementes de guaraná, conhecida por seu alto teor de cafeína.

2.2.3. Extração Líquido-Líquido de Cafeína

A solução de café (conforme descrito na Seção 2.2.2) foi misturada com os HDESs preparados (1 e 2) na proporção volumétrica de 1:1 (Solução:HDES). Adicionalmente, proporções volumétricas de Solução:HDES de 0,33 e 3 também foram estudadas para avaliar o efeito da quantidade de solvente. Um agitador magnético foi utilizado para homogeneizar as misturas em diferentes velocidades. A solução resultante foi então separada, e o processo foi repetido três vezes utilizando a mesma quantidade de HDES. A cafeína extraída dos HDESs foi coletada em frascos volumétricos separados e analisada com um espectrofotômetro UV/Vis para medir a absorbância. A absorbância foi comparada com o branco do reagente HDES para garantir a precisão dos resultados. A Figura 03 apresenta o esquema instrumental para extração. A Figura 3 apresenta o diagrama experimental para a extração líquido-líquido de cafeína.

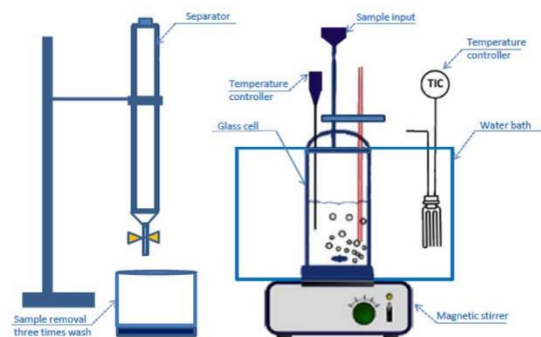


Figura 3. Esquema instrumental para extração de cafeína

2.2.4. Preparação da Solução Padrão, Espectros e Bandas Interferentes

Uma solução padrão de cafeína (100 mg L^{-1}) foi preparada dissolvendo-se 10 mg de cafeína em 100,0 mL de HDES e agitando por 30 minutos. A cafeína foi determinada no HDES1, composto por D-L-mentol e ácido hexanoico (1:1), a 284 nm, e no HDES2, composto por DL-mentol e ácido acético (1:1), a 274 nm. Os valores de absorbância foram plotados contra as concentrações para criar uma curva de calibração (Atomssa e Gholap 2011, Maidon, Mansoer e Sulistyarti 2012). Após analisar a cafeína padrão no HDES1 preparado (DL-mentol: ácido hexanoico, 1:1) para a curva de calibração, não foram detectadas bandas interferentes, apenas um pico claro de cafeína a 284 nm (Figura A1). No entanto, ao analisar a cafeína no café, observou-se que o HDES também extraiu compostos interferentes do café. Essas bandas interferentes apareceram como picos em comprimentos de onda variando de 320 a 350 nm, provavelmente originados de outros compostos extraídos dos grãos de café, que influenciaram o pico máximo de cafeína nos espectros (Figura A2). Para resolver isso, a função Gaussiana foi aplicada para remover os espectros interferentes, e a absorbância do pico foi determinada subtraindo-se os espectros interferentes ajustados do espectro geral de cafeína. Esse ajuste reduziu efetivamente o impacto dos componentes intervenientes, permitindo medições mais precisas. O mesmo processo de ajuste foi então aplicado aos espectros de análise de cafeína no HDES2 (DL-mentol: ácido acético, 1:1) a um comprimento de onda de 274 nm.

2.2.5. Estudo Dinâmico do Processo de Extração Líquido-líquido

A extração líquido-líquido da cafeína do café utilizando HDES2 (mentol: ácido acético, 1:1) foi examinada a 25°C e 65°C por 2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos. Ambas as temperaturas alcançaram eficiências de extração semelhantes, mas a condição de 65°C atingiu o equilíbrio em cerca de 10 minutos, enquanto a condição de 25°C levou 5 minutos adicionais. O rápido equilíbrio é crucial para minimizar o tempo de contato e aumentar o rendimento do processo. Os resultados de equilíbrio a longo prazo indicam que é necessário um tempo significativo para estabilização. Testes realizados por mais de 30 minutos mostraram uma redução acentuada na eficiência em ambas as temperaturas, provavelmente devido a efeitos negativos de transferência de massa durante a extração. A Figura A3 mostra a dinâmica de extração a 25°C e 65°C, analisada em intervalos de 5 minutos.

2.2.6. Triagem de Solventes Usando COSMO-RS e Otimização das Condições

Neste estudo, a forma demonstrada na Figura 1 foi otimizada e a densidade de carga de cada composto foi calculada utilizando teoria do funcional da densidade (DFT) com o software TmoleX. Após determinar a forma e o perfil π de cada composto, o COSMOthermX foi empregado (Klamt, Eckert e Arlt 2010) com a parametrização BP_TZVP_19.ctd para calcular o logaritmo da solubilidade relativa ($\log_{10}(\text{XRS})$) entre o composto sólido e o solvente líquido (Cai, Liang et al.

2020). Além disso, os coeficientes de atividade ($\ln(\gamma)$) de diferentes solventes foram estudados e comparados.

Este estudo também avaliou as energias de interação utilizando COSMO-RS, considerando as energias de incompatibilidade eletrostática (Emisfit), energias de interação por ligação de hidrogênio (Ehb) e energias de van der Waals (EvdW) entre os HDESs e a cafeína, conforme determinado pelas Equações 4 e 5 (Klamt, Eckert e Arlt 2010). Esses parâmetros, combinados com as funções nas Equações 4 e 5, permitiram cálculos detalhados das energias de interação dentro da estrutura COSMO.

Para otimizar as condições operacionais utilizando Metodologia de Superfície de Resposta (RSM), foi empregada um tratamento estatístico. Essa técnica permite identificar parâmetros críticos e suas interações. O foco deste estudo foi em três fatores principais: temperatura (T), tempo (t) e a razão líquido-líquido (razão L/L). A influência coletiva desses parâmetros impactou diretamente a resposta final. Uma equação polinomial de segunda ordem (Equação 1) foi utilizada para modelar a relação entre os parâmetros e a resposta.

$$\beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} X_i X_j \quad \text{Equação (1)}$$

Os seguintes coeficientes foram considerados: β_0 , β_i , β_{ii} e β_{ij} . Esses coeficientes são ajustados para o termo de intercepto. Especificamente:

- Representa o termo de intercepto (β_0),
- Corresponde ao efeito linear da variável independente X_i (β_i),
- Apresenta o efeito quadrático da variável independente X_i (β_{ii}), e
- Refere-se ao efeito de interação entre as variáveis independentes X_i e X_j (β_{ij}).

A biblioteca statsmodels do Python foi utilizada para ajustar o modelo, realizar a ANOVA e avaliar a significância dos termos lineares, de interação e quadráticos, além da adequação geral do modelo por meio do coeficiente de determinação (R^2). Gráficos de superfícies de resposta foram gerados utilizando a biblioteca matplotlib para visualizar os efeitos de temperatura e razão em tempo constante, razão e tempo em temperatura constante, e temperatura e tempo em razão constante. Essas análises permitiram identificar fatores significativos, efeitos de interação e a natureza da superfície de resposta, possibilitando uma compreensão mais clara das variáveis do processo e sua influência na resposta.

2.2.7. AGREE—Métrica de Verdor Analítico

O método de extração líquido-líquido baseado em HDES utilizando UV-VIS foi avaliado quanto a sua sustentabilidade por meio do AGREE—Analytical Greenness Metric, uma ferramenta comum para avaliar métodos analíticos verdes (Pena-Pereira, Wojnowski e Tobiszewski 2020). A pontuação do AGREE foi comparada com métodos de extração existentes para cafeína que utilizam diclorometano e clorofórmio. Além disso, a pontuação do AGREE, calculada usando o

Analytical Greenness Calculator, destacou aspectos relacionados à Química Analítica Verde (GAC) (Wojnowski, Tobiszewski et al. 2022) e ao framework AGREE. Essas ferramentas oferecem uma abordagem abrangente e acessível para avaliar métodos analíticos em todas as fases, reagentes e instrumentação, representando um avanço recente no campo. Cada critério corresponde a um dos 12 princípios da GAC e é pontuado numericamente de 0 (mínima conformidade) a 1 (conformidade total).

3. Resultados e Discussão

3.1. Triagem de Solventes Usando COSMO-RS

3.1.1. Perfil Sigma

Os perfis σ (sigma) atuam como indicadores valiosos das características químicas de um composto, incluindo polaridade e capacidade de ligação de hidrogênio, auxiliando na compreensão das interações potenciais entre o soluto alvo e os solventes durante a extração (McGrady, Sirsch et al. 2009, Klamt, Eckert e Arlt 2010). O perfil sigma da cafeína e da água, apresentado na Figura 4(a), serve como um indicador útil de suas características químicas, incluindo polaridade e capacidade de ligação de hidrogênio. Esses histogramas mostram a distribuição de carga polarizada (σ) da molécula de cafeína, fornecendo insights sobre suas potenciais interações com solventes.

Conforme ilustrado na Figura 4(a), a cafeína apresenta um pico moderado na região sigma negativa, particularmente em torno de $-0,005$ ($e/\text{\AA}^2$), o que pode indicar a presença de doadores de ligação de hidrogênio. Esses doadores estão provavelmente associados aos átomos de nitrogênio na estrutura do anel imidazol da cafeína, que podem participar de ligações de hidrogênio por meio de seus átomos de hidrogênio. A parte central do perfil sigma, em torno de $0,00$ ($e/\text{\AA}^2$), exibe um pico significativo. Isso sugere um considerável caráter não polar, atribuído às regiões hidrofóbicas da molécula de cafeína, incluindo os segmentos hidrocarbonetos e as estruturas de anéis aromáticos planares. Além disso, há um pico notável na região sigma positiva, em torno de $+0,015$ ($e/\text{\AA}^2$), indicando uma forte presença de aceitadores de ligação de hidrogênio, principalmente devido aos átomos de oxigênio nos grupos carbonila e aos átomos de nitrogênio nos anéis aromáticos da cafeína. Esses átomos possuem pares de elétrons livres disponíveis para formar ligações de hidrogênio (Klamt e Eckert 2000).

Os perfis sigma da cafeína e da água ilustram seus perfis de interação molecular contrastantes. As características de doador-aceitador de ligação de hidrogênio da cafeína e suas regiões hidrofóbicas tornam-na adequada para interações em ambientes polares e não polares. Em contraste, a água apresenta uma capacidade de ligação de hidrogênio dominante, reforçando seu papel como solvente altamente polar. Essas diferenças são críticas para compreender a solubilidade, os mecanismos de interação e o comportamento da cafeína em diferentes ambientes (Klamt e Eckert 2000, Eckert e Klamt 2002).

Com base no perfil sigma, a cafeína exibe um perfil equilibrado, com moderada capacidade de doação de ligações de hidrogênio, forte capacidade de aceitação de ligações de hidrogênio e regiões não polares significativas. Esse perfil sugere que, devido à sua forte capacidade de aceitação de ligações de hidrogênio, a cafeína provavelmente será solúvel em solventes polares que podem atuar como doadores de ligação de hidrogênio, como água e álcoois. Por outro lado, as regiões não polares indicaram que a cafeína também pode interagir com solventes não polares, embora a solubilidade possa ser menor em comparação com solventes polares. Como resultado, solventes com boas propriedades de doação de ligação de hidrogênio e algum caráter não polar podem ser ideais para dissolver a cafeína. Misturas de solventes polares com co-solventes não polares podem melhorar a solubilidade e a eficiência de extração da cafeína (Marcus 1991, Cabot, Hunter e Varley 2010).

O perfil sigma da cafeína fornece uma compreensão detalhada de suas propriedades químicas, destacando sua moderada capacidade de doação de ligações de hidrogênio, forte capacidade de aceitação de ligações de hidrogênio e caráter não polar significativo. Esses insights são cruciais para selecionar solventes ideais para a extração de cafeína e compreender seu comportamento em diferentes ambientes de solvente.

Os perfis σ de HDES1, HDES2 e diversos solventes orgânicos, ilustrados na Figura 4(b), oferecem uma análise comparativa de suas características de ligação de hidrogênio e polaridade. O HDES1 (DL-mentol: ácido hexanoico, 1:1) apresentou uma distribuição sigma mais ampla e mais negativa, indicando maior polaridade e potencial de ligação de hidrogênio mais forte em comparação com o HDES2 (DL-mentol: ácido acético, 1:1). A cadeia hidrofóbica mais longa do ácido hexanoico no HDES1 aumenta as interações com compostos menos polares, enquanto sua hidrofobicidade reduz a capacidade de dissolver solutos polares, como a cafeína. Em contraste, o HDES2 tem uma distribuição sigma mais estreita e menor hidrofobicidade devido à cadeia mais curta do ácido acético, permitindo que ele supere o HDES1 na solubilidade da cafeína. Isso se deve a interações específicas de ligação de hidrogênio entre o ácido acético e os grupos funcionais polares da cafeína, juntamente com a flexibilidade e o menor tamanho do ácido acético, que permitem melhor acomodação das moléculas de cafeína.

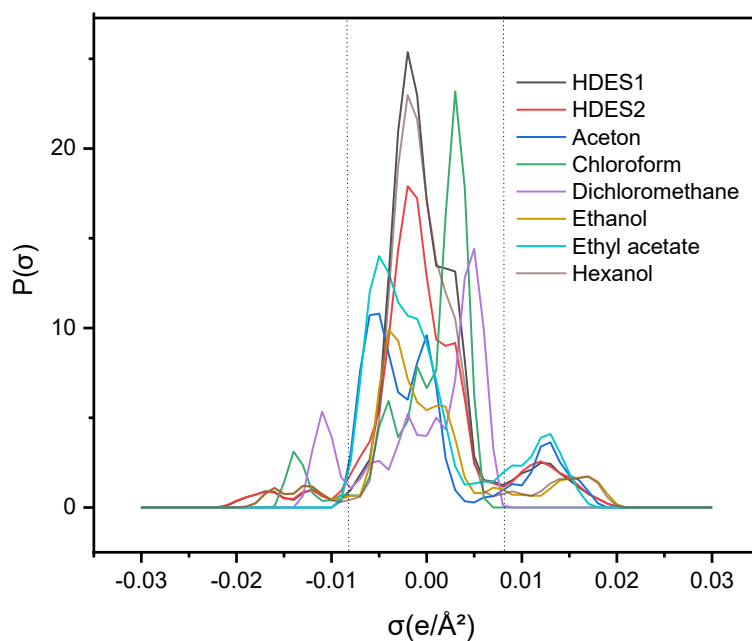
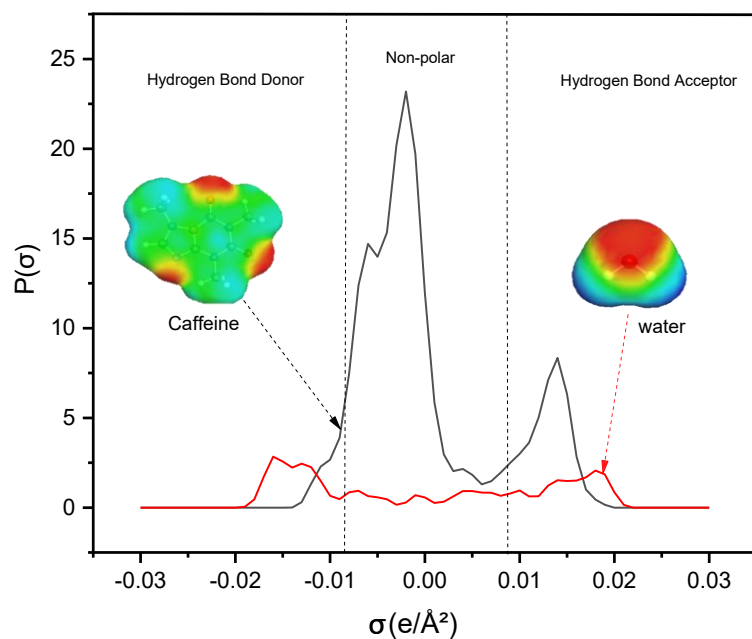


Figura 4. (a) perfis σ (sigma) da cafeína, destacando as regiões polares e não polares, bem como as superfícies moleculares da cafeína. Figura 4(b) apresenta os perfis σ de HDES1 e HDES2 em comparação com os perfis σ de outros solventes orgânicos.

Quando comparados aos solventes convencionais, o HDES1 e o HDES2 exibiram distribuições sigma mais amplas, preenchendo a lacuna entre solventes altamente polares, como o etanol, e solventes apolares, como o diclorometano. O etanol, com sua ampla e altamente negativa distribuição sigma, é excelente para dissolver cafeína devido à sua forte capacidade de formar ligações de hidrogênio, enquanto a acetona, com polaridade moderada, é eficaz, mas menos que o etanol. Solventes levemente polares, como o acetato de etila, são menos eficazes, e solventes apolares, como clorofórmio e diclorometano, apresentam distribuições estreitas próximas de zero, carecendo de uma capacidade substancial de ligação de hidrogênio. O hexanol, com sua longa cadeia alquil hidrofóbica, apresenta o pior desempenho, já que suas características moleculares o tornam inadequado para dissolver solutos polares (Klamt e Eckert 2000, Eckert e Klamt 2002). A análise dos perfis sigma demonstra que as características moleculares do hexanol, dominadas por sua cadeia alquil hidrofóbica, o tornam inadequado para aplicações que exigem alta polaridade ou forte ligação de hidrogênio. Em contraste, solventes com polaridade balanceada e picos mais fortes de doador/aceitador de ligação de hidrogênio, como o etanol ou a acetona, superam o hexanol nesses sistemas.

O HDES1 e o HDES2 exibiram distribuições sigma mais amplas em comparação com os solventes convencionais, com o HDES2 superando experimentalmente o HDES1 na solubilidade da cafeína, apesar de sua menor polaridade. Essa observação contraintuitiva provavelmente se deve a interações específicas de ligação de hidrogênio entre o ácido acético no HDES2 e os grupos funcionais polares da cafeína, como os grupos carbonila e amina. Essas interações são mais eficientes do que as formadas por etanol ou acetona (Shalmashi e Golmohammad 2010). Além disso, a molécula menor e mais flexível de ácido acético melhora a acomodação da cafeína, aumentando ainda mais sua solubilidade (Oanca, Creanga et al. 2015, Verma, Srivastava et al. 2021). O desempenho superior do HDES2 na solubilidade da cafeína destaca a importância das interações específicas de ligação de hidrogênio e da flexibilidade molecular no design de solventes. A distribuição sigma mais ampla dos HDESs em comparação com os solventes convencionais enfatiza seu potencial para um comportamento de solvatação personalizado (Abbott, Capper et al. 2003, Florindo, Oliveira et al. 2014, Smith, Abbott e Ryder 2014).

Em contraste, a cadeia hidrofóbica mais longa do ácido hexanoico no HDES1 limita sua capacidade de ligação de hidrogênio, reduzindo sua eficiência na dissolução da cafeína. Esses resultados destacam o potencial dos HDESs para aplicações de solvatação personalizada, com suas distribuições sigma mais amplas e polaridade adaptável, tornando-os ideais para sistemas que requerem polaridade e hidrofobicidade moderadas (Shalmashi e Golmohammad 2010). Isso também explica por que o HDES2, apesar de sua menor polaridade, demonstra desempenho superior na solubilidade da cafeína. Os resultados experimentais destacaram o papel crucial das interações específicas de ligação de hidrogênio na solubilidade, com o HDES2 superando o HDES1 devido à sua estrutura molecular.

3.1.2. Solubilidade e Coeficiente de Atividade

A solubilidade da cafeína em solventes orgânicos, como o diclorometano (CH_2Cl_2), em comparação à água, foi amplamente estudada, e pesquisas indicam que a cafeína apresenta maior solubilidade no diclorometano, tornando-o um solvente preferido para processos de extração líquido-líquido (Shalmashi e Golmohammad 2010). Um estudo sobre a solubilidade da cafeína no solvente é importante para considerar a obtenção de um produto de maior pureza (Edwards, Lunat et al. 2015). Além disso, o coeficiente de partição da cafeína entre a água e o solvente orgânico determina a eficácia da separação da cafeína. Um coeficiente de partição maior favorecendo o solvente orgânico indica uma extração mais eficiente (Choung, Hwang et al. 2014).

A escolha do solvente também afeta a pureza da cafeína extraída. Por exemplo, o diclorometano é eficaz na separação da cafeína de outros compostos solúveis em água, como taninos e ácido gálico, que permanecem na fase aquosa (Chaugule, Patil et al. 2019, Memon e Idress 2024). Essa eficiência é atribuída à imiscibilidade do diclorometano com a água e à sua capacidade de dissolver seletivamente a cafeína devido à sua polaridade intermediária. Além disso, o ponto de ebulição relativamente baixo do diclorometano facilita sua remoção após a extração, minimizando o risco de contaminação por solvente residual no produto final. No entanto, o uso do diclorometano apresenta preocupações ambientais e de saúde devido à sua toxicidade e à necessidade de descarte cuidadoso, o que leva pesquisadores a explorar alternativas mais verdes, como líquidos iônicos, solventes eutéticos profundos ou outros solventes à base de biomassa (Memon e Idress 2024).

O uso de solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDES) para a extração de cafeína apresenta tanto vantagens quanto desafios. Esses solventes são mais ecológicos do que os solventes tradicionais, como o diclorometano, e podem facilitar a extração da cafeína enquanto removem impurezas como taninos e ácido gálico (Dwamena 2019, Ferreira e Sarraguça 2024). No entanto, a eficiência e a pureza da extração dependem do HDES específico utilizado, já que suas propriedades podem variar amplamente. Um desafio é que os HDES geralmente possuem pontos de ebulição mais altos, tornando sua remoção completa mais difícil, o que pode afetar a pureza e o rendimento da cafeína. Apesar desses desafios, os HDESs são biodegradáveis e menos tóxicos, oferecendo uma alternativa promissora que está alinhada aos princípios da química verde (Owczarek, Szczepanska et al. 2016, Mišan, Nađpal et al. 2020, Maimulyanti e Prihadi 2024). No entanto, nenhuma pesquisa foi conduzida sobre a extração líquido-líquido de cafeína a partir de biomassa utilizando HDESs, deixando uma lacuna na compreensão de seu potencial e eficácia completos nesta aplicação.

A química quântica e a termodinâmica estatística são usadas juntas no COSMO-RS (Conductor-like Screening Model for Real Solvents) para determinar o logaritmo da solubilidade relativa $\log_{10}(X_{\text{RS}})$ (Edwards, Lunat et al. 2015). Ele tem sido aplicado com sucesso para prever a solubilidade de fármacos em alguns solventes, demonstrando seu potencial em pesquisas farmacêuticas (Ikeda, Chiba et al. 2005). Inicialmente, a molécula do soluto é colocada em um condutor virtual, e uma simulação de química quântica determina a distribuição de densidade de carga superficial (perfil σ) (Niederquell, Wytttenbach e Kuentz 2018).

Neste estudo, a solubilidade relativa $\log_{10}(X_{RS})$ e o coeficiente de atividade $\ln(\gamma^\infty)$ da cafeína em diferentes solventes foram calculados a 25°C usando COSMO-RS e estão listados na Tabela 1. $\log_{10}(X_{RS})$ é a expressão logarítmica da solubilidade em fração molar, enquanto X_{RS} representa a solubilidade da cafeína no solvente. Os dados de solubilidade da cafeína em diferentes solventes são consistentes com sua estrutura química, que contém regiões polares e apolares, conforme descrito na Seção 3.1.1. A maior solubilidade foi observada no clorofórmio ($X_{RS} = 0,355$) e no ácido acético ($X_{RS} = 0,224$), solventes moderadamente polares. Esses solventes dissolvem a cafeína de forma eficaz devido ao equilíbrio de propriedades polares e apolares, permitindo fortes interações intermoleculares. O diclorometano, outro solvente halogenado com polaridade moderada, também apresenta alta solubilidade ($X_{RS} = 0,182$).

Tabela 1. Solubilidade relativa $\log_{10}(X_{RS})$, solubilidade e coeficiente de atividade logarítmico da cafeína em solventes a 25°C e 65°C calculados pelo COSMO-RS.

Solventes	Solubilidade da Cafeína		Coeficientes de atividade a 25 °C	Coeficientes de atividade a 65 °C
	$\log_{10}(X_{RS})$	X_{RS}	$\ln(\gamma)$	$\ln(\gamma)$
Água	-2.69	0.0021	2.2106	3.1159
Acetic acid (AA)	-0.65	0.2240	-2.3800	-1.5900
Chloroform (Chl)	-0.45	0.3550	-2.7904	-1.4734
Dichloromethane (DCM)	-0.74	0.1820	-2.2930	-1.5529
Ethanol (Et)	-2.09	0.0081	0.7853	0.4950
Hexanol (He)	-2.39	0.0041	1.4728	1.1523
Hexanoic acid (HA)	-0.86	0.1380	1.9261	1.1369
Ethyle acetate (EA)	-1.86	0.0138	0.2807	0.2304
Acetone (Act)	-2.22	0.0057	-0.2404	0.2327
HDES1	2.05	0.0158	0.4658	0.5440
HDES2	-1.64	0.0229	0.8549	0.7674

*O $\log_{10}(X_{RS})$ e o X_{RS} representam a solubilidade relativa e a solubilidade da cafeína em solventes a 25°C.

** O $\ln(\gamma)$ representa o logaritmo natural dos coeficientes de atividade em diluição infinita ($\ln(\gamma^\infty)$) a 25°C e 65°C.

Em contraste, a água, um solvente altamente polar, apresenta a menor solubilidade ($X_{RS} = 0,0021$), pois os anéis aromáticos não polares da cafeína reduzem sua afinidade pela água. Uma baixa solubilidade também é observada no etanol ($X_{RS} = 0,0081$) e no hexanol ($X_{RS} = 0,0041$), que são fracamente polares ou possuem estruturas volumosas que dificultam as interações com a cafeína. As tendências de solubilidade estão alinhadas com a polaridade dos solventes, confirmando que a cafeína se dissolve melhor em solventes de polaridade moderada e em solventes com baixa capacidade de formação de ligações de hidrogênio, enquanto solventes altamente polares ou apolares são menos eficazes. Esse comportamento é crucial para aplicações como a extração de cafeína, onde solventes como clorofórmio e ácido acético são comumente utilizados (Shalmashi e Golmohammad 2010).

O modelo COSMO é então usado para calcular o potencial químico do soluto (por exemplo, cafeína) em diversos solventes, o que auxilia na determinação dos coeficientes de atividade. O COSMO-RS calcula a solubilidade relativa comparando o potencial químico do soluto em cada solvente a um de referência. Esse método permite prever a solubilidade e outras propriedades termodinâmicas de compostos em uma variedade de solventes, fornecendo insights valiosos para pesquisas químicas e farmacêuticas (Klamt, Eckert e Arlt 2010).

Os coeficientes de atividade são usados na termodinâmica para explicar desvios do comportamento ideal em soluções. Em uma solução ideal, as interações entre as moléculas de soluto e solvente são uniformes. No entanto, em soluções reais, essas interações podem variar, levando a um comportamento não ideal. O coeficiente de atividade ajuda a quantificar essa não idealidade. A determinação do coeficiente de atividade $\ln(\gamma_i)$ envolveu a aplicação da Equação (2) (Ozturk e Gonzalez-Miquel 2019).

$$\ln(\gamma_i) = \frac{\mu_i^S - \mu_i^E}{RT} \quad \text{Equação (2)}$$

Onde γ_i é o potencial químico do solvente i , μ_i^S é o potencial químico do solvente S , μ_i^E é o potencial químico do soluto (por exemplo, cafeína), R é a constante dos gases e T é a temperatura em Kelvin. Outro conceito importante é o coeficiente de atividade em diluição infinita (γ_i^∞), representado como a Equação (3). Este é definido como o coeficiente de atividade quando a concentração do soluto i se aproxima de zero.

$$\gamma_i^\infty = \lim_{x_i \rightarrow 0} \gamma_i \quad \text{Equação (3)}$$

Normalmente, os valores do coeficiente de atividade são expressos como $\ln(\gamma)$. Valores logarítmicos menores do coeficiente de atividade sugerem maior solubilidade do ácido linoleico no solvente e interações mais fortes entre suas moléculas (Ślupek, Makoś e Gębicki 2020). A solubilidade da cafeína foi avaliada utilizando o método COSMO, com foco nas previsões do coeficiente de atividade logarítmica em diluição infinita $\ln(\gamma)$ para cafeína em vários solventes, realizadas a 25 °C e 100 kPa, detalhadas na Tabela 1. Os valores de $\ln(\gamma)$ representam o coeficiente de atividade em diluição infinita $\ln(\gamma^\infty)$.

A metodologia COSMO foi empregada para analisar 11 solventes, incluindo HDESs com polaridades variadas, como solventes polares, moderadamente polares e apolares. Um valor menor de $\ln(\gamma)$ sugere uma afinidade mais forte com os solventes. Para solventes polares e moderadamente polares, as interações dipolo-dipolo e as ligações de hidrogênio governam as interações soluto-solvente, enquanto solventes apolares dependem principalmente das forças de Van der Waals para essas interações (Molajafari, Li et al. 2024). Conforme mostrado na Tabela 1, os coeficientes de atividade $\ln(\gamma)$ e os valores de solubilidade relativa $\log_{10}(\text{XRS})$ da cafeína nos solventes estudados a 25 °C e 65 °C parecem consistentes e razoáveis (Klamt 2012). Solventes como clorofórmio e diclorometano, que são menos polares, mostram maior solubilidade e $\ln(\gamma)$

negativo, indicando interações soluto-solvente favoráveis, enquanto solventes altamente polares, como água e etanol, exibem baixa solubilidade e $\ln(\gamma)$ positivo, refletindo interações desfavoráveis. A diminuição de $\ln(\gamma)$ com o aumento da temperatura para a maioria dos solventes está alinhada com a melhora esperada na solubilidade em temperaturas elevadas (Klamt 2012). Além disso, os valores de XRS e suas conversões logarítmicas $\log_{10}(\text{XRS})$ são consistentes com as tendências de solubilidade, confirmando a precisão dos dados.

O HDES1 e HDES2 exibiram solubilidade moderada, e o coeficiente de atividade $\ln(\gamma)$ da cafeína nesses solventes foi calculado usando COSMO-RS para avaliar a força das interações. Para HDES1 (DL-mentol com ácido hexanoico), os valores de $\ln(\gamma)$ foram 0,4658 a 25 °C e 0,5440 a 65 °C. Em contraste, para HDES2 (DL-mentol com ácido acético), os valores de $\ln(\gamma)$ foram 0,8549 a 25 °C e 0,7674 a 65 °C. À medida que a temperatura aumentava, os coeficientes de atividade diminuía, sugerindo uma maior solubilidade da cafeína em HDES2 em temperaturas mais altas. Enquanto o HDES1 demonstra interações mais fortes em temperaturas mais baixas, o HDES2 torna-se mais favorável à solubilidade da cafeína à medida que a temperatura aumenta, apoiando a observação experimental de que o HDES2 é um solvente melhor, particularmente em temperaturas elevadas. No geral, esses achados são consistentes com o entendimento estabelecido sobre a solubilidade da cafeína em vários solventes (Shalmashi e Golmohammad 2010).

3.1.3. Energias de Interação

Para explorar o mecanismo e a análise das energias de interação (Zhang, Zhen et al. 2023) na extração de compostos-alvo por HDES, cálculos COSMO-RS foram empregados para analisar as interações (apresentadas nas Figuras 5 e 6) entre HDES1 e HDES2 na extração do composto-alvo cafeína, incluindo ligações de hidrogênio, forças de Van der Waals e interações eletrostáticas. A interação total entre os HDESs e os compostos-alvo foi relativamente forte, especialmente no que diz respeito às ligações de hidrogênio.

A energia livre de uma molécula em uma mistura ($E_{\text{COSMO}} + dE + \mu$) (Cahn e Hilliard 1958) é uma medida abrangente de quão energeticamente favorável é para a molécula residir na mistura, considerando as energias internas, diferenciais e potenciais químicas relacionadas às Equações 4 e 5. A energia de interação média total (H_{int}) abrange todas as formas de interações moleculares, enquanto a energia de interação de incompatibilidade (H_{MF}) destaca tensões devido à incompatibilidade entre moléculas de soluto e solvente. A energia de interação por ligação de hidrogênio (H_{HB}) (Shivhare, Dehariya et al. 2024) indica contribuições de estabilidade provenientes de ligações de hidrogênio, e a energia de interação de Van der Waals (H_{vdW}) (Chen, Hu e Chen 2008) reflete o impacto das forças de Van der Waals na mistura. Juntas, essas energias fornecem uma visão detalhada das propriedades termodinâmicas do sistema.

A Equação para energia de incompatibilidade está representada na Equação (4)

$$E_{misfit}(\sigma, \sigma') \cong a_{cont} e_{misfit}(\sigma, \sigma') = \frac{1}{2} a_{cont} a_{misfit}' (\sigma + \sigma')^2$$

$E_{misfit}(\sigma, \sigma')$ é a energia de incompatibilidade como uma função das densidades de carga de superfície σ e σ' , a_{ont} está relacionada à área de contato, $E_{misfit}(\sigma, \sigma')$ representa a energia de incompatibilidade, a_{misfit}' está relacionada à escala da energia de incompatibilidade, e $(\sigma + \sigma')^2$ é o quadrado da soma da densidade de carga de superfície. A Equação para Energia de Ligação de Hidrogênio (H-Bond) está representada na Equação (5)

$$E_{hb}(\sigma, \sigma') \cong a_{cont} e(\sigma, \sigma') = a_{cont} C_{hb}(T) \min(0, \sigma\sigma' - \sigma_{hb}^2)$$

$E_{misfit}(\sigma, \sigma')$ é a energia de ligação de hidrogênio como uma função das densidades de carga de superfície σ e σ' , e (σ, σ') representa a energia, $C_{hb}(T)$ é um parâmetro dependente da temperatura relacionado à força da ligação de hidrogênio, e σ_{hb}^2 está relacionado ao valor crítico para a formação de ligações de hidrogênio.

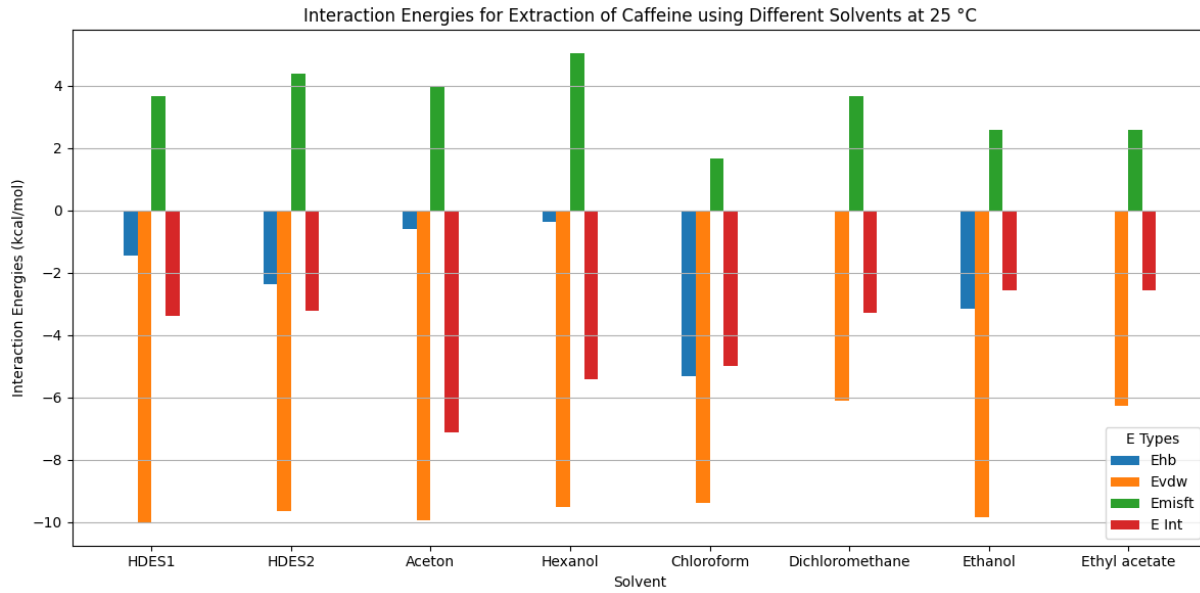


Figura 5. Energias de interação para a extração de cafeína utilizando diferentes solventes a 25 °C.

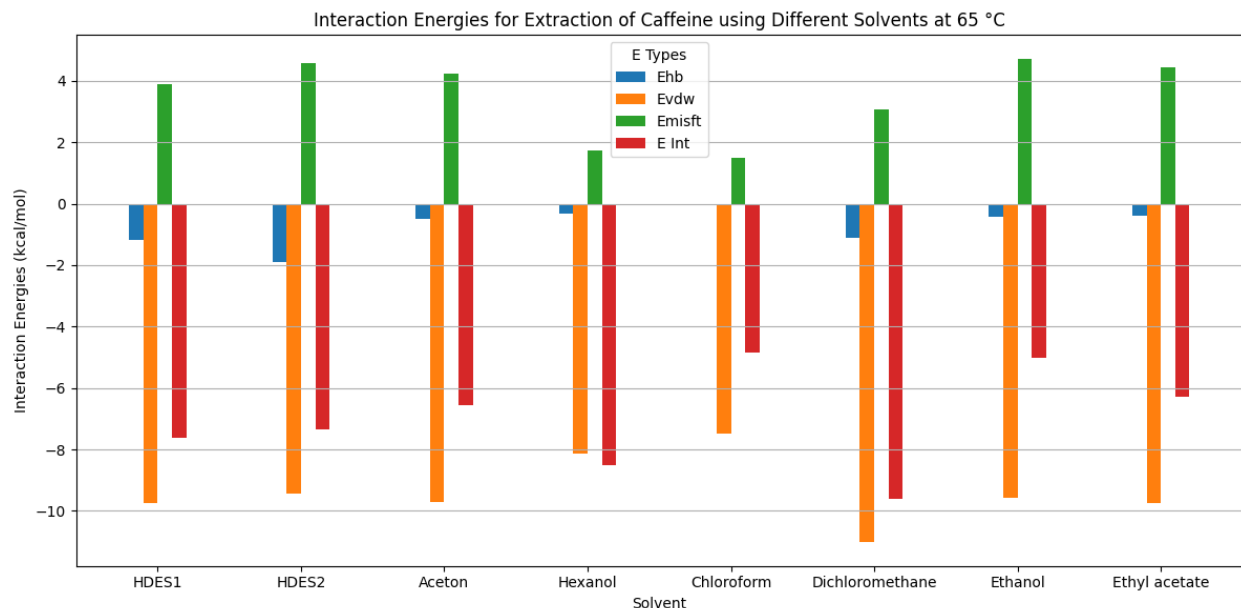


Figura 6. Energias de interação para a extração de cafeína utilizando diferentes solventes a 65 °C.

Para avaliar a solubilidade em um solvente, certos valores de energia devem ser atingidos. A energia média total de interação (H_{int}) deve ser negativa, sugerindo interações moleculares gerais benéficas. A energia de incompatibilidade (H_{MF}) deve estar próxima de zero ou ser negativa, refletindo mínima tensão ou distorção. A energia de ligação de hidrogênio (H_{HB}) deve ser mais negativa, indicando ligações de hidrogênio fortes e favoráveis, enquanto a energia de interação de Van der Waals (H_{vdW}) também deve ser mais negativa, mostrando forças de Van der Waals atrativas e fortes. Atingir esses valores de energia geralmente está correlacionado com uma melhor solubilidade do soluto (Wojeicchowski, Ferreira et al. 2022, Al-Maari, Hizaddin et al. 2024).

Nos estudos de energia de interação para o HDES1 a 25 °C, os resultados mostraram as energias de interação na mistura de cafeína, ácido hexanoico e DL-mentol: -1,46528 kcal/mol para ligações de hidrogênio (E_{hb}), -9,93852 kcal/mol para interações de Van der Waals (E_{vdw}) e 3,67235 kcal/mol para energia de incompatibilidade (E_{misft}), com uma energia média total de interação (E_{int}) de -8,31955 kcal/mol. A 65 °C, as ligações de hidrogênio e as interações de Van der Waals enfraqueceram ligeiramente para -1,1916 kcal/mol e -9,75677 kcal/mol, respectivamente, enquanto a energia de incompatibilidade aumentou para 3,90376 kcal/mol, resultando em uma energia média total de interação de -7,63271 kcal/mol. Essas mudanças refletem o aumento do movimento molecular e interações intermoleculares mais fracas em temperaturas mais elevadas. Essas observações estão consistentes com o comportamento das interações moleculares em diferentes temperaturas. Temperaturas mais altas geralmente resultam em maior movimento molecular, o que pode enfraquecer interações específicas, como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals, refletidas nas energias calculadas.

Para o HDES2, a 25 °C, os resultados mostraram uma energia de interação de -2,35692 kcal/mol para ligações de hidrogênio (E_{hb}), -9,63167 kcal/mol para interações de Van der Waals (E_{vdw}) e 4,37342 kcal/mol para energia de incompatibilidade (E_{misft}). Esses valores

contribuíram para uma energia média total de interação (E_{int}) de -8,20327 kcal/mol. A 65 °C, as ligações de hidrogênio enfraqueceram, mostrando -1,8951 kcal/mol para ligações de hidrogênio, -9,44599 kcal/mol para interações de Van der Waals e 4,57239 kcal/mol para energia de incompatibilidade. Isso resultou em uma energia média total de interação de -7,35668 kcal/mol. Essas mudanças são consistentes com o aumento do movimento molecular em temperaturas mais altas, levando a interações intermoleculares mais fracas.

Para determinar qual HDES (Solventes doadores de ligação de hidrogênio/aceptores de elétrons) foi mais eficiente na absorção de cafeína, as energias totais de interação e suas mudanças com a temperatura podem ser examinadas. Geralmente, um desempenho melhor de absorção é sugerido por interações mais fortes e energias de interação mais negativas. O HDES1 apresentou uma energia de interação de -8,31955 kcal/mol a 25 °C e -7,63271 a 65 °C, enquanto o HDES2 apresentou -8,20327 kcal/mol a 25 °C e -7,35668 a 65 °C. O HDES1 mostrou energias de interação ligeiramente mais fortes tanto a 25 °C quanto a 65 °C em comparação com o HDES2. Isso sugere que o HDES1 pode ser mais eficaz na absorção de cafeína devido a interações energéticas mais fortes, especialmente em temperatura ambiente. No entanto, a diferença não é muito grande, o que significa que ambos os HDESs são relativamente próximos em sua eficácia, mas o HDES1 tem uma leve vantagem em desempenho.

Com base nas energias de interação, tanto o HDES1 quanto o HDES2 dependem predominantemente de forças de Van der Waals para interagir com a cafeína, com o HDES1 mostrando interações de Van der Waals ligeiramente mais fortes. No entanto, as ligações de hidrogênio são significativamente mais fortes no HDES2 em comparação com o HDES1, indicando que elas também desempenham um papel importante na interação do HDES2 com a cafeína. A energia de incompatibilidade, que indica interações moleculares gerais, é mais alta no HDES2 do que no HDES1, mas não é tão dominante quanto os outros dois mecanismos. No geral, as forças de Van der Waals são o mecanismo de interação dominante em ambos os HDESs, com as ligações de hidrogênio contribuindo notavelmente no HDES2.

Sobre os demais estudos de energia de interação mencionados nas Figuras 5 e 6 a 25 °C e 65 °C, a interação da cafeína com diferentes solventes varia devido aos mecanismos dominantes, como ligações de hidrogênio, forças de Van der Waals e interações dipolo-dipolo. No hexanol, as ligações de hidrogênio e as forças de Van der Waals são pronunciadas a 25 °C, mas enfraquecem a 65 °C. O etanol exibe fortes ligações de hidrogênio e interações dipolo, mantendo a eficácia como solvente mesmo em temperaturas mais altas. Clorofórmio e diclorometano dependem de forças de Van der Waals e interações dipolo, apresentando solubilidade reduzida para cafeína à medida que as temperaturas aumentam. Acetona e acetato de etila apresentam predominantemente em interações dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio limitadas, mostrando diminuições acentuadas nas energias de interação a 65 °C. No geral, etanol e acetona mostraram ser solventes eficazes em várias temperaturas, enquanto a solubilidade da cafeína diminui no hexanol, clorofórmio e diclorometano em temperaturas mais altas devido ao enfraquecimento das energias de interação.

A aplicação bem-sucedida dos princípios de extração não apenas validou nossas hipóteses experimentais, mas também demonstrou o papel crítico de medições precisas e confiáveis na produção de dados científicos. Também validou estudos teóricos sobre a seleção de solventes e

estudos adicionais sobre otimizações de processos usando RSM em diferentes temperaturas, tempos e concentrações do solvente usado na extração. Comparando o HDES1 e o HDES2, observou-se que eles compartilharam similaridades em termos de impacto ambiental, propriedades químicas e desempenho de solubilidade com a cafeína devido à composição idêntica. No entanto, considerando que o ácido acético é mais barato e acessível, e que as duas formulações de HDES são aproximadamente equivalentes em suas interações com a cafeína, o HDES2 foi selecionado para estudos adicionais devido à sua acessibilidade e vantagens práticas.

3.1.4. Remoção de Solvente

Nos processos industriais, a escolha do solvente é crítica, especialmente no que diz respeito à eficiência de sua remoção (Handa, Fenby e Jones 1975). Utilizando o software CosmoTherm, a pressão de vapor do HDES1 (D-L-mentol e ácido hexanoico, 1:1) e do HDES2 (D-L-mentol e ácido acético, 1:1) a 25 °C foi determinada como sendo 12,45 mmHg e 11,58 mmHg, respectivamente. Um solvente com pressão de vapor de 11,58 mmHg evapora mais lentamente do que clorofórmio e diclorometano, com pressões de vapor calculadas em cerca de 160 mmHg e 350 mmHg, respectivamente. A taxa de evaporação mais lenta pode exigir mais tempo ou energia para alcançar a remoção completa do solvente, potencialmente aumentando os custos operacionais. Solventes com pressões de vapor mais baixas oferecem vantagens em termos de segurança e impacto ambiental, liberando menos compostos orgânicos voláteis (VOCs) na atmosfera, reduzindo os riscos à saúde dos trabalhadores e minimizando a poluição ambiental (Kerton 2016).

Em contraste, enquanto clorofórmio e diclorometano permitem evaporação rápida e remoção eficiente do solvente, eles estão associados a maior toxicidade e controles regulatórios mais rigorosos devido aos seus potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente. O diclorometano (CH_2Cl_2) tem um ponto de ebulição de aproximadamente 39,6 °C sob pressão atmosférica padrão, enquanto o clorofórmio (CHCl_3) tem um ponto de ebulição em torno de 61,2 °C sob as mesmas condições (Wikipedia). O ponto de ebulição do HDES, D-L-mentol-ácido acético (1:1), foi relatado como sendo 124,85 °C a uma pressão de cerca de 1 atm (D-L-mentol puro e ácido acético puro apresentam pontos de ebulição de ~212 °C e 118 °C a 1 atm). No entanto, há compensações a considerar. Em última análise, a decisão de usar um solvente específico deve pesar os benefícios de uma evaporação mais rápida contra a necessidade de segurança, conformidade regulatória e sustentabilidade. Escolher um solvente é encontrar o equilíbrio certo entre eficiência operacional e os impactos mais amplos à saúde e ao meio ambiente (Kemeling 2012).

Para remover de forma eficaz o solvente (D-L-mentol:ácido acético, 1:1) usando um evaporador rotativo, é necessário ajustar a pressão para corresponder ao ponto de ebulição do solvente na temperatura definida (65 °C). A pressão deve ser baixa o suficiente para reduzir o ponto de ebulição do solvente, permitindo que ele evapore de forma eficiente a 65 °C sem degradar a cafeína. O ponto de ebulição do HDES (D-L-mentol:ácido acético, 1:1) à pressão atmosférica (1 atm) é provavelmente superior a 65 °C devido aos altos pontos de ebulição de seus componentes. Reduzindo a pressão no evaporador rotativo, o ponto de ebulição da mistura de solventes pode ser ajustado para coincidir ou ficar ligeiramente abaixo de 65 °C. O HDES, uma mistura 1:1 de D-L-

mentol e ácido acético contendo cafeína extraída, foi transferido para um evaporador rotativo. O solvente foi removido ao longo de 90 minutos sob condições ideais: temperatura de 65 °C, pressão entre 75-112 mmHg e 110 RPM para 10 mL de HDES contendo cafeína.

3.2. Propriedades físico-químicas dos HDESs

3.2.1. Densidade e viscosidade

Os HDESs são misturas binárias ou ternárias de compostos cuja formação é comprovada principalmente por ligações de hidrogênio. Os HDESs são considerados alternativas promissoras aos solventes orgânicos convencionais devido à sua natureza verde e sustentável. Os HDESs apresentam diversos comportamentos de fase dependendo dos compostos formadores, razão molar e temperatura (Zhang, Vigier et al. 2012). Além disso, as ligações de hidrogênio e as interações moleculares influenciam suas transições de fase (transições sólido-líquido).

As densidades dos HDESs variam dependendo de sua composição, da escolha dos componentes e de suas proporções. Quando a água está presente nos HDESs, ocorre uma notável diminuição na densidade (El Achkar, Greige-Gerges e Fourmentin 2021). Além disso, os HDESs podem apresentar viscosidades variadas, o que impacta seu comportamento de fluxo. A viscosidade diminui com o aumento da temperatura e do teor de água. Quando a mobilidade molecular aumenta, resulta em redução da viscosidade. Essencialmente, à medida que as moléculas ganham mais liberdade para se mover, a resistência ao fluxo diminui, levando a uma substância mais fina e menos viscosa. Esse fenômeno é particularmente relevante nos solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDESs), onde o ajuste das interações moleculares pode impactar sua viscosidade (Aroso, Craveiro et al. 2015).

O HDES1 contendo DL-mentol e ácido hexanoico em uma proporção molar de 1:1 foi examinado a 25°C, relatando $0,971 \pm 0,006$ g/mL e $9,011 \pm 0,044$ mPa•s, respectivamente. A densidade e viscosidade do HDES2 foram estudadas e discutidas no trabalho de Lamarca et al. 2024 (Lamarca, Ferreira et al. 2024). Nos processos de extração líquido-líquido que empregam HDESs, como a mistura eutética de DL-mentol e ácido hexanoico, de acordo com as propriedades físico-químicas desses HDESs, espera-se que:

1. Um aumento na temperatura leve a uma diminuição na viscosidade dos HDESs, melhorando a transferência de massa durante a extração.
2. Mudanças na densidade influenciem a separação de fases e a sedimentação da cafeína extraída. A presença de água afeta tanto a viscosidade quanto a densidade, alterando a eficiência da extração.

3.2.2. Análise de espectros FT-IR

Os espectros FTIR revelam informações sobre vibrações moleculares, e cada pico corresponde a ligações ou grupos funcionais específicos. Embora as formas gerais dos espectros sejam semelhantes, há variações sutis nas intensidades e posições dos picos. Picos específicos únicos em cada espectro podem corresponder a grupos funcionais ou compostos distintos. A análise FTIR para o HDES2 (DL-mentol:ácido acético, proporção molar de 1:1) e também TG/DTG e DSC foram relatadas em estudos anteriores do nosso grupo (Lamarca, Ferreira et al. 2024).

Os espectros FTIR do HDES1 sintetizado (DL-mentol:ácido hexanoico, 1:1) e seus componentes puros neste estudo estão representados na Figura A4. Os três espectros apresentam picos, indicando a presença de grupos funcionais ou ligações químicas específicas. Picos proeminentes ocorrem em torno de $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$, frequentemente correspondendo a vibrações de alongamento C-O. Características amplas em torno de $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ sugerem vibrações de alongamento O-H (associadas a álcoois ou ácidos carboxílicos). As estruturas do doador de ligação de hidrogênio estão presentes em aproximadamente 1700 cm^{-1} , referindo-se a grupos cetona ou ácido carboxílico. Os resultados do FTIR confirmam a formação do HDES; os espectros relatados mostram a presença de ligações de hidrogênio entre DL-mentol (HBA; Aceptor de Ligações de Hidrogênio) e ácido hexanoico (HBD; Doador de Ligações de Hidrogênio), confirmando a formação de um novo HDES.

3.3. Curva de calibração do padrão de cafeína em HDESS

A lei de Beer-Lambert encontrou ampla aplicação em diversas áreas, incluindo ciência farmacêutica, química e testes de quantificação (Mayerhöfer, Pahlow e Popp 2020). A escolha do solvente para dissolver um composto, como a cafeína, desempenha um papel crucial na determinação do seu espectro de absorção. Solventes com polaridades diferentes podem afetar significativamente as transições eletrônicas da molécula. A polaridade do solvente afeta os níveis de energia dos elétrons, levando a deslocamentos nos comprimentos de onda de absorção. A cafeína absorve luz UV-visível devido ao seu sistema de elétrons π conjugados. A absorção máxima de cafeína na água ocorre tipicamente em torno de 274 nm. Quando usamos HDES1 (DL-mentol:ácido hexanoico, 1:1) em vez de água ou clorofórmio, a polaridade do solvente foi alterada. Esses solventes provavelmente têm polaridades diferentes em comparação com a água (Wondimkun, Jebessa et al. 2016).

Em nosso estudo, como mostrado nas Figuras A1 e A2, o uso do HDES1 (DL-mentol e ácido hexanoico) causou um deslocamento na absorção de 274 nm para 284 nm. O deslocamento para 284 nm sugere que os novos solventes são menos polares que a água.

3.4. Otimização das condições de extração

A extração líquido-líquido da cafeína de grãos de café, cascas de café e bebida de guaraná foi realizada a partir de soluções aquosas descritas na Seção 2.2.2. O diagrama experimental para a extração líquido-líquido da cafeína está ilustrado na Figura 3. As condições otimizadas de extração foram alcançadas a 65°C, com um tempo de extração de 15 minutos e uma razão solução/HDES (L/L) de 1:1. Os resultados otimizados de extração são resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos Resultados de Extração em Condições Otimizadas

Condições de Extração	Rendimento de cafeína (mg/100 mg CB)	Observações
65°C, 15 min, relação L/L 1:1 (HDES2)	0.765 ± 0.007	Condições otimizadas usando solvente DL-mentol:ácido acético (HDES2) demonstraram desempenho superior em comparação ao HDES1.
65°C, 15 min, relação L/L 1:1 (HDES1)	0.61 ± 0.01	Rendimento obtido a partir de condições otimizadas utilizando DL-mentol:ácido hexanoico (HDES1).
65°C, 15 min, relação L/L 0,33	1.108 ± 0.008	Obteve o maior rendimento de extração, mas foi 50% mais custoso devido ao maior uso de solvente e às necessidades de energia para recuperação.

O método também foi utilizado para demonstrar o desempenho na extração de cascas de café ($0,66 \pm 0,01$ mg/400 mg) e bebidas de guaraná ($0,566 \pm 0,01$ mg/10 mL) usando o solvente DL-mentol:ácido acético a 65°C com um tempo de extração de 15 minutos e uma razão solução/HDES (L/L) de 1:1 (Figura 7). Essa otimização destaca a adaptabilidade do método para a extração de cafeína não apenas de grãos de café, mas também de outras fontes contendo cafeína. Os resultados enfatizam um equilíbrio entre eficiência de rendimento e viabilidade econômica, tornando a razão de 1:1 uma escolha prática para aplicações em escala. Pesquisas futuras podem explorar composições alternativas de HDES ou métodos de recuperação de solvente energeticamente eficientes para aumentar a relação custo-benefício sem comprometer o desempenho da extração. Essa abordagem pode contribuir significativamente para tecnologias sustentáveis de extração de cafeína no futuro.

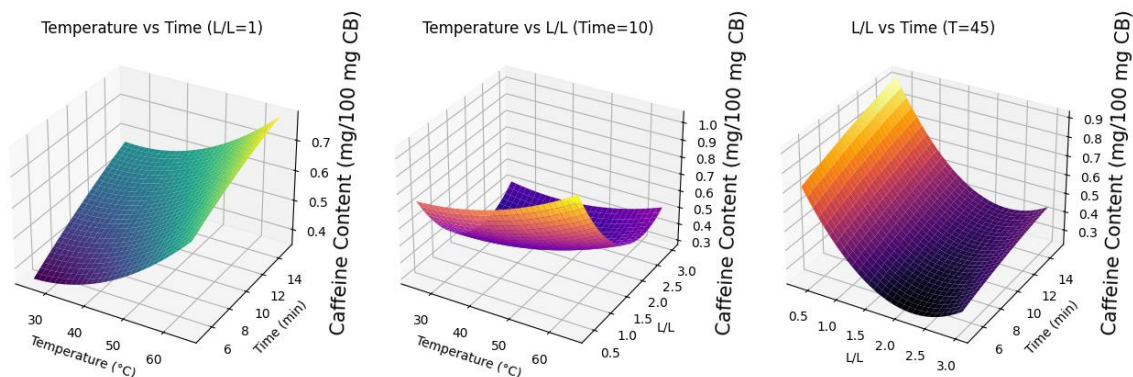


Figura 7. Gráficos de resposta de superfície para o teor de cafeína (mg/100 mg CB) usando HDES com DL-mentol e ácido acético (1:1), ilustrando os efeitos do tempo (t, min), temperatura (T, °C) e razão solução para HDES (L/L).

3.5. Avaliação Quantitativa de Sustentabilidade

Solventes orgânicos como clorofórmio e diclorometano são altamente tóxicos, sendo o clorofórmio um provável carcinógeno humano e o diclorometano apresentando riscos cancerígenos semelhantes, além de contribuírem para a poluição ambiental como compostos orgânicos voláteis (VOCs) (Prat, Pardigon et al. 2013). Seu uso na extração de cafeína gera resíduos perigosos, baixa economia atômica e significativa persistência ambiental (Kreuder, House-Knight et al. 2017).

A extração líquido-líquido baseada em HDES utilizando UV-VIS foi avaliada quanto à sustentabilidade e segurança usando o AGREE—Analytical Greenness Metric, conforme descrito na Seção 2.2.9. A pontuação do AGREE foi comparada com os métodos de extração existentes para cafeína utilizando diclorometano e clorofórmio (Pena-Pereira, Wojnowski e Tobiszewski 2020; Wojnowski, Tobiszewski et al. 2022). A representação gráfica dos indicadores de sustentabilidade foi usada para avaliar a "sustentabilidade" do método proposto, como mostrado na Figura 8. A área verde associada ao método, em contraste com métodos anteriores, apresentou uma pontuação final de 0,83.

Os passos para avaliar a extração líquido-líquido baseada em HDES usando o AGC incluem o uso de um espectrofotômetro UV-Vis como instrumento principal, empregando reagentes e solventes como HDES (DL-mentol combinado com ácido acético ou ácido hexanoico) e água destilada. A energia consumida abrange consumo energético para UV-Vis, aquecimento, agitação ou centrifugação, sendo a espectrofotometria destacada como uma técnica de baixa energia, não destrutiva e com geração mínima de resíduos, já que os HDES são recicláveis e os

resíduos são à base de água. Durante o preparo da amostra, etapas como aquecimento, filtração e extração substituem solventes perigosos, como diclorometano, pelo uso de HDES, que apresentam baixa toxicidade e maior biodegradabilidade em comparação com os solventes tradicionais. Os resíduos gerados incluem volumes e tipos como HDES recicláveis, filtrados e filtros de papel. Após o registro dos dados, o AGC calcula-se uma pontuação de sustentabilidade com base nos 12 Princípios da Química Analítica Verde, expressa por um valor numérico (ex.: 0 a 1), onde uma pontuação alta confirma a sustentabilidade e segurança ambiental do método.

O método proposto apresentou vantagens específicas para a sustentabilidade, destacando-se pelo uso de HDES, que substituem solventes tradicionais como o diclorometano, reconhecidamente tóxicos e prejudiciais ao meio ambiente; pela aplicação da espectrofotometria UV-Vis, uma técnica energeticamente eficiente que não utiliza reagentes perigosos e gera resíduos mínimos; e pela significativa redução no consumo de energia, já que o processo requer apenas aquecimento moderado a 70°C e uma curta etapa de centrifugação, contribuindo para minimizar o impacto ambiental.

Estudos como Płotka-Wasyłka (2018) (Płotka-Wasyłka 2018) sobre índices de procedimentos analíticos verdes e Miguel et al. (2021) (Pena-Pereira, Wojnowski e Tobiszewski 2020), que introduziram o AGREE, mostram que esses solventes apresentam baixa pontuação em termos de sustentabilidade, com uma pontuação estimada de 0,15–0,25 devido à toxicidade, falta de biodegradabilidade e altos requisitos energéticos. O guia de seleção de solventes da Sanofi (Prat, Pardigon et al. 2013) também destaca os riscos ambientais e de segurança desses solventes, recomendando alternativas mais seguras, como etanol ou água. Para uma abordagem mais sustentável, métodos como extração com CO₂ supercrítico ou extração em fase sólida são sugeridos (Wai, Gopalan e Jacobs 2003). Princípios fundamentais da química verde enfatizam ainda mais a importância de evitar solventes perigosos para minimizar resíduos e danos ambientais, como discutido no contexto da extração de cafeína (Anastas 2002).

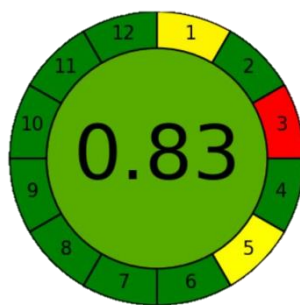


Figura 8. Avaliação da sustentabilidade e segurança da extração líquido-líquido baseada em HDES utilizando o software AGREE—Analytical Greenness.

4. Conclusões

Este estudo demonstra o potencial dos solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDESs) como alternativas sustentáveis e eficientes para a extração de cafeína. A combinação de DL-mentol e ácido acético apresentou eficiência de extração superior em comparação com a variante de ácido hexanoico. A utilização da espectrofotometria UV/Vis permitiu uma quantificação precisa e econômica da cafeína, enquanto o modelo COSMO-RS auxiliou de forma eficaz na seleção e otimização do solvente.

As condições otimizadas de extração de cafeína foram identificadas pela Metodologia de Superfície de Resposta (RSM) como sendo 65°C com um tempo de extração de 15 minutos e uma razão solução/HDES (L/L) de 1:1, utilizando DL-mentol:ácido acético. Essas condições equilibraram um alto rendimento de cafeína ($0,765 \pm 0,007$ mg/100 mg CB) com eficiência de custo e alcançaram altos níveis de cafeína de grãos de café, cascas de café e bebidas de guaraná sob condições moderadas e ambientalmente amigáveis. A análise do métrico AGREE destacou ainda mais a alta pontuação em química verde (0,83) para a extração baseada em HDES, superando solventes tradicionais como diclorometano e clorofórmio em termos de desempenho ambiental e de segurança.

Estes resultados validam o uso de HDESs não apenas para a extração de cafeína, mas também como uma alternativa mais sustentável aos solventes convencionais, alinhando-se aos princípios da química verde ao minimizar os riscos ecológicos e à saúde. Esta pesquisa abre caminho para investigações adicionais sobre o uso de HDESs na extração de outros compostos bioativos e apoia seu potencial uso nas indústrias alimentícia, farmacêutica e química. Ao avançar tanto em sustentabilidade quanto em eficiência, este estudo contribui para o desenvolvimento de práticas mais verdes na química analítica e industrial.

5. References

(FDA), U. S. F. a. D. A. (2018). "Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States." Retrieved March 11, 2025], from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/residual-solvents-drug-products-marketed-united-states>.

Abbott, A. P., et al. (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.

Abbott, A. P., et al. (2003). "Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures." *Chemical communications*(1): 70-71.

Adeoye, D. O., et al. (2023). "Synthesis and Characterisation of Menthol-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvents." *Chemistry Proceedings* **14**(1): 98.

Al-Maari, M. A., H. F. Hizaddin and A. Hayyan (2023). "COSMO-RS-based Screening of Organic Solvents for Efficient Extraction of Rubber Seed Oil: Computational Prediction and Experimental Verification." Chemical Engineering Transactions **106**: 1147-1152.

Al-Maari, M. A., et al. (2024). "COSMO-RS-based assessment of thermodynamic tools in predicting the polar and non-polar solvents efficiency in vegetable oil extraction." Journal of Molecular Modeling **30**(3): 73.

Anastas, P. T. (2002). Green chemistry as applied to solvents, ACS Publications. Aroso, I. M. A., et al. (2015). "Fundamental studies on natural deep eutectic solvents: Physico-chemical, thermal and rheological properties."

Atomssa, T. and A. Gholap (2011). "Characterization of caffeine and determination of caffeine in tea leaves using uv-visible spectrometer." African Journal of Pure and Applied Chemistry **5**(1): 1-8.

Belay, A., et al. (2008). "Measurement of caffeine in coffee beans with UV/vis spectrometer." Food Chemistry **108**(1): 310-315.

Cabot, R., C. A. Hunter and L. M. Varley (2010). "Hydrogen bonding properties of non-polar solvents." Organic & Biomolecular Chemistry **8**(6): 1455-1462.

Cahn, J. W. and J. E. Hilliard (1958). "Free energy of a nonuniform system. I. Interfacial free energy." The Journal of Chemical Physics **28**(2): 258-267.

Cai, Z.-Z., et al. (2020). "First-principles prediction of solid solute solubility in supercritical carbon dioxide using PR+ COSMOSAC EOS." Fluid Phase Equilibria **522**: 112755.

Chaugule, A., et al. (2019). "Extraction of caffeine." International Journal of Advanced Research in Chemical Science **6**(9): 11-19.

Chen, J.-X., P. Hu and Z.-S. Chen (2008). "Study on the Interaction Coefficients in PR Equation with vdW Mixing Rules for HFC and HC Binary Mixtures." International Journal of Thermophysics **29**(6): 1945-1953.

Choung, M. G., et al. (2014). "Comparison of extraction and isolation efficiency of catechins and caffeine from green tea leaves using different solvent systems." International Journal of Food Science & Technology **49**(6): 1572-1578.

Chu, Y. and X. He (2019). "MoDoop: an automated computational approach for COSMO-RS prediction of biopolymer solubilities in ionic liquids." ACS Omega **4**(1): 2337-2343.

Devi, M., et al. (2023). "Hydrophobic deep eutectic solvents as greener substitutes for conventional extraction media: examples and techniques." ACS Omega **8**(11): 9702-9728.

Dwamena, A. K. (2019). "Recent Advances in Hydrophobic Deep Eutectic Solvents for Extraction." Separations **6**(1): 9.

Eckert, F. and A. Klamt (2002). "Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach." AIChE Journal **48**(2): 369-385.

Edwards, Q. A., et al. (2015). "Distribution of caffeine between selected water-organic solvent media." Int. J. Chem. Sci **13**(3): 1218-1226.

El Achkar, T., H. Greige-Gerges and S. Fourmentin (2021). "Basics and properties of deep eutectic solvents: a review." Environmental Chemistry Letters **19**(4): 3397-3408.

Elgharbawy, A. A. M., et al. (2023) Menthol and Fatty Acid-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvents as Media for Enzyme Activation. Processes **11**, DOI: 10.3390/pr11020547

Ferreira, C. and M. Sarraguça (2024). "A Comprehensive Review on Deep Eutectic Solvents and Its Use to Extract Bioactive Compounds of Pharmaceutical Interest." Pharmaceuticals **17**(1): 124.

Florindo, C., et al. (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.

Gómez, S. and C. Cappelli (2024). "The Role of Hydrogen Bonding in the Raman Spectral Signals of Caffeine in Aqueous Solution." Molecules **29**(13): 3035.

Guideline, I. H. T. (1997). Impurities: guideline for residual solvents. International Conference on Harmonisation Q3C, Geneva.

Guimaraes, T. G., et al. (2022). "Mixture design and physicochemical characterization of amino acid-based DEEP eutectic solvents (AADES) for sample preparation prior to elemental analysis." Journal of Molecular Liquids **345**: 117887.

Handa, Y., D. Fenby and D. Jones (1975). "Vapour pressures of triethylamine+ chloroform and of triethylamine+ dichloromethane." The Journal of Chemical Thermodynamics **7**(4): 337-343.

Hou, Y., C. Yao and W. Wu (2018). "Deep eutectic solvents: Green solvents for separation applications." Acta Phys.-Chim. Sin **34**(8): 873-885.

Ikeda, H., et al. (2005). "Prediction of solubility of drugs by conductor-like screening model for real solvents." Chemical and pharmaceutical bulletin **53**(2): 253-255.

Jeliński, T. and P. Cysewski (2022). "Quantification of Caffeine Interactions in Choline Chloride Natural Deep Eutectic Solvents: Solubility Measurements and COSMO-RS-DARE Interpretation." International Journal of Molecular Sciences **23**(14): 7832.

Kapil Kalra, K. K., S. K. Sumit Kumar and J. M. Jyoti Maithani (2011). "Estimation of caffeine in different beverages by ultraviolet spectroscopy."

Kemeling, G. M. (2012). Solvent choices and sustainable chemistry, Wiley Online Library. **5**: 2291-2292.

Kerton, F. M. (2016). "Solvent systems for sustainable chemistry." Sust Inorg Chem **5**: 193-197.

Klamt, A. (2012). "Solvent-screening and co-crystal screening for drug development with COSMO-RS." Journal of Cheminformatics **4**(1): O14.

Klamt, A. and F. Eckert (2000). "COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids." Fluid Phase Equilibria **172**(1): 43-72.

Klamt, A., F. Eckert and W. Arlt (2010). "COSMO-RS: an alternative to simulation for calculating thermodynamic properties of liquid mixtures." Annual review of chemical and biomolecular engineering **1**(1): 101-122.

Klamt, A., et al. (2002). "Prediction of aqueous solubility of drugs and pesticides with COSMO-RS." Journal of computational chemistry **23**(2): 275-281.

Klingel, T., et al. (2020). "A Review of Coffee By-Products Including Leaf, Flower, Cherry, Husk, Silver Skin, and Spent Grounds as Novel Foods within the European Union." Foods **9**(5): 665.

Kreuder, A. D., et al. (2017). "A method for assessing greener alternatives between chemical products following the 12 principles of green chemistry." ACS Sustain. Chem. Eng **5**(4): 2927-2935.

Lamarca, R. S., et al. (2024). "Advances in Sustainable Extraction of Arsenic and Cadmium from Sewage Sludge: Use of Hydrophobic Deep Eutectic Solvent Modified with Magnetic Nanoparticles." ACS Sustainable Chemistry & Engineering **12**(39): 14371-14379.

Lamarca, R. S., et al. (2024). "Sustainable cadmium extraction from sewage sludge samples: A novel approach with hydrophobic deep eutectic solvents and ultrasound-assisted extraction (HDES-UAE) prior to ICP-MS analysis." Journal of Molecular Liquids **398**: 124264.

Lee, J. Y. and J. R. Kumar (2010). "Liquid—Liquid Extraction: General Principles." ChemInform **41**(20): no-no.

Maidon, A. B., A. O. Mansoer and H. Sulistyarti (2012). "Study of various solvents for caffeine determination using UV spectrophotometric."

Maimulyanti, A. and A. R. Prihadi (2024). "Caffeine, chlorogenic acid, and catechin extraction from coffee cherry waste using green solvent as natural deep eutectic solvent." Egyptian Journal of Chemistry **67**(10): 71-76.

Marcus, Y. (1991). "The effectiveness of solvents as hydrogen bond donors." Journal of Solution Chemistry **20**(9): 929-944.

Mayerhöfer, T. G., S. Pahlow and J. Popp (2020). "The bouguer-Beer-Lambert law: Shining light on the obscure." ChemPhysChem **21**(18): 2029-2046.

McGrady, G. S., et al. (2009). "Nature of the bonding in metal-silane σ -complexes." Inorganic chemistry **48**(4): 1588-1598.

Memon, M. M. and M. Idress (2024). "Optimization of Caffeine Extraction from Various Tea Types Using Dichloromethane as an Organic Solvent." Engineering Proceedings **67**(1): 81.

Mišan, A., et al. (2020). "The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector." Critical reviews in food science and nutrition **60**(15): 2564-2592.

Molajafari, F., et al. (2024). "Computational screening for prediction of co-crystals: method comparison and experimental validation." CrystEngComm **26**(11): 1620-1636.

Nguyen, H. V. D., R. De Vries and S. D. Stoyanov (2020). "Natural deep eutectics as a “green” cellulose cosolvent." ACS Sustainable Chemistry & Engineering **8**(37): 14166-14178.

Niederquell, A., N. Wyttenbach and M. Kuentz (2018). "New prediction methods for solubility parameters based on molecular sigma profiles using pharmaceutical materials." International journal of pharmaceutics **546**(1-2): 137-144.

Oanca, G., et al. (2015). "UNIVERSAL AND SPECIFIC INTERACTIONS IN CAFFEINE DILUTED SOLUTIONS." Rev. Roum. Chim **60**(11-12): 1073-1077.

Oanca, G., C. NĂDEJDE and D. CREANGĂ (2014). "CAFFEINE-SOLVENT INTERACTION STUDIED BY UV SPECTROMETRY AND MOLECULAR MODELING." alcohol **17**: 1.3959.

Owczarek, K., et al. (2016). "Natural deep eutectic solvents in extraction process." Chemistry & Chemical Technology(10,№ 4 (s)): 601-606.

Ozturk, B. and M. Gonzalez-Miquel (2019). "Alkanediol-based deep eutectic solvents for isolation of terpenoids from citrus essential oil: Experimental evaluation and COSMO-RS studies." Separation and Purification Technology **227**: 115707.

Panić, M., et al. (2021). "COSMOtherm as an Effective Tool for Selection of Deep Eutectic Solvents Based Ready-To-Use Extracts from Graševina Grape Pomace." Molecules **26**(16): 4722.

Pekel, A. G., et al. (2020). "Menthol-based deep eutectic solvent for the separation of carbamazepine: reactive liquid-liquid extraction." Biomass Conversion and Biorefinery: 1-8.

Pena-Pereira, F., W. Wojnowski and M. Tobiszewski (2020). "AGREE—Analytical GREENness Metric Approach and Software." Analytical Chemistry **92**(14): 10076-10082.

Perna, F. M., P. Vitale and V. Capriati (2020). "Deep eutectic solvents and their applications as green solvents." Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry **21**: 27-33.

Pham Phuoc Nhan, P. P. N. and N. T. P. Nguyen Tran Phu (2012). "Effect of time and water temperature on caffeine extraction from coffee."

Plotka-Wasyłka, J. (2018). "A new tool for the evaluation of the analytical procedure: Green Analytical Procedure Index." Talanta **181**: 204-209.

Prat, D., et al. (2013). "Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes." Organic Process Research & Development **17**(12): 1517-1525.

Ronco, N. R., L. G. Gagliardi and C. B. Castells (2020). Aqueous-organic biphasic systems: extraction of organic compounds. Liquid-Phase Extraction, Elsevier: 91-119.

Santana-Mayor, Á., et al. (2021). "Deep eutectic solvents. The new generation of green solvents in analytical chemistry." TrAC trends in analytical chemistry **134**: 116108.

Shalmashi, A. and F. Golmohammad (2010). "Solubility of caffeine in water, ethyl acetate, ethanol, carbon tetrachloride, methanol, chloroform, dichloromethane, and acetone between 298 and 323 K." Latin American applied research **40**(3): 283-285.

Shivhare, A., et al. (2024). "Cyclic Cooperativity Contributions Determine the Hydrogen Bond Strengths in Molecular Clusters." Physical Chemistry Chemical Physics.

Silvarolla, M. B., P. Mazzafera and M. M. A. d. Lima (2000). "Caffeine content of Ethiopian Coffea arabica beans." Genetics and Molecular Biology **23**: 213-215.

Słupek, E., P. Makoś and J. Gębicki (2020). "Theoretical and Economic Evaluation of Low-Cost Deep Eutectic Solvents for Effective Biogas Upgrading to Bio-Methane." Energies **13**(13): 3379.

Smith, A. P. (2005). "Caffeine at work." Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental **20**(6): 441-445.

Smith, E. L., A. P. Abbott and K. S. Ryder (2014). "Deep eutectic solvents (DESs) and their applications." Chemical Reviews **114**(21): 11060-11082.

Steffen, D. (2000). Chemistry and health benefits of caffeinated beverages: symposium overview, ACS Publications.

Vanda, H., et al. (2018). "Green solvents from ionic liquids and deep eutectic solvents to natural deep eutectic solvents." Comptes Rendus Chimie **21**(6): 628-638.

Verma, P., et al. (2021). "Molecular structure, spectral investigations, hydrogen bonding interactions and reactivity-property relationship of caffeine-citric acid cocrystal by experimental and DFT approach." Frontiers in chemistry **9**: 708538.

Vuletić, N., L. Bardić and R. Odžak (2021). "Spectrophotometric determining of caffeine content in the selection of teas, soft and energy drinks available on the Croatian market." Food research (Kuala Lumpur) **5**(2): 325-330.

Wai, C. M., A. S. Gopalan and H. K. Jacobs (2003). An introduction to separations and processes using supercritical carbon dioxide, ACS Publications.

Wikipedia. "Dichloromethane." Remix Chemicals. (n.d.). DICHLOROMETHANE (METHYLENE CHLORIDE). Remix Chemicals. Retrieved. Retrieved 3-11-2025, from
<https://en.wikipedia.org/wiki/Dichloromethane>

Wojeicchowski, J. P., et al. (2022). "Using COSMO-RS to predict Hansen solubility parameters." Industrial & Engineering Chemistry Research **61**(42): 15631-15638.

Wojnowski, W., et al. (2022). "AGREEprep – Analytical greenness metric for sample preparation." TrAC trends in analytical chemistry **149**: 116553.

Wondimkun, Z. T., et al. (2016). "The determination of caffeine level of wolaita zone, Ethiopia coffee using UV-visible spectrophotometer." Am. J. Appl. Chem **4**(2): 59-63.

Yu, L.-Y., et al. (2021). "Measurements of the Thermal Conductivity of l-Menthol–Decanoic Acid Deep Eutectic Solvents in the Temperature Range from 283.15 to 363.15 K at Pressures up to 15.1 MPa." Journal of Chemical & Engineering Data **66**(5): 2061-2070.

Zhang, Q., et al. (2012). "Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications." Chemical Society Reviews **41**(21): 7108-7146.

Zhang, X., et al. (2023). "An achieved strategy for magnetic biochar for removal of tetracyclines and fluoroquinolones: adsorption and mechanism studies." Bioresource Technology **369**: 128440.

Apêndices

Tabela A1. ANOVA e Coeficientes de Regressão para a extração de cafeína obtidos a partir da RSM (modelo polinomial de segunda ordem).

	sum_sq	df	F	PR(>F)
T	0.010449	1.0	2.809586	1.119946e-01
L_L	0.321947	1.0	86.569092	4.407940e-08
time	0.006003	1.0	1.614146	2.210228e-01
I(T ** 2)	0.026534	1.0	7.134651	1.611825e-02
I(L_L ** 2)	0.199103	1.0	53.537249	1.203556e-06
I(time ** 2)	0.000840	1.0	0.225914	6.406197e-01
T:L_L	0.031452	1.0	8.457242	9.792269e-03
T:time	0.003046	1.0	0.819167	3.780724e-01
L_L:time	0.006002	1.0	1.613977	2.210460e-01
Residual	0.063222	17.0	NaN	NaN

Regression Coefficients

Intercept	0.668180
T	-0.005213
L_L	-0.518896
time	0.037384
I(T ** 2)	0.000166
I(L_L ** 2)	0.141454
I(time ** 2)	-0.000473
T:L_L	-0.001843
T:time	-0.000159
L_L:time	-0.003220

dtype: float64

Figuras

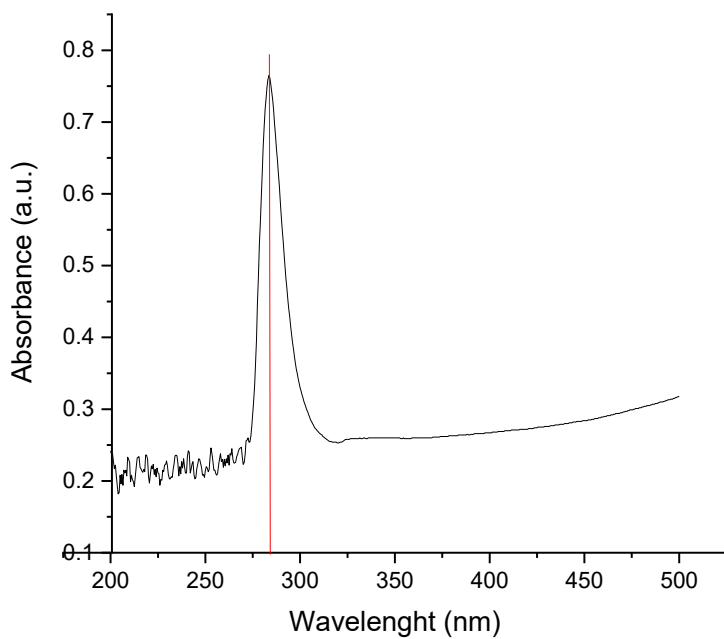


Figura A1. Espectros UV-VIS do padrão de cafeína em HDES1 (D-L-mentol:ácido hexanóico, 1:1).

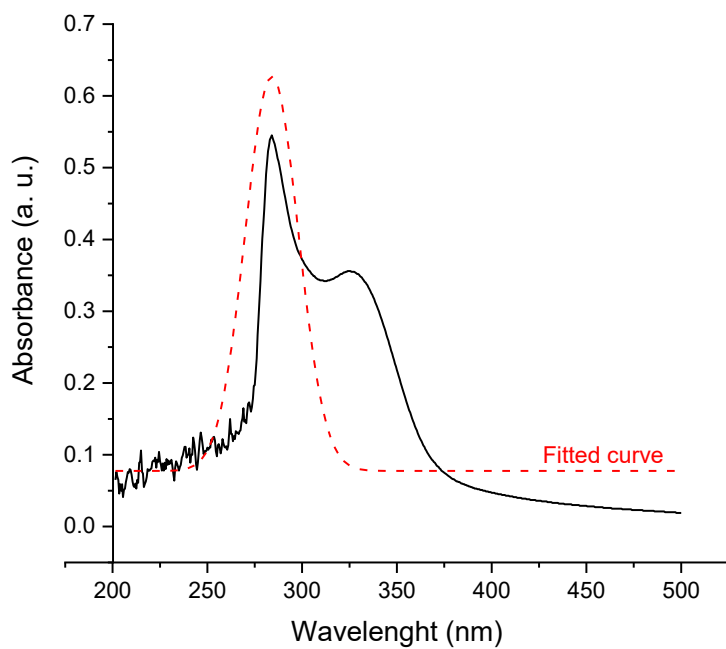


Figura A2. Espectros UV-vis da cafeína extraída de grãos de café HDES1 (D-L-mentol:ácido hexanóico, 1:1).

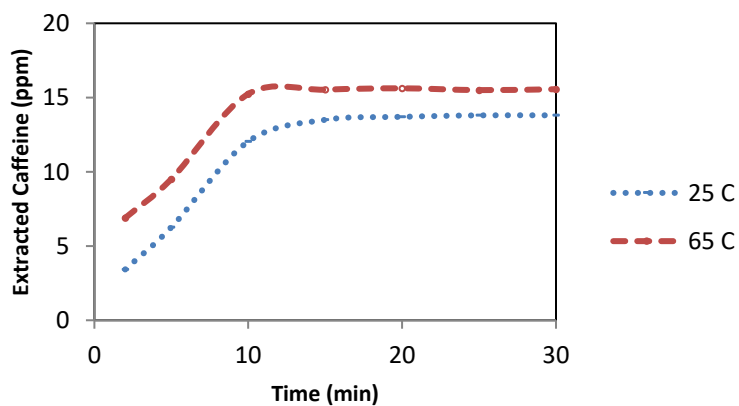


Figura A3. Extração dinâmica líquido-líquido de cafeína usando HDES 2 (D-L-mentol:ácido acético, 1:1) em temperaturas de 25 °C e 65 °C.

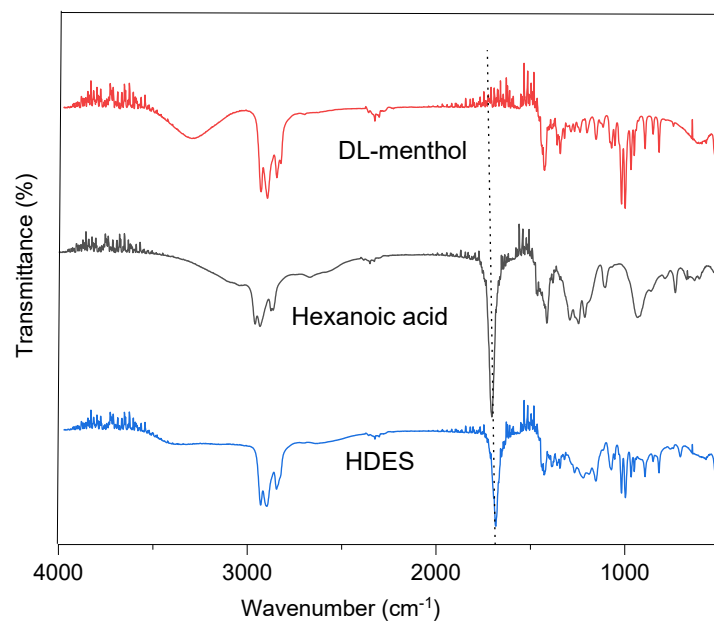


Figura A4. Espectros de FT-IR de HDES (D-L-mentol:hexanóico, 1:1), D-L-mentol puro e ácido hexanóico puro.