

Avaliação da Utilização dos Solventes na Síntese Laboratorial numa Perspetiva da Química Verde

José Ricardo Magalhães Pinto

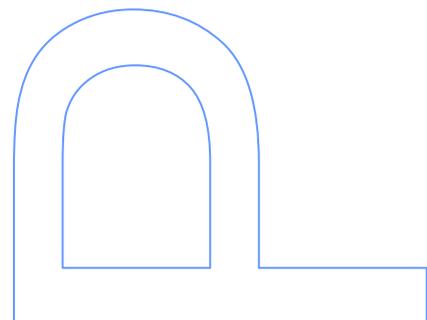
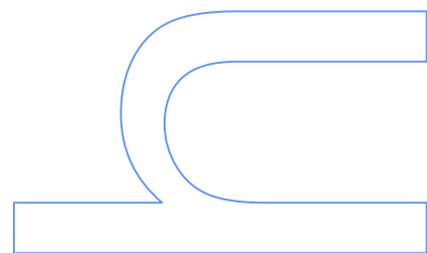
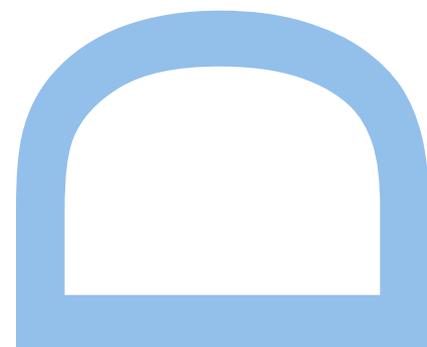
Programa Doutoral em Ensino e Divulgação das Ciências
Unidade de Ensino das Ciências
2019

Orientador

Adélio A. S. C. Machado, Professor catedrático (jubilado), FCUP

Coorientador

M^a Gabriela T. C. Ribeiro, Professora auxiliar, FCUP



AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Gabriela Ribeiro agradeço a disponibilidade que sempre mostrou para acompanhar todas as etapas deste trabalho. As suas críticas foram sempre motivadoras e incentivaram-me sempre a melhorar o trabalho desenvolvido. A sua orientação dedicada tornou possível realizar esta tese e fez-me desenvolver muitas competências a nível pessoal e profissional.

Ao Professor Doutor Adélio Machado agradeço as sugestões e críticas dadas ao trabalho desenvolvido e que foram, sem dúvida, muito importantes para o aperfeiçoamento desta tese.

Ao Professor Doutor José Costa Lima agradeço todo o apoio pessoal e institucional prestado.

Ao Professor Doutor Luís Belchior Santos agradeço ter aceite e apoiado a colaboração entre grupos de investigação e ter disponibilizado o seu laboratório de investigação para a realização experimental de uma parte importante do trabalho apresentado nesta tese.

Ao Doutor Carlos Lima agradeço toda a ajuda que me prestou a nível laboratorial. Foi incansável a sua dedicação e interesse pelo meu trabalho e aceitou sempre colaborar nos novos desafios que lhe propunha. Recordarei com entusiasmo todos os desafios que me lançou e as horas passadas a discutir aspetos de química e de ciência em geral.

Aos meus amigos Carlos Fernandes, Sofia Benfeito, Ricardo Mendes e Gonçalo Amorim agradeço a profunda amizade e o apoio que me deram em todos os momentos.

Aos meus pais, a quem eu devo muito, agradeço por sempre acreditarem nas minhas capacidades, me darem força para realizar o que sempre desejei e por tudo que me proporcionaram para que conseguisse realizar este trabalho.

À minha irmã Sara e ao Renato agradeço as palavras de incentivo e de apoio que sempre mostraram.

À minha esposa Tânia agradeço o apoio incondicional em todos os momentos, compreensão, carinho, paciência e amor, determinantes para ter conseguido percorrer este longo caminho.

A todos deixo aqui o meu mais profundo e sincero obrigado!

RESUMO

Nesta tese desenvolveu-se um modelo de avaliação global da verduza de solventes, quando usados em síntese, que requer três avaliações paralelas dirigidas a: (i) verduza intrínseca dos solventes, para obter a maior benignidade possível quanto aos aspetos SHE; (ii) implicações dos solventes na pureza do produto e rendimento da síntese; e (iii) efeitos dos solventes na verduza global do processo de síntese, avaliados por métricas de verduza. Este modelo foi testado na otimização das duas sínteses, na síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio envolvendo apenas um solvente no workup e, na síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno, mais complexa, envolvendo cinco solventes na fase da reação e na fase de workup. O modelo permitiu a otimização das duas sínteses no que se refere aos solventes utilizados, mesmo quando o número de solventes era elevado. A otimização destas sínteses mostrou a complexidade e o desafio inerente ao processo de aumentar a verduza de processos de síntese por alteração dos solventes. Desenvolveu-se também a Ferramenta SHE para coligir e transmitir de uma forma compacta, detalhada e gráfica, uma visão global da perigosidade/segurança de substâncias químicas, permitindo a apresentação simultânea para diversas substâncias. Para facilitar a construção da Ferramenta SHE desenvolveu-se o Excel SHE, documento para a obtenção automática dos resultados da Ferramenta SHE. Estas ferramentas foram usadas na otimização das sínteses realizadas e também na análise da perigosidade dos solventes, propostos no currículo e nos manuais escolares de Química do Ensino Secundário; posteriormente recolheram-se opiniões de professores, positivas, nomeadamente sobre o interesse pedagógico.

Noutra linha de trabalho, para divulgar recursos para a inclusão da Química Verde no ensino da química, desenvolveu-se uma página web intitulada “*Catálogo digital de verduza de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde*” que disponibiliza a avaliação da verduza química de sínteses e de outras experiências laboratoriais com a métrica Estrela Verde, a avaliação da perigosidade intrínseca de substâncias químicas, de sínteses e de outras experiências laboratoriais com a Ferramenta SHE, informações detalhadas sobre a realização experimental de sínteses, separações e outras experiências laboratoriais, bem como informações sobre métricas da Química Verde, entre outras.

Por fim, o presente trabalho é um esforço que direciona questões difíceis, elencadas nos processos de otimização de sínteses, muito complexos, mas essencial para ser introduzido no sistema de ensino e para promover o desenvolvimento de competências verdes nos estudantes, aspeto que será cada vez mais importante em futuros empregos.

Palavras-chave

Química Verde, Síntese química, Solventes verdes, Educação em Química Verde, Métricas de verdura

Abstract

In this thesis, a model for the assessment of the global greenness of solvents, when used in syntheses, was developed, which requires three parallel evaluations directed to: (i) intrinsic greenness of the solvent, to obtain the highest possible benignity regarding SHE aspects; (ii) implications of the solvents on product purity and synthesis yield; and (iii) effects of the solvents on the overall greenness of the synthesis process, assessed by green chemistry metrics. This model was tested in the optimization of two syntheses, the synthesis of 1-hexyl-3-methylimidazole chloride involving only one solvent in the workup and the synthesis 1,3,5-triphenylbenzene, a more complex synthesis that involves five solvents in the reaction step and also in the workup step. The model allowed the optimization of both syntheses regarding the solvents used, even when the number of solvents was high. The optimization of these syntheses showed the complexity and the challenge of the process of increasing the greenness of synthetic processes, by changing solvents. A tool, SHE tool, was developed to collect and show, in a compact, detailed and graphical overview the hazardousness/safety of chemicals allowing simultaneous the presentation of multiple substances. To facilitate the construction of the SHE tool, an instrument was developed to automatically deliver the results of the SHE tool, the Excel SHE. These instruments were used in the optimization of the syntheses and also to analyse the hazardousness of the solvents proposed in the secondary school curricula and in the secondary chemistry textbooks; subsequently, gathered positive opinions from teachers, namely about pedagogical interest-

In another line of work, to disseminate resources for the inclusion of green chemistry in chemistry education, a web page entitled “Greenness digital catalog of laboratory activities for teaching Green Chemistry” was developed, which provides: the greenness assessment of syntheses and other laboratory experiments with the Green Star metric, the assessment of the intrinsic hazardousness of chemicals, syntheses and other laboratory experiments with the SHE Tool, detailed experimental information on laboratory experiments, syntheses, separations and other laboratory experiments, as well as information on green chemistry metrics, among others. Finally, the present work is an effort that addresses difficult issues related to the optimization of the syntheses processes, that is very complex, but essential to be introduced into the education system and to promote the development of green skills in the students, which will be very important in their future jobs.

Keywords

Green Chemistry, Chemical syntheses, Green solvents, Green Chemistry Education, Green Metrics

ÍNDICE

Agradecimentos	III
Resumo	V
Palavras-chave	VI
Abstract	VII
Keywords	VIII
Índice	IX
Índice de Tabelas	XV
Índice de Quadros	XIX
Índice de Figuras	XXI
Lista de Abreviaturas	XXVII
1. Introdução	29
1.1. Preâmbulo	29
1.2. Introdução	29
1.3. Reflexões sobre o trabalho	31
1.3.1. A importância do estudo dos solventes	31
1.3.2. A importância de introduzir a Química Verde no ensino	33
1.3.3. A importância da segurança laboratorial	34
1.4. Finalidades da tese	35
1.5. Objetivos da tese	35
1.6. Estrutura da tese	35
1.7. Referências bibliográficas	37
2. Verdura de solventes e sua avaliação	43
2.1. Preâmbulo	43
2.2. A utilização de solventes tradicionais	44
2.3. O desafio da procura por solventes alternativos	46
2.4. Solventes (<i>mais</i>) verdes	49
2.5. Alguns solventes verdes propostos na literatura	51
2.5.1. Líquidos iónicos	52
2.6. Alternativas de solventes mais verdes para o ensino da química laboratorial	54
2.7. Ferramentas de seleção/avaliação de solventes	55
2.7.1. Guias de solventes	56
2.7.2. Ferramenta EHS	63
2.8. Métricas	64
2.8.1. Métricas de massa	65
2.8.2. Métricas de energia	68

2.8.3. Métricas de tempo	69
2.9. Referências bibliográficas	72
3. Modelos e Ferramentas para avaliação do uso de solventes em sínteses	79
3.1. Preâmbulo	79
3.2. Ferramenta SHE	81
3.3. Modelo para avaliação global de solventes em sínteses	85
3.4. Referências bibliográficas	89
4. Otimização do uso de solventes na síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio	93
4.1. Preâmbulo	93
4.2. Seleção do protocolo de síntese	93
4.3. Desenvolvimento do trabalho experimental	98
4.3.1. Reação de síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio	98
4.3.2. Estratégia seguida	98
4.3.3. Perigos das substâncias envolvidas na síntese	103
4.4. Resultados e discussão	104
4.4.1. Dados experimentais	104
4.4.2. Avaliação da verduza intrínseca dos solventes	105
4.4.2.1. Guias de solventes	105
4.4.2.2. Ferramenta EHS	106
4.4.2.3. Ferramenta SHE	108
4.4.2.4. Discussão sumativa das três avaliações	109
4.4.3. Avaliação do efeito dos solventes na performance e verduza da síntese	109
4.4.3.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance	109
4.4.3.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verduza	110
4.4.4. Resumo da avaliação	113
4.5. Estratégia para implementação nos laboratórios de ensino	114
4.6. Conclusões	115
APÊNDICE: Avaliação da verduza química dos protocolos de síntese de Líquidos Iónicos	117
A1. Descrição dos protocolos das sínteses de Líquidos Iónicos avaliados	117
A1.1. Síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio	117
A1.2. Síntese do brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio	117
A1.3. Síntese do hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio	118
A1.4. Síntese do tetrafenilborato de 1-butil-3-metilimidazólio	119
A1.5. Síntese do bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazólio	119
A1.6. Síntese do nitrato de 1-butil-3-metilimidazólio	120

A2. Avaliação da verdura química com a Estrela Verde.....	121
A3. Ressonância magnética nuclear	127
4.7. Referências bibliográficas.....	132
5. Otimização do uso de solventes na síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno	135
5.1. Preâmbulo.....	135
5.2. Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura	135
5.3. Reação de síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno	137
5.3.1. Mecanismo da síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno	137
5.3.2. Descrição do protocolo inicial	139
5.3.3. Perigos das substâncias envolvidas no protocolo A.....	141
5.3.4. Solventes alternativos aos solventes do protocolo inicial	141
5.4. Desenvolvimento do trabalho experimental.....	143
5.4.1. Estratégia seguida	143
5.4.2. Aspetos gerais	145
5.4.3. Perigos das substâncias envolvidas nas sínteses	146
5.5. Resultados e discussão	147
5.5.1. Avaliação da verdura intrínseca dos solventes.....	147
5.5.1.1. Guia de solventes.....	147
5.5.1.2. Ferramenta EHS.....	149
5.5.1.3. Ferramenta SHE.....	151
5.5.1.4. Resumo dos resultados obtidos	152
5.5.2. Avaliação do efeito dos solventes na performance e verdura da síntese.....	153
5.5.2.1. Etapa I: alteração do excesso de ácido fenilborónico	153
5.5.2.1.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance	153
5.5.2.1.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura.....	155
5.5.2.1.3. Avaliação global da verdura dos solventes na síntese.....	160
5.5.2.2. Etapa II: estudo combinado solvente de reação-catalisador.....	161
5.5.2.2.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance	162
5.5.2.2.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura.....	164
5.5.2.2.3. Avaliação global da verdura dos solventes na síntese.....	167
5.5.2.3. Etapa III: alteração de solvente usado no workup.....	169
5.5.2.3.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance	169
5.5.2.3.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura.....	171
5.5.2.3.3. Avaliação global da verdura dos solventes na síntese.....	173
5.5.2.4. Etapa IV: redução do volume de solventes do workup	174
5.5.2.4.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance	175
5.5.2.4.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura.....	176

5.5.2.4.3. Avaliação global da verdures dos solventes na síntese	179
5.5.3. Discussão global	181
5.5.3.1. Ganhos em termos de verdures intrínseca dos solventes.....	181
5.5.3.2. Ganhos em termos de eficiência de solventes	181
5.5.3.2.1. Performance da síntese	182
5.5.3.2.2. Métricas de massa, energia e tempo	182
5.6. Conclusões.....	185
APÊNDICE: Síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno	186
A1. Protocolos experimentais da síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno	186
A2. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas.....	193
5.7. Referências bibliográficas	196
6. Recursos para apoiar a introdução da Química Verde e da Segurança Laboratorial no Ensino da Química.....	203
6.1. Preâmbulo.....	203
6.2. Catálogo digital de verdures de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde.....	203
6.2.1. Apresentação da página	204
6.2.1.1. Avaliação EV.....	209
6.2.1.2. Avaliação SHE	214
6.2.1.3. Experiências laboratoriais.....	221
6.2.2. Desenvolvimento da página web	224
6.2.3. Discussão.....	228
6.3. Desenvolvimento do Excel SHE – documento de construção automática da Ferramenta SHE	230
6.3.1. Apresentação do Excel SHE	230
6.3.2. Desenvolvimento do Excel SHE.....	235
6.3.2.1. Programação da folha 2.....	235
6.3.2.2. Programação da folha 3.....	236
6.3.3. Discussão.....	240
6.4. Aplicação da Ferramenta SHE e do Excel SHE na análise da perigosidade dos solventes propostos nas atividades laboratoriais do Ensino Secundário	241
6.4.1. Análise da perigosidade dos solventes com os guias de solventes.....	242
6.4.2. Análise da perigosidade dos solventes com a Ferramenta SHE	245
6.4.3. Comparação das análises.....	248
6.4.4. Discussão.....	250
6.5. Suporte à pedagogia da segurança laboratorial - documentos desenvolvidos.....	252
6.6. Divulgação da Ferramenta SHE e do Excel SHE	255
6.6.1. Workshop realizado em 2017.....	255

6.6.1.1. Resultados e discussão.....	257
6.6.1.2. Discussão	260
6.6.2. Workshop realizado em 2018	260
6.6.2.1. Resultados e discussão.....	262
6.6.2.2. Discussão	268
6.6.3. Discussão global.....	269
6.7. Conclusões	270
APÊNDICE: Inquéritos por questionário usados nos workshops	271
A1. Inquérito por questionário usados no workshop de 2017.....	271
A2. Inquérito por questionário usados no workshop de 2018.....	272
6.8. Referências bibliográficas.....	274
7. Conclusões.....	281
7.1. Resultados obtidos e concretização dos objetivos	281
7.2. Conclusões finais.....	284

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1. Os Doze Princípios da Química Verde ⁷ (tradução apresentada em ⁸)	30
Tabela 2.1. Ranking dos dez solventes utilizados mais frequentemente na GSK em 2005 e no período 1990-2000	48
Tabela 2.2. Áreas e categorias de avaliação e cálculos da pontuação resumo das áreas do guia da GSK	57
Tabela 2.3. Código de cores para a pontuação de cada categoria e critério para atribuição da pontuação resumo de cada área de avaliação (saúde, segurança, ambiente e resíduos)	58
Tabela 2.4. Resultados do guia da GSK para o etanol, acetona e DCM	59
Tabela 2.5. Código de cores estabelecido para a pontuação das categorias (saúde, segurança e ambiente) no guia da IMI-CHEM21	62
Tabela 2.6. Combinação de pontuações para classificação do solvente no guia da IMI-CHEM21	63
Tabela 2.7. Categorias avaliadas para cada aspeto SHE na Ferramenta EHS	64
Tabela 2.8. Resumo das métricas de massa e respetivas fórmulas de cálculo	70
Tabela 3.1. Pontuações para classificar os perigos das substâncias na Ferramenta SHE	83
Tabela 3.2. Códigos de perigo que não seguem a regra geral de pontuação	84
Tabela 4.1. Resumo dos protocolos de síntese avaliados	94
Tabela 4.2. Comparação entre as EV obtidas para as fases de reação, workup e para o processo global nos protocolos de síntese dos LI	96
Tabela 4.3. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese do [C ₆ MIM]Cl	103
Tabela 4.4. Massa/volume de reagentes usadas nas sínteses do [C ₆ MIM]Cl	104
Tabela 4.5. Dados de energia e tempo usados nas sínteses do [C ₆ MIM]Cl	104
Tabela 4.6. Avaliações do guia da GSK	105
Tabela 4.7. Avaliações do guia da Pfizer	105
Tabela 4.8. Avaliações do guia da Sanofi	105
Tabela 4.9. Avaliações do guia da ACS GCI-PR	106
Tabela 4.10. Avaliações do guia da IMI-CHEM21	106
Tabela 4.11. Resultados obtidos a partir da ferramenta EHS para a comparação dos solventes éter dietílico e acetato de etilo	107
Tabela 4.12. Valores das métricas de massa, energia e tempo	109
Tabela A4.1. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese dos LI	121
Tabela A4.2. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV da fase de reação dos LI	122
Tabela A4.3. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV da fase de workup dos LI	124
Tabela A4.4. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV do processo global de síntese dos LI	125

Tabela 5.1. Perigos de todas as substâncias envolvidas no protocolo A	141
Tabela 5.2. Solventes usados nas fases de reação e de workup da síntese do protocolo A, solventes alternativos e sua função na síntese	142
Tabela 5.3. Perigos dos solventes alternativos	142
Tabela 5.4. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese	146
Tabela 5.5. Resultados obtidos do guia de seleção de solventes da GSK	147
Tabela 5.6. Resultados obtidos do guia da Pfizer	148
Tabela 5.7. Resultados obtidos do guia da Sanofi	148
Tabela 5.8. Resultados obtidos do guia da ACS GCI-PR	148
Tabela 5.9. Resultados obtidos do guia da IMI-CHEM21	148
Tabela 5.10. Resultados obtidos a partir da ferramenta de avaliação EHS para a comparação dos solventes acetona, éter dietílico, DMF, etanol e metanol*	149
Tabela 5.11. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos A e B	153
Tabela 5.12. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos A e B e percentagem de impurezas	154
Tabela 5.13. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos A e B	155
Tabela 5.14. Valores das métricas de energia e de tempo para as sínteses realizadas com os protocolos A e B	158
Tabela 5.15. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verdures dos solventes relativamente aos protocolos A e B*	160
Tabela 5.16. Protocolos experimentais que resultaram da combinação de quatro solventes para a fase de reação com dois catalisadores Pd(OAc) ₂ e Pd(PPh ₃) ₄	162
Tabela 5.17. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos B a I	162
Tabela 5.18. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I e percentagem de impurezas	163
Tabela 5.19. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I	164
Tabela 5.20. Densidade dos solventes DMF, etanol e acetona e diferença das densidades dos solventes relativamente à densidade do DMF, em percentagem	166
Tabela 5.21. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I	166
Tabela 5.22. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verdures dos solventes relativamente aos protocolos B, C e F a I	168
Tabela 5.23. Protocolos com resultados mais favoráveis nos aspetos avaliados	168
Tabela 5.24. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos H e J	170
Tabela 5.25. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos H e J e percentagem de impurezas	170
Tabela 5.26. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos H e J	171

Tabela 5.27. Valores das métricas de energia e de tempo para as sínteses realizadas com os protocolos H e J	173
Tabela 5.28. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verduira dos solventes relativamente aos protocolos H e J	174
Tabela 5.29. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos J e K	175
Tabela 5.30. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os J e K e percentagem de impurezas	176
Tabela 5.31. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos J e K	176
Tabela 5.32. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos J e K	178
Tabela 5.33. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verduira dos solventes para os protocolos J e K	179
Tabela 5.34. Preço por grama de produto obtido com os protocolos J e K	180
Tabela A5.1. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos A e B: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto	193
Tabela A5.2. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos C a G: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto	194
Tabela A5.3. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos H a K: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto	195
Tabela 6.1. Excerto exemplificativo da base de dados construída para a atribuição de um número a cada código de perigo	237
Tabela 6.2. Solventes utilizados nas AL do Ensino Secundário	242
Tabela 6.3. Avaliações do guia da GSK	243
Tabela 6.4. Avaliações do guia da Pfizer	243
Tabela 6.5. Avaliações do guia da Sanofi	243
Tabela 6.6. Avaliações do guia da ACS GCI-PR	244
Tabela 6.7. Avaliações do guia da IMI-CHEM21	244
Tabela 6.8. Resultados globais da avaliação de solventes utilizados nas AL do Ensino Secundário	245
Tabela 6.9. Resultados globais do guia GSK e Ferramenta SHE	249
Tabela 6.10. Documentos de suporte à pedagogia de segurança laboratorial	253
Tabela 6.11. Questões do inquérito administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2017 e tipos de resposta	257
Tabela 6.12. Número de respostas obtidas às opções da questão 1 (workshop realizado em 2017)	257
Tabela 6.13. Locais usados para consulta dos perigos de substâncias (workshop realizado em 2017)	258
Tabela 6.14. Número de respostas obtidas às opções da questão 3 (workshop realizado em 2017)	259

Tabela 6.15. Número de respostas obtidas na questão 4 (workshop realizado em 2017)	259
Tabela 6.16. Questões do inquérito administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2018 e tipos de resposta	262
Tabela 6.17. Número de respostas obtidas às opções da questão 1 (workshop realizado em 2018)	263
Tabela 6.18. Locais usados para consulta dos perigos de substâncias (workshop realizado em 2018)	263
Tabela 6.19. Número de respostas obtidas às opções da questão 3 (workshop realizado em 2018)	264
Tabela 6.20. Número de respostas obtidas quanto aos aspetos avaliados na questão 4 (workshop realizado em 2018)*	264
Tabela 6.21. Número de respostas obtidas quanto ao aspeto avaliado na questão 5 (workshop realizado em 2018)*	265
Tabela 6.22. Sugestões para melhoramento da Ferramenta SHE indicadas pelos professores participantes no workshop realizado em 2018	265
Tabela 6.23. Número de respostas obtidas quanto aos aspetos avaliados na questão 7 (workshop realizado em 2018)*	266
Tabela 6.24. Número de respostas obtidas às opções da questão 8 (workshop realizado em 2018)	267
Tabela 6.25. Número de respostas obtidas quanto à inovação dos aspetos avaliados na questão 9 (workshop realizado em 2018)*	267
Tabela 6.26. Sugestões para melhoramento do Excel automático para construção da Ferramenta SHE indicadas pelos professores participantes no workshop de 2018	268

ÍNDICE DE QUADROS

- Quadro 6.1.** Definições das funções em JavaScript para pré-carregar todas as figuras da página inicial; excerto do código que exemplifica o pré-carregamento da imagem do menu inicial e da imagem da estrela com a ponta verde a apontar para o título *Manual* 226
- Quadro 6.2.** Definições das funções em JavaScript para identificar cada imagem pré-carregada; excerto do código que identifica a imagem inicial e a imagem quando se seleciona o título *Manual* 227
- Quadro 6.3.** Excerto do código para definir as áreas da página sensíveis ao ponteiro do rato para substituir a imagem do menu inicial pelas imagens do menu que contêm a estrela com a ponta verde a apontar o título de cada subpágina; exemplo para a definição da área sensível que determina a substituição da imagem do menu inicial pela imagem do menu que contém a estrela a apontar para o título *Manual* 227
- Quadro 6.4.** Excerto do código VBA da Macro que permite ao utilizador eliminar os dados pré-existent na primeira tabela (S1) da Folha 2 do Excel SHE 235
- Quadro 6.5.** Excerto do código VBA da Macro que permite gerar a tabela que sumariza os códigos de perigo de todas as substâncias inseridas na folha 2 do Excel SHE 239
- Quadro 6.6.** Etapas do programa de trabalhos seguido no workshop realizado em 2017 256
- Quadro 6.7.** Etapas do programa de trabalhos seguido no workshop realizado em 2018 261

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1. Árvore de decisão para atribuição da cor compósita	58
Figura 2.2. Métricas utilizadas para avaliação das sínteses realizadas nesta tese; AE – Economia Atómica, RME – Eficiência de massa da reação, Reagl – Intensidade (em massa) de reagentes (exceto solventes), MI – Intensidade de massa, SI – Intensidade (em massa) de solventes, EI – Intensidade de energia, TI – Intensidade de tempo	71
Figura 3.1. Sistema de um processo de síntese em geral (enfatizando a omnipresença dos solventes no processo)	79
Figura 3.2. Resultados obtidos para a análise do hexano com a Ferramenta SHE	84
Figura 3.3. Modelo proposto para a avaliação da verdures de solventes em sínteses	87
Figura 4.1. Esquema do procedimento geral da síntese de LI derivados do 1-metilimidazólio; R é um catião alquilo, X é um haleto (geralmente Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻), Y é um anião e M é um catião (geralmente Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺)	98
Figura 4.2. Esquema de síntese do [C ₆ MIM]Cl	98
Figura 4.3. Roadmap do trabalho experimental	99
Figura 4.4. Etapas das sínteses do [C ₆ MIM]Cl realizadas segundo cada protocolo, substâncias utilizadas e alterações introduzidas	100
Figura 4.5. Esquema da síntese do [C ₆ MIM]Cl segundo o protocolo A	101
Figura 4.6. Alteração do aspeto do solvente éter dietílico durante a extração líquido-líquido; (A) antes e (B) após agitação da mistura solvente + mistura que contém o produto	102
Figura 4.7. Esquema da síntese do [C ₆ MIM]Cl segundo os protocolos B e C	102
Figura 4.8. Avaliação dos solventes éter dietílico (Et ₂ O) e acetato de etilo (EtOAc) com a Ferramenta EHS: pontuações (A) para a segurança física, (B) para a saúde humana, (C) para o ambiente e (D) globais	107
Figura 4.9. Resultados obtidos para a avaliação do (A) éter dietílico e (B) acetato de etilo com a Ferramenta SHE	108
Figura 4.10. Esquema das relações entre as métricas usadas no caso da síntese apresentada MI parcelada entre as fases de reação (RS) e de workup (WS) e entre Reagl e SI; no caso em estudo, na fase da reação (RS) não foram usados solventes e na fase de workup(WS) usou se água e éter dietílico no protocolo A, só éter dietílico no protocolo B e só acetato de etilo no protocolo C	110
Figura 4.11. MI, MI(RS), MI(WS) e SI obtidas para os protocolos B e C	111
Figura 4.12. Esquema das relações entre as métricas usadas no caso da síntese apresentada (A) EI e (B) TI, parceladas entre as fases de reação (RS) e de workup (WS)	112
Figura 4.13. EI, EI(RS) e EI(WS), obtidas para os protocolos B e C	112
Figura 4.14. TI, TI(RS) e TI(WS) obtidos pelos os protocolos B e C	112
Figura 4.15. Análise da síntese do [C ₆ MIM]Cl dos protocolos usando diferentes solventes; “☺” e “☹” referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente	113
Figura A4.1. Estrutura química do [C ₆ MIM]Cl e numeração dos Hidrogénios	127
Figura A4.2. Espetro ¹ H RMN da amostra obtida pelo protocolo B utilizando o solvente CDCl ₃	127

Figura A4.3. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo C utilizando o solvente CDCl_3	128
Figura A4.4. Espectro ^1H RMN da amostra comercial Sigma-Aldrich (produto n.º 87929) utilizando o solvente CDCl_3	128
Figura A4.5. Comparação dos espectros ^1H RMN das amostras obtidas pelos protocolos B (vermelho), C (verde) e da Sigma-Aldrich (azul) utilizando o solvente CDCl_3	129
Figura A4.6. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo B utilizando o solvente D_2O	130
Figura A4.7. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo C utilizando o solvente D_2O	130
Figura A4.8. Espectro ^1H RMN da amostra comercial Sigma-Aldrich (produto n.º 87929) utilizando o solvente D_2O	131
Figura A4.9. Comparação dos espectros ^1H RMN das amostras obtidas pelos protocolos B (laranja), C (azul) e da Sigma-Aldrich (roxo) utilizando o solvente D_2O	131
Figura 5.1. Esquema geral de uma reação de acoplamento Suzuki-Miyaura	136
Figura 5.2. Reações laterais mais comuns presentes nas reações de acoplamento de Suzuki: a) desboronação hidrolítica e b) homoacoplamento do ácido fenilborónico	136
Figura 5.3. Esquema da reação da síntese do 1,3,5-TFB	137
Figura 5.4. Mecanismo para a reação de acoplamento Suzuki da síntese do 1,3,5 TFB. Adaptado de ¹⁸ .	138
Figura 5.5. Esquema de síntese do 1,3,5-TFB com o protocolo A	140
Figura 5.6. Resumo da avaliação da verdura intrínseca dos solventes usados no protocolo A e alternativos, referidos na Tabela 5.2	143
Figura 5.7. Plano dos protocolos experimentais realizados em cada etapa do trabalho experimental e as alterações introduzidas em cada protocolo; dentro da caixa de cada protocolo, as caixas a cinzento, castanho e beije referem-se aos solventes usados no workup e as caixas de diversas cores referem-se aos solventes usados na reação, sendo as cores discriminadas de acordo com o par de solventes usados; x – excesso de ácido fenilborónico utilizado nas sínteses de cada etapa do trabalho	143
Figura 5.8. Avaliação dos solventes acetona, éter dietílico (Et_2O), DMF, etanol (EtOH) e metanol (MetOH) com a ferramenta EHS: pontuações (A) para a segurança física, (B) para a saúde humana, (C) para o ambiente e (D) globais	150
Figura 5.9. Resultados obtidos para a avaliação da acetona, DCM, DMF, DMSO, etanol, éter dietílico e metanol com a Ferramenta SHE	151
Figura 5.10. Grau de perigosidade dos solventes presentes no protocolo inicial e dos solventes considerados como alternativos, quando avaliados pelos guias de solventes	152
Figura 5.11. Rendimento em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B	154
Figura 5.12. Grau de pureza do produto obtido em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B	154
Figura 5.13. AE e RME em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B	156
Figura 5.14. (A) MI, (B) MI(RS), e (C) MI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico usado nas sínteses realizadas com os protocolos A e B	157

- Figura 5.15.** (A) SI, (B) SI(RS), e (C) SI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico usado nas sínteses realizadas com os protocolos A e B 158
- Figura 5.16.** (A) EI, (B) EI(RS), e (C) EI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B 159
- Figura 5.17.** (A) TI, (B) TI(RS), e (C) TI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B 159
- Figura 5.18.** Rendimento das sínteses realizadas com com o catalisador Pd(OAc)₂, (protocolos B, F e H) e com o catalisador Pd(PPh₃)₄, (protocolos C, G e I) 163
- Figura 5.19.** Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I 163
- Figura 5.20.** AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I 165
- Figura 5.21.** (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I; (C) Intensidade de solventes para a dimetilformamida, SI(DMF), para as sínteses realizadas com os protocolos B e C, para o etanol, SI(etanol), para as sínteses realizadas com os protocolos F e G, e para a acetona, SI(acetona), para as sínteses realizadas com os protocolos H e I 165
- Figura 5.22.** (A) EI, EI(RS) e EI(WS), (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I 167
- Figura 5.23.** Rendimento das sínteses realizadas com os protocolos H e J 170
- Figura 5.24.** Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos H e J 171
- Figura 5.25.** AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos H e J 172
- Figura 5.26.** (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos H e J; (C) Intensidade de solventes para o metanol, SI(metanol), para as sínteses realizadas com o protocolo H e para o etanol, SI(etanol), para as sínteses realizadas com o protocolo J 172
- Figura 5.27.** (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos H e J 173
- Figura 5.28.** Rendimento das sínteses realizadas com os protocolos J e K 175
- Figura 5.29.** Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos J e K 176
- Figura 5.30.** AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos J e K 177
- Figura 5.31.** (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos J e K 177
- Figura 5.32.** (A) EI, EI(RS) e EI(WS), (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos J e K 178
- Figura 5.33.** (A) Preço por grama de produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos J e K, e (B) variação do preço por grama de produto obtido com o protocolo K, relativamente ao protocolo J, em percentagem 180
- Figura 5.34.** Grau de perigosidade dos solventes usados nos protocolos A e K, quando avaliados pelos guias de solventes 181
- Figura 5.35.** Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) rendimento, e (B) pureza do produto 182
- Figura 5.36.** (A) Rendimento, (B) grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos A e K 182

Figura 5.37. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de RME	183
Figura 5.38. RME para as sínteses realizadas com os protocolos A e K	183
Figura 5.39. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) MI, MI(RS) e MI(WS) e (B) SI, SI(RS) e SI(WS)	183
Figura 5.40. (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) as sínteses realizadas com os protocolos A e K	184
Figura 5.41. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS)	184
Figura 5.42. (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos A e K	185
Figura 6.1. Página inicial do Catálogo e respetiva estrutura; cabeçalho – barra com fundo verde no topo, menu – área com fundo branco, rodapé – barra com fundo cinzento	204
Figura 6.2. Organização do conteúdo do Catálogo; a verde, categorias que se referem a avaliações com a EV; a azul, a experiências laboratoriais; a vermelho, a avaliação SHE; a cinza, as restantes categorias	206
Figura 6.3. (A) Aspeto gráfico do menu quando se entra no Catálogo e (B) aspeto do menu após o utilizador colocar o ponteiro do rato no título Manual	207
Figura 6.4. Exemplo da subpágina do Catálogo relativa à Avaliação de sínteses com a EV (visão parcial da página)	208
Figura 6.5. Exemplo da lista de algumas substâncias para as quais se apresenta(m) protocolo(s) de síntese avaliado(s) com a EV (visão parcial da página)	209
Figura 6.6. Página que apresenta diversas informações disponíveis para o caso do 1-bromobutano (visão parcial da página)	210
Figura 6.7. Tabela que apresenta as EV para cada fase do processo de síntese (reação, isolamento e purificação) e para o processo global para o caso do 1-bromobutano (visão parcial da página, referente aos primeiros dois protocolos avaliados de um total de 21)	210
Figura 6.8. Detalhes da avaliação da verduza do protocolo A da síntese do 1-bromobutano com a EV: (A) visão parcial do protocolo experimental, (B) visão parcial dos perigos das substâncias envolvidas e pontuação respetiva, e (C) visão parcial das pontuações, e respetiva explicação, para construir as EV	211
Figura 6.9. Exemplo da lista de algumas sínteses dos ensinos básico e secundário para as quais se apresenta o protocolo de síntese avaliado com a EV (visão parcial da página)	213
Figura 6.10. Subpágina “Avaliação SHE” do Catálogo (visão parcial da página)	215
Figura 6.11. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: resultados apenas para as substâncias (visão parcial da página)	216
Figura 6.12. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: informações disponíveis para a acetona (visão parcial da página)	217
Figura 6.13. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: detalhes da avaliação SHE da acetona (visão parcial da página)	217
Figura 6.14. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: resultados apenas para as sínteses (visão parcial da página)	218
Figura 6.15. Exemplo das informações apresentadas quando se seleciona AL1.1 síntese do ácido acetilsalicílico (protocolo E) (visão parcial da página)	219

Figura 6.16. Detalhes da avaliação SHE da AL1.1 síntese do ácido acetilsalicílico (protocolo E) (visão parcial da página)	220
Figura 6.17. Subpágina Experiências laboratoriais do Catálogo	222
Figura 6.18. Subpágina Experiências laboratoriais do Catálogo; exemplo da lista de sínteses para o ensino superior (visão parcial da página)	222
Figura 6.19. Página que apresenta detalhes sobre as sínteses do acetato de n-butilo realizadas a diferentes escalas	223
Figura 6.20. Página que apresenta detalhes sobre a síntese do acetato de n-butilo em balão de 10 mL	224
Figura 6.21. Layout (A) da primeira página e (B) das subpáginas do Catálogo	225
Figura 6.22. Conteúdos atualmente disponíveis no Catálogo	228
Figura 6.23. Etapas da utilização do Excel SHE para realizar a análise SHE de uma substância (caixa a azul) e para análise SHE de um conjunto de substâncias envolvidas uma AL (caixa a verde)	231
Figura 6.24. Folha 1 do Excel SHE: instruções de utilização	232
Figura 6.25. Folha 2 do Excel SHE: análise SHE de substâncias (visão parcial)	232
Figura 6.26. Menu dropdown disponível na folha 2 do Excel SHE para introdução dos códigos de perigo	233
Figura 6.27. Folha 3 do Excel SHE: análise SHE globais de um conjunto de substâncias envolvidas na síntese do ácido acetilsalicílico	234
Figura 6.28. Folha 4 do Excel SHE: lista de todos os códigos e advertências de perigo e respetivas pontuações atribuídas de acordo com os critérios definidos na Ferramenta SHE (visão parcial)	234
Figura 6.29. Exemplo de uma lista inicial de códigos de perigo e dois tipos de ordenação possíveis para a mesma (ordenação A e ordenação B)	237
Figura 6.30. Sequência de operações realizadas quando o código VBA desenvolvido é executado para gerar a tabela que sumariza todos os códigos de perigo associados ao conjunto de substâncias introduzidas na folha 2 do Excel SHE	238
Figura 6.31. Análise SHE dos solventes: TSHE, advertências de perigo e EPP; ■ - perigos físicos; ■ - perigos para a saúde; ■ - perigos para o ambiente	246
Figura A6.1. Inquérito por questionário administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2017 no âmbito do III Encontro de Ensino e Divulgação das Ciências	271
Figura A6.2. Inquérito por questionário administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2018 no âmbito do VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química	272

LISTA DE ABREVIATURAS

[C ₄ MIM][BPh ₄]	Tetrafenilborato de 1-butil-3-metilimidazólio
[C ₄ MIM][NO ₃]	Nitrato de 1-butil-3-metilimidazólio
[C ₄ MIM][NTf ₂]	Bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazólio
[C ₄ MIM][PF ₆]	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio
[C ₄ MIM]Br	Brometo de 1-butil-3-metilimidazólio
[C ₆ MIM]Br	Brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio
[C ₆ MIM]Cl	Cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio
1,3,5-TFB	1,3,5-Trifenilbenzeno
¹ H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de protão
ACS	American Chemical Society
AE	Economia Atómica Percentual
AL	Atividade Laboratorial
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHEM21	Chemical Manufacturing Methods for the 21st Century Pharmaceutical Industries
CIQUP	Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto
D ₂ O	Água deuterada
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EHB	Environmental Hazard Band
EI	Intensidade de Energia
EI(RS)	Intensidade de Energia parcelar para a reação
EI(WS)	Intensidade de Energia parcelar para o workup
EPP	Espetro de Perigos Potenciais
EV	Estrela Verde
Fator E	Fator ambiental
GCI	Green Chemistry Institute
GCI-PR	Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable
GHS	Globally Harmonized System
GQF	Grupo de Química-Física
GSK	GlaxoSmithKline
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IMI	Innovative Medicines Initiative
IPE	Índice de Preenchimento da Estrela
IPE	Índice de Preenchimento da Estrela
JCEd	Journal of Chemical Education
LCA	Life Cycle Assessment
LI	Líquido Iónico
MI	Intensidade de Massa
MI(RS)	Intensidade de Massa parcelar para a reação
MI(WS)	Intensidade de Massa parcelar para o workup
OEB	Occupational Exposure Band
OLED	Organic Light-Emitting Diode
Pd(OAc) ₂	Acetato de paládio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0)
QV	Química Verde
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
Reagl	Intensidade de Reagentes
RME	Eficiência de Massa da Reação
RS	Fase de Reação
SDS	Safety Data Sheet
SHB	Safety Hazard Band
SHE	Safety, Human Health and Environment
SI	Intensidade de Solventes
TI	Intensidade de Tempo
TI(RS)	Intensidade de Tempo parcelar para a reação
TI(WS)	Intensidade de Tempo parcelar para o workup
TMS	Tetrametilsilano
TSHE	Triângulo SHE
VOC	Volatile Organic Compound
WS	Fase de workup

1. INTRODUÇÃO

1.1. Preâmbulo

A realização desta tese surgiu com a necessidade de promover a investigação em QV com vista à resolução de problemas associados ao uso de solventes problemáticos nos mais variados processos, em particular, nos de síntese química.¹ Na sequência do trabalho que tem vindo a ser desenvolvido pelo grupo (ver nota de rodapé¹) na otimização da verduza de sínteses e separações,²⁻⁶ teve-se como ideia otimizar a verduza de sínteses por alteração dos solventes utilizados, bem como construir um modelo sistémico que avalie o efeito da alteração de solventes na verduza global da síntese. Por outro lado, como a segurança laboratorial é um tema de preocupação no contexto do ensino da química, teve-se também como ideia desenvolver instrumentos que facilitassem a análise da perigosidade de substâncias e de Atividades Laboratoriais (AL).

Na primeira secção deste capítulo apresenta-se uma introdução à QV, aos seus objetivos e algumas problemáticas que emergiram com a sua difusão. Na segunda apresentam-se algumas reflexões que fizeram emergir o tema da tese: (i) reflete-se sobre a importância do estudo dos solventes dada a sua relevância para os processos de síntese e os esforços que têm sido feitos no sentido de avaliar a sua verduza; (ii) reflete-se sobre a importância de introduzir a QV no ensino da química e (iii) reflete-se sobre a importância da segurança laboratorial. Na terceira secção apresenta-se a finalidade do trabalho desenvolvido, na quarta secção apresentam-se os objetivos (global e específicos) da tese e, por fim, na quinta secção apresenta-se uma breve descrição da estrutura da tese.

1.2. Introdução

A QV procura desenvolver uma prática inovadora da Química, nomeadamente da Química Industrial, que tem como objetivo proteger *à priori* e de forma intencional o ambiente e a saúde da biosfera, incluindo os humanos, através do design de produtos e processos ambientalmente inócuos.⁷ A produção de produtos químicos em larga escala, a par das demais atividades industriais, da produção de energia elétrica e dos transportes, contribui para a dispersão intensa de poluentes e para a produção de grandes quantidades de resíduos, tendo impactos muito negativos no ambiente e na saúde humana de que se tomou consciência desde os anos sessenta do século XX. O reconhecimento desta situação, aliada ao facto da atividade da Indústria Química ser indispensável para a civilização industrial, evidenciou a necessidade de tomar medidas

¹ O grupo de investigação insere-se no Laboratório Associado para a Química Verde – REQUIMTE.

para tornar compatível a prática da química com a proteção do ambiente. Assim, nos anos noventa do século XX emergiu a QV que lança diversos desafios à Química tradicional e à Química Industrial e promove a investigação de vias sintéticas alternativas tendo em vista a prevenção da poluição, sínteses químicas ambientalmente mais benignas e de substâncias mais inócuas.⁷⁻⁸

Para pressionar a prática da QV foram formulados Doze princípios (Tabela 1.1) que concretizam os objetivos gerais desta nova postura para a prática da Química.⁷⁻⁸ Estes princípios são prescrições para harmonizar a relação da prática da Química e da Química Industrial com o ambiente e para que se consiga alcançar uma tecnosfera “mais verde”.

Tabela 1.1. Os Doze Princípios da Química Verde⁷ (tradução apresentada em ⁸)

1. Prevenção
É melhor prevenir a formação de resíduos do que ter de tratá-los, depois de se terem criado, para eliminar as suas propriedades tóxicas.
2. Economia atómica
Os métodos sintéticos devem ser planificados de modo a maximizar a incorporação no produto final de todas as substâncias usadas ao longo do processo.
3. Sínteses menos perigosas
Sempre que possível, os métodos sintéticos devem ser planificados de modo a usar e produzir substâncias não tóxicas (ou pouco tóxicas) para a saúde humana e a ecossfera.
4. Planificação a nível molecular de produtos mais seguros
Os produtos químicos devem ser planificados a nível molecular, de modo a cumprir as funções desejadas e a minimizar a sua toxicidade.
5. Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras
O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes para promover separações, etc) deve ser evitado sempre que possível; quando usados, esses agentes devem ser inócuos.
6. Planificação para conseguir eficiência energética
Deve-se reconhecer os impactos económicos e ambientais dos requisitos energéticos dos processos químicos e minimizá-los; quando possível, os métodos sintéticos devem ser realizados à temperatura e pressão ambientais ou próximas destas.
7. Uso de matérias primas renováveis
Sempre que for técnica e economicamente praticável, devem-se usar matérias-primas e recursos renováveis de preferência a não renováveis.
8. Redução das derivatizações
Devem-se minimizar ou, se possível, evitar derivatizações (uso de grupos bloqueadores, de passos de proteção/desproteção e de modificações temporárias na molécula para permitir processos físicos/químicos) porque tais etapas requerem reagentes adicionais e podem produzir resíduos.
9. Catalisadores
Devem-se preferir reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) a reagentes estequiométricos.
10. Planificação para a degradação
Os produtos químicos devem ser planificados a nível molecular, de modo a que no fim do seu uso não persistam no ambiente e se decomponham em produtos de degradação inócuos.
11. Análise para a prevenção da poluição em tempo real
Deve-se procurar usar métodos analíticos que permitam monitorização direta dos processos de fabrico, em tempo real, e controlo precoce da formação de substâncias perigosas.
12. Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes
As substâncias usadas e as formas da sua utilização nos processos químicos de fabrico devem minimizar o potencial de ocorrência de acidentes químicos, tais como fugas, explosões e incêndios.

Como resposta aos objetivos prescritos pela QV, explícitos nos Doze princípios, surge o conceito de *verdura química* relacionado com o seu cumprimento. Assim, a QV incentiva a investigação para o desenvolvimento de processos mais verdes, isto é, que cumpram os Doze princípios. Por ser utópico alcançar a verdura absoluta (cumprimento

de todos os Doze princípios da QV), usa-se o conceito de *verdura* em termos relativos, permitindo tirar conclusões como por exemplo, um processo A ser mais ou menos verde do que um processo B, em vez de se tentar classificar o processo A como verde ou não.

Uma das áreas da QV mais ativa desde o seu surgimento, e onde se têm conseguido mais progressos, foi a investigação em torno de solventes com menos perigos e de sistemas sem solventes.¹ Uma primeira análise aos doze princípios da QV permite notar que o Quinto princípio da QV alerta diretamente para a problemática da segurança dos solventes. Contudo, há vários princípios onde o papel dos solventes pode ser determinante para o seu cumprimento. No Primeiro princípio (Tabela 1.1) os solventes podem ser relevantes porque são utilizados em larga escala nos mais variados processos. No Terceiro princípio que se refere a sínteses globalmente menos perigosas, o uso de solventes perigosos pode contribuir para o não cumprimento do princípio. O Sexto princípio refere-se ao uso da energia nos processos químicos e neste contexto os solventes têm que ser considerados já que, por um lado, são facilitadores da transferência de energia no processo, mas, por outro lado, podem requerer elevada energia para serem isolados do produto. O Sétimo princípio que recomenda a utilização de matérias primas renováveis, o que incentiva a procura de solventes renováveis com propriedades químicas e físicas desejáveis. O Décimo Segundo princípio que se refere à prevenção de acidentes químicos, sugere a redução da perigosidade de todas as outras substâncias envolvidas e, conseqüentemente, a perigosidade dos solventes utilizados.^{1,9-10}

Em suma, metade dos Doze princípios da QV estão direta ou indiretamente relacionados com os solventes utilizados em processos, nomeadamente os de síntese, evidenciando que o tema é muito importante quando se pretende conceber processos de síntese com maior *verdura* química.

1.3. Reflexões sobre o trabalho

Nesta secção apresentam-se algumas reflexões que fizeram emergir o tema desta tese.

1.3.1. A importância do estudo dos solventes

Os solventes desempenham um papel muito importante nos processos de síntese (e outros, como separações).¹ Nas indústrias farmacêuticas e de química fina, os solventes constituem cerca de 80% a 90% da massa utilizada nos processos.¹ Utilizam-se em grandes quantidades como meio de reações, devido à capacidade de controlar a temperatura (em sistemas endo e exotérmicos) e de facilitar o transporte de massa de espécies químicas, e para realização de separações e purificações do produto final.^{1,9,11-}

¹² Por outro lado, os solventes são também constituintes importantes de agentes de limpeza, adesivos e revestimentos (tintas e vernizes).¹

A substituição de solventes por outros que desempenhem as mesmas funções nos processos é complexa, principalmente pela falta de solventes menos problemáticos com propriedades físicas e químicas adequadas para desempenharem as mesmas funções nos processos e com a mesma eficiência que os solventes problemáticos de substituição necessária. Um bom exemplo é o caso do benzeno, um excelente solvente de baixa reatividade, mas que é genotóxico e carcinogénico. Em meados do século XX, o benzeno foi substituído pelo tolueno, após reconhecimento formal da sua carcinogenicidade,¹³⁻¹⁴ mas o tolueno é ainda muito problemático. As mudanças deste tipo são claramente insuficientes.

Os princípios da QV desencadearam a investigação em várias linhas, sendo a substituição de solventes perigosos usadas na prática tradicional da química por outros com menores perigos, uma das mais praticadas, embora limitada por nem sempre ser exequível.¹⁵ Os solventes constituem um tema de grande importância na investigação em QV, dado que desempenham um papel imprescindível em muitos processos da indústria química, têm um forte impacto ambiental e apresentam variados perigos de acidente químico e para a saúde humana.¹⁶

A indústria farmacêutica tem dado atenção prioritária à utilização preferencial de solventes mais verdes para obter sínteses mais sustentáveis, o que se justifica pelos grandes volumes de solventes que os processos de síntese de moléculas elaboradas requerem. Várias empresas desenvolveram esforços em esverdear o uso dos solventes presentes nos seus processos, desenvolvendo *guias de seleção de solventes* para ajudarem os seus químicos a privilegiarem o uso dos solventes mais verdes em detrimento dos mais problemáticos: AstraZeneca, GlaxoSmithKline (GSK), Pfizer, Sanofi, entre outras.^{15,17-24} Estes esforços individuais foram abordados coletivamente em 2005,²⁵ impulsionado pelo Instituto de QV (GCI, *Green Chemistry Institute*) da Sociedade Americana de Química (ACS, *American Chemical Society*) que promoveu uma discussão continuada entre várias empresas farmacêuticas para desenvolverem uma colaboração global, com o objetivo de catalisar a introdução da QV nesta indústria²⁵ e que levou ao estabelecimento do Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (GCI-PR).²⁶

O esforço de substituição de solventes tem também estado presente nos laboratórios de ensino de QV, tendo surgido na literatura várias propostas de experiências de síntese alternativas às usadas no ensino superior, nomeadamente sínteses sem solventes,²⁷⁻²⁹ ou em meio aquoso.^{27,30} Por exemplo, Dicks et al.²⁹⁻³⁰ apresentaram várias sínteses sem solventes,²⁹ discutindo vantagens desta abordagem;

noutro trabalho,³⁰ destacam as vantagens da água como solvente relativamente aos solventes orgânicos. Outras propostas têm reportado experiências onde solventes tóxicos e perigosos são substituídos por outros mais benignos, de modo a conseguir-se processos de síntese mais verdes.³¹⁻³⁴ No entanto, a avaliação sistemática do uso corrente de solventes nos laboratórios de ensino, com vista a aumentar a segurança, não parece ter merecido ainda atenção.

1.3.2. A importância de introduzir a Química Verde no ensino

A implementação da QV no ensino da química requiere a avaliação da verduza de AL e da perigosidade das diversas substâncias envolvidas.

Para a avaliação da verduza das AL (sínteses e outras atividades que não envolvam sínteses) foi criada a EV em 2009,³⁵ com base no cumprimento dos princípios da QV que se aplicam ao caso em avaliação. Esta EV foi utilizada para avaliar a verduza de AL propostas nos programas de química do Ensino Secundário (válidos até 2015)³⁵⁻³⁶ e de sínteses usadas no Ensino Superior.³⁷⁻³⁸ A EV foi atualizada em 2014³⁹ no que se refere ao aspeto gráfico e para se adequar ao Sistema Global Harmonizado (*Globally Harmonized System*, GHS) e tem sido utilizada para avaliar a verduza de sínteses para os Ensinos Secundário⁴⁰ e Superior⁴¹⁻⁴³ e de outras experiências para os Ensinos Básico e Secundário.⁴⁴

Para a avaliação da perigosidade das substâncias, em particular das que são usadas como solventes, a literatura apresenta instrumentos (descritos detalhadamente no Capítulo 2), tais como (i) a Ferramenta EHS, criada para avaliar os solventes individualmente quanto aos seus vários perigos,⁴⁵ usando um método de avaliação previamente estabelecido⁴⁶ e o ciclo de vida dos solventes;⁴⁷ e (ii) guias de solventes, desenvolvidos na indústria farmacêutica, para facilitar a escolha de solventes mais verdes.^{15,17-24,26,48} A partir destes, surgiu a ideia de criar uma ferramenta simples, baseada no GHS, para ser usada no ensino da química, para analisar a perigosidade intrínseca de substâncias químicas e também de AL (sínteses e outras experiências sem síntese) que envolvem um conjunto de substâncias químicas.

A transição para uma química mais verde passa pela introdução de conceitos de QV no ensino da química, sendo o Ensino Secundário um nível de ensino crucial para a introdução da QV, dado que atinge muitos alunos, mesmo aqueles que não vão ser profissionais de Química, contribuindo para a formação dos cidadãos em geral. Os atuais programas e manuais escolares já contemplam a introdução da QV e da perigosidade de substâncias. No entanto, o tema foi introduzido de forma insuficientemente detalhada e por vezes errónea,⁵ no programa, pelo que é oportuna a

divulgação de trabalhos realizados nesta área e de recursos que apoiem a introdução da QV no ensino da química.

A introdução da QV no ensino da química irá constituir também um desafio para os professores que terão de inteirar-se sobre novos conceitos químicos “verdes”, com o intuito de levar os seus estudantes a desenvolver novas competências (competências “verdes”) que lhes permitirão, mantendo a natureza do conhecimento químico, uma visão mais positiva da Química e do seu impacto no ambiente e na saúde humana. Por outro lado, a importância da síntese química na indústria química e a sua extrema relevância pedagógica podem ser usadas para proporcionar uma porta para a entrada da QV, inserindo conceitos de química verde em atividades de síntese, em simultâneo com a prática de diversas técnicas laboratoriais, e a abordagem de vários conceitos químicos que são fundamentais.³⁷

1.3.3. A importância da segurança laboratorial

Os Doze princípios da QV acima referidos sugerem que a promoção da segurança laboratorial é imperativa para uma prática da química segundo os objetivos da QV.⁴⁹ A promoção da segurança laboratorial consegue-se através da redução do risco de acidente químico que depende da exposição às substâncias e da perigosidade das mesmas. A QV incentiva ao aumento da segurança por via da redução da perigosidade das substâncias envolvidas nas mais diversas atividades, segundo o paradigma ecológico, onde existe uma redução intencional da perigosidade das substâncias. Por outro lado, os numerosos acidentes ocorridos em laboratórios e em demonstrações, resultantes dos seus variados perigos, por exemplo com metanol,⁵⁰ e a recente mudança de atitude perante a perigosidade química (no sentido de promover mais incisivamente o ensino da segurança química, com vista a incutir nos estudantes uma cultura de segurança⁵¹⁻⁵²) têm despoletado uma preocupação crescente com o aumento da segurança na prática laboratorial. Neste contexto, o aumento da segurança na prática laboratorial no ensino da química tem sido obtida por diversas vias, por exemplo, uso de substâncias menos perigosas nas experiências e incorporação de aspetos de segurança nos currículos de cursos de química.⁵³ A mudança de atitude tem-se também refletido na criação de novos requisitos para as publicações científicas, onde os perigos das substâncias envolvidas nas experiências realizadas têm de ser obrigatoriamente explicitados nos artigos.⁵²

Assim, é oportuna a criação de ferramentas que possam auxiliar a análise da perigosidade de substâncias químicas utilizadas nos laboratórios, incentivando a promoção da segurança por análise intencional da perigosidade das substâncias a utilizar.

1.4. Finalidades da tese

As considerações apresentadas serviram como ponto de partida para a realização deste trabalho. Foi decidido estudar processos de síntese química para proceder à sua otimização, no que respeita ao uso de solventes, e encontrar um modelo sistémico que pudesse servir de base à otimização de outras, com recurso a métricas de massa, de energia e tempo e de verdura, bem como usar ferramentas disponíveis para avaliar a verdura de solventes. Como a introdução da QV já está proposta nos programas atuais (desde 2015), considerou-se útil desenvolver recursos para o efeito, realizando a sua divulgação junto da comunidade educativa (autores de programas e/ou manuais escolares, professores e estudantes) e promover uma pedagogia de segurança laboratorial recomendada também segundo a postura da QV.

1.5. Objetivos da tese

Dos aspetos apresentados anteriormente resultaram dois objetivos gerais deste trabalho de doutoramento: *otimizar processos de síntese laboratorial no que respeita à utilização de solventes e desenvolver recursos para apoiar a introdução da QV e da segurança laboratorial no ensino da Química.*

Os objetivos mais específicos deste trabalho são os seguintes:

(1) desenvolver um modelo, de carácter holístico, para servir de base à otimização da verdura de sínteses, quanto ao uso de solventes, e aplicá-lo na otimização de sínteses de diferente complexidade;

(2) desenvolver, aplicar e avaliar instrumentos de análise da perigosidade de substâncias químicas e de AL, dirigidas ao ensino da química; e

(3) desenvolver um *website* para a divulgação do trabalho desenvolvido pelo grupo de investigação, no âmbito do ensino da QV.

1.6. Estrutura da tese

Esta tese está organizada em sete capítulos, incluindo esta introdução (Capítulo 1).

No Capítulo 2 apresenta-se uma revisão da bibliografia sobre a importância dos solventes nos processos de síntese, os problemas envolvidos com os solventes tradicionais e a necessidade de solventes alternativos. São abordados os esforços iniciados nas indústrias químicas, para a promover a utilização de solventes menos problemáticos, e alternativas de solventes mais verdes que têm surgido na literatura para o ensino da química laboratorial. Apresentam-se também instrumentos de seleção/avaliação de solventes e as métricas de massa, de verdura, de energia e de tempo utilizadas ao longo da tese.

No Capítulo 3, descreve-se a “Ferramenta SHE”, desenvolvida para analisar a perigosidade de substâncias químicas ou de conjuntos de substâncias presentes numa AL, e o modelo desenvolvido para avaliação global de solventes em sínteses. A ferramenta e o modelo referidos são utilizados transversalmente no trabalho realizado nesta tese.

Nos Capítulos 4 e 5, respetivamente, descreve-se o trabalho experimental de otimização do uso de solventes, por aplicação do “modelo de avaliação global de solventes em sínteses” e da Ferramenta SHE, desenvolvidos e descritos no Capítulo 3, nas sínteses: (i) síntese do líquido iónico (LI) [C₆MIM]Cl que envolve o uso de solventes só na fase de workup da síntese (Capítulo 4); e (ii) síntese do 1,3,5-TFB que envolve o uso de solventes nas fases de reação e de workup da síntese (Capítulo 5).

No Capítulo 6 estão reunidos os recursos desenvolvidos adequados ao Ensino da Química, onde se descreve: (i) o desenvolvimento do “Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da QV”; e (ii) o desenvolvimento do “Excel SHE”, documento de construção automática da Ferramenta SHE (descrita no Capítulo 3). Apresenta-se ainda a análise da perigosidade de solventes propostos no programa e manuais do Ensino Secundário, com a “Ferramenta SHE” e a opinião sobre a Ferramenta SHE e Excel SHE de professores dos Ensinos Básico e Secundário que participaram em dois workshops⁵⁴⁻⁵⁵ de formação de professores.

Por fim, no capítulo 7 apresentam-se as conclusões gerais do trabalho desenvolvido.

1.7. Referências bibliográficas

1. Kerton, F. M., *Alternative Solvents for Green Chemistry*. The Royal Society of Chemistry: 2009.
2. Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Greenness of chemical reactions – limitations of mass metrics. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 6 (1), 1-18.
3. Pires, T. C. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Extração do R-(+)-limoneno a partir das cascas de laranja: avaliação e otimização da verduza dos processos de extração tradicionais. *Quim. Nova* **2018**, 41 (3), 335-365.
4. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Reaction Scale and Green Chemistry: Microscale or Macroscale, Which is Greener? *J. Chem. Educ.* **2017**, 94 (9), 1255-1264.
5. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., O tratamento da Economia Atómica no programa e manuais do ensino secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2019**, 152, 67-78.
6. Costa, D. A. Métricas de Avaliação da Química Verde – Aplicação no Ensino Secundário. Tese de Doutoramento, Universidade do Porto, 2011.
7. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: 1998.
8. Machado, A. A. S. C., Química e Desenvolvimento sustentável - QV, QUIVES, QUISUS, Química. *Química, Bol. S. P. Q.* **2004**, 95, 59-67.
9. Clark, J. H.; Tavener, S. J., Alternative Solvents: Shades of Green. *Org. Process Res. Dev* **2007**, 11 (1), 149-155.
10. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M., Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Acc. Chem. Res* **2002**, 35 (9), 686-694.
11. Poliakoff, M.; Licence, P., Sustainable technology: Green chemistry. *Nature* **2007**, 450 (7171), 810-812.
12. Jessop, P. G., In Pursuit of the Perfect Green Solvent. *Canadian Chemical News* **2007**, 59 (2), 16.
13. International Labour Organization (1971) Benzene convention: convention concerning protection against hazards of poisoning arising from benzene. http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:C136 (acedido em julho de 2019).
14. World Health Organization (2015) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (acedido em julho de 2019).
15. Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A., A survey of solvent selection guides. *Green Chem.* **2014**, 16 (10), 4546-4551.

16. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, *9* (9), 927-934.
17. Curzons, A. D.; Constable, D. C.; Cunningham, V. L., Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technol. Environ. Policy* **1999**, *1* (2), 82-90.
18. Henderson, R. K.; Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.
19. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879-3890.
20. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.
21. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K., Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org. Process Res. Dev* **2016**, *20* (4), 760-773.
22. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
23. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.
24. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
25. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y., Key green chemistry research areas-a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* **2007**, *9* (5), 411-420.
26. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable. <http://www.acs.org/gcipharmaroundtable> (acedido em julho de 2019).

27. McKenzie, L. C.; Huffman, L. M.; Hutchison, J. E.; Rogers, C. E.; Goodwin, T. E.; Spessard, G. O., Greener Solutions for the Organic Chemistry Teaching Lab: Exploring the Advantages of Alternative Reaction Media. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86* (4), 488-493.
28. Aktoudianakis, E.; Chan, E.; Edward, A. R.; Jarosz, I.; Lee, V.; Mui, L.; Thatipamala, S. S.; Dicks, A. P., Comparing the Traditional with the Modern: A Greener, Solvent-Free Dihydropyrimidone Synthesis. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86* (6), 730-732.
29. Dicks, A. P., Solvent-free reactivity in the undergraduate organic laboratory. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (2), 87-100.
30. Dicks, A. P., A review of aqueous organic reactions for the undergraduate teaching laboratory. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (1), 9-21.
31. Hampp, A., The Extraction of Caffeine from Tea: A Modification of the Procedure of Murray and Hansen. *J. Chem. Educ.* **1996**, *73* (12), 1172.
32. Hie, L.; Chang, J. J.; Garg, N. K., Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in a Green Alcohol Solvent for an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92* (3), 571-574.
33. Petrovic, S. C.; Bodner, G. M., An alternative to halogenated solvents for halogen/halide extractions. *J. Chem. Educ.* **1991**, *68* (6), 509.
34. Williams, J. P.; West, K. J.; Erickson, K. L., Separation of aspirin from acetaminophen and caffeine in an over-the-counter analgesic tablet. A solid-phase extraction method. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69* (8), 669-670.
35. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Análise da Verdura das Atividades Laboratoriais do 10º Ano do Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2009**, *115*, 41-49.
36. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Análise da Verdura das Atividades Laboratoriais do 11º Ano do Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2011**, *123*, 63-74.
37. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Avaliação da “Microverdura” de sínteses com a Estrela Verde. *Quim. Nova* **2014**, *37*, 1085-1093.
38. Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C., “Green Star”: a Holistic Green Chemistry Metric for Evaluation of Teaching Laboratory Experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3* (2), 149-159.
39. Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C., Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (11), 1901-1908.
40. Avaliação de sínteses para os ensinos básico e secundário com a Estrela Verde <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/ensinos/s1> (acedido em julho de 2019).

41. Avaliação de sínteses para o ensino superior com a Estrela Verde <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/sinteses/todas> (acedido em julho de 2019).
42. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J. Chem. Educ* **2015**, 92 (6), 1024-1034.
43. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Avaliação da Verdura de Atividades Laboratoriais de Síntese Química no Ensino Superior em Portugal. *Química, Bol. S. P. Q.* **2015**, 138, 35-46.
44. Avaliação de outras experiências para o ensino básico com a Estrela Verde <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/ensinos/s3> (acedido em julho de 2019).
45. Sugiyama, H.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. EHS Assessment Tool. <http://www.setg.ethz.ch/research/downloads/software---tools/ehs-tool.html> (acedido em julho de 2019).
46. Koller, G.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., Assessing Safety, Health, and Environmental Impact Early during Process Development. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39 (4), 960-972.
47. Capello, C.; Hellweg, S.; Hungerbühler, K. The Ecosolvent Tool. <http://www.setg.ethz.ch/research/downloads/software---tools/ecosolvent.html> (acedido em julho de 2019).
48. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide (Versão 2.0). <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/acs-gci-pr-solvent-selection-guide.pdf> (acedido em julho de 2019).
49. Machado, A. A. S. C., Os princípios da Química Verde e a segurança laboratorial. *Química, Bol. S. P. Q.* **2018**, 148, 47-57.
50. U.S. Chemical Safety Board, Flammable Chemicals in Educational Demonstrations. <http://www.csb.gov/csb-releases-key-lessons-for-preventing-incidents-from-flammable-chemicals-in-educational-demonstrations-in-wake-of-several-serious-methanol-accidents-that-injured-children-and-adults/> (acedido em julho de 2019).
51. Bertozzi, C. R., Ingredients for a Positive Safety Culture. *ACS Central Science* **2016**, 2 (11), 764-766.
52. Elston, H. J., Pride, but not hubris. *J. Chem. Health Safety* **2017**, 24 (2), 1.
53. Bradley, S., Integrating safety into the undergraduate chemistry curriculum. *J. Chem. Health Saf.* **2011**, 18 (4), 4-10.
54. Ribeiro, M. G.; Pinto, J. R. Workshop: Contribuição para a eliminação da perigosidade no laboratório de Química do Ensino Secundário – a Ferramenta SHE, III Encontro em Ensino e Divulgação das Ciências, Porto, Porto, 2017; livro de resumos pp. 114.

55. Ribeiro, M. G. Workshop: Química verde e sustentabilidade, VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química, Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, 2018; livro de resumos pp. 30.

2. VERDURA DE SOLVENTES E SUA AVALIAÇÃO

2.1. Preâmbulo

Anastas e Warner incluíram explicitamente a preocupação acerca da segurança dos solventes utilizados no Quinto princípio da Química Verde (QV) (solventes e substâncias auxiliares mais seguras).¹ Contudo, como referido anteriormente no Capítulo 1, metade dos Doze princípios da QV estão direta ou indiretamente relacionados com a escolha de solventes no planeamento de sínteses, em que se deseja um aumento de verdura. À priori, as sínteses sem solventes seriam uma alternativa mais verde, mas tal não é possível em muitas situações (*e.g.* quando a transferência de massa ou controlo de temperatura são insuficientes devido, por exemplo, à elevada viscosidade do meio reacional).² Assim, os solventes são um tema muito atual, sujeito a intensa investigação, dada a necessidade de encontrar alternativas mais verdes, principalmente em processos de síntese muito complexos como os da indústria farmacêutica, onde têm um papel importante nas várias fases (reação, isolamento e purificação).³

Os solventes tradicionais são frequentemente compostos orgânicos voláteis, o que constitui um motivo de elevada preocupação, devido ao impacto que estes têm na camada de ozono e ao desencadeamento de processos de oxidação no ar atmosférico.² Além dos perigos para o ambiente, os solventes orgânicos mais comuns apresentam efeitos adversos para a saúde humana, tais como irritação dos olhos, dores de cabeça e reações alérgicas na pele, e, alguns deles, carcinogénicos (ou suspeitos de terem tais efeitos).² A utilização de solventes tóxicos, inflamáveis ou ambientalmente malignos, pode ser geralmente evitada, já que estas características não são relevantes para o comportamento do sistema reacional e para o produto obtido. Contudo, estas características estão na maioria das vezes relacionadas com propriedades intrínsecas do solvente que condicionam a sua eficácia para o processo em causa. Por exemplo, a volatilidade dos solventes permite a recuperação e purificação do solvente por destilação, mas também promove emissões atmosféricas indesejadas e potencia o risco de exposição dos trabalhadores, especialmente por via respiratória. Os solventes com grupos amida apresentam elevada polaridade e são muito úteis para dissolver uma vasta gama de substratos e de aumentar a velocidade das reações químicas, contudo, estas propriedades estão associadas a toxicidade reprodutiva.⁴ Os hidrocarbonetos, solventes no outro extremo da polaridade, são eficazes na dissolução de óleos em extracções para realizar separações, mas são altamente combustíveis e a sua baixa solubilidade em água está ligada à bioacumulação e toxicidade aquática.⁵

Este capítulo tem como objetivo apresentar os problemas associados à utilização de solventes tradicionais e evidenciar a necessidade de promover uma transição para solventes alternativos, bem como discutir o conceito de solvente verde e a importância da avaliação da sua verduza e referir ainda alguns solventes propostos como mais verdes por alguns autores. Por último, são descritas algumas ferramentas para seleção e avaliação da verduza de solventes, existentes na literatura, usadas para analisar a verduza dos solventes envolvidos nas sínteses realizadas nos capítulos de índole experimental desta tese (Capítulos 4 e 5) e métricas de verduza para avaliar o impacto da utilização de solventes nessas sínteses.

2.2. A utilização de solventes tradicionais

Os solventes orgânicos são geralmente agrupados de acordo com a sua estrutura molecular e/ou propriedades similares, o que resulta em diversos tipos de solventes que são referidos frequentemente na bibliografia. Quanto à sua estrutura molecular, os solventes podem ser divididos em hidrocarbonetos (alifáticos ou aromáticos), solventes oxigenados (álcoois, cetonas, aldeídos, ésteres e éteres) e solventes halogenados (*e.g.* clorados, bromados). Os solventes também são frequentemente agrupados de acordo com a sua polaridade, tendo-se os solventes apolares (*e.g.* hexano, benzeno), dipolares apróticos (com baixa tendência para ceder iões H^+ , *e.g.* tetraidrofurano, diclorometano (DCM)) e dipolares próticos (doadores de iões H^+ , *e.g.* metanol, *n*-butanol).

Os solventes dipolares apróticos são uma classe de solventes indispensáveis na indústria farmacêutica, amplamente usados em reações químicas, nomeadamente em reações de substituição nucleófila, por aumentarem a sua velocidade até 10^5 vezes.⁴ Os solventes dipolares apróticos tradicionais (como por exemplo, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO)) apresentam geralmente elevado ponto de ebulição, não são facilmente removidos por destilação e são miscíveis em água, o que permite a sua separação por lavagem com água. Contudo, esta última característica origina problemas de contaminação da água, levando a problemas ambientais.⁶

Com o objetivo de mostrar a tendência na utilização de solventes tradicionais, apresenta-se em seguida um resumo do artigo de Ashcroft *et. al.*⁴ que, em 2015, apresentou o resultado da análise de 388 publicações da revista *Organic Process Research & Development*, sobre a evolução do uso de solventes entre 1997 e 2012. Segundo Ashcroft *et. al.*, dos solventes encontrados nos artigos publicados nos primeiros 16 anos de existência da revista, dezassete foram considerados solventes problemáticos, dada a sua elevada perigosidade pelo menos num dos três tipos de perigos (físicos, para a saúde humana e/ou para o ambiente). Dos solventes

problemáticos identificados, os oito mais utilizados foram o DCM, *n*-hexano, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, dos quais dois (DCM e éter dietílico) tiveram utilização comum e um (dioxano) teve um aumento da sua utilização no período considerado.⁴ É de notar que o DCM foi encontrado em mais de 150 publicações, apesar de ser suspeito de provocar cancro. Foi possível verificar também a utilização de doze solventes dipolares apróticos, sendo o acetonitrilo, a DMF, o DMSO e a *N*-metil-2-pirrolidona os mais utilizados neste período.⁴ Estes cinco solventes, apesar de problemáticos, tiveram uma utilização regular neste período, tendo um deles (*N*-metil-2-pirrolidona) tido crescente utilização.⁴ Em suma, este artigo evidencia a necessidade de substituir solventes tradicionalmente utilizados, tais como os referidos, por outros menos problemáticos e utilizar ferramentas que auxiliem neste processo de seleção (tais como os guias de seleção de solventes apresentados adiante na secção 2.7.1).

Outra preocupação associada aos solventes tradicionais, além da sua perigosidade, é o impacto ambiental que resulta da sua utilização. Uma forma de atenuar o impacto ambiental da utilização de solventes é a reciclagem do solvente, dado que se reduz a quantidade de resíduos produzidos no processo se houver uma recuperação parcial dele, embora esta nem sempre seja uma opção considerada. Em laboratórios académicos, a escala dos processos de síntese é muito pequena comparativamente à da indústria, de modo que a recuperação do solvente não é geralmente ponderada. Por outro lado, na indústria, quando muitos solventes são misturados num único processo, ao longo das várias operações de isolamento e purificação, são vários os problemas a enfrentar: a ponderação entre os custos (elevados) de reciclagem de solventes para a sua reutilização e os custos (também elevados) de deposição no ambiente, a obtenção de misturas complexas de solventes cuja separação dos seus componentes é tecnicamente difícil e dispendiosa, etc.⁷ É de referir que a reciclagem, embora atenua o impacto ambiental, não elimina o problema da segurança, portanto, a necessidade de solventes alternativos impõe-se.

Os vários problemas relacionados com os solventes tradicionais propulsionaram a criação de legislação que impôs um controlo mais rigoroso no uso de solventes nos mais variados processos. Como consequência, certos solventes foram banidos ou a sua utilização ficou fortemente condicionada, o que estimulou a investigação sobre solventes alternativos e que fez emergir os problemas inerentes à substituição de solventes, assunto apresentado na secção seguinte.

2.3. O desafio da procura por solventes alternativos

A procura de solventes não problemáticos tem sido um dos maiores problemas que a química enfrenta, já que os tradicionais compostos orgânicos voláteis ainda dominam os processos,³ mesmo depois de vários esforços traduzidos em anos de intensa investigação e pressão legislativa. No passado, as tentativas de eliminar solventes indesejáveis envolveram a procura de compostos com fórmulas estruturais semelhantes, e que ainda não eram abrangidos pelas medidas legislativas e regulamentares, sendo assim substituintes possíveis para os solventes já identificados como problemáticos e indesejáveis.⁵ Contudo, tal contorno às regulamentações existentes não resolveu o problema, pelo que a necessidade de encontrar solventes alternativos para os processos e reações se mantém.

A pesquisa de solventes alternativos não é trivial dado o número de propriedades físicas e químicas que um solvente alternativo deve cumprir para poder ser utilizado num determinado processo, ou seja, um solvente não poderá constituir uma alternativa quimicamente viável a um solvente tradicional se não tiver as propriedades físicas e químicas necessárias, como por exemplo elevada basicidade ou baixa polaridade. Caso não se consiga uma alternativa, é inevitável a utilização do solvente em uso, apesar de ambientalmente problemático.

As dificuldades inerentes à alteração de solventes tradicionalmente utilizados na prática da síntese química devem-se a vários aspetos relacionados com os diversos papéis que estes desempenham nas diversas fases do processo. Um primeiro problema prende-se frequentemente com a necessidade de realizar reações químicas em meio homogéneo.⁸ A baixa solubilidade dos compostos intermediários de reações, sendo frequente, requer o uso de soluções relativamente diluídas, o que implica o uso de solventes em que estes compostos tenham elevada solubilidade e que, em simultâneo, sejam fáceis de separar do produto final. Por outro lado, o uso de concentrações baixas para garantir a homogeneidade do meio reacional, implica o uso de grandes quantidades de solventes. Outro problema prende-se com a necessidade frequente de recurso a vias de síntese que podem envolver vários passos sucessivos (em cada passo ocorre uma reação química), sendo frequente os sucessivos passos químicos requererem solventes diferentes.⁸ Quando tal se verifica, é necessário introduzir procedimentos intermédios de mudança de solvente entre os vários passos, de forma a assegurar o meio reacional correto para ocorrer cada reação química, o que, invariavelmente, contribui para a maior complexidade do processo, envolvendo habitualmente isolamentos e purificações dos intermediários entre os passos, quase sempre requeridos e que podem envolver também outros solventes. Um outro problema é a necessidade de isolar substâncias, sempre que possível sob a forma de substâncias

crystalinas, para a remoção de impurezas e para impedir que estas transitem para o produto seguinte, podendo reagir e dar origem a outras impurezas, o que dificultaria a purificação do produto.⁸ Um terceiro aspeto diz respeito ao próprio processo, por exemplo, a realização da mistura dos vários componentes do sistema reacional ou o uso de um solvente que assegure uma adequada transferência de massa e/ou de calor, especialmente importante em reações exotérmicas.⁸ O uso de solventes alternativos pode implicar o uso de reatores alternativos, misturadores adicionais, etc.. A seleção de solventes alternativos adequados pode resolver este problema *à priori*, se os químicos de síntese e engenheiros químicos pensarem nos solventes a utilizar, em fases iniciais da conceção da via de síntese e do processo. Esta é uma questão fulcral, por exemplo, na indústria farmacêutica, onde as exigências com o isolamento e purificação do produto são muito elevadas. A resolução destes problemas requer um melhor design da via de síntese, com uma abordagem que atenda não só à química, mas também à engenharia química, tão cedo quanto possível.

Apesar do referido, a substituição de solventes perigosos por outros menos problemáticos na química industrial, principalmente na indústria farmacêutica, é um dos campos em que a QV mais tem progredido, de forma a minimizar o impacto ambiental e a aumentar proteção da saúde humana.⁹ Na atividade industrial, para cumprir a legislação que visa diminuir os impactos ambientais, está em jogo a diminuição de custos com o tratamento e deposição no ambiente dos resíduos dos solventes; é de referir que a simplificação dos solventes usados permite diminuir os custos operacionais globais. Os casos apresentados a seguir exemplificam a substituição de solventes perigosos por outros menos problemáticos, na indústria farmacêutica.

Em 2005, a farmacêutica GSK apresentou uma avaliação dos esforços que vinha desenvolvendo para diminuir o uso de solventes perigosos, comparando o ranking dos dez solventes mais frequentemente utilizados nos principais processos de síntese em 2005, com o do período de 1990-2000 (Tabela 2.1).⁸ Estes dados evidenciam a diminuição da utilização de solventes muito perigosos e problemáticos relativamente aos mais benignos, nomeadamente tetrahydrofurano, tolueno e DCM, os três últimos solventes mais utilizados no período de 1990-2000.

Tabela 2.1. Ranking dos dez solventes utilizados mais frequentemente na GSK em 2005 e no período 1990-2000⁸

Solvente	2005	1990-2000	Varição
2-Propanol	1	5	▲
Acetato de etilo	2	4	▲
Metanol	3	6	▲
Etanol (desnaturado)	4	8	▲
<i>n</i> -Heptano	5	12	▲
Tetrahidrofurano	6	2	▼
Tolueno	7	1	▼
DCM	8	3	▼
Ácido acético	9	11	▲
Acetonitrilo	10	14	▲

A GSK concretizou, em 2012, outro esforço no sentido de incorporar na sua atividade os princípios da QV, com a criação de uma unidade química especializada para este fim. Nesta unidade promove-se a escolha de solventes (para serem usados nos processos químicos da empresa) que podem ser recuperados e reciclados por um processo energeticamente eficiente, em vez de serem incinerados.¹⁰

Também em 2012, a AstraZeneca investiu numa nova unidade de recuperação de solventes usados em processos de síntese de princípios farmacêuticos ativos.¹¹ Em 2015, esta unidade processou 480 000 litros de resíduos de solventes produzidos noutras unidades industriais da empresa, tendo contribuído para a redução de 3,4% do total de resíduos perigosos produzidos e para a redução de 85% do uso de solventes novos.¹¹ No relatório de Sustentabilidade Ambiental de 2015, é referida a redução do impacto ambiental da manufatura do Avibactam (ver nota de rodapé²) que envolveu a redução de solventes orgânicos em 95% (redução de 3229 kg para 160 kg de solvente por kg de produto), sendo a intensidade de massa (MI, métrica apresentada adiante na secção 2.8.1) do processo global reduzida em 92% (de 6480 para 526).¹¹

Em 2016, a Sanofi apresentou, no folheto informativo periódico de QV,¹² o seu esforço no campo dos solventes, onde se refere que, para encorajar as equipas de desenvolvimentos de novos produtos a utilizar reagentes e solventes o menos perigosos possíveis, foram estabelecidos guias internos para suportar a utilização mais apropriada dos solventes, em processos de manufatura de medicamentos.¹² Este esforço visa estabelecer processos para: (i) seleccionar o solvente menos tóxico, (ii) reduzir a quantidade de solventes utilizada, e (iii) reciclar solventes sempre que possível. As alterações deste tipo nos processos de fabrico de produtos, levaram a um decréscimo de 3,3% da quantidade de solventes utilizados pela Sanofi.¹²

Mas nem só a indústria química tem mudado práticas quanto ao uso de solventes. O caso seguinte ilustra um outro modo de exercer pressão para incrementar o uso de solventes mais benignos, mais dirigido à atividade académica. Num editorial dedicado ao tema dos solventes, publicado em 2004, o editor do jornal *Organic Process Research*

² Novo medicamento para o tratamento de infeções abdominais e no trato urinário.

& *Development* da ACS referiu a rejeição de um artigo submetido por ser usado o solvente éter diisopropílico (envolvido em vários acidentes por formar muito facilmente peróxidos explosivos), sem ter sido testado um solvente alternativo.¹³ Em 2012, a revista assumiu um papel ainda mais restritivo quanto aos solventes, para encorajar os químicos e engenheiros a minimizar o uso de solventes problemáticos. As políticas editoriais foram revistas e os artigos que referem o uso de solventes muito problemáticos e indesejáveis (e.g. benzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio, etc.) só são aceites se incluírem uma análise de alternativas e/ou se for apresentada uma justificação devidamente fundamentada, para a sua utilização.¹⁴ A equipa editorial vai mais longe e encoraja os autores ao cálculo de métricas relacionadas com o impacto ambiental dos solventes e com os princípios da QV, sugerindo ainda métricas de massa como MI, AE e Fator E (métricas apresentada adiante na secção 2.8.1).¹⁴ Por outro lado, o editor refere a necessidade de educar os estudantes quanto à importância de minimizar a quantidade de solventes nas reações químicas, sugerindo que esta deve ser uma boa prática da química laboratorial.

Em suma, apesar dos progressos que têm vindo a resultar da investigação dedicada à procura de alternativas para solventes problemáticos e dos esforços que têm sido concretizados para a sua substituição, persistem ainda muitos problemas associados à utilização de solventes problemáticos. Muitos solventes que apresentam problemas continuam a ter uma utilização regular, por não existirem opções menos problemáticas com as propriedades desejadas, sendo por isso urgente encontrar alternativas.

2.4. Solventes (*mais*) verdes

O termo solvente verde surgiu, em termos gerais, para designar os solventes que vão de encontro aos objetivos da QV. Inicialmente, pretendia-se simplesmente que os solventes verdes fossem alternativas aos compostos orgânicos voláteis, que contribuem para a poluição da atmosfera e que geralmente apresentam elevada inflamabilidade, bem como efeitos adversos para a saúde humana.¹⁵ Algumas características desejáveis para os solventes verdes referidas na literatura são a baixa inflamabilidade, baixo custo, inócuos para a saúde humana e para o ambiente.¹⁶ Contudo, o conceito de solvente verde foi evoluindo e, atualmente, várias indústrias têm reportado aspetos desejáveis para um solvente, aumentando os requisitos necessários para que um solvente seja considerado verde. Por exemplo, em 2016, a GSK referiu que durante o processo de avaliação da verdures de um solvente deve ter-se em consideração os perigos para a saúde humana e para o ambiente, a sua segurança, resíduos produzidos resultantes do seu uso, características intrínsecas ao solvente (tais como o ponto de ebulição) e o

resultado da avaliação do seu ciclo de vida.¹⁷ É importante notar que todos estes aspetos dizem respeito à verdura intrínseca do solvente independentemente do processo em que são usados; tal como será abordado no capítulo seguinte, a verdura do solvente deverá depender dos resultados da avaliação do seu uso em cada situação específica.

Tal como referido na secção anterior, não existem solventes suficientes com as propriedades requeridas para o seu uso, sendo que os solventes mais verdes já reportados são ainda em número insuficiente, o que impossibilita a substituição total dos solventes tradicionais problemáticos.¹⁸ Em particular, há uma grande falta de alternativas para substituir amidas, solventes halogenados e aromáticos, bem como para solventes dipolares apróticos muito utilizados em síntese orgânica, como a hexametilfosforamida.¹⁸

É importante notar que o conceito *solvente verde* não pretende elencar a ideia de verdura absoluta para um solvente, isto é, a ausência completa de malefícios. Deve-se usar o termo *verde* em sentido relativo e, neste caso, considerar um solvente mais ou menos verde que outro, em vez de “verde” ou “vermelho” (muito perigoso), o que justifica o título desta secção ser *solventes (mais) verdes* em vez de *solventes verdes*.

Muitos solventes apresentados nos últimos anos como verdes têm surgido na literatura sem fundamentação inequívoca da sua verdura intrínseca, sendo a atribuição verde frequentemente baseada em argumentos inadequados, como “ser derivado da biomassa”. Tal origem não significa que o solvente seja mais verde do que outros, não sendo apropriado sobrevalorizar a via de obtenção do solvente relativamente a outras propriedades (e.g. a toxicidade ou a inflamabilidade). Aliás, a obtenção de um solvente a partir da biomassa pode ser um processo elaborado que descompense a verdura original desta matéria prima (que só existe se as práticas agrícolas que lhe dão origem forem sustentáveis, isto é, “verdes”). Em 2007, Capello *et. al.*¹⁹, ao questionarem-se sobre o que é um solvente verde, evidenciaram que a verdura de um solvente não pode apenas relacionar-se com os seus perigos físicos, para a saúde humana e para ambiente (avaliação SHE, decorrendo a abreviatura do inglês: **Safety, Human Health and Environment**), sendo necessário considerar outros fatores como a avaliação do ciclo de vida dos solventes, LCA, e Jessop¹⁸ indica também a degradabilidade.

A avaliação do ciclo de vida (*Life-Cycle Assessment*, LCA) de uma substância química é um dos métodos de análise dos impactos ambientais de produtos e processos desenvolvidos pela ecologia industrial. A finalidade do LCA é, por exemplo, quantificar a utilização de recursos naturais como matérias primas e as emissões produzidas, e os consequentes efeitos nocivos no ambiente e saúde humana, e avaliar alternativas para implementar melhorias.²⁰ No caso em discussão, os resultados dos LCA obtidos em

paralelo para diferentes solventes dão informação sobre quais são ambientalmente mais favoráveis.¹⁹ Numa perspetiva de ciclo de vida, os solventes tetrahidrofurano, acetato de butilo, ciclohexano e propan-1-ol são alguns exemplos de maus solventes.

No fim de vida, os solventes podem ser reutilizados ou reciclados segundo uma diversidade de métodos, como exemplo, destilação ou separação bifásica, tal como acontece com os solventes tradicionais. Contudo, também é necessário ter em consideração o impacto ambiental destes processos, como por exemplo, a energia elétrica utilizada, água para refrigeração, quantidade de resíduos produzidos e quantidade de destilado recuperado no processo de destilação.¹⁹

Concluiu-se assim que um solvente mais verde terá que requerer menos energia para a sua produção, para a separação deste do soluto ou produto de um processo em que seja utilizado, e para a sua purificação com vista à reciclagem.

A combinação dos referidos dois métodos de avaliação (SHE e LCA) torna mais rigorosa a avaliação de solventes, mas também aumenta a complexidade envolvida na seleção de solventes para obter maior verdura. Os resultados de Capello *et. al*¹⁹ mostraram que, por um lado, o metanol, etanol ou o acetato de metilo são solventes com bons resultados na avaliação SHE, contudo, segundo a avaliação LCA, o heptano, hexano ou o éter dietílico são solventes ambientalmente mais favoráveis (apesar de terem maus resultados na avaliação SHE).¹⁹

2.5. Alguns solventes verdes propostos na literatura

O desenvolvimento de solventes verdes alternativos aos solventes tradicionais ganhou interesse nos últimos anos, tendo sido reportados na literatura vários solventes neotéricos, termo que se refere a novos tipos de solventes ou a materiais já conhecidos que têm tido novas aplicações como solventes. Alguns exemplos são os fluídos supercríticos (por exemplo, o dióxido de carbono supercrítico) e os LI que têm sido considerados como solventes para processos.¹⁸ Em seguida, apresentam-se alguns exemplos de solventes propostos como possíveis opções mais verdes que têm ganho interesse na literatura, recentemente (2016) elencados pela GSK, aquando da atualização do seu guia de solventes (descrito adiante na secção 2.7.1).¹⁷

O 2-metiltetrahidrofurano é um solvente produzido a partir de recursos renováveis que apresenta propriedades de polaridade e basicidade de Lewis semelhantes a solventes tradicionais, como o tetrahidrofurano, tendo assim propriedades que permitem a substituição destes em diversas reações orgânicas.²¹

O éter ciclopentil metílico é um solvente considerado ambientalmente mais benigno e uma alternativa mais verde a solventes como o tetrahidrofurano, éter metil *terc*-butílico, 1,4-dioxano e outros éteres, com a vantagem de resistir à formação de

peróxidos; é útil em inúmeras reações organometálicas e permite obter melhores rendimentos e melhor seletividade que o tetrahidrofurano.²²⁻²³

O glicerol, um coproduto da produção de biodiesel, e alguns derivados (diacetato de glicerol e triacetato de glicerol) revelaram-se solventes com boa performance ao serem utilizados como meio reacional em reações de síntese orgânica.²⁴⁻²⁵ É um produto com baixa toxicidade, barato, com elevada disponibilidade, renovável e biodegradável.

O lactato de etilo é um solvente alternativo muito promissor. As suas propriedades toxicológicas são favoráveis do ponto de vista da QV, dado que apresenta perigo moderado para a saúde humana. A ecotoxicidade também é muito baixa, ou seja, o impacto ambiental é diminuto, sendo biodegradável num curto intervalo de tempo. O desenvolvimento tecnológico permitiu produzir lactato de etilo a partir de reservas de carboidratos naturais com custos baixos, tornando-o um produto considerado renovável e sustentável, já que não deriva de materiais petroquímicas.²⁶⁻²⁷

O *p*-cimeno e o limoneno, derivados de biomassa (resíduos de citrinos), apresentam elevada polaridade e mostraram grande utilidade em reações orgânicas simples.²⁸ O ácido láctico também se revelou uma alternativa benigna e barata relativamente ao ácido acético. Mostrou ser muito eficiente quanto à separação fácil do produto obtido, sendo também fácil de reciclar.²⁹ Outros compostos derivados da biomassa, como a γ -valerolactona,³⁰ a dimetil isossorbida,³¹ o furfural,³² e o álcool tetrahidrofurfurílico,³³ apresentam baixa toxicidade, mas ainda não existem publicações sobre a sua utilização como solventes em meio reacional.

No entanto, análises à veracidade de solventes que foram propostos como verdes apresentadas recentemente (nomeadamente em guias de solventes, descritos adiante na secção 2.7.1) mostraram que uma parte significativa destes apresentam limitações severas de veracidade,^{17,34} o que mostra quer as dificuldades de concretizar a veracidade nos solventes, quer uma atitude demasiado voluntarista dos proponentes que atribuem veracidade sem avaliar se ela existe de facto.

2.5.1. Líquidos Iónicos

Em 2010, Jessop¹⁸ inquiriu muitos dos investigadores académicos mais conceituados do campo dos solventes verdes sobre qual a classe de solventes que poderão contribuir mais significativamente para uma redução dos danos ambientais nas próximas 2-3 décadas. Os solventes indicados como mais populares para tal fim foram o dióxido de carbono, a água e alguns solventes orgânicos tradicionalmente cuidadosamente selecionados.¹⁸ No entanto, os resultados de uma pesquisa realizada em paralelo na revista *Green Chemistry* revelaram dados incompatíveis com os respondidos à questão colocada, já que foram os LI a classe de compostos mais estudada e sugerida pelos

investigadores como propostas de solventes mais benignos para o ambiente.¹⁸ Na realidade, há uma década os LI eram considerados promissores na substituição de solventes tradicionais. Esta seção justifica-se por se ter realizado a síntese de um LI no âmbito desta tese (Capítulo 4).

Os LI são sais iónicos que fundem a uma temperatura igual ou inferior a 100 °C e têm uma característica particularmente importante, pressão de vapor extremamente baixa, o que reduz o risco de contaminação atmosférica e as preocupações com a saúde humana.³⁵⁻³⁶ Outras propriedades dos LI são a baixa inflamabilidade e a maior estabilidade térmica relativamente aos solventes orgânicos moleculares comuns. Os LI podem também ser “desenhados” de acordo com as características pretendidas (e.g. por mudança do catião ou anião, introdução de uma funcionalidade específica num dos iões constituintes ou utilização de uma mistura composta por dois ou mais LI).

Os LI foram sendo introduzidos como podendo contribuir significativamente para a implementação de práticas mais verdes na síntese química, dado que poderão substituir solventes orgânicos tóxicos, inflamáveis e voláteis.³⁷ Contudo, têm vindo a ser identificados problemas e limitações relativas ao seu uso, particularmente como solventes. No que respeita à segurança, por exemplo quanto à toxicidade e inflamabilidade, os estudos publicados são em número restrito, mas alguns LI têm sido reportados como tóxicos e inflamáveis,³ pelo que o uso dos LI requer precauções, como os outros tipos de compostos. Por outro lado, os LI são geralmente obtidos por materiais petroquímicos, o que acarreta problemas quanto à sua renovabilidade e, para muitos dos compostos, a sua produção requer vias de síntese complexas, com muitos passos, com elevados requisitos energéticos, e produzindo grandes quantidades de resíduos.³ Daqui resulta outro problema, o elevado custo dos LI que dificulta ou impede a sua adoção como solventes alternativos.³ A estabilidade dos LI é outro aspeto que tem sido negligenciado na maioria dos casos. Recentemente foi apresentada evidência de que alguns LI não são completamente inertes em vários processos, por exemplo, quando usados como solventes em processos de tratamento da biomassa (e.g. processamento da celulose).³⁸

Em suma, embora sendo uma classe de compostos inicialmente considerados promissores como solventes alternativos, os LI podem apresentar desvantagens variadas, inerentes às suas características, ao seu complexo e custoso processo de síntese, etc..³ Assim, o entusiasmo inicial pela adoção destes compostos como solventes tem vindo a ser mitigado pela necessidade de serem investigados variados aspetos para os quais a informação existente é ainda escassa. Aliás, esta é provavelmente uma das razões porque os guias de solventes que recentemente incluíram solventes neotéricos (ver acima) continuam a ignorar os LI.¹⁷

2.6. Alternativas de solventes mais verdes para o ensino da química laboratorial

Na literatura educacional têm surgido algumas publicações que têm como objetivo contribuir para a mudança de paradigma no que respeita ao uso de solventes nos laboratórios de ensino. Em seguida, descrevem-se resumidamente algumas das publicações encontradas, cujas experiências propostas são essencialmente de dois tipos: (i) experiências em que se usam solventes alternativos, geralmente com justificação da escolha do novo solvente, e (ii) experiências de síntese realizadas sem solventes na fase de reação.

McKenzie³⁹ reportou quatro sínteses para o ensino da química orgânica laboratorial não graduado que seguem uma abordagem mais verde. Uma das sínteses não implica o uso de solventes e outra apenas implica utilizar solventes (etanol e água) no workup. As outras duas sínteses implicam o uso de solventes em ambas as fases; numa usa-se a água como solvente (em substituição dos solventes aromáticos tradicionalmente utilizados, tais como o benzeno, tolueno e xileno) e noutra usa-se o polietilenoglicol na reação (solvente inócuo, não volátil, pouco inflamável, biodegradável e de baixo custo).³⁹

Stacey⁴⁰ também reportou uma síntese onde se usa o polietilenoglicol como solvente, propondo uma exploração da QV em ambiente educacional baseada na reciclagem de solventes e de catalisadores usados no processo. Neste caso, a utilização do polietilenoglicol despoleta a discussão de diversos princípios da QV relacionados com a gestão de resíduos, economia atómica, eficiência energética e reagentes e catalisadores mais benignos.

Aktoudianakis⁴¹ promoveu o ensino de conceitos de verdura através da comparação de uma síntese realizada com solventes (o procedimento tradicional envolve o uso do etanol na fase de reação) com um novo procedimento sem solventes; esta comparação envolveu aspetos como a economia atómica, a energia utilizada e as estratégias catalíticas exigidas pela eliminação do solvente do processo.

Young⁴² apresentou um novo procedimento de síntese cuja reação é realizada sem recurso a solventes, dispensando a utilização de solventes tradicionais problemáticos como o tolueno e o benzeno, e conseqüentemente, dispensa também a utilização do evaporador rotativo, o que incrementa a verdura da síntese.

Dicks⁴³ apresentou uma revisão sobre um vasto conjunto de experiências de síntese alternativas sem solventes⁴³ e discutiu as vantagens destas abordagens em laboratórios de ensino. Contudo, apesar das sínteses serem realizadas sem solventes na fase de reação, são requeridos solventes no workup (para isolamento e/ou purificação do produto). Por exemplo, numa das sínteses apresentadas, cuja reação

ocorre sem solventes (tradicionalmente é utilizado o DCM como solvente), usa-se hexano no workup, solvente com alguns problemas. Outras sínteses que implicam o uso de solventes apenas no workup (e.g. acetato de etilo) envolvem a sua reciclagem, sendo este um aspeto abordado segundo uma perspetiva da QV.⁴³ Dicks, noutro trabalho,⁴⁴ destacou as vantagens do uso da água como solvente em sínteses de vários compostos orgânicos (e.g. alcenos, álcoois), substituindo vários solventes orgânicos tradicionais (e.g. solventes halogenados). Contudo, em algumas sínteses utilizam-se outros solventes em simultâneo com a água (e.g. acetona, tetraidrofurano, *tert*-butanol, etanol).

Hie⁴⁵ propôs a realização de uma síntese de acoplamento de Suzuki-Miyaura com um solvente mais verde, o álcool *tert*-amílico. Refere que este é uma alternativa mais verde relativamente aos solventes orgânicos convencionais, contudo negligencia as eventuais perdas de verdura global do processo de síntese pela utilização de solventes no workup, como o acetato de etilo (usado em extrações) e o uso de hexano (usado para cromatografia em camada fina).⁴⁵

Em suma, têm surgido várias propostas para os laboratórios de ensino que ilustram evidências de uma mudança de paradigma no que respeita ao uso de solventes. Nota-se uma maior preocupação na escolha de solventes, embora esta se manifeste principalmente na seleção de solventes apenas para a fase de reação, negligenciando o impacto da utilização de solventes no isolamento e purificação do produto (fase de workup). Por outro lado, a literatura educacional carece ainda de propostas mais concretas onde seja feita a avaliação da verdura do solvente, para fundamentar a escolha, e que envolvam os estudantes neste processo de tomada de decisão. Na secção seguinte, apresentam-se ferramentas de seleção e/ou de avaliação de solventes que poderão transitar da indústria química (onde foram desenvolvidos) para os laboratórios de ensino, quando devidamente adequados.

2.7. Ferramentas de seleção/avaliação de solventes

A substituição de solventes tornou necessário o desenvolvimento de ferramentas para avaliação da sua verdura relativa, com vista a suportar as decisões a tomar para escolher um solvente alternativo mais verde que seja adequado à situação em estudo. Nesta secção, descrevem-se instrumentos/ferramentas de seleção/avaliação de solventes que foram utilizados no trabalho desenvolvido no âmbito desta tese e que são de dois tipos: os guias de seleção de solventes (ou, mais simplesmente, guias de solventes) e a ferramenta de avaliação EHS.

Os guias de solventes foram desenvolvidos na indústria farmacêutica, sendo rankings de solventes que, depois de avaliados quanto à verdura com critérios pré-

estabelecidos, são ordenados de acordo com as pontuações obtidas, com vista a facilitar a escolha.^{9,17,34,46-52}

A ferramenta de avaliação EHS, criada no Instituto Federal de Tecnologia de Zurique, avalia individualmente cada solvente quanto aos seus vários perigos (perigos SHE),⁵³ usando um método de avaliação previamente estabelecido,⁵⁴ e o ciclo de vida do solvente.⁵⁵

2.7.1. Guias de solventes

Os guias de solventes foram desenvolvidos com o objetivo de identificar as alternativas mais verdes, dentro dos solventes orgânicos tradicionais usados pelas empresas farmacêuticas, a fim de promover práticas mais sustentáveis na química. Foram publicados guias pelas seguintes empresas: GSK,^{17,46-47} Pfizer,⁴⁸ Sanofi,⁵² e AstraZeneca.⁴⁹ Posteriormente, foram constituídos grupos de trabalho para desenvolverem outros guias a partir dos já publicados, numa tentativa de uniformizar a avaliação já realizada por algumas destas empresas. São exemplos o guia da GCI-PR da ACS,⁵⁰ adiante designado por guia da ACS GCI-PR, e, mais recentemente, o guia da *Innovative Medicines Initiative (IMI)-CHEM21*⁵⁶ que resultou de uma avaliação comparativa dos guias de solventes disponíveis,³⁴ por iniciativa de uma outra parceria público-privada criada na Europa, a qual foi estabelecida para desenvolver metodologias químicas e bioquímicas sustentáveis, abrangendo empresas farmacêuticas e universidades, tal como a GCI-PR.

A abordagem dos guias baseia-se na classificação relativa de solventes sob diversos aspetos: perigos SHE, eliminação de resíduos, ciclos de vida, etc.. Parte destes aspetos variam de guia para guia já que cada empresa aplica uma estratégia própria de avaliação da perigosidade dos solventes usados nas suas operações. O modo de estabelecimento dos guias raramente é detalhado no material publicado e nem sempre se procura obter uma hierarquização individualizada dos solventes quanto à respetiva segurança, não sendo definida inequivocamente uma ordem de preferência de utilização. Os guias resultam do tratamento de um conjunto de informações complexas, numerosas e variadas que conduz, geralmente, a uma classificação de solventes em três níveis, seguindo um estilo de “sinais de trânsito”: *verde*: solvente benigno, a manter; *amarelo* (ou *âmbar*): aceitável; e *vermelho*: perigoso, a substituir (as designações dos níveis variam com o guia, sendo de notar também que um dos guias usa uma classificação com quatro níveis³⁴). A classificação verde-amarelo/âmbar-vermelho tem a vantagem de ser fácil de manejar, permitindo a evolução para o uso de solventes mais benignos quando surgem oportunidades para isso, sem pôr em causa a sua atividade industrial.

Nos vários guias, cada solvente é geralmente avaliado em diferentes categorias de perigos SHE (e que podem ser complementadas com informações de outros tipos, como regulamentações específicas de substâncias perigosas, avaliação do ciclo de vida, etc.). O nível de classificação é atribuído a cada solvente de acordo com critérios específicos, considerados adequados por cada empresa, que variam de guia para guia, tal como varia o número de categorias usadas na avaliação, o número de níveis da escala e o sentido da mesma. Em alguns guias, a escala de pontuação varia de forma direta com a perigosidade (por exemplo, nos guias da AstraZeneca e da ACS GCI-PR), enquanto que noutros varia de forma direta com a segurança (maior pontuação significa que o solvente é mais seguro, tal como acontece, por exemplo, no guia da GSK).

Guia de solventes da GSK

O guia de solventes da GSK foi inicialmente publicado em 1999⁴⁶ e continha 35 solventes, tendo sido melhorado em 2004 com a introdução da avaliação do ciclo de vida dos solventes⁵⁷ e, em 2011, com o aumento do número de solventes avaliados.⁴⁷ O guia atual, publicado em 2016,¹⁷ inclui 154 solventes.¹⁷

A cada área geral de avaliação correspondem categorias de avaliação, apresentadas na Tabela 2.2, que são pontuadas individualmente com base na combinação da avaliação de diversos aspetos, numa escala de 1 a 10 que aumenta com a segurança e benignidade. Por exemplo, no caso da categoria “Inflamabilidade & Potencial de explosão” são avaliados cinco aspetos: ponto de ebulição, ponto de inflamação, temperatura de autoignição, condutividade elétrica e pressão de vapor. A partir da pontuação individual de cada categoria de cada área geral de avaliação, calcula-se a média geométrica como respetiva pontuação resumo (ver expressões na Tabela 2.2). As pontuações das quatro áreas gerais são usadas para atribuir cores aos solventes para cada categoria e cada área, segundo os critérios da Tabela 2.3.

Tabela 2.2. Áreas e categorias de avaliação e cálculos da pontuação resumo das áreas do guia da GSK * 17

Área de avaliação	Categorias de avaliação	Cálculo da pontuação resumo da área
Resíduos	Incineração (<i>I</i>)	$\text{Resíduos} = \sqrt[4]{I \times R \times BT \times \text{VOC}}$
	Reciclagem (<i>R</i>)	
	Biotratamento (<i>BT</i>)	
	Emissões VOC (<i>VOC</i>)	
Ambiente	Impacto aquático (<i>Aq</i>)	$\text{Ambiente} = \sqrt{Aq \times Ar}$
	Impacto no ar (<i>Ar</i>)	
Saúde humana	Perigo para a saúde (<i>P</i>)	$\text{Saúde Humana} = \sqrt{P \times E}$
	Potencial de exposição (<i>E</i>)	
Segurança	Inflamabilidade & Potencial de explosão (<i>I&E</i>)	$\text{Segurança} = \sqrt{I\&E \times R\&E}$
	Reatividade & Estabilidade (<i>R&E</i>)	

* VOC – Volatile Organic Compound; a azul, categorias prioritárias (ver abaixo)

Tabela 2.3. Código de cores para a pontuação de cada categoria e critério para atribuição da pontuação resumo de cada área de avaliação (saúde, segurança, ambiente e resíduos)¹⁷

Código de cores	Intervalo de pontuação
Verde	$p \geq 7,5$
Âmbar	$3,5 \leq p < 7,5$
Vermelho	$p \leq 3,5$

As pontuações das áreas são depois combinadas para calcular uma pontuação global única para cada solvente – *pontuação compósita*. Esta pontuação compósita, de 1 a 10, é obtida pela média geométrica da pontuação individual das quatro áreas referidas, de acordo com a Eq. 2.1.

$$\text{Pontuação compósita} = \sqrt[4]{\text{Resíduos} \times \text{Ambiente} \times \text{Saúde} \times \text{Segurança}} \quad (2.1)$$

Foram também definidas quatro categorias prioritárias (Tabela 2.2, a azul), escolhidas atendendo globalmente às atividades da GSK: (i) as emissões de VOC (indicador de volatilidade), (ii) os perigos para a saúde (devido a preocupações com a saúde ocupacional dos trabalhadores, por não se conhecerem valores de limite de exposição ocupacional de muitos dos solventes), (iii) inflamabilidade e potencial de explosão, e (iv) reatividade e estabilidade (por estas duas últimas implicarem riscos elevados em várias áreas das operações industriais diárias da GSK).¹⁷

A pontuação compósita é combinada com as pontuações das quatro categorias prioritárias para atribuir ao solvente a cor compósita (verde, amarelo ou vermelho) ao solvente, por aplicação de uma “árvore de decisão”, apresentada na Figura 2.1.¹⁷

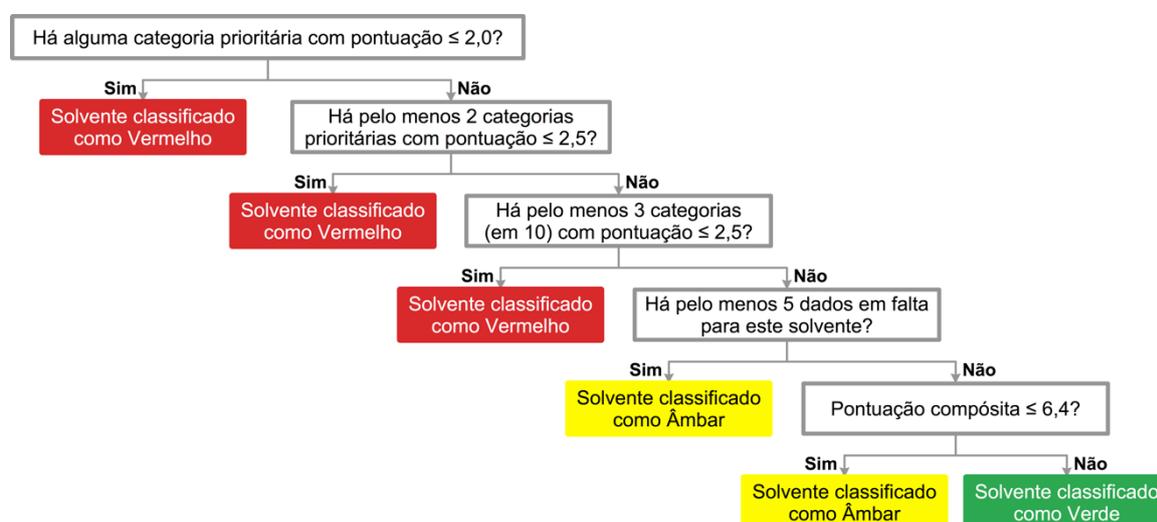


Figura 2.1. Árvore de decisão para atribuição da cor compósita¹⁷

As cores e as pontuações permitem ordenar os solventes e estabelecer um ranking global. Contudo, a pontuação compósita não serve para substituir a pontuação individual das categorias que lhe dão origem que devem ser sempre consultadas,

principalmente em situações em que a pontuação compósita é semelhante.

Na Tabela 2.4 apresentam-se, como exemplo, os resultados apresentados no guia da GSK para três solventes envolvidos nas sínteses realizadas no âmbito desta tese, o etanol, a acetona e o DCM, onde são indicadas as cores das pontuações compósitas (segunda coluna); os solventes são ordenados como em ¹⁷.

A Tabela 2.4 mostra que estes três solventes são classificados em três níveis diferentes de verdura (cores compósitas diferentes) e todos eles apresentam pontuações vermelhas, âmbar e verdes nas categorias de avaliação. O etanol apresenta a cor compósita verde e apresenta quatro pontuações verdes e uma vermelha, a acetona apresenta cor compósita amarela e apresenta três pontuações verdes e duas vermelhas e o DCM apresenta cor compósita vermelha e três pontuações verdes e duas vermelhas.

Tabela 2.4. Resultados do guia da GSK¹⁷ para o etanol, acetona e DCM*

Solventes	Cor compósita	Ponto de ebulição / °C	Resíduos				Ambiente		Saúde		Segurança		Análise do ciclo de vida
			Incineração	Reciclagem	Biotratamento	Emissões VOC	Impacto aquático	Impacto no ar	Perigo para a saúde	Potencial de exposição	Inflamabilidade & Explosão	Reatividade & Estabilidade	
Etanol	■	78	5	5	3	4	9	5	10	8	6	10	
Acetona	■	56	5	6	2	2	10	6	10	6	4	9	7
DCM	■	40	2	10	4	1	8	6	7	4	4	10	7

* escala de 0 a 10 - solvente tanto mais benigno quanto maior for a pontuação; VOC – *Volatile Organic Compound*; cores compósitas na segunda coluna: ■ – solvente pouco problemático, ■ – solvente com alguns problemas, e ■ – solvente problemático.

Guia de solventes da Pfizer

Este guia de solventes foi publicado em 2007 e integra 39 compostos.⁴⁸ Os solventes foram separados em três grupos, de acordo com a seguinte classificação: solventes *preferidos*, *utilizáveis* e *indesejáveis*, destacados a verde, amarelo e vermelho, respetivamente, no guia publicado. O guia também incluiu uma tabela que propõe solventes alternativos para os casos em que a substituição de solvente seja necessária ou recomendada. A utilização do guia é bastante simples, apesar da complexidade da informação usada para a construção, descrita no artigo embora sem pormenores quanto a dados.

A produção do guia envolveu uma avaliação sistemática dos solventes em três áreas gerais.⁴⁸

1) segurança dos trabalhadores, que inclui aspetos sobre carcinogenicidade, mutagenicidade, toxicidade reprodutiva, absorção e sensibilização da pele e toxicidade geral;

2) segurança do processo, que incluiu aspetos de inflamabilidade, potencial para emissões elevadas (resultante de pressão de vapor elevada), carga estática e potencial de formação de peróxidos e de odores; e

3) regulamentações ambientais, incluindo ecotoxicidade e contaminação de lençóis freáticos, restrições regulamentares SHE, potencial de diminuição da camada de ozono e fotorreatividade.

Alguns dos solventes preferidos para os processos segundo este guia são a água, acetona, etanol e acetato de etilo, enquanto o pentano, hexano, éter dietílico e DCM são considerados solventes indesejáveis.⁴⁸

Apesar de simples, este guia mostrou-se eficaz para obter melhoria global da verduza dos solventes usados na Pfizer. Entre 2004 e 2006, verificou-se uma redução de 50% da utilização de solventes clorados no departamento de investigação (mais de 1600 laboratórios de síntese orgânica), conseguiu-se também reduzir a utilização de um éter indesejável, mas não identificado, em 97% e promoveu o uso de heptano relativamente ao hexano (mais tóxico) e ao pentano (muito mais inflamável).⁴⁸

Guia de solventes da Sanofi

O primeiro guia de solventes da Sanofi consistia em duas listas, que dividiam os solventes em duas categorias: solventes recomendados (lista A) e a serem substituídos (lista B).⁵⁸ Em 2009, o guia foi redesenhado, sendo presentemente constituído por vários documentos Word e Excel, onde os solventes são classificados de acordo com aspetos SHE e outros, definidos pela Sanofi, como os constrangimentos industriais que resultam do seu uso, custo e reciclabilidade.⁵⁸

O guia atual⁵⁸ inclui 96 solventes, divididos em quatro categorias: *solvente recomendado*, *substituição aconselhável*, *substituição requerida* e *solvente proibido* (destacados a verde, amarelo, vermelho e castanho, respetivamente, no guia impresso). Este contém uma introdução, nove capítulos dedicados às diferentes famílias de solventes (álcoois, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarbonetos, polares apróticos, bifuncionais e variados), tabelas de azeótropos, uma tabela de propriedades físicas (17 constantes por solvente) e um capítulo que explica problemas de escalamento industrial associados às propriedades físicas dos solventes (e.g. ponto de ebulição).⁵⁸ Cada capítulo (folha de cálculo Excel) contém os solventes de uma família com o ranking global, limites ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), dados de saúde ocupacional (OEB, *Occupational Exposure Band*), bandas de segurança (SHB, *Safety Hazard Band*) e de perigos para o ambiente (EHB, *Environmental Hazard Band*) e outras restrições industriais ou legais.⁵⁸

No entanto, parte desta documentação não é acessível ao público, o que limita a utilização do guia.

Guia de solventes da AstraZeneca

Este guia de solventes⁴⁹ apresenta uma lista 46 solventes avaliados segundo dez critérios SHE (7 para o ambiente, 2 para a segurança e 1 para a saúde humana).⁴⁹ A pontuação atribuída a cada categoria, numa escala de 1 a 10, é tanto maior, quanto mais problemático for o solvente. Foi também utilizado um código de três cores que permite agrupar os solventes em três níveis: verde para os solventes com pontuação entre 1 e 3, amarelo entre 4 e 6, e vermelho entre 7 e 10.⁴⁹ O material publicado sobre este guia consiste numa mera folha de cálculo no Excel apenas acessível na rede interna da empresa. Assim, tal como no anterior, a utilização deste guia é problemática.

Guia de solventes da ACS GCI-PR

Este guia⁵⁰ apresenta a avaliação de 63 solventes e utiliza uma escala de pontuação similar ao guia da AstraZeneca (escala de 1 a 10 que varia de forma direta com a perigosidade). A avaliação dos solventes é realizada em cinco categorias: 3 para o ambiente, 1 para a saúde humana e 1 para a segurança. A estrutura deste guia é análoga ao da GSK, utilizando um código de três cores, vermelho, amarelo e verde. Neste caso, o vermelho é a cor correspondente às três piores pontuações (8-10) e verde para as pontuações ideais (1-3), sendo as restantes pontuações (4-7) marcadas a amarelo.⁵⁰

O material acessível deste guia consiste, tal como no caso do anterior, numa tabela com breves notas explicativas do conteúdo, sem detalhes informativos da elaboração, o que impõe limitações ao seu uso. A versão divulgada do guia⁵⁰ data de 2011, sugerindo que a ACS GCI-PR não tem dado atenção ao seu melhoramento.

Guia de solventes da IMI-CHEM21

Este guia resultou de uma avaliação comparativa dos guias de solventes disponíveis, em 2014,⁹ com o objetivo de comparar os resultados obtidos pelos guias existentes, analisar o nível de convergência dos rankings estabelecidos entre eles e tentar explicar as razões de diferenças encontradas.⁹

O estudo envolveu 51 solventes, apesar de nem todos serem incluídos em todos os guias existentes. Para avaliar a concordância entre os dados dos vários guias, foi estabelecido um ranking dividido em quatro categorias: solventes (i) recomendados, (ii) problemáticos, (iii) perigosos, e (iv) muito perigosos.⁹ Para 34 solventes foi possível atribuir uma das quatro categorias referidas, mas só 20 destes foram classificados na

mesma categoria por todos os guias. Para os restantes 17 solventes a categorização foi problemática dada a amplitude existente entre a categorização estabelecida entre os vários guias: para 11 solventes a amplitude varia entre os níveis *recomendado* e *problemático*; e para os restantes 6, a dúvida era mais estreita, entre *problemático/perigoso*. Estas discrepâncias resultam das diferentes perspetivas e necessidades das várias empresas que elaboram os seus próprios guias.

Este estudo mostrou algumas questões problemáticas inerentes aos guias de solventes. Por exemplo, o problema da definição das categorias de avaliação que são de carácter subjetivo e cuja seleção depende da perspetiva dos investigadores que os desenvolvem, bem como as respetivas ponderações na pontuação global do solvente. Outro problema são os valores limites usados na definição do código de cores.

Os resultados desta comparação motivaram o desenvolvimento de um guia próprio pela IMI-CHEM21, apresentado em 2016 em ³⁴. Com o objetivo de obter maior simplicidade, as quatro categorias de avaliação referidas em 2014 foram substituídas por três, ambiente, saúde e segurança, seguindo o GHS⁵⁹ e a regulamentação europeia existente. A cada categoria é atribuída uma pontuação entre 1 e 10, em que 10 representa o maior perigo. Foi também estabelecido um código de três cores associado à pontuação atribuída a cada categoria Tabela 2.5.

Tabela 2.5. Código de cores estabelecido para a pontuação das categorias (saúde, segurança e ambiente) no guia da IMI-CHEM21³⁴

Código de cores	Intervalo de pontuação
Verde	1 - 3
Amarelo	4 - 6
Vermelho	7 - 10

A pontuação atribuída à categoria Segurança está diretamente relacionada com o ponto de inflamação do solvente, sendo agravada caso o solvente evidencie características como a formação de peróxidos explosivos, elevada energia de decomposição ($>500 \text{ J.g}^{-1}$) ou baixa temperatura de auto-ignição.³⁴ Para a categoria Saúde, a pontuação atribuída baseia-se nas advertências de perigo e do pictograma de perigo atribuídos ao solvente segundo o GHS.³⁴ O sistema de pontuação para a categoria Ambiente, ainda incompleto, baseia-se em critérios relacionados com problemas ambientais, diminuição da camada de ozono, ecotoxicidade aguda, bioacumulação, volatilidade e reciclabilidade (avaliada, entre outros fatores não referidos, através do ponto de ebulição do solvente que dá indicação sobre a facilidade de o recuperar após o seu uso).³⁴ Contrariamente a outros guias apresentados, não se define uma pontuação global obtida pela média ou soma das mesmas, por ter sido considerado que tal operação pode subestimar algum perigo elevado.³⁴ A classificação

final dos solventes é de três níveis: *recomendados*, *problemáticos* ou *perigosos* e depende das piores pontuações atribuídas ao solvente (a “árvore de decisão” é apresentada na Tabela 2.6).

Tabela 2.6. Combinação de pontuações para classificação do solvente no guia da IMI-CHEM21³⁴

Combinação de pontuação	Classificação do solvente
uma pontuação ≥ 8	Perigoso
duas pontuações “vermelhas”	Perigoso
uma pontuação = 7	Problemático
duas pontuações “amarelas”	Problemático
outro	Recomendado

Dos 53 solventes presentes no guia da IMI-CHEM21, 14 são recomendados, 17 são problemáticos e 22 são perigosos ou muito perigosos. Este ranking é concordante (ca. 81%) com o ranking inicial, obtido após o estudo comparativo sobre os vários guias disponíveis.³⁴ Contudo, é de referir que os autores promovem uma discussão com vista à obtenção de uma maior concordância entre os resultados obtidos e os resultados existentes por defeito (dados dos guias das outras empresas farmacêuticas), sendo esta manipulação dos dados *à posteriori* por vezes forçada e subjetiva. É de notar também que este guia usa as advertências de perigo do sistema GHS, frequentemente desconhecidas, nomeadamente para os solventes neotéricos ou menos comuns, o que afeta inevitavelmente a validade do ranking estabelecido.

Neste trabalho, os vários guias de solventes apresentados foram usados para a avaliação da veridicidade intrínseca dos solventes (uma das componentes do modelo de avaliação do uso de solventes em sínteses, apresentado em seguida no Capítulo 3).

2.7.2. Ferramenta EHS

A EHS *assessment tool*,⁵⁴ designada adiante, para simplificar, por Ferramenta EHS, é uma ferramenta para avaliação de solventes que identifica os perigos de substâncias em etapas precoces do processo de desenvolvimento de processos químicos.⁵³⁻⁵⁴

Esta ferramenta é constituída por uma folha de cálculo em Excel⁵³ que trata adequadamente os dados recolhidos de várias bases de dados acerca dos perigos das substâncias, informações sobre o ciclo de vida, entre outras. A informação obtida pelo utilizador por esta ferramenta é de fácil interpretação, o que possibilita a sua utilização por parte de estudantes, em diversos níveis de ensino, para a escolha de solventes a utilizar em processos de síntese. Contudo, esta ferramenta tem limitações em resultado da indisponibilidade de dados sobre propriedades físicas e químicas, de toxicidade, ambientais e aspetos de segurança das substâncias a avaliar.¹⁹

O Excel inclui dados de cerca de 100 substâncias que são avaliados através de três indicadores, um por cada aspeto SHE.¹⁹ As substâncias (principalmente solventes orgânicos) são avaliadas em nove categorias efetivas, três para cada componente SHE (Tabela 2.7).^{19,54}

Tabela 2.7. Categorias avaliadas para cada aspeto SHE na Ferramenta EHS

Aspetos SHE		
Ambiente	Saúde	Segurança física
Persistência	Toxicidade aguda	Potencial de dispersão
Perigo de contaminação do ar	Irritação	Incêndio/explosão
Perigo de contaminação da água	Toxicidade crónica	Reação/decomposição

As pontuações atribuídas a cada categoria são métricas diretas da perigosidade, sendo atribuído um valor entre 0 e 1 a cada categoria da Tabela 2.7. A pontuação resultante para cada aspeto SHE é um valor entre 0 e 3 (a soma da pontuação de cada categoria) e é tanto mais elevada quanto mais perigosa for a substância. Os resultados obtidos através desta ferramenta são apresentados numa tabela detalhada com as pontuações atribuídas a cada categoria, a cada componente SHE e a pontuação global (a soma da pontuação dos três aspetos SHE, entre 0 e 9).^{19,54}

Esta ferramenta foi usada no trabalho desenvolvido no âmbito desta tese para avaliar a segurança dos solventes envolvidos nas sínteses realizadas (Capítulos 4 e 5).

2.8. Métricas

As métricas são utilizadas para obter informação sobre a verduza de um sistema onde ocorrem reações químicas, como os processos de síntese. A maioria das métricas baseia-se em medições de grandezas físicas durante a realização experimental e são calculadas por expressões matemáticas. As métricas apresentam uma designação similar aos vários aspetos da verduza: métricas de massa (ou métricas materiais), ambientais, energéticas e económicas. A sua utilização é fundamental para capturar informação que permita aferir a verduza das sucessivas etapas da síntese (reação e workup), bem como a influência de diferentes materiais na verduza do processo (neste caso, os solventes). A utilização em paralelo de um conjunto de métricas de verduza, quando adequadamente escolhidas, pode permitir obter uma visão holística sobre a verduza do processo.

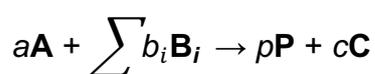
Para facilitar uma análise mais detalhada de certos aspetos da situação em análise, recorre-se ao parcelamento de métricas; este parcelamento é possível devido à normalização das métricas com base no produto (mais concretamente, a sua expressão apresenta a massa do produto no denominador),⁶⁰ *i. e.*, calculadas como uma razão para a unidade de massa do produto (denominador), em que o numerador é uma soma de parcelas (de massas, energias ou tempo) que se referem separadamente às

duas fase do processo global; portanto, podem ser parceladas para a reação e o workup, por exemplo, $MI = MI(RS) + MI(WS)$, em que RS e WS resultam das designações inglesas “reaction step” e “workup step”. Estas métricas parcelares proporcionam informação sobre o contributo das massas, da energia ou do tempo envolvidos em cada fase, para o valor global da métrica respetiva. Por exemplo, a massa de substâncias utilizadas no processo é usada para calcular a intensidade de massa (métrica de massa adiante apresentada) que pode ser dividida em várias parcelas, tais como massa de reagentes estequiométricos, de solventes, entre outras. Este parcelamento pode ser feito por substância, como no exemplo referido acima, por tipo de operações (reação, separação, purificação), ou por fase do processo (reação e workup). Esta última é importante, por exemplo, em situações de otimização separadamente das fases de reação e workup e/ou para avaliar o impacto das fases de reação e de workup no processo global, no que se refere ao aspeto avaliado pela métrica escolhida. O cálculo das métricas parcelares é semelhante ao cálculo das métricas para o processo global; são apenas contabilizados os materiais, energia ou tempo (dependendo da métrica a calcular) envolvidos na fase respetiva.⁶¹⁻⁶²

Nas secções seguintes apresentam-se as métricas utilizadas nos capítulos de índole experimental (Capítulos 4 e 5), para avaliar o impacto do uso de solventes nas sínteses realizadas.

2.8.1. Métricas de massa

Na apresentação a seguir considera-se um sistema onde ocorre uma reação química traduzida pela equação:



em que **A** corresponde ao reagente estequiométrico limitante (ver nota de rodapé ³), **B_i** aos restantes reagentes estequiométricos, **P** ao produto (ver nota de rodapé ⁴), **C** aos coprodutos e *a*, *b_i*, *p* e *c* são os respetivos coeficientes estequiométricos.

A equação química só inclui os reagentes estequiométricos, o produto e os coprodutos, excluindo qualquer informação sobre as substâncias auxiliares utilizadas, dado não participarem na transformação química. Considera-se como resíduos os coprodutos, os solventes e outras substâncias auxiliares utilizadas, bem como o

³ Designam-se por reagentes estequiométricos os reagentes que são substâncias iniciais da(s) reação(ões) química(s) que permitem obter o produto; assim, de todos os reagentes envolvidos, alguns são estequiométricos e outros são auxiliares (solventes, catalisadores, agentes secantes, etc).

⁴ Designa-se por produto o composto químico, produto da reação química, que se pretende obter num determinado processo sintético; todos os outros produtos da reação, que não o produto, designam-se por coprodutos.

excesso de reagentes estequiométricos e os reagentes estequiométricos que ficam por reagir em reações químicas incompletas.

Rendimento⁶³⁻⁶⁴

O rendimento é a métrica classicamente utilizada pelos químicos para exprimir a eficiência da reação química de um processo de síntese para obter compostos químicos. É a razão, expressa em percentagem, entre a massa, ou quantidade química, do produto obtido e do produto teoricamente previsto a partir da estequiometria da reação, considerando que todo o reagente limitante é gasto exclusivamente para a formação de produto (Eq. 2.2):

$$\eta = \frac{m_{\text{produto obtido}}}{m_{\text{produto teórico}}} \times 100 \quad (2.2)$$

Fator E (Environmental Factor)^{63,65-67}

O Fator E é a razão entre a massa de resíduos totais produzidos num processo e a massa de produto obtido (Eq. 2.3). É uma métrica adimensional, mas é comum apresentar o resultado em kg de resíduos / kg de produto obtido:

$$\text{Fator E} = \frac{m_{\text{resíduos totais}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.3)$$

Foi introduzida por Sheldon em 1992⁶⁵ para evidenciar o problema da produção de resíduos no fabrico de substâncias químicas, e o seu valor ideal é zero, correspondendo a uma situação onde não se produzem quaisquer resíduos. Na realidade, esta métrica pode atingir valores bastante elevados, o que significa que se produzem muito mais resíduos do que produto.

O cálculo do Fator E a partir da sua definição é difícil; nem sempre é possível identificar completamente os coprodutos e resíduos, estabelecer as relações estequiométricas com os reagentes, e medir a sua massa diretamente. Neste caso, pode calcular-se a massa de resíduos por diferença, subtraindo a massa de produto à massa total de reagentes entrados, o que implica desprezar eventuais perdas. Em face disto, é preferível usar a métrica Intensidade de Massa, apresentada a seguir.

Intensidade de Massa, MI (Mass Intensity)^{63,68-69}

A intensidade de massa (MI) é a razão entre a totalidade de reagentes utilizados (estequiométricos, auxiliares, solventes, agentes secantes, etc.) e a massa de produto obtido (Eq. 2.4). É uma grandeza adimensional, que varia de forma inversa com a verdura (maiores valores traduzem-se em menor verdura), e, tal como o Fator E, é vulgarmente expressa em kg/kg.

$$MI = \frac{m_{\text{reagentes totais}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.4)$$

Esta métrica permite colmatar as dificuldades envolvidas no cálculo do Fator E, dado que geralmente se dispõe de informação completa sobre os reagentes estequiométricos, materiais utilizados no processo e produto obtido.⁷⁰ Se se desprezarem as perdas de massa envolvidas no processo, é possível obter uma relação entre a MI e o Fator E (Eq. 2.5).

$$MI = \text{Fator E} + 1 \quad (2.5)$$

Para aferir a utilização de massa separadamente por fase da síntese, a métrica MI pode ser parcelada, obtendo-se a intensidade de massa para a fase de reação, MI(RS) e de workup, MI(WS), podendo estas ser calculadas pelas Eq. 2.6 e 2.7 considerando a massa de reagentes apenas envolvidos em cada fase.

$$MI(\text{RS}) = \frac{m_{\text{reagentes usados na fase de reação}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.6)$$

$$MI(\text{WS}) = \frac{m_{\text{reagentes usados na fase de workup}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.7)$$

O parcelamento da MI por grupos de substâncias permite obter informação sobre a utilização de massa de cada tipo de substâncias usadas na síntese. Por exemplo, para se capturar informação apenas sobre os solventes calcula-se a intensidade (em massa) de solventes (SI), sendo a razão entre a totalidade de solventes utilizados e a massa de produto obtido (Eq. 2.8). A restante parcela do MI, calculada pela razão entre a totalidade de reagentes (exceto solventes) utilizados e a massa de produto obtido (Eq. 2.9), designa-se por intensidade (em massa) de reagentes (Reagl). Estas são métricas similares à MI, mas mais particularizantes, dado que se captura informação apenas sobre um tipo de substância.

$$SI = \frac{m_{\text{solventes totais}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.8)$$

$$\text{Reagl} = \frac{m_{\text{reagentes totais (exceto solventes)}}}{m_{\text{produto}}} \quad (2.9)$$

Economia Atómica Percentual, AE (*Atom Economy*)^{63,71-73}

A Economia Atómica Percentual (AE) é uma métrica definida com base na equação estequiométrica, sendo a razão entre a massa de átomos de reagentes que são incorporados no produto e a massa de átomos nos reagentes, expressa em percentagem (Eq. 2.10).

$$AE = \frac{m_{\text{átomos de reagentes estequiométricos no produto}}}{m_{\text{total de átomos de reagentes estequiométricos}}} \times 100 \quad (2.10)$$

Esta métrica varia de forma direta com a verdura (maiores valores traduzem-se em maior verdura) e dá informação sobre a incorporação de átomos dos reagentes estequiométricos no produto desejado em condições de rendimento máximo (100%) e na ausência de excesso de reagentes estequiométricos e o seu valor ideal é 100%. O seu cálculo é realizado à custa das massas molares dos reagentes estequiométricos e produto, pelo que a métrica tem um valor invariante característico da reação, sendo uma métrica teórica que não captura as condições experimentais em que a reação é realizada.

Eficiência de Massa da Reação, RME (*Reaction Mass Efficiency*)⁶⁹

A eficiência de massa da reação (RME) avalia a incorporação de átomos dos reagentes estequiométricos no produto final tendo em conta as condições reais da síntese (excesso de reagentes e rendimento), sendo a razão entre a massa de produto e a massa total dos reagentes estequiométricos, expressa em percentagem (Eq. 2.11).

$$RME = \frac{m_{\text{produto}}}{m_{\text{reagentes estequiométricos}}} \times 100 \quad (2.11)$$

Tal como a AE, esta métrica varia de forma direta com a verdura, sendo o valor de RME sempre inferior ao valor de AE, dado que o rendimento é inferior a 100%. O valor máximo de RME é o valor de AE que se refere à incorporação dos átomos de reagentes no produto, nas condições ideais (rendimento de 100% e reagentes em quantidades estequiométricas).⁷⁰

2.8.2. Métricas de energia

As métricas de energia são úteis para avaliar a concretização do objetivo do Sexto princípio da QV¹ (Planificação para conseguir eficácia energética). Para avaliar a utilização de energia numa reação química ou processo sintético, utiliza-se a intensidade de energia, (EI), definida como a razão entre a energia usada e a massa de produto obtida, expressa, por exemplo, em Wh/g ou Wh/kg (Eq. 2.12)^{63,74}

$$EI = \frac{\text{Energia}}{\text{massa de produto}} \quad (2.12)$$

A obtenção desta métrica exige a medição da energia usada nas operações laboratoriais, raramente realizada e que exige a inclusão de equipamento adequado para a medição da energia elétrica.

Da mesma forma, as métricas parcelares EI para as fases de reação, EI(RS), e workup, EI(WS), podem ser calculadas pelas Eq. 2.13 e 2.14 a partir da energia usada em cada fase.

$$EI(RS) = \frac{\text{Energia da reação}}{\text{massa de produto}} \quad (2.13)$$

$$EI(WS) = \frac{\text{Energia do workup}}{\text{massa de produto}} \quad (2.14)$$

2.8.3. Métricas de tempo

Na atividade industrial, o tempo gasto na realização dos processos de síntese é uma variável muito importante para a economia do processo, por exemplo, um menor tempo significa que este pode ser repetido com maior frequência e aumentar a produção, aproveitando mais eficazmente a capacidade da instalação. Para avaliar esta situação são requeridas métricas de tempo, ainda não usadas habitualmente nos laboratórios, mas que foram introduzidas anteriormente neste grupo de investigação.⁷⁴ Mais precisamente, foi definida a intensidade de tempo (TI) que é a razão do tempo usado para a realização da síntese e a massa de produto obtido, sendo expressa, por exemplo, em min/g ou h/kg (Eq. 2.15).

$$TI = \frac{\text{Tempo}}{\text{Massa de produto}} \quad (2.15)$$

Nas Eq. 2.16 e 2.17 apresentam-se as fórmulas para calcular as parcelares TI para as fases de reação, TI(RS), e workup, TI(WS), considerando o tempo usado em cada fase.

$$TI(RS) = \frac{\text{Tempo da reação}}{\text{massa de produto}} \quad (2.16)$$

$$TI(WS) = \frac{\text{Tempo do workup}}{\text{massa de produto}} \quad (2.17)$$

É de notar que particularmente as métricas de energia e de tempo são de extrema importância na síntese industrial, pelo que o procedimento de medição da energia e do tempo usados numa síntese laboratorial deveria passar a ser uma prática comum. Contudo, tal prática tem sido negligenciada em laboratório, sendo raramente incluída nas experiências de síntese,⁷⁵⁻⁷⁶ fundamental para o cálculo das métricas EI e TI. O tempo é um aspeto fundamental na síntese industrial pelo impacto que tem nos resultados das métricas de tempo obtidas para o processo,⁷⁷⁻⁷⁹ e, conseqüentemente, na sua economia. Por outro lado, o tempo está intrinsecamente ligado a outros aspetos por vezes ignorados, como a energia usada nos equipamentos de síntese e ventilação

do laboratório e ocupação do equipamento (aos quais estão frequentemente associados custos de utilização).

Na Tabela 2.8 apresentam-se resumidamente as métricas de massa, de energia e de tempo, e respetivas fórmulas de cálculo, usadas nesta tese para avaliar vários aspetos de verdura nas sínteses realizadas (Capítulos 4 e 5).

Tabela 2.8. Resumo das métricas de massa e respetivas fórmulas de cálculo*

Abreviatura	Métrica	Fórmula
	Rendimento	$\eta = \frac{m_{\text{produto obtido}}}{m_{\text{produto teórico}}} \times 100$
AE	Economia atómica	$AE = 100 \left(\frac{p \cdot MM_P}{a \cdot MM_A + b \cdot MM_B} \right)$
RME	Eficiência de massa da reação	$RME = 100 \left(\frac{m_P}{m_A + m_B} \right)$
MI	Intensidade de massa	$MI = \frac{m_A + m_B + m_s + m_{\text{aux}}}{m_P}$
MI(RS)	Intensidade de massa para a reação	$MI(RS) = \frac{m_A + m_B + m_s(RS) + m_{\text{aux}}(RS)}{m_P}$
MI(WS)	Intensidade de massa para o workup	$MI(WS) = \frac{m_s(WS) + m_{\text{aux}}(WS)}{m_P}$
SI	Intensidade (em massa) de solventes	$SI = \frac{m_s}{m_P}$
EI	Intensidade de energia	$EI = \frac{E}{m_P} = \frac{E(RS) + E(WS)}{m_P}$
EI(RS)	Intensidade de energia para a reação	$EI(RS) = \frac{E(RS)}{m_P}$
EI(WS)	Intensidade de energia para o workup	$EI(WS) = \frac{E(WS)}{m_P}$
TI	Intensidade de tempo	$TI = \frac{t}{m_P} = \frac{t(RS) + t(WS)}{m_P}$
TI(RS)	Intensidade de tempo para a reação	$TI(RS) = \frac{t(RS)}{m_P}$
TI(WS)	Intensidade de tempo para o workup	$TI(WS) = \frac{t(WS)}{m_P}$

* a, b, c, p – coeficientes estequiométricos; m_A e m_B – massas dos reagentes estequiométricos; m_P – massa do produto; m_s – massa de solventes usados na síntese; $m_s(RS)$ – massa de solventes usados na fase de reação; $m_s(WS)$ – massa de solventes usados na fase de workup; m_{aux} – massa de outras substâncias auxiliares usadas na síntese; $m_{\text{aux}}(RS)$ – massa de outras substâncias auxiliares usadas na fase de reação; $m_{\text{aux}}(WS)$ – massa de outras substâncias auxiliares usadas na fase de workup; MM_A, MM_B, MM_C e MM_P – massas molares dos reagentes estequiométricos e do produto; E – energia usada na síntese; $E(RS)$ – energia usada na fase de reação da síntese; $E(WS)$ – energia usada na fase de workup da síntese; t – tempo usado na síntese; $t(RS)$ – tempo usado na fase de reação da síntese; $t(WS)$ – tempo usado na fase de workup da síntese.

A Figura 2.2 apresenta a relação entre as várias métricas, acima apresentadas, utilizadas para avaliar os processos de síntese nos trabalhos de índole experimental, desenvolvidos nesta tese. Utilizaram-se as métricas AE e RME para avaliação da eficiência na incorporação de átomos dos reagentes no produto (em conjunto com a métrica clássica rendimento), a MI para avaliação sobre os resíduos produzidos na síntese, e a EI e TI para avaliação do impacto do uso dos solventes em termos do uso de energia e do tempo.

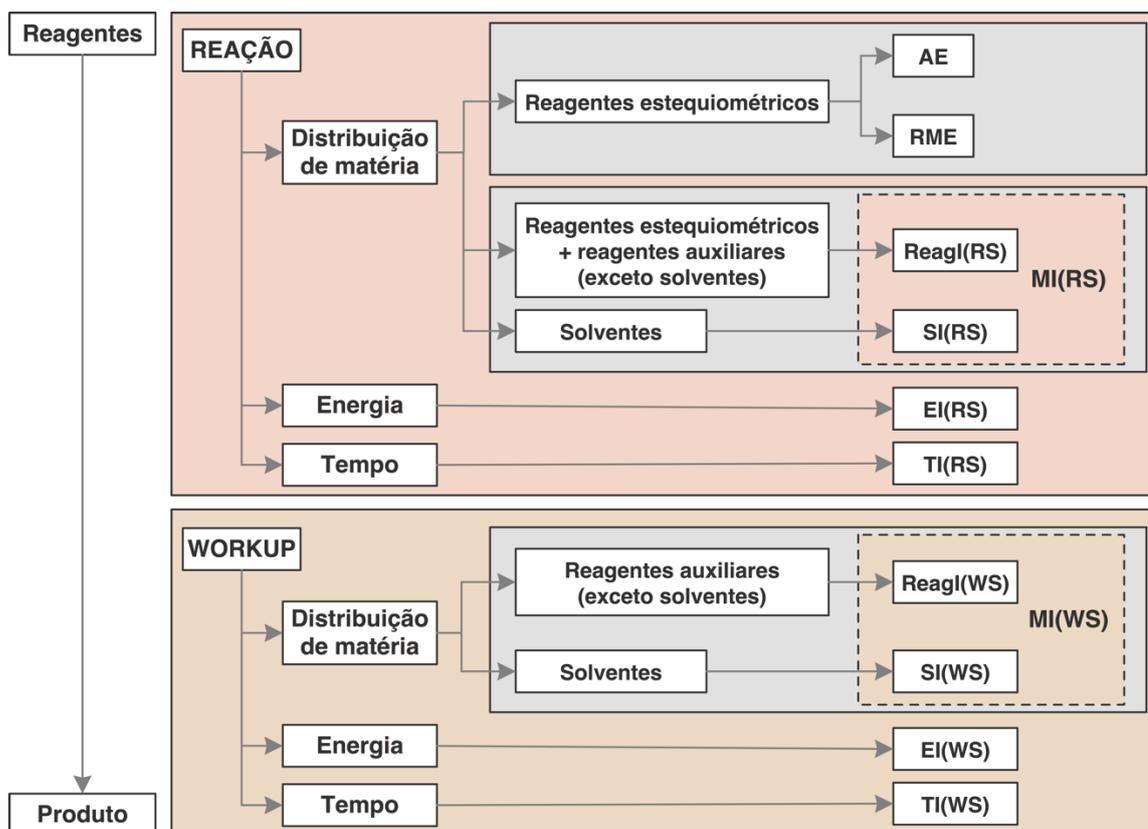


Figura 2.2. Métricas utilizadas para avaliação das sínteses realizadas nesta tese; AE – Economia Atómica, RME – Eficiência de massa da reação, ReagI – Intensidade (em massa) de reagentes (exceto solventes), MI – Intensidade de massa, SI – Intensidade (em massa) de solventes, EI – Intensidade de energia, TI – Intensidade de tempo

O parcelamento da MI, EI e TI por fase da síntese permite avaliar o impacto das fases de reação e de workup separadamente em termos de resíduos produzidos (MI(RS) e MI(WS)), do uso de energia (EI(RS) e EI(WS)) e do tempo (TI(RS) e TI(WS)). Por outro lado, no que respeita ao uso de solventes, é importante o parcelamento da MI por tipo de substância, bem como o parcelamento da SI separadamente por fase (reação, SI(RS), e workup, SI(WS)).

As métricas apresentadas foram as escolhidas para avaliar os sistemas em estudo no que respeita ao uso de solventes, sendo uma forma essencial de aquisição de informação relevante dos processos de síntese como um todo. Contudo, é de referir que não se pode fazer uma generalização de um conjunto de métricas universal a aplicar a todos os sistemas a avaliar, pelo que outros sistemas poderão requerer um conjunto diferente de métricas para ser possível aferir sobre a sua verduza química.

2.9. Referências bibliográficas

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: 1998.
2. Kerton, F. M., *Alternative Solvents for Green Chemistry*. The Royal Society of Chemistry: 2009.
3. Clark, J. H.; Tavener, S. J., Alternative Solvents: Shades of Green. *Org. Process Res. Dev* **2007**, *11* (1), 149-155.
4. Ashcroft, C. P.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Wells, A. S., Survey of Solvent Usage in Papers Published in Organic Process Research & Development 1997–2012. *Org. Process Res. Dev* **2015**, *19* (7), 740-747.
5. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J., Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustain Chem Process* **2016**, *4* (1), 7.
6. Sheldon, R. A., Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chem.* **2005**, *7* (5), 267-278.
7. Pollet, P.; Davey, E. A.; Urena-Benavides, E. E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L., Solvents for sustainable chemical processes. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1034-1055.
8. Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K., Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev* **2007**, *11* (1), 133-137.
9. Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A., A survey of solvent selection guides. *Green Chem.* **2014**, *16* (10), 4546-4551.
10. GlaxoSmithKline, How we do business: Green Chemistry, 2014. <http://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science/how-we-do-business/green-chemistry/> (acedido em julho de 2019).
11. AstraZeneca, Sustainability Update 2015. <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/Environmental-Sustainability.pdf> (acedido em julho de 2019).
12. Sanofi's Green Chemistry Factsheet. http://en.sanofi.com/csr/download_center/download.aspx?file=Green_chemistry_May_2016.pdf&type=unique (acedido em julho de 2019).
13. Laird, T., How Safe Are Your Reactions? *Org. Process Res. Dev* **2004**, *8* (6), 815-815.
14. Laird, T., Green Chemistry is Good Process Chemistry. *Org. Process Res. Dev* **2012**, *16* (1), 1-2.
15. Mulvihill, M. J.; Beach, E. S.; Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T., Green Chemistry and Green Engineering: A Framework for Sustainable Technology Development. *Annu. Rev. Environ. Resour.* **2011**, *36* (1), 271-293.

16. Jessop, P. G., In Pursuit of the Perfect Green Solvent. *Canadian Chemical News* **2007**, 59 (2), 16.
17. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, 18 (13), 3879-3890.
18. Jessop, P. G., Searching for green solvents. *Green Chem.* **2011**, 13 (6), 1391-1398.
19. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, 9 (9), 927-934.
20. Lankey, R. L.; Anastas, P. T., Life-Cycle Approaches for Assessing Green Chemistry Technologies. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, 41 (18), 4498-4502.
21. Aycock, D. F., Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions. *Org. Process Res. Dev* **2006**, 11 (1), 156-159.
22. Watanabe, K.; Yamagiwa, N.; Torisawa, Y., Cyclopentyl Methyl Ether as a New and Alternative Process Solvent. *Org. Process Res. Dev* **2007**, 11 (2), 251-258.
23. Azzena, U.; Carraro, M.; Mamuye, A. D.; Murgia, I.; Pisano, L.; Zedde, G., Cyclopentyl methyl ether-NH₄X: a novel solvent/catalyst system for low impact acetalization reactions. *Green Chem.* **2015**, 17 (6), 3281-3284.
24. Wolfson, A.; Snezhko, A.; Meyouhas, T.; Tavor, D., Glycerol derivatives as green reaction mediums. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5 (1), 7-12.
25. Diaz-Alvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V., Glycerol and derived solvents: new sustainable reaction media for organic synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (22), 6208-6227.
26. Pereira, C. S. M.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E., Ethyl lactate as a solvent: Properties, applications and production processes - a review. *Green Chem.* **2011**, 13 (10), 2658-2671.
27. Aparicio, S.; Alcalde, R., The green solvent ethyl lactate: an experimental and theoretical characterization. *Green Chem.* **2009**, 11 (1), 65-78.
28. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J., A quantitative comparison between conventional and bio-derived solvents from citrus waste in esterification and amidation kinetic studies. *Green Chem.* **2012**, 14 (1), 90-93.
29. Yang, J.; Tan, J.-N.; Gu, Y., Lactic acid as an invaluable bio-based solvent for organic reactions. *Green Chem.* **2012**, 14 (12), 3304-3317.
30. Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumesic, J. A., Gamma-valerolactone, a sustainable platform molecule derived from lignocellulosic biomass. *Green Chem.* **2013**, 15 (3), 584-595.

31. Rose, M.; Palkovits, R., Isosorbide as a Renewable Platform chemical for Versatile Applications—Quo Vadis? *ChemSusChem* **2012**, *5* (1), 167-176.
32. Lomba, L.; Giner, B.; Bandres, I.; Lafuente, C.; Pino, M. a. R., Physicochemical properties of green solvents derived from biomass. *Green Chem.* **2011**, *13* (8), 2062-2070.
33. Tucker, M. H.; Alamillo, R.; Crisci, A. J.; Gonzalez, G. M.; Scott, S. L.; Dumesic, J. A., Sustainable Solvent Systems for Use in Tandem Carbohydrate Dehydration Hydrogenation. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1* (5), 554-560.
34. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
35. Petkovic, M.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P. N.; Silva Pereira, C., Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability. *Chem. Soc. Rev* **2011**, *40* (3), 1383-1403.
36. Plechkova, N. V.; Seddon, K. R., Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem. Soc. Rev* **2008**, *37* (1), 123-150.
37. Freemantle, M., *An Introduction to Ionic Liquids*. 1st ed.; Royal Society of Chemistry: 2010.
38. Clough, M. T.; Geyer, K.; Hunt, P. A.; Son, S.; Vagt, U.; Welton, T., Ionic liquids: not always innocent solvents for cellulose. *Green Chem.* **2015**, *17* (1), 231-243.
39. McKenzie, L. C.; Huffman, L. M.; Hutchison, J. E.; Rogers, C. E.; Goodwin, T. E.; Spessard, G. O., Greener Solutions for the Organic Chemistry Teaching Lab: Exploring the Advantages of Alternative Reaction Media. *J. Chem. Educ* **2009**, *86* (4), 488.
40. Stacey, J. M.; Dicks, A. P.; Goodwin, A. A.; Rush, B. M.; Nigam, M., Green Carbonyl Condensation Reactions Demonstrating Solvent and Organocatalyst Recyclability. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90* (8), 1067-1070.
41. Aktoudianakis, E.; Chan, E.; Edward, A. R.; Jarosz, I.; Lee, V.; Mui, L.; Thatipamala, S. S.; Dicks, A. P., Comparing the Traditional with the Modern: A Greener, Solvent-Free Dihydropyrimidone Synthesis. *J. Chem. Educ* **2009**, *86* (6), 730.
42. Young, D. M.; Welker, J. J. C.; Doxsee, K. M., Green Synthesis of a Fluorescent Natural Product. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88* (3), 319-321.
43. Dicks, A. P., Solvent-free reactivity in the undergraduate organic laboratory. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (2), 87-100.
44. Dicks, A. P., A review of aqueous organic reactions for the undergraduate teaching laboratory. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (1), 9-21.
45. Hie, L.; Chang, J. J.; Garg, N. K., Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in a Green Alcohol Solvent for an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ* **2015**, *92* (3), 571-574.

46. Curzons, A. D.; Constable, D. C.; Cunningham, V. L., Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technol. Environ. Policy* **1999**, *1* (2), 82-90.
47. Henderson, R. K.; Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.
48. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.
49. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K., Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org. Process Res. Dev* **2016**, *20* (4), 760-773.
50. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide (Versão 2.0). <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/acs-gci-pr-solvent-selection-guide.pdf> (acedido em julho de 2019).
51. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.
52. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
53. Sugiyama, H.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. EHS Assessment Tool. <http://www.setg.ethz.ch/research/downloads/software---tools/ehs-tool.html> (acedido em julho de 2019).
54. Koller, G.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., Assessing Safety, Health, and Environmental Impact Early during Process Development. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39* (4), 960-972.
55. Capello, C.; Hellweg, S.; Hungerbühler, K. The Ecosolvent Tool. <http://www.setg.ethz.ch/research/downloads/software---tools/ecosolvent.html> (acedido em julho de 2019).
56. CHEM21. <https://www.chem21.eu/> (acedido em julho de 2019).
57. Jiménez-González, C.; Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Cunningham, V. L., Cradle-to-gate life cycle inventory and assessment of pharmaceutical compounds. *Int J Life Cycle Ass* **2004**, *9* (2), 114-121.

58. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
59. Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Directivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006, 2008. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj> (acedido em julho de 2019).
60. Machado, A. A. S. C., Bateria de métricas para avaliação da verduza material de reações de síntese. *Quim. Nova* **2014**, *37*, 1094-1109.
61. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., em preparação.
62. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., A importância do "work-up" para a verduza de sínteses. *XVIII Encontro Luso-Galego de Química* **2012**, livro de resumos pp. 203.
63. Machado, A. A. S. C., Métricas da Química Verde – A Produtividade Atómica. *Bol. Soc. Port. Quím.* **2007**, *107*, 47-55.
64. Calvo-Flores, F. G., Sustainable Chemistry Metrics. *ChemSusChem* **2009**, *2* (10), 905-919.
65. Sheldon, R. A., Organic synthesis: past, present and future. *Chem. Ind.* **1992**, 903-906.
66. Sheldon, R. A., Consider the environmental quotient. *Chemtech* **1994**, *24*, 38-47.
67. Sheldon, R. A., The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, *9* (12), 1273-1283.
68. Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimer, D. N.; Cunningham, V. L., So you think your process is green, how do you know?-Using principles of sustainability to determine what is green-a corporate perspective. *Green Chem.* **2001**, *3* (1), 1-6.
69. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L., Metrics to 'green' chemistry-which are the best? *Green Chem.* **2002**, *4* (6), 521-527.
70. Machado, A. A. S. C., *Introdução às Métricas da Química Verde: Uma visão sistémica*. Ed. da UFSC: Florianópolis, 2014.
71. Trost, B. M., The atom economy - a search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471.
72. Deetlefs, M.; Seddon, K. R., Assessing the greenness of some typical laboratory ionic liquid preparations. *Green Chem.* **2010**, *12* (1), 17-30.
73. Trost, B. M., Atom Economy - A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (3), 259-281.

74. Costa, D. A. Métricas de Avaliação da Química Verde – Aplicação no Ensino Secundário. Tese de Doutoramento, Faculdade de Ciências - Universidade do Porto, 2011.
75. Stark, A.; Ott, D.; Kralisch, D.; Kreisel, G.; Ondruschka, B., Ionic Liquids and Green Chemistry: A Lab Experiment. *J. Chem. Educ* **2010**, *87* (2), 196-201.
76. Eissen, M.; Bahadir, M.; König, B.; Ranke, J., Developing and Disseminating NOP: An Online, Open-Access, Organic Chemistry Teaching Resource To Integrate Sustainability Concepts in the Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2008**, *85* (7), 1000.
77. Zhang, T. Y., Process Chemistry: The Science, Business, Logic, and Logistics. *Chem. Rev* **2006**, *106* (7), 2583-2595.
78. Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J.-P.; White, W., Critical Assessment of Pharmaceutical Processes A Rationale for Changing the Synthetic Route. *Chem. Rev* **2006**, *106* (7), 3002-3027.
79. Machado, A. A. S. C., Importância da Logística da Via de Síntese em Química Verde. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1291.

3. MODELOS E FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DO USO DE SOLVENTES EM SÍNTESES

3.1. Preâmbulo

A substituição de solventes problemáticos por solventes mais verdes não é uma tarefa simples e requer uma visão global sobre o processo de síntese que, devido à elevada complexidade, exige uma abordagem sistémica, tal como defende Perez-Vega *et al.*¹ A Figura 3.1 apresenta uma visão sistémica, embora simplificada, sobre o processo de síntese que evidencia a omnipresença dos solventes nas sucessivas etapas do processo e que se verifica na maioria destes. Os solventes interagem diretamente com os outros componentes do sistema e estas conexões dificultam os processos da respetiva seleção e substituição. A figura evidencia que o processo de síntese, além da reação química, inclui operações físicas de isolamento e purificação do produto (o chamado workup) que requerem, frequentemente, vários solventes. No entanto, a figura é simplista, já que diz respeito a processos de síntese constituídos por uma única reação simples; frequentemente, os processos são constituídos por várias reações em sucessão (via de síntese), valendo a figura, em princípio, para cada reação. Numa via de síntese pode haver interações entre as reações, resultantes de condicionalismos no uso de solventes, entre outros, o que implica acréscimo de complexidade.

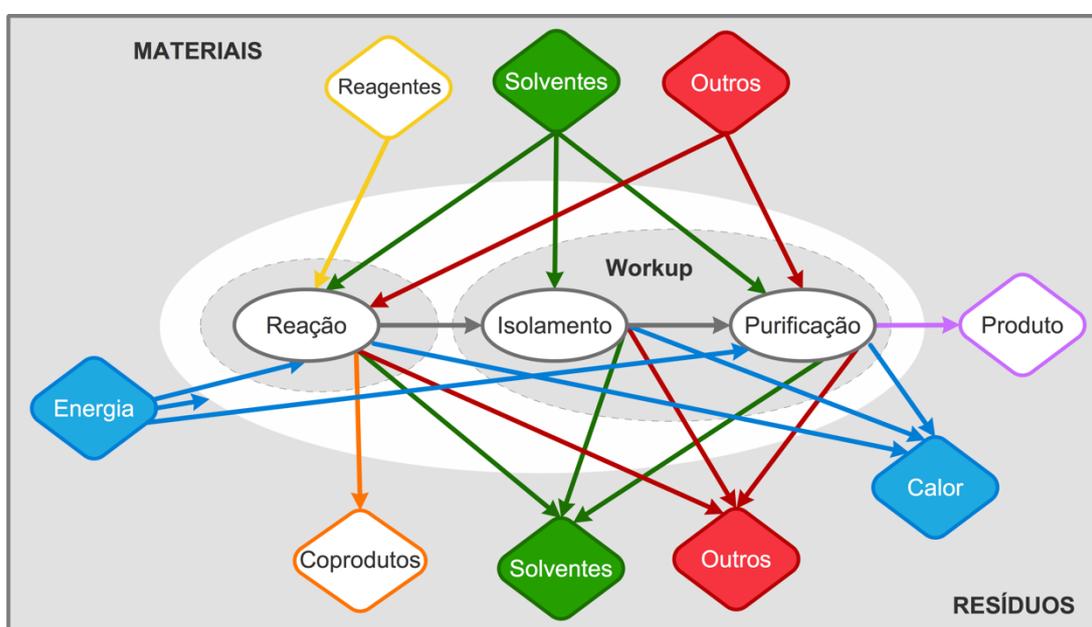


Figura 3.1. Sistema de um processo de síntese em geral (enfatizando a omnipresença dos solventes no processo)

A literatura referida no Capítulo 2, sobre os esforços desenvolvidos para melhorar a verduza dos solventes utilizados em sínteses nos laboratórios de ensino, sugere que são escassas as experiências propostas para consciencializar os estudantes da importância e complexidade do uso dos solventes, nomeadamente quando se procura aumentar a verduza do processo de síntese. Algumas das experiências pedagógicas de síntese propostas na literatura, com esta finalidade, centram-se apenas na verduza da fase de reação, subvalorizando o workup, muitas vezes problemático quanto aos solventes usados. Por exemplo, Soares *et al.*² apresenta a síntese de dois compostos derivados de 5-fenil-2-hidroxiacetofenona, 1-(4-hidroxi-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)etanona e 1-(4'-cloro-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)etanona, que refere serem mais vantajosas segundo a perspetiva da QV, por a reação ocorrer em meio aquoso e ser usado o microondas para o aquecimento da mistura reacional. Contudo, não refere os problemas envolvidos no workup quanto à deterioração da verduza (referidos em³): (1) filtração com celite, (2) extrações líquido-líquido com DCM, e (3) purificação por cromatografia, onde se usa heptano e hexano.³ É de referir que um estudo recente sobre a otimização da verduza de várias sínteses orgânicas e inorgânicas, por combinação das etapas mais verdes de vários protocolos encontrados na literatura, mostrou que o workup pode ser mais problemático em termos de verduza do que a fase de reação, devido à utilização de solventes problemáticos.⁴ Como os procedimentos do workup da síntese são essenciais para a obtenção do produto com pureza e rendimento aceitáveis, a sua verduza tem de ser aferida com cuidado, como sugere Dicks.³ Por isso, em consequência da importância do workup em síntese, é essencial aprofundar conceitos e desenvolver competências para a resolução de problemas nesta fase,⁵ frequentemente relevantes para a obtenção de verduza do processo global de síntese. Aliás, esta atitude segue o conselho de Goodwin,⁶ que logo em 2004 sugeriu que, em todos os trabalhos laboratoriais, os alunos devem ser questionados sobre os aspetos mais verdes e menos verdes e sobre formas de melhorar a verduza global do processo.⁶

Esta situação pressiona o planeamento de experiências adequadas para consciencializar os estudantes a complexidade sistémica da otimização da verduza química das sínteses, em particular, quanto ao uso de solventes quase sempre presentes nas várias fases do processo. Por isso, esta atividade foi objeto de atenção no trabalho desenvolvido na presente tese.

Este capítulo tem como objetivo (i) desenvolver de uma ferramenta para coligir e apresentar de uma forma compacta uma visão global da perigosidade/segurança das substâncias químicas, em particular, dos solventes usados em sínteses, a Ferramenta SHE, e (ii) construção de um modelo de caráter sistémico para suportar a otimização de

sínteses, quanto ao uso de solventes. Neste capítulo apresentam-se os resultados da investigação realizada sobre estes temas.

3.2. Ferramenta SHE

O paradigma da QV pressiona a substituição de substâncias perigosas por outras mais benignas. Os guias de solventes desenvolvidos pelas empresas farmacêuticas e a Ferramenta EHS, apresentadas no Capítulo 2, são complexas e de difícil utilização no ensino da química (no Capítulo 6 são discutidas as dificuldades relativas ao uso dos guias de solventes no ensino da química). Por exemplo, no que respeita aos guias de solventes, as diferentes categorias de avaliação definidas em cada guia dificultam a sua utilização e os resultados dos vários guias nem sempre conduzem a uma escolha inequívoca do melhor solvente a utilizar numa síntese. Por outro lado, a Ferramenta EHS apresenta pontuações para os solventes obtidas por tratamentos matemáticos relativamente complexos de dados recolhidos de várias bases, sendo muitas vezes difícil perceber o significado das pontuações atribuídas.

Assim, a Ferramenta SHE aqui apresentada resulta da necessidade de arranjar um processo de interpretação simples e eficaz para fazer sentir aos estudantes, nomeadamente os do Ensino Secundário, o conjunto de perigos de uma substância, ou de uma experiência.⁷ Esta ferramenta, desenvolvida nesta tese em prosseguimento de trabalho anterior no grupo,⁷ tem como objetivo proporcionar uma visualização global dos perigos potenciais de substâncias químicas ou de experiências.⁷ Com o objetivo de facilitar a aquisição dos resultados obtidos pela Ferramenta SHE, optou-se por uma apresentação destes numa forma gráfica, seguindo a mesma filosofia de design da métrica EV,⁸⁻¹⁰ anteriormente desenvolvida no grupo, visualmente apelativa e eficaz na transmissão da informação.

A Ferramenta SHE colige a informação sobre os perigos potenciais intrínsecos das substâncias químicas que podem ser classificados em três tipos: perigos **físicos**, relativos à segurança física (incêndio, explosão, etc.); perigos para a **saúde humana** (corrosão de tecidos e órgãos, intoxicações de variados tipos, etc.); e perigos para o **ambiente** (ecotoxicidades variadas, e perigos de natureza global, como por exemplo as contaminações da atmosferas que provocam a depleção da camada de ozono estratosférico e a intensificação do efeito de estufa). Estes perigos são vulgarmente designados por “perigos SHE” (abreviatura do inglês: **S***afety*, **H***uman Health and E**nvironment*). Importa notar que a palavra *segurança* do **S** refere-se apenas aos perigos físicos, tendo assim um alcance mais restrito do que no uso genérico que vulgarmente lhe é atribuído.¹¹ Os perigos SHE das substâncias químicas podem ser obtidos nas respetivas fichas de dados de segurança (*Safety Data Sheet*, SDS), estabelecidas

segundo a legislação vigente sobre a sua comunicação no quadro do GHS¹²⁻¹³ que classifica as substâncias e misturas de acordo com os seus perigos intrínsecos, integrado na regulamentação CLP (*Classification, Labelling and Packaging*). O CLP consiste no regulamento (CE) n.º 1272/2008, de 16 de dezembro, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias químicas e misturas, que estabelece as regras de classificação, embalagem e rotulagem de substâncias e misturas perigosas.¹⁴ A Ferramenta SHE proporciona informação, facilmente apreensível por via visual, sobre os perigos intrínsecos de substâncias ou de experiências.

A aplicação da Ferramenta SHE a uma substância envolve quatro etapas:

1) Consulta das SDS da substância (podem ser obtidas nas páginas WEB de fornecedores de produtos químicos para laboratório)¹⁵⁻¹⁶ para recolher informação acerca dos perigos SHE da substância, através das respetivas advertências de perigo.

2) A seguir, as advertências de perigo, sinalizadas por um código de perigo (composto pela letra H ou EUH, seguido de três algarismos⁸), são pontuadas de 0 (benignidade máxima) a 2 (perigosidade elevada), conforme se apresenta na Tabela 3.1 adiante, onde as três categorias de perigos SHE apresentam diferentes cores de fundo.

3) A partir destas pontuações, atribui-se uma pontuação final a cada categoria de perigo que é a pontuação máxima das pontuações de cada uma das advertências de perigo dessa categoria; assim, para cada substância, coligem-se três pontuações máximas finais a partir das advertências de perigo, uma para cada categoria: perigos físicos, pontuação final S; saúde humana, H; e ambiente, E.

4) Finalmente, constrói-se uma figura em que se reúnem três elementos: as advertências de perigo da substância, o **Espetro de Perigos Potenciais** (EPP), um gráfico de barras das respetivas pontuações individuais de cada advertência de perigo, e o **Triângulo SHE** (TSHE), um gráfico triangular com as pontuações globais das categorias, S, H e E, em cada vértice (ver adiante). Um documento Excel para a construção automática da Ferramenta SHE, Excel SHE (descrito no Capítulo 6), pode ser obtido na ref.¹⁷.

A definição dos critérios para atribuição das pontuações às advertências de perigo das substâncias, apresentados na Tabela 3.1 e utilizados na etapa 2, teve em vista o objetivo e a exequibilidade de utilização, e foram semelhantes aos utilizados na construção da métrica EV.⁸⁻¹⁰ Quando a advertência de perigo é sinalizada com a palavra sinal⁸ “perigo” é atribuída a pontuação 2 e quando é sinalizada com a palavra sinal “atenção” a pontuação é, como regra geral, 1. Contudo, há situações em que, embora a palavra sinal seja “atenção”, foi atribuída a pontuação 2, ver Tabela 3.2, onde se apresentam as expressões das advertências de perigo que levaram a esta pontuação

e a justificam. Um ficheiro Excel, com todas as advertências de perigos e respetivos códigos, palavras sinal e pictogramas usados na Ferramenta SHE, pode ser obtido na ref. ¹⁸.

Tabela 3.1. Pontuações para classificar os perigos das substâncias na Ferramenta SHE

Perigos		Pontuação SHE	Perigos		Pontuação SHE
H200	Físico	2	H318	Saúde	2
H201	Físico	2	H319	Saúde	1
H202	Físico	2	H320	Saúde	1
H203	Físico	2	H330	Saúde	2
H204:	Físico	1	H331	Saúde	2
H205	Físico	2	H332	Saúde	1
H206	Físico	2	H333	Saúde	1
H207	Físico	2	H334	Saúde	2
H208	Físico	2	H335	Saúde	1
H220	Físico	2	H336	Saúde	1
H221	Físico	1	H340	Saúde	2
H222	Físico	2	H341	Saúde	2
H223	Físico	1	H350	Saúde	2
H224	Físico	2	H351	Saúde	2
H225	Físico	2	H360	Saúde	2
H226	Físico	1	H361	Saúde	2
H227	Físico	1	H362	Saúde	1
H228 (categoria 1)	Físico	2	H370	Saúde	2
H228 (categoria 2)	Físico	1	H371	Saúde	2
H229	Físico	1	H372	Saúde	2
H230	Físico	2	H373	Saúde	2
H231	Físico	1	H400	Ambiente	2
H232	Físico	2	H401	Ambiente	2
H240	Físico	2	H402	Ambiente	1
H241	Físico	2	H410	Ambiente	2
H242 (tipo C & D)	Físico	2	H411	Ambiente	2
H242 (tipo E & F)	Físico	1	H412	Ambiente	1
H250	Físico	2	H413	Ambiente	1
H251	Físico	2	H420	Ambiente	2
H252	Físico	1	EUH001	Físico	2
H260	Físico	2	EUH006	Físico	2
H261 (categoria 2)	Físico	2	EUH014	Físico	2
H261 (categoria 3)	Físico	1	EUH018	Físico	2
H270	Físico	2	EUH019	Físico	2
H271	Físico	2	EUH029	Saúde	2
H272 (categoria 2)	Físico	2	EUH031	Saúde	2
H272 (categoria 3)	Físico	1	EUH032	Saúde	2
H280	Físico	1	EUH044	Físico	2
H281	Físico	1	EUH059	Ambiente	2
H290	Físico	1	EUH066	Saúde	1
H300	Saúde	2	EUH070	Saúde	2
H301	Saúde	2	EUH071	Saúde	2
H302	Saúde	1	EUH201	Saúde	2
H303	Saúde	1	EUH201A	Saúde	1
H304	Saúde	2	EUH202	Saúde	2
H305	Saúde	1	EUH203	Saúde	1
H310	Saúde	2	EUH204	Saúde	1
H311	Saúde	2	EUH205	Saúde	1
H312	Saúde	1	EUH206	Saúde	2
H313	Saúde	1	EUH207	Saúde	2
H314	Saúde	2	EUH208	Saúde	1
H315	Saúde	1	EUH209	Físico	2
H316	Saúde	1	EUH209A	Físico	1
H317	Saúde	2			

Tabela 3.2. Códigos de perigo que não seguem a regra geral de pontuação

Expressões usadas nas advertências de perigo*	Código de perigo
Saúde humana	
“suspeito de provocar cancro” (atenção)	H351
“suspeito de provocar anomalias genéticas” (atenção)	H341
“suspeito de afetar a fertilidade ou o nascituro” (atenção)	H361
“pode afetar órgãos específicos” (atenção)	H371, H373
“perigo”	EUH202
“liberta fumos perigosos”	EUH207
“pode libertar gases perigosos”	EUH206
“liberta gases tóxicos”	EUH029, EUH031
“liberta gases muito tóxicos”	EUH032
“corrosivo para as vias respiratórias”	EUH071
“tóxico em contacto com os olhos”	EUH070
“contém chumbo, não utilizar em superfícies que possam ser mordidas por crianças”	EUH201
Ambiente	
“tóxico para os organismos aquáticos”	H411
“muito tóxico para os organismos aquáticos” (atenção)	H410
“destrói o ozono na atmosfera superior” (atenção)	H420
Perigos físicos	
“explosivo”	EUH001
“forma peróxidos explosivos, forma mistura vapor - ar explosiva”	EUH018, EUH019
“perigo de explosão”	EUH006, EUH044
“reage violentamente”	EUH014
“facilmente inflamável”	EUH209

* Entre parêntesis indica-se a palavra sinal quando incluída

A Figura 3.2 apresenta os resultados da análise pela Ferramenta SHE do hexano (detalhes sobre a utilização da Ferramenta SHE são apresentados no Capítulo 6, secção 6.4 e na ref.¹⁹), um solvente utilizado nos trabalhos laboratoriais do ensino secundário e que apresenta perigos em todas as categorias, o que permite exemplificar bem o conteúdo dos resultados apresentados pela ferramenta.

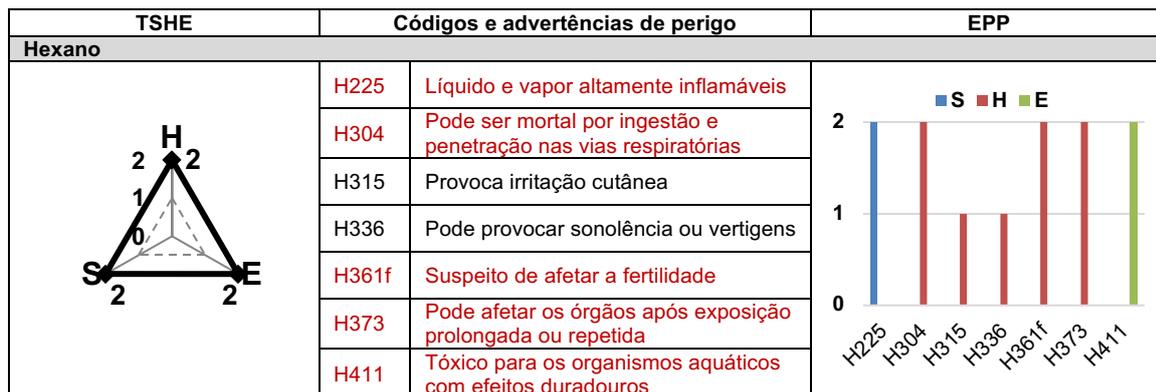


Figura 3.2. Resultados obtidos para a análise do hexano com a Ferramenta SHE

Esta figura proporciona: (i) a identificação da natureza dos perigos envolvidos, através das advertências de perigos; (ii) a identificação do número e nível de perigos, pontuação atribuída de 0 a 2, através dos EPP; (iii) a visualização global da pontuação máxima (0, 1 ou 2) atribuída aos perigos de cada categoria SHE, através dos TSHE que evidenciam a natureza tridimensional da informação; e (iv) a sinalização, a vermelho, dos códigos e advertências de perigo com pontuação máxima. A apresentação em conjunto destas informações tem a vantagem de permitir obter diretamente, por simples visualização, em paralelo, as categorias de perigo e respetivas pontuações (EPP), um

panorama global dos perigos máximos das categorias (TSHE) e os detalhes das advertências de perigo, sendo sinalizadas a vermelho as de perigo elevado (pontuação 2). A sua apresentação gráfica permite que a aquisição desta informação seja feita rapidamente por via visual, possibilitando uma perceção sumativa do nível de perigosidade da substância.

A Ferramenta SHE pode ainda ser usada para analisar a perigosidade global de um conjunto de substâncias que integrem uma experiência. Neste caso, a perigosidade da experiência depende dos perigos de todas as substâncias do conjunto e, para além dos TSHE e EPP individuais para cada substância do conjunto, obtém-se um TSHE global (que apresenta a pontuação máxima obtida em cada categoria SHE) e um EPP global (que apresenta todas as advertências de perigo do conjunto de substâncias considerado e a respetiva pontuação).

Em suma, a Ferramenta SHE, por conceção intencional, é útil para lidar com as frequentemente numerosas advertências de perigo de substâncias. O TSHE indica visualmente o grau de perigosidade da substância e/ou experiência para cada tipo de perigo, sendo complementado pelos EPP que, ao permitirem a identificação de todos os perigos envolvidos, proporcionam informação de segurança mais completa e detalhada a quem vai usar as substâncias, ou decidir que substâncias usar. Por exemplo, no caso dos solventes, esta ferramenta é útil no processo de seleção, pois permite uma análise rápida e sintética sobre a sua segurança.

A Ferramenta SHE foi usada para a avaliação da perigosidade dos solventes utilizados na sínteses realizadas no âmbito desta tese, apresentadas nos Capítulos 4 e 5 e foi utilizada mais incisivamente no estudo da perigosidade dos solventes propostos para as AL do ensino secundário, apresentado no Capítulo 6, onde são discutidas as suas vantagens e limitações.

3.3. Modelo para avaliação global de solventes em sínteses

A avaliação ou seleção de um “solvente verde” é uma tarefa difícil, dado que é geralmente necessário lidar com múltiplas variáveis de variados tipos (ver a seguir). Por isso, a avaliação tem de ser multidimensional, envolvendo as diversas variáveis que muitas vezes apresentam comportamentos contraditórios – quando se altera uma para aumentar a verdura, ocorrem efeitos inesperados que deterioram esta noutras dimensões. A seguinte lista, não exaustiva, exemplifica a variedade de aspetos que podem influenciar a escolha de um solvente para um processo de síntese: eficiência química (para a reação), segurança física (ponto de inflamação, risco de formação de peróxidos, etc.), perigos para a saúde (toxicidade aguda e crónica), perigos para o ambiente (biodegradabilidade, ecotoxicidade), qualidade do produto (grau de pureza),

restrições industriais (ponto de ebulição e de fusão, densidade, reciclabilidade) e custo.²⁰ Assim, para que um solvente possa ser considerado verde quando usado num processo de síntese não é suficiente que apresente boa avaliação quanto aos perigos SHE (segurança); é também necessário investigar o efeito da sua utilização na eficiência química e na verdura do processo. Em face desta situação, decidi investigar-se a construção de um modelo para lidar com esta situação de forma compreensiva – que englobasse as suas diferentes vertentes.

A verdura intrínseca do solvente é independente do seu uso na síntese e depende apenas das propriedades características do solvente, podendo ser avaliada com vários instrumentos, como os guias de solventes,²⁰⁻²⁶ a Ferramenta EHS,²⁷ já descritas no Capítulo 2, ou a Ferramenta SHE, apresentada na secção anterior. A escolha do instrumento depende do contexto, por exemplo, em níveis de ensino pré-universitários podem ser utilizados as ferramentas mais simples, como a Ferramenta SHE, mas em níveis superiores podem ser também utilizados os guias de seleção de solventes e a Ferramenta EHS.

Apesar da verdura intrínseca dos solventes ser um aspeto importante para avaliar a segurança e o impacto ambiental resultante da sua utilização, para aferir a verdura global de um solvente num processo de síntese é necessário ter em conta: (i) a sua influência na eficiência deste; e (ii) o seu impacto na verdura global do processo. Quanto ao primeiro aspeto, para ser considerado verde, o solvente tem de ser eficiente para possibilitar a obtenção do produto com elevado rendimento e qualidade (pureza). Quanto ao segundo, o solvente tem de suportar a implementação de um processo verde. Assim, inseriu-se neste modelo componentes de avaliação dirigidas ao cumprimento destes dois objetivos: uma segunda componente, dirigida à eficiência do solvente, que depende do impacto do seu uso na performance da síntese (aferida pelos valores do rendimento e pureza do produto obtido); e uma terceira, referente à verdura da síntese (apreciada pelos valores das métricas de verdura).

Estas avaliações paralelas do modelo previnem contra a situação de um solvente pouco perigoso ser considerado eficiente mesmo se o produto final obtido apresentar contaminações com impurezas, incluindo resíduos do próprio solvente, e/ou implicar deterioração da verdura do processo. Por isso, avaliar a eficiência do solvente requer o cálculo de métricas de verdura para o processo global, para além do cálculo do rendimento e do estudo da pureza, para avaliar aspetos quantitativos da síntese influenciados diretamente pelo uso de solventes. Por exemplo, para suportar comparações quando solventes alternativos são utilizados na mesma síntese, aquando da procura de um aumento de verdura, são utilizadas métricas de massa específicas (ver Capítulo 2, secção 2.8.1) para avaliar o bom aproveitamento dos átomos dos

reagentes e a quantidade de resíduos produzidos. O uso de métricas de verdura parcelares adequadas (ver Capítulo 2, secção 2.8) à situação em estudo permite aferir o impacto dos solventes nas várias fases do processo e para capturar paralelamente detalhes pertinentes para a avaliação da verdura do processo.

O modelo desenvolvido para a avaliação global da verdura de solventes em sínteses envolve três avaliações paralelas, dirigidas à: (i) verdura intrínseca dos solventes, para obter a maior benignidade possível em aspetos SHE; (ii) implicações dos solventes na pureza do produto e rendimento da reação de síntese; e (iii) efeitos dos solventes na verdura global do processo de síntese, usando uma bateria de métricas de verdura escolhidas para fornecer uma avaliação detalhada de cada componente relevante (por exemplo, rendimento, AE e RME, para avaliar a eficiência na incorporação de átomos dos reagentes no produto, a MI para capturar informação sobre os resíduos produzidos na síntese e a EI e TI para avaliar o impacto do uso dos solventes em termos do uso de energia e de tempo). A Figura 3.3 resume o modelo proposto.



Figura 3.3. Modelo proposto para a avaliação da verdura de solventes em sínteses

Este modelo global, para avaliação da verdura de solventes em processos de síntese, possibilita uma visão sistémica sobre o impacto do uso de solventes no processo, através da exigência de analisar a segurança dos solventes com ferramentas adequadas e de calcular métricas que cubram as várias componentes do trabalho experimental. As conclusões alcançadas sobre a verdura do solvente serão assim mais robustas e resultantes de uma visão holística sobre os vários aspetos a considerar no âmbito do paradigma da QV.

O modelo é particularmente útil em estudos de substituição de solventes em sínteses para a sua otimização, porque a avaliação multidimensional que implementa fornece informação sobre ganhos ou perdas de verdura decorrentes da substituição introduzida no processo. Após a sua aplicação, cabe ao utilizador interpretar os

resultados das métricas para poder decidir sobre o solvente que permite alcançar maior vedura global do processo de síntese.

No trabalho desta tese, o modelo serviu de base para a otimização da vedura de solventes nas sínteses do $[C_6MIM]Cl$, apresentada no Capítulo 4, e do 1,3,5-TFB, apresentada no Capítulo 5.

3.4. Referências bibliográficas

1. Perez-Vega, S.; Ortega-Rivas, E.; Salmeron-Ochoa, I.; Sharratt, P. N., A system view of solvent selection in the pharmaceutical industry: towards a sustainable choice. *Environ Dev Sustain* **2013**, *15* (1), 1-21.
2. Soares, P.; Fernandes, C.; Chavarria, D.; Borges, F., Microwave-Assisted Synthesis of 5-Phenyl-2-hydroxyacetophenone Derivatives by a Green Suzuki Coupling Reaction. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92* (3), 575-578.
3. Dicks, A. P., Don't Forget the Workup. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92* (3), 405-405.
4. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J. Chem Educ.* **2015**, *92* (6), 1024-1034.
5. Mistry, N.; Fitzpatrick, C.; Gorman, S., Design Your Own Workup: A Guided-Inquiry Experiment for Introductory Organic Laboratory Courses. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93* (6), 1091-1095.
6. Goodwin, T. E., An Asymptotic Approach to the Development of a Green Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2004**, *81* (8), 1187-1190.
7. Serra, A. P. Ferramentas para Avaliação SHE de Atividades Laboratoriais para o Ensino Secundário. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 2015.
8. Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C., Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (11), 1901-1908.
9. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Análise da Verdura das Atividades Laboratoriais do 10º Ano do Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2009**, *115*, 41-49.
10. Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Análise da Verdura das Atividades Laboratoriais do 11º Ano do Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2011**, *123*, 63-74.
11. Machado, A. A. S. C. As Potencialidades da Química Verde para o Ensino da Segurança Laboratorial, Conferência Plenária, XVIII Encontro Nacional de Ensino de Química (ENEQ XVIII), Brasil, Brasil, 2016
12. UNIÃO EUROPEIA (UE) Regulamento (CE) N.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Directivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.o 1907/2006. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=PT> (acedido em julho de 2019).

13. Sistema Global Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS), 5.^a revisão.

http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/05files_e.html (acedido em julho de 2019).

14. Regulamentação CLP (n.º 1272/2008).

https://www.apambiente.pt/_zdata/Politiclas/CLP/FAQ_CLP.pdf (acedido em julho de 2019).

15. Catálogo da Merck Millipore. <http://www.merckmillipore.com/> (acedido em julho de 2019).

16. Catálogo da Sigma-Aldrich. <http://www.sigmaaldrich.com/> (acedido em julho de 2019).

17. Excel SHE - documento de construção automática da Ferramenta SHE (Versão em Português de Portugal).

http://educa.fc.up.pt/documentosSHE/ferramenta_SHE_PT.xlsm (acedido em julho de 2019).

18. Ficheiro Excel com todas as advertências de perigos e respetivos códigos de perigo, palavras sinal e pictogramas segundo o sistema GHS (versão em Português de Portugal). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Perigos_GHS_PT.xlsx (acedido em julho de 2019).

19. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Pedagogia da Segurança Laboratorial - Solventes no Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2017**, *146*, 175-186.

20. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev* **2013**, *17* (12), 1517-1525.

21. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879-3890.

22. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.

23. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K., Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (4), 760-773.

24. CHEM21. <https://www.chem21.eu/project/chem21-solvent-selection-guide/> (acedido em julho de 2019).

25. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
26. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.
27. Sugiyama, H.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. EHS Assessment Tool. <http://www.setg.ethz.ch/research/downloads/software---tools/ehs-tool.html> (acedido em julho de 2019).

4. OTIMIZAÇÃO DO USO DE SOLVENTES NA SÍNTESE DO CLORETO DE 1-HEXIL-3-METILIMIDAZÓLIO

4.1. Preâmbulo

A atenção crescente sobre os LI por parte da comunidade científica motivou a escolha de um LI para a realização deste trabalho, permitindo trazer para o laboratório de ensino da química um tema atual de investigação e proporcionar aos estudantes o contacto com temas de investigação atuais, logo nos primeiros anos do ensino superior.

O trabalho apresentado neste capítulo teve por objetivo avaliar e melhorar a veracidade da síntese do $[C_6MIM]Cl$ no que respeita ao uso de solventes na fase de workup, por aplicação do modelo para avaliação do uso de solventes em sínteses, descrito no Capítulo 3, secção 3.3, e testar a sua aplicação. Mais concretamente, teve-se por objetivo usar solventes menos perigosos no workup desta síntese, sem diminuir a pureza do produto obtido, estudando assim as implicações na veracidade global da síntese e na pureza do produto obtido da utilização de solventes na fase de workup.

4.2. Seleção do protocolo de síntese

Nesta fase do trabalho realizou-se uma pesquisa na literatura educacional sobre a preparação de LI para replicar uma síntese que já tivesse sido testada em laboratórios de ensino. Da pesquisa bibliográfica no *Journal of Chemical Education* (JCEd) com o termo *Ionic Liquids* resultaram três publicações¹⁻³ que envolvem a síntese de LI. Destas, selecionou-se o trabalho de Stark, *et al.*¹ e de Dzyuba, *et al.*² para avaliar a veracidade química das sínteses dos LI referidos. O trabalho de Mak, *et al.*³ não foi considerado dada a elevada dificuldade na execução experimental da síntese do LI usado (ver nota de rodapé⁵).

As publicações encontradas no JCEd e que foram selecionadas para avaliação referem a síntese de seis LI:

- (i) Cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio, $[C_6MIM]Cl$;
- (ii) Brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio, $[C_6MIM]Br$;
- (iii) Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio, $[C_4MIM][PF_6]$;
- (iv) Tetrafenilborato de 1-butil-3-metilimidazólio, $[C_4MIM][BPh_4]$;
- (v) Bis(trifluorometilsulfonyl)imida de 1-butil-3-metilimidazólio, $[C_4MIM][NTf_2]$; e
- (vi) Nitrato de 1-butil-3-metilimidazólio, $[C_4MIM][NO_3]$.

⁵ Refluxo de 48 horas, com recurso a um fluxo lento de nitrogénio.

A Tabela 4.1 apresenta informações sobre os protocolos de síntese dos LI acima referidos (reagentes estequiométricos, solventes e substâncias auxiliares envolvidos, condições da fase de reação, e rendimentos obtidos). As descrições detalhadas de cada protocolo de síntese apresentam-se no Apêndice A1.

Tabela 4.1. Resumo dos protocolos de síntese avaliados*

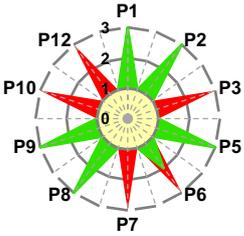
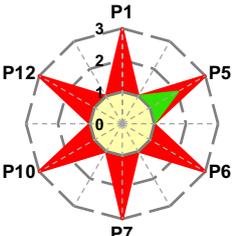
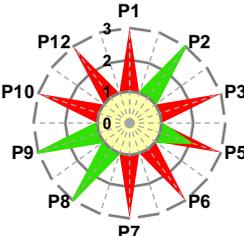
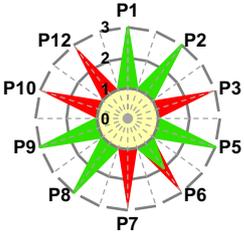
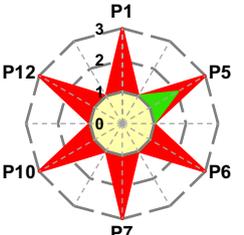
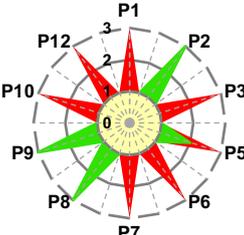
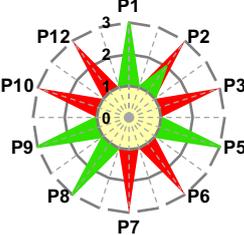
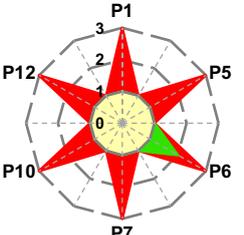
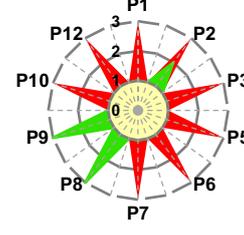
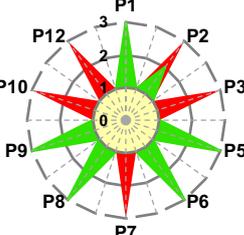
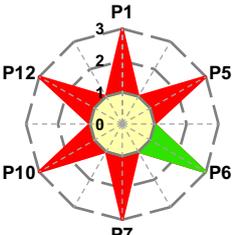
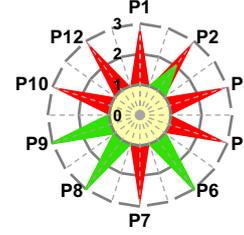
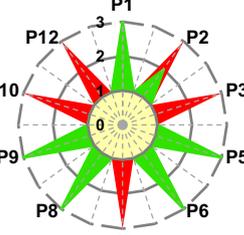
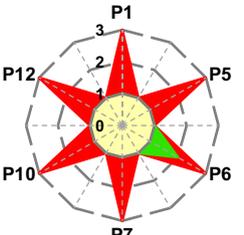
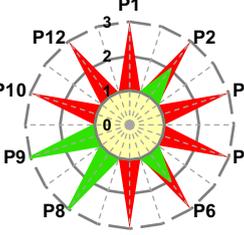
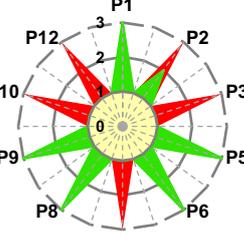
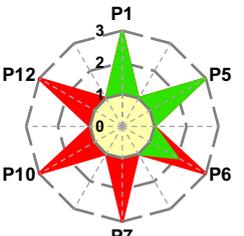
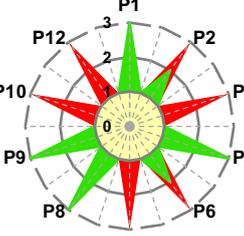
LI	Reagentes estequiométricos	Solventes	Substâncias auxiliares	Condições da fase de reação	η / %	Ref.
[C ₆ MIM]Cl	1-metilimidazólio 1-clorohexano	Sem solventes	água éter dietílico	Refluxo: 3 h a 100 °C (banho termostático)	47	1
				Microondas: 3 h a 100 °C	55	
				Refluxo: 6 h a 70 °C (banho termostático)	7	
				Refluxo: 6 h a 100 °C (banho termostático)	80	
[C ₆ MIM]Br	1-metilimidazólio 1-bromohexano	Sem solventes	água éter dietílico	Refluxo: 6 h a 70 °C (banho termostático)	96	1
[C ₄ MIM][PF ₆]	1-metilimidazólio 1-bromobutano K[PF ₆]	Água	DCM MgSO ₄	Refluxo: 1,5 h (banho termostático)	76	2
[C ₄ MIM][BPh ₄]	[C ₄ MIM]Br Na[BPh ₄]	Água	DCM MgSO ₄	Reação à temperatura ambiente	80	2
[C ₄ MIM][NTf ₂]	[C ₄ MIM]Br Li[NTf ₂]	Água	DCM MgSO ₄	Reação à temperatura ambiente	93	2
[C ₄ MIM][NO ₃]	[C ₄ MIM]Br AgNO ₃	Etanol	sem substâncias auxiliares	Reação à temperatura ambiente	85	2

* η - Rendimento; Ref. - Referência do protocolo de origem; Na[BPh₄] - Tetrafenilborato de sódio; Li[NTf₂] - Trifluorometanossulfonimida de lítio; [C₄MIM]Br - brometo de 1-butil-3-metilimidazólio

Para selecionar a síntese a usar neste trabalho, os protocolos para os seis LI apresentados na Tabela 4.1 foram avaliados com a métrica holística EV⁴⁻⁶ que avalia o cumprimento dos princípios da QV aplicáveis à situação em avaliação. Os princípios da QV aplicáveis foram pontuados de acordo com critérios estabelecidos, numa escala de 1 a 3 que varia de forma direta com a verdures (maior pontuação, maior o cumprimento do princípio).⁴⁻⁶ A análise de todos os protocolos permitiu construir as EV para cada protocolo. Para isso, a partir dos protocolos elencaram-se todas as substâncias envolvidas em cada protocolo de síntese. Através da análise das SDS, construiu-se uma tabela pontuando os perigos físicos, para a saúde humana e para o ambiente de cada substância segundo o sistema GHS (Apêndice A2, Tabela A4.1). Com base nesta pontuação e considerando a renovabilidade e degradabilidade das substâncias envolvidas, bem como as condições de realização das sínteses (condições estequiométricas ou longe da estequiometria, formação de coprodutos, condições de pressão e temperatura, utilização ou não de catalisadores), pontuou-se o cumprimento dos princípios da QV aplicáveis à situação (Apêndice A2, Tabelas A4.2 a A4.4). De acordo com a pontuação atribuída a cada princípio da QV construiu-se a EV global da

síntese. Foram também construídas EV separadamente para as fases de reação e workup. Na Tabela 4.2 apresentam-se os resultados da avaliação da verdura com a EV das sínteses dos LI acima referidos, onde se indica também o Índice de Preenchimento da Estrela (IPE) que permite comparar numericamente o nível de verdura atingido.⁴⁻⁶

Tabela 4.2. Comparação entre as EV obtidas para as fases de reação, workup e para o processo global nos protocolos de síntese dos LI*

LI	EV		
	Reação	Workup	Processo Global
[C₆MIM]Cl	 <p>IPE = 55,00</p>	 <p>IPE = 8,33</p>	 <p>IPE = 35,00</p>
[C₆MIM]Br	 <p>IPE = 55,00</p>	 <p>IPE = 8,33</p>	 <p>IPE = 35,00</p>
[C₄MIM][PF₆]	 <p>IPE = 45,00</p>	 <p>IPE = 8,33</p>	 <p>IPE = 25,00</p>
[C₄MIM][BPh₄]	 <p>IPE = 55,00</p>	 <p>IPE = 16,67</p>	 <p>IPE = 35,00</p>
[C₄MIM][NTf₂]	 <p>IPE = 55,00</p>	 <p>IPE = 8,33</p>	 <p>IPE = 30,00</p>
[C₄MIM][NO₃]	 <p>IPE = 55,00</p>	 <p>IPE = 41,67</p>	 <p>IPE = 50,00</p>

*Princípios da QV aplicáveis às situações em avaliação

P1. Prevenção; P2. Economia atómica; P3. Sínteses menos perigosas; P5. Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras; P6. Planificação para conseguir eficiência energética; P7. Uso de matérias primas renováveis; P8. Redução das derivatizações; P9. Catalisadores; P10. Planificação para a degradação; P12. Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes

A análise das sínteses dos seis LI com a métrica EV (Tabela 4.2) permite concluir que a síntese do $[C_4MIM][NO_3]$ é a mais verde, pois o IPE para o processo global é mais elevado (50%). O valor do IPE da fase de reação é igual em todos os LI (55%) exceto para o LI $[C_4MIM][PF_6]$ (45%). Para a fase de workup, o LI com IPE mais elevado é o $[C_4MIM][NO_3]$ (41,67%). Para a mesma fase, o LI $[C_4MIM][BPh_4]$ tem um IPE de 16,67% e todos os outros IPE de 8,33%. É importante referir que a fase de workup só influencia a verduza do processo global (IPE) em alguns aspetos, ou seja, nem todos os princípios da QV estão envolvidos nesta fase. Comparando as EV do $[C_4MIM][NTf_2]$ e do $[C_6MIM]Br$, é possível constatar que ambos os LI têm o mesmo IPE nas fases de reação (55%) e de workup (8,33%). Contudo, o IPE do processo global é diferente (30% e 35%, respetivamente) porque, a fase de workup do $[C_4MIM][NTf_2]$ e do $[C_6MIM]Br$ diferem na pontuação dos princípios 5 e 6. Na fase de workup do $[C_6MIM]Br$, a pontuação dos P5 e P6 é 2 e 1, respetivamente, mas no LI $[C_4MIM][NTf_2]$ a pontuação é contrária (P5 é 1 e P6 é 2). Na fase de reação do LI $[C_6MIM]Br$, a pontuação dos P5 e P6 é 3 e 2, respetivamente, enquanto que para o LI $[C_4MIM][NTf_2]$ a pontuação é 3 para os dois princípios (P5 e P6). Como a pontuação global de cada um dos princípios é a menor das pontuações atribuídas para as fases de reação e de workup desse princípio, a pontuação do P5 diminui mais no LI $[C_4MIM][NTf_2]$ ($3 \rightarrow 1$) do que no LI $[C_6MIM]Br$ ($3 \rightarrow 2$).

Os LI $[C_4MIM][NO_3]$ (IPE=50%), $[C_4MIM][BPh_4]$ (IPE=35%) e $[C_4MIM][NTf_2]$ (IPE=30%) são obtidos a partir de outros LI por substituição do anião, ou seja, estas sínteses são realizadas em dois passos (ver adiante, Figura 4.1). Por razões de simplicidade não foram considerados para este trabalho. Dos outros três, $[C_4MIM][PF_6]$ (IPE=25%), $[C_6MIM]Br$ (IPE=35%) e $[C_6MIM]Cl$ (IPE=35%), foi escolhido o LI $[C_6MIM]Cl$ porque, além de apresentar IPE=35%, utiliza o 1-clohexano como reagente estequiométrico que apresenta perigos mais baixos (H226, ver nota de rodapé ⁶) que o 1-bromohexano (H226, H315, H411, ver notas de rodapé ^{6,7} e ⁸, respetivamente), utilizado na síntese do LI $[C_6MIM]Br$. Esta diferença não é relevante na construção da EV porque nos princípios P1, P3 e P12, onde são considerados esses perigos, também são considerados os perigos do 1-metilimidazólio (H302, H311, H314, ver notas de rodapé ^{9, 10} e ¹¹, respetivamente), mais elevados, utilizado na síntese de ambos os LI e que determinam o nível de perigosidade considerado na pontuação desses princípios.

⁶ H226 - Líquido e vapor inflamáveis.

⁷ H315 - Provoca irritação cutânea.

⁸ H441 - Pode provocar irritação das vias respiratórias.

⁹ H302 - Nocivo por ingestão.

¹⁰ H311 - Tóxico em contacto com a pele.

¹¹ H314 - Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves.

4.3. Desenvolvimento do trabalho experimental

4.3.1. Reação de síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio

Os LI derivados do catião 1-alkil-imidazólio podem ser obtidos através de apenas um passo ou por uma via de síntese com dois passos (Figura 4.1). No primeiro passo, o 1-metilimidazólio reage com um haleto de alquilo, geralmente, cloreto, brometo ou iodeto (Figura 4.1), sendo este passo suficiente para se obter um LI com um destes estes aniões. Caso se pretenda um LI com outro anião, realiza-se o segundo passo, de reação entre o LI obtido no primeiro com um sal do tipo MY, em que M é geralmente um catião alcalino (Li^+ , Na^+ , K^+) e Y é o anião que se pretende introduzir no LI a obter (Figura 4.1).^{2,7-8}

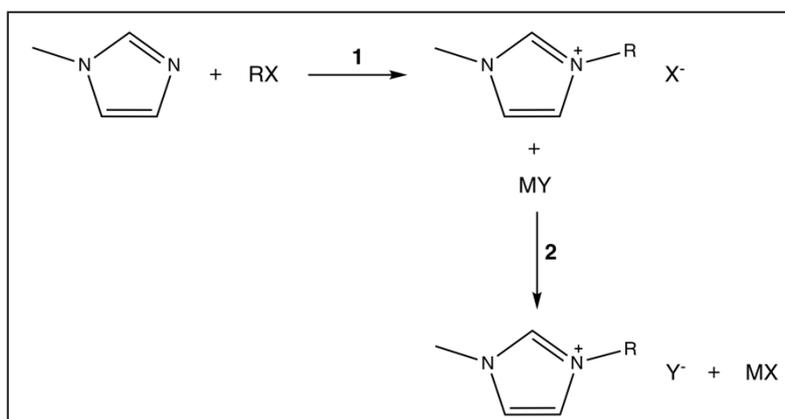


Figura 4.1. Esquema do procedimento geral da síntese de LI derivados do 1-metilimidazólio; R é um catião alquilo, X é um haleto (geralmente Cl^- , Br^- , I^-), Y é um anião e M é um catião (geralmente Li^+ , Na^+ , K^+)

Neste trabalho, o LI $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ foi obtido em um passo, segundo um protocolo publicado na literatura,¹ através da reação entre o 1-metilimidazólio e o 1-clorohexano (Figura 4.2). A síntese do $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ envolve duas fases: (i) reação sem recurso a solventes como meio de reação; e (ii) isolamento do produto final, onde se recorre a dois solventes, e que envolve várias operações, entre as quais extrações líquido-líquido sucessivas.

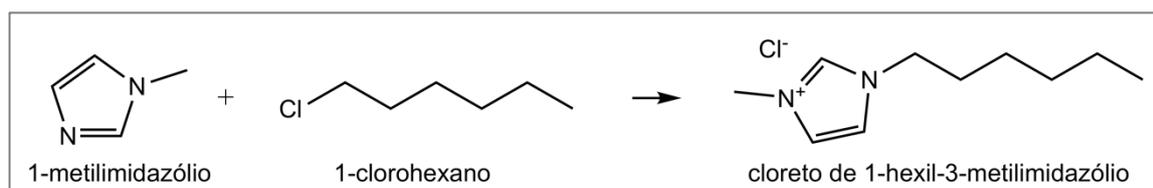


Figura 4.2. Esquema de síntese do $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$

4.3.2. Estratégia seguida

Foram testados dois solventes para aumentar a segurança dos solventes usados. O roadmap, apresentado na Figura 4.3, mostra os principais detalhes da estratégia

seguida no trabalho experimental quanto aos protocolos realizados (ver a seguir), e inclui os problemas encontrados aquando da alteração de solventes. O esquema traduz um relato à *posteriori* da estratégia, já que esta foi sendo estabelecida à medida que o trabalho foi avançando, o que justifica alguns dos comentários a seguir sobre os protocolos.

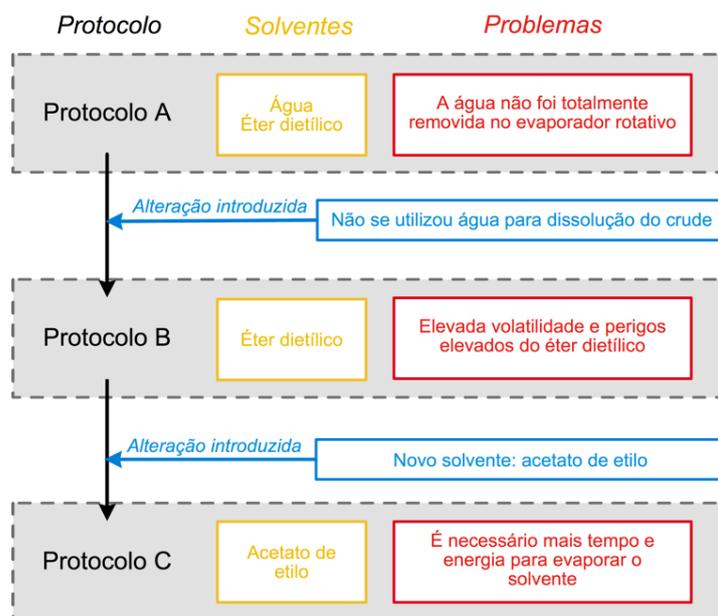


Figura 4.3. Roadmap do trabalho experimental

As sínteses foram realizadas sem solvente como meio de reação, mas foram utilizados sucessivamente três solventes (água, éter dietílico e acetato de etilo) no workup dos três protocolos. A quantidade de energia elétrica usada e o tempo utilizado, quer para a reação (foi utilizada uma manta de aquecimento com agitação magnética), quer para o workup (usou-se um evaporador rotativo com uma bomba de vácuo e um sistema de refrigeração), foram medidos em todas as experiências.

Na Figura 4.4 apresenta-se o roadmap detalhado das experiências que fornece os detalhes gerais sobre a estratégia seguida durante o trabalho laboratorial e os problemas encontrados que motivaram a alteração de solventes.

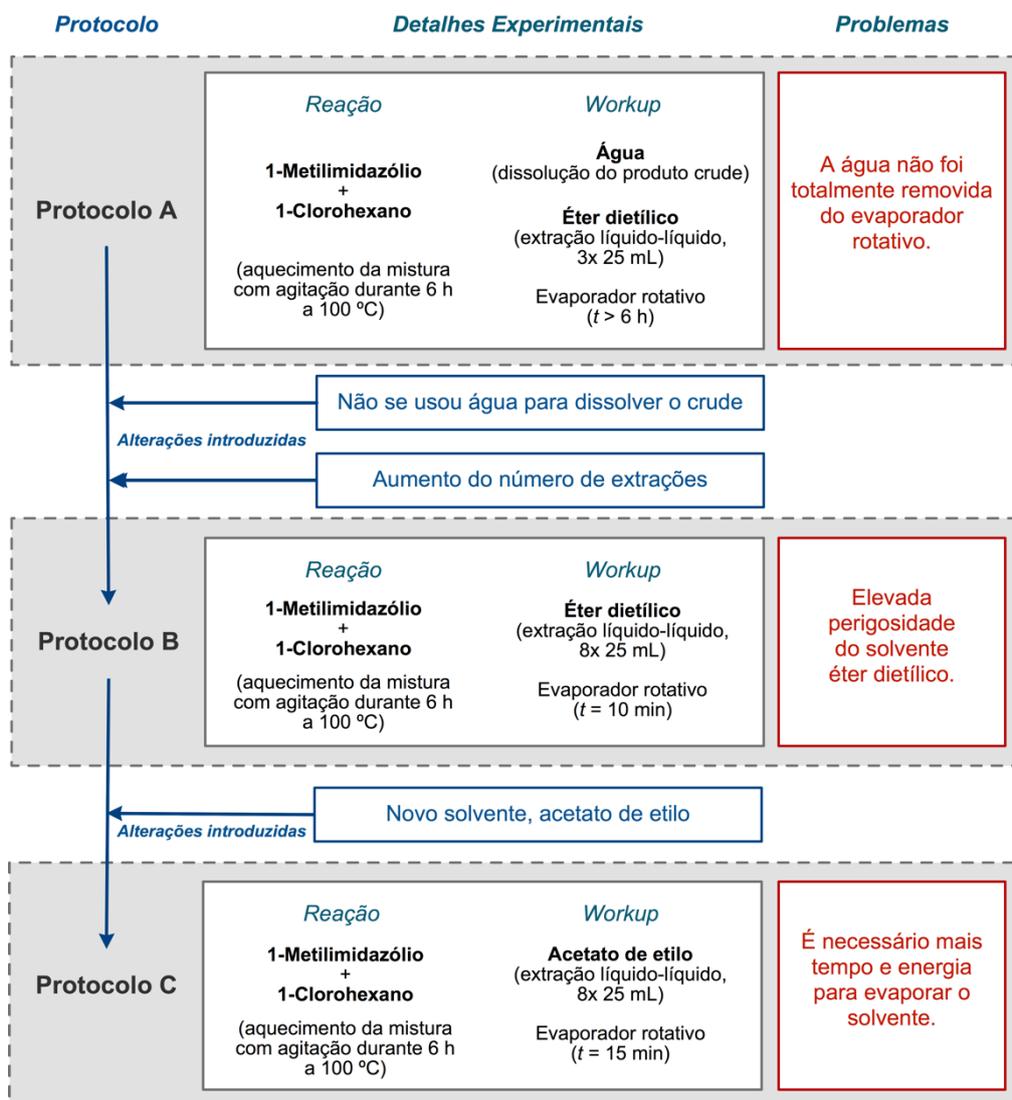


Figura 4.4. Etapas das sínteses do [C₆MIM]Cl realizadas segundo cada protocolo, substâncias utilizadas e alterações introduzidas

A Figura 4.4 mostra que o protocolo A¹ da literatura envolveu o uso de dois solventes (água e éter dietílico) para eliminar os reagentes estequiométricos que não reagiram, mas a utilização da água como solvente foi problemática. A água é uma substância pouco volátil, pelo que removê-la completamente do produto obtido é muito difícil, diminuindo o seu grau de pureza, pelo que se procedeu à sua eliminação no protocolo B. Neste protocolo, a água foi eliminada da fase de workup, sendo o éter dietílico o único solvente usado. Como a utilização do éter dietílico envolve problemas de segurança, devido aos seus elevados perigos, no protocolo C este solvente foi substituído por outro menos perigoso, o acetato de etilo.

Em seguida, descrevem-se os protocolos de síntese do [C₆MIM]Cl seguidos.

Protocolo A¹

O produto foi preparado a partir de 0,21 mol (17,24 g) de 1-metilimidazólio e 0,21 mol (25,33 g) de 1-clorohexano num balão de fundo redondo de 250 mL e duas

tubuladuras, equipado com um condensador de refluxo. A mistura permaneceu a 100 °C com agitação magnética e, posteriormente, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura reacional foi dissolvida em água (20 mL) e os resíduos de reagentes estequiométricos que não reagiram foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com éter dietílico (3x25 mL). A mistura foi sujeita a vácuo (evaporador rotativo, temperatura do banho de água = 80 °C, pressão = 10 mbar) durante 6 horas para eliminar os solventes da mistura, mas a água não foi totalmente removida. A Figura 4.5 apresenta esquematicamente os detalhes experimentais da síntese realizada segundo o protocolo A.

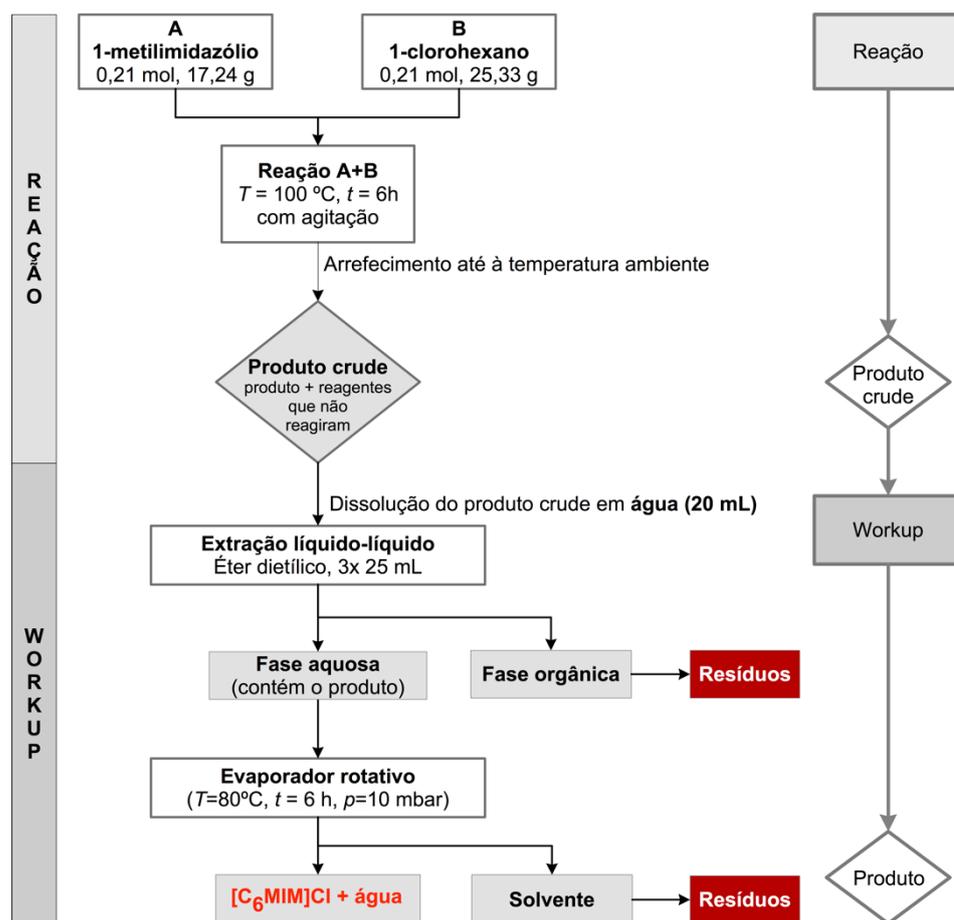


Figura 4.5. Esquema da síntese do [C₆MIM]Cl segundo o protocolo A

Protocolo B

O produto foi preparado a partir de 0,21 mol (17,24 g) de 1-metilimidazólio e 0,21 mol (25,33 g) de 1-clorohexano num balão de fundo redondo de 250 mL e duas tubuladuras, equipado com um condensador de refluxo. A mistura permaneceu a 100°C com agitação magnética e, posteriormente, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Os resíduos de reagentes estequiométricos que não reagiram foram removidos da mistura reacional com extrações líquido-líquido com éter dietílico (8x25 mL). As Figuras 4.6A e 4.6B mostram o aspeto do solvente éter dietílico antes e após

agitação realizada durante a extração. A mistura foi sujeita a vácuo (evaporador rotativo, temperatura do banho de água = 80 °C, pressão = 10 mbar) durante 10 minutos para eliminar o solvente (éter dietílico) da mistura. A Figura 4.7 apresenta esquematicamente os detalhes experimentais da síntese realizada segundo o protocolo B.

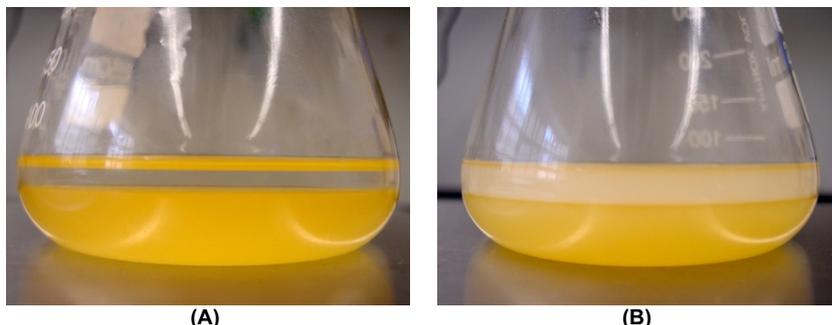


Figura 4.6. Alteração do aspeto do solvente éter dietílico durante a extração líquido-líquido; (A) antes e (B) após agitação da mistura solvente + mistura que contém o produto

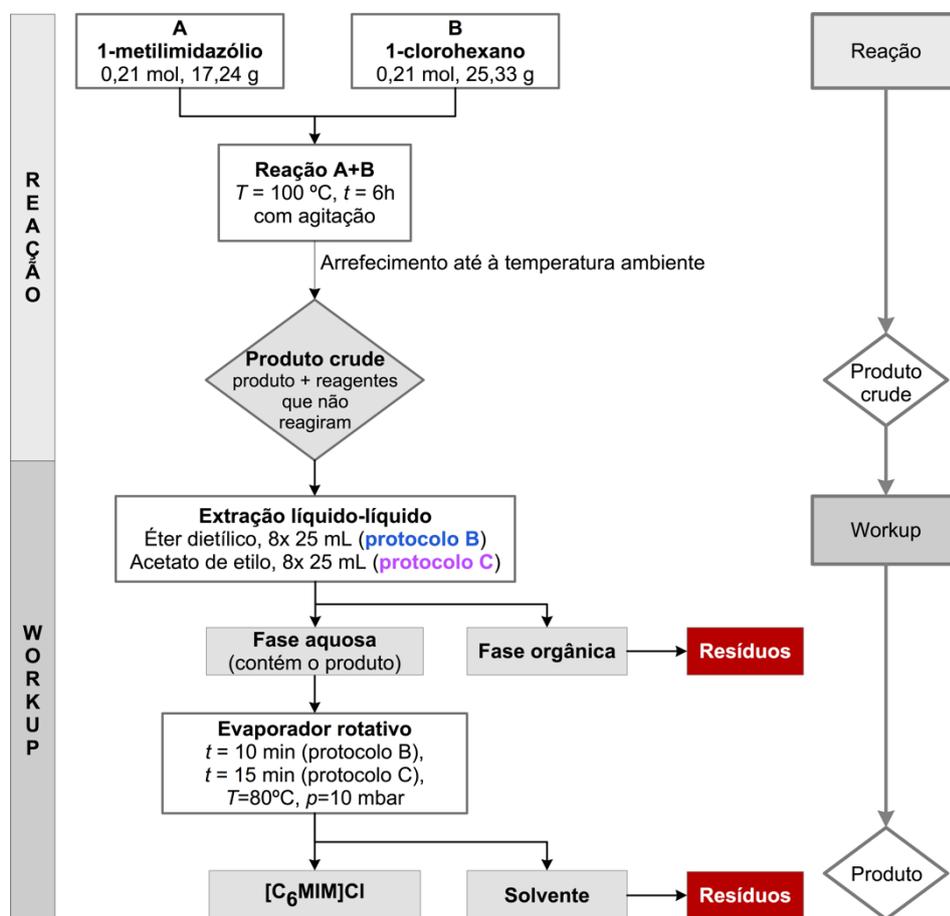


Figura 4.7. Esquema da síntese do [C₆MIM]Cl segundo os protocolos B e C

Protocolo C

Os detalhes experimentais da síntese realizada segundo o protocolo C apresentam-se na Figura 4.7. Este protocolo seguiu o protocolo B, mas o éter dietílico foi substituído pelo acetato de etilo nas extrações líquido-líquido.

Todos os reagentes foram obtidos do fornecedor *Sigma-Aldrich* e utilizados sem qualquer purificação adicional. A energia usada durante as experiências foi medida ligando os equipamentos elétricos ao medidor PeakTech 2510, que também regista o tempo de funcionamento. Como os tempos das operações manuais são bastante inferiores aos das operações que envolvem equipamentos elétricos, estes foram desprezados face aos tempos medidos pelo PeakTech 2510 que foram utilizados como tempos totais das etapas de reação e workup e da síntese completa. A pureza das amostras obtidas pelos protocolos B e C foi avaliada por ^1H RMN (os espectros apresentam-se no Apêndice A3).

Foi usado o seguinte equipamento: balança analítica - KERN & Sohn GmbH; manta de aquecimento com agitação magnética – Falc; medidor de energia – PeakTech 2510; evaporador rotativo – Büchi rotavapor-R com controlador de vácuo Büchi B-721 e bomba de vácuo Büchi Vac® V-500; espectros RMN – Bruker Avance III (400 MHz), usando-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

4.3.3. Perigos das substâncias envolvidas na síntese

Os perigos de todas as substâncias usadas nas sínteses são apresentados na Tabela 4.3, de acordo com o GHS.⁹

Tabela 4.3. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese do [C₆MIM]Cl

Substância	Pictograma de perigo Palavra-sinal	Advertência de perigo
1-Metilimidazólio ¹⁰	 Perigo	H302 – Nocivo por ingestão. H311 – Tóxico em contacto com a pele. H314 – Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. H412 – Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.
1-Clorohexano ¹¹	 Atenção	H226 – Líquido e vapor inflamáveis.
Éter dietílico ¹²	 Perigo	H224 – Líquido e vapor extremamente inflamáveis. H302 – Nocivo por ingestão. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. EUH019 – Pode formar peróxidos explosivos. EUH066 – Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida.
Acetato de etilo ¹³	 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H319 – Provoca irritação ocular grave. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. EUH066 – Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida.
[C ₆ MIM]Cl ¹⁴	Sem indicação de perigo	

4.4. Resultados e discussão

4.4.1. Dados experimentais

Na Tabela 4.4 apresentam-se as massas/volumes dos reagentes e os excessos de reagentes estequiométricos usados nas sínteses realizadas segundo os três protocolos e na Tabela 4.5 os respetivos valores medidos de energia e tempo, nas fases de reação e workup. Nos comentários apresentados a seguir incluem-se outras informações sobre a realização das experiências de síntese.

Tabela 4.4. Massa/volume de reagentes usadas nas sínteses do [C₆MIM]Cl

Protocolo	A (N=1)	B (N=1)	C (N=2)	
			Experiência 1	Experiência 2
Fase de reação				
<i>m</i> (1-metilimidazólio) / g	17,348	17,388	17,275	17,236
<i>m</i> (1-clorohexano) / g	25,791	25,811	25,412	25,482
Excesso de 1-clorohexano / %	1,19	1,04	0,13	0,63
Fase de workup				
<i>V</i> (água) / mL	20	-	-	-
<i>V</i> (éter dietílico) / mL	75	200	-	-
<i>V</i> (acetato de etilo) / mL	-	-	200	200
<i>m</i> ([C ₆ MIM]Cl) / g	-	36,200	35,956	36,452
Rendimento / %	-	84,3	84,3	85,7

Tabela 4.5. Dados de energia e tempo usados nas sínteses do [C₆MIM]Cl

Protocolo	A (N=1)	B (N=1)	C	
			Experiência 1	Experiência 2
Energia				
<i>E</i> (reação) / W.h	230,9	203,6	211,3	203,4
<i>E</i> (workup) / W.h	4467,0	81,3	137,8	131,4
<i>E</i> / W.h	4697,9	284,9	349,1	334,8
Tempo				
<i>t</i> (reação) / h	6,0	6,0	6,2	6,0
<i>t</i> (workup) / min (h)	6,0 (0,2 h)	10,00 (0,2 h)	17,83 (0,3 h)	15,50 (0,3 h)
<i>t</i> / h	12	6,2	6,5	6,3

No protocolo A verificou-se que a remoção completa da água do produto obtido foi muito difícil: após 6 horas no evaporador rotativo, ainda estavam presentes 13 gramas de água (65% da quantidade de água adicionada) em 41 gramas de produto final; e aumentar o tempo de evaporação conduzia à deterioração das métricas de energia.

No protocolo B, em que não se adicionou água, a viscosidade do produto obtido da reação aumentou, mas o tempo e energia usados no evaporador rotativo diminuíram (de 6 horas para 10 minutos e de 4500 Wh para 81 Wh, respetivamente) e a pureza do produto aumentou (ver espectro de ¹H RMN no Apêndice A3, Figuras A4.2 e A4.6).

A substituição do éter dietílico pelo acetato de etilo no protocolo C não teve impacto no rendimento da síntese e a pureza do produto foi igualmente elevada (semelhante ao protocolo B, ver espectro de ¹H RMN no Apêndice A3, Figuras A4.3 e A4.7); contudo, a energia e tempo usados para a evaporação do solvente aumentaram

(Figura 4.4), devido ao acetato de etilo ser menos volátil que o éter dietílico (ponto de ebulição 77 °C e 34,6 °C, respetivamente).

A seguir apresentam-se os resultados da avaliação da verdura intrínseca dos solventes usados nos três protocolos da síntese do [C₆MIM]Cl.

4.4.2. Avaliação da verdura intrínseca dos solventes

A verdura intrínseca dos solventes foi avaliada com os guias de solventes¹⁵⁻²¹ e a Ferramenta EHS²² (descritos no Capítulo 2, secções 2.7.1 e 2.7.2, respetivamente) e com a Ferramenta SHE (descrita no Capítulo 3, secção 3.2). A água não foi incluída nesta avaliação por ser uma substância inócua.

4.4.2.1. Guias de solventes

Nas Tabelas 4.6 a 4.10 apresentam-se os resultados da avaliação da verdura intrínseca dos solventes com os guias da GSK,¹⁵⁻¹⁶ Pfizer,¹⁷ Sanofi,¹⁸ ACS CGI PR,¹⁹ e da IMI-CHEM21,²⁰⁻²¹ respetivamente. Como não se encontram publicados os resultados da avaliação dos solventes do guia da AstraZeneca (só estão disponíveis na rede interna da empresa), este guia não foi utilizado para esta análise.

Tabela 4.6. Avaliações do guia da GSK* 15-16

Solventes	Cores compostas	Ponto de ebulição / °C	Resíduos				Ambiente		Saúde humana		Segurança		Análise do ciclo de vida
			Incineração	Reciclagem	Biotratamento	Emissões VOC	Impacto aquático	Impacto no ar	Perigo para a saúde	Potencial de exposição	Inflamabilidade & Explosão	Reatividade & Estabilidade	
Acetato de etilo		77	5	6	5	4	9	5	10	7	5	10	6
Éter dietílico		35	7	7	3	1	5	3	10	4	2	6	6

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto maior for a pontuação; VOC – Volatile Organic Compound; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos.

Tabela 4.7. Avaliações do guia da Pfizer¹⁷

Solventes		
Preferidos	Utilizáveis	Indesejáveis
Acetato de etilo		Éter dietílico

Tabela 4.8. Avaliações do guia da Sanofi* 18

Solventes	Ranking global	Limite ICH (ppm)	Saúde ocupacional	Segurança	Ambiente	Outras preocupações
Acetato de etilo	Recomendado	5000	OEBV2	SHB4	EHB1	
Éter dietílico	Banido	5000	OEBV2	SHB5	EHB2	Peróxidos, VOC

* ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; OEB - occupational exposure band; SHB – Safety Hazard Bands; EHB - Environmental Hazard Bands; ■ solvente recomendado; ■ substituição aconselhável; ■ substituição requerida; ■ a banir.

No guia de solventes da Sanofi, *Limite ICH* refere-se a valores estabelecidos nas diretrizes de segurança do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos

Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano.²³⁻²⁴ Os valores de OEB, SHB e EHB dizem respeito a bandas de perigo para a saúde, de segurança e para o ambiente, respetivamente.²⁵ Quanto aos valores SHB e EHB, são provavelmente bandas internas da Sanofi, mas não são explicitadas na descrição do guia.¹⁸

Tabela 4.9. Avaliações do guia da ACS GCI-PR*¹⁹

Solventes	Segurança	Saúde	Ambiente (Ar)	Ambiente (Água)	Ambiente (Resíduos)
Acetato de etilo	5	4	6	4	4
Éter dietílico	9	5	7	4	4

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos.

Tabela 4.10. Avaliações do guia da IMI-CHEM21*²⁰⁻²¹

Solventes	Ambiente	Saúde	Segurança
Acetato de etilo	3	3	5
Éter dietílico	7	3	10

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos.

Apesar da comparação dos resultados obtidos pelos vários guias ser difícil devido à diferença de designs e de critérios usados em cada um destes, a informação coligida mostra vantagem do uso do acetato de etilo relativamente ao éter dietílico. O guia da GSK atribui cores compósitas diferentes aos dois solventes (vermelha para o éter dietílico e verde para o acetato de etilo), em consequência das diferentes pontuações atribuídas nas categorias de avaliação (ver Tabela 4.6): todas as pontuações atribuídas ao acetato de etilo são superiores a 5 (valor médio da escala de 1 a 10), tendo três categorias pontuações elevadas, sinalizadas a verde, enquanto o éter dietílico tem 5 pontuações (em 10) abaixo de 5, sendo 4 destas sinalizadas a vermelho. Nos guias da Pfizer e da Sanofi, o acetato de etilo é classificado como solvente preferido e recomendado, respetivamente, enquanto que o éter dietílico é classificado como solvente indesejável e banido. Nos guias da ACS GCI-PR e da IMI-CHEM21, o acetato de etilo só tem as pontuações assinaladas a amarelo e a verde, enquanto que o éter dietílico tem pontuações a vermelho, uma no guia da ACS GCI-PR (categoria *Segurança*) e duas no guia da IMI-CHEM21 (categorias *Ambiente* e *Segurança*).

Em suma, os resultados obtidos pelos guias de seleção de solventes sugerem que o éter dietílico é um solvente problemático enquanto o uso do acetato de etilo é mais aceitável.

4.4.2.2. Ferramenta EHS

A Ferramenta EHS²² foi utilizada para uma comparação alternativa dos solventes éter dietílico e acetato de etilo, sendo os resultados fornecidos por esta ferramenta apresentados na Tabela 4.11 e resumidos na Figura 4.8 para facilitar a comparação.

Tabela 4.11. Resultados obtidos a partir da ferramenta EHS para a comparação dos solventes éter dietílico e acetato de etilo*

Aspeto EHS	Categorias	Solvente			
		Éter dietílico		Acetato de etilo	
		<i>p</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>P</i>
S (segurança física)	Potencial de dispersão	0,77	2,37	0,62	1,62
	Incêndio/explosão	1,00		1,00	
	Reação/decomposição	0,60		0,00	
H (saúde humana)	Toxicidade aguda	0,30	0,48	0,28	1,08
	Irritação	0,00		0,63	
	Toxicidade crónica	0,18		0,17	
E (ambiente)	Persistência	0,74	1,05	0,03	0,20
	Perigo contaminação (ar)	0,18		0,17	
	Perigo contaminação (água)	0,13		0,00	
Avaliação EHS (global)		3,90		2,90	

**p* – pontuação para cada categoria; *P* – pontuação para cada aspeto EHS (soma das pontuações de cada categoria)

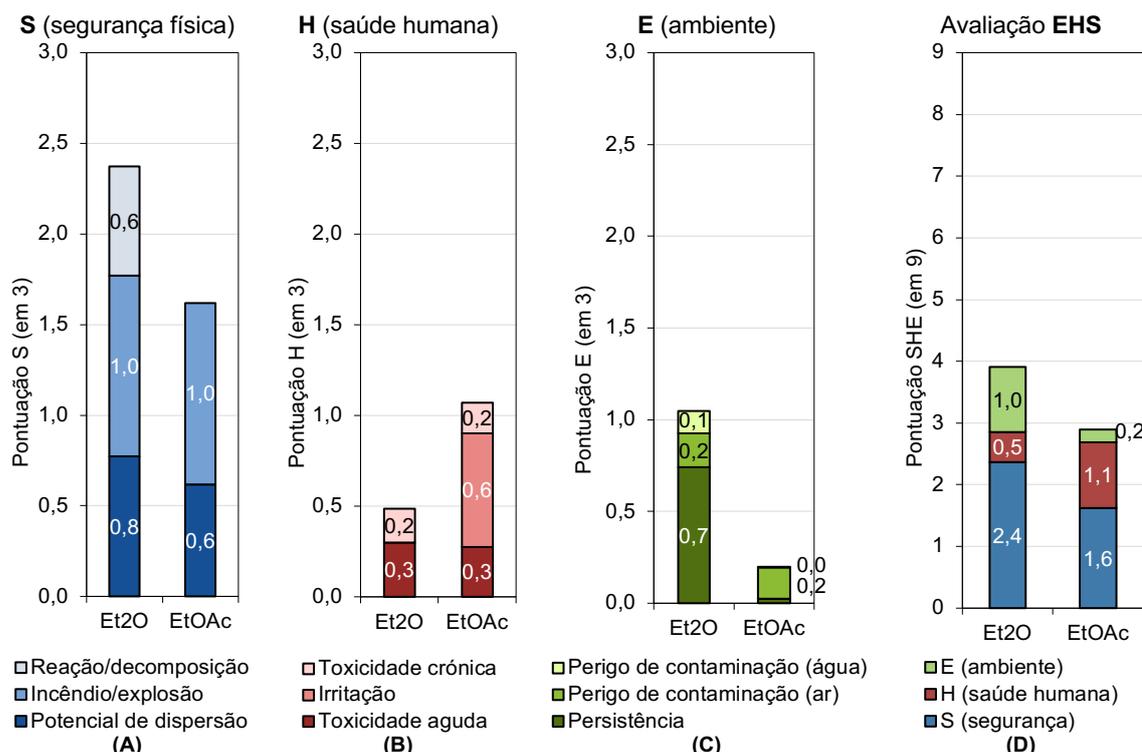


Figura 4.8. Avaliação dos solventes éter dietílico (Et2O) e acetato de etilo (EtOAc) com a Ferramenta EHS: pontuações (A) para a segurança física, (B) para a saúde humana, (C) para o ambiente e (D) globais

Os resultados da Figura 4.8 sugerem que o acetato de etilo é menos perigoso que o éter dietílico, confirmando a informação recolhida nos guias de solvente, mas fornecem mais informação sobre os perigos. No que respeita à *segurança física* (Figura 4.8A), a principal diferença é a pontuação para a categoria *reação/decomposição*, onde o éter dietílico tem maior pontuação que o acetato de etilo (0,60 vs. 0,00). Contudo, o acetato de etilo é mais perigoso para a *saúde humana* que o éter dietílico, principalmente devido à elevada pontuação na categoria *irritação* (0,63 vs. 0,00); as pontuações para as outras duas categorias (*toxicidade aguda* e *toxicidade crónica*) são semelhantes (Figura 4.8B). A pontuação mais elevada para o *ambiente* foi encontrada

para o éter dietílico, devido às pontuações para a *persistência* (0,74 vs. 0,03) e *perigo de contaminação da água* (0,13 vs. 0,00), superiores às do acetato de etilo (Figura 4.8C). Globalmente, estes resultados mostram que o éter dietílico tem uma pontuação mais elevada para a *segurança física* (2,37 vs. 1,62)

Em suma, os dados da avaliação com esta ferramenta confirmam a vantagem em usar o solvente acetato de etilo, com uma pontuação global do EHS de 2,90 vs. 3,90 para o éter dietílico, 35% mais elevada (Figura 4.8D). No entanto, a vantagem do acetato de etilo evidenciada por esta ferramenta é menos nítida do que a das comparações com os guias de solventes, já que neste caso os dois solventes apresentam classificações opostas (Sanofi: recomendado vs. banido; Pfizer: preferido vs. indesejável; GSK: cor compósita verde vs. vermelha).

4.4.2.3. Ferramenta SHE

A ferramenta desenvolvida no presente trabalho (ver Capítulo 3, secção 3.2) foi também utilizada para a comparação dos perigos SHE dos dois solventes, sendo os resultados apresentados na Figura 4.9. Nesta ferramenta, os perigos dos solventes são pontuados numa escala de 0 (perigo baixo) a 2 (perigo elevado).

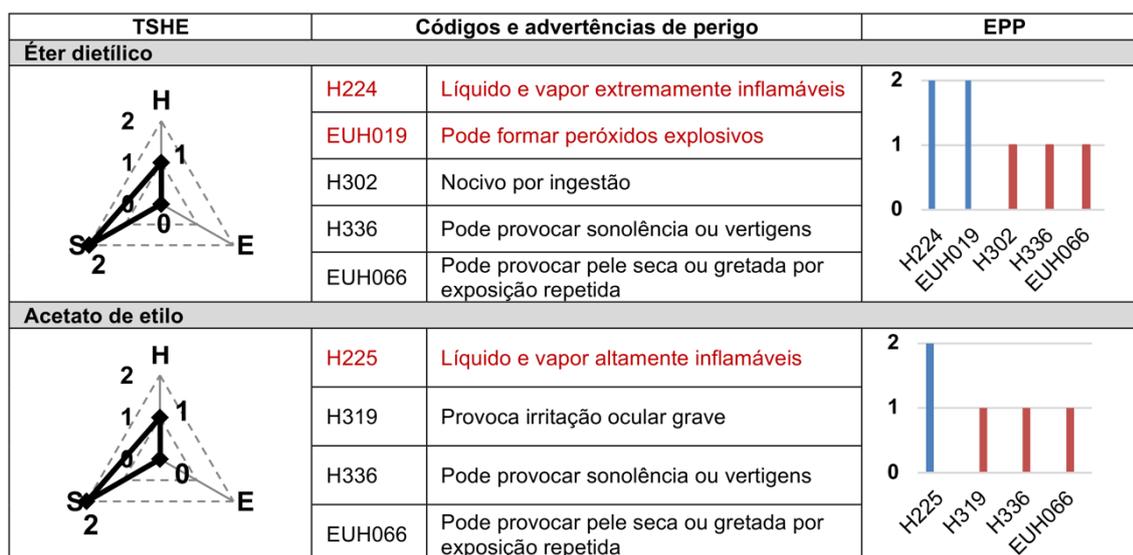


Figura 4.9. Resultados obtidos para a avaliação do (A) éter dietílico e (B) acetato de etilo com a Ferramenta SHE

A Figura 3.2 mostra que alguns dos perigos são idênticos em ambos os solventes (H336, EUH066), mas há diferenças para a inflamabilidade (H224 é mais grave que H225). Contudo, esta diferença não é captada pela Ferramenta SHE, devido à falta de sensibilidade do sistema de pontuação. Os EPP mostram ainda que o éter dietílico apresenta mais um perigo físico elevado (EUH019 – Pode formar peróxidos explosivos). Estes resultados são consistentes com os resultados obtidos nas avaliações anteriores, confirmando que o acetato de etilo é mais benigno do que o éter dietílico.

4.4.2.4. Discussão sumativa das três avaliações

Embora as três avaliações apontem para o mesmo resultado, com vantagem do acetato de etilo, a sua concordância não é absoluta, o que resulta da diferente natureza e/ou de detalhes nos critérios que usam, um aspeto que poderá servir para fazer sentir aos estudantes as dificuldades da tarefa de aferir os perigos potenciais das substâncias químicas, devido à sua complexidade.

4.4.3. Avaliação do efeito dos solventes na performance e verdura da síntese

Os valores dos rendimentos obtidos bem como das métricas de verdura de massa, energia e tempo, para as sínteses realizadas pelos protocolos B e C, são apresentadas na Tabela 4.12. Na última coluna apresentam-se as diferenças dos valores das métricas (em percentagem, relativamente a B), para facilitar a comparação.

Tabela 4.12. Valores das métricas de massa, energia e tempo*

Protocolo	B N=1	C N=2	C-B / %
Rendimento / %	84,3	85,0±1,0	0,8
AE (%)	100,0	100,0	0,0
RME / %	83,8	84,8±0,8	1,2
MI = Reagl + SI	5,12	6,15±0,06	20,1
SI = SI(WS)	3,92	4,97±0,05	26,8
Reagl = Reagl(RS)	1,19	1,18±0,1	-0,84
EI / Wh g ⁻¹	7,9	9,4±0,4	19
TI / h g ⁻¹	0,171	0,177±0,007	-0,6

* Nota: SI = SI(WS) + SI(RS) = SI(WS) porque SI(RS) = 0 (não foi usado solvente na fase de reação).

4.4.3.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance

Os rendimentos obtidos para as sínteses realizadas pelos protocolos B e C foram semelhantes, ca. 85% (ver Tabela 4.4), o que indica que a alteração do solvente não influenciou de forma significativa o rendimento. No final da síntese realizada segundo o protocolo A, obteve-se uma mistura de [C₆MIM]Cl e água, como descrito no protocolo de literatura:¹ o produto final retinha 65% da água adicionada, pelo que o rendimento não foi calculado para esta síntese, por não se poder obter um valor com significado. A pureza do produto obtido nas sínteses segundo os protocolos B e C foi semelhante (ver Apêndice A3). É de referir que a pureza dos produtos sintetizados foi semelhante à da amostra comercial (Sigma-Aldrich, ver Apêndice A3, Figuras A4.5 e A4.9).

Em suma, a alteração do solvente não teve efeito na reação no que diz respeito ao rendimento e à pureza do produto obtido, *i.e.*, não houve alterações na eficiência do processo de síntese com a alteração de solventes usados no workup.

4.4.3.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura

A reação de síntese nos protocolos B e C é a mesma e a sua AE é 100% porque todos os átomos dos reagentes estequiométricos são incluídos no produto (a reação não produz coprodutos).

Os valores da RME para os protocolos B e C são similares (Tabela 4.12). Neste caso, como a reação foi realizada em proporções quase estequiométricas, e os reagentes estequiométricos são os mesmos, a RME é diretamente proporcional ao rendimento.²⁶ Os valores de RME são 15% inferiores ao máximo possível para esta reação (AE = 100%), evidenciando uma perda moderada de átomos dos reagentes que é semelhante em ambos os protocolos. Em suma, esta métrica não é afetada pela alteração de solvente.

Para a avaliação da verdura global foram calculadas as métricas de materialização (e perda de materiais em resíduos) MI e SI. A primeira é uma métrica de materialização global, ao passo que SI é a métrica parcelar da MI que afere a materialização correspondente aos solventes. Na Figura 4.10 apresenta-se o esquema que mostra as relações entre as métricas de massa globais e parcelares usadas.

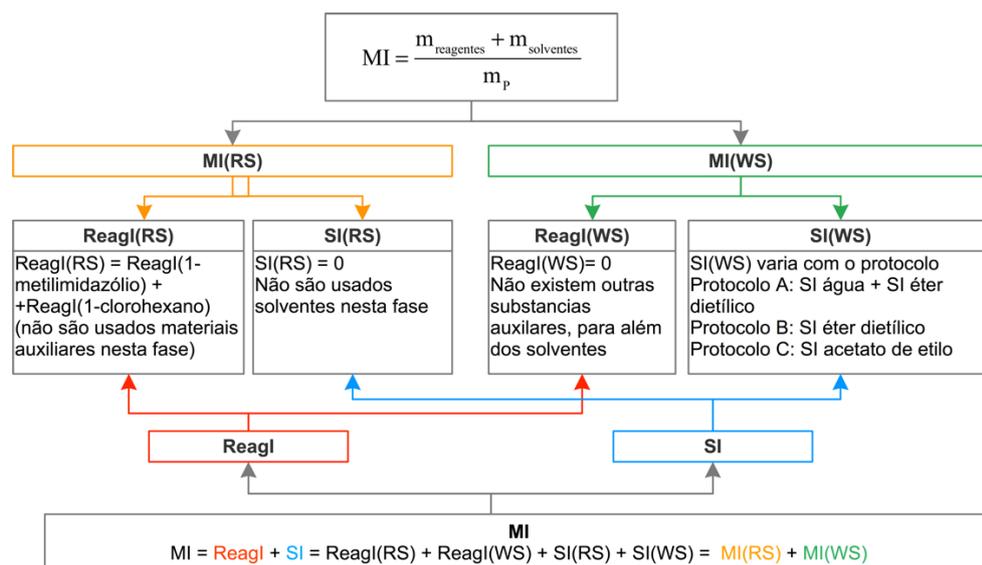


Figura 4.10. Esquema das relações entre as métricas usadas no caso da síntese apresentada MI parcelada entre as fases de reação (RS) e de workup (WS) e entre Reagl e SI; no caso em estudo, na fase da reação (RS) não foram usados solventes e na fase de workup(WS) usou-se água e éter dietílico no protocolo A, só éter dietílico no protocolo B e só acetato de etilo no protocolo C

Estas métricas apresentam valores reduzidos (respetivamente 5,12 e 3,92 para o protocolo B, e 6,15 e 4,97 para o protocolo C), indicando um nível de materialização baixo para o processo que resulta de este não exigir o uso de solvente, como meio da reação; a SI, referente aos solventes usados no workup, é a maior parcela de MI. Contudo, estes valores aumentam, respetivamente 20% e 27%, do protocolo B para C.

Este aumento é explicado a seguir com maior detalhe, com base nos valores de métricas parcelares para cada fase da síntese: MI foi dividida em duas métricas parcelares, MI(RS) e MI(WS), relativas às fases de reação e workup, respetivamente, sendo os valores destas apresentados com os valores de SI na Figura 4.11.

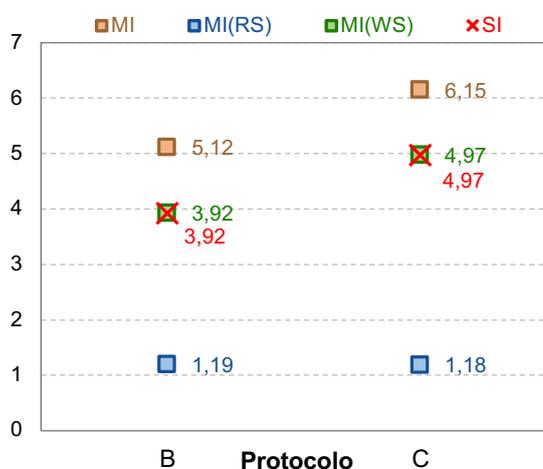


Figura 4.11. MI, MI(RS), MI(WS) e SI obtidas para os protocolos B e C

A MI(WS) é igual a SI porque só são usados solventes na fase de workup, sendo SI(RS) = 0 (Figura 4.10). A MI(RS) é muito inferior a MI(WS) porque na fase de reação não usam solventes. Como o volume de solvente usado foi o mesmo nos dois protocolos, mas a densidade do acetato de etilo (0,90) é mais elevada que a do éter dietílico (0,71) MI(WS) é mais elevada no protocolo C do que no protocolo B. Pode concluir-se que, como a MI é mais elevada para o protocolo C, a opção mais verde em termos de desmaterialização será o uso do éter dietílico (protocolo B).

Para a avaliação da verduza global foram também calculadas as métricas EI e TI e as respetivas parcelares (Figura 4.12). O cálculo das métricas de energia e de tempo permitiu investigar como os solventes afetam estas componentes da verduza e testar a consistência global na utilização das métricas de verduza. A partir da medição da energia e tempo, calculou-se a EI e a TI (Tabela 4.12). Os valores de TI para os protocolos B e C são similares, mas o valor de EI aumenta 20% de B para C. Como a EI é maior no protocolo C, a opção mais verde em termos de utilização de energia será usar o éter dietílico (protocolo B), em concordância com o que foi discutido anteriormente, acerca dos resultados obtidos para as métricas de massa.

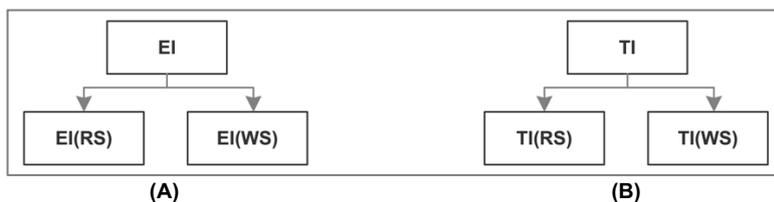


Figura 4.12. Esquema das relações entre as métricas usadas no caso da síntese apresentada (A) EI e (B) TI, parceladas entre as fases de reação (RS) e de workup (WS)

O cálculo das métricas parcelares para a reação e workup permite visualizar mais aprofundadamente estes resultados e, em particular, explicar as diferenças nos valores de EI e TI para os dois protocolos, nomeadamente o aumento de EI de B para C (enquanto TI se mantém). Para isso, foram calculados os valores de EI(RS) e EI(WS), TI(RS) e TI(WS), apresentados nas Figuras 4.13 e 4.14, respetivamente.

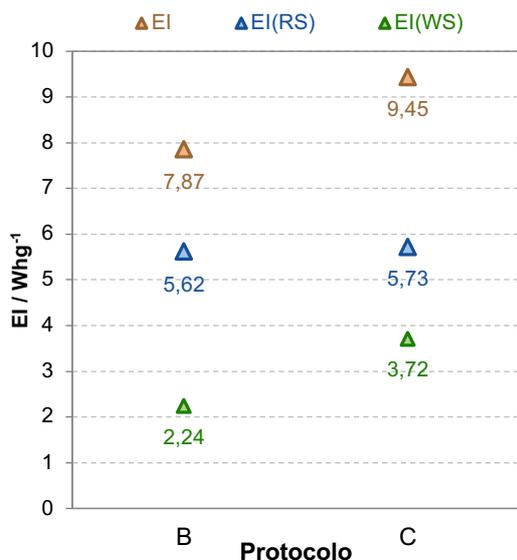


Figura 4.13. EI, EI(RS) e EI(WS), obtidas para os protocolos B e C

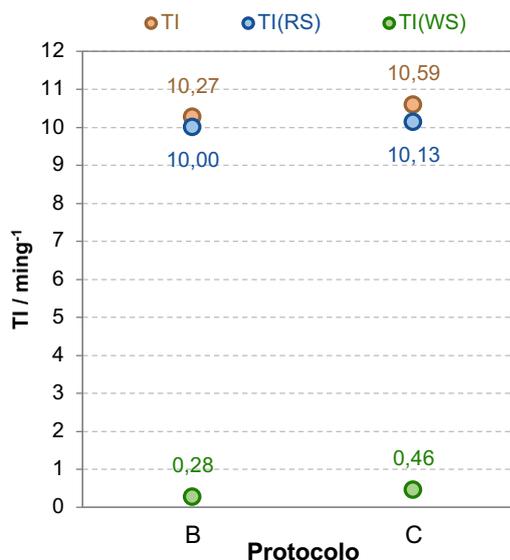


Figura 4.14. TI, TI(RS) e TI(WS) obtidos pelos os protocolos B e C

As EI(RS) e TI(RS) foram semelhantes para ambos os protocolos (respetivamente, 5,62 e 5,73, ver Figura 4.13; e 10,00 e 10,13, Figura 4.14), tal como esperado por ser igual o procedimento da fase de reação e a alteração de solvente não ter efeito na sua eficiência, conforme discutido na secção 4.4.3.1. Contudo, para o workup, as intensidades de energia e de tempo (EI(WS) e TI(WS), respetivamente) para o protocolo C foram maiores do que para o protocolo B (respetivamente 3,72 e 2,24 Wh g⁻¹, ver Figura 4.13; e 0,28 e 0,46 min g⁻¹, Figura 4.14). Isto é consequência da diferença de volatilidades dos solventes: como o acetato de etilo (usado no protocolo C) é menos volátil que o éter dietílico (protocolo B), requer mais tempo (ca. mais 65%) para a evaporação, o que significa também mais energia por unidade de massa de produto (ca. mais 66%) para esta operação. Os valores das variações de B para C na Figura 4.13 mostram que os aumentos de EI (9,45 – 7,87 = 1,58 Wh g⁻¹) e EI(WS)

($3,72 - 2,24 = 1,48 \text{ Wh g}^{-1}$) são semelhantes, comprovando que o workup é o responsável pela diferença na energia utilizada. Em suma, é a diferença de volatilidades dos solventes usados no workup que explica o aumento do EI em 20% do protocolo B para o C (ver acima Tabela 4.12).

Quanto à TI(WS), aumenta de B para C na mesma proporção que EI(WS) (cerca de 65%), mas como a fase de workup demorou menos tempo do que a fase de reação (Figura 4.14) a variação na métrica global TI é baixa, quase passando despercebida.

Em conclusão, o cálculo e análise de métricas parcelares mostra-se útil quer para aprofundar o conhecimento sobre a materialização e a energização dos processos de síntese, quer para comprovar a fiabilidade dos valores das métricas.

4.4.4. Resumo da avaliação

A Figura 4.15 sumariza a aplicação do modelo para avaliação dos solventes (Capítulo 3, secção 3.3) usados na síntese estudada, proporcionando um panorama global dos resultados obtidos quanto aos efeitos dos solventes na verduza do processo.

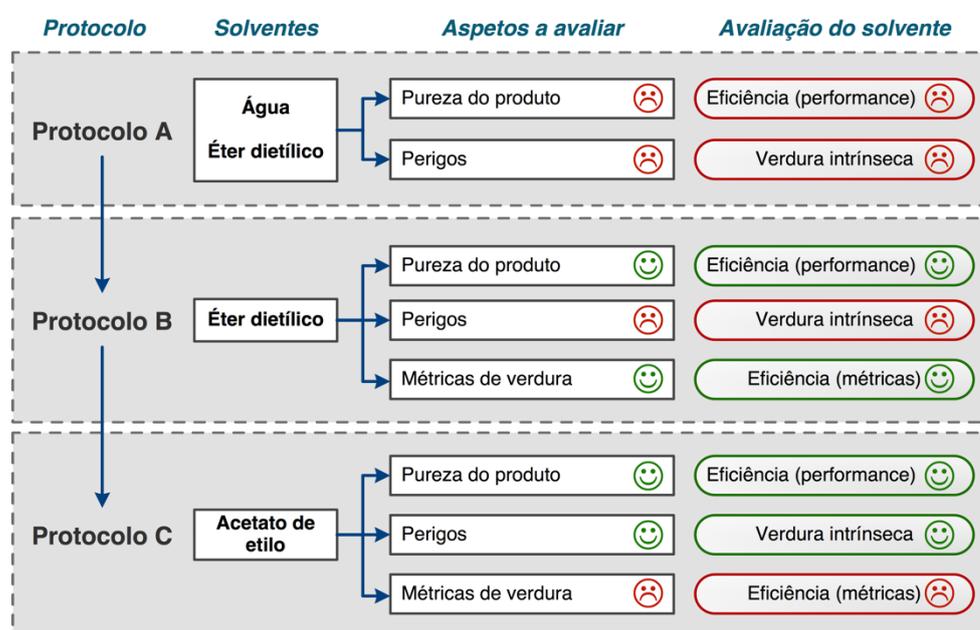


Figura 4.15. Análise da síntese do [C₆MIM]Cl dos protocolos usando diferentes solventes; “😊” e “☹️” referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente

A sumarização gráfica dos resultados evidencia a complexidade da situação em jogo, mostrando que, no presente caso, a escolha do solvente envolve uma contradição: o solvente menos perigoso (acetato de etilo, protocolo C) proporciona piores resultados nas métricas de verdura, enquanto o solvente mais perigoso (éter dietílico, protocolo B) permite maior verdura no processo de síntese (melhores métricas de desmaterialização e desenergização, ver Tabela 4.12); por outro lado, a eficiência da reação de síntese não é influenciada pelos solventes usados.

Em suma, a avaliação obtida com o modelo exemplifica como na prática pode ser difícil melhorar a verdura de um processo de síntese por substituição de solventes; e mostra como as métricas de verdura são úteis para aumentar o conhecimento sobre os resultados dos esforços de otimização da verdura. Contudo, os resultados das métricas de verdura nem sempre permitem decisões inequívocas sobre o protocolo mais benigno que, em princípio, deve ser escolhido para realizar a síntese. Em casos de conflito, como o presente, a decisão tem de ser baseada numa análise mais ampla da situação, envolvendo o contexto, a relevância para o utilizador, implicações para cada escolha possível, etc. Por exemplo, em laboratórios de índole educacional, o protocolo C parece ser a melhor escolha para obter o produto, devido ao solvente ser menos perigoso e, conseqüentemente, permitir uma atividade mais segura para os estudantes.

4.5. Estratégia para implementação nos laboratórios de ensino

O modelo apresentado para avaliação do uso de solventes em sínteses é adequado para utilização num contexto de ensino de síntese verde em laboratório, visando substituir a tradicional prática laboratorial de mera reprodução de protocolos obtidos na literatura por um trabalho mais criativo de pesquisa de aumento verdura. Por exemplo, uma AL pode iniciar-se com (i) seleção de um protocolo a partir de um conjunto de protocolos fornecidos, (ii) avaliação preliminar da sua verdura com métricas adequadas para encontrar o protocolo mais verde, e (iii) desenvolvimento do trabalho experimental a partir desse protocolo mais verde.⁵ Em níveis mais avançados, pode continuar-se o trabalho otimizando o protocolo experimental selecionado, para aumentar a verdura do processo sintético. Este tipo de atividade, mais versátil, exige um envolvimento mais profundo na prática laboratorial e pode contribuir para tornar os estudantes mais conscientes da complexidade da química, já que os obriga a decidir sobre as tarefas a implementar e a tomar contacto com os desafios envolvidos na escolha ou substituição de solventes em sínteses quando se adicionam aos objetivos da síntese tradicional os do contexto ambiental da química para implementar a síntese verde prescrita pela QV.

Muito provavelmente, uma barreira que será sentida pelos estudantes na implementação das experiências como as descritas nos cursos de primeiro e segundo anos universitários, é a atividade adicional que requer a medição de mais variáveis, a energia e o tempo, até agora não incluídas nas experiências de síntese. Contudo, na atual era da informação, os estudantes recebem muita informação através de diversos canais e, tal como sugerido numa recente edição do JCEd (março de 2016) sobre a crescente importância da informação em química,²⁷ os estudantes devem ser treinados em novos procedimentos para lidar com a informação e utilizá-la. As experiências de

laboratório não devem, por isso, ignorar a “idade da informação” em que presentemente vivemos e podem contribuir para este treino, potenciando a aquisição da nova atitude que uma mudança sempre requer. Na realidade, a complexidade da verdura química perseguida pela QV, uma consequência das naturezas complexas do próprio sistema reacional da síntese e da própria verdura, implica que informação extra seja necessária para a avaliação desta no processo de síntese.

4.6. Conclusões

O presente trabalho, publicado na ref.²⁸, evidencia a complexidade das tarefas requeridas para aumentar a verdura de processos de síntese por substituição de solventes. Os resultados obtidos para a síntese do LI [C₆MIM]Cl mostram que, apesar de ser desejável o uso de solventes menos perigosos, a mudança para um solvente mais benigno pode não conduzir a um procedimento globalmente mais verde. A substituição pode provocar perdas colaterais de verdura noutras dimensões, neste caso, na verdura energética. Assim, deve avaliar-se a eficiência do solvente no suporte das outras componentes de verdura, o que tem de ser realizado através de trabalho experimental, com cálculo de métricas de verdura.

A síntese do [C₆MIM]Cl é suficientemente simples para ser usada como experiência de laboratório de QV e ilustrar os problemas acarretados quando se procura otimizar a verdura em processos de síntese por substituição de solventes. O contacto com esta situação permitirá aos estudantes sentir a complexidade sistémica da química, mais precisamente, que o uso de solventes em processos como os de síntese química que são sistemas complexos e que envolvem numerosas variáveis interrelacionadas, requer compromissos variados de diversos tipos. O presente material permite que os estudantes tomem consciência das questões envolvidas nestes compromissos, frequentes em QV e, em consequência, parece adequado para promover o desenvolvimento de competências verdes nos estudantes, aspeto que será cada vez mais importante em futuros empregos.²⁹⁻³⁰

Em suma, os objetivos do trabalho foram cumpridos. Por um lado, otimizou-se a síntese do [C₆MIM]Cl através da utilização do modelo construído para avaliação global do uso de solventes nesta síntese, tendo-se aumentado a pureza do produto obtido após eliminação de um solvente com impacto negativo na performance na síntese. Por outro, validou-se o modelo para lidar com este tipo de otimizações, que permite sistematizar a análise dos diferentes aspetos que requerem consideração aquando da substituição de solventes. A força deste modelo resulta da utilização de um conjunto de métricas de verdura de diferentes tipos que são necessárias para avaliar as várias dimensões da verdura: métricas de massa diversas para avaliação da economia dos

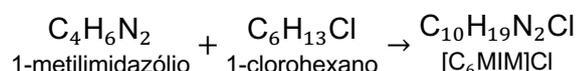
átomos aportados pelos reagentes que participam na reação química, bem como do nível global de materialização; métricas de energia, para avaliar a energia requerida no processo de síntese; etc. O uso de métricas parcelares permite avaliar separadamente as fases de reação e de workup e providencia informação detalhada sobre os ganhos e perdas de verdura no processo global. Mais ainda, em certos casos, as múltiplas métricas da bateria permitem verificar a correção dos cálculos dos seus valores numéricos, e assim confirmar a robustez da avaliação da verdura.

APÊNDICE: Avaliação da verduza química dos protocolos de síntese de Líquidos Iónicos

A1. Descrição dos protocolos das sínteses de Líquidos Iónicos avaliados

A1.1. Síntese do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



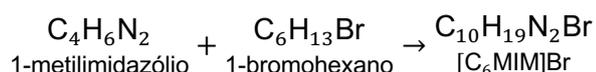
Protocolo de síntese¹

Reação. Num balão de fundo redondo de 250 mL de duas entradas, colocar 17,24 g (0,21 mol) de 1-metilimidazólio e 25,33 g (0,21 mol) de 1-clorohexano. Colocar um condensador com arrefecimento no balão e deixar a mistura a agitar. São realizadas sínteses em quatro condições diferentes: (i) num banho de óleo à temperatura de 100 °C durante 3 horas; (ii) no interior de um microondas que aquece e mantém a mistura à temperatura de 100 °C durante 3 horas; (iii) num banho de óleo à temperatura de 70 °C durante 6 horas; e (iv) num banho de óleo à temperatura de 100 °C durante 6 horas.

Workup. Deixar arrefecer a mistura ao ar até à temperatura ambiente; em seguida adicionar 20 mL de água e agitar para dissolução. Transferir a mistura para um funil de decantação e juntar 25 mL de éter dietílico para remover o excesso de reagentes. Agitar, deixar repousar para permitir a separação de duas fases. Remover a fase orgânica. Repetir a lavagem com éter dietílico duas vezes. Remover todos os voláteis num evaporador rotativo com o banho de água à temperatura 80 °C e pressão 10 mbar durante 1 hora e 30 minutos.

A1.2. Síntese do brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



Protocolo de síntese¹

Reação. Num balão de fundo redondo de 250 mL de duas entradas, colocar 17,24 g (0,21 mol) de 1-metilimidazólio e 34,66 g (0,21 mol) de 1-bromohexano. Colocar um condensador com arrefecimento no balão e deixar a mistura a agitar num banho de óleo à temperatura de 70 °C durante 6 horas.

Workup. Deixar arrefecer a mistura ao ar até à temperatura ambiente; em seguida adicionar 20 mL de água e agitar para dissolução. Transferir a mistura para um funil de decantação e juntar 25 mL de éter dietílico para remover o excesso de reagentes. Agitar, deixar repousar para permitir a separação de duas fases. Remover a fase orgânica. Repetir a lavagem com éter dietílico duas vezes. Remover todos os voláteis num evaporador rotativo com o banho de água à temperatura 80 °C e pressão 10 mbar durante 1 hora e 30 minutos.

A1.3. Síntese do hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



Protocolo de síntese²

Reação. Num balão de fundo redondo de 25 mL colocar 1,0 mL de água destilada, 1,0 mL de 1-metilimidazólio e 1,35 mL de 1-bromobutano. Colocar um condensador com arrefecimento no balão e deixar a mistura a agitar em refluxo durante 1 hora e 30 minutos. Aguardar que a mistura arrefeça até à temperatura ambiente. Adicionar 10 mL de água destilada e 2,3 g de hexafluorofosfato de potássio (K[PF₆]) à mistura. Agitar durante 10 a 15 minutos.

Workup. Transferir a mistura para um funil de separação de 125 mL, lavar o balão de fundo redondo com 25 mL de DCM e realizar a extração. Recolher o DCM para um matraz de 125 mL, lavar e extrair a camada aquosa com outra porção de 10 mL de DCM. Secar as camadas orgânicas com 1 a 2 colheres de sulfato de magnésio (MgSO₄) e filtrar por gravidade para um balão de fundo redondo de 25 mL. Destilar o DCM (p.e. 39,8 °C), com uma destilação simples e remover o balão de destilação 5 a 10 minutos após terminar a destilação.

A1.4. Síntese do tetrafenilborato de 1-butil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



Protocolo de síntese²

Reação. Dissolver 0,50 g (2,29 mmol) de brometo de 1-butil-3-metilimidazólio ([C₄MIM]Br) em 5,0 mL de água destilada. Adicionar 0,78 g (2,29 mmol) de tetrafenilborato de sódio e agitar durante 10 a 15 minutos.

Workup. Filtrar por gravidade a mistura e lavar o sólido com 3 porções de 25 mL de água. Dissolver o sólido em 20 mL de DCM e secar com sulfato de magnésio (MgSO₄). Filtrar a mistura para se obter o produto, um sólido branco (p.f. 124 °C).

A1.5. Síntese do bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



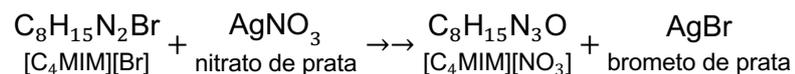
Protocolo de síntese²

Reação. Dissolver 0,50 g (2,29 mmol) de [C₄MIM]Br em 1,0 mL de água destilada. Adicionar 0,66 g (2,29 mmol) de uma solução aquosa (1 g/mL) de bis(trifluorometilsulfonil)imida de lítio.

Workup. Transferir a mistura para um funil de separação e extrair com duas porções de 25 mL e 10 mL de DCM. Secar as frações orgânicas com sulfato de magnésio (MgSO₄). Destilar os líquidos voláteis para se obter o produto, um líquido pálido.

A1.6. Síntese do nitrato de 1-butil-3-metilimidazólio

Reação de síntese



Protocolo de síntese²

Reação. Dissolver 0,50 g (2,29 mmol) de $[\text{C}_4\text{MIM}]\text{Br}$ em 1,0 mL de etanol. Adicionar 0,39 g de nitrato de prata (AgNO_3) (2,29 mmol). Agitar a mistura durante 5 minutos.

Workup. Filtrar a mistura por gravidade. Remover o etanol do produto destilando a solução resultante, de onde se obtém o produto, um líquido pálido.

A2. Avaliação da verdura química com a Estrela Verde

Tabela A4.1. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese dos LI

Substâncias			Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo	Pontuação de perigos		
Nome	Fórmula química	CAS			SH	A	F
1-metilimidazólio	C ₄ H ₆ N ₂	616-47-7	 Perigo	H302; H311; H314; H412	3	2	1
1-clorohexano	C ₆ H ₁₃ Cl	544-10-5	 Atenção	H226	1	1	2
1-bromohexano	C ₆ H ₁₃ Br	111-25-1	 Atenção	H226; H315; H411	2	3	2
1-bromobutano	C ₄ H ₉ Br	109-65-9	 Perigo	H225; H315; H319; H335; H411	2	3	3
Hexafluorofosfato de potássio	K[PF ₆]	17084-13-8	 Perigo	H314	3	1	1
Tetrafenilborato de sódio	Na[B(C ₆ H ₅) ₄]	143-66-8	 Perigo	H301	3	1	1
	LiN(SO ₂ CF ₃) ₂	90076-65-6	 Perigo	H301; H311; H314; H373; H412	3	2	1
Nitrado de prata	AgNO ₃	7761-88-8	 Perigo	H272 (cat. 2); H314; H410	3	3	3
Água ^{x, y}	H ₂ O	-	-	-	1	1	1
Etanol	C ₂ H ₅ OH	64-17-5	 Perigo	H225	1	1	3
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	75-09-2	 Atenção	H315, H319, H335, H336, H351, H373	3	1	1
Sulfato de magnésio anidro	MgSO ₄	7487-88-9	-	-	1	1	1
Éter dietílico	C ₄ H ₁₀ O	60-29-7	 Perigo	H224; H302; H336; EUH019; EUH066	2	1	3
Brometo de 1-butil-3-metilimidazólio	C ₈ H ₁₅ BrN ₂	85100-77-2	-	-	1	1	1
Cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio	C ₁₀ H ₁₉ ClN ₂	171058-17-6	-	-	1	1	1
Brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio	C ₁₀ H ₁₉ BrN ₂	85100-78-3	-	-	1	1	1
Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio	C ₈ H ₁₅ F ₆ N ₂ P	174501-64-5	 Atenção	H315; H319; H335	2	1	1
Bis(trifluorometilsulfonyl)imida de 1-butil-3-metilimidazólio	C ₁₀ H ₁₅ F ₆ N ₃ O ₄ S ₂	174899-83-3	 Perigo	H301+H311; H314; H373; H411	3	3	1
Tetrafenilborato de 1-butil-3-metilimidazólio	C ₃₂ H ₃₅ BN ₂	292625-87-7	◆	◆	3	3	3

SH – Saúde Humana; A – Ambiente; F – Físico

^x Renováveis; ^y Degradável com produtos de degradação inócuos; ◆ – SDS não disponível; "-" significa sem indicação de perigos

Tabela A4.1. (continuação)

Substâncias			Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo	Pontuação de perigos		
Nome	Fórmula química	CAS			SH	A	F
Nitrato de 1-butyl-3-metilimidazólio	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	179075-88-8	 Perigo	H272 (cat.2); H315; H319; H335	2	1	3
Brometo de potássio	KBr	7758-02-3	-	-	1	1	1
Brometo de sódio	NaBr	7647-15-6	-	-	1	1	1
Brometo de lítio	LiBr	23303-71-1	 Atenção	H302	2	1	1
Brometo de prata	AgBr	7785-23-1	-	-	1	1	1

SH – Saúde Humana; A – Ambiente; F – Físico

* Renováveis; † Degradável com produtos de degradação inócuos; ◆ – SDS não disponível; “-” – significa sem indicação de perigos

Tabela A4.2. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV da fase de reação dos LI*

Princípios da QV	[C ₆ MIM]Cl		[C ₆ MIM]Br		[C ₄ MIM][PF ₆]	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	3	Não há formação de resíduos.	3	Não há formação de resíduos.	3	Não há formação de resíduos.
P2 Economia atómica	3	Sem reagentes em excesso e sem formação de coprodutos.	3	Sem reagentes em excesso e sem formação de coprodutos.	2	Sem reagentes em excesso e com formação de um coproduto (KBr).
P3 Sínteses menos perigosas	1	1-metilimidazólio é apresentado pelo menos um perigo elevado para a saúde humana.	1	1-metilimidazólio é apresentado pelo menos um perigo elevado para a saúde humana.	1	1-metilimidazólio e KPF ₆ apresentam pelo menos um perigo elevado para a saúde humana. 1-bromobutano apresenta perigo elevado para o ambiente.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	3	Não se utilizam solventes nem substâncias auxiliares.	3	Não se utilizam solventes nem substâncias auxiliares.	3	O solvente é a água que é uma substância inócua.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	2	Pressão ambiental e temperatura entre 70 °C e 100 °C (depende das condições da reação).	2	Pressão ambiental e temperatura a 100°C.	1	Pressão ambiental e temperatura superior a 100°C.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.
P8 Redução de derivatizações	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.
P9 Catalisadores	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.
P10 Planificação para a degradação	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade de algumas substâncias (e.g. 1-metilimidazólio e 1-clorohexano).	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do 1-metilimidazólio e do 1-bromohexano não é degradável.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do 1-metilimidazólio e do 1-bromobutano.
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	1-metilimidazólio apresenta risco elevado de acidente químico.	1	1-metilimidazólio apresenta risco elevado de acidente químico.	1	1-metilimidazólio, KPF ₆ e 1-bromobutano apresentam risco elevado de acidente químico.

* p – Pontuação

Tabela A4.2. (continuação)*

Princípios da QV	[C ₄ MIM][BPh ₄]		[C ₄ MIM][NTf ₂]		[C ₄ MIM][NO ₃]	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	3	Não há formação de resíduos.	3	Não há formação de resíduos.	3	Não há formação de resíduos.
P2 Economia atómica	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (NaBr).	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (LiBr).	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (AgBr).
P3 Sínteses menos perigosas	1	Ausência de informação sobre os perigos do [C ₄ MIM][BPh ₄]. Atribuiu-se pontuação máxima por precaução.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] apresenta perigo elevado para a saúde humana e ambiente.	1	O AgNO ₃ apresenta perigo elevado para a saúde humana e ambiente.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	3	O solvente utilizado é inócuo (água).	3	O solvente utilizado é inócuo (água).	3	O etanol apresenta risco baixo para a saúde e para o ambiente.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	3	Sem alteração da pressão e temperatura.	3	Sem alteração da pressão e temperatura.	3	Sem alteração da pressão e temperatura.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.	1	Nenhum dos recursos/matérias primas são renováveis.
P8 Redução de derivatizações	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.
P9 Catalisadores	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.
P10 Planificação para a degradação	1	O Na[B(C ₆ H ₅) ₄] não é degradável e dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] não é degradável e dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br.
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	Ausência de informação sobre os perigos do [C ₄ MIM][BPh ₄]. Atribuiu-se risco máximo por precaução.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] apresenta risco elevado de acidente químico.	1	O etanol e AgNO ₃ apresentam risco elevado de acidente químico.

* p – Pontuação

Tabela A4.3. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV da fase de workup dos LI*

Princípios da QV	[C ₆ MIM]Cl		[C ₆ MIM]Br		[C ₄ MIM][PF ₆]	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	1	O 1-metilimidazólio apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O 1-metilimidazólio apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O DCM e 1-metilimidazólio apresentam perigo elevado para saúde humana.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	2	O éter dietílico apresenta perigo moderado para saúde humana e perigo baixo para o ambiente.	2	O éter dietílico apresenta perigo moderado para saúde humana e perigo baixo para o ambiente.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	1	Pressão diferente da ambiental e T=80 °C.	1	Pressão diferente da ambiental e T=80 °C.	2	Pressão ambiental e temperatura inferior a 100 °C.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.
P10 Planificação para a degradação	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do éter dietílico.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do éter dietílico.	1	O DCM não é degradável.
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	O éter dietílico e 1-metilimidazólio apresentam risco elevado de acidente químico.	1	O éter dietílico e 1-metilimidazólio apresentam risco elevado de acidente químico.	1	O DCM e 1-metilimidazólio apresentam risco elevado de acidente químico.

* p – Pontuação

Tabela A4.3. (continuação)*

Princípios da QV	[C ₄ MIM][BPh ₄]		[C ₄ MIM][NTf ₂]		[C ₄ MIM][NO ₃]	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	3	Os resíduos (etanol e brometo de prata) apresentam perigo baixo para a saúde e para o ambiente.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	3	Não se utilizam solventes nem substâncias auxiliares.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	3	Sem alteração da pressão e temperatura.	2	Pressão ambiental e temperatura inferior a 100 °C.	2	Pressão ambiental e temperatura inferior a 100 °C.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.	1	Nenhum reagente/matéria prima é renovável.
P10 Planificação para a degradação	1	O DCM não é degradável.	1	O DCM não é degradável.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]NO ₃ .
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	O DCM apresenta risco elevado de acidente químico.	1	O DCM e [C ₄ MIM][NTf ₂] apresentam risco elevado de acidente químico.	1	O etanol e [C ₄ MIM][NO ₃] apresentam risco elevado de acidente químico.

* p – Pontuação

Tabela A4.4. Pontuação dos princípios da QV para construção das EV do **processo global** de síntese dos LI*

Princípios da QV	[C ₆ MIM]Cl		[C ₆ MIM]Br		[C ₄ MIM][PF ₆]	
	<i>p</i>	Explicação	<i>p</i>	Explicação	<i>p</i>	Explicação
P1 Prevenção	1	O 1-metilimidazólio apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O 1-metilimidazólio apresenta perigo elevado para saúde humana e o 1-bromohexano é perigoso para o ambiente.	1	O 1-metilimidazólio e o DCM apresentam perigo elevado para saúde humana e o 1-bromobutano é perigoso para o ambiente.
P2 Economia atómica	3	Sem reagentes em excesso e sem formação de coprodutos.	3	Sem reagentes em excesso e sem formação de coprodutos.	2	Sem reagentes em excesso e com formação de um coproduto (KBr).
P3 Sínteses menos perigosas	1	1-metilimidazólio é apresenta perigo elevado para a saúde humana.	1	1-metilimidazólio é apresenta perigo elevado para a saúde humana e o 1-bromohexano é perigoso para o ambiente.	1	O 1-metilimidazólio e o DCM apresentam perigo elevado para saúde humana e o 1-bromobutano é perigoso para o ambiente.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	2	O éter dietílico apresenta perigo moderado para saúde humana e perigo baixo para o ambiente.	2	O éter dietílico apresenta perigo moderado para saúde humana e perigo baixo para o ambiente.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	1	Pressão diferente da ambiental e temperatura entre 70 °C e 100 °C (depende das condições).	1	Pressão diferente da ambiental e temperatura inferior a 100 °C (80 °C).	1	Pressão ambiental e temperatura superior a 100 °C.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.
P8 Redução de derivatizações	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.
P9 Catalisadores	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.
P10 Planificação para a degradação	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do éter dietílico e do 1-metilimidazólio.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do 1-metilimidazólio e o 1-bromohexano não é degradável.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do 1-metilimidazólio e o 1-bromobutano não é degradável.
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	1-metilimidazólio e o éter dietílico apresentam risco elevado de acidente químico.	1	1-metilimidazólio e o éter dietílico apresentam risco elevado de acidente químico.	1	1-metilimidazólio e 1-bromobutano apresentam risco elevado de acidente químico.

 * *p* – Pontuação

Tabela A4.4. (continuação)*

Princípios da QV	[C ₄ MIM][BPh ₄]		[C ₄ MIM][NTf ₂]		[C ₄ MIM][NO ₃]	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	3	Os resíduos (etanol e brometo de prata) apresentam perigo baixo para a saúde e para o ambiente.
P2 Economia atómica	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (NaBr).	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (LiBr).	2	Sem reagentes em excesso e formação de um coproduto (AgBr).
P3 Sínteses menos perigosas	1	Ausência de informação sobre os perigos do [C ₄ MIM][BPh ₄]. Atribuiu-se perigo máximo por precaução.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] e o LiN(SO ₂ CF ₃) ₂ apresentam perigo elevado para a saúde humana e ambiente.	1	O AgNO ₃ apresenta perigo elevado para a saúde humana e ambiente.
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	1	O DCM apresenta perigo elevado para saúde humana.	3	O etanol apresenta perigo baixo para a saúde e para o ambiente.
P6 Planificação para conseguir eficácia energética	3	Sem alteração da pressão e temperatura.	2	Pressão ambiental e temperatura inferior a 100 °C.	2	Pressão ambiental e temperatura inferior a 100 °C.
P7 Uso de matérias primas renováveis	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.	1	Nenhum dos reagentes/matérias primas é renovável.
P8 Redução de derivatizações	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.	3	Não se utilizam derivatizações.
P9 Catalisadores	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.	3	Não se utilizam catalisadores.
P10 Planificação para a degradação	1	O Na[B(C ₆ H ₅) ₄] não é degradável e dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] não é degradável e dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br.	1	Dados não disponíveis sobre a degradabilidade do [C ₄ MIM]Br e do AgNO ₃ .
P12 Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	1	O DCM apresenta risco elevado de acidente químico.	1	O [C ₄ MIM][NTf ₂] e o LiN(SO ₂ CF ₃) ₂ apresentam risco elevado de acidente químico.	1	O etanol, AgNO ₃ e [C ₄ MIM]NO ₃ apresentam risco elevado de acidente químico.

* p – Pontuação

A3. Ressonância magnética nuclear

A pureza das amostras obtidas pelos protocolos B e C foram avaliadas por ^1H RMN usando dois solventes, clorofórmio deuterado (CDCl_3) e água deuterada (D_2O); este segundo solvente foi utilizado para realizar as análises de ^1H RMN tal como no artigo que reporta o protocolo de origem (A).¹ As amostras para a obtenção dos espectros foram preparadas por dissolução de, aproximadamente, 15 mg do produto obtido em 0,7 mL de CDCl_3 e D_2O . Os espectros de ^1H RMN foram medidos a 400 MHz, CDCl_3 , e os respetivos dados são apresentados do seguinte modo: desvio químico (δ/ppm), constante de acoplamento (J/Hz), multiplicidade de sinal (s: singleto, d: duplete, t: tripleto, quint: quinteto, m: multiplete), número de prótons (nH), identificação do próton (xH) e a constante de acoplamento (J/Hz).

Os espectros do $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ (estrutura química apresentada na Figura A4.1) para as amostras obtidas pelos protocolos B e C são apresentados nas Figuras A4.2 e A4.3, respetivamente. O espectro de uma amostra comercial de $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$, (Sigma-Aldrich, produto n.º 87929), permitiu a comparação da qualidade do produto obtido pelos protocolos B e C com uma amostra de pureza elevada (Figura A4.4).

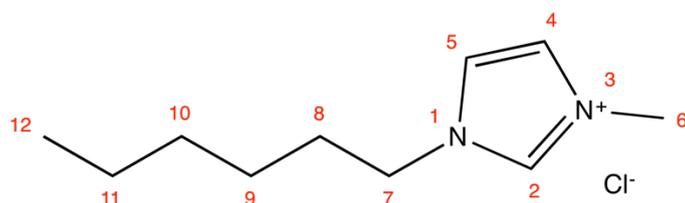


Figura A4.1. Estrutura química do $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ e numeração dos Hidrogénios

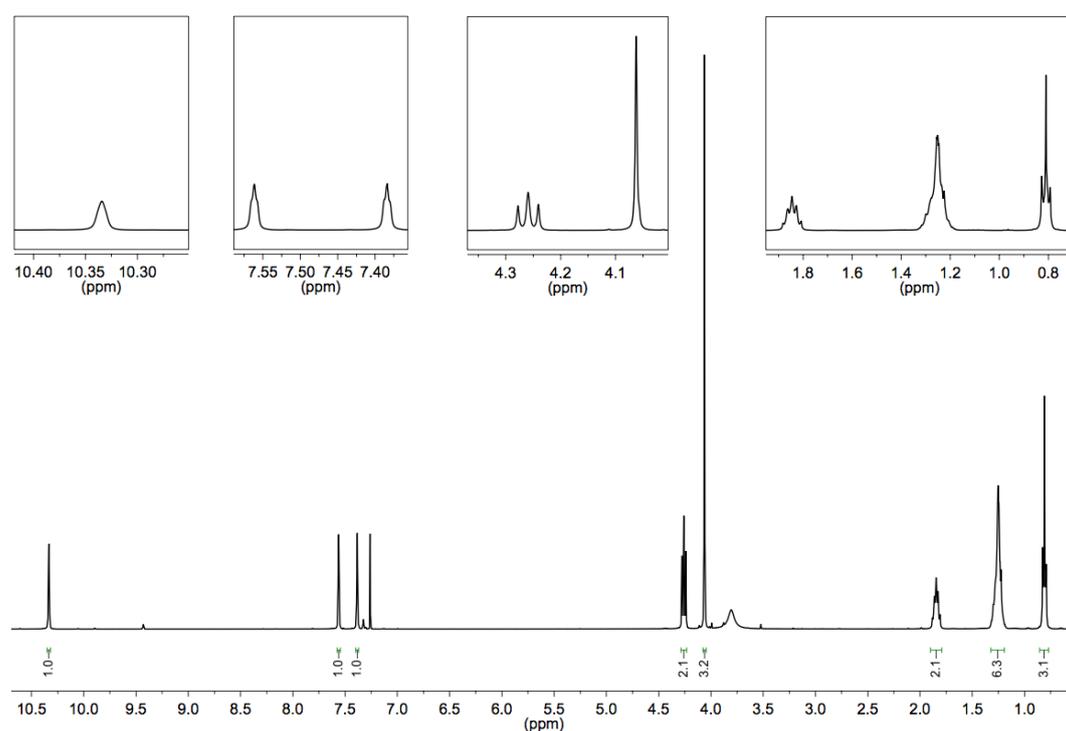


Figura A4.2. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo B utilizando o solvente CDCl_3
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 10,34 (s, 1H, 2), 7,56 (t, 1H, 4, $J = 1,7$ Hz), 7,38 (t, 1H, 5, $J = 1,7$ Hz), 4,26 (t, 2H, 7, $J = 7,4$ Hz), 4,06 (s, 3H, 6), 1,85 (quint, 2H, 8), 1,34-1,17 (m, 6H, 9/10/11), 0,81 (t, 3H, 12, $J = 7,0$ Hz)

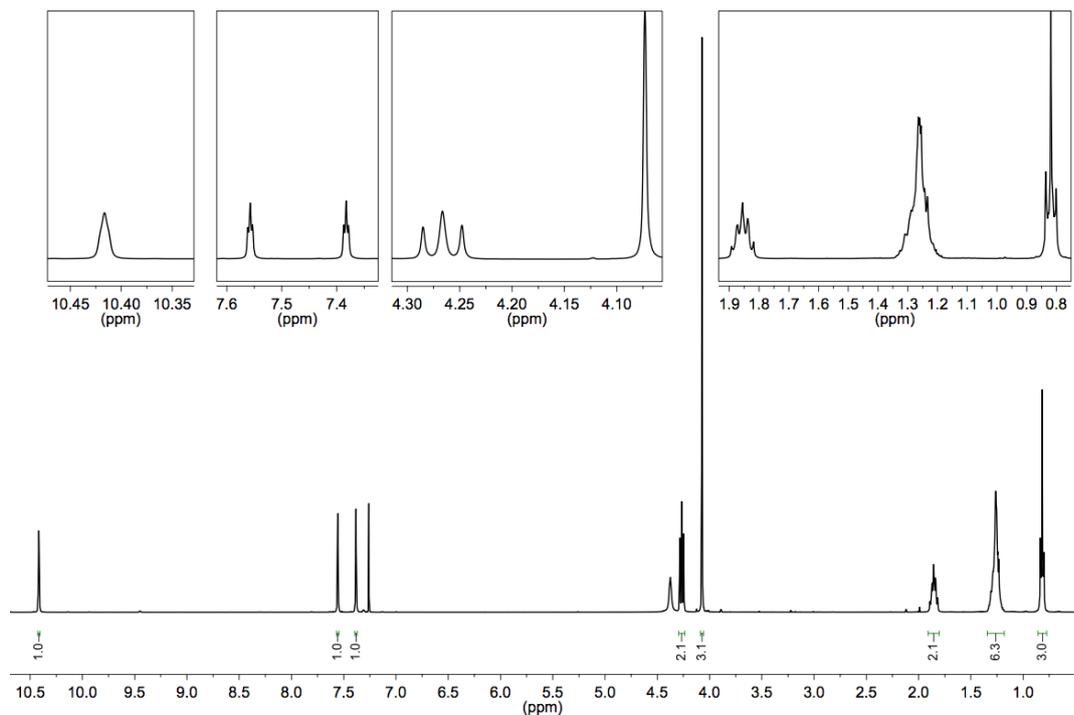


Figura A4.3. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo C utilizando o solvente CDCl_3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 10,41 (s, 1H, **2**), 7,56 (t, 1H, **4**, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (t, 1H, **5**, $J = 1,8$ Hz), 4,27 (t, 2H, **7**, $J = 7,4$ Hz), 4,07 (s, 3H, **6**), 1,86 (quint, 2H, **8**), 1,35-1,18 (m, 6H, **9/10/11**), 0,82 (t, 3H, **12**, $J = 7,0$ Hz).

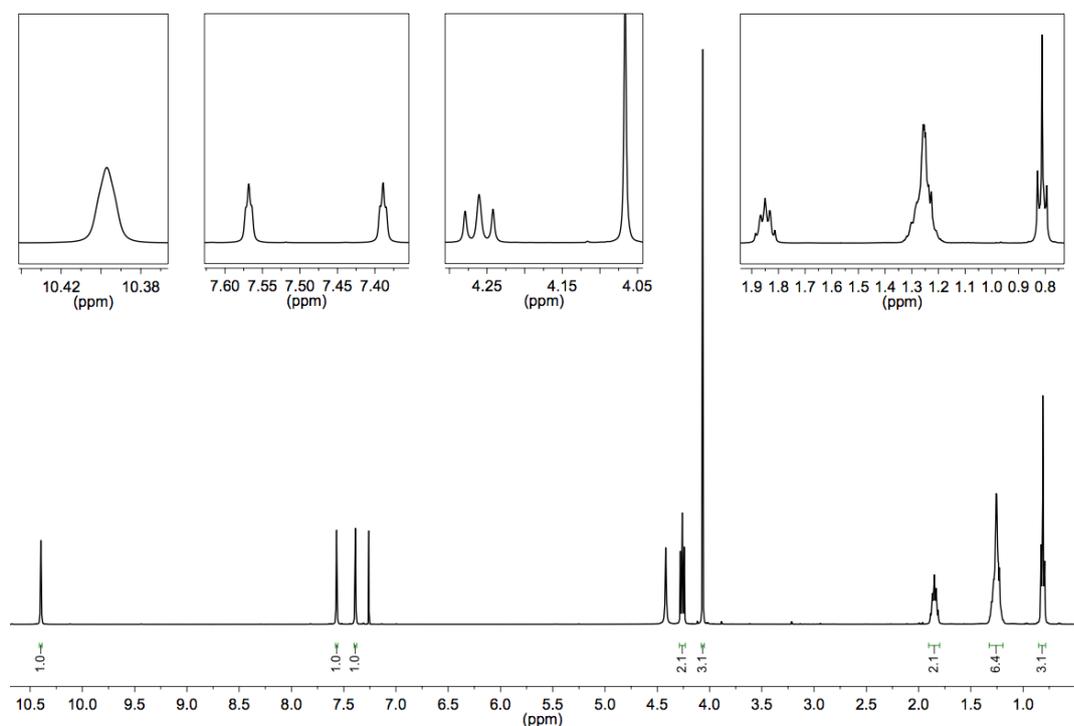


Figura A4.4. Espectro ^1H RMN da amostra comercial Sigma-Aldrich (produto n.º 87929) utilizando o solvente CDCl_3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 10,40 (s, 1H, **2**), 7,57 (t, 1H, **4**, $J = 1,7$ Hz), 7,39 (t, 1H, **5**, $J = 1,7$ Hz), 4,26 (t, 2H, **7**, $J = 7,4$ Hz), 4,07 (s, 3H, **6**), 1,85 (quint, 2H, **8**), 1,34-1,18 (m, 6H, **9/10/11**), 0,81 (t, 3H, **12**, $J = 7,0$ Hz)

A Figura A4.5 permite uma comparação mais expedita dos espectros dos produtos obtidos pelos protocolos B (a vermelho) e C (a verde) com a amostra de pureza elevada obtida da Sigma-Aldrich (a azul).

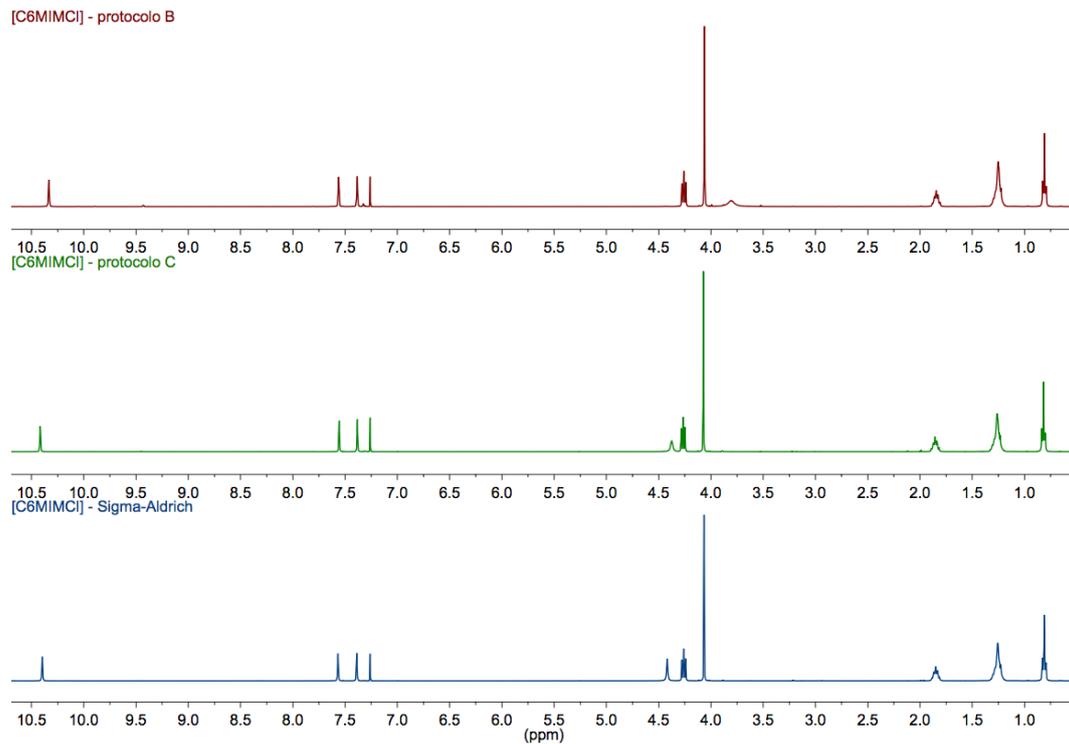


Figura A4.5. Comparação dos espectros ^1H RMN das amostras obtidas pelos protocolos B (vermelho), C (verde) e da Sigma-Aldrich (azul) utilizando o solvente CDCl_3

Nas Figuras A4.6, A4.7 e A4.8 apresentam-se também os espectros ^1H RMN para o $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ obtido pelos protocolos B e C e comercial (Sigma-Aldrich, produto n.º 87929), respetivamente, cujas amostras de RMN foram preparadas com o solvente D_2O . Na Figura A4.9 apresenta-se a comparação destes três espectros.

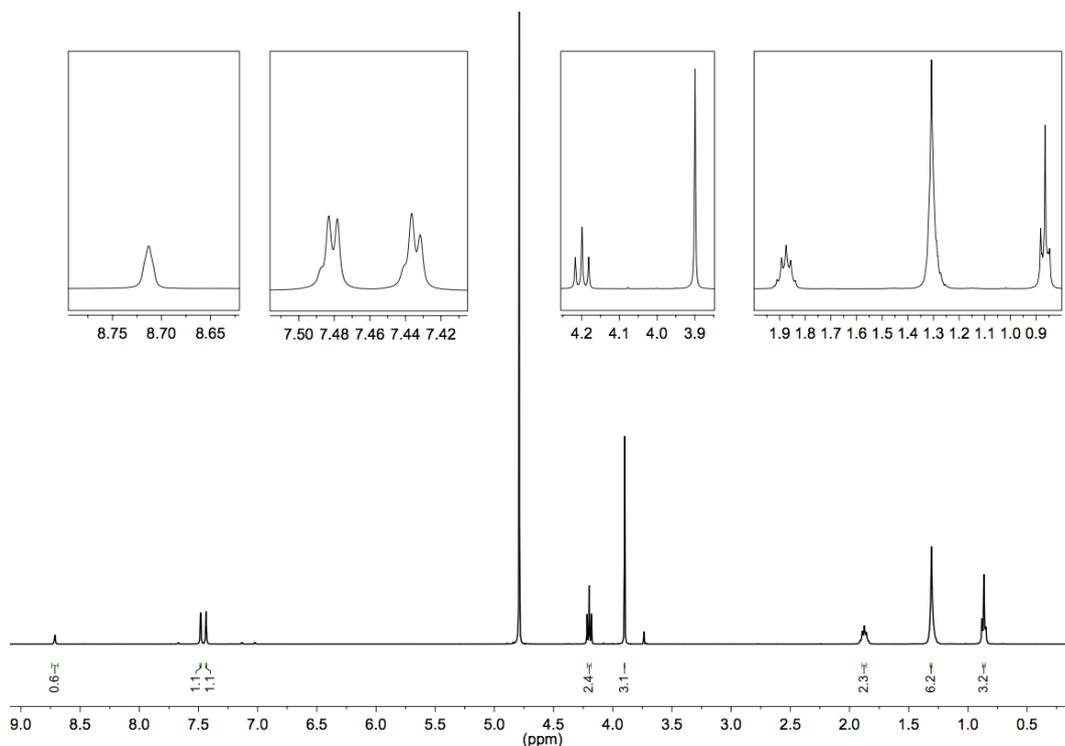


Figura A4.6. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo B utilizando o solvente D_2O

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] 8,72 (s, 1H, **2**), 7,48 (t, 1H, **4**, $J = 2,0$ Hz), 7,43 (t, 1H, **5**, $J = 2,0$ Hz), 4,20 (t, 2H, **7**, $J = 7,1$ Hz), 4,13 (s, 3H, **6**), 1,87 (quint, 2H, **8**, $J = 7,2$ Hz), 1,35-1,26 (m, 6H, **9/10/11**), 0,86 (t, 3H, **12**, $J = 7,1$ Hz)

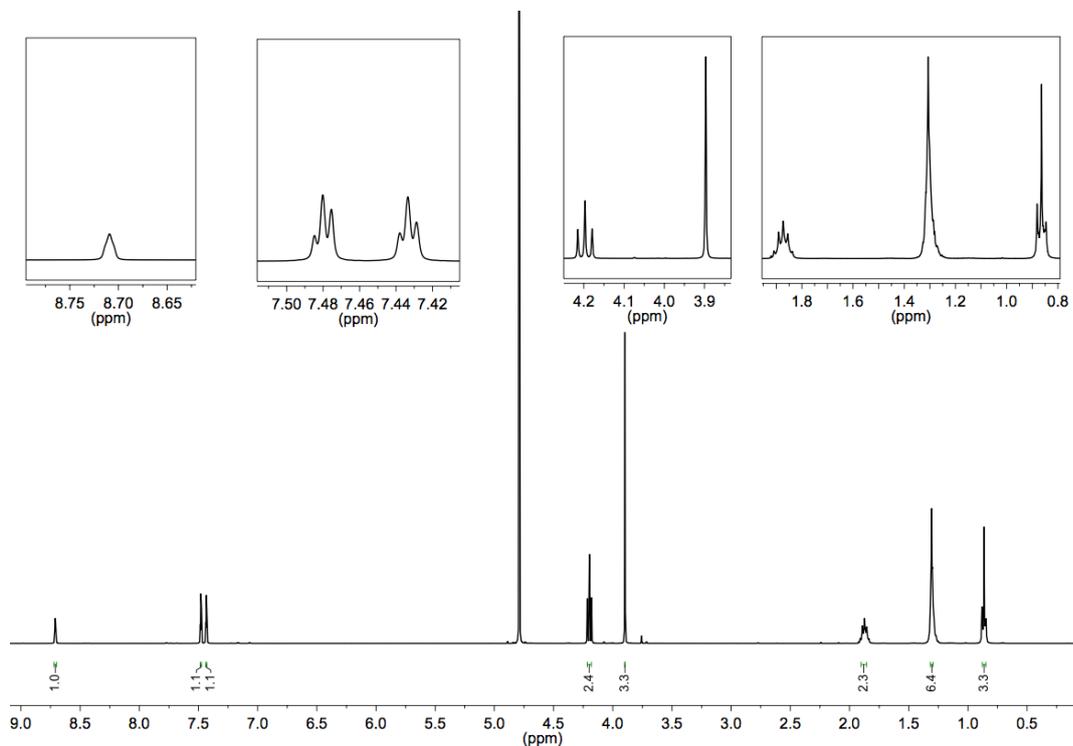


Figura A4.7. Espectro ^1H RMN da amostra obtida pelo protocolo C utilizando o solvente D_2O

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] 8,71 (s, 1H, **2**), 7,48 (t, 1H, **4**, $J = 1,9$ Hz), 7,43 (t, 1H, **5**, $J = 1,8$ Hz), 4,20 (t, 2H, **7**, $J = 7,1$ Hz), 3,90 (s, 3H, **6**), 1,88 (quint, 2H, **8**, $J = 7,2$ Hz), 1,34-1,27 (m, 6H, **9/10/11**), 0,87 (t, 3H, **12**, $J = 7,0$ Hz)

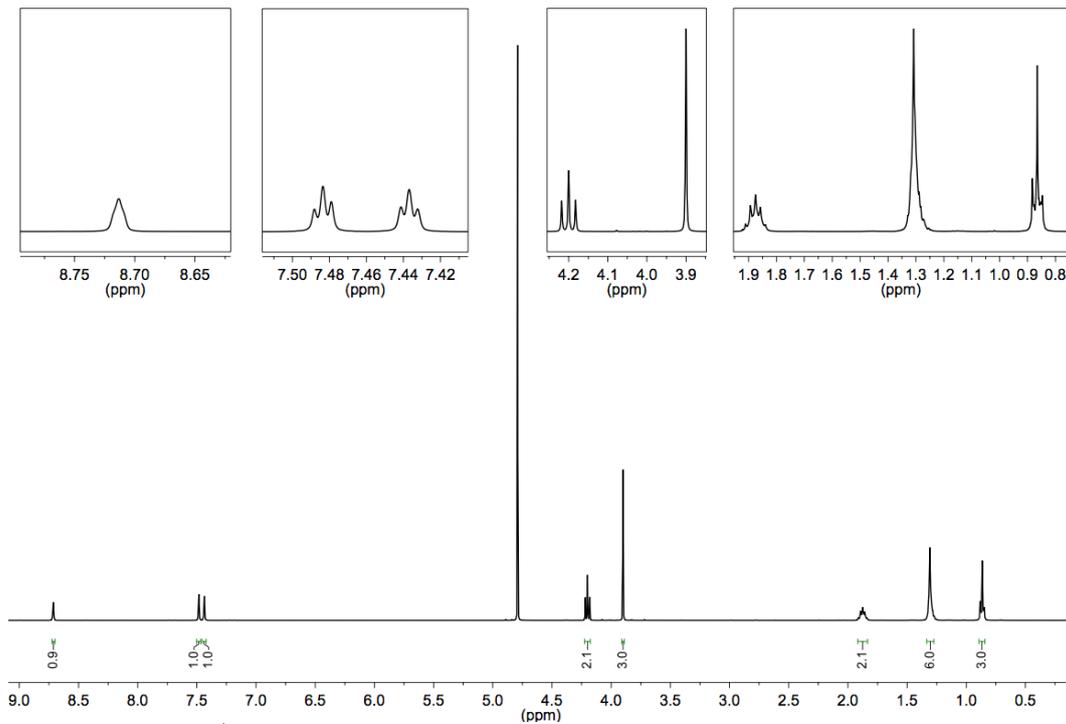


Figura A4.8. Espectro ^1H RMN da amostra comercial Sigma-Aldrich (produto n.º 87929) utilizando o solvente D_2O

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] 8,71 (s, 1H, **2**), 7,48 (t, 1H, **4**, $J = 1,9$ Hz), 7,44 (t, 1H, **5**, $J = 1,8$ Hz), 4,20 (t, 2H, **7**, $J = 7,1$ Hz), 3,90 (s, 3H, **6**), 1,88 (quint, 2H, **8**, $J = 7,2$ Hz), 1,35-1,25 (m, 6H, **9/10/11**), 0,86 (t, 3H, **12**, $J = 7,0$ Hz)

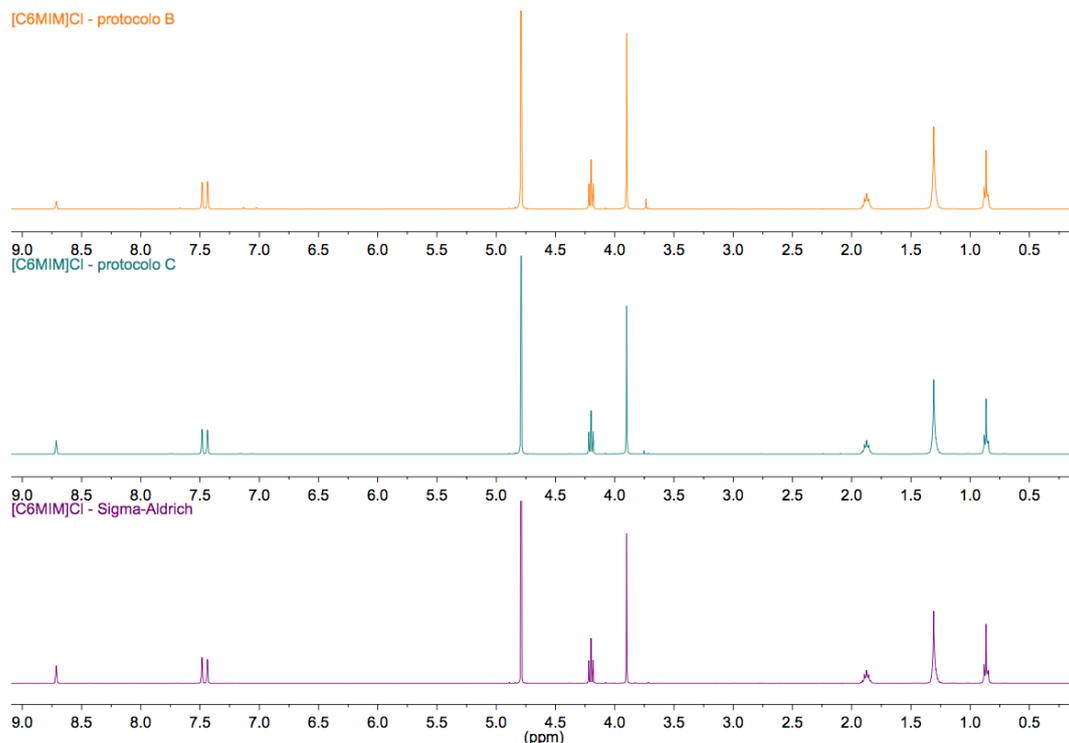


Figura A4.9. Comparação dos espectros ^1H RMN das amostras obtidas pelos protocolos B (laranja), C (azul) e da Sigma-Aldrich (roxo) utilizando o solvente D_2O

Os espectros de ^1H RMN mostram que a pureza do produto obtido por ambos os protocolos B e C foi semelhante à da amostra de $[\text{C}_6\text{MIM}]\text{Cl}$ comercial.

4.7. Referências bibliográficas

1. Stark, A.; Ott, D.; Kralisch, D.; Kreisel, G.; Ondruschka, B., Ionic Liquids and Green Chemistry: A Lab Experiment. *J. Chem. Educ* **2010**, *87* (2), 196-201.
2. Dzyuba, S. V.; Kollar, K. D.; Sabnis, S. S., Synthesis of Imidazolium Room-Temperature Ionic Liquids. Exploring Green Chemistry and Click Chemistry Paradigms in Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86* (7), 856-858.
3. Mak, K. K. W.; Siu, J.; Lai, Y. M.; Chan, P.-k., Mannich Reactions in Room Temperature Ionic Liquids (RTILs): An Advanced Undergraduate Project of Green Chemistry and Structural Elucidation. *J. Chem. Educ* **2006**, *83* (6), 943.
4. Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C., Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (11), 1901-1908.
5. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J. Chem Educ.* **2015**, *92* (6), 1024-1034.
6. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Avaliação da Verdura de Atividades Laboratoriais de Síntese Química no Ensino Superior em Portugal. *Química, Bol. S. P. Q.* **2015**, *138*, 35-46.
7. Deetlefs, M.; Seddon, K. R., Assessing the greenness of some typical laboratory ionic liquid preparations. *Green Chem.* **2010**, *12* (1), 17-30.
8. Freemantle, M., *An Introduction to Ionic Liquids*. 1st ed.; Royal Society of Chemistry: 2010.
9. Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Directivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006, 2008. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj> (acedido em julho de 2019).
10. SDS do 1-metilimidazólio (Sigma).
<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=PT&productNumber=M50834&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2Fm50834%3Flang%3Dpt> (acedido em julho de 2019).
11. SDS 1-clorohexano (Sigma).
<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=EN-generic&productNumber=238465&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Finterface%3DAI%26ter>

m%3D1-chlorohexane%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct%26N%3D0%2B220003048%2B219853223%2B219853286%26mode%3Dmatch%2520partialmax (acedido em julho de 2019).

12. SDS do éter dietílico (Sigma).

<https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=296082&brand=SIAL&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DDiethyl%2Bether%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

13. SDS do acetato de etilo (Sigma).

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=EN-generic&productNumber=270989&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Finterface%3DAI%26term%3DEthyl%2520acetate%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct%26N%3D0%2B220003048%2B219853223%2B219853286> (acedido em julho de 2019).

14. SDS do cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio (Sigma).

<https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=87929&brand=SIAL&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D1-Hexyl-3-methylimidazolium%2Bchloride%26interface%3DAI%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

15. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879-3890.

16. Henderson, R. K.; Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.

17. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.

18. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.

19. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide (Versão 2.0). <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/acs-gci-pr-solvent-selection-guide.pdf> (acedido em julho de 2019).
20. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
21. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.
22. Koller, G.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., Assessing Safety, Health, and Environmental Impact Early during Process Development. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39* (4), 960-972.
23. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Safety Guidelines. <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html> (acedido em julho de 2019).
24. Q3C - Tables and List Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073395.pdf> (acedido em julho de 2019).
25. The NIOSH Occupational Exposure Banding Process: Guidance for the Evaluation of Chemical Hazards. https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket290/pdfs/clean-cib-niosh-oebprocess-guidancefortheevaluationofchemicalhazards_3.8.17.pdf (acedido em julho de 2019).
26. Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Greenness of chemical reactions – limitations of mass metrics. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *6* (1), 1-18.
27. Baysinger, G., Introducing the Journal of Chemical Education's "Special Issue: Chemical Information". *J. Chem. Educ.* **2016**, *93* (3), 401-405.
28. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., O desafio na escolha dos solventes em síntese – o workup como exemplo. *Quim. Nova* **2019**, *no prelo*.
29. European Centre for the Development of Vocational Training (CEDEFOP), Skills for Green Jobs. *European Synthesis Report* **2010**.
30. Haack, J. A.; Hutchison, J. E., Green Chemistry Education: 25 Years of Progress and 25 Years Ahead. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4* (11), 5889-5896.

5. OTIMIZAÇÃO DO USO DE SOLVENTES NA SÍNTESE DO 1,3,5-TRIFENILBENZENO

5.1. Preâmbulo

O trabalho apresentado neste capítulo teve por objetivo otimizar a vertente global de uma síntese complexa, envolvendo vários solventes quer na fase de reação, quer na fase de workup, aplicando o modelo proposto para avaliação global dos solventes em sínteses, descrito no Capítulo 3, secção 3.3. A síntese selecionada, síntese do 1,3,5-TFB por acoplamento Suzuki, é realizada no laboratório de investigação do grupo de Química-Física (GQF), inserido no Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (CIQUP), para preparação de compostos usados para estudos de mecanismos de reação e determinação de propriedades termofísicas e termoquímicas, tendo resultado numa cooperação com o nosso grupo de investigação.

O 1,3,5-TFB tem sido objeto de interesse, porque a sua estrutura e estabilidade química e térmica permitem o desenvolvimento de novas aplicações interessantes. Foi utilizado como unidade central na síntese de derivados eletroluminescentes,¹ de moléculas hiperramificadas, com elevada estabilidade térmica, e com aplicação em díodos orgânicos emissores de luz (OLED, *organic light-emitting diode*).²⁻³ É também usado na síntese de dendrímeros com propriedades óticas promissoras, transformando-os em excelentes candidatos para o desenvolvimento de novos OLED.⁴⁻⁷

5.2. Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura

As reações de acoplamento Suzuki-Miyaura são um importante método de construção de ligações químicas C-C,⁸ como foi reconhecido pela atribuição do Prémio Nobel da Química, em 2010, a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki.⁹ Devido à grande versatilidade para a formação de ligações C-C, estas reações são comumente usadas em síntese orgânica, tendo sido utilizadas para a introdução de aspetos de QV no ensino da química, por exemplo, em propostas de otimização de reações por utilização de solventes mais verdes (exemplos em¹⁰⁻¹³).

Estas reações envolvem o acoplamento de espécies borónicas, R – [B] (geralmente um ácido borónico, [B] = B(OH)₂), com uma espécie orgânica eletrófila, R' – X (haleto orgânico, X = Cl, Br, I), na presença de um catalisador de paládio e uma base, resultando na formação de novas ligações C-C (Figura 5.1).^{8,14}

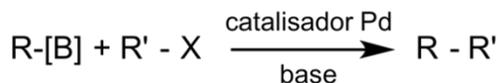
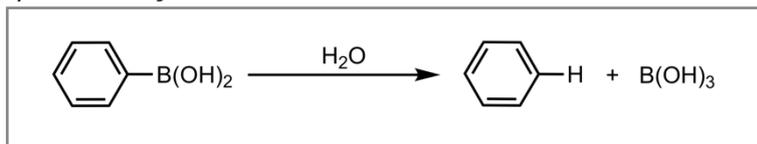


Figura 5.1. Esquema geral de uma reação de acoplamento Suzuki-Miyaura

As reações de acoplamento de Suzuki têm sido amplamente utilizadas na indústria química, em particular na síntese de compostos bioativos e na produção de materiais.¹⁵ O uso de compostos organoborónicos nas reações de acoplamento são um aspeto chave e um fator atrativo porque estes compostos são propensos a reagir por acoplamento, geralmente com elevada estabilidade térmica, são inertes à água e ao oxigénio, e não requerem precauções especiais no seu manuseamento.⁸ Por outro lado, os compostos organoborónicos toleram uma grande variedade de grupos R, constituindo uma fonte de grupos funcionais diversos a incorporar noutros compostos nestas reações de acoplamento de Suzuki.¹⁶ A grande variedade de compostos de boro e de compostos halogenados disponíveis comercialmente torna possível construir uma enorme biblioteca de compostos, por construção de ligações entre o grupo ligado ao composto borónico e o grupo ligado ao halogenado, constituindo uma filosofia de construção por blocos, baseada em reações de acoplamento Suzuki.^{8,17} As principais vantagens deste tipo de reações por acoplamento são as condições simples e facilmente controláveis em que as reações são promovidas (por exemplo, as temperaturas de reação requeridas são pouco elevadas), a estabilidade dos ácidos borónicos ao calor, oxigénio e água e a facilidade de manuseamento e separação de coprodutos de boro das misturas.

Apesar das vantagens apresentadas, há reações laterais que podem ocorrer durante as reações por acoplamento de Suzuki e prejudicar a síntese do produto desejado. As duas reações laterais mais comuns são (i) a desboronação hidrolítica dos ácidos borónicos e (ii) o homoacoplamento dos ácidos borónicos induzido pela presença de oxigénio (ver a Figura 5.2 para o caso do ácido fenilborónico usado na síntese reportada neste trabalho).¹⁶

a) Desboronação hidrolítica do ácido fenilborónico



b) Homoacoplamento do ácido fenilborónico induzido pelo oxigénio

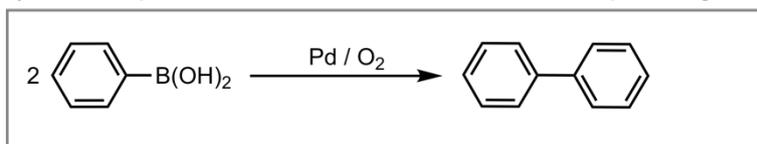


Figura 5.2. Reações laterais mais comuns presentes nas reações de acoplamento de Suzuki: a) desboronação hidrolítica e b) homoacoplamento do ácido fenilborónico¹⁶

A desboronação hidrolítica (Figura 5.2a) é uma reação de clivagem da ligação B – C presente no ácido fenilborónico (reagente estequiométrico da síntese) despoletada pela água (solvente usado na reação) na presença de paládio (catalisador) originando benzeno.¹⁶

O homoacoplamento do ácido fenilborónico (Figura 5.2b) é induzido pelo oxigénio e, por isso, ocorre quando a mistura reacional está exposta ao ar. Esta reação lateral, responsável pela formação de bifenilo, é acelerada pela presença de bases. Contudo, a base é essencial para a ocorrência da reação de acoplamento de Suzuki.¹⁶

5.3. Reação de síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno

Para este trabalho, foi selecionada a síntese do 1,3,5-TFB, composto isómero a um dos compostos já sintetizados (1,2,4-trifenilbenzeno) pelo GQF do CIQUP. O 1,3,5-TFB apresenta simetria e, por isso, simplifica a síntese no que respeita aos produtos laterais formados durante a reação. Por outro lado, a sua simetria faz com que apresente maior ponto de fusão do que isómeros menos simétricos (como por exemplo o 1,2,4-trifenilbenzeno). Este aspeto é relevante para o processo de síntese dado que compostos com menores pontos de fusão poderiam originar óleos mais facilmente, após a fase de reação do processo de síntese, dificultando a fase de workup. O 1,3,5-TFB é ainda um produto disponível comercialmente e as suas propriedades já são bem conhecidas, o que torna mais fácil a sua identificação e a quantificação da sua pureza, após o processo de síntese através de métodos de análise química.

O 1,3,5-TFB é obtido por reação entre o 1,3,5-tribromobenzeno (espécie halogenada) e o ácido fenilborónico (espécie borónica), sendo a estequiometria da reação de 1:3. A reação ocorre na presença de solventes, de um catalisador de paládio e de um sal de uma base fraca (ver Figura 5.3).

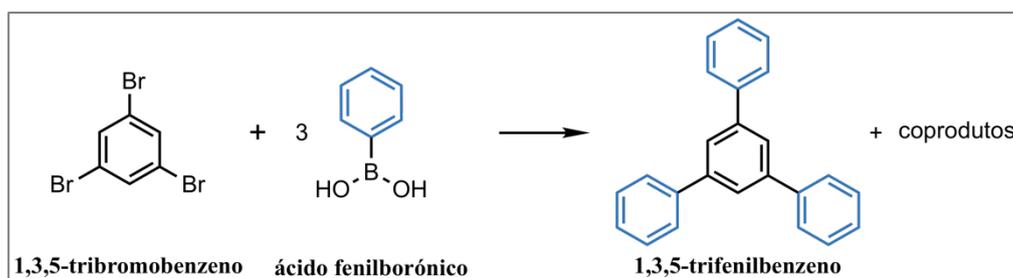


Figura 5.3. Esquema da reação da síntese do 1,3,5-TFB

5.3.1. Mecanismo da síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno

Na reação de síntese do 1,3,5-TFB ocorrem substituições sucessivas dos bromos do 1,3,5-tribromobenzeno pelos grupos fenilo provenientes do ácido fenilborónico, por meio de três ciclos catalíticos sucessivos, obtendo-se sucessivamente o

1,3-dibromo-5-fenilbenzeno (produto do primeiro ciclo), o 1-bromo-3,5-difenilbenzeno (produto do segundo ciclo) e o 1,3,5-TFB (produto final). Na Figura 5.4 apresenta-se o mecanismo catalítico aceite⁸ para a primeira substituição que envolve três etapas. A primeira etapa é a adição oxidativa da espécie halogenada ao catalisador, ocorrendo a quebra da ligação covalente entre um dos bromos e o anel aromático central do 1,3,5-tribromobenzeno. Segue-se a transmetalção, onde o fenilo da espécie borónica substitui o bromo no centro metálico e, por fim, a eliminação redutiva, onde o metal é reduzido. A eliminação dos dois ligandos orgânicos do centro metálico dá origem ao acoplamento de ambos, com a formação do 1,3-dibromo-5-fenilbenzeno e regeneração do catalisador. O ciclo repete-se para as duas substituições seguintes até à obtenção do 1,3,5-TFB.

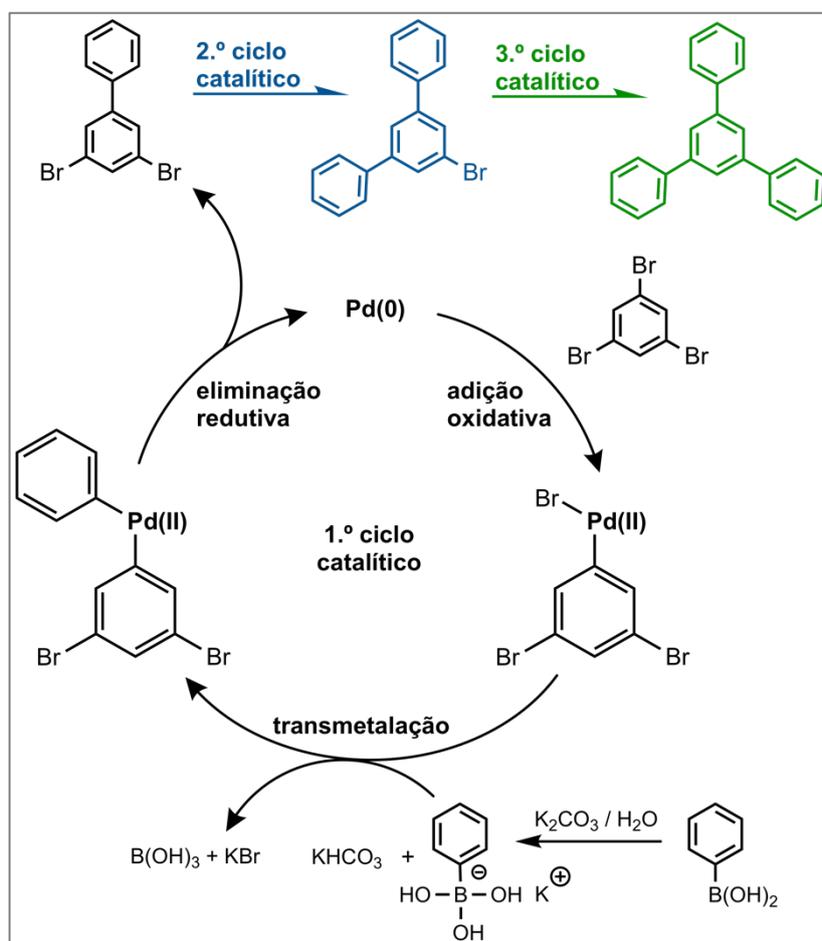


Figura 5.4. Mecanismo para a reação de acoplamento Suzuki da síntese do 1,3,5-TFB. Adaptado de^{18, 8, 19}.

O mecanismo de síntese apresentado e as reações laterais mais frequentes para este tipo de reações (acima referidas na secção 5.2) sugerem que vários compostos podem contaminar o produto obtido e, conseqüentemente, afetar negativamente o seu grau de pureza: o benzeno e o ácido bórico (resultantes da desboronação hidrolítica do ácido fenilborónico, Figura 5.2a) e o bifenilo (resultante do homoacoplamento do ácido

fenilborónico, induzido pelo oxigénio do ar, Figura 5.2b). Podem ainda contaminar o produto, o reagente estequiométrico usado em excesso (ácido fenilborónico) e os compostos intermediários que se formam nos dois primeiros ciclos catalíticos (1,3-dibromo-5-fenilbenzeno e 1-bromo-3,5-difenilbenzeno, ver Figura 5.4). Assim, obter o produto com o grau de pureza elevado implica a realização de sucessivas extrações líquido-líquido que requerem elevadas quantidades de solventes.

5.3.2. Descrição do protocolo inicial

Inicialmente, a síntese do 1,3,5-TFB foi realizada com um protocolo utilizado pelo GQF (designado por protocolo A), baseado em protocolos publicados para a síntese de compostos similares (e.g. 1,2,4-trifenilbenzeno)²⁰ e de compostos do tipo 1-aryl-naftalenos,¹⁸ obtidos por acoplamento de Suzuki, embora a literatura tenha reportado outros protocolos para esta síntese,²¹⁻²³ e é similar ao protocolo geral de síntese por acoplamento de Suzuki de outros compostos, cujas espécies halogenadas e borónicas apresentam outros grupos substituintes.¹⁹

O protocolo A apresenta duas fases: (i) a reação, com o acetato de paládio(II), Pd(OAc)₂, a base carbonato de potássio, K₂CO₃, e os solventes água e DMF, realizada à temperatura de 70 °C, durante 3 horas e onde se obtém uma mistura que contém o 1,3,5-TFB e, (ii) o workup, onde se faz o isolamento do produto obtido, que requer um conjunto de extrações líquido-líquido com vários solventes e soluções aquosas. Estas fases da síntese são descritas detalhadamente em seguida e apresentam-se de forma esquemática na Figura 5.5.

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 5,0 mmol (0,62 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de DMF para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,76 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que

contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 5 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL) e éter dietílico (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

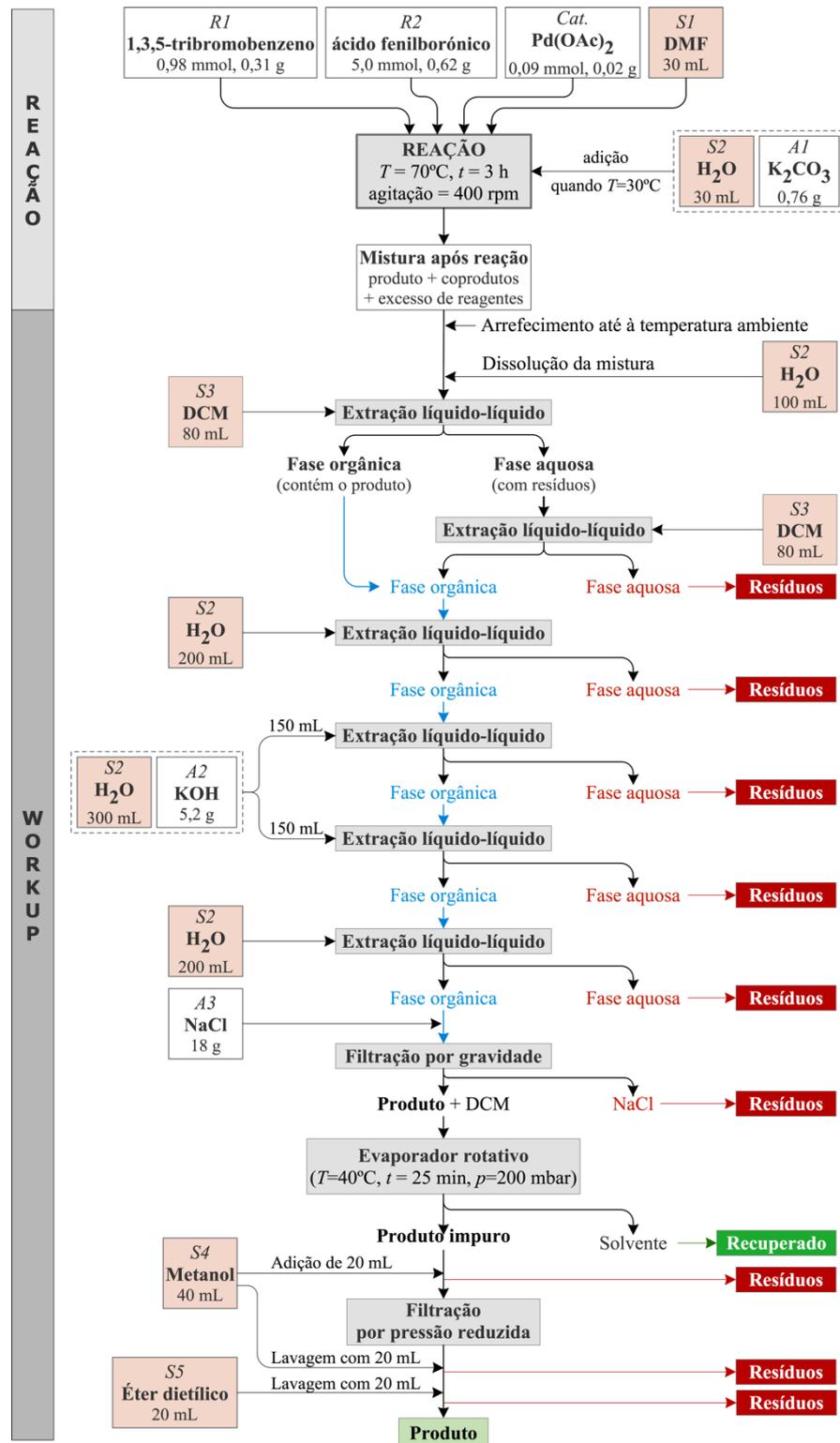


Figura 5.5. Esquema de síntese do 1,3,5-TFB com o protocolo A*

*R – reagente estequiométrico; S – solvente; Cat. – catalisador; A – Substância auxiliar

5.3.3. Perigos das substâncias envolvidas no protocolo A

Na Tabela 5.1 apresentam-se os perigos de todas as substâncias usadas no protocolo A, descrito anteriormente, de acordo com a legislação vigente do GHS.²⁴

Tabela 5.1. Perigos de todas as substâncias envolvidas no protocolo A

Substância	Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo
Reagentes estequiométricos		
1,3,5-Tribromobenzeno ²⁵	-	H413 – Pode provocar efeitos nocivos duradouros nos organismos aquáticos.
Ácido fenilborónico ²⁶	 Atenção	H302 – Nocivo por ingestão.
Catalisador		
Pd(OAc) ₂ ²⁷	 Perigo	H318 – Provoca lesões oculares graves.
Solventes		
Água	Sem indicação de perigo	
DCM ²⁸	 Atenção	H315 – Provoca irritação cutânea. H319 – Provoca irritação ocular grave. H335 – Pode provocar irritação das vias respiratórias. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. H351 – Suspeito de provocar cancro. H373 – Pode afetar os órgãos (Fígado, Sangue, Sistema nervoso central) após exposição prolongada ou repetida por ingestão.
DMF ²⁹	 Perigo	H226 – Líquido e vapor inflamáveis. H312 + H332 – Nocivo em contacto com a pele ou por inalação. H319 – Provoca irritação ocular grave. H360 – Pode afetar o nascituro.
Éter dietílico ³⁰	 Perigo	H224 – Líquido e vapor extremamente inflamáveis. H302 – Nocivo por ingestão. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. EUH019 – Pode formar peróxidos explosivos. EUH066 – Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida.
Metanol ³¹	 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H301 + H311 + H331 – Tóxico por ingestão, contacto com a pele ou inalação. H370 – Afeta os órgãos.
Reagentes auxiliares		
Carbonato de potássio ³²	 Atenção	H302 – Nocivo por ingestão. H315 – Provoca irritação cutânea. H319 – Provoca irritação ocular grave. H335 – Pode provocar irritação das vias respiratórias.
Hidróxido de potássio ³³	 Perigo	H290 – Pode ser corrosivo para os metais. H302 – Nocivo por ingestão. H314 – Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves.
Cloreto de sódio ³⁴	Sem indicação de perigo	
Produto		
1,3,5-TFB ³⁵	Sem indicação de perigo	

5.3.4. Solventes alternativos aos solventes do protocolo inicial

A avaliação da verduza intrínseca dos solventes do protocolo A, com vários instrumentos, revelou várias preocupações, quanto à perigosidade dos solventes usados (a avaliação detalhada apresenta-se na secção 5.5.1). Uma pesquisa na literatura permitiu encontrar outras sínteses,^{8,36-37} por acoplamento de Suzuki, realizadas

com solventes diferentes dos que são propostos no protocolo A, o que permitiu reunir um conjunto de solventes alternativos. No que respeita à fase de reação, identificaram-se três solventes alternativos para a DMF: (i) o DMSO, um solvente com características semelhantes à DMF (dipolar aprótico), (ii) o etanol, e (iii) a acetona, por serem solventes já utilizados em reações de acoplamento de Suzuki^{8,36-37} e com menos perigos do que a DMF. No que respeita à fase de workup, considerou-se o etanol como alternativa ao metanol por um álcool semelhante. Não foi encontrado nenhum solvente que pudesse ser uma alternativa ao DCM e ao éter dietílico. A Tabela 5.2 apresenta os solventes usados no protocolo A, por fase da síntese, e os solventes alternativos, bem como a sua função na síntese; a Tabela 5.3 apresenta os perigos dos solventes alternativos, de acordo com a legislação vigente do GHS.²⁴ Na Figura 5.6 compara-se a perigosidade dos solventes alternativos com a perigosidade dos solventes usados no protocolo A, em cada uma das fases, de reação e de workup.

Tabela 5.2. Solventes usados nas fases de reação e de workup da síntese do protocolo A, solventes alternativos e sua função na síntese

Solventes para a fase da REAÇÃO				
<i>Protocolo A</i>	<i>alternativos</i>			Função do solvente
Água	-			Dissolução da base (carbonato de potássio) e espécies mais polares e iónicas
DMF	DMSO	Etanol	Acetona	Dissolução das espécies orgânicas
Solventes para a fase de WORKUP				
<i>Protocolo A</i>	<i>alternativos</i>			Função do solvente
Água	-			Lavagem da mistura obtida após reação e extração de coprodutos polares
DCM	-			Dissolução e extração do produto (1,3,5-TFB)
Metanol	Etanol			Extração de coprodutos, eventualmente mais solúveis, formados em reações laterais (e.g. bifenilo)
Éter dietílico	-			Lavagem do produto para sua secagem mais rápida

Tabela 5.3. Perigos dos solventes alternativos

Substância	Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo
DMSO ³⁸	Sem indicação de perigo	
Acetona ³⁹	 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H319 – Provoca irritação ocular grave. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens.
Etanol ⁴⁰	 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H319 – Provoca irritação ocular grave.

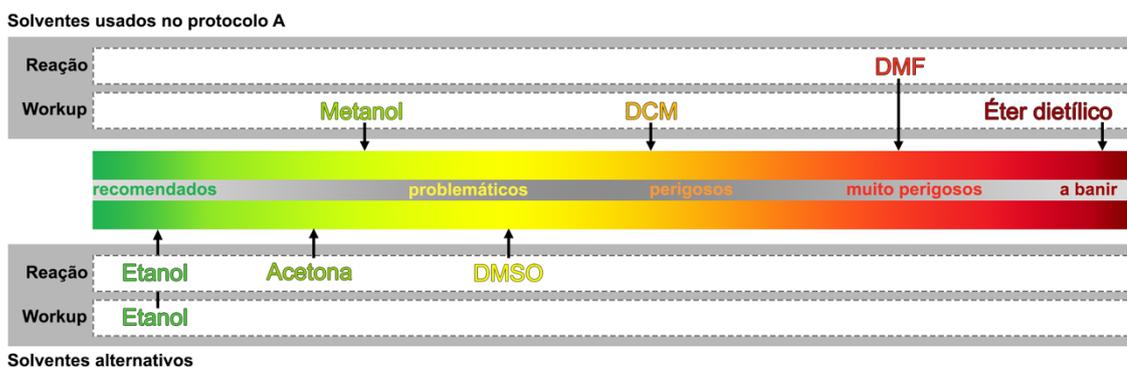


Figura 5.6. Resumo da avaliação da verdeza intrínseca dos solventes usados no protocolo A e alternativos, referidos na Tabela 5.2

5.4. Desenvolvimento do trabalho experimental

5.4.1. Estratégia seguida

Nesta secção detalha-se a planificação do trabalho experimental realizado. Esta planificação foi dinâmica, feita ao longo do trabalho, apresentando-se aqui um esquema do desenvolvimento do trabalho, de forma a facilitar a compreensão das opções que foram sendo tomadas ao longo das experiências e que foram organizadas em quatro séries sequenciais, designadas por etapas. A Figura 5.7 apresenta as várias etapas do trabalho experimental e os protocolos envolvidos em cada etapa.

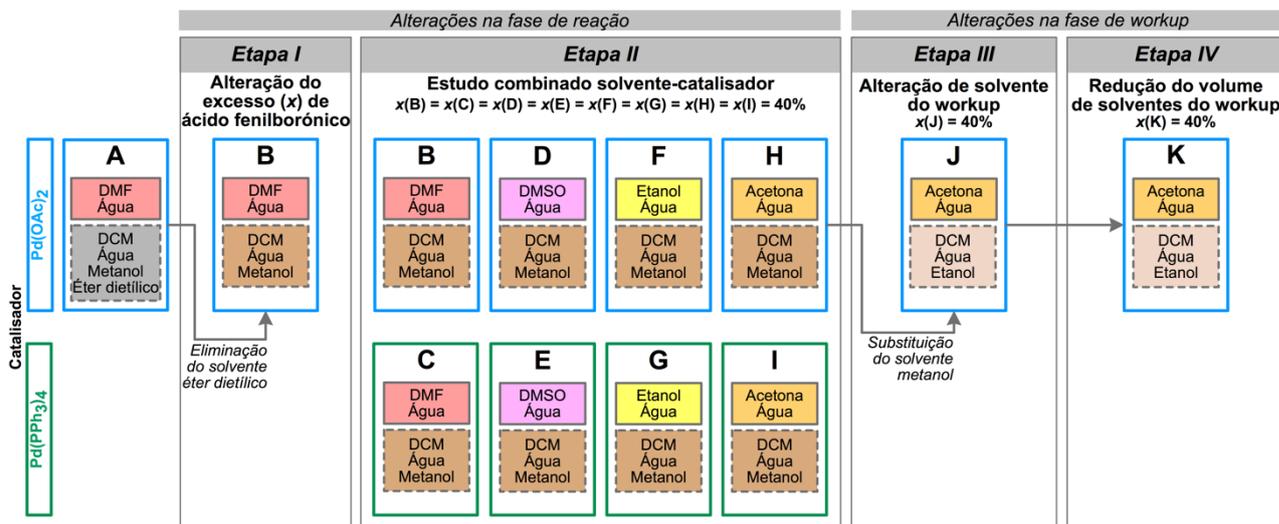


Figura 5.7. Plano dos protocolos experimentais realizados em cada etapa do trabalho experimental e as alterações introduzidas em cada protocolo; dentro da caixa de cada protocolo, as caixas a cinzento, castanho e bege referem-se aos solventes usados no workup e as caixas de diversas cores referem-se aos solventes usados na reação, sendo as cores discriminadas de acordo com o par de solventes usados; x – excesso de ácido fenilborónico utilizado nas sínteses de cada etapa do trabalho

Em cada etapa foram feitas otimizações sucessivas aos protocolos de síntese e o protocolo que apresentou melhores resultados globais serviu de ponto de partida para a realização das experiências da etapa seguinte. Realizaram-se 24 sínteses do 1,3,5-TFB, com 11 protocolos diferentes: o protocolo inicial (A) e 10 protocolos desenvolvidos a partir deste (ordenados sequencialmente de B a K) por sucessivas otimizações. Dada

a elevada complexidade deste trabalho, e com o objetivo de fornecer uma compreensão global sobre o seu desenvolvimento, apresenta-se nesta secção um resumo do trabalho experimental com os resultados obtidos que determinaram a introdução de alterações nos sucessivos protocolos.

O trabalho iniciou-se com a realização da síntese com o protocolo A e estabeleceu-se um novo protocolo, o protocolo B, por eliminação do solvente éter dietílico (solvente “a banir” de acordo com os resultados da avaliação da verdura intrínseca, ver adiante secção 5.5.1) do workup do protocolo A. Seguiram-se as etapas I e II, onde se realizaram alterações na fase de reação da síntese, e as etapas III e IV, onde se realizaram alterações na fase de workup.

Na etapa I, realizaram-se várias sínteses para diferentes excessos (0, 20, 40, 60, 80 e 120%) de ácido fenilborónico, segundo o protocolo B, com o objetivo de maximizar o rendimento, avaliando impactos relevantes na pureza do produto e nas métricas de verdura.

Na etapa II, testou-se a substituição do solvente DMF (identificado como “muito perigoso”, ver secção 5.5.1), usado na reação segundo o protocolo B, por três solventes alternativos (DMSO, etanol e acetona), acima referidos. Contudo, devido à reação ser catalisada (o catalisador utilizado no protocolo A é o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), nem sempre é o efeito isolado dos solventes, usados nestas reações, que determina o rendimento da síntese, mas sim a combinação solvente-catalisador,¹⁶ o que introduziu uma maior complexidade a este estudo, dado que a alteração do solvente poderia diminuir o rendimento, devido à sua incompatibilidade com o catalisador proposto no protocolo A. Foi identificado um catalisador muito utilizado nas reações por acoplamento de Suzuki e que, geralmente, permite obter rendimentos elevados, o tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).^{8,16} Este catalisador não tem indicação de perigos, contrariamente ao $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, pelo que esta substituição seria desejável. Assim, nesta etapa realizou-se o estudo da combinação entre os três solventes alternativos encontrados (DMSO, etanol e acetona) e os dois catalisadores referidos ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), tendo resultado sete novos protocolos (C a I).

Na etapa III, teve-se como protocolo de partida o protocolo H (que permitiu obter melhores resultados globais na etapa II) e substituiu-se o metanol (usado no workup) pelo etanol (menos perigoso), tendo resultado o protocolo J.

Na etapa IV, partiu-se do protocolo J (que permitiu obter melhores resultados que o protocolo H, na etapa anterior), reduzindo-se o volume dos solventes utilizados na fase de workup (fase onde se utiliza maior volume de solventes), tendo resultado o protocolo K.

A descrição detalhada de todos os protocolos que resultaram de alterações ao protocolo A apresenta-se no Apêndice A1 (pp. 186). A realização experimental de cada síntese teve uma duração média de 20 horas (3,5 horas para a fase de reação, 4,5 horas para a fase de workup e 12 horas para quantificação do grau de pureza do produto).

5.4.2. Aspetos gerais

Todos os reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem qualquer purificação adicional. Utilizou-se a balança semi analítica Mettler Toledo PB602-S/FACT para a pesagem dos reagentes auxiliares sólidos (exceto o catalisador) e utilizou-se a balança analítica KERN & Sohn GmbH ABJ 80-4M para pesar os reagentes estequiométricos, catalisador e produto obtido. Utilizou-se a placa de aquecimento com agitação magnética Heidolph MR3001 na fase de reação, o evaporador rotativo Büchi rotavapor-R com Büchi vacuum controller B-721 e bomba de vácuo Büchi Vac® V-500 no workup das sínteses realizadas. A energia elétrica foi medida pelo medidor PeakTech 2510. A energia usada nas experiências foi medida ligando os equipamentos elétricos ao medidor PeakTech 2510 que também regista o tempo de funcionamento, quer para a reação, quer para o workup. Os tempos usados em operações manuais não foram medidos, pelo que os tempos medidos pelo PeakTech 2510 foram utilizados como tempos totais das etapas de reação e workup, e da síntese completa.

O grau de pureza do produto final foi determinado por sublimação do produto final. A sublimação do 1,3,5-TBF obtido em cada síntese foi realizada, transferindo-se o produto obtido para um tubo fechado numa extremidade, com uma tubuladura lateral, localizada na parte superior e através da qual se faz vácuo, arrefecido por água que circula continuamente no seu interior. Este tubo que contém o 1,3,5-TFB, obtido em cada síntese, foi aquecido a 220 °C. A duração do aquecimento variou entre cada sublimação, sendo que, na maioria das sublimações, foi necessário manter o aquecimento durante 12 horas. Após o aquecimento, recolheu-se o produto sublimado e o resíduo, separadamente, para dois gobelés, procedeu-se à pesagem de ambos e determinou-se a percentagem de 1,3,5-TFB na amostra sublimada (grau de pureza).

O procedimento de sublimação não foi considerado neste trabalho como um procedimento de purificação, integrado na fase de workup do processo global de síntese, dado que se considerou aceitável a pureza do produto obtido no protocolo de síntese otimizado (superior a 95%). Foi um procedimento usado para quantificar a massa de 1,3,5-TFB e de impurezas no produto obtido no final da síntese e, assim, determinar o seu grau de pureza. Desta forma, foi possível verificar se as alterações introduzidas, sucessivamente, nos protocolos fomentaram a produção de resíduos, afetando negativamente a pureza do produto.

5.4.3. Perigos das substâncias envolvidas nas sínteses

Na Tabela 5.4 apresentam-se os perigos de todas as substâncias usadas nas sínteses realizadas com os protocolos descritos anteriormente, de acordo com a legislação vigente do GHS.²⁴

Tabela 5.4. Perigos de todas as substâncias envolvidas nos protocolos de síntese

Substância	Protocolo											Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K			
Reagentes estequiométricos														
1,3,5-Tribromobenzeno ²⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	H413 – Pode provocar efeitos nocivos duradouros nos organismos aquáticos.
Ácido fenilborónico ²⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	 Atenção	H302 – Nocivo por ingestão.
Catalisadores														
Pd(OAc) ₂ ²⁷	X	X		X		X		X		X	X	X	 Perigo	H318 – Provoca lesões oculares graves.
Pd(PPh ₃) ₄ ⁴¹			X	X	X	X	X						Sem indicação de perigo	
Solventes														
Água	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sem indicação de perigo	
Acetona ³⁹									X	X	X	X	 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H319 – Provoca irritação ocular grave. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens.
DCM ²⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	 Atenção	H315 – Provoca irritação cutânea. H319 – Provoca irritação ocular grave. H335 – Pode provocar irritação das vias respiratórias. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. H351 – Suspeito de provocar cancro. H373 – Pode afetar os órgãos (Fígado, Sangue, Sistema nervoso central) após exposição prolongada ou repetida por ingestão.
DMF ²⁹	X	X	X										 Perigo	H226 – Líquido e vapor inflamáveis. H312 + H332 – Nocivo em contacto com a pele ou por inalação. H319 – Provoca irritação ocular grave. H360 – Pode afetar o nascituro.
DMSO ³⁸				X	X								Sem indicação de perigo	
Etanol ⁴⁰						X	X			X	X		 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H319 – Provoca irritação ocular grave.
Éter dietílico ³⁰	X												 Perigo	H224 – Líquido e vapor extremamente inflamáveis. H302 – Nocivo por ingestão. H336 – Pode provocar sonolência ou vertigens. EUH019 – Pode formar peróxidos explosivos. EUH066 – Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida.
Metanol ³¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			 Perigo	H225 – Líquido e vapor altamente inflamáveis. H301 + H311 + H331 – Tóxico por ingestão, contacto com a pele ou inalação. H370 – Afeta os órgãos.

Tabela 5.4. (continuação)

Substância	Protocolo											Pictogramas de perigo Palavra-sinal	Advertências de perigo	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K			
Reagentes auxiliares														
Carbonato de potássio ³²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	 Atenção	H302 – Nocivo por ingestão. H315 – Provoca irritação cutânea. H319 – Provoca irritação ocular grave. H335 – Pode provocar irritação das vias respiratórias.
Hidróxido de potássio ³³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	 Perigo	H290 – Pode ser corrosivo para os metais. H302 – Nocivo por ingestão. H314 – Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves.
Cloreto de sódio ³⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sem indicação de perigo	
Produto														
1,3,5-TFB ³⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sem indicação de perigo	

5.5. Resultados e discussão

5.5.1. Avaliação da verduza intrínseca dos solventes

A verduza intrínseca dos solventes foi avaliada com os guias de solventes,⁴²⁻⁴⁸ com a Ferramenta EHS⁴⁹ (descritos no Capítulo 2, secções 2.7.1 e 2.7.2, respetivamente) e com a Ferramenta SHE (descrita no Capítulo 3, secção 3.2). A água não foi incluída nesta avaliação por ser uma substância inócua.

5.5.1.1. Guia de solventes

Nas Tabelas 5.5 a 5.9 apresentam-se os resultados da avaliação dos solventes com os guias da GSK,⁴²⁻⁴³ Pfizer,⁴⁴ Sanofi,⁴⁵ ACS CGI-PR,⁴⁶ e da IMI-CHEM21,⁴⁷⁻⁴⁸ respetivamente. Como não se encontram publicados os resultados da avaliação dos solventes do guia da AstraZeneca (só estão disponíveis na rede interna da empresa), este guia não foi utilizado para esta análise.

Tabela 5.5. Resultados obtidos do guia de seleção de solventes da GSK* 42-43

Solventes	Cor composta	Ponto de ebulição / °C	Resíduos				Ambiente		Saúde humana		Segurança		Análise do ciclo de vida
			Incineração	Reciclagem	Biotratamento	Emissões VOC	Impacto aquático	Impacto no ar	Perigo para a saúde	Potencial de exposição	Inflamabilidade & Explosão	Reatividade & Estabilidade	
Etanol	 	78	5	5	3	4	9	5	10	8	6	10	
DMSO	 	189	3	4	4	9	8	6	7	9	9	5	6
Metanol	 	65	4	7	3	3	10	7	4	6	5	10	9
Acetona	 	56	5	6	2	2	10	6	10	6	4	9	7
DCM	 	40	2	10	4	1	8	6	7	4	4	10	7
DMF	 	153	3	6	3	8	10	4	1	6	9	9	7
Éter dietílico	 	35	7	7	3	1	5	3	10	4	2	6	6

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto maior for a pontuação; VOC – Volatile Organic Compound; solventes: muito perigosos, com alguns perigos, e com poucos perigos

Tabela 5.6. Resultados obtidos do guia da Pfizer⁴⁴

Solventes		
Preferidos	Utilizáveis	Indesejáveis
Acetona Etanol Metanol	DMSO	DCM DMF Éter dietílico

Tabela 5.7. Resultados obtidos do guia da Sanofi*⁴⁵

Solventes	Ranking global	Limite ICH (ppm)	Saúde ocupacional	Segurança	Ambiente	Outras preocupações
Acetona	Recomendado	5000	OEBV2	SHB4	EHB1	VOC
Etanol	Recomendado	5000	OEBV2 G1	SHB3	EHB1	Impostos, agente desnaturante
Metanol	Recomendado	3000	OEBV3 Sk	SHB3	EHB1	VOC
DCM	Substituição aconselhável	600	OEBV3	SHB1	EHB3	VOC
DMSO	Substituição aconselhável	5000	OEBV2 Sk	SHB4	EHB2	Muitas incompatibilidades, odor
DMF	Substituição necessária	880	OEBV4 G2 Sk	SHB2	EHB1	CMR
Éter dietílico	Banido	5000	OEBV2	SHB5	EHB2	Peróxidos, VOC

* ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; OEB - Internal Occupational Health; SHB – Safety Hazard Bands; EHB - Environmental Hazard Bands; ■ solvente recomendado; ■ substituição aconselhável; ■ substituição requerida; ■ a banir

Tabela 5.8. Resultados obtidos do guia da ACS GCI-PR*⁴⁶

Solventes	Segurança	Saúde	Ambiente (Ar)	Ambiente (Água)	Ambiente (Resíduos)
Acetona	4	4	7	1	5
DCM	2	7	9	6	7
DMF	3	7	3	2	7
DMSO	3	4	4	4	8
Etanol	4	3	5	1	6
Éter dietílico	9	5	7	4	4
Metanol	3	5	6	3	6

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos

Tabela 5.9. Resultados obtidos do guia da IMI-CHEM21*⁴⁷⁻⁴⁸

Solventes	Ambiente	Saúde	Segurança
Acetona	5	3	5
DCM	1	7	7
DMF	3	9	5
DMSO	1	1	5
Etanol	4	3	3
Éter dietílico	7	3	10
Metanol	4	7	5

* Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos

Comparando os vários resultados obtidos com os vários guias e apesar das avaliações não serem baseadas nos mesmos critérios, existe alguma sobreposição nos resultados obtidos: (i) todos os guias utilizados consideram o éter dietílico muito perigoso, sendo este referido como “banido” pela Safoni; (ii) o DMSO e o etanol são os solventes menos perigosos, sendo apenas aconselhável a substituição do primeiro porque apresenta muitas incompatibilidades (não referidas na documentação disponibilizada pelos autores) com outros reagentes e elevado ponto de ebulição; (iii) o DCM e a DMF são solventes de substituição necessária estando sempre identificados como perigosos nos guias utilizados; e (iv) solventes com perigos moderados são o metanol e a acetona, apesar dos resultados não serem consistentes.

5.5.1.2. Ferramenta EHS

A Ferramenta EHS⁴⁹ foi utilizada para uma comparação alternativa dos solventes acetona, éter dietílico, DMF, DMSO, etanol e metanol. Os solventes DCM e DMSO não foram avaliados porque esta ferramenta não apresenta dados para estes solventes. Os resultados fornecidos por esta ferramenta são apresentados na Tabela 5.10 e na Figura 5.8 para facilitar a comparação.

Tabela 5.10. Resultados obtidos a partir da ferramenta de avaliação EHS para a comparação dos solventes acetona, éter dietílico, DMF, etanol e metanol*

Aspeto EHS	Categorias	Solvente									
		Acetona		Et ₂ O		DMF		Etanol		Metanol	
		<i>p</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>P</i>
S (segurança física)	Potencial de dispersão	0,70		0,77		0,34		0,58		0,65	
	Incêndio/explosão	1,00	1,70	1,00	2,37	0,82	1,16	1,00	1,58	1,00	1,65
	Reação/decomposição	0,00		0,60		0,00		0,00		0,00	
H (saúde humana)	Toxicidade aguda	0,30		0,30		0,45		0,29		0,27	
	Irritação	0,63	1,11	0,00	0,48	0,63	1,58	0,00	0,50	0,11	0,70
	Toxicidade crónica	0,18		0,18		0,50		0,20		0,32	
E (ambiente)	Persistência	0,13		0,74		0,45		0,28		0,00	
	Perigo contaminação (ar)	0,18	0,31	0,18	1,05	0,50	0,96	0,20	0,49	0,32	0,32
	Perigo contaminação (água)	0,00		0,13		0,00		0,00		0,00	
Avaliação EHS (global)		3,11		3,91		3,70		2,56		2,66	

* *p* – pontuação para cada categoria; *P* – pontuação para cada aspeto SHE (soma da pontuação de cada categoria); Et₂O – éter dietílico

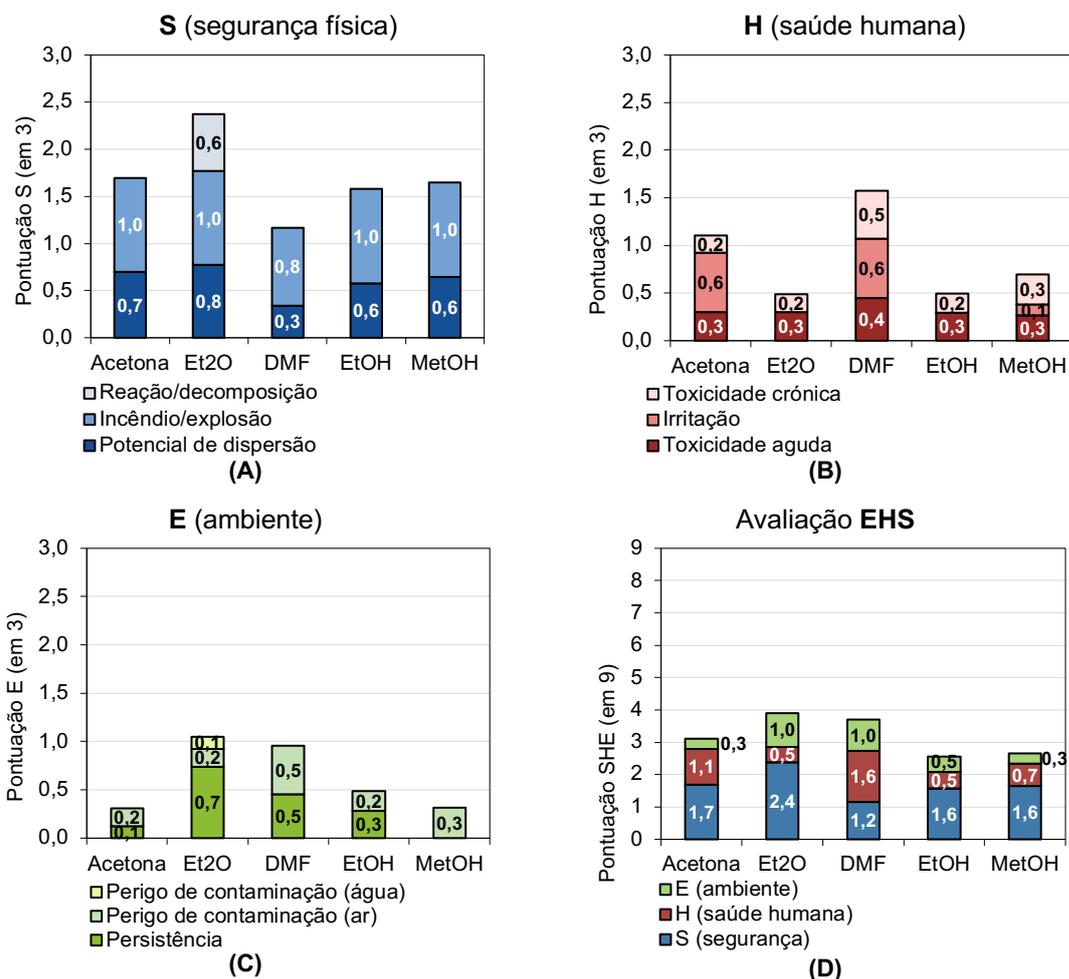


Figura 5.8. Avaliação dos solventes acetona, éter dietílico (Et₂O), DMF, etanol (EtOH) e metanol (MetOH) com a ferramenta EHS: pontuações (A) para a segurança física, (B) para a saúde humana, (C) para o ambiente e (D) globais

Os resultados da Figura 5.8 evidenciam que o éter dietílico é o solvente mais perigoso, enquanto que o menos perigoso é o etanol. No que respeita à segurança (Figura 5.8A), o éter dietílico é o mais perigoso (pontuação = 2,37), seguido da acetona (pontuação = 1,70), ambos com pontuação elevada na categoria incêndio/explosão (1,00), enquanto que a DMF é o solvente com menor pontuação (1,16). Contudo, a DMF é o mais perigoso para a saúde humana (pontuação = 1,58), contrariamente ao éter dietílico e etanol que são os menos perigosos, com pontuações de 0,48 e 0,50, respetivamente (Figura 5.8B). A pontuação mais elevada para o ambiente (Figura 5.8C) foi encontrada para o éter dietílico (1,05), principalmente devido à pontuação elevada para a persistência (0,74), contrariamente à acetona e ao metanol que apresentaram menores pontuações (pontuações 0,31 e 0,32, respetivamente). A Figura 5.8D mostra que, globalmente, o éter dietílico e a DMF são os solventes mais perigosos (pontuação global de 3,91 e 3,70, respetivamente), enquanto que o etanol é o menos perigoso (pontuação = 2,56).

5.5.1.3. Ferramenta SHE

A Ferramenta SHE desenvolvida foi também utilizada para a apreciação dos solventes em cada perigo SHE, sendo os resultados apresentados na Figura 5.9.

TSHE	Códigos e advertências de perigo	EPP
Acetona		
	H225	Líquido e vapor altamente inflamáveis
	H319	Provoca irritação ocular grave
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
DCM		
	H315	Provoca irritação cutânea
	H319	Provoca irritação ocular grave
	H335	Pode provocar irritação das vias respiratórias
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
	H351	Suspeito de provocar cancro
	H373	Pode afetar os órgãos (Fígado, Sangue) após exposição prolongada ou repetida por ingestão
DMF		
	H226	Líquido e vapor inflamáveis
	H312	Nocivo em contacto com a pele
	H319	Provoca irritação ocular grave
	H332	Nocivo por inalação
	H360	Pode afetar o nascituro
DMSO		
	Sem indicação de perigo	
Etanol		
	H225	Líquido e vapor altamente inflamáveis
	H319	Provoca irritação ocular grave
Éter dietílico		
	H224	Líquido e vapor extremamente inflamáveis
	EUH019	Pode formar peróxidos explosivos
	H302	Nocivo por ingestão
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
Metanol		
	H225	Líquido e vapor altamente inflamáveis
	H301	Tóxico por ingestão
	H311	Tóxico em contacto com a pele
	H331	Tóxico por inalação
	H370	Afeta os órgãos

Figura 5.9. Resultados obtidos para a avaliação da acetona, DCM, DMF, DMSO, etanol, éter dietílico e metanol com a Ferramenta SHE

Os resultados confirmam que os solventes apresentam vários perigos para a saúde humana e de segurança física, e apenas um solvente (DMSO) não apresenta indicações de perigo. Quanto à segurança física, os solventes mais perigosos são a acetona, o etanol, o éter dietílico e o metanol devido à sua elevada inflamabilidade, contudo, o éter dietílico é mais inflamável que os outros solventes (H224 é mais grave que H225) e pode formar peróxidos explosivos (EUH019). Os solventes mais perigosos para a saúde humana são o DCM, a DMF e o metanol. O DCM é suspeito de provocar cancro (H351) e é tóxico para órgãos (H373); o metanol é tóxico por ingestão (H301), por contacto com a pele (H311) ou por inalação (H331) e afeta os órgãos (H370); e a DMF pode afetar o nascituro (H360). Relativamente aos perigos para ambiente, nenhum solvente apresenta indicações de perigo.

5.5.1.4. Resumo dos resultados obtidos

A Ferramenta EHS não apresentam avaliação para todos os solventes, enquanto que os guias de solventes apresentam avaliação para todos eles. A Ferramenta SHE permite avaliar a perigosidade de todos os solventes, mas baseia-se apenas nos perigos SHE. Por isso, a avaliação global foi realizada com base nos guias de solventes que consideram diversos aspetos, para além dos perigos SHE. Na Figura 5.10 apresenta-se a hierarquização dos solventes presentes no protocolo inicial e dos solventes considerados como alternativos (etanol, acetona e DMSO) quanto à sua perigosidade, de acordo com os resultados obtidos nos diversos guias de solventes. As várias avaliações realizadas permitem identificar alguns solventes de substituição necessária, o éter dietílico, a DMF e o DCM. As cores seguidas na Figura 5.10 são as cores apresentadas em alguns guias de solventes. Importa referir que foram encontrados solventes alternativos a todos os solventes presentes no protocolo inicial exceto para o DCM. Este solvente é perigoso, mas não foram encontrados solventes mais verdes que constituam uma alternativa à sua utilização neste tipo de sínteses.

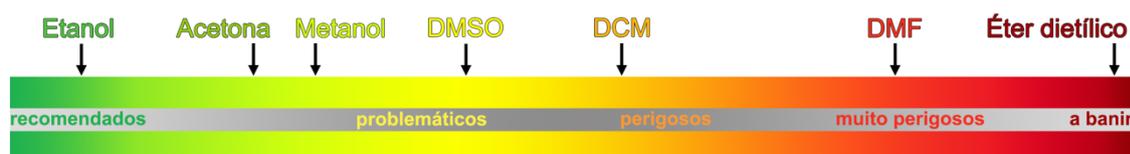


Figura 5.10. Grau de perigosidade dos solventes presentes no protocolo inicial e dos solventes considerados como alternativos, quando avaliados pelos guias de solventes

5.5.2. Avaliação do efeito dos solventes na performance e verdura da síntese

A avaliação da eficiência dos solventes envolveu a avaliação de dois aspetos contemplados no modelo proposto; o efeito dos solventes na performance da síntese foi avaliado com o rendimento e a pureza do produto, e as implicações da utilização dos solventes nas métricas de verdura envolveu o cálculo de várias métricas (RME, MI, SI, EI e TI). Apresentam-se em seguida os resultados da avaliação destes aspetos separadamente para cada etapa do trabalho experimental.

5.5.2.1. Etapa I: alteração do excesso de ácido fenilborónico

O trabalho experimental iniciou-se na etapa I, com a realização da síntese segundo o protocolo A.¹⁸ Atendendo à elevada perigosidade do éter dietílico (usado no workup, para lavagem do produto após filtração), avaliada na secção anterior, este solvente foi eliminado, resultando um novo protocolo - protocolo B. Para este protocolo foi realizado um estudo exploratório do rendimento obtido, por variação do excesso de ácido fenilborónico, com o objetivo de maximizar o rendimento, avaliando os impactos na pureza do produto e nas métricas de verdura.

5.5.2.1.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance

5.5.2.1.1.1. Rendimento

Na Tabela 5.11 apresentam-se os dados experimentais (massas de reagentes estequiométricos, massa de catalisador Pd(OAc)₂, percentagem de ácido fenilborónico em excesso e massa de produto obtido) e o rendimento das sínteses realizadas com os protocolos A e B. Os dados experimentais detalhados para as sínteses realizadas com estes protocolos apresentam-se no Apêndice A2, pp. 193.

Tabela 5.11. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos A e B*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)	B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,3106	0,3106	0,3147	0,313 ± 0,002	0,3115	0,3138	0,3120
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,6154	0,3620	0,4341	0,5180 ± 0,0004	0,5859	0,6564	0,7965
excesso de ácido fenilborónico / %	70,51	0,3021	18,71	42,5 ± 0,7	61,87	80,02	119,7
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	0,0225	0,0216	0,0210	0,021 ± 0,001	0,0221	0,0208	0,0223
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,1474	0,2040	0,1000	0,2519 ± 0,0004	0,2125	0,2337	0,2310
<i>η</i> / %	48,76	67,48	75,71	82,8 ± 0,3	70,09	76,52	76,07

* Bx – número da síntese realizada com o protocolo B; para o protocolo B03 foram realizadas duas réplicas pois apresentou maior rendimento; N - número de réplicas; *η* – rendimento da síntese; V(água) = 30 mL e V(DMF) = 30 mL

Os dados da Tabela 5.11 apresentam-se graficamente na Figura 5.11. O rendimento para as sínteses realizadas com o protocolo B foi superior ao obtido com o

protocolo A; a eliminação do éter dietílico não reduziu o rendimento da síntese (Figura 5.11). Para o protocolo B03 (excesso de 40% de ácido fenilborónico) foi obtido um rendimento de 83% ($\pm 0,3\%$ para duas réplicas).

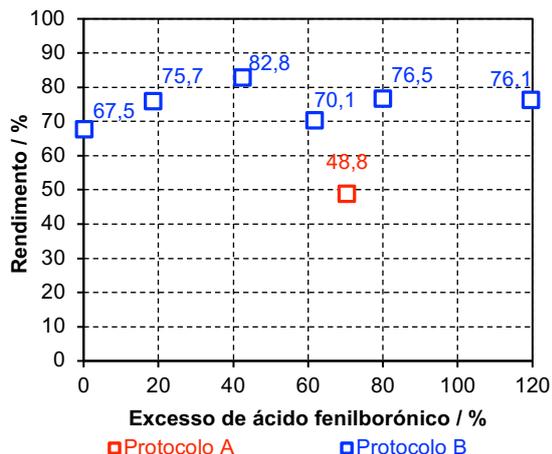


Figura 5.11. Rendimento em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*

*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas réplicas realizadas para a síntese com o protocolo B

5.5.2.1.1.2. Pureza do produto

Na Tabela 5.12 e na Figura 5.12 apresenta-se o grau de pureza do produto obtido em cada síntese realizada com os protocolos A e B.

Tabela 5.12. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos A e B e percentagem de impurezas*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)	B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
Pureza / %	46,51	96,26	97,78	95,2 \pm 0,6	97,99	91,93	94,83
Impurezas / %	53,49	3,74	2,22	4,8 \pm 0,6	2,01	8,07	5,17

* Bx – número da síntese realizada com o protocolo B; N - número de réplicas

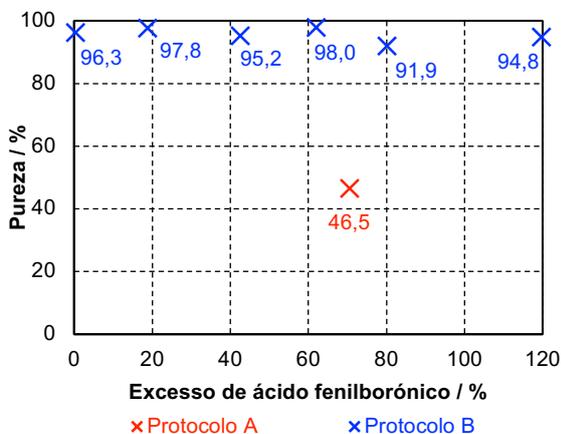


Figura 5.12. Grau de pureza do produto obtido em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*

*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas réplicas realizadas para a síntese com o protocolo B

Os resultados apresentados na Figura 5.12 mostram que a pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com o protocolo B foi bastante superior relativamente à pureza do produto obtido na síntese realizada com o protocolo A. Todas as sínteses realizadas com o protocolo B permitiram obter o produto com uma pureza superior a 91,9%, sendo um valor muito aceitável para a pureza do produto; assim, é possível concluir que a alteração introduzida no protocolo A (eliminação do éter dietílico) permitiu alcançar um ganho muito significativo em termos de pureza do produto.

5.5.2.1.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura

5.5.2.1.2.1. Métricas de massa

Na Tabela 5.13 apresentam-se os valores das métricas de massa AE, RME, MI e SI para as sínteses realizadas com os protocolos A e B. No que se refere às métricas MI e SI, estas são parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS) para comparar a contribuição de cada uma das fases da síntese para a materialização global.

Tabela 5.13. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)	B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
AE / %	45,02	45,02	45,02	45,02	45,02	45,02	45,02
RME / %	15,92	30,33	30,97	30,32 ± 0,03	23,68	24,09	20,84
MI	2472	1713	1508	1389 ± 2	1647	1499	1518
MI(RS)	205	145	128	118,9 ± 0,2	142	130	132
MI(WS)	2267	1568	1379	1270 ± 2	1506	1370	1386
SI	2302	1594	1402	1291 ± 2	1530	1391	1408
SI(RS)	193	139	123	112,9 ± 0,2	134	122	123
SI(WS)	2109	1455	1280	1178 ± 2	1396	1270	1285

* Bx – número da síntese realizada com o protocolo B; N - número de réplicas

Na Figura 5.13 apresentam-se os valores de AE e de RME para as sínteses realizadas com os protocolos A e B, em função do excesso de ácido fenilborónico utilizado.

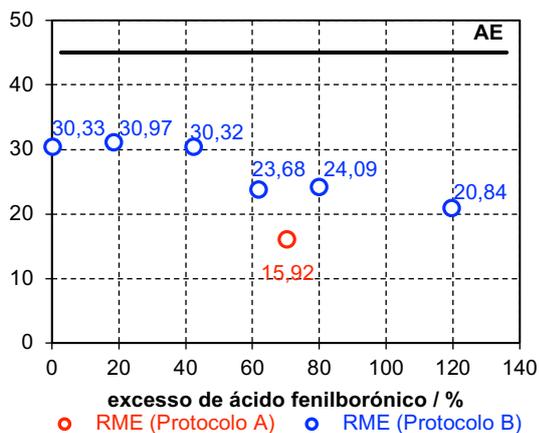


Figura 5.13. AE e RME em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*

*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas réplicas realizadas para a síntese com o protocolo B

A AE da reação desta síntese é 45% (Figura 5.13), valor teórico calculado com base na reação química, significando que numa situação ideal (rendimento 100% e sem reagentes em excesso) apenas 45% dos átomos dos reagentes estequiométricos são incluídos no produto (reação com coprodutos), o que indica que a RME vai ter um valor baixo, já que é limitada pelo valor de AE ($RME \leq AE$).

O valor de RME para o protocolo A foi ca. 16% (Figura 5.13) e, para todas as sínteses realizadas com o protocolo B, obteve-se um valor superior para a RME. O valor mais elevado de RME (30,97%) foi obtido para a síntese B02, onde foi usado um excesso de 20% de ácido fenilborónico (Figura 5.13); para a síntese B03 (excesso = 40%) obteve-se a RME igual a 30,32%, apenas 2% inferior ao valor obtido para B02. O valor mais elevado para o rendimento foi obtido para a síntese B03 (82,8%), sendo ca. 9% superior ao valor obtido para B02 (75,7%). O rendimento influencia positivamente todas as métricas, enquanto que o excesso de ácido fenilborónico tem um efeito muito limitado nas métricas em que são considerados os materiais auxiliares e os solventes (todas exceto a RME), por ser pouco relevante (a massa de ácido fenilborónico em excesso é muito inferior à massa de solventes). Assim, apesar de B02 ter permitido obter um valor de RME ca. 2% mais elevado, B03, por ter permitido obter um valor rendimento ca. 9% superior, permitirá obter melhores resultados nas métricas de materialização, como apresentado a seguir.

As métricas de materialização (e perda de materiais em resíduos) MI e SI foram calculadas para a avaliação da veracidade da síntese. No cálculo da MI e da SI, foram considerados todos os solventes utilizados nas sínteses, quer na fase de reação, quer na fase de workup, exceto a água por ser um solvente utilizado em grandes volumes e, por isso, ocultaria variações finas na MI e SI derivadas da utilização de outros solventes que

não a água. O valor de MI resulta fundamentalmente da SI, já que a SI é ca. 93% de MI (Tabela 5.13).

Na Figura 5.14 compara-se a MI para as sínteses realizadas, por ambos os protocolos, para o processo global (Figura 5.14A) e a contribuição das fases de reação e de workup na MI global (Figura 5.14B e Figura 5.14C, respetivamente). Os valores da MI são elevados (superiores a 1300), indicando um nível de materialização elevado para esta síntese.

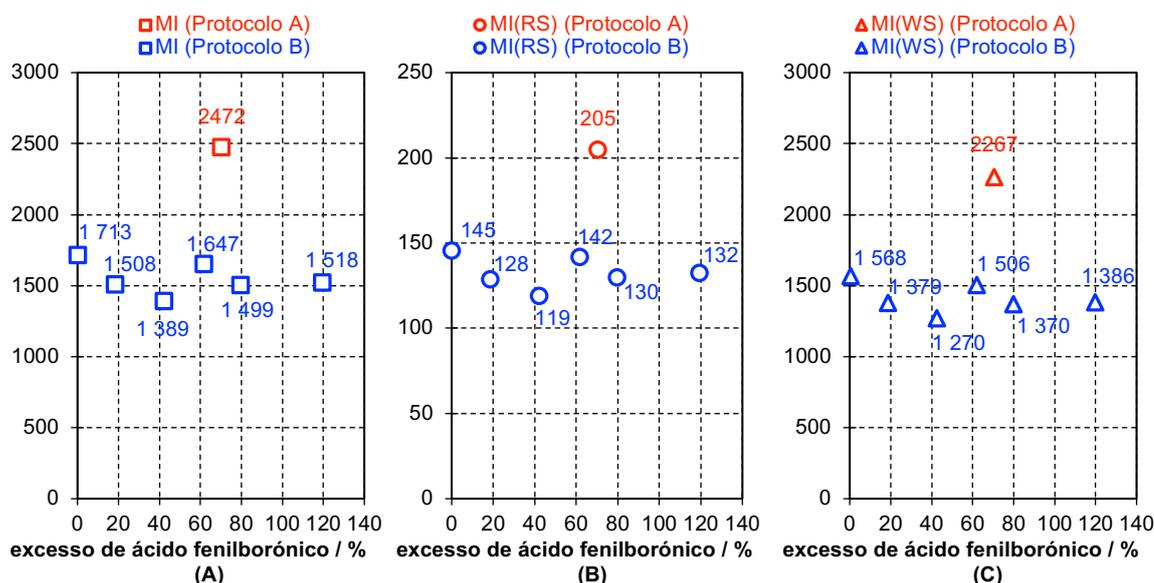


Figura 5.14. (A) MI, (B) MI(RS), e (C) MI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico usado nas sínteses realizadas com os protocolos A e B*

*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas réplicas realizadas para a síntese com o protocolo B

A Figura 5.14A mostra que, apesar de elevados, obtêm-se valores de MI consideravelmente inferiores nas sínteses realizadas pelo protocolo B, relativamente ao protocolo A. No que respeita ao protocolo B, o valor de MI mais elevado (1713) foi obtido para a síntese B01, realizada em condições estequiométricas (excesso = 0%), quer na MI(RS), quer na MI(WS). Obteve-se menor nível de materialização na síntese realizada com excesso de 40% (síntese B03), onde se obteve o valor mais baixo de MI (1386), como resultado do maior rendimento obtido para esta síntese.

As Figuras 5.14B e 5.14C mostram os valores de MI parcelada pelas fases de reação, MI(RS), e de workup, MI(WS), respetivamente. A fase da síntese que mais contribui para a materialização, no que se refere à MI, é o workup; por exemplo, na síntese B03 (excesso de 40%), a MI(WS) representa cerca de 91% da MI global, enquanto que a MI(RS) representa os restantes 8%, mostrando que a fase de workup é a mais problemática em termos de produção de resíduos, dada a elevada quantidade de solventes e de reagentes auxiliares utilizados nas operações da fase de workup, contrariamente à reação, onde a massa de substâncias usadas é consideravelmente menor.

No que respeita aos solventes, a métrica SI (Figura 5.15A) mostra que estes são os os maiores responsáveis pelo elevado nível de materialização nesta síntese, sendo a fase de workup onde se utilizam mais solventes, o que se reflete globalmente nos elevados valores de SI(WS) comparativamente aos de SI(RS), tal como evidenciado nos gráficos das Figuras 5.15B e 5.15C.

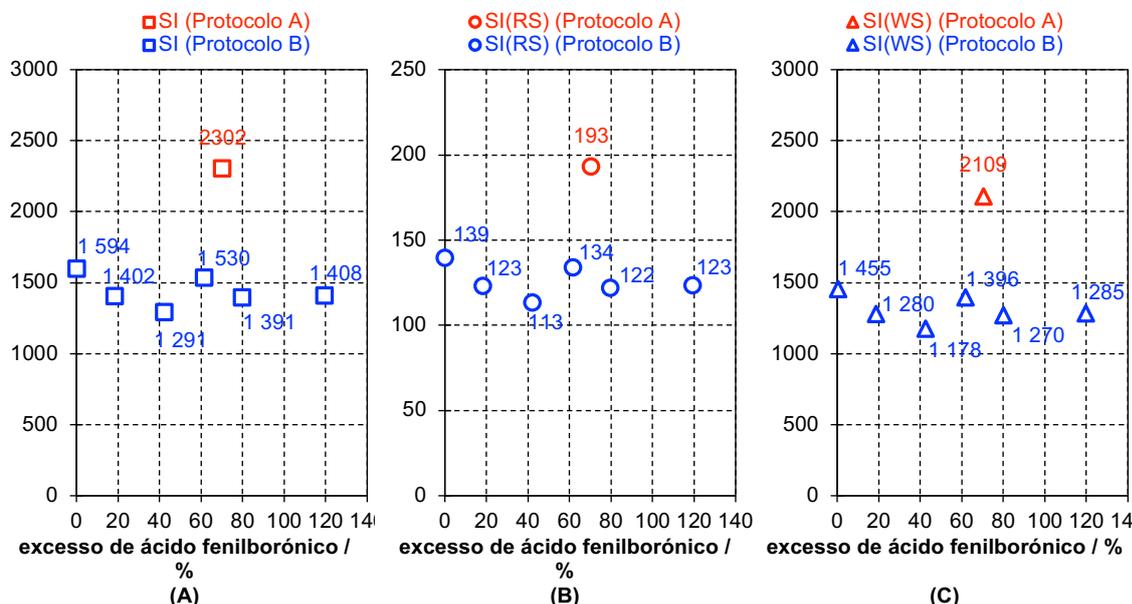


Figura 5.15. (A) SI, (B) SI(RS), e (C) SI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico usado nas sínteses realizadas com os protocolos A e B*

*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas réplicas realizadas para a síntese com o protocolo B

5.5.2.1.2.2. Métricas de energia e de tempo

Na Tabela 5.14 e nas Figuras 5.16 e 5.17 apresentam-se os valores das métricas de energia e de tempo, EI e TI, para as sínteses realizadas com os protocolos A e B, parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS).

Tabela 5.14. Valores das métricas de energia e de tempo para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)	B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
EI	3062	1962	1805	1750 ± 42	2012	1813	2014
EI(RS)	1863	1330	1069	985 ± 2	1287	1137	1197
EI(WS)	1199	631	736	765 ± 39	724	676	817
TI	1452	1064	960	886 ± 5	1077	938	988
TI(RS)	1244	900	786	725 ± 3	862	787	807
TI(WS)	208	163	175	160 ± 2	215	150	182

* Bx – número da síntese realizada com o protocolo B; N - número de réplicas

A Figura 5.16 permite comparar os resultados da EI para o processo global e parcelada pelas fases de reação, EI(RS), e de workup, EI(WS), para as sínteses

realizadas para ambos os protocolos e a Figura 5.17 permite a mesma comparação para a métrica TI.

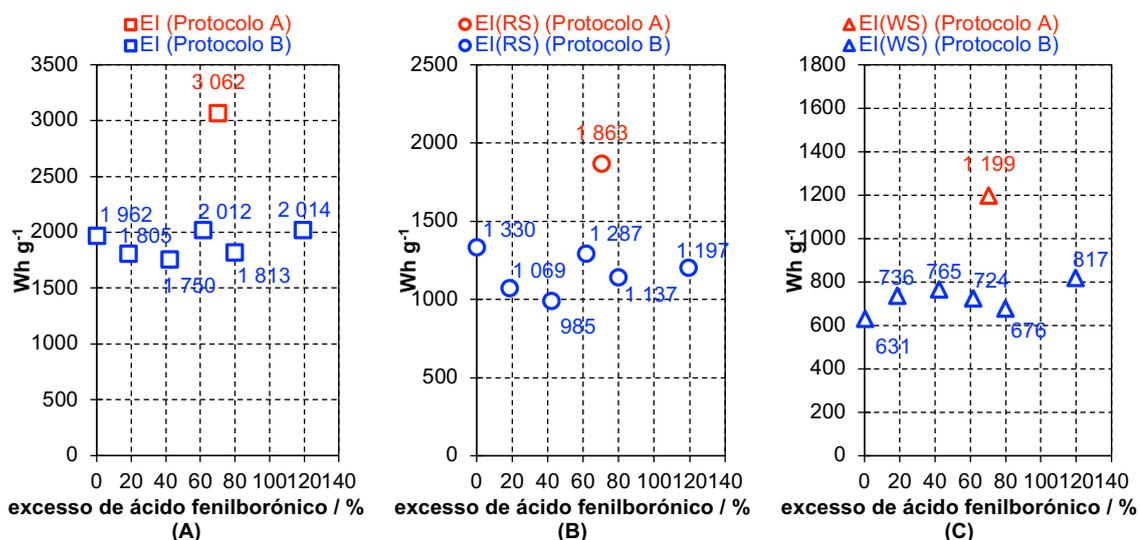


Figura 5.16. (A) EI, (B) EI(RS), e (C) EI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*
*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas realizações para a síntese realizada com o protocolo B

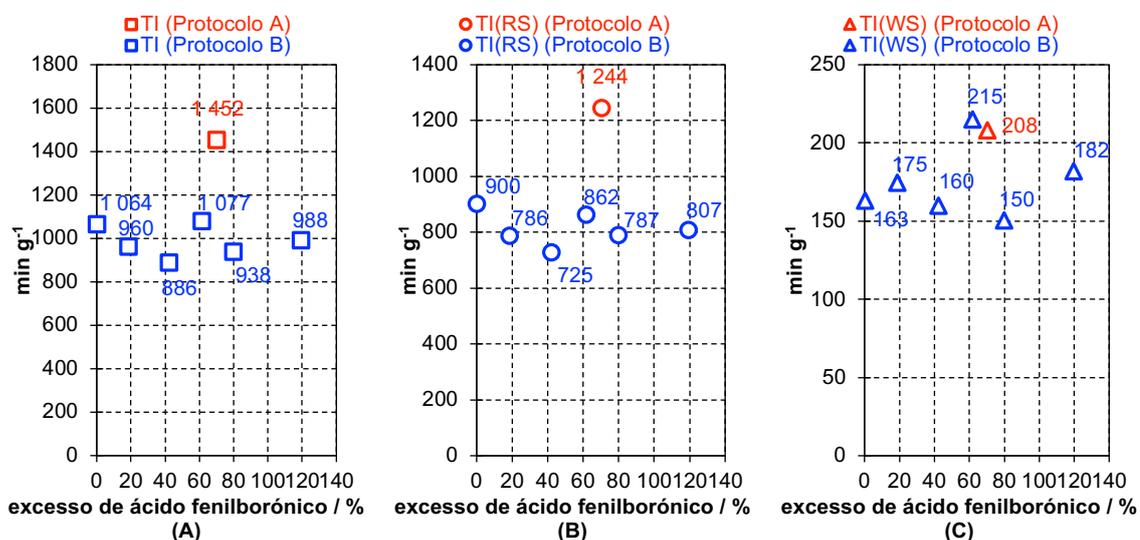


Figura 5.17. (A) TI, (B) TI(RS), e (C) TI(WS) em função do excesso de ácido fenilborónico para as sínteses realizadas com os protocolos A e B*
*O valor indicado para o excesso de 40% refere-se à média de duas realizações para a síntese realizada com o protocolo B

A Figura 5.16A mostra que a EI é menor nas sínteses realizadas com o protocolo B, relativamente ao protocolo A. Também a síntese B03 (excesso = 40%) permitiu obter melhores resultados em termos de EI. Os valores de EI(RS) e EI(WS) apresentam-se nas Figuras 5.16B e 5.16C, respetivamente, sendo possível concluir que a EI(RS) representa ca. 60% da EI, o que mostra que a contribuição da fase da reação para a EI global é ligeiramente superior à contribuição da fase de workup.

Semelhantemente, a Figura 5.17A mostra que o tempo necessário para obter o produto é inferior nas sínteses realizadas pelo protocolo B, relativamente ao protocolo

A, sendo que a síntese B03 (excesso = 40%) também permitiu obter melhor valor de TI. Os valores de TI(RS) e TI(Ws) apresentam-se nas Figuras 5.17B e 5.17C, respetivamente. Em ambos os protocolos, a fase de reação tem uma contribuição consideravelmente maior na TI global; para o protocolo A, a TI(RS) representa em média 88% da TI, e para o protocolo B, a TI(RS) representa 82%. Assim, concluiu-se que a fase de workup do protocolo A tem uma menor contribuição na TI global (ca. 12%) do que o protocolo B (ca. 18%), o que se deve ao aumento do tempo necessário para a filtração do produto no protocolo B, onde não se usa o solvente éter dietílico.

Globalmente, as métricas de energia e de tempo, EI e TI, respetivamente, apresentaram melhores resultados para as sínteses realizadas com o protocolo B, em particular, na síntese B03 que permitiu obter os valores mais baixos para estas métricas.

5.5.2.1.3. Avaliação global da verduira dos solventes na síntese

A avaliação global da verduira dos solventes foi realizada de acordo com o modelo descrito no Capítulo 3, secção 3.3 (ver Figura 3.3); na Tabela 5.15 apresenta-se o resumo desta avaliação. No caso da avaliação da verduira intrínseca dos solventes, para evidenciar as diferenças entre protocolos, não são apresentados os solventes comuns.

Tabela 5.15. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verduira dos solventes relativamente aos protocolos A e B*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)	B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
Pureza / %	46,51	96,26	97,78	95,2 ± 0,6	97,99	91,93	94,83
η / %	48,76	67,48	75,71	82,8 ± 0,3 ☺	70,09	76,52	76,07
AE / %	45,02						
RME / %	15,92	30,33	30,97 ☺	30,32 ± 0,03	23,68	24,09	20,84
MI	2472	1713	1508	1389 ± 2 ☺	1647	1499	1518
SI	2302	1594	1402	1291 ± 2 ☺	1530	1391	1408
EI	3062	1962	1805	1750 ± 42 ☺	2012	1813	2014
TI	1452	1064	960	886 ± 5 ☺	1077	938	988
Solventes não comuns	Éter dietílico	-					
Verduira intrínseca dos solventes não comuns							

* N - número de réplicas; "☺" e "☹" referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente

Os resultados obtidos com a bateria de métricas utilizada para avaliar a verduira das sínteses realizadas com os protocolos A e B permitem concluir que se obtêm melhores resultados com o protocolo B, em termos de rendimento e de pureza do produto obtido, bem como nas métricas de materialização, de energia e de tempo (RME, MI, SI, EI e TI).

Para as sínteses realizadas com o protocolo B, obteve-se o produto com pureza elevada, superior a 95%, exceto para o protocolo B05. No que se refere ao rendimento, na síntese B03 (40% de excesso de ácido fenilborónico) obtém-se o valor mais elevado (ca. 83%). No que se refere à RME, o melhor valor obteve-se para a síntese B02, mas a diferença é muito reduzida (ca. 2%), relativamente à B03, mas na métrica MI, métrica global de materialização, e SI, materialização devido aos solventes, apresenta valores superiores, sendo ca. 9% superior relativamente à MI e SI da síntese B03. Nas métricas EI e TI, o protocolo B03 também apresenta melhores resultados. Em suma, a síntese B03 apresenta melhor rendimento, menor materialização global e maior rentabilização de energia e de tempo, tendo-se escolhido este protocolo para protocolo de partida da etapa II do trabalho.

5.5.2.2. Etapa II: estudo combinado solvente de reação-catalisador

Na etapa II deste trabalho teve-se como objetivo encontrar um solvente alternativo menos problemático que a DMF. Procedeu-se assim à alteração do solvente usado na reação proposto no protocolo A (DMF) por outros menos perigosos, tendo-se como solventes alternativos o DMSO, etanol e acetona (ver secção 5.3.4, Tabela 5.2). Como referido anteriormente, a eficiência do solvente usado na reação depende do catalisador utilizado, tendo-se assim realizado a síntese não só com o catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (proposto no protocolo A e usado no protocolo B) mas também com outro catalisador muito utilizado neste tipo de reações ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Assim, nesta etapa do trabalho estudou-se a combinação entre os solventes propostos como alternativa à DMF com os dois catalisadores ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Também se testou a combinação da DMF (usado no protocolo B) com o novo catalisador ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), para comparar a eficiência da DMF com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ com os restantes solventes usados na reação com este mesmo solvente.

Na Tabela 5.16 apresentam-se os protocolos experimentais que resultaram do estudo combinado entre os quatro solventes da reação (DMF, protocolo B foi o protocolo de partida para este estudo) com dois catalisadores, tendo resultado sete novos protocolos experimentais. Este estudo foi realizado com um excesso de ca. 40% de ácido fenilborónico (síntese B03), tal como discutido acima. Do protocolo B, apenas por alteração do solvente da reação por DMSO, etanol e acetona, resultaram os protocolos D, F e H, respetivamente; dos protocolos B, D, F e H, por alteração do catalisador, resultaram os protocolos C, E, G e I, respetivamente. Realizaram-se duas sínteses para cada protocolo para confirmação dos resultados obtidos.

Tabela 5.16. Protocolos experimentais que resultaram da combinação de quatro solventes para a fase de reação com dois catalisadores Pd(OAc)₂ e Pd(PPh₃)₄

Catalisador	Solvente usado na reação (para além da água)			
	DMF	DMSO	Etanol	Acetona
Pd(OAc) ₂	B (inicial)	D	F	H
Pd(PPh ₃) ₄	C	E	G	I

5.5.2.2.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance

5.5.2.2.1.1. Rendimento

Na Tabela 5.17 apresentam-se os dados experimentais (massas de reagentes estequiométricos, massa de catalisador Pd(OAc)₂ ou Pd(PPh₃)₄, percentagem de ácido fenilborónico em excesso e massa de produto obtido) e o rendimento de cada síntese realizada com os protocolos B a I. Os dados experimentais detalhados para as sínteses realizadas com estes protocolos apresentam-se no Apêndice A2, pp. 193.

Tabela 5.17. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos B a I*

Protocolo	B (N=2)	C (N=2)	D (N=1)	E (N=1)	F (N=2)	G (N=2)	H (N=2)	I (N=2)
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,313 ± 0,002	0,315 ± 0,003	0,3141	0,3118	0,3163 ± 0,0003	0,3151 ± 0,0003	0,315 ± 0,002	0,315 ± 0,002
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,5180 ± 0,0004	0,5142 ± 0,0004	0,5158	0,5163	0,5132 ± 0,0004	0,513 ± 0,002	0,5158 ± 0,0001	0,5148 ± 0,0003
excesso de ácido fenilborónico / %	42,5 ± 0,7	40 ± 1	41,32	42,5	39,6 ± 0,2	40,1 ± 0,7	40,8 ± 0,8	40,6 ± 1,0
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	0,021 ± 0,001	-	0,0215	-	0,023 ± 0,002	-	0,0232 ± 0,0007	-
<i>m</i> (Pd(PPh ₃) ₄) / g	-	0,1160 ± 0,0009	-	0,1132	-	0,113 ± 0,001	-	0,115 ± 0,001
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,2519 ± 0,0004	0,20 ± 0,02	óleo	óleo	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,02	0,249 ± 0,001	0,2261 ± 0,0001
<i>η</i> / %	82,8 ± 0,3	65 ± 5	-	-	69 ± 4	69 ± 6	81,2 ± 0,9	73,7 ± 0,4

* *η* – rendimento da síntese; V(água) = 30 mL e V(solvente da reação) = 30 mL; quando o desvio padrão das massas é de 0,0000 g, considerou-se a incerteza absoluta da balança utilizada (0,0001 g); N - número de réplicas

A Figura 5.18 apresenta o rendimento obtido nas sínteses realizadas com os seis protocolos (B, C, F, G, H e I), realizados com dois catalisadores diferentes. Não se apresentam resultados para as sínteses realizadas com os protocolos D e E porque não foi possível isolar o produto; utilizando o DMSO como solvente na fase de reação, obteve-se um óleo, o que não permitiu isolar o produto no evaporador rotativo. Os resultados mostram que globalmente se obtém melhor rendimento nas sínteses com o catalisador Pd(OAc)₂ (protocolos B, F e H), relativamente àquelas onde se usa o catalisador Pd(PPh₃)₄ (Figura 5.18). Os solventes usados na reação que permitiram obter melhor rendimento foram a DMF (82,8 ± 0,3 %) e a acetona (81,2 ± 0,9 %), protocolos B e H, respetivamente. Para o etanol os rendimentos são semelhantes (69%) nas sínteses realizadas com ambos os catalisadores.

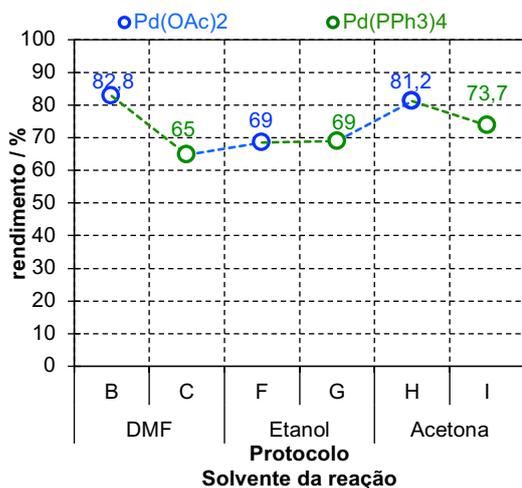


Figura 5.18. Rendimento das sínteses realizadas com com o catalisador Pd(OAc)₂, (protocolos B, F e H) e com o catalisador Pd(PPh₃)₄, (protocolos C, G e I)

5.5.2.2.1.2. Pureza do produto

Na Tabela 5.18 e na Figura 5.19 apresenta-se a pureza do produto obtido para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I.

Tabela 5.18. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I e percentagem de impurezas*

Protocolo	B (N=2)	C (N=2)	F (N=2)	G (N=2)	H (N=2)	I (N=2)
Pureza / %	95,2 ± 0,6	96 ± 1	95 ± 1	94 ± 1	94,0 ± 0,4	93,6 ± 0,5
Impurezas / %	4,8 ± 0,6	4 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	6,0 ± 0,4	6,4 ± 0,5

*N - número de réplicas

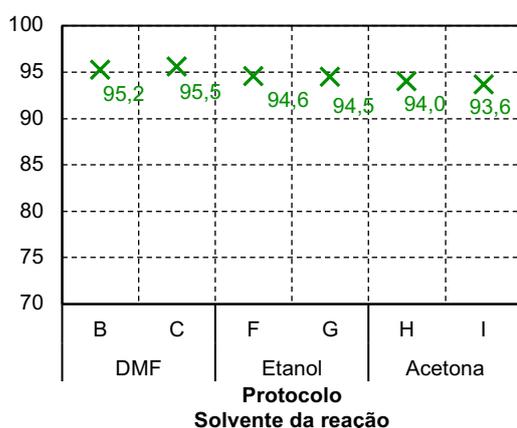


Figura 5.19. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I

É possível concluir que o grau de pureza do produto obtido é sempre igual ou superior a 94%, tendo-se obtido o valor máximo para o protocolo C (96%) e é similar em todos os protocolos, havendo apenas uma diferença de 1,9% entre o maior valor da pureza (95,5%, protocolo C) e o menor valor (93,6%, protocolo I). Em suma, a

combinação entre os solventes e os catalisadores utilizados não conduz a grandes diferenças nos resultados; estes foram idênticos, tal como mostra a Figura 5.19.

5.5.2.2.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura

5.5.2.2.2.1. Métricas de massa

Na Tabela 5.19 apresentam-se os valores das métricas de massa AE, RME, MI e SI para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I. No que se refere às métricas MI e SI, estas são parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS). Também se apresentam os valores da SI para os solventes DMF, etanol e acetona, usados na reação, além da água, SI(DMF), SI(etanol) e SI(acetona), respetivamente.

Tabela 5.19. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I*

Protocolo	B (N=2)	C (N=2)	F (N=2)	G (N=2)	H (N=2)	I (N=2)
AE / %	45,02					
RME / %	30,32 ± 0,03	24 ± 2	25 ± 2	26 ± 2	30,0 ± 0,2	27,24 ± 0,04
MI	1389 ± 2	1775 ± 158	1643 ± 102	1643 ± 132	1385 ± 8	1527,1 ± 0,6
MI(RS)	118,9 ± 0,2	152 ± 13	121 ± 8	121 ± 10	101,3 ± 0,6	112,01 ± 0,05
MI(WS)	1270 ± 2	1623 ± 145	1522 ± 95	1522 ± 122	1284 ± 7	1415,1 ± 0,6
SI	1291 ± 2	1649 ± 146	1526 ± 95	1525 ± 123	1287 ± 7	1417,4 ± 0,6
SI(RS)	112,9 ± 0,2	144 ± 13	114 ± 7	114 ± 9	95,3 ± 0,6	104,95 ± 0,05
SI(WS)	1178 ± 2	1504 ± 133	1412 ± 88	1412 ± 114	1192 ± 7	1312,4 ± 0,6
SI(DMF)	112,9 ± 0,2	144 ± 13	-	-	-	-
SI(etanol)	-	-	114 ± 7	114 ± 9	-	-
SI(acetona)	-	-	-	-	95,3 ± 0,6	104,95 ± 0,05

* N - número de réplicas

No que respeita à RME (Figura 5.20), os resultados mostram que as sínteses realizadas com os solventes DMF e acetona em conjunto com o catalisador Pd(OAc)₂ (protocolos B e H, respetivamente) apresentam melhores valores de RME (30,32 e 30,0, respetivamente), sendo a combinação solvente/catalisador mais favorável do ponto de vista da eficiência de massa da reação (Figura 5.20). Tal seria esperado, dado que as sínteses com maior rendimento foram as realizadas com os protocolos B e H, determinando um maior valor de RME (o excesso de ácido fenilborónico é o mesmo em ambos os protocolos e, por isso, a RME é diretamente proporcional ao rendimento⁵⁰). Em termos de verdura atómica, estes dois protocolos são os que mais se aproximam do valor máximo possível (AE=45,02%). Da mesma forma, as sínteses realizadas com o catalisador Pd(PPh₃)₄ (C, F e I) são as que apresentam menor RME.

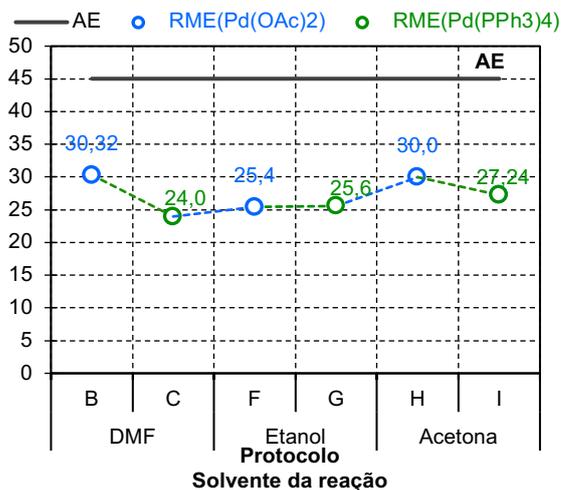


Figura 5.20. AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I

Na Figura 5.21 comparam-se as sínteses realizadas pelos protocolos B, C e F a I em termos de materialização, com as métricas MI e SI.

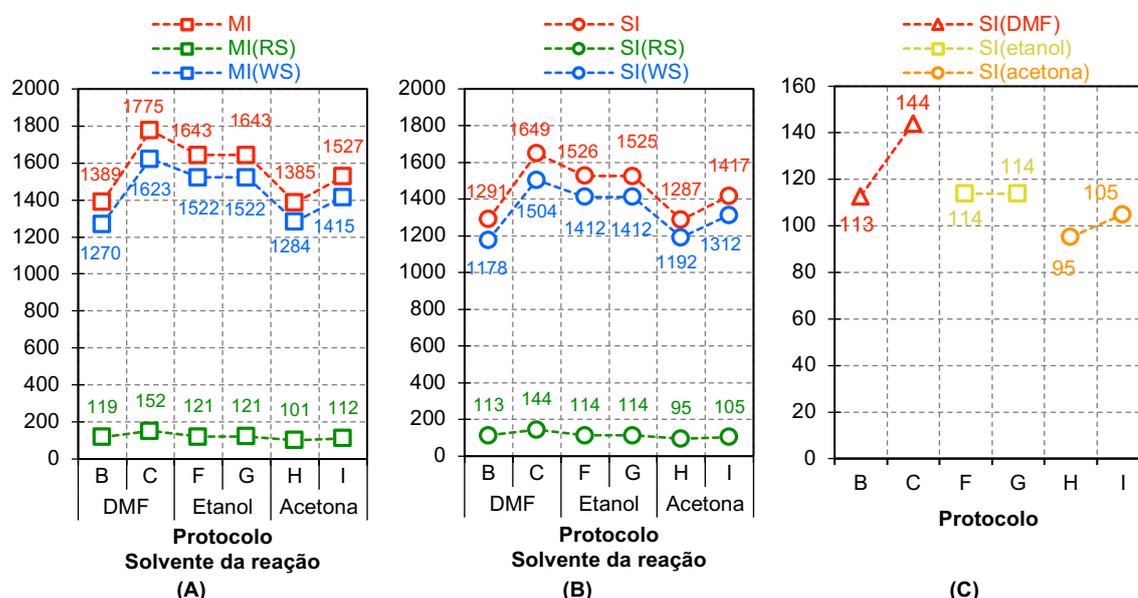


Figura 5.21. (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I; (C) Intensidade de solventes para a dimetilformamida, SI(DMF), para as sínteses realizadas com os protocolos B e C, para o etanol, SI(etanol), para as sínteses realizadas com os protocolos F e G, e para a acetona, SI(acetona), para as sínteses realizadas com os protocolos H e I

As sínteses realizadas pelos protocolos B e H são as que apresentam MI mais baixa (1389 e 1385, respetivamente) e o protocolo C apresenta a MI mais elevada (1775) (Figura 5.21A). Os solventes são as substâncias que mais contribuem para a MI elevada, dado que o valor da SI, em média, é 93% do valor da MI, sendo apenas os restantes 7% de reagentes que não são solventes. A fase de workup é a que mais contribui para a MI elevada (Figura 5.21A), dado que também é nesta fase da síntese em que se usam maiores volumes de solventes (SI(WS) >> SI(RS), Figura 5.21B). Apesar da MI das sínteses realizadas com os protocolos B e H ser semelhante (1389 e

1385, respetivamente), a SI da acetona é cerca de 16% inferior ao da DMF (Figura 5.21C), o que resulta da diferença de densidades dos dois solventes (Tabela 5.20). Em ambos os protocolos se utiliza o mesmo volume de solvente, mas como estes têm densidades diferentes (a densidade da acetona é ca. 17% inferior à da DMF, Tabela 5.20), a massa de acetona é menor do que a massa dos outros solventes e isso tem implicações na SI, reduzindo o seu valor (Figura 5.21C). Como os rendimentos das sínteses realizadas com o protocolo B (solvente = DMF) e protocolo H (solvente = acetona) são similares, a menor densidade da acetona relativamente à DMF é determinante para se obter menor materialização, avaliada por MI, para o protocolo H. Porém, o mesmo não acontece para o solvente etanol pois, apesar do etanol ser ca. 16% menos denso do que a DMF, o efeito negativo da redução do rendimento (ca. 17%, protocolo B: 82,8%, protocolo F: 69%, Figura 5.18) sobrepõe-se ao efeito positivo da menor densidade do solvente, aumentando o valor da SI no protocolo F.

Tabela 5.20. Densidade dos solventes DMF, etanol e acetona e diferença das densidades dos solventes relativamente à densidade do DMF, em percentagem

	Diferença das densidades relativamente à do DMF		
	DMF	Etanol	Acetona
DMF $\rho = 0,944 \text{ g/cm}^3$		- 16 %	- 17 %
Etanol $\rho = 0,789 \text{ g/cm}^3$			- 0,6 %
Acetona $\rho = 0,784 \text{ g/cm}^3$			

Em suma, o protocolo H é o que permite obter valores de MI mais baixos, logo menor materialização.

5.5.2.2.2. Métricas de energia e tempo

Na Tabela 5.21 e na Figura 5.22 apresentam-se os valores das métricas de energia e de tempo, EI e TI, para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I, parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS).

Tabela 5.21. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I*

Protocolo	B (N=2)	C (N=2)	F (N=2)	G (N=2)	H (N=2)	I (N=2)
EI	1750 ± 42	2585 ± 448	2249 ± 134	2268,8 ± 0,8	2014 ± 54	2237 ± 221
EI(RS)	985 ± 2	1277 ± 91	1242 ± 13	1278 ± 91	1116 ± 16	1184 ± 31
EI(WS)	765 ± 39	1308 ± 357	1007 ± 147	991 ± 90	899 ± 38	1053 ± 251
TI	886 ± 5	1131 ± 101	1032 ± 87	1063 ± 84	861 ± 18	970 ± 15
TI(RS)	725 ± 3	924 ± 82	866 ± 51	871 ± 68	733 ± 6	806,8 ± 0,7
TI(WS)	160 ± 2	207 ± 20	166 ± 36	192 ± 17	128 ± 12	163 ± 14

* N - número de réplicas

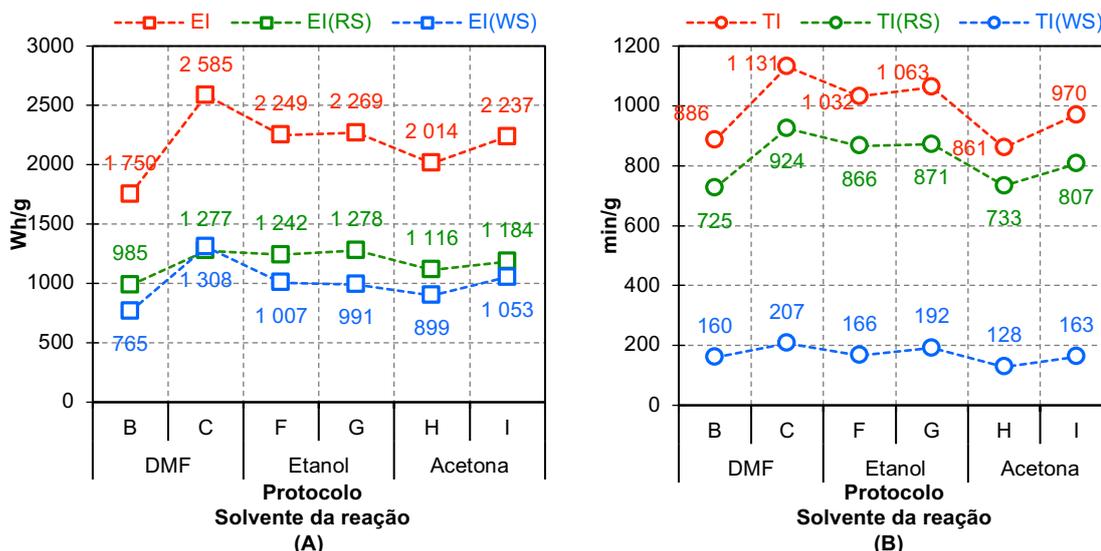


Figura 5.22. (A) EI, EI(RS) e EI(WS), (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos B, C e F a I

A Figura 5.22A mostra que as sínteses realizadas com o protocolo B apresentam menor valor de EI, enquanto o protocolo C apresenta o maior valor para esta métrica. As sínteses realizadas com o protocolo H apresentam o segundo valor mais baixo de EI, sendo este ca. 15% superior ao valor obtido para o protocolo B. Esta variação pode resultar das experiências terem sido realizadas em diferentes épocas do ano, com temperatura ambiente mais elevada aquando da realização das sínteses com o protocolo B; consequentemente, a temperatura inicial do banho de óleo (usado na fase de reação) e do banho de água (usado no evaporador rotativo) foi superior neste protocolo.

Na Figura 5.22B apresenta-se o tempo (de operações que envolvem a utilização de equipamentos que usam energia) por grama de produto obtido, sendo as sínteses realizadas com o protocolo H as que apresentam menor valor, seguindo-se as sínteses realizadas com o protocolo B. Tal acontece porque a maior volatilidade da acetona relativamente à da DMF provoca uma diminuição do tempo necessário para evaporar o solvente (de 25 minutos para 15 minutos, ca. 40%).

5.5.2.2.3. Avaliação global da verdures dos solventes na síntese

A avaliação global da verdures dos solventes foi realizada de acordo com o modelo descrito no Capítulo 3, secção 3.3 (ver Figura 3.3); na Tabela 5.22 apresenta-se o resumo desta avaliação (apresenta-se a avaliação da verdures intrínseca dos solventes que não são comuns aos dois protocolos).

Tabela 5.22. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verduza dos solventes relativamente aos protocolos B, C e F a I*

Protocolo	B (N=2)	C (N=2)	F (N=2)	G (N=2)	H (N=2)	I (N=2)
Pureza / %	95,2 ± 0,6	96 ± 1	95 ± 1	94 ± 1	94,0 ± 0,4	93,6 ± 0,5
η / %	82,8 ± 0,3 ☺	65 ± 5 ☹	69 ± 4 ☹	69 ± 6 ☹	81,2 ± 0,9 ☺	73,7 ± 0,4 ☹
AE / %	45,02					
RME / %	30,32 ± 0,03 ☺	24 ± 2 ☹	25 ± 2 ☹	26 ± 2 ☹	30,0 ± 0,2 ☺	27,24 ± 0,04 ☹
MI	1389 ± 2 ☺	1775 ± 158 ☹	1643 ± 102 ☹	1643 ± 132 ☹	1385 ± 8 ☺	1527,1 ± 0,6 ☹
EI	1750 ± 42 ☺	2585 ± 448 ☹	2249 ± 134 ☹	2268,8 ± 0,8 ☹	2014 ± 54 ☹	2237 ± 221 ☹
TI	886 ± 5 ☹	1131 ± 101 ☹	1032 ± 87 ☹	1063 ± 84 ☹	861 ± 18 ☺	970 ± 15 ☹
Solventes não comuns**	DMF ☹		Etanol ☺		Acetona ☺	
Comparação da verduza intrínseca dos solventes não comuns						

* N - número de réplicas; “☺” e “☹” referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente

** Os solventes indicados só são usados na fase de reação

No que se refere à pureza do produto obtido, todos os solventes usados nos protocolos B, C e F a I permitem obter o produto com pureza elevada. Relativamente ao rendimento, os valores variam entre 65% e 83%, sendo de selecionar os protocolos B e H que apresentam maior rendimento. Como o excesso de ácido fenilborónico é o mesmo (ca. 40%) para os protocolos B, C e F a I, os valores de RME são proporcionais ao rendimento, o que implica que os protocolos B e H apresentem os valores mais elevados de RME. Em termos de materialização global, os valores de MI mostram menor materialização global para os protocolos B e H. No que se refere à verduza intrínseca dos solventes, pode concluir-se que os solventes etanol (protocolo F e G) e acetona (protocolo H e I) são menos perigosos do que a DMF (protocolos B e C) (ver Tabela 5.22).

De acordo com o referido, apresentam-se na Tabela 5.23 os protocolos preferidos por terem avaliações consideradas mais favoráveis nos aspetos avaliados.

Tabela 5.23. Protocolos com resultados mais favoráveis nos aspetos avaliados

Aspetos avaliados	Protocolos preferidos
Pureza	Não discrimina
Rendimento	B, H
RME	B, H
MI	B, H
EI	B
TI	H
Verduza intrínseca dos solventes não comuns	H

Globalmente, pode concluir-se que os melhores resultados foram obtidos nas sínteses com o catalisador Pd(OAc)₂, e com os solventes DMF (protocolo B) e acetona (protocolo H) na fase de reação. Contudo, dada a elevada perigosidade do solvente DMF relativamente à acetona, considera-se que o protocolo H deve ser preferido ao protocolo B para realizar esta síntese. É de referir que, apesar do solvente da reação (DMF, “muito perigoso”), usado no protocolo H, ter sido substituído por outro (acetona, “recomendado”), o protocolo H continua a envolver solventes de perigo elevado (DCM e metanol).

5.5.2.3. Etapa III: alteração de solvente usado no workup

Na etapa III, teve-se por objetivo substituir o metanol, um solvente problemático utilizado na fase de workup durante a filtração do produto, para extração de produtos formados em reações laterais (e.g. bifenilo), por outro menos perigoso. Estabeleceu-se um novo protocolo, designado por J, partindo do protocolo H (escolhido na etapa II), por substituição do metanol por dois solventes. Foi escolhido o etanol por ser um solvente de estrutura molecular e polaridade similares ao metanol, mas usou-se uma mistura de etanol e água (50% de etanol e 50% de água) com o mesmo volume usado de metanol (40 mL). Deste modo, o volume de etanol usado foi 50% do volume de metanol, usado no protocolo H, para cumprir a mesma função (eliminação de impurezas durante a filtração). A diluição de etanol em água permitiu manter o volume de solvente usado na lavagem do produto durante a filtração.

5.5.2.3.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance

5.5.2.3.1.1. Rendimento

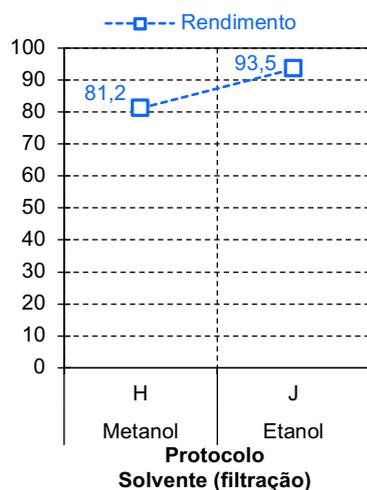
Na Tabela 5.24 apresentam-se os dados experimentais (massas de reagentes estequiométricos, massa de catalisador Pd(OAc)₂, percentagem de ácido fenilborónico em excesso e massa de produto obtido) e o rendimento de cada síntese realizada com os protocolos H e J. Os dados experimentais detalhados para as sínteses realizadas com estes protocolos apresentam-se no Apêndice A2, pp. 193.

Tabela 5.24. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos H e J*

Protocolo	H (N=2)	J (N=2)
$m(1,3,5\text{-tribromobenzeno}) / \text{g}$	$0,315 \pm 0,002$	$0,3141 \pm 0,0005$
$m(\text{ácido fenilborónico}) / \text{g}$	$0,5158 \pm 0,0001$	$0,5151 \pm 0,0001$
excesso de ácido fenilborónico / %	$40,8 \pm 0,8$	$41,1 \pm 0,2$
$m(\text{Pd}(\text{OAc})_2) / \text{g}$	$0,0232 \pm 0,0007$	$0,0219 \pm 0,0005$
$m(1,3,5\text{-TFB}) / \text{g}$	$0,249 \pm 0,001$	$0,2859 \pm 0,0001$
$\eta / \%$	$81,2 \pm 0,9$	$93,5 \pm 0,2$

* η – rendimento da síntese; N - número de réplicas; $V(\text{água}) = 30 \text{ mL}$ e $V(\text{solvente da reação}) = 30 \text{ mL}$; quando o desvio padrão das massas é de $0,0000 \text{ g}$, considerou-se a incerteza absoluta da balança utilizada ($0,0001 \text{ g}$)

A Figura 5.23 mostra o rendimento obtido em cada um dos protocolos (H e J). Os resultados mostram que globalmente se obtém melhor rendimento com o protocolo J ($93,5\%$ vs. $81,2\%$ do protocolo H).

**Figura 5.23.** Rendimento das sínteses realizadas com os protocolos H e J

5.5.2.3.1.2. Pureza do produto

Na Tabela 5.25 e na Figura 5.24 apresenta-se o grau de pureza do produto obtido para as sínteses realizadas com os protocolos H e J. Esta alteração de solvente usado na filtração causou um decréscimo de ca. 2% na pureza do produto final.

Tabela 5.25. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos H e J e percentagem de impurezas*

Protocolo	H (N=2)	J (N=2)
Pureza / %	$94,0 \pm 0,4$	92 ± 2
Impurezas / %	$6,0 \pm 0,4$	8 ± 2

* N - número de réplicas

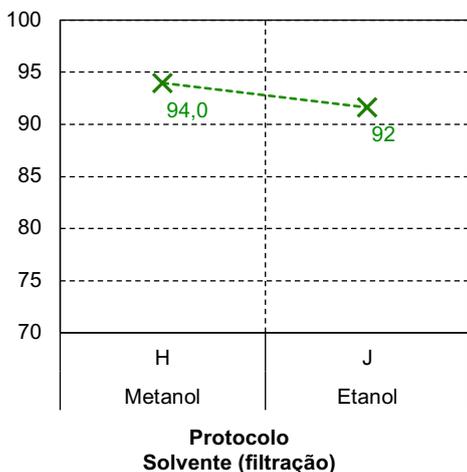


Figura 5.24. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos H e J

5.5.2.3.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de vedura

5.5.2.3.2.1. Métricas de massa

Na Tabela 5.26 apresentam-se os valores das métricas de massa AE, RME, MI e SI para as sínteses realizadas com os protocolos H e J. No que se refere às métricas MI e SI, estas são parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS). Também se apresentam os valores da SI para os solventes metanol e etanol, usados no workup, SI(metanol) e SI(etanol), respetivamente.

Tabela 5.26. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos H e J*

Protocolo	H (N=2)	J (N=2)
AE / %	45,02	
RME / %	30,0 ± 0,2	34,47 ± 0,03
MI	1385 ± 8	1152,2 ± 0,2
MI(RS)	101,3 ± 0,6	88,27 ± 0,02
MI(WS)	1284 ± 7	1063,9 ± 0,2
SI	1287 ± 7	1066,2 ± 0,2
SI(RS)	95,3 ± 0,6	83,02 ± 0,01
SI(WS)	1192 ± 7	983,2 ± 0,2
SI(metanol)	127 ± 1	-
SI(etanol)	-	55,79 ± 0,01

*N - número de réplicas

A RME aumentou de 30,0 para 34,5 (Figura 5.25) como consequência do aumento de rendimento (excesso de ácido fenilborónico é igual em ambos os protocolos), havendo um ganho de 15% relativamente ao protocolo H.

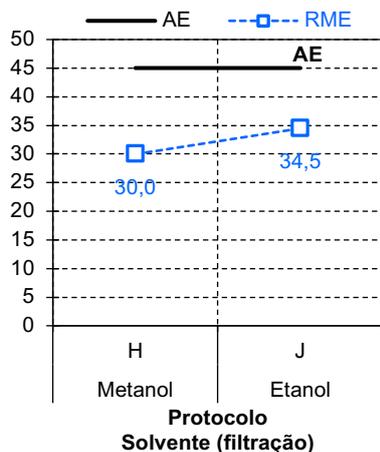


Figura 5.25. AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos H e J

Na Figura 5.26 comparam-se as sínteses realizadas com protocolos H e J em termos de materialização, com as métricas MI e SI.

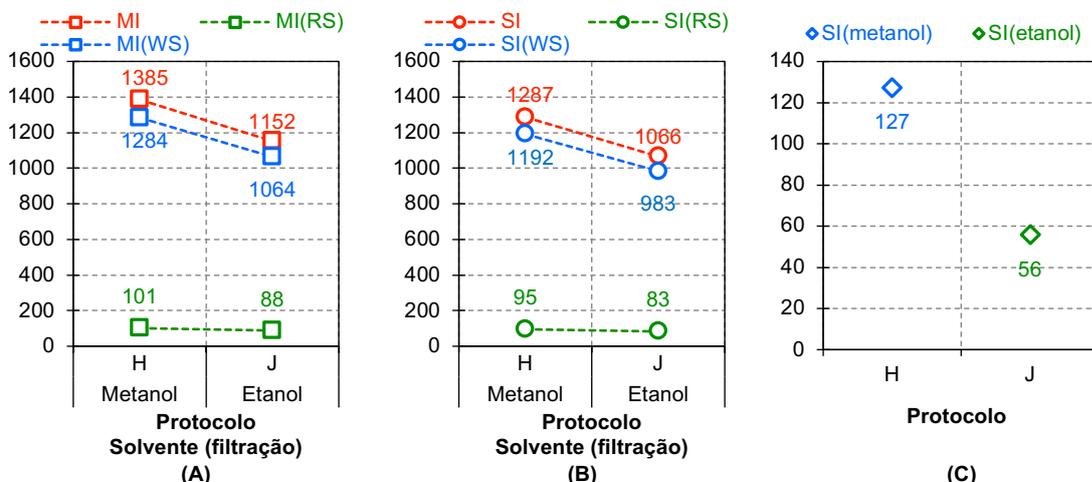


Figura 5.26. (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos H e J; (C) Intensidade de solventes para o metanol, SI(metanol), para as sínteses realizadas com o protocolo H e para o etanol, SI(etanol), para as sínteses realizadas com o protocolo J

A Figura 5.26A mostra que, com a alteração de solvente, a MI diminuiu significativamente do protocolo H para o protocolo J (de 1385 para 1152, ca. 17%), reduzindo-se também as métricas parcelares MI(WS) (de 1284 para 1064, ca. 17%), o que era de esperar, já que a alteração do solvente foi introduzida no workup. O mesmo se verifica em termos de SI (de 1287 para 1066, ca. 17%, Figura 5.26B) e de SI(WS) (de 1192 para 983, ca. 17%). A Figura 5.26C mostra que houve uma redução de 56% (de 127 para 56) da SI do etanol relativamente à SI do metanol. A densidade de ambos os solventes é muito similar ($0,792 \text{ g/cm}^3$ e $0,789 \text{ g/cm}^3$, para o metanol e etanol, respetivamente), sendo o etanol apenas 0,4% menos denso que o metanol, mostrando que, neste caso, a SI não é afetada significativamente pela diferença das densidades. A redução deve-se à redução do volume de etanol de 50% relativamente ao volume de

metanol. Note-se que, tal como referido anteriormente, a água não é considerada no cálculo da MI e SI.

5.5.2.3.2. Métricas de energia e tempo

Na Tabela 5.27 e na Figura 5.27 apresentam-se os valores das métricas de energia e de tempo, EI e TI, para as sínteses realizadas com os protocolos H e J, parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS).

Tabela 5.27. Valores das métricas de energia e de tempo para as sínteses realizadas com os protocolos H e J*

Protocolo	H (N=2)	J (N=2)
EI	2014 ± 54	1641 ± 49
EI(RS)	1116 ± 16	947 ± 39
EI(WS)	899 ± 38	694 ± 11
TI	861 ± 18	755 ± 3
TI(RS)	733 ± 6	643 ± 1
TI(WS)	128 ± 12	111 ± 4

*N - número de réplicas

Nas Figuras 5.27A e 5.27B apresentam-se as EI e TI, respetivamente, para as sínteses realizadas com os protocolos H e J. Os resultados mostram também que a alteração introduzida resultou na melhoria destas métricas.

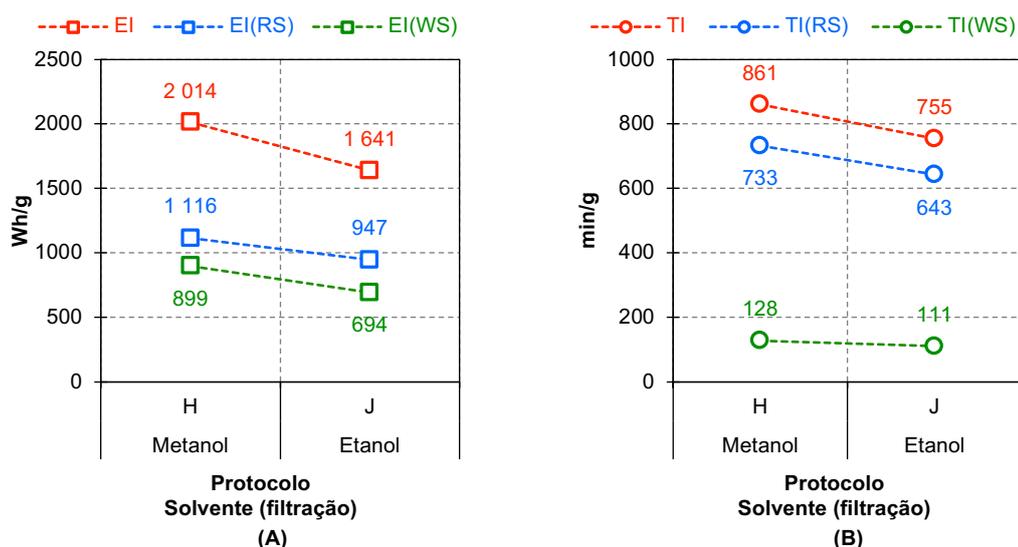


Figura 5.27. (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos H e J

5.5.2.3.3. Avaliação global da verdures dos solventes na síntese

A avaliação global da verdures dos solventes foi realizada de acordo com o modelo descrito no Capítulo 3, secção 3.3 (ver Figura 3.3); na Tabela 5.28 apresenta-se o resumo desta avaliação (apresenta-se a avaliação da verdures intrínseca dos solventes que não são comuns aos dois protocolos).

Tabela 5.28. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verdures dos solventes relativamente aos protocolos H e J*

Protocolo	H (N=2)	J (N=2)
Pureza / %	94,0 ± 0,4	92 ± 2
η / %	81,2 ± 0,9 ⊗	93,5 ± 0,2 ☺
AE / %	45,02	45,02
RME / %	30,0 ± 0,2 ⊗	34,47 ± 0,03 ☺
MI	1385 ± 8 ⊗	1152,2 ± 0,2 ☺
SI	1287 ± 7 ⊗	1066,2 ± 0,2 ☺
EI	2014 ± 54 ⊗	1641 ± 49 ☺
TI	861 ± 18 ⊗	755 ± 3 ☺
Solventes não comuns	Metanol ⊗	Etanol ☺

Comparação da verdures intrínseca dos solventes não comuns

O diagrama mostra uma escala horizontal de verdures intrínseca dos solventes não comuns. A escala varia de verde (recomendados) a vermelho (a banir). Etanol é classificado como 'recomendados' e Metanol como 'problemáticos'.

*N - número de réplicas; “☺” e “⊗” referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente

Globalmente, pode concluir-se que os melhores resultados foram obtidos nas sínteses realizadas com o protocolo J (relativamente ao protocolo H): obtém-se maior rendimento, com um decréscimo pouco significativo do grau de pureza do produto obtido, menor materialização (menor MI e SI) e maior rentabilização da energia e do tempo utilizados para obter o produto (menor EI e TI). Por outro lado, a substituição do solvente metanol, com baixa verdures intrínseca, por outros com maior verdures intrínseca (água e etanol), permitiu também obter melhor performance no processo de síntese (rendimento mais elevado, sem prejuízo significativo de pureza do produto) e com implicações positivas nas métricas de massa, de energia e de tempo. É de referir que, apesar do solvente do workup (metanol, “problemático”), usado no protocolo H, ter sido substituído por outro (etanol, “recomendado”), o protocolo J continua a envolver solventes de perigo elevado (DCM).

5.5.2.4. Etapa IV: redução do volume de solventes do workup

Na etapa IV, teve-se como objetivo reduzir o volume de solventes usados no workup, por ser esta a fase da síntese em que utiliza maior volume de solventes. Estabeleceu-se um novo protocolo, designado por K, partindo do protocolo J (escolhido na etapa III). Para o protocolo K, reduziu-se em ca. 50% o volume dos solventes utilizados na fase de workup (DCM e água) do protocolo J.

5.5.2.4.1. Avaliação do efeito dos solventes na performance

5.5.2.4.1.1. Rendimento

Na Tabela 5.29 apresentam-se os dados experimentais (massas de reagentes estequiométricos, massa de catalisador Pd(OAc)₂, percentagem de ácido fenilborónico em excesso, volume de solventes usados e massa de produto obtido) e o rendimento das sínteses realizadas com os protocolos J e K. Os dados experimentais detalhados para as sínteses realizadas com estes protocolos apresentam-se no Apêndice A2, pp. 193.

Tabela 5.29. Dados experimentais e rendimento das sínteses realizadas com os protocolos J e K*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,3141 ± 0,0005	0,3174 ± 0,0008
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,5151 ± 0,0001	0,519 ± 0,002
excesso de ácido fenilborónico / %	41,1 ± 0,2	40,7 ± 0,1
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	0,0219 ± 0,0005	0,0227 ± 0,0001
<i>Solventes da reação</i>		
<i>V</i> (água) / mL	30	30
<i>V</i> (acetona) / mL	30	30
<i>Solventes do workup</i>		
<i>V</i> (DCM) / mL	200	100
<i>V</i> (água) / mL	820	420
<i>V</i> (etanol) / mL	20	20
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,2859 ± 0,0001	0,26 ± 0,01
<i>η</i> / %	93,5 ± 0,2	84 ± 3

*N - número de réplicas; quando o desvio padrão das massas é de 0,0000 g, considerou-se a incerteza absoluta da balança utilizada (0,0001 g)

A Figura 5.28 mostra que a redução do volume de solventes utilizados na fase de workup (protocolo K) resulta num decréscimo de 9,4% no rendimento da síntese relativamente ao protocolo J.

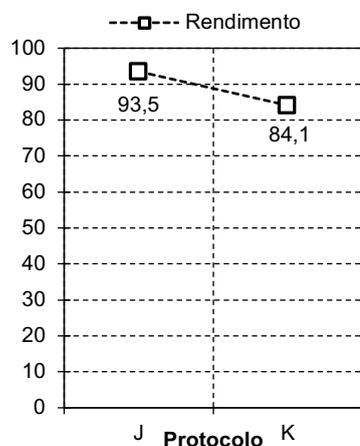


Figura 5.28. Rendimento das sínteses realizadas com os protocolos J e K

5.5.2.4.1.2. Pureza do produto

Na Tabela 5.30 e na Figura 5.29 apresenta-se a pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos J e K, mostrando que a redução de solventes no workup permitiu aumentar em ca. 5% a pureza do produto (92% → 96,6%).

Tabela 5.30. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os J e K e percentagem de impurezas*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)
Pureza / %	92 ± 2	96,6 ± 0,6
Impurezas / %	8 ± 2	3,4 ± 0,6

*N - número de réplicas

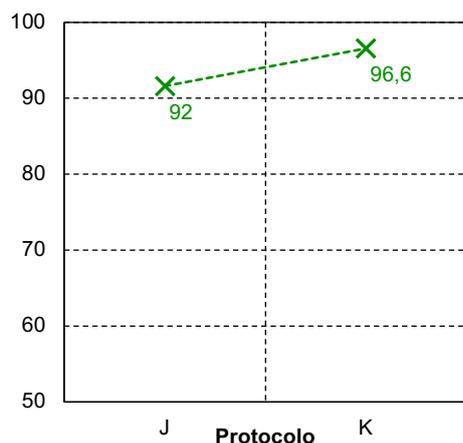


Figura 5.29. Grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos J e K

5.5.2.4.2. Avaliação do efeito dos solventes nas métricas de verdura

5.5.2.4.2.1. Métricas de massa

Na Tabela 5.31 apresentam-se os valores das métricas de massa AE, RME, MI e SI para as sínteses realizadas com os protocolos J e K. No que se refere às métricas MI e SI, estas são parceladas pelas fases de reação (RS) e de workup (WS).

Tabela 5.31. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos J e K*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)
AE / %	45,02	45,02
RME / %	34,47 ± 0,03	31 ± 1
MI	1152,2 ± 0,2	699 ± 26
MI(RS)	88,27 ± 0,02	97 ± 4
MI(WS)	1063,9 ± 0,2	602 ± 22
SI	1066,2 ± 0,2	664 ± 25
SI(RS)	83,02 ± 0,01	91 ± 3
SI(WS)	983,2 ± 0,2	573 ± 21

* N - número de réplicas

A RME diminuiu de 34% para 31% (Figura 5.30), como consequência da diminuição de rendimento (Figura 5.28), já que o excesso de ácido fenilborónico é igual nos protocolos J e K, havendo um decréscimo de 10% na RME no protocolo K, relativamente ao protocolo J.

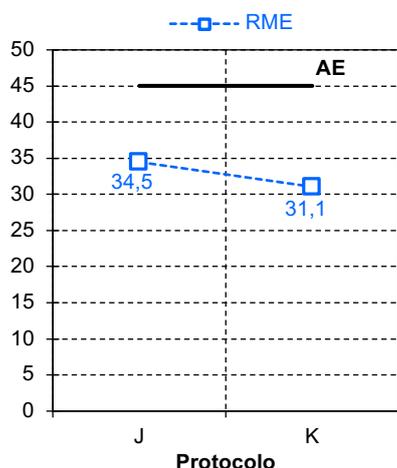


Figura 5.30. AE e RME para as sínteses realizadas com os protocolos J e K

Na Figura 5.31 comparam-se as sínteses realizadas pelos protocolos J e K em termos de materialização, com as métricas MI e SI.

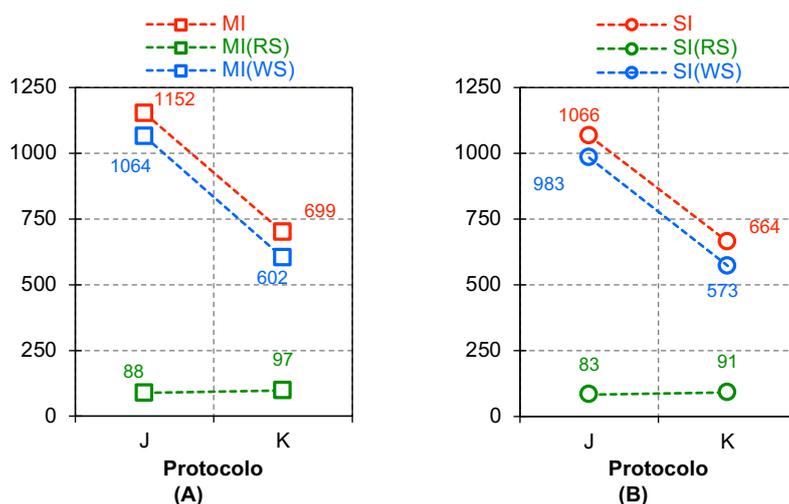


Figura 5.31. (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos J e K

Neste caso, houve um decréscimo da MI e da SI para o processo global em ca. 39% e 38%, respetivamente, revelando um impacto muito positivo nestas métricas devido à redução de volume de solventes utilizados no workup. A MI e a SI para a fase de workup diminuíram ca. 43% porque se reduziu o volume de solventes usados nesta fase (50% no DCM, mantendo-se o volume de etanol de lavagem na filtração). No que se refere à fase de reação, não houve alteração no volume de solventes usados, mas

como o rendimento das sínteses realizadas com o protocolo K foi 9,4% inferior ao das sínteses com o protocolo J, a MI(RS) e SI(RS) aumentaram (ca. 10%).

Em conclusão, o efeito (positivo) da redução de solventes da fase de workup foi muito superior ao efeito (negativo) do decréscimo do rendimento, traduzindo-se em alterações globalmente muito positivas em termos de MI e SI nas sínteses realizadas com o protocolo K.

5.5.2.4.2.2. Métricas de energia e tempo

Na Tabela 5.32 apresentam-se as EI e TI para as sínteses realizadas com os protocolos J e K, bem como as respetivas métricas parcelares, para as fases de reação (RS) e de workup (WS).

Tabela 5.32. Valores das métricas de massa para as sínteses realizadas com os protocolos J e K*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)
EI	1641 ± 49	1840 ± 65
EI(RS)	947 ± 39	1097 ± 34
EI(WS)	694 ± 11	743 ± 32
TI	755 ± 3	816 ± 32
TI(RS)	643 ± 1	700 ± 28
TI(WS)	111 ± 4	116 ± 4

*N - número de réplicas

Nas Figuras 5.32A e 5.32B apresentam-se as EI e TI, respetivamente, para as sínteses realizadas com os protocolos J e K.

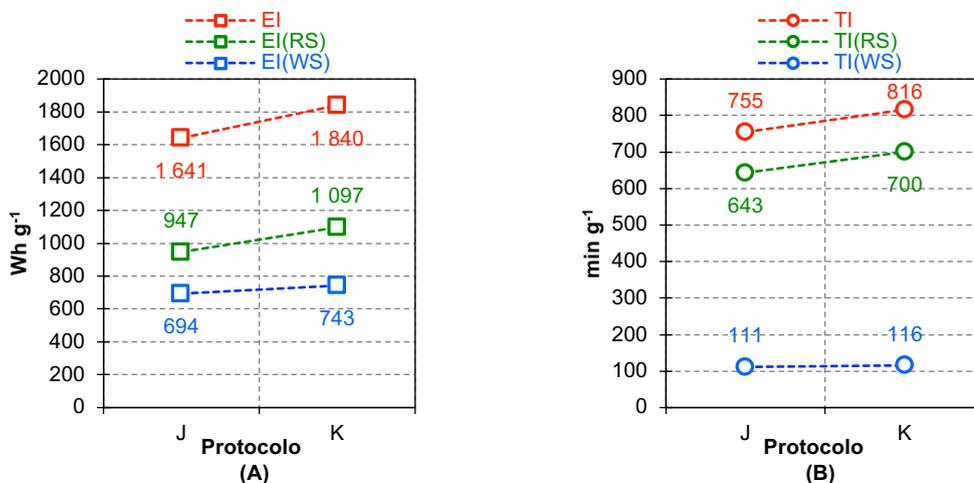


Figura 5.32. (A) EI, EI(RS) e EI(WS), (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos J e K

As Figuras 5.32A e 5.32B mostram um aumento da EI em 12% e da TI em 8%, respetivamente, no protocolo K. Os aumentos da EI(RS) e da TI(RS) dos protocolos J para K foram de 26% e de 9%, respetivamente, e devem-se exclusivamente ao

decréscimo dos rendimentos obtidos nas sínteses, dado que, nesta fase da síntese, os protocolos são iguais. Os aumentos da EI(WS) e TI(WS) foram de 7% e de 5%, respetivamente, e devem-se à combinação da diminuição do rendimento (que as faz aumentar) e da redução do volume de DCM (que as faz diminuir); o volume de DCM usado no protocolo K foi 50% do usado no protocolo J, o que implicou menor energia e tempo necessários para a sua evaporação. Em suma, as métricas de energia e tempo não se agravaram tanto na fase de workup como na fase de reação.

5.5.2.4.3. Avaliação global da verdura dos solventes na síntese

A avaliação global da verdura dos solventes foi realizada de acordo com o modelo descrito no Capítulo 3, secção 3.3 (ver Figura 3.3); na Tabela 5.31 apresenta-se o resumo desta avaliação. Não se apresenta a avaliação da verdura intrínseca dos solventes, já que os solventes usados são comuns aos dois protocolos, no entanto, os protocolos envolvem um solvente de perigo elevado (DCM, “perigoso”), sendo os outros solventes (etanol e acetona) “recomendados”.

Tabela 5.33. Comparação dos resultados obtidos para a avaliação global da verdura dos solventes para os protocolos J e K*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)	Detalhe gráfico para MI
Pureza / %	92 ± 2 ☹️	96,6 ± 0,6 😊	
η / %	93,5 ± 0,2 😊	84 ± 3 ☹️	
AE / %	45,02		
RME / %	34,47 ± 0,03 😊	31 ± 1 ☹️	
MI	1152,2 ± 0,2 ☹️	699 ± 26 😊	
SI	1066,2 ± 0,2 ☹️	664 ± 25 😊	
EI	1641 ± 49 😊	1840 ± 65 ☹️	
TI	755 ± 3 😊	816 ± 32 ☹️	

* “😊” e “☹️” referem-se a um resultado favorável e desfavorável para o objetivo, respetivamente; N - número de réplicas

Globalmente, pode concluir-se que, no protocolo K, a redução do volume de solventes usados na fase de workup (fase que requer a utilização de maior volume de solventes) permitiu alcançar melhores resultados na materialização (MI e SI com redução de ca. 40%) e na pureza do produto (aumento de ca. 5%), enquanto que o rendimento diminuiu de 93,5% para 84%. Apesar do desvio padrão da MI ser elevado no protocolo K, a diminuição foi significativa, como mostra o detalhe gráfico para MI, na Tabela 5.33. Estas combinações de resultados de MI e rendimento (K: 699/84%, J: 1152/93,5%, Tabela 5.33) podem opções para obter o 1,3,5-TFB. Haverá uma meta

universal para esta combinação? Esta meta depende de quem sintetiza o 1,3,5-TFB e do seu objetivo. Em suma, a opção de ter maior rendimento, obtendo mais produto, desvalorizando a maior produção de resíduos (neste caso, perigosos), ou a opção de um rendimento menor, privilegiando a redução de resíduos. A realização de sínteses com reduções intermédias do volume de solventes no workup permitiria obter diversas combinações destas.

No caso da EI e da TI, as variações dependem da combinação do rendimento e da redução do volume de DCM. A Tabela 5.33 mostra que, para o protocolo K, há um aumento da EI em 12% e da TI em 8%, devido à diminuição do rendimento em 9,4% que as fez aumentar, e à redução do volume de DCM em 50% que as fez diminuir, relativamente ao protocolo J.

Por curiosidade, inclui-se o cálculo do preço por grama de produto obtido com os protocolos J e K, considerando apenas o preço das substâncias envolvidas, porque um balanço económico da produção deste composto não está no objetivo desta tese.

Calculou-se o preço por grama de produto obtido nas sínteses realizadas com protocolos J e K, considerando apenas o preço de compra (sem IVA) aos fornecedores das substâncias envolvidas na síntese, calculado para a quantidade usada (massa ou volume). Para facilitar a comparação calculou-se o preço por grama de produto obtido, apresentada na Tabela 5.34 e na Figura 5.33A; na Figura 5.33B apresenta-se variação do preço por grama de produto obtido com o protocolo K relativamente ao protocolo J, em percentagem. O preço por grama de produto diminuiu muito significativamente, ca. 31,4%.

Tabela 5.34. Preço por grama de produto obtido com os protocolos J e K*

Protocolo	J (N=2)	K (N=2)	K - J / %
Preço por grama de produto	110,39 €	75,68 €	-31,4 %

*N - número de réplicas

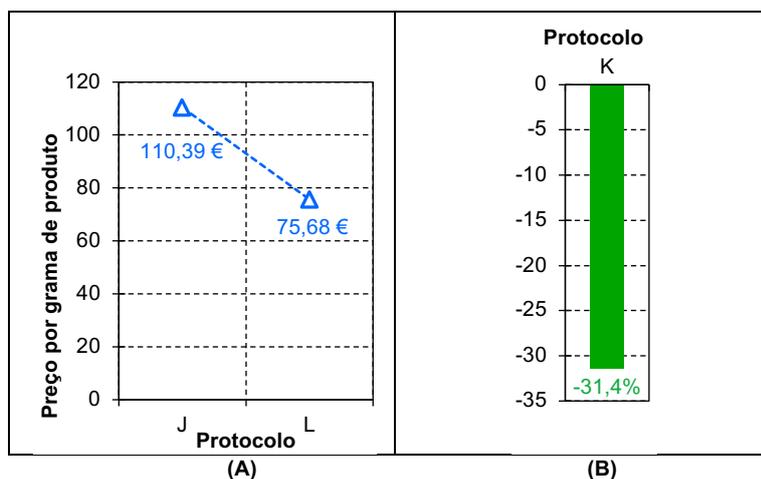


Figura 5.33. (A) Preço por grama de produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos J e K, e (B) variação do preço por grama de produto obtido com o protocolo K, relativamente ao protocolo J, em percentagem

5.5.3. Discussão global

Nesta secção discutem-se globalmente os resultados, considerando a evolução conseguida, desde o protocolo de partida para a realização deste trabalho (protocolo A), até ao protocolo K.

Esta discussão global organiza-se em duas partes, de acordo com o definido no modelo de avaliação global da verduza de solventes em processos de síntese, apresentado no Capítulo 3: (i) verduza intrínseca do solvente, e (ii) eficiência do solvente.

5.5.3.1. Ganhos em termos de verduza intrínseca dos solventes

A evolução para o protocolo K permitiu melhorar a verduza da síntese, no que respeita à utilização de solventes, dado que a substituição e/ou eliminação de solventes reduziu a perigosidade global da síntese, relativamente ao protocolo inicial (protocolo A).

Na Figura 5.34 apresenta-se a hierarquização dos solventes presentes no protocolo inicial (A) e no protocolo K quanto à sua perigosidade, de acordo com os resultados da avaliação da verduza intrínseca. A Figura 5.34 mostra que foram substituídos e/ou eliminados do protocolo K os solventes DMF (muito perigoso) e éter dietílico (a banir), evidenciando que se conseguiu um aumento muito significativo da verduza intrínseca dos solventes utilizados e da perigosidade global da síntese.

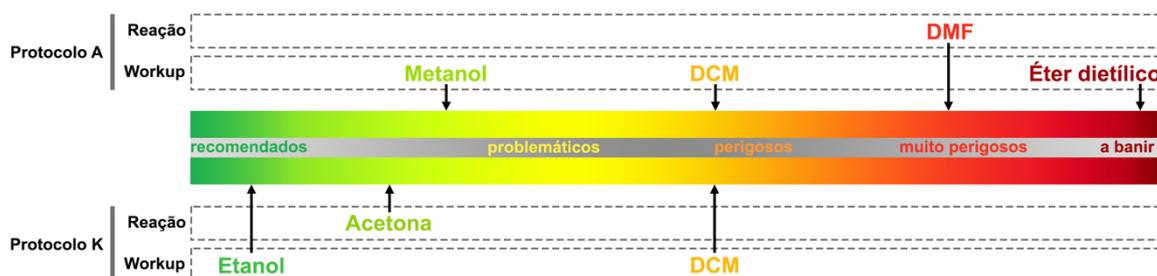


Figura 5.34. Grau de perigosidade dos solventes usados nos protocolos A e K, quando avaliados pelos guias de solventes

5.5.3.2. Ganhos em termos de eficiência de solventes

A eficiência do conjunto de solventes utilizados na síntese do 1,3,5-TFB foi avaliada quanto ao impacto da sua utilização em termos de performance da síntese (rendimento e pureza) e das implicações nas métricas de verduza (massa, energia e tempo).

5.5.3.2.1. Performance da síntese

Nas Figuras 5.35A e 5.35B apresenta-se a evolução do rendimento e da pureza ao longo do trabalho.

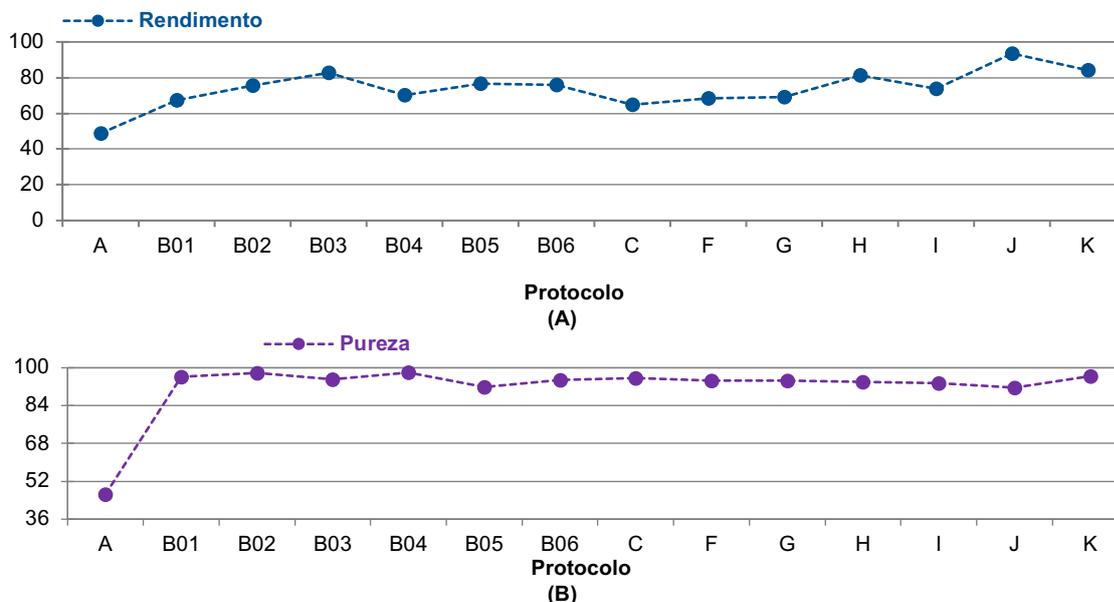


Figura 5.35. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) rendimento, e (B) pureza do produto

A evolução desde o protocolo inicial (protocolo A) até ao protocolo K permitiu obter melhores valores no que se refere ao rendimento e à pureza, como mostram as Figuras 5.36A e 5.36B. Conseguiu aumentar-se o rendimento em 35% e a pureza do produto em 50%.

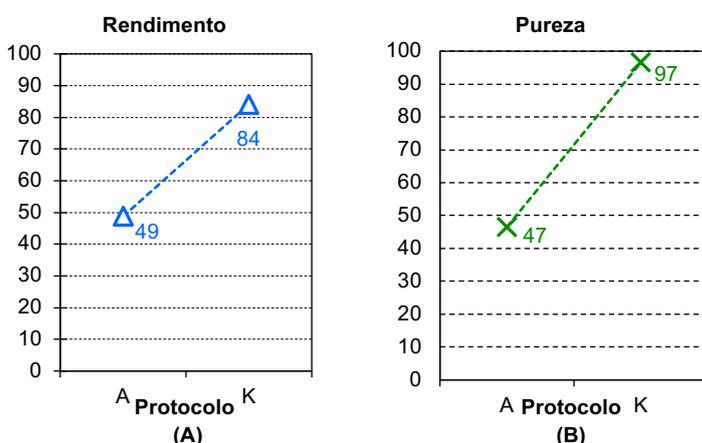


Figura 5.36. (A) Rendimento, (B) grau de pureza do produto obtido nas sínteses realizadas com os protocolos A e K

5.5.3.2.2. Métricas de massa, energia e tempo

Na Figura 5.37 apresenta-se a evolução da RME ao longo do trabalho.

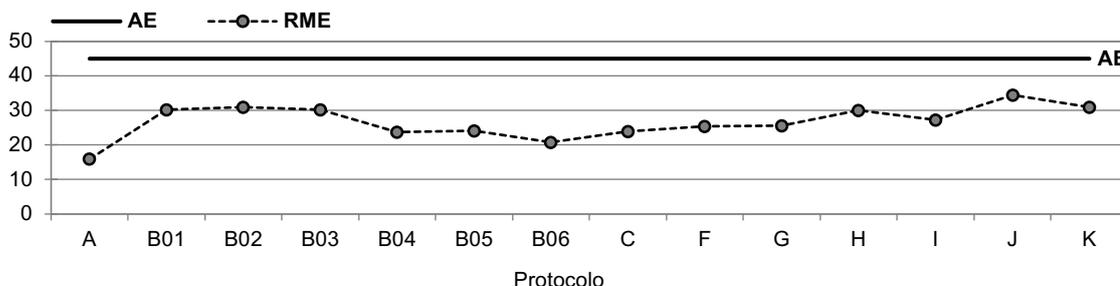


Figura 5.37. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de RME

A RME aumentou de 16% para 31%, entre os protocolos A e K (Figura 5.38), o que se traduz numa aproximação do valor máximo possível para esta síntese (AE=45,02), obtendo-se um valor de RME de ca. 70% de AE (45,02%, Figura 5.38) no protocolo K.

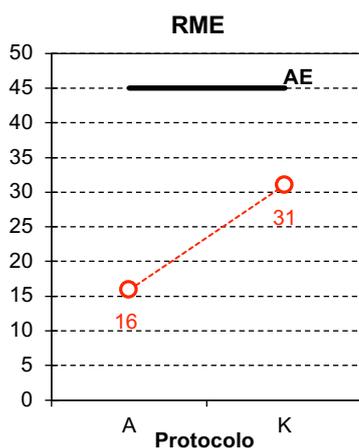


Figura 5.38. RME para as sínteses realizadas com os protocolos A e K

Nas Figuras 5.39A e 5.39B apresenta-se a evolução da MI e SI globais e parceladas para cada uma das fases das sínteses, ao longo do trabalho.

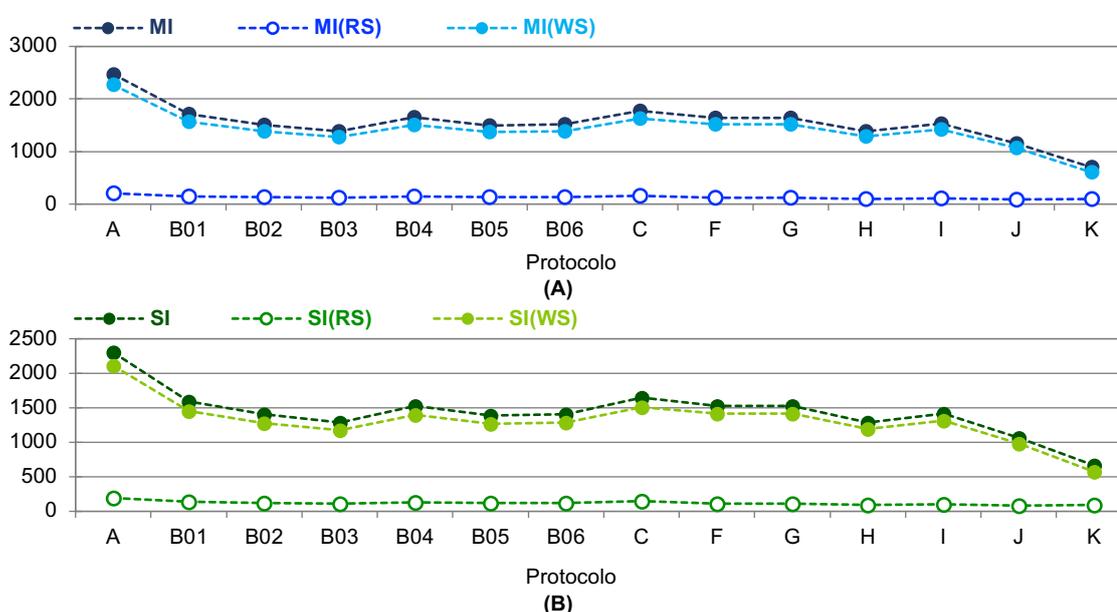


Figura 5.39. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) MI, MI(RS) e MI(WS) e (B) SI, SI(RS) e SI(WS)

Em termos de materialização global (avaliada por MI), esta reduziu-se em 72%, entre os protocolos A e K (Figura 5.40A), bem como a SI (Figura 5.40B), devido à redução do volume de solventes usados no workup, os que mais contribuem para MI.

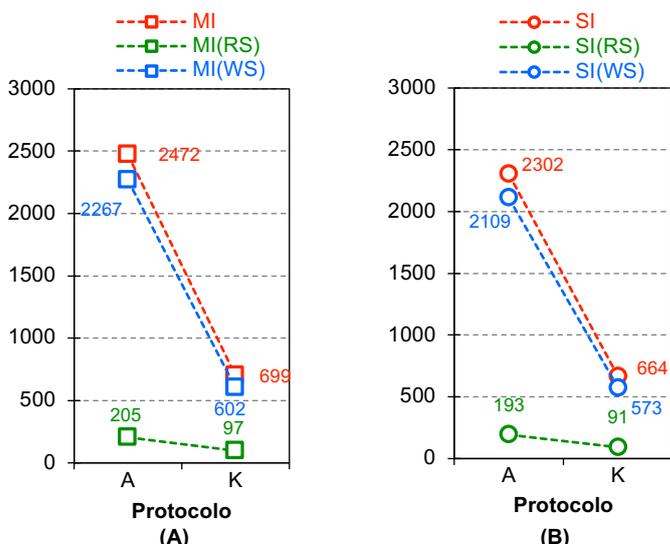


Figura 5.40. (A) MI, MI(RS) e MI(WS), (B) SI, SI(RS) e SI(WS) as sínteses realizadas com os protocolos A e K

Nas Figuras 5.41A e 5.41B apresenta-se a evolução da utilização de energia e tempo ao longo do trabalho, avaliadas por EI e TI, respetivamente. Entre os protocolos A e K, a EI foi reduzida em 40% (Figura 5.42A) e a TI em 44% (Figura 5.42B), tendo-se conseguido uma rentabilização da energia e do tempo utilizados para produzir o produto.

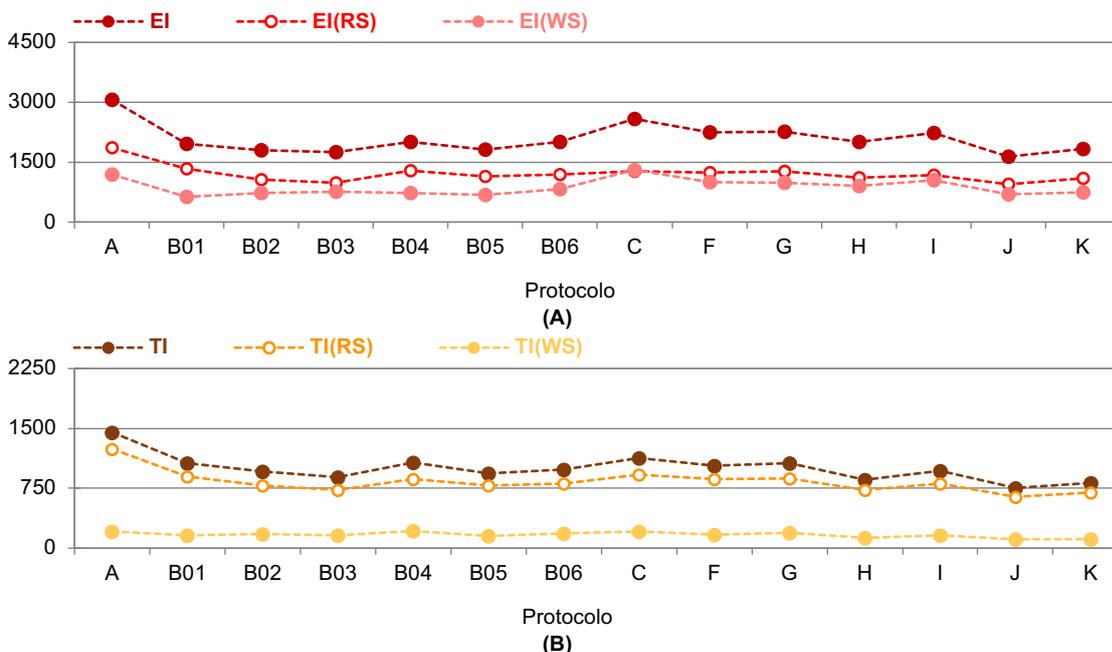


Figura 5.41. Comparação de todas as sínteses realizadas em termos de: (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS)

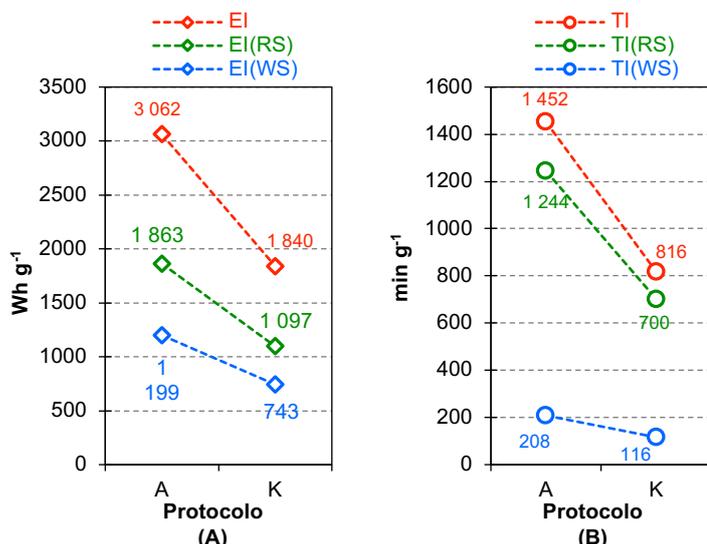


Figura 5.42. (A) EI, EI(RS) e EI(WS) e (B) TI, TI(RS) e TI(WS) para as sínteses realizadas com os protocolos A e K

5.6. Conclusões

Concluiu-se que o protocolo K apresenta maior verdura global, isto é, envolve o uso de solventes com maior verdura intrínseca (menos perigosos) e mais eficientes, já que permitem obter rendimento mais elevado, maior pureza do produto, e melhores resultados nas várias métricas utilizadas, relativamente ao protocolo inicial (A).

O trabalho realizado ilustra a aplicabilidade do modelo desenvolvido na otimização da verdura, no que respeita ao uso de solventes, de uma síntese de elevada complexidade. Foi possível otimizar o protocolo inicial para esta síntese nos vários aspetos que se tinham como objetivo: aumentou-se o rendimento da síntese (35%); reduziu-se a perigosidade dos solventes utilizados, por eliminação de um solvente muito problemático e por substituição de solventes por outros menos perigosos, com eficiência superior, bem como a redução da massa de solventes; e melhorou-se as métricas de massa, de energia e de tempo. Apesar dos resultados alcançados em termos de materialização global serem consideravelmente melhores (redução de 70% relativamente ao protocolo inicial), os valores que a métrica MI assume são muito elevados. É importante referir que poderiam ter sido introduzidas alterações aos protocolos com intervalos mais estreitos, para se obter uma avaliação mais fina do efeito dessa alteração nos aspetos avaliados (por exemplo, realizar pequenas reduções sucessivas do volume de solventes usados no workup), bem como, a realização de mais réplicas de cada protocolo. Porém, a duração de cada experiência e do tempo disponível para realizar o trabalho experimental e a análise dos resultados, tiveram um papel limitativo neste aspeto. Este trabalho foi um trabalho exploratório de aplicação do modelo desenvolvido de avaliação global da verdura de solventes, a uma síntese complexa (envolvendo vários solventes nas duas fases), e que se pretende continuar a testar e a desenvolver em trabalhos futuros.

APÊNDICE: Síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno

A1. Protocolos experimentais da síntese do 1,3,5-trifenilbenzeno

Protocolo A (inicial)

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 5,0 mmol (0,62 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de DMF para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,76 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 5 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL) e éter dietílico (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo B

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de DMF para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido

com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo C

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,10 mmol (0,12 g) de catalisador Pd(PPh₃)₄. Adicionou-se 30 mL de DMF para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo D

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de DMSO para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). Após levar a fase orgânica ao evaporador rotativo durante 25 min (temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), não se conseguiu obter o produto sólido, obtendo-se um óleo.

Protocolo E

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,10 mmol (0,12 g) de catalisador Pd(PPh₃)₄. Adicionou-se 30 mL de DMSO para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). Após levar a fase

orgânica ao evaporador rotativo durante 25 min (temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), não se conseguiu obter o produto sólido, obtendo-se um óleo.

Protocolo F

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de etanol para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo G

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,10 mmol (0,12 g) de catalisador Pd(PPh₃)₄. Adicionou-se 30 mL de etanol para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase

orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo H

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de acetona para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo I

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,10 mmol (0,12 g) de catalisador Pd(PPh₃)₄. Adicionou-se 30 mL de acetona para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando

a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K_2CO_3) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K_2CO_3 , aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 20 mL de metanol e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com metanol (20 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo J

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador $Pd(OAc)_2$. Adicionou-se 30 mL de acetona para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K_2CO_3) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K_2CO_3 , aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (100 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x80 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (200 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x150 mL) previamente preparada (ca. 5,2 g de KOH e 300 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (200 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 18 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 25 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 10 mL de etanol e 10 mL de água e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com

uma mistura de etanol (10 mL) e de água (10 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

Protocolo K

Reação. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de três tubuladuras, 0,98 mmol (0,31 g) de 1,3,5-tribromobenzeno, 4,2 mmol (0,52 g) de ácido fenilborónico e 0,09 mmol (0,02 g) de catalisador Pd(OAc)₂. Adicionou-se 30 mL de acetona para dissolução dos sólidos. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional num banho de óleo. Quando a temperatura da mistura atingiu 30 °C, adicionou-se 30 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) previamente preparada (30 mL de água e 0,65 g de K₂CO₃, aproximadamente 110% da quantidade de ácido fenilborónico adicionada). A mistura foi mantida a 70 °C com agitação magnética (400 rpm) durante 3 horas.

Workup. Deixou arrefecer-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (50 mL). Os resíduos formados na reação foram removidos da mistura com extrações líquido-líquido com DCM (2x40 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi extraída com água (100 mL). O excesso de ácido fenilborónico foi removido com extrações líquido-líquido com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) (2x75 mL) previamente preparada (ca. 2,6 g de KOH e 150 mL de água). Os resíduos de KOH foram removidos com uma extração com água (100 mL). A fase orgânica que contém o produto final foi seca com cloreto de sódio (NaCl) (ca. 5 g). O solvente DCM foi removido no evaporador rotativo (ca. 15 min, temperatura do banho de água = 40 °C, pressão = 200 mbar), obtendo-se o produto sólido. Adicionou-se 10 mL de etanol e 10 mL de água e filtrou-se por pressão reduzida (ca. 15 min). O produto foi lavado com uma mistura de etanol (10 mL) e de água (10 mL). Pesou-se o produto obtido e determinou-se o rendimento.

A2. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas

Na Tabela A5.1 apresentam-se os dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos A e B (massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e os dados obtidos na sublimação do produto). Na Tabela A5.2 apresentam-se estes dados para os protocolos C a G e na Tabela A5.3 para os protocolos H a K.

Tabela A5.1. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos A e B: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto*

Protocolo	A (N=1)	B01 (N=1)	B02 (N=1)	B03 (N=2)		B04 (N=1)	B05 (N=1)	B06 (N=1)
				B03.1	B03.2			
MASSAS, VOLUMES E RENDIMENTO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,3106	0,3106	0,3147	0,3145	0,311	0,3115	0,3138	0,3120
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,6154	0,362	0,4341	0,5183	0,5176	0,5859	0,6564	0,7965
Excesso de ácido fenilborónico / %	70,51	0,3021	18,71	41,83	43,23	61,87	80,02	119,7
<i>m</i> (K ₂ CO ₃) / g	0,76	0,48	0,56	0,65	0,65	0,73	0,88	0,96
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	0,0225	0,0216	0,0210	0,0215	0,0204	0,0221	0,0208	0,0223
<i>m</i> (Pd(PPh ₃) ₄) / g	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (água) / mL	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>V</i> (DMF) / mL	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>V</i> (DMSO) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (acetona) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fase de workup</i>								
<i>V</i> (água) / mL	800	800	800	800	800	800	800	800
<i>V</i> (DCM) / mL	200	200	200	200	200	200	200	200
<i>m</i> (KOH) / g	5,24	5,22	5,33	5,33	5,27	5,28	5,39	5,31
<i>m</i> (NaCl) / g	18,11	17,88	17,77	17,77	17,86	17,96	17,96	18,03
<i>V</i> (metanol) / mL	40	40	40	40	40	40	40	40
<i>V</i> (éter dietílico) / mL	20	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,1474	0,2040	0,2319	0,2523	0,2515	0,2125	0,2337	0,2310
Rendimento / %	48,76	67,48	75,71	82,42	83,09	70,09	76,52	76,07
ENERGIA E TEMPO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>E</i> (reação) / Wh	274,6	271,4	248,0	248,0	248,4	273,5	265,7	276,5
<i>t</i> (reação) / min	183,3	183,7	182,2	182,2	183,3	183,2	184,0	186,3
<i>Fase de workup</i>								
<i>E</i> (evaporador rotativo) / Wh	166,9	103,7	138,5	149,0	166,8	120,4	124,2	152
<i>t</i> (evaporador rotativo) / min	26,5	22,0	25,5	25,0	25,7	30,7	20,2	26,0
<i>E</i> (filtração) / Wh	9,882	25,05	32,12	34,01	35,46	33,55	33,82	36,81
<i>t</i> (filtração) / min	4,2	11,3	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	16,0
<i>E</i> (workup) / Wh	176,8	128,8	170,6	183,0	202,3	154,0	158,0	188,8
<i>t</i> (workup) / min	30,7	33,3	40,5	40,0	40,7	45,7	35,2	42,0
<i>Global</i>								
<i>E</i> / Wh	451,4	400,2	418,6	431,0	450,7	427,5	423,7	465,3
<i>t</i> / Wh	214,0	217,0	222,7	222,2	224,0	228,8	219,2	228,3
GRAU DE PUREZA								
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,0673	0,1981	0,2288	0,238	0,2311	0,2045	0,2097	0,2163
<i>m</i> (impurezas) / g	0,0774	0,0077	0,0052	0,0102	0,0132	0,0042	0,0184	0,0118
Pureza / %	46,51	96,26	97,78	95,89	94,60	97,99	91,93	94,83
Impurezas / %	53,49	3,741	2,222	4,110	5,403	2,012	8,067	5,173

*N - número de réplicas

Tabela A5.2. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos C a G: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto*

Protocolo	C (N=2)		D (N=1)	E (N=1)	F (N=2)		G (N=2)	
	C.1	C.2			F.1	F.2	G.1	G.2
MASSAS, VOLUMES E RENDIMENTO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,3124	0,318	0,3141	0,3118	0,3166	0,316	0,3154	0,3148
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,5146	0,5138	0,5158	0,5163	0,5128	0,5136	0,5106	0,515
Excesso de ácido fenilborónico / %	41,76	39,05	41,32	42,50	39,39	39,88	39,32	40,79
<i>m</i> (K ₂ CO ₃) / g	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	-	-	0,0215	-	0,0217	0,0252	-	-
<i>m</i> (Pd(PPh ₃) ₄) / g	0,1151	0,1169	-	0,1132	-	-	0,1123	0,1138
<i>V</i> (água) / mL	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>V</i> (DMF) / mL	30	30	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (DMSO) / mL	-	-	30	30	-	-	-	-
<i>V</i> (acetona) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	30	30	30	30
<i>Fase de workup</i>								
<i>V</i> (água) / mL	800	800	800	800	800	800	800	800
<i>V</i> (DCM) / mL	200	200	200	200	200	200	200	200
<i>m</i> (KOH) / g	5,42	5,26	5,11	5,18	5,14	5,14	5,3	5,17
<i>m</i> (NaCl) / g	18,05	17,87	18,28	18,28	17,88	17,83	17,99	17,85
<i>V</i> (metanol) / mL	40	40	-	-	40	40	40	40
<i>V</i> (éter dietílico) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,1812	0,2164	óleo	óleo	0,2241	0,1978	0,2287	0,1945
Rendimento / %	59,59	69,92	-	-	72,72	64,31	74,50	63,48
ENERGIA E TEMPO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>E</i> (reação) / Wh	247,8	256,6	260,5	242	275,4	248,3	271,5	266,3
<i>t</i> (reação) / min	182,3	182,3	186,8	182,3	182,7	181,3	183,8	182,7
<i>Fase de workup</i>								
<i>E</i> (evaporador rotativo) / Wh	261,3	173,8	303,4	203,5	221,5	140,3	213,8	145,2
<i>t</i> (evaporador rotativo) / min	25,0	25,5	27,8	13,7	14,2	25,0	25,0	25,5
<i>E</i> (filtração) / Wh	40,33	32,06	-	-	37,23	29,76	33,39	29,94
<i>t</i> (filtração) / min	16,0	15,0	-	-	15,0	15,0	15,0	15,0
<i>E</i> (workup) / Wh	301,6	205,9	-	-	258,7	170,1	247,2	175,1
<i>t</i> (workup) / min	41,0	40,5	-	-	29,2	40,0	40,0	40,5
<i>Global</i>								
<i>E</i> / Wh	549,4	462,5	-	-	534,1	418,4	518,7	441,4
<i>t</i> / Wh	223,3	222,8	-	-	211,8	221,3	223,8	223,2
GRAU DE PUREZA								
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,1685	0,2078	-	-	0,2075	0,187	0,2126	0,1827
<i>m</i> (impurezas) / g	0,0100	0,0071	-	-	0,0148	0,0082	0,0156	0,0081
Pureza / %	94,40	96,70	-	-	93,34	95,80	93,16	95,75
Impurezas / %	5,602	3,304	-	-	6,658	4,201	6,836	4,245

*N - número de réplicas

Tabela A5.3. Dados experimentais obtidos para as sínteses realizadas com os protocolos H a K: massa/volume de reagentes, rendimento, energia e tempo usados e dados obtidos na sublimação do produto*

Protocolo	H (N=2)		I (N=2)		J (N=2)		K (N=2)	
	H.1	H.2	I.1	I.2	J.1	J.2	K.1	K.2
MASSAS, VOLUMES E RENDIMENTO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>m</i> (1,3,5-tribromobenzeno) / g	0,3134	0,3169	0,3171	0,3131	0,3136	0,3146	0,3166	0,3182
<i>m</i> (ácido fenilborónico) / g	0,5158	0,5157	0,5145	0,5151	0,515	0,5152	0,5173	0,5208
Excesso de ácido fenilborónico / %	41,64	40,05	39,63	41,58	41,33	40,94	40,62	40,86
<i>m</i> (K ₂ CO ₃) / g	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
<i>m</i> (Pd(OAc) ₂) / g	0,0239	0,0225	-	-	0,0214	0,0223	0,0226	0,0227
<i>m</i> (Pd(PPh ₃) ₄) / g	-	-	0,1144	0,1163	-	-	-	-
<i>V</i> (água) / mL	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>V</i> (DMF) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (DMSO) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (acetona) / mL	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fase de workup</i>								
<i>V</i> (água) / mL	800	800	800	800	820	820	420	420
<i>V</i> (DCM) / mL	200	200	200	200	200	200	100	100
<i>m</i> (KOH) / g	5,22	5,23	5,31	5,3	5,22	5,19	2,59	2,62
<i>m</i> (NaCl) / g	17,84	17,72	17,9	17,9	17,84	17,88	5,0	5,2
<i>V</i> (metanol) / mL	40	40	40	40	-	-	-	-
<i>V</i> (éter dietílico) / mL	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V</i> (etanol) / mL	-	-	-	-	20	20	20	20
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,2505	0,2476	0,2262	0,2260	0,2859	0,2858	0,2500	0,2695
Rendimento / %	82,12	80,27	73,29	74,16	93,67	93,34	81,13	87,02
ENERGIA E TEMPO								
<i>Fase de reação</i>								
<i>E</i> (reação) / Wh	283,4	272,3	260,8	274,5	281,9	259,7	282,7	286,5
<i>t</i> (reação) / min	182,2	182,8	182,3	182,5	183,7	184,2	182,0	181,3
<i>Fase de workup</i>								
<i>E</i> (evaporador rotativo) / Wh	197	180,1	258	150,9	170,1	162,6	161,2	160,2
<i>t</i> (evaporador rotativo) / min	14,0	18,7	18,7	25,0	18,0	15,7	15,0	15,0
<i>E</i> (filtração) / Wh	37,55	33,04	36,98	30,21	31,28	32,54	32,34	31,42
<i>t</i> (filtração) / min	15,0	16,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
<i>E</i> (workup) / Wh	234,6	213,1	295,0	181,1	201,4	195,1	193,5	191,6
<i>t</i> (workup) / min	29,0	34,7	33,7	40,0	33,0	30,7	30,0	30,0
<i>Global</i>								
<i>E</i> / Wh	518,0	485,4	555,8	455,6	483,3	454,8	476,2	478,1
<i>t</i> / Wh	211,2	217,5	216,0	222,5	216,7	214,8	212,0	211,3
GRAU DE PUREZA								
<i>m</i> (1,3,5-TFB) / g	0,2304	0,2255	0,2135	0,2187	0,2595	0,2689	0,2407	0,2517
<i>m</i> (impurezas) / g	0,0158	0,0135	0,0134	0,0161	0,0297	0,0187	0,0069	0,0107
Pureza / %	93,58	94,35	94,09	93,14	89,73	93,50	97,21	95,92
Impurezas / %	6,418	5,649	5,906	6,857	10,27	6,502	2,787	4,078

*N - número de réplicas

5.7. Referências bibliográficas

1. Rommens, J.; Vaes, A.; Auweraer, M. V. d.; Schryver, F. C. D.; Bäessler, H.; Vestweber, H.; Pommerehne, J., Dual electroluminescence of an amino substituted 1,3,5-triphenylbenzene. *J. Appl. Phys.* **1998**, *84* (8), 4487-4494.
2. He, Q.; Huang, H.; Yang, J.; Lin, H.; Bai, F., Synthesis and spectroscopic properties of a series of hyperbranched conjugated molecules with 1,3,5-triphenylbenzene as cores. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13* (5), 1085-1089.
3. Brunel, J.; Mongin, O.; Jutand, A.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Blanchard-Desce, M., Propeller-Shaped Octupolar Molecules Derived from Triphenylbenzene for Nonlinear Optics: Synthesis and Optical Studies. *Chem. Mater.* **2003**, *15* (21), 4139-4148.
4. Mongin, O.; Brunel, J.; Porrès, L.; Blanchard-Desce, M., Synthesis and two-photon absorption of triphenylbenzene-cored dendritic chromophores. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (14), 2813-2816.
5. Khotina, I. A.; Shmakova, O. E.; Baranova, D. Y.; Burenkova, N. S.; Gurskaja, A. A.; Valetsky, P. M.; Bronstein, L. M., Highly Branched Polyphenylenes with 1,3,5-Triphenylbenzene Fragments via Cyclocondensation of Acetylaromatic Compounds and Ni⁰-Catalyzed Dehalogenation: Synthesis and Light Emission. *Macromolecules* **2003**, *36* (22), 8353-8360.
6. Khotina, I. A.; Lepnev, L. S.; Burenkova, N. S.; Valetsky, P. M.; Vitukhnovsky, A. G., Phenylene dendrimers and novel hyperbranched polyphenylenes as light emissive materials for blue OLEDs. *J. Lumin.* **2004**, *110* (4), 232-238.
7. Xia, H.; He, J.; Peng, P.; Zhou, Y.; Li, Y.; Tian, W., Synthesis and photophysical properties of triphenylamine-based dendrimers with 1,3,5-triphenylbenzene cores. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (33), 5877-5881.
8. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457-2483.
9. The Nobel Prize in Chemistry 2010. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (acedido em julho de 2019).
10. Hie, L.; Chang, J. J.; Garg, N. K., Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in a Green Alcohol Solvent for an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem Educ.* **2015**, *92* (3), 571-574.
11. Costa, N. E.; Pelotte, A. L.; Simard, J. M.; Syvinski, C. A.; Deveau, A. M., Discovering Green, Aqueous Suzuki Coupling Reactions: Synthesis of Ethyl (4-Phenylphenyl)acetate, a Biaryl with Anti-Arthritic Potential. *J. Chem Educ.* **2012**, *89* (8), 1064-1067.

12. Hamilton, A. E.; Buxton, A. M.; Peebles, C. J.; Chalker, J. M., An Operationally Simple Aqueous Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction for an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem Educ.* **2013**, *90* (11), 1509-1513.
13. Aktoudianakis, E.; Chan, E.; Edward, A. R.; Jarosz, I.; Lee, V.; Mui, L.; Thatipamala, S. S.; Dicks, A. P., "Greening Up" the Suzuki Reaction. *J. Chem Educ.* **2008**, *85* (4), 555-557.
14. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A., The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synth. Commun* **1981**, *11* (7), 513-519.
15. Rouhi, A. M., Fine chemicals. *Chem. Eng. News* **2004**, *82* (36), 49-58.
16. Miyaura, N., Organoboron Compounds. In *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Miyaura, N., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2002; pp 11-59.
17. Kohei, T.; Miyaura, N., Introduction to Cross-Coupling Reactions. In *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Miyaura, N., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2002; pp 1-9.
18. Lima, C. F. R. A. C.; Rodriguez-Borges, J. E.; Santos, L. M. N. B. F., Exploring the selectivity of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in the synthesis of aryl-naphthalenes. *Tetrahedron* **2011**, *67* (4), 689-697.
19. Lima, C. F. R. A. C.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Santos, L. M. N. B. F., Role of the Base and Control of Selectivity in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *ChemCatChem* **2014**, *6* (5), 1291-1302.
20. Lima, C. F. R. A. C.; Rocha, M. A. A.; Melo, A.; Gomes, L. R.; Low, J. N.; Santos, L. M. N. B. F., Structural and Thermodynamic Characterization of Polyphenylbenzenes. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (42), 11876-11888.
21. Ruíz-Guerrero, R.; Cárdenas, J.; Bautista, L.; Vargas, M.; Vázquez-Labastida, E.; Salmón, M., Catalytic Synthesis of 1,3,5-Triphenylbenzenes, β -Methylchalcones and 2,4,6-Triphenyl Pyrylium Salts, Promoted by a Super Acid Trifluoromethane Sulfonic Clay from Acetophenones. *J. Mex. Chem. Soc.* **2006**, *50* (3), 114-118.
22. Kotha, S.; Kashinath, D.; Kumar, S., Synthesis of liquid crystalline materials based on 1,3,5-triphenylbenzene and 2,4,6-triphenyl-1,3,5-s-triazine. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5419–5423.
23. Abdollahi, S.; Mostaghni, F., Synthesis of 1, 3, 5-Triarylbenzenes, Using CuCl₂ as a New Catalyst. *International Journal of Materials and Chemistry* **2012**, *2* (4), 128-131.
24. Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Directivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o

Regulamento (CE) n.º 1907/2006, 2008. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj> (acedido em julho de 2019).

25. Sigma SDS do 1,3,5-tribromobenzeno.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=140066&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D1%252C3%252C5-Tribromobenzene%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

26. Sigma SDS do ácido fenilborónico.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=78181&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DPhenylboronic%2Bacid%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

27. Sigma SDS do acetato de paládio(II).

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=683124&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Dpalladium%2528II%2529%2Bacetate%26interface%3DAII%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

28. Sigma SDS do diclorometano.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=443484&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Ddichloromethane%26interface%3DAII%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

29. Sigma SDS da dimetilformamida.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=227056&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DN%252CN-Dimethylformamide%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

30. Sigma SDS do éter dietílico.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=EN-generic&productNumber=346136&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Finterface%3DAI%26term%3Ddiethyl%2Bether%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct%26N%3D0%2B220003048%2B219853223%2B219853286%26mode%3Dmatch%2520partialmax>
(acedido em julho de 2019).

31. Sigma SDS do metanol.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=322415&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Dmethanol%26interface%3DAI%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

32. Sigma SDS do carbonato de potássio.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=60108&brand=SIGMA&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DPotassium%2Bcarbonate%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520match%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3DproductN%3D0%252022003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

33. Sigma SDS do hidróxido de potássio.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=221473&brand=FLUKA&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DKOH%26interface%3DAI%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

34. Sigma SDS do cloreto de sódio.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=793566&brand=FLUKA&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DNaCl%26interface%3DAI%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPT%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

35. Sigma SDS do 1,3,5-trifenilbenzeno.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=T82007&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D1%252C3%252C5-Triphenylbenzene%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%2B%26mode%>

3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPt%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223 (acedido em julho de 2019).

36. Hill, N. J.; Bowman, M. D.; Esselman, B. J.; Byron, S. D.; Kreitinger, J.; Leadbeater, N. E., Ligand-Free Suzuki–Miyaura Coupling Reactions Using an Inexpensive Aqueous Palladium Source: A Synthetic and Computational Exercise for the Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem Educ.* **2014**, *91*, 1054-1057.

37. Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B., Synthesis of Biaryls and Polyaryls by Ligand-Free Suzuki Reaction in Aqueous Phase. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (10), 3994-3997.

38. Sigma SDS do dimetilsulfóxido.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=276855&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Ddms%26interface%3DAll%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPt%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

39. Sigma SDS da acetona.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=90872&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Dacetone%26interface%3DAll%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPt%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

40. Sigma SDS do etanol.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=32221&brand=RIEDEL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3Dethanol%26interface%3DAll%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPt%26focus%3Dproduct> (acedido em julho de 2019).

41. Sigma SDS do tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0).

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PT&language=pt&productNumber=216666&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DTetrakis%2528triphenylphosphine%2529palladium%25280%2529%26interface%3DProduct%2520Name%26N%3D0%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26lang%3Dpt%26region%3DPt%26focus%3DproductN%3D0%2520220003048%2520219853286%2520219853223> (acedido em julho de 2019).

42. Henderson, R. K.; Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent

selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.

43. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879-3890.

44. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.

45. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.

46. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide (Versão 2.0). <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/acs-gci-pr-solvent-selection-guide.pdf> (acedido em julho de 2019).

47. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.

48. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.

49. Koller, G.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., Assessing Safety, Health, and Environmental Impact Early during Process Development. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39* (4), 960-972.

50. Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Greenness of chemical reactions – limitations of mass metrics. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6* (1), 1-18.

6. RECURSOS PARA APOIAR A INTRODUÇÃO DA QUÍMICA VERDE E DA SEGURANÇA LABORATORIAL NO ENSINO DA QUÍMICA

6.1. Preâmbulo

A inclusão da QV no ensino da química implica desafios para os professores de todos os níveis de ensino. O ensino da química deve ser dirigido ao Desenvolvimento Sustentável, exigindo mudanças de paradigmas e de mentalidades.

No que se refere ao Ensino Secundário, a QV foi introduzida pela primeira vez no Programa e Metas Curriculares de Física e Química A¹ do Ensino Secundário que entraram em vigor no ano letivo de 2015/2016, mas nem sempre da melhor forma,² e continua presente nos novos documentos curriculares (as Aprendizagens Essenciais) que entram em vigor no ano letivo de 2019/2020.³

Neste capítulo apresenta-se o desenvolvimento de dois recursos que visam apoiar a introdução da QV no ensino da química: (i) uma página web intitulada *Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde* (secção 6.2), e (ii) o Excel SHE, um documento para a construção automática da Ferramenta SHE (secção 6.3). Apresenta-se ainda (i) a aplicação da Ferramenta SHE e do Excel SHE na análise da perigosidade dos solventes propostos nas AL do Ensino Secundário (secção 6.4), (ii) documentos desenvolvidos para suporte à pedagogia da segurança laboratorial (secção 6.5), e (iii) divulgação da Ferramenta SHE e do Excel SHE a professores do Ensino Secundário no contexto de dois workshops de formação de professores, realizados em 2017 e 2018 (secção 6.6).

6.2. Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Nesta secção apresenta-se o desenvolvimento do “*Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde*”⁴ adiante designado por *Catálogo*, para simplificar, que apresenta a avaliação da verdura química e da perigosidade de AL propostas na literatura (manuais escolares, livros de texto de experiências de Química, artigos de revistas científicas e páginas de universidades e outras desenvolvidas em trabalhos experimentais realizados na Universidade do Porto), com o objetivo de promover o ensino da QV e da segurança laboratorial no ensino da

química. Ambas as avaliações têm por objetivo apoiar professores e estudantes na escolha de experiências mais verdes e menos perigosas, contribuindo assim para um ensino da química que tenha em conta a QV e a segurança.

6.2.1. Apresentação da página

O Catálogo contém resultados de dois tipos de avaliações: a avaliação de experiências na perspetiva da QV com a métrica holística de verdura química EV,⁵⁻⁷ e a avaliação da perigosidade de substâncias químicas e de experiências com a Ferramenta SHE.

Na primeira (avaliação com a métrica EV) avalia-se a verdura química de experiências, isto é, avalia-se a verdura global mediante o cumprimento de cada um dos doze princípios da QV aplicáveis à situação em análise, com vista a auxiliar a seleção de experiências de maior verdura que possam ser usadas no ensino da química, em detrimento de experiências que apresentem baixa verdura.

Na segunda avaliação utiliza-se a Ferramenta SHE para análise da perigosidade de substâncias isoladas ou de substâncias que estão envolvidas numa AL.

Na Figura 6.1 apresenta-se a página inicial do Catálogo, com três secções: um cabeçalho (com fundo verde), um menu (com fundo branco) e um rodapé (com fundo cinzento).



Figura 6.1. Página inicial do Catálogo e respetiva estrutura; cabeçalho – barra com fundo verde no topo, menu – área com fundo branco, rodapé – barra com fundo cinzento

O cabeçalho apresenta o título da página e o rodapé apresenta ligações a páginas externas, informações relativas à coordenação, design, *copyright*, e um contador de visitas.

O menu, localizado ao centro, entre o cabeçalho e o rodapé, baseia-se no aspeto gráfico da métrica EV⁵⁻⁷ e apresenta, atualmente, links para dez categorias organizadoras dos conteúdos disponíveis no Catálogo, com a seguinte informação disponível:

1. *Manual*, onde se apresentam informações sobre o Catálogo para auxiliar o utilizador na sua consulta;
2. *Avaliação EV – sínteses*, onde se apresentam os resultados da avaliação da veracidade de experiências de síntese realizada com a métrica EV;
3. *Avaliação EV – separações*, com os resultados da avaliação da veracidade de experiências de separação realizada com a métrica EV;
4. *Avaliação EV – ensinamentos básico e secundário*, com os resultados da avaliação da veracidade de experiências para os ensinamentos básico e secundário com a métrica EV;
5. *Avaliação SHE*, com os resultados da avaliação da perigosidade de substâncias e de experiências com a Ferramenta SHE;
6. *Experiências laboratoriais*, onde se apresentam informações sobre a realização experimental de experiências, protocolos experimentais detalhados, ligações para as SDS das substâncias envolvidas nas experiências, fotografias e vídeos sobre aspetos experimentais relevantes (é de referir que neste caso estas informações são apresentadas em outras duas páginas do grupo⁸⁻⁹ para as quais o utilizador é redirecionado automaticamente);
7. *Artigos*, onde se disponibilizam referências bibliográficas úteis para melhor compreensão dos conteúdos do Catálogo;
8. *Métricas da química verde* que direciona para uma página externa onde o utilizador pode realizar o cálculo automático de diversas métricas da QV para uma síntese, separação ou outras experiências;
9. *Construção da ferramenta SHE*, onde se descreve a Ferramenta SHE e orienta o utilizador na sua utilização, incluindo links para o Excel SHE e para outros documentos de apoio; e
10. *Construção da Estrela Verde (EV)*, em que descreve a EV e orienta o utilizador na sua utilização, incluindo links para documentos de apoio, nomeadamente páginas WEB dos fornecedores de substâncias químicas onde podem ser obtidas as SDS de substâncias, documentos com os critérios detalhados para a avaliação do cumprimento de cada princípio da QV, dois Excel

para a obtenção das EV de 6 e de 10 pontas, um Excel que apresenta todas as advertências de perigo e respetivas classes e categorias de perigo, pictogramas de perigo, palavras sinal, pictogramas de transporte e lista de recomendações de prudência, e um PowerPoint de introdução às SDS.

Quando o utilizador clica em cada uma destas dez categorias é direcionado para subpáginas (páginas que derivam da página inicial do Catálogo), a partir das quais pode consultar os conteúdos publicados. Na Figura 6.2 apresenta-se a hierarquia das várias subpáginas que estão ligadas às dez categorias apresentadas no menu da página inicial do Catálogo.

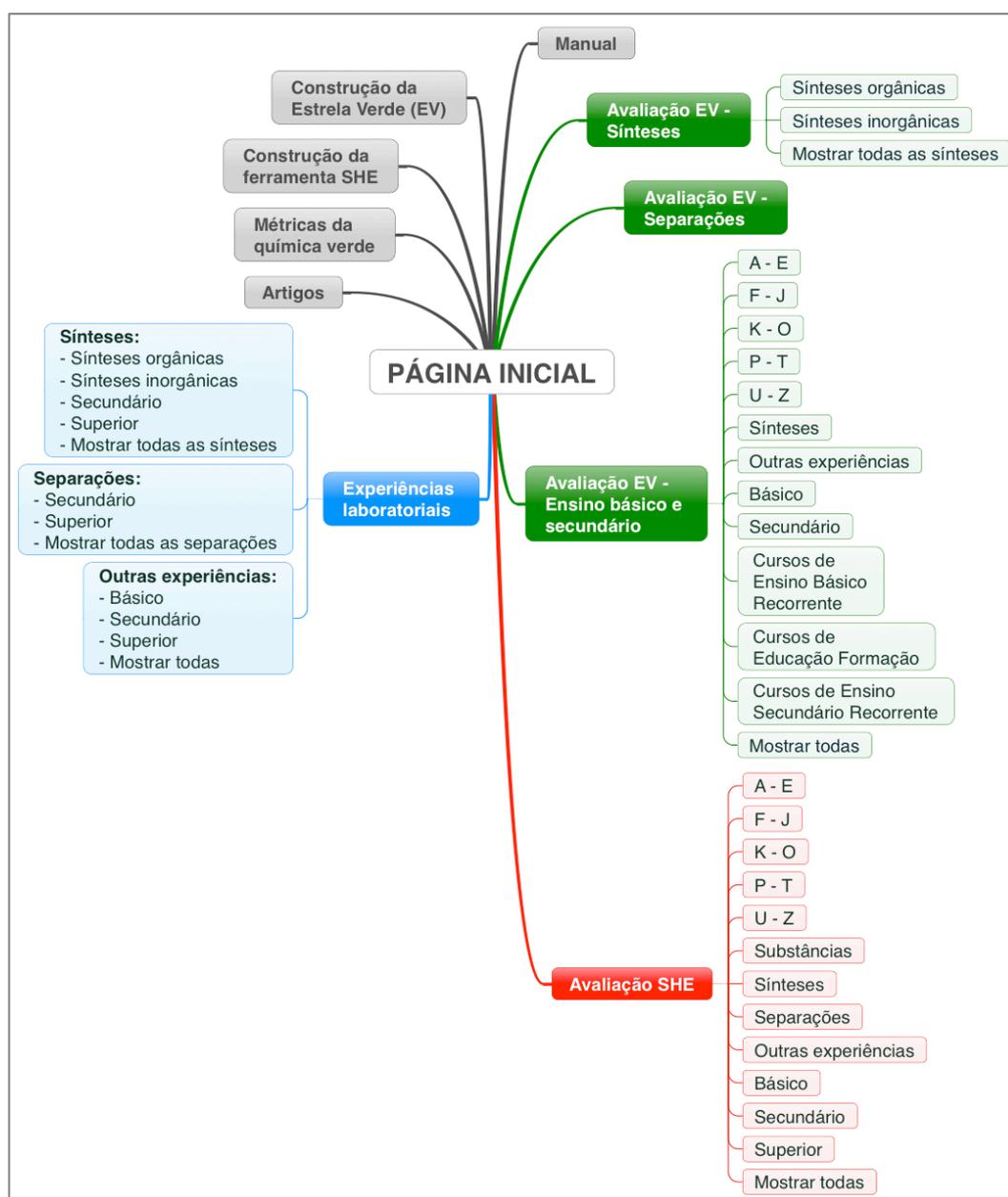


Figura 6.2. Organização do conteúdo do Catálogo; a verde, categorias que se referem a avaliações com a EV; a azul, a experiências laboratoriais; a vermelho, a avaliação SHE; a cinza, as restantes categorias

A Figura 6.2 mostra que às três categorias do menu da página inicial do Catálogo, caixas com fundo verde, que dizem respeito à avaliação da vertida de experiências com a EV, se ligam subpáginas; por exemplo, para *Avaliação EV - Sínteses*, há duas subpáginas *Sínteses orgânicas* e *Sínteses inorgânicas* - a navegação dentro destas subpáginas é descrita detalhadamente na secção 6.2.1.1; as subpáginas para a categoria *Avaliação SHE* (caixa com fundo vermelho) são descritas na secção 6.2.1.2 e para a categoria *Experiências laboratoriais* (caixa com fundo azul) na secção 6.2.1.3.

O Catálogo é uma página bilingue: o mesmo conteúdo pode apresentar-se em português e em inglês, se assim o autor pretender. Quando o mesmo conteúdo se apresenta nas duas línguas, a tradução não é feita por um tradutor automático, mas sim pelo autor da avaliação, pelo que o controlo por parte do autor sobre o conteúdo é total em ambas as línguas. As bandeiras Portuguesa e Inglesa que se localizam imediatamente abaixo do cabeçalho (ver Figura 6.1) permitem seleccionar a língua em que se pretende consultar o conteúdo apresentado na página.

O menu apresentado na página inicial do Catálogo é dinâmico, isto é, as pontas da estrela do menu mudam de cor em função da posição do ponteiro do rato. Sempre que o ponteiro do rato se sobrepõe ao título da categoria, e que liga à subpágina respetiva, essa ponta da estrela adquire cor verde, e apenas essa ponta, ficando todas as restantes coloridas a vermelho. A Figura 6.3 ilustra a funcionalidade descrita. Na Figura 6.3A apresenta-se o aspeto do menu da página inicial do Catálogo e na Figura 6.3B apresenta-se o aspeto do menu após o utilizador colocar o ponteiro do rato no título *Manual*; a cor de preenchimento de todas as outras pontas passa a vermelho, exceto a ponta da estrela que aponta para o título seleccionado *Manual* que fica a verde. O título seleccionado também é realçado, ficando a negrito.

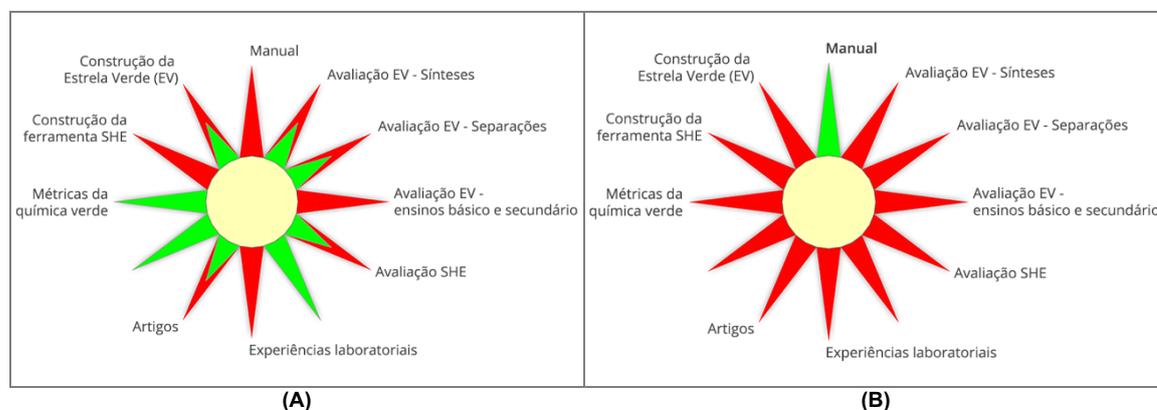


Figura 6.3. (A) Aspeto gráfico do menu quando se entra no Catálogo e (B) aspeto do menu após o utilizador colocar o ponteiro do rato no título *Manual*

As subpáginas do Catálogo (ver um exemplo na Figura 6.4) apresentam também quatro secções: cabeçalho, menu do Catálogo, conteúdo da subpágina e rodapé. O cabeçalho apresenta o logotipo da página à esquerda e o título da página ao centro. O

menu do Catálogo permite o acesso a todas as categorias da página inicial e bem como pesquisar conteúdos do Catálogo clicando em *Pesquisa*. A secção do conteúdo da subpágina apresenta no topo uma secção que contém o breadcrumb, à esquerda, e a secção bilingue, à direita. A secção bilingue contém as bandeiras Portuguesa e Inglesa para seleccionar a língua em que se pretende consultar o conteúdo apresentado. O breadcrumb *Home > Avaliação EV – Sínteses*, (Figura 6.4) é muito utilizado em web design e em sites com muitas páginas e níveis hierárquicos, tal como acontece no Catálogo. Assim, o breadcrumb aumenta a usabilidade da página, dado que o utilizador facilmente identifica o seu caminho durante a navegação no site, reduz o número de ações necessárias para voltar a uma página de nível superior e indica a localização do utilizador dentro da hierarquia do site. Na zona inferior da página apresenta-se o rodapé que contém a mesma informação do rodapé apresentado na página inicial. Nas várias subpáginas do manual encontram-se botões, localizados imediatamente abaixo do título das subpáginas que permitem filtrar o conteúdo que é apresentado. No exemplo da Figura 6.4, os botões *sínteses orgânicas*, *sínteses inorgânicas* e *mostrar todas as sínteses* permitem seleccionar o tipo de sínteses pretendidas pelo utilizador. Noutras subpáginas existem diversos botões deste tipo para filtrar a informação, por exemplo, por nível de ensino (básico, secundário ou superior), por tipo de experiência (síntese, separação ou outras experiências).

The screenshot shows a web page titled 'Catálogo digital de verdures de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde'. The page is in Portuguese and features a green header with a sun icon. The breadcrumb is 'Home > Avaliação EV - Sínteses'. There are language selection buttons for Portuguese and English. A left sidebar menu lists various categories like 'Avaliação EV - Sínteses', 'Avaliação EV - Separações', etc. The main content area has three filter buttons: 'Mostrar sínteses orgânicas' (selected), 'Mostrar sínteses inorgânicas', and 'Mostrar todas as sínteses'. Below these is a table with the following data:

Síntese	CAS do produto	Perigos associados ao produto	Nº de protocolos analisados	Data de avaliação
1-Bromobutano	109-65-9	H225, H315, H319, H335, H411	21	2014 / 08
Acetanilida	103-84-4	H302, H315, H319, H335	16	2014 / 08
Acetato de etilo	141-78-6	H225, H319, H336, EUH066	12	2014 / 08
Acetato de n-butilo	123-86-4	H226, H336	1	2018 / 02
Ácido 3-nitrobenzóico	121-92-6	H302, H315, H319, H335, H412	6	2014 / 08
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	H302	15	2018 / 02
Ácido hipúrico	495-69-2	H302, H315, H318, H335	5	2014 / 08
Ácido N-fenilmaleâmico	555-59-9	sem indicação de perigos	4	2014 / 08
Benzalacetofenona (avaliação A)	94-41-7	H302, H319, H335	7	2014 / 08
Benzalacetofenona (avaliação B)	94-41-7	H302, H319, H335	3	2015 / 04
Biodiesel	68990-52-3	sem indicação de perigos	5	2014 / 10
Bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazólio	174899-83-3	H301+H311, H314, H373, H411	1	2013 / 01
Brometo de 1-hexil-3-metilimidazólio	85100-77-2	sem indicação de perigos	1	2013 / 01
Cloreto de 1-hexil-3-metilimidazólio	171058-17-6	sem indicação de perigos	1	2013 / 01
Cloreto de terc-butilo	507-20-0	H225	21	2014 / 08
Éster isoamílico	123-92-2	H226, H335, EUH066	22	2014 / 08

At the bottom of the page, there are logos for 'PORTO', 'requimte', 'educa', and 'Pedagogia da Química Verde - Educação para a Sustentabilidade'. Contact information includes 'Visitas: 0440264', 'Coordenação: M. Gabriela T. Cepeda Ribeiro', 'Design: J. Ricardo M. Pinto', and '© copyright 2014 - M. Gabriela T. C. Ribeiro & Adélio A. S. C. Machado - All rights reserved.'

Figura 6.4. Exemplo da subpágina do Catálogo relativa à Avaliação de sínteses com a EV (visão parcial da página)

6.2.1.1. Avaliação EV

Na Figura 6.5 apresenta-se a subpágina relativa à avaliação de sínteses com a EV, constituída por uma tabela que lista os nomes das substâncias sintetizadas para as quais já foi avaliado pelo menos um protocolo de síntese.

Home > Avaliação EV - Sínteses

Avaliação EV - Sínteses

Mostrar sínteses orgânicas Mostrar sínteses inorgânicas **Mostrar todas as sínteses**

Síntese	CAS do produto	Perigos associados ao produto	Nº de protocolos analisados	Data de avaliação
1-Bromobutano	109-65-9	H225, H315, H319, H335, H411	21	2014 / 08
Acetanilida	103-84-4	H302, H315, H319, H335	16	2014 / 08
Acetato de etilo	141-78-6	H225, H319, H336, EUH066	12	2014 / 08
Acetato de n-butilo	123-86-4	H226, H336	1	2018 / 02
Acetilacetato de cobalto(III)	21679-46-9	H317	6	2014 / 03
Acetilacetato de cobre(II)	13395-16-9	H315, H319, H335	6	2014 / 08
Acetilacetato de cromo(III)	21679-31-2	H315, H319, H335	7	2014 / 08
Acetilacetato de manganês(III)	14284-89-0	H302, H315, H319, H335	9	2014 / 08
Acetilacetato de oxovanádio(IV)	3153-26-2	H302, H315, H319, H335	18	2014 / 08
Ácido 3-nitrobenzóico	121-92-6	H302, H315, H319, H335, H412	6	2014 / 08
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	H302	15	2018 / 02
Ácido hipúrico	495-69-2	H302, H315, H318, H335	5	2014 / 08
Ácido N-fenilmaleâmico	555-59-9	sem indicação de perigos	4	2014 / 08
Benzalacetofenona (avaliação A)	94-41-7	H302, H319, H335	7	2014 / 08
Benzalacetofenona (avaliação B)	94-41-7	H302, H319, H335	3	2015 / 04

Benzalacetofenona (avaliação A)

Benzalacetofenona (avaliação B)

Figura 6.5. Exemplo da lista de algumas substâncias para as quais se apresenta(m) protocolo(s) de síntese avaliado(s) com a EV (visão parcial da página)

A tabela inclui ainda, para cada substância sintetizada, o respetivo CAS, códigos de perigo (código que começa com H, do inglês *Hazard*, e que se segue com um código de três números),⁵ o número de protocolos avaliados e a data da avaliação. No caso de haver mais do que um avaliador para a mesma substância sintetizada, as diferentes avaliações são identificadas colocando letras a seguir ao nome da substância sintetizada; por exemplo, a Figura 6.5 destaca duas avaliações para a benzalacetofenona, A e B, por realizadas por dois avaliadores e em datas diferentes.

Quando o utilizador seleciona uma substância sintetizada (clicando no seu nome), é apresentada uma lista de informações consideradas úteis e/ou relevantes por quem realizou a avaliação, a que se acede clicando na designação da informação pretendida. Por exemplo, no caso do 1-bromobutano (Figura 6.6), quando se clica em *avaliação da verdures dos protocolos experimentais* (primeiro link da lista apresentada) é proporcionada uma tabela com a EV para as fases sucessivas da síntese (reação,

isolamento e purificação) e ainda para o respetivo processo global, para cada protocolo avaliado (Figura 6.7).

Figura 6.6. Página que apresenta diversas informações disponíveis para o caso do 1-bromobutano (visão parcial da página)

Protocolo	Fases			Global
	Reação	Isolamento	Purificação	
A	R1 IPE = 30,00%	I1 IPE = 25,00%	Sem purificação	G1 IPE = 25,00%
	R2 IPE = 30,00%	I2 IPE = 16,67%	Pu1 IPE = 33,33%	G2 IPE = 15,00%

Figura 6.7. Tabela que apresenta as EV para cada fase do processo de síntese (reação, isolamento e purificação) e para o processo global para o caso do 1-bromobutano (visão parcial da página, referente aos primeiros dois protocolos avaliados de um total de 21)

Clicando em cada uma das letras dos protocolos avaliados para cada síntese, apresentam-se os detalhes da avaliação respetiva num documento em PDF que pode ser descarregado. Para o caso do 1-bromobutano, por exemplo, clicando na letra A (Figura 6.7) abre-se uma página que mostra o documento PDF que contém o protocolo experimental (Figura 6.8A), os códigos de perigo e sua classificação para as substâncias envolvidas na síntese (Figura 6.8B) e as componentes e pontuações para construir as EV da síntese (reação, isolamento e global) (Figura 6.8C).

The image shows a screenshot of a digital catalog page titled "Catálogo digital de verdures de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde". The page is for the synthesis of 1-Bromobutano, Protocolo A. It includes a navigation menu on the left, a breadcrumb trail at the top, and the main content area with the chemical reaction and experimental details.

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Home > Avaliação EV - Sínteses > 1-Bromobutano > Avaliação da verdures dos protocolos experimentais > Protocolo A

1-Bromobutano

Protocolos avaliados por Rita C. C. Duarte, em 2014 / 08

Protocolo A

Síntese do 1-bromobutano – Protocolo A

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + \text{NaBr} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} + \text{NaHSO}_4 + \text{H}_2\text{O}$$

Reação. Num balão de fundo redondo de 25 mL, equipado com um imã, colocar 2,7 g (26,2 mmol) de brometo de sódio (cerca de 60% de excesso), 2,4 mL de água destilada e 1,5 mL (16,4 mmol) de butan-1-ol. Com agitação, adicionar lentamente, gota a gota, 2,2 mL (40,5 mmol) de ácido sulfúrico concentrado (cerca de 147% de excesso). Terminada a adição, colocar a mistura em refluxo durante 1 hora. Deixar arrefecer a mistura.

Isolamento do produto. Transferir a mistura para um funil de separação. Adicionar 20 mL de éter etílico e lavar a fase orgânica com 3 porções de 20 mL cada de água destilada. Lavar a fase orgânica com 2 porções de 20 mL de solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5% e finalmente com mais 20

(A)

Figura 6.8. Detalhes da avaliação da verdures do protocolo A da síntese do 1-bromobutano com a EV: (A) visão parcial do protocolo experimental, (B) visão parcial dos perigos das substâncias envolvidas e pontuação respetiva, e (C) visão parcial das pontuações, e respetiva explicação, para construir as EV



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação EV - Sínteses > 1-Bromobutano > Avaliação da verdura dos protocolos experimentais > Protocolo A




Menu
[Home](#)
[Avaliação EV - Sínteses](#)
[Avaliação EV - Separações](#)
[Avaliação EV - Ensinos básico e secundário](#)
[Experiências laboratoriais](#)
[Avaliação SHE](#)
[Construção da Estrela Verde](#)
[Construção da Ferramenta SHE](#)
[Métricas da Química Verde](#)
[Artigos](#)
[Manual](#)
[Pesquisa](#)

1-Bromobutano

Protocolos avaliados por Rita C. C. Duarte, em 2014 / 08

Protocolo A

Construção das EV

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + \text{NaBr} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} + \text{NaHSO}_4 + \text{H}_2\text{O}$$

Na Tabela 1 apresentam-se os códigos dos perigos e a classificação dos perigos e na Tabela 2 as componentes e pontuações para construir as EV.

Tabela 1. Perigos para a síntese do 1-bromobutano, segundo o protocolo A^{cc}

Substâncias envolvidas	Fase			Códigos de perigo	Classificação dos perigos para...		
	R	I	Pu		SH	A	F
Reagentes estequiométricos							
Ácido sulfúrico (CAS 7664-93-9)	✓			H314	3	1	1
Brometo de sódio (CAS 7647-15-6)	✓			-	1	1	1
Butan-1-ol (CAS 71-36-3)	✓			H226, H302, H315, H318, H335, H336	3	1	2
Substâncias auxiliares							
Solventes							
Água ^{a,b}	✓	✓		-	1	1	1
Éter etílico (CAS 60-29-7)		✓		H224, H302, H336, EUH019, EUH066	2	1	3
Hidrogenocarbonato de sódio (solução 5%)		✓		-	1	1	1
Outras substâncias auxiliares							
Sulfato de magnésio (CAS 7487-88-9)		✓		-	1	1	1

(B)

Figura 6.8. (continuação)



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação EV - Sínteses > 1-Bromobutano > Avaliação da verdura dos protocolos experimentais > Protocolo A




Menu
[Home](#)
[Avaliação EV - Sínteses](#)
[Avaliação EV - Separações](#)
[Avaliação EV - Ensinos básico e secundário](#)
[Experiências laboratoriais](#)
[Avaliação SHE](#)
[Construção da Estrela Verde](#)
[Construção da Ferramenta SHE](#)
[Métricas da Química Verde](#)
[Artigos](#)
[Manual](#)
[Pesquisa](#)

1-Bromobutano

Protocolos avaliados por Rita C. C. Duarte, em 2014 / 08

Protocolo A

Tabela 2. Componentes e pontuações para construir as EV da síntese do 1-bromobutano, segundo o protocolo A^{cc}

Princípios da Química Verde	Reação		Isolamento		Global	
	p	Explicação	p	Explicação	p	Explicação
P1 Prevenção	1	Brometo de hidrogénio, H314	1	Butan-1-ol que não reagiu, H318, hidrogenossulfato de sódio, H318	1	Butan-1-ol que não reagiu, H318, hidrogenossulfato de sódio, H318, brometo de hidrogénio, H314
P2 Economia Atómica	1	Excesso de brometo de sódio e de ácido sulfúrico > 10%, formação de coprodutos		NA	1	Excesso de brometo de sódio e de ácido sulfúrico > 10%, formação de coprodutos
P3 Sínteses menos perigosas	1	Butan-1-ol, H318, ácido sulfúrico, H314, 1-bromobutano, H411, hidrogenossulfato de sódio, H318, brometo de hidrogénio, H314		NA	1	Butan-1-ol, H318, ácido sulfúrico, H314, 1-bromobutano, H411, hidrogenossulfato de sódio, H318, brometo de hidrogénio, H314
P5 Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	3	Água	2	Éter etílico, H302, H336, EUH066	2	Éter etílico, H302, H336, EUH066
P6 Planificação para conseguir eficiência energética	1	T > 100 °C	3	Temperatura ambiente	1	T > 100 °C
P7		Substâncias não		Substâncias não		Substâncias não

(C)

Figura 6.8. (continuação)

O conteúdo da subpágina *Avaliação EV – separações* segue a mesma estrutura da subpágina relativa à das sínteses apresentada acima.

Na Figura 6.9 apresenta-se uma visão parcial da subpágina *Avaliação EV – ensinos básico e secundário* de sínteses, onde existem algumas diferenças quanto à organização do conteúdo relativamente à descrita anteriormente. A tabela que lista os nomes das experiências apresenta o título da experiência, nível de escolaridade da mesma e a EV para o protocolo avaliado (ver nota ¹²) e existem treze botões para filtrar as experiências apresentadas, sendo possível escolher as experiências por tipologia (sínteses ou outras experiências), por tipo de ensino (básico, secundário, curso de ensino básico recorrente, curso de educação e formação e cursos de Ensino Secundário recorrente) e por intervalos de primeira letra do nome da experiência (e.g. A–E).

Home > Avaliação EV - Ensinos básico e secundário

Avaliação EV - Ensinos básico e secundário

A - E | F - J | K - O | P - T | U - Z | **Sínteses** | Outras experiências | Básico | Secundário | Mostrar todas

Cursos de Ensino Básico Recorrente | Cursos de Educação e Formação | Cursos de Ensino Secundário Recorrente

Experiência	Nível de escolaridade	Estrela Verde
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (comparação considerando todos os manuais escolares)	Secundário (11º ano)	<p>IPE = 10,00%</p>
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico, com purificação (protocolo alternativo ao dos manuais escolares)	Secundário (11º ano)	<p>IPE = 30,00%</p>
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico, sem purificação (protocolo alternativo ao dos manuais escolares)	Secundário (11º ano)	<p>IPE = 35,00%</p>

Figura 6.9. Exemplo da lista de algumas sínteses dos ensinos básico e secundário para as quais se apresenta o protocolo de síntese avaliado com a EV (visão parcial da página)

Quando se clica no nome de uma experiência é apresentada uma lista de informações (semelhante à Figura 6.6 referente ao 1-bromobutano apresentado acima) que depende do trabalho realizado e de quem realizou a avaliação. Quando se clica

¹² Para os Ensinos Básico e Secundário, a avaliação de sínteses só apresenta a EV global já que a avaliação das diferentes fases da síntese não é considerada nestes níveis de ensino; de qualquer modo, uma avaliação por fases pode ser consultada na página *Avaliação EV – Sínteses*: <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/sinteses/35>

num tópico dessa lista é apresentada a correspondente informação, nomeadamente os detalhes da avaliação com a EV quando se clica na secção intitulada por *Avaliação da verdura dos protocolos experimentais*.

6.2.1.2. Avaliação SHE

Na Figura 6.10 apresenta-se uma visão da subpágina *Avaliação SHE*, quando chamada da página de abertura do catálogo. É apresentada uma tabela que na primeira coluna lista os nomes das substâncias e das experiências (sínteses, separações e outras experiências) avaliadas, na segunda o nível de escolaridade (só se aplica às experiências e por isso não é preenchido no caso das substâncias) e, na terceira, o TSH) que fornece uma informação rápida, mas limitada, sobre a perigosidade da substância ou da experiência (no caso de experiências é apresentado o TSHE global para o conjunto de substâncias envolvidas). Por exemplo, no acetato de etilo, o TSHE indica que há pelo menos uma advertência de perigo elevado para a Segurança (vértice S) e pelo menos uma advertência de perigo moderado para a saúde humana (vértice H). No caso da AL1.1 – síntese do ácido acetilsalicílico, o TSHE mostra que há pelo menos uma substância com pelo menos uma advertência de perigo elevado para a saúde humana (vértice H), no entanto, pode haver mais substâncias na mesma situação.

Home > Avaliação SHE

Avaliação SHE

A - E | F - J | K - O | P - T | U - Z | Substâncias | Sínteses | Separações | Outras experiências

Básico | Secundário | Superior | **Mostrar todas**

Avaliação SHE	Nível de escolaridade	Triângulo SHE
Acetato de etilo		
Acetona		
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)	Secundário (11º ano)	
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo F)	Secundário (11º ano)	

Figura 6.10. Subpágina “Avaliação SHE” do Catálogo (visão parcial da página)

Como em casos anteriores, os botões disponíveis na parte superior da tabela permitem filtrar a informação apresentada por tipologia (substâncias, sínteses, separações, outras experiências), por nível de ensino (básico, secundário ou superior) ou por intervalos de primeira letra da informação apresentada na primeira coluna (e.g. A–E). Por exemplo, Figura 6.11 apresenta-se a parte da subpágina *Avaliação SHE* quando se pedem os resultados da avaliação SHE de substâncias.¹⁰ Neste caso, a tabela apresenta apenas o nome da substância e o TSHE (omite-se o nível de escolaridade porque a mesma substância pode estar envolvida em experiências para vários níveis).

Home > Avaliação SHE

Catálogo digital de verdures de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação SHE

Home

- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Avaliação SHE

A - E | F - J | K - O | P - T | U - Z | **Substâncias** | Sínteses | Separações | Outras experiências

Básico | Secundário | Superior | Mostrar todas

Avaliação SHE	Triângulo SHE
Acetato de etilo	
Acetona	
Anidrido acético	
Butan-ol	

Figura 6.11. Subpágina *Avaliação SHE* do Catálogo: resultados apenas para as substâncias (visão parcial da página)

Por exemplo, quando se clica em acetona (segunda substância da lista na Figura 6.11) obtém-se uma lista de informações disponíveis (Figura 6.12). Clicando no primeiro item da lista (Avaliação SHE) obtém-se os detalhes da avaliação SHE da acetona (Figura 6.13).



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação SHE > Acetona

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Acetona

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, M. Gabriela T. C. Ribeiro, em 11 / 2017

Avaliação SHE

Informações adicionais

Bibliografia

Figura 6.12. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: informações disponíveis para a acetona (visão parcial da página)



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação SHE > Acetona > Avaliação SHE

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Acetona

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, M. Gabriela T. C. Ribeiro, em 11 / 2017

Avaliação SHE

Acetona

Análise da segurança com a ferramenta SHE

A ferramenta SHE foi aplicada na análise da segurança da acetona e os resultados apresentam-se na Figura 1.

No triângulo SHE (TSHE) os vértices correspondem à pontuação máxima para cada categoria de perigo: saúde humana (H, de "Human health"), ambiente (E, de "Environment") e perigosidade física (S, de "Safety"), permitindo identificar uma visão global do perigo máximo para cada categoria de perigo.

No espectro de perigos potenciais (EPP) identificam-se o número e nível de perigos, pontuação de 0 a 2, sinalizando as categorias com cores diferentes.

Os códigos de perigo e as advertências de perigo identificam a natureza dos perigos envolvidos, sendo sinalizadas a vermelho as advertências de perigo com pontuação máxima.

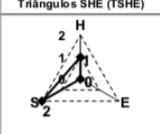
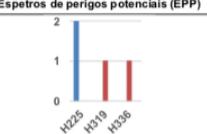
Triângulos SHE (TSHE)	Códigos e advertências de perigo	Espectros de perigos potenciais (EPP)
	H225 Líquido e vapor facilmente inflamáveis	

Figura 1. Análise SHE da acetona: TSHE, advertências de perigo e EPP; ■ - perigos físicos; ■ - perigos para a saúde.

Figura 6.13. Subpágina Avaliação SHE do Catálogo: detalhes da avaliação SHE da acetona (visão parcial da página)

Na Figura 6.14 apresenta-se a parte da subpágina *Avaliação SHE* quando se clica no botão *Sínteses*¹¹ na página apresentada na Figura 6.10. Neste caso, a tabela apresenta o nome das sínteses avaliadas, o nível de escolaridade a que se destina e o TSHE respetivo.

Home > Avaliação SHE

Avaliação SHE

A - E | F - J | K - O | P - T | U - Z | Substâncias | **Sínteses** | Separações | Outras experiências

Básico | Secundário | Superior | Mostrar todas

Avaliação SHE	Nível de escolaridade	Triângulo SHE
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)	Secundário (11º ano)	
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo F)	Secundário (11º ano)	
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolos A e D)	Secundário (11º ano)	
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolos B, C e G)	Secundário (11º ano)	

Figura 6.14. Subpágina *Avaliação SHE* do Catálogo: resultados apenas para as sínteses (visão parcial da página)

Selecionando, por exemplo, a primeira linha da tabela da avaliação SHE de sínteses (Figura 6.14), abre-se a página relativa a um protocolo da síntese do ácido acetilsalicílico do 11.º ano do Ensino Secundário, onde é apresentada uma lista de informações disponíveis (Figura 6.15).

Home > Avaliação SHE > AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)

AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, em 17./02/2018

Avaliação SHE

Informações adicionais

Excel para fazer a avaliação

Avaliação da verdura com a Estrela Verde

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Figura 6.15. Exemplo das informações apresentadas quando se seleciona AL1.1 síntese do ácido acetilsalicílico (protocolo E) (visão parcial da página)

Quando se clica em *Avaliação SHE* (primeiro link das informações apresentadas, Figura 6.15) apresentam-se os detalhes da avaliação respetiva num documento em PDF que pode ser descarregado, onde se descreve o protocolo experimental (Figura 6.16A), uma tabela que contém a avaliação SHE de cada substância envolvida na síntese (códigos e advertências de perigo e os respetivos TSHE e EPP) (Figura 6.16B), uma figura do TSHE e EPP globais para a síntese e a referência bibliográfica do protocolo (Figura 6.16C).



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação SHE > AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E) > Avaliação SHE

AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, em 17 /02/2018

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares protocolo E)

Avaliação SHE

Descrição

Realizar a síntese do ácido acetilsalicílico e determinar o rendimento. O novo programa¹ não indica o protocolo a seguir. Para a avaliação de verdura desta síntese, foi analisado o protocolo seguido no manual escolar² que indica o ácido salicílico e o anidrido acético como reagentes estequiométricos, com um excesso de anidrido acético de cerca de 192 %, e sugere o uso de ácido sulfúrico como catalisador. Este protocolo não prescreve purificação. Neste protocolo é proposta a utilização de uma solução saturada de hidróxido de bário na fase de isolamento, para garantir que o filtrado não apresenta precipitado.

$$C_7H_6O_3 (aq) + C_4H_6O_3 (aq) \longrightarrow C_9H_8O_4 (s) + CH_3COOH (aq)$$

(A)

Figura 6.16. Detalhes da avaliação SHE da AL1.1 síntese do ácido acetilsalicílico (protocolo E) (visão parcial da página)



Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde

Home > Avaliação SHE > AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E) > Avaliação SHE

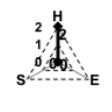
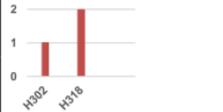
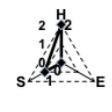
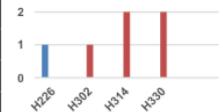
AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, em 17 /02/2018

Menu

- Home
- Avaliação EV - Sínteses
- Avaliação EV - Separações
- Avaliação EV - Ensinos básico e secundário
- Experiências laboratoriais
- Avaliação SHE**
- Construção da Estrela Verde
- Construção da Ferramenta SHE
- Métricas da Química Verde
- Artigos
- Manual
- Pesquisa

Avaliação SHE

Triângulos SHE (TSHE)	Códigos e advertências de perigo	Espectros de perigos potenciais (EPP)
	H302 Nocivo por ingestão H318 Provoca lesões oculares graves	
	H226 Líquido e vapor inflamáveis H302 Nocivo por ingestão. H314 Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves H330 Mortal por inalação	
	H290 Pode ser corrosivo para os metais	

(B)

Figura 6.16 (continuação)

Home > Avaliação SHE > AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E) > Avaliação SHE

AL 1.1. Síntese do ácido acetilsalicílico (manuais escolares, protocolo E)

Protocolos avaliados por J. Ricardo M. Pinto, em 17 /02/2018

Avaliação SHE

Figura 2. TSHE e EPP para as sínteses do ácido acetilsalicílico analisadas.

Referências

(1) Ministério da Educação e Ciência, Programa de Física e Química A 10^o e 11^oanos, Departamento do Ensino Secundário, 2014: http://www.dge.mec.pt/sites/default/files/Secundario/Documents/Documents_Disciplinas_novo/Curso_Ciencias_Tecnologias/Fisica_Quimica_A/programa_fqa_10_11.pdf

(2) Silva, C.C.; Cunha, C.; Vieira, M. E. Química 11 – Caderno de Laboratório. Porto Editora: Porto, 2016, pp. 8-12.

Figura 6.16 (continuação)

(C)

A informação apresentada no caso das separações¹² e de outras experiências¹³ é similar à descrita para o caso das sínteses.

6.2.1.3. Experiências laboratoriais

Na Figura 6.17 apresenta-se a subpágina *Experiências laboratoriais* que inclui três tipos de experiências: sínteses, separações e outras experiências. O utilizador tem disponíveis botões para selecionar a informação que quer consultar para cada tipo de experiências; os botões apresentam-se a seguir ao título de cada tipo de experiências (Figura 6.17). No caso das *Sínteses*, os botões permitem selecionar sínteses orgânicas, inorgânicas, sínteses para o Ensino Secundário, sínteses para o ensino superior ou mostrar todas; nas separações, os botões permitem selecionar separações para o Ensino Secundário, para o ensino superior ou mostrar todas; e os botões de *Outras experiências* permitem selecionar outras experiências para o ensino básico, secundário, superior ou mostrar todas.



Figura 6.17. Subpágina *Experiências laboratoriais* do Catálogo

Por exemplo, quando se clica em sínteses para o ensino superior (quarto botão em *Sínteses*, Figura 6.17), apresenta-se uma tabela que lista o nome dos produtos sintetizados, os respetivos CAS, perigos associados (identificados pelo respetivo código), nível de escolaridade e data da realização da síntese (Figura 6.18).



Figura 6.18. Subpágina *Experiências laboratoriais* do Catálogo; exemplo da lista de sínteses para o ensino superior (visão parcial da página)

Quando o utilizador clica, por exemplo, em *acetato de n-butilo* (segunda linha de sínteses, Figura 6.18), é direcionado para uma página que dá acesso aos protocolos e

outras informações sobre síntese; neste exemplo estão disponíveis informações para a realização da síntese a diferentes escalas (Figura 6.19).

Sínteses do acetato de *n*-butilo (ou etanoato de *n*-butilo)



[Sínteses acetato de *n*-butilo \(ou etanoato de *n*-butilo\) a microescala, em balão de 5 mL](#)



[Sínteses acetato de *n*-butilo \(ou etanoato de *n*-butilo\) a microescala, em balão de 10 mL](#)



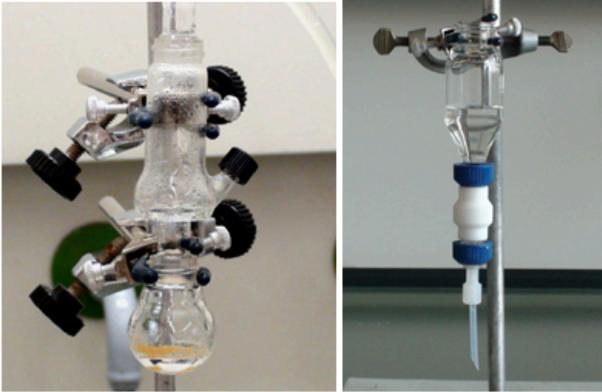
[Sínteses acetato de *n*-butilo \(ou etanoato de *n*-butilo\) a macroscale, em balão de 100 mL](#)

© copyright Dez 2008 - GABAI/CEQUP Centro de Química da Universidade do Porto-All rights reserved.

Figura 6.19. Página que apresenta detalhes sobre as sínteses do acetato de *n*-butilo realizadas a diferentes escalas

Quando o utilizador seleciona, por exemplo, *Sínteses acetato de n-butilo (ou etanoato de n-butilo) a microescala, em balão de 10 mL*, é apresentado o protocolo experimental detalhado, SDS das substâncias envolvidas na síntese, fotografias e vídeos da realização experimental (Figura 6.20).

Sínteses acetato de *n*-butilo (ou etanoato de *n*-butilo) a microescala, em balão de 10 mL



Autoria: M. José Borges e M. Gabriela T. C. Ribeiro.

[SDS do butan-1-ol](#)
[SDS do dowex](#)
[SDS do hidrogenocarbonato de sódio](#)
[SDS do sulfato de sódio](#)
[SDS do acetato de *n*-butilo \(ou etanoato de *n*-butilo\)](#)

Para os alunos:

- [Introdução](#)
- [Protocolo experimental](#)

fotos



© copyright Dez 2008 - GABAI/CEQUP Centro de Química da Universidade do Porto-All rights reserved.

Figura 6.20. Página que apresenta detalhes sobre a síntese do acetato de *n*-butilo em balão de 10 mL

6.2.2. Desenvolvimento da página web

O desenvolvimento do Catálogo envolveu o design do layout HTML da página, para alcançar o aspeto gráfico acima descrito, e a programação de dois templates em HTML pelo autor desta tese: um para a primeira página e outro para as subpáginas. Os detalhes do desenvolvimento da página apresentam-se a seguir.

O layout desenhado e a estrutura das divisórias em HTML para a página apresentam-se na Figura 6.21. O design da página envolveu o estudo da informação que se pretendia inserir na página e a otimização do modo de organizar e apresentar todo o conteúdo.

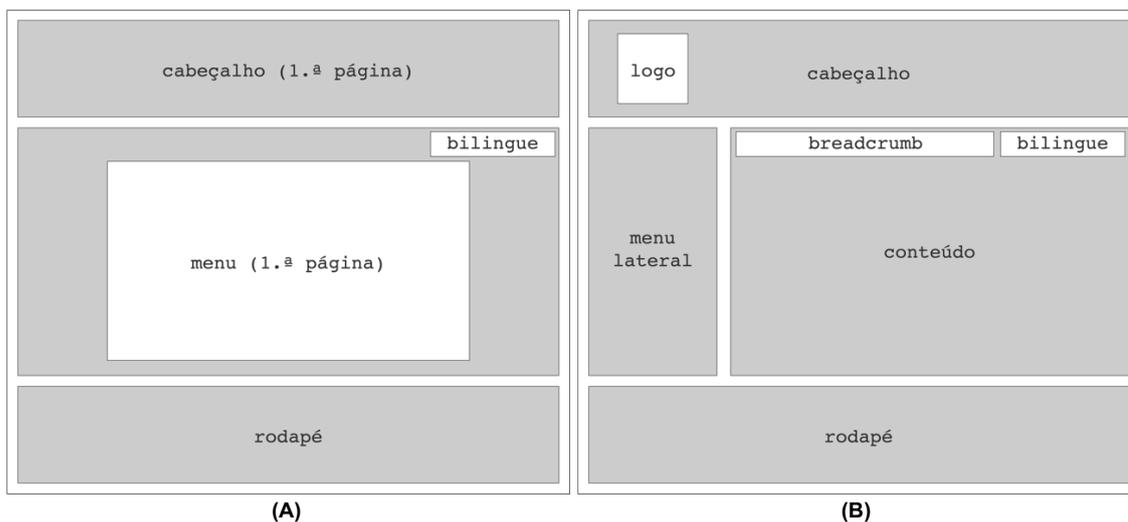


Figura 6.21. Layout (A) da primeira página e (B) das subpáginas do Catálogo

O template da página inicial do catálogo apresenta três divisórias: cabeçalho, menu e rodapé (Figura 6.21A). A primeira divisória, o cabeçalho, contém o título da página; a segunda divisória, na zona central, contém (i) o menu da página inicial (com o aspeto gráfico da EV que apresenta os links para as categorias organizadoras de conteúdo) e (ii) a divisória *bilingue* (que apresenta as bandeiras que permitem ao utilizador alterar a língua do conteúdo apresentado na página); a terceira divisória, na zona inferior, o rodapé, contém as ligações para páginas externas, informações relativas à coordenação, design, *copyright*, e um contador de visitas, tal como referido acima.

O template das subpáginas do Catálogo (Figura 6.21B) apresenta quatro divisórias: cabeçalho, menu lateral, conteúdo e rodapé. A primeira, cabeçalho, contém uma divisória à esquerda para o logotipo e mostra o título da página ao centro. Na zona central, apresenta-se à esquerda uma divisória que contém o menu lateral e à direita uma divisória que contém o conteúdo da página. A divisória relativa ao conteúdo contém, no topo, duas divisórias: (i) a divisória que contém o breadcrumb, à esquerda, e (ii) a divisória *bilingue*, à direita. Na zona inferior da página apresenta-se o rodapé que contém a mesma informação do rodapé apresentado na primeira página (Figura 6.21A).

Após o desenvolvimento do layout da página, realizou-se a programação do template da página inicial e das subpáginas em HTML, cujos estilos foram definidos num documento CSS (*Cascading Style Sheets*) que permite aplicar estilos seletivamente aos elementos nos documentos HTML desenvolvidos.

Foi ainda criado um código para dar dinamismo ao menu da página inicial que permite que a estrela obtenha cor verde apenas na ponta referente a uma subpágina, tal como referido acima (ver exemplo na Figura 6.3, página 207). Esta funcionalidade foi conseguida através de um código inserido no código HTML da página inicial que altera a imagem do menu, após o utilizador colocar o ponteiro do rato em determinadas áreas pré-estabelecidas da imagem (títulos das categorias que ligam às subpáginas

respetivas). A biblioteca de imagens, composta pela imagem do menu inicial e pelas imagens do menu apresentando a estrela com uma única ponta preenchida a verde a apontar para o título das categorias, é carregada em cache quando o utilizador entra no Catálogo, para evitar que, em casos de ligações à internet mais lentas, tenha de esperar pelo aparecimento da imagem com a ponta verde a apontar para o título que selecionou. O código desenvolvido para esta funcionalidade da página inicial é composto por três partes que se descrevem a seguir.

PARTE A – código em JavaScript para o browser pré-carregar todas as imagens do menu da página inicial

Uma forma simples de pré-carregar uma imagem é utilizar o objeto **Image()** em javascript e atribuir-lhe o URL da imagem que se deseja pré-carregar. O Quadro 6.1 mostra um excerto desta parte do código; o objeto **Image00()** cria uma nova imagem com as dimensões 981 pixéis de largura e 536 pixéis de altura e a propriedade **Image00.src** define o URL da imagem do menu inicial e gera o seu pré-carregamento.

```
<SCRIPT LANGUAGE="javascript"> <!--carregar todas as figuras da EV-->
  Image00 = new Image(981,536)
  Image00.src = "system/EV_home/EV00-pt2.png"

  Image01 = new Image(981,536)
  Image01.src = "system/EV_home/EV01-pt.png"
</SCRIPT>
```

Quadro 6.1. Definições das funções em JavaScript para pré-carregar todas as figuras da página inicial; excerto do código que exemplifica o pré-carregamento da imagem do menu inicial e da imagem da estrela com a ponta verde a apontar para o título *Manual*

As várias imagens do menu (que contém a estrela com as pontas verdes a apontar para o título das diferentes categorias) encontram-se numeradas de 00 a 12, pelo que este código se repete para cada uma das pontas (a imagem do menu inicial é identificada pelo número 00). Por exemplo, a imagem com a ponta verde a apontar para o título do Manual é identificada pelo código numérico 01, pelo que é utilizado o objeto **Image01()** para pré-carregar essa imagem e a propriedade **Image01.src** para definir o URL desta imagem, tal como mostra o Quadro 6.1. O código repete-se para todas as atuais dez subpáginas do Catálogo.

PARTE B – código em JavaScript para invocar uma qualquer imagem pré-carregada

Na parte B do código definiu-se uma função que identifica cada imagem pré-carregada para ser usada posteriormente no mapa de áreas com a identificação **ev** que causam a alteração da imagem do menu quando o ponteiro do rato se sobrepõe à área que contém o título de cada subpágina. O Quadro 6.2 mostra um excerto do código para

a imagem do menu inicial (função **EV00()**) e para a imagem do menu que contém a estrela com a ponta verde a apontar para o título *Manual*, identificada pela código numérico 01 (função **EV01()**).

```
<SCRIPT LANGUAGE="javascript">
  function EV00() {document.ev.src = Image00.src; return true;}
  function EV01() {document.ev.src = Image01.src; return true;}
</SCRIPT>
```

Quadro 6.2. Definições das funções em JavaScript para identificar cada imagem pré-carregada; excerto do código que identifica a imagem inicial e a imagem quando se seleciona o título *Manual*

PARTE C – código em HTML que define as áreas da página que causam a alteração da imagem do menu

Na parte C do código foram definidas 10 áreas que contêm o título de cada categoria que liga às respetivas subpáginas; as áreas definidas contêm o título de cada subpágina. No Quadro 6.3 apresenta-se um excerto desta parte do código que define a área da página que contém o título *Manual*, e as respetivas funções a executar durante e após a sobreposição do ponteiro do rato a esta área.

```
<MAP NAME="ev">
  <AREA
    SHAPE="rect"
    COORDS="482,30,579,66"
    href="http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/manual"
    ALT="Manual"
    onMouseOver="EV01()"
    onMouseOut="EV00()"
  >
</MAP>
```

Quadro 6.3. Excerto do código para definir as áreas da página sensíveis ao ponteiro do rato para substituir a imagem do menu inicial pelas imagens do menu que contêm a estrela com a ponta verde a apontar o título de cada subpágina; exemplo para a definição da área sensível que determina a substituição da imagem do menu inicial pela imagem do menu que contém a estrela a apontar para o título *Manual*

O mapa, identificado por **ev**, contém vários atributos, tais como o tipo de área (atributo **SHAPE**, define a área para retangular), as coordenadas de cada retângulo (atributo **COORDS**), o URL da subpágina (atributo **HREF**), a função a executar quando o rato está sobre cada área definida (atributo **onMouseOver**, chama a função que identifica a imagem pré-carregada a mostrar quando o rato está sobre a área) e a função a executar quando o rato deixa de se sobrepor a cada área definida (atributo **onMouseOut**, chama a função que identifica a imagem do menu inicial).

Por exemplo, no caso da subpágina *Manual*, o atributo **onMouseOver** chama a função **EV01()** que identifica a imagem do menu que contém a estrela com a ponta verde a apontar para o título *Manual* (identificada pelo código numérico 01). O atributo

onMouseOut chama a função **EV00()** que identifica a imagem do menu inicial (identificada pelo código numérico 00).

Após a realização do trabalho acima referido, um técnico integrou o template da página desenvolvido num sistema de gestão de conteúdos, em PHP, constituído pela página (visível pelos visitantes), uma área de gestão (acessível apenas aos gestores de conteúdo) que permite gerir o conteúdo da página, sem recurso a código de programação, e o sistema de contagem de visitas ao Catálogo. Esta fase teve acompanhamento permanente do autor desta tese pela necessidade de se ir testando diversas opções propostas pelo técnico e da tomada de decisões sobre as opções a considerar.

O sistema de contagem das visitas, desenvolvido pelo técnico, é gerido por uma função PHP incorporada no código da primeira página que, após cada acesso, verifica se deve incrementar o contador de visitas; tal acontece porque um visitante faz vários acessos ao Catálogo durante a sua utilização, devido ao acesso a múltiplas subpáginas. Foi definido um intervalo de tempo de utilização de 10 minutos para que os vários acessos de um visitante sejam considerados como uma única visita nesse intervalo de tempo. Assim, sempre que um utilizador acede a uma subpágina é chamada uma função em PHP que vai verificar se deve incrementar o contador de visitas. Para isso, é enviado um cookie para a máquina do cliente com validade de 10 minutos; se um utilizador aceder ao Catálogo e ainda possuir o cookie na sua máquina, não há um incremento do contador de visitas na tabela da base de dados; caso o utilizador continue a utilizar a página após 10 minutos, é registada mais uma visita porque o cookie expirou, e assim sucessivamente a cada 10 minutos.

6.2.3. Discussão

Cumriu-se o objetivo de desenvolver a página web acima apresentada. O Catálogo apresenta um conjunto elevado de conteúdos realizados por vários autores. Na Figura 6.22 apresentam-se dados relativos aos conteúdos atualmente inseridos no Catálogo por diversos autores em cada categoria.



Figura 6.22. Conteúdos atualmente disponíveis no Catálogo

Em particular, o Catálogo revelou-se muito útil para disponibilizar resultados de avaliação da vertente química de experiências (sínteses e outras experiências) com a EV, no âmbito de trabalhos realizados por membros do grupo em teses académicas,¹⁴⁻¹⁸ e para publicar resultados que surgiram com a realização desta tese, tais como os resultados de avaliação SHE de experiências e de substâncias (em particular de solventes, como será apresentado abaixo). O contador de visitas do Catálogo registou mais de 450.000 visitas desde que foi colocado online em 2014. Esta página pode ser um recurso importante para apoiar a introdução da QV e da segurança laboratorial no ensino da química e está em constante atualização, quer pela adição de conteúdos nos itens já existentes, quer pela adição de novos itens que poderão surgir com trabalhos de investigação futuros a desenvolver no grupo de investigação. É de referir que na página inicial existem duas pontas livres no menu para inserir futuras categorias que venham a ser consideradas úteis.

Como trabalho futuro propõe-se uma avaliação do Catálogo por diversos utentes, por exemplo, professores e estudantes de diferentes níveis de ensino, para avaliar a página construída e elencar eventuais aspetos a melhorar. Esta avaliação deve fazer-se depois do catálogo estar mais estabilizado e ter conteúdos disponíveis em todas as categorias que ainda não é o caso.

6.3. Desenvolvimento do Excel SHE – documento de construção automática da Ferramenta SHE

O desenvolvimento da Ferramenta SHE, apresentada no Capítulo 3, elencou a necessidade de obter automaticamente os resultados da análise SHE dos perigos de uma substância e/ou de um conjunto de substâncias que integrem um protocolo de uma experiência (envolvendo ou não uma síntese); mais concretamente, que forneça os resultados da Ferramenta SHE de uma substância ou de um conjunto de substâncias presentes numa AL facilitando a adoção desta ferramenta como parte integrante da prática laboratorial.

6.3.1. Apresentação do Excel SHE

O Excel SHE consiste num documento em Excel com folhas programadas para gerar automaticamente os resultados da Ferramenta SHE, a partir dos dados inseridos pelo utilizador. O documento está disponível em Português¹⁹ e Inglês.²⁰ O Microsoft Excel foi escolhido para desenvolver esta ferramenta por ser amplamente utilizado nas escolas, o que facilita a sua utilização por professores e estudantes. O documento tem quatro folhas visíveis para o utilizador e pode ser utilizado para duas finalidades: (i) analisar os perigos SHE de uma substância química e (ii) analisar os perigos SHE de um conjunto de substâncias que, por exemplo, integrem uma AL.

A folha 1 do Excel SHE apresenta as instruções de utilização do documento, a folha 2 permite obter os resultados da Ferramenta SHE para uma ou várias substâncias e a folha 3 permite obter os resultados globais da Ferramenta SHE, caso na folha 2 estejam presentes várias substâncias. A folha 4, última folha do documento, apresenta a lista de todas as advertências de perigo organizadas por tipo de perigo (físicos, para a saúde humana e para o ambiente), bem como as respetivas pontuações de acordo com os critérios definidos na Ferramenta SHE, informações que podem ser consultadas pelo utilizador se assim o pretender (esta folha do documento não é necessariamente usada pelo utilizador).

O Excel SHE apresenta dados inseridos previamente (conjunto de substâncias envolvidas na síntese do ácido acetilsalicílico, AL1.1 do 11.º ano de Física e Química A do Ensino Secundário, para servir de exemplo) que podem ser apagados pelo utilizador.

Na Figura 6.23 apresenta-se a sequência de operações necessárias para realizar a análise SHE e indica-se as folhas do documento utilizadas.

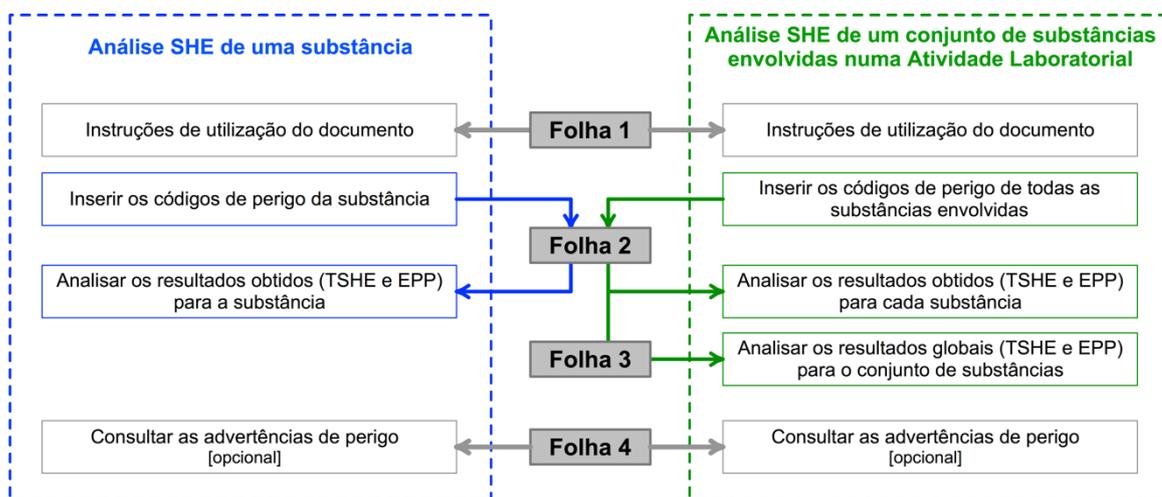


Figura 6.23. Etapas da utilização do Excel SHE para realizar a análise SHE de uma substância (caixa a azul) e para análise SHE de um conjunto de substâncias envolvidas numa AL (caixa a verde)

No caso de pretender realizar-se a análise SHE de uma substância isolada (Figura 6.23, caixa a azul), o utilizador necessita de inserir os códigos de perigo da substância na folha 2 do documento, obtendo imediatamente os resultados da análise (TSHE e EPP) para essa substância. No caso de se pretender realizar a análise SHE de um conjunto de substâncias envolvidas numa AL (Figura 6.23, caixa a verde), o utilizador necessita de inserir os códigos de perigo de todas as substância na folha 2 do documento, obtendo imediatamente os resultados da análise (TSHE e EPP) para todas as substância; na folha 3, o utilizador pode obter os resultados globais da análise (TSHE e EPP globais) para o conjunto das substâncias. Em ambas as situações, o utilizador pode consultar a lista de todas as advertências de perigo na folha 4 do documento, se assim o pretender.

Na Figura 6.24 apresenta-se a folha 1 do Excel SHE que apresenta as instruções de utilização do mesmo.

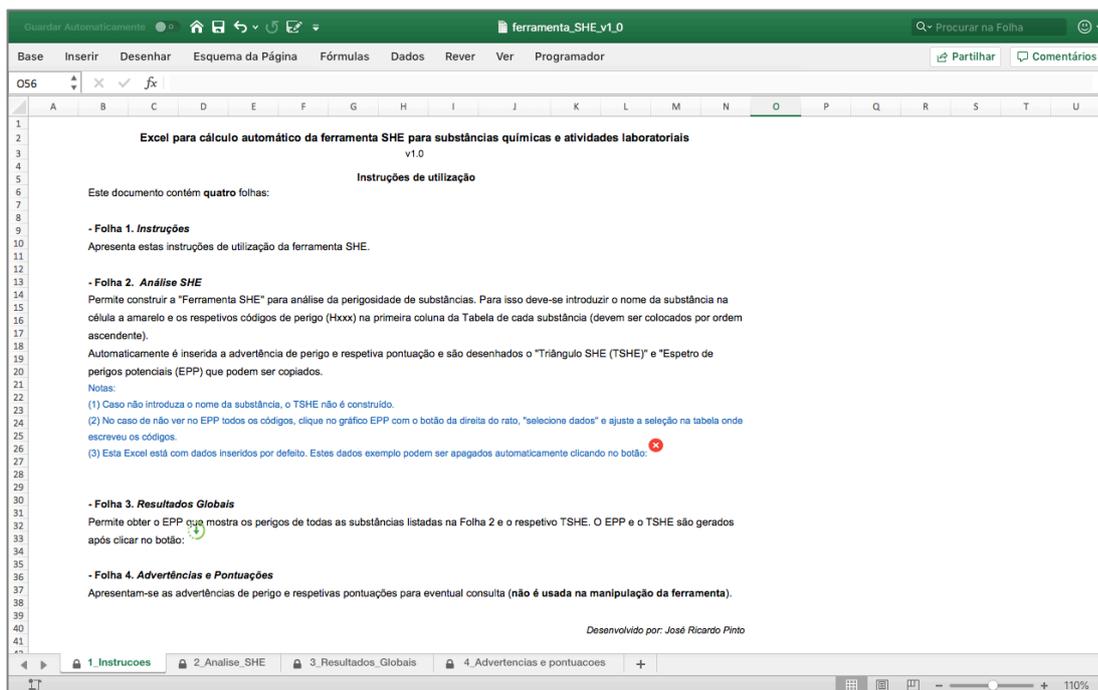


Figura 6.24. Folha 1 do Excel SHE: instruções de utilização

Na Figura 6.25 apresenta-se uma visão parcial da folha 2 do documento Excel que contém vinte tabelas (S1 – S20) iguais às que são apresentadas na figura (S1 e S2), possibilitando a sua utilização para a análise SHE de uma substância isolada ou de um conjunto de vinte substâncias, no máximo.

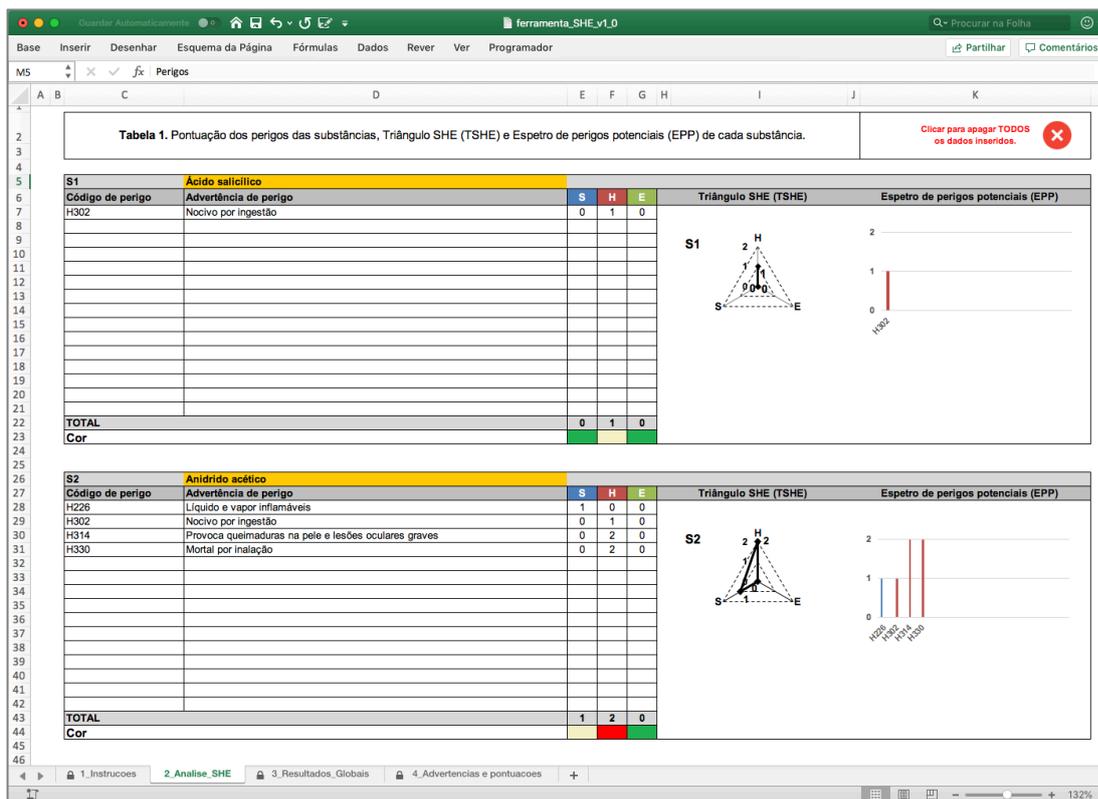


Figura 6.25. Folha 2 do Excel SHE: análise SHE de substâncias (visão parcial)

6.3.2. Desenvolvimento do Excel SHE

Nesta secção apresentam-se alguns detalhes sobre a construção da ferramenta acima apresentada, em particular da programação realizada com vista à introdução de diversas funcionalidades automáticas no documento. A automatização do documento envolveu o desenvolvimento de código em VBA (*Visual Basic for Application*) para integrar em Macros. Nesta secção apresentam-se alguns detalhes sobre as funcionalidades presentes nas folhas 2 e 3 do Excel SHE e respetivo desenvolvimento. As folhas 1 e 4 são meramente informativas e por isso não foi feita qualquer referência à sua construção.

6.3.2.1. Programação da folha 2

Na folha 2 do Excel SHE o utilizador só tem que inserir dados nas células destinadas à introdução do nome de cada substância e dos respetivos códigos de perigo. As restantes células desta folha estão bloqueadas para evitar que o utilizador possa editar e/ou apagar acidentalmente o conteúdo de células que contêm funções importantes para o funcionamento do documento.

No topo da folha apresenta-se o botão  que permite eliminar os dados pré-existentes no documento (ver Figura 6.25 acima). Quando o utilizador clica neste botão, o documento executa uma Macro com um código em VBA que apaga todo o conteúdo pré-existente nos intervalos de células destinados à inserção de códigos de perigo. No Quadro 6.4 apresenta-se um excerto do código VBA desenvolvido para apagar os dados pré-existentes na primeira tabela (S1) da Folha 2 do Excel SHE (ver Figura 6.25 acima); primeiro elimina os dados nas células da primeira coluna da tabela que contêm códigos de perigo (neste exemplo, células C7 a C21), depois apaga o conteúdo da célula que contém o título da substância (neste exemplo, célula D5) e por último apaga todo o conteúdo em células ocultas da folha 3 do Excel que contêm informações geradas a partir dos dados exemplo pré-existentes no Excel SHE e que têm de ser eliminados.

```
Sub LimparPerigos()  
  
    'elimina todos os codigos de perigo da folha 2  
    Worksheets("2_Analise_SHE").Range("C7:C21").ClearContents  
  
    'elimina todos os nomes das substancias  
    Worksheets("2_Analise_SHE").Range("D5:D5").ClearContents  
  
    'elimina todos os dados do EPP  
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Columns(1).ClearContents  
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Columns(3).ClearContents  
  
End Sub
```

Quadro 6.4. Excerto do código VBA da Macro que permite ao utilizador eliminar os dados pré-existentes na primeira tabela (S1) da Folha 2 do Excel SHE

As células que se destinam à introdução de códigos de perigo apresentam um menu dropdown (ver Figura 6.26 acima) que, para além de agilizar a introdução desta informação, evita que seja introduzida informação incorreta que corrompa as funções que dependem desta informação. As advertências de perigo e respetiva pontuação são preenchidas automaticamente na coluna respetiva (ver Figura 6.26 acima) através da função PROCV do Excel; esta função permite realizar uma pesquisa de um item (código de perigo, Hxyz) numa tabela (tabela da folha 4 que apresenta a lista de todos os códigos, advertências de perigo e respetivos códigos e pontuações) e retorna um valor atribuído a esse item (advertência de perigo e respetiva pontuação correspondente ao código de perigo pesquisado na tabela). Assim, a base de dados da folha 4 é essencial para esta funcionalidade do documento.

Na última linha de cada tabela da folha 2 (ver Figura 6.25 acima), as células apresentam uma formatação condicional, isto é, a cor que apresentam (verde, âmbar e vermelho) depende de um teste lógico feito aos valores máximos da pontuação atribuída nas várias advertências de cada tipo de perigo: 0 origina o preenchimento da célula a verde, 1 a âmbar e 2 a vermelho.

6.3.2.2. Programação da folha 3

A folha 3 do Excel SHE (ver Figura 6.27 acima) apresenta três elementos relativos à Ferramenta SHE: (i) a tabela que sumariza todos os códigos de perigo associados ao conjunto de substâncias introduzidas previamente na folha 2, (ii) o TSHE e (iii) o EPP globais que são obtidos a partir da tabela. Esta etapa do desenvolvimento do Excel SHE foi a mais complexa dado os requisitos inerentes à obtenção automática da tabela que sumariza os perigos do conjunto de substâncias inseridos na folha 2: (i) eliminação de códigos de perigo duplicados que podem estar presentes na tabela de várias substâncias e (ii) ordenação dos códigos de perigo mantendo-os agrupados sequencialmente por tipo de perigo.

Na Figura 6.29 apresenta-se uma lista de códigos de advertências de perigo e duas ordenações, A e B, possíveis para a mesma.

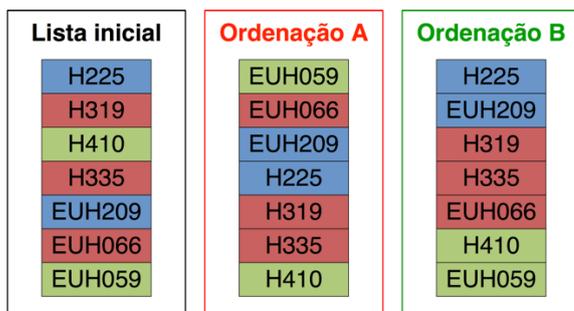


Figura 6.29. Exemplo de uma lista inicial de códigos de perigo e dois tipos de ordenação possíveis para a mesma (ordenação A e ordenação B)

O Microsoft Excel contém uma função básica que ordena uma lista de A a Z; esta função aplicada à lista inicial da Figura 6.29 resulta numa ordenação (Ordenação A, Figura 6.29) diferente da ordenação desejada (Ordenação B, Figura 6.29). Esta ordenação (Ordenação B, Figura 6.29) lista os códigos de perigo agrupados por tipo de perigo e por ordem alfabética dentro de cada tipo de perigo.

Para auxiliar este processo de ordenação dos códigos de perigo das substâncias introduzidas na folha 2 do Excel SHE, criou-se uma base de dados (oculta ao utilizador) que contém todos os códigos de perigo devidamente ordenados e com um número atribuído (ver excerto na Tabela 6.1).

Tabela 6.1. Excerto exemplificativo da base de dados construída para a atribuição de um número a cada código de perigo

Códigos de perigo	Número atribuído
H200	001
H201	002
...	...
EUH209	048
H300	049
H301	050
...	...
EUH208	099
H400	100
H402	101
...	...
EUH059	108

Após ter sido construída a base de dados referida, desenvolveu-se um código em VBA para gerar a tabela que sumariza todos os códigos de perigo associados ao conjunto de substâncias introduzidas na folha 2 do Excel SHE. A Figura 6.30 apresenta esquematicamente a sequência de operações realizadas quando o código desenvolvido é executado.

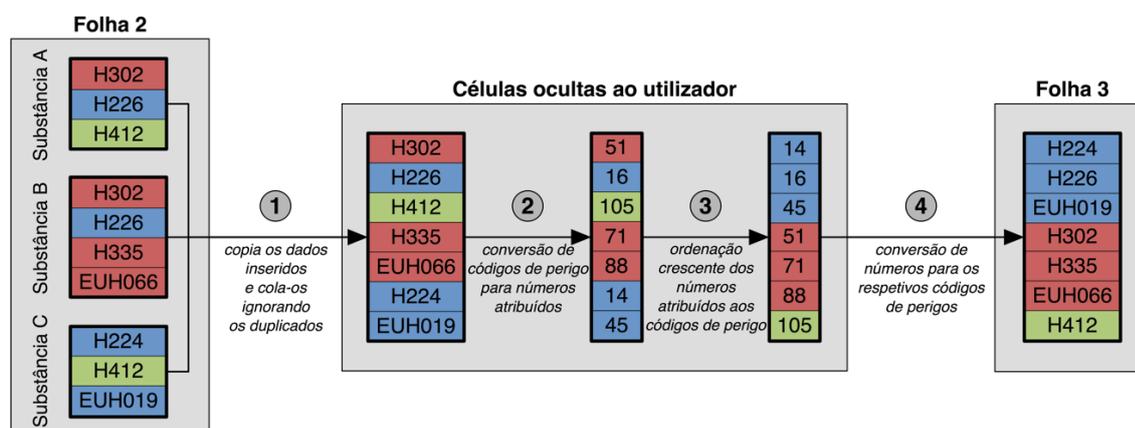


Figura 6.30. Sequência de operações realizadas quando o código VBA desenvolvido é executado para gerar a tabela que resume todos os códigos de perigo associados ao conjunto de substâncias introduzidas na folha 2 do Excel SHE

O código apresenta quatro passos, executados quando o utilizador clica no botão  (ver Figura 6.27 acima). No primeiro passo, o Excel copia todos os códigos de perigo introduzidos na folha 2 para as várias substâncias e cola-os em células da folha 3 ocultas ao utilizador, ignorando os códigos duplicados (Figura 6.30). Em seguida, o segundo passo consiste na conversão da lista de códigos numa lista de números que foram atribuídos a cada advertência na base de dados construída para o efeito e referida acima (Figura 6.30). O terceiro passo consiste na ordenação crescente dos códigos numéricos da lista (Figura 6.30). No último passo, o código realiza o processo inverso ao passo 2; converte a lista de números que foram atribuídos a cada advertência na lista de códigos de perigo, colados na folha 3 visível ao utilizador (Figura 6.30). Um excerto do código VBA apresenta-se no Quadro 6.5 abaixo; este contém ainda diversas linhas de código necessárias para a sua correta execução, tais como, limpar a cache do processo *copiar&colar*, evitando que outros dados existentes em cache causem interferências com o processo global ilustrado na Figura 6.30.

A partir da tabela gerada pelo código descrito obtém-se o TSHE e o EPP globais. É ainda importante notar que o código desenvolvido ajusta automaticamente o número de linhas da tabela gerada de acordo com o número de perigos. Consequentemente, o EPP (gráfico de barras) não apresenta espaços para abcissas com valor nulo, o que aconteceria se a tabela apresentasse um número fixo de linhas e algumas ficassem vazias (caso o número de códigos de perigo a apresentar fosse inferior ao número de linhas predefinido para a tabela).

```

Sub GerarEPP2()

    'limpa cache copy e paste
    Application.CutCopyMode = False

    'desprotege as folhas
    Worksheets("2_Analise_SHE").Unprotect "she"
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Unprotect "she"

    'elimina todos os valores na coluna A oculta
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Columns(1).ClearContents
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Columns(3).ClearContents

    'copiar os codigos H da folha 2 ignorando celulas vazias
    On Error Resume Next
    Worksheets("2_Analise_SHE").Range("C7:C21").SpecialCells(2).Copy
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("A3:A17").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues
    [conteúdo oculto]
    'remover duplicados
    Columns("A:A").Select
    ActiveSheet.Range("$A$3:$A$302").RemoveDuplicates Columns:=Array(1, _
    Header:=xlNo
    Range("A3").Select

    Range("$C$3:$C$302").Sort key1:=Range("$C$3:$C$302"), order1:=xlAscending, Header:=xlNo

    'COPIA os valores correspondentes a cada perigo, COLA na coluna e ORDENA
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("B3:B302").Copy
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("C3:C302").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues
    Range("$C$3:$C$302").Sort key1:=Range("$C$3:$C$302"), order1:=xlAscending, Header:=xlNo
    Range("E3").Select

    'redimensiona a tabela
    Dim Bottom As Long
    x = Columns(1).SpecialCells(2).Count + 2
    Worksheets("3_Resultados_Globais").ListObjects("PerigosTotais").Resize Range("$E$2:$H" & x)

    'apaga tudo o que esta abaixo da tabela
    y = x + 1
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("E" & y, Range("E" & y).End(xlDown)).Clear
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("F" & y, Range("F" & y).End(xlDown)).Clear
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("G" & y, Range("G" & y).End(xlDown)).Clear
    Worksheets("3_Resultados_Globais").Range("H" & y, Range("H" & y).End(xlDown)).Clear

    'protege novamente a folha 2
    Application.ScreenUpdating = False
    On Error Resume Next
    With Worksheets("2_Analise_SHE")
        .EnableOutlining = True
        .EnableAutoFilter = True
        .Protect Password:="she", _
        Contents:=True, DrawingObjects:=False, UserInterfaceOnly:=True, _
        AllowFormattingCells:=True
    End With
    Application.ScreenUpdating = True

    'protege novamente a folha 3
    Application.ScreenUpdating = False
    On Error Resume Next
    With Worksheets("3_Resultados_Globais")
        .EnableOutlining = True
        .EnableAutoFilter = True
        .Protect Password:="she", _
        Contents:=True, DrawingObjects:=False, UserInterfaceOnly:=True, _
        AllowFormattingCells:=True
    End With
    Application.ScreenUpdating = True

End Sub

```

Quadro 6.5. Excerto do código VBA da Macro que permite gerar a tabela que sumariza os códigos de perigo de todas as substâncias inseridas na folha 2 do Excel SHE

Nota: “[conteúdo oculto]”, a vermelho, significa que há linhas do código que não são apresentadas neste excerto.

6.3.3. Discussão

Cumpriu-se o objetivo de desenvolver o Excel SHE, documento para construção automática da Ferramenta SHE. O Excel SHE agiliza a utilização da Ferramenta SHE na medida em que torna dispensável o processo de construção manual do TSHE e EPP, o que poderá facilitar a sua utilização, permitindo obter mais rapidamente uma análise da perigosidade de substâncias e de AL. No contexto dos ensinos básico e secundário, recomenda-se utilizar o Excel SHE após os estudantes estarem suficientemente familiarizados com a Ferramenta SHE, revelarem autonomia na sua construção por via manual, bem como na consulta das SDS, competindo ao professor decidir em cada situação o que será mais conveniente, eventualmente começando pela construção manual na fase de introdução da Ferramenta SHE e ao uso do Excel SHE numa situação de rotina.

O Excel SHE mostrou-se muito útil para a realização das avaliações SHE de substâncias e de protocolos de experiências de síntese, descritas a seguir, realizadas pelo autor do presente trabalho, ver Catálogo.¹⁰

6.4. Aplicação da Ferramenta SHE e do Excel SHE na análise da perigosidade dos solventes propostos nas atividades laboratoriais do Ensino Secundário

Nesta secção apresenta-se a análise da perigosidade dos solventes propostos nas AL do currículo de Física e Química A dos 10.º e 11.º anos e de Química do 12.º ano do Ensino Secundário,^{1,22} publicada na ref.²³.

O objetivo deste trabalho foi incentivar a substituição ou eliminação de solventes que envolvam perigos elevados no ensino da química, fomentando o desenvolvimento de uma nova pedagogia da segurança baseada na QV. Para alcançar este objetivo, este trabalho teve dois objetivos específicos: (i) fazer um levantamento dos perigos envolvidos nos solventes usados atualmente no Ensino Secundário para pressionar a eliminação dos que são perigosos; e (ii) consciencializar os docentes quer para a necessidade de fazer sentir aos estudantes a importância dos perigos das substâncias químicas, quer as dificuldades que a análise desta perigosidade envolve, já que os diferentes processos de avaliação disponíveis conduzem frequentemente a resultados discrepantes.

Para cumprir estes objetivos, começou-se por identificar nos programas do Ensino Secundário as AL que envolviam solventes e consultar os correspondentes manuais para obter informação sobre os modos como eram usados. Esta consulta mostrou que eram propostos solventes alternativos aos indicados nos programas para a implementação das atividades propostas, mas sem explicações para as mudanças. Procedeu-se depois à análise da perigosidade com dois tipos de instrumentos: guias de solventes, em especial o da GSK,²⁴⁻²⁵ por ser o único guia que inclui a avaliação de todos os solventes, e Ferramenta SHE, apresentada no Capítulo 3, secção 3.2. Em seguida analisaram-se comparativamente os resultados obtidos para as diversas ferramentas, com vista a evidenciar as suas discrepâncias e definir as vantagens e desvantagens de cada uma delas e a respetiva utilidade. Finalmente, examinaram-se as implicações do estudo realizado quanto à utilização dos solventes e outros aspetos de segurança no Ensino Secundário.

Na Tabela 6.2 apresenta-se a lista de solventes propostos nas AL do Ensino Secundário, indicando-se a proveniência das propostas (programa e/ou manuais). Embora todos estes solventes sejam incluídos nos guias de solventes (ver Capítulo 2, secção 2.7.1) devido ao seu uso comum em química nessa função, nem sempre são usados nas AL do Ensino Secundário como solventes, mas sim como reagentes, componentes de mistura a destilar, etc.

Tabela 6.2. Solventes utilizados nas AL do Ensino Secundário

Solvente	AL	Origem
Acetona	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Programa 10.º ano ¹ Manual “Química 10 A” ²⁶ Manual “Química 10” ²⁷ Manual “Eu e a Química 10” ²⁸ Manual “Há Química entre nós” ²⁹ Manual Novo 10Q ³⁰ Manual Química entre nós ³¹
Butan-1-ol	AL 2.5. Determinação da entalpia de combustão de diferentes álcoois	Programa 12.º ano ²²
DCM	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Manual “Química 10” ²⁷
Etanol	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos AL 2.5. Determinação da entalpia de combustão de diferentes álcoois	Programa 10.º ano ¹ Manual “Química 10 A” ²⁶ Manual “Química 10” ²⁷ Manual “Eu e a Química 10” ²⁸ Manual “Há Química entre nós” 10.º ano ²⁹ Manual Novo 10Q ³⁰ Manual “Novo Jogo de partículas” ³² Programa 12.º ano ²² Manual “Química entre nós” ³¹
Éter de petróleo	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Programa 10.º ano ¹ Manual “Há Química entre nós” ²⁹
Éter dietílico	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Manual Química entre nós ³¹
Hexano	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Programa 10.º ano ¹ Manual “Química 10 A” ²⁶ Manual “Química 10” ²⁷ Manual “Eu e a Química 10” ²⁸ Manual “Há Química entre nós” ²⁹ Manual “Novo 10Q” ³⁰ Manual “Novo Jogo de partículas” ³² Manual “Química entre nós” ³¹
Metanol	AL 2.1. Destilação fracionada de uma mistura de três componentes APL2. Produção de um biodiesel a partir de óleos alimentares AL 2.5. Determinação da entalpia de combustão de diferentes álcoois	Programa 12.º ano ²²
	AL 1.2. Teste de chama	Manual “Química 10” ²⁷ Manual “Eu e a Química 10” ²⁸ Manual “Há Química entre nós” ²⁹
Pentano	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Manual “Novo Jogo de partículas” ³²
Propan-1-ol	AL 2.5. Determinação da entalpia de combustão de diferentes álcoois	Programa 12.º ano ²²
Propan-2-ol	AL 2.5. Determinação da entalpia de combustão de diferentes álcoois	Programa 12.º ano ²²
Tetracloroeto de carbono	AL 3.6. Síntese de um polímero	Programa 12.º ano ²²
Xileno	AL 2.1. Miscibilidade de líquidos	Manual Novo 10Q ³⁰

6.4.1. Análise da perigosidade dos solventes com os guias de solventes

As Tabelas 6.3 a 6.7 apresentam os resultados da avaliação dos solventes listados na Tabela 6.2 com os guias da GSK,²⁴⁻²⁵ Pfizer,³³ Sanofi,³⁴ ACS CGI-PR,³⁵ e da IMI-CHEM21,³⁶⁻³⁷ respetivamente. Como não se encontram publicados os resultados da avaliação dos solventes do guia da AstraZeneca (só estão disponíveis na rede interna da empresa), este guia não foi utilizado para esta análise.

Tabela 6.3. Avaliações do guia da GSK* 24-25

Solventes	Cor composta	Ponto de ebulição / °C	Resíduos				Ambiente		Saúde humana		Segurança		Análise do ciclo de vida
			Incineração	Reciclagem	Biotratamento	Emissões VOC	Impacto aquático	Impacto no ar	Perigo para a saúde	Potencial de exposição	Inflamabilidade & Explosão	Reatividade & Estabilidade	
Butan-1-ol		118	6	7	5	8	9	3	7	7	8	9	5
Propan-1-ol		97	5	3	3	6	10	4	10	7	8	10	7
Etanol		78	5	5	3	4	9	5	10	8	6	10	
Propan-2-ol		82	5	5	3	5	8	7	10	6	6	8	4
Xileno		138	10	9	6	7	5	2	7	7	5	10	7
Acetona		56	5	6	2	2	10	6	10	6	4	9	7
Metanol		65	4	7	3	3	10	7	4	6	5	10	9
DCM		40	2	10	4	1	8	6	7	4	4	10	7
Pentano		36	10	10	4	1	3	6	10	5	2	10	
Hexano		69	10	8	4	3	3	5	7	4	2	10	7
Éter dietílico		35	7	7	3	1	5	3	10	4	2	6	6
Éter de petróleo		55	8	9	4	2	5	5	1	6	2	10	7
Tetracloro de carbono		77	3	7	5	4	4	1	4	1	4	10	7

*Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto maior for a pontuação; VOC – Volatile Organic Compound; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos.

Tabela 6.4. Avaliações do guia da Pfizer* 33

Solventes		
Preferidos	Utilizáveis	Indesejáveis
Acetona Etanol Propan-2-ol Propan-1-ol Metanol Butan-1-ol	Xileno	Pentano Hexano DCM Éter dietílico

*Os solventes éter de petróleo e tetracloro de carbono não são incluídos neste guia.

Tabela 6.5. Avaliações do guia da Sanofi* 34

Solventes	Ranking global	Limite ICH (ppm)	Saúde ocupacional	Segurança	Ambiente	Outras preocupações
Metanol	Recomendado	3000	OEBV3 Sk	SHB3	EHB1	VOC
Etanol	Recomendado	5000	OEBV2 G1	SHB3	EHB1	Impostos, agente desnaturante
Propan-1-ol	Recomendado	5000	OEBV2	SHB3	EHB1	Custo
Propan-2-ol	Recomendado	5000	OEBV2	SHB3	EHB1	
Butan-1-ol	Recomendado	5000	OEBV3	SHB2	EHB1	
Acetona	Recomendado	5000	OEBV2	SHB4	EHB1	VOC
DCM	Substituição aconselhável	600	OEBV3	SHB1	EHB3	VOC
Xileno	Substituição aconselhável	2170	OEBV3 G1 Sk	SHB3	EHB3	Isómeros
Hexano	Substituição requerida	290	OEBV3 G1 Sk	SHB5	EHB4	Isómeros
Éter dietílico	Banido	5000	OEBV2	SHB5	EHB2	Peróxidos, VOC
Pentano	Banido	5000	OEBV2	SHB5	EHB4	Peróxidos, VOC

*ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; OEB - Internal Occupational Health; SHB – Safety Hazard Bands; EHB - Environmental Hazard Bands; ■ solvente recomendado; ■ substituição aconselhável; ■ substituição requerida; ■ a banir. Os solventes éter de petróleo e tetracloro de carbono não são incluídos neste guia.

Tabela 6.6. Avaliações do guia da ACS GCI-PR* 35

Solventes	Segurança	Saúde	Ambiente (Ar)	Ambiente (Água)	Ambiente (Resíduos)
Butan-1-ol	3	5	5	5	3
Propan-1-ol	4	4	6	2	6
Propan-2-ol	5	5	6	2	6
Etanol	4	3	5	1	6
Acetona	4	4	7	1	5
Metanol	3	5	6	3	6
DCM	2	7	9	6	7
Xileno	4	4	4	7	3
Hexano	6	7	5	8	1
Tetracloro de carbono	3	8	8	5	7
Éter dietílico	9	5	7	4	4

*Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos. Os solventes pentano e éter de petróleo não são incluídos neste guia.

Tabela 6.7. Avaliações do guia da IMI-CHEM21* 36-38

Solventes	Ambiente	Saúde	Segurança
Propan-2-ol	4	3	3
Etanol	4	3	3
Butan-1-ol	3	4	3
Metanol	4	7	5
Acetona	5	3	5
Xileno	4	2	5
Pentano	8	3	7
Éter dietílico	7	3	10
DCM	1	7	7
Tetracloro de carbono	2	7	10
Hexano	8	7	7

*Escala de 1 a 10; melhor solvente quanto menor for a pontuação; solventes: ■ muito perigosos, ■ com alguns perigos, e ■ com poucos perigos. Os solventes propan-1-ol e éter de petróleo não são incluídos neste guia.

A avaliação paralela dos solventes da Tabela 6.2 por estes guias apresentou duas dificuldades na sua utilização.

Uma primeira dificuldade relaciona-se com o facto de vários solventes não serem incluídos em todos os guias, o que limita à partida a utilidade destes. A única exceção a esta incompletude, no presente caso, foi o guia da GSK.

Uma segunda dificuldade refere-se à constatação de que apenas os guias da GSK, Pfizer e Sanofi apresentam uma classificação/ranking global dos solventes avaliados, como por exemplo, classificação em três cores (verde, amarelo e vermelho) que permite uma identificação mais expedita dos solventes globalmente mais problemáticos e indesejáveis. Os guias da ACS GCI-PR e da IMI-CHEM21 não apresentam uma classificação/ranking global, é difícil concluir globalmente sobre a perigosidade dos solventes, já que alguns solventes têm pontuação muito boa em algumas categorias, mas muito má noutras; por exemplo, no guia da IMI-CHEM21, o Pentano apresenta boa pontuação na categoria Saúde (3, sinalizada a verde) e má pontuação nas categorias Ambiente e Segurança (8 e 7, respetivamente, ambas a vermelho). As informações antagónicas nas diferentes categorias podem confundir o utilizador e dificultar a sua tomada de decisão, já que esta envolve alguma subjetividade quanto ao peso relativo das categorias.

Na Tabela 6.8 apresenta-se em paralelo os resultados globais dos guias da GSK, Pfizer e Sanofi, para os solventes avaliados.

Tabela 6.8. Resultados globais da avaliação de solventes utilizados nas AL do Ensino Secundário

Solventes	GSK	Pfizer	Sanofi
Butan-1-ol	Verde	Verde	Verde
Propan-1-ol	Verde	Verde	Verde
Etanol	Verde	Verde	Verde
Propan-2-ol	Verde	Verde	Verde
Xileno	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Acetona	Amarelo	Verde	Verde
Metanol	Amarelo	Verde	Verde
DCM	Vermelho	Vermelho	Amarelo
Pentano	Vermelho	Vermelho	Marrão
Hexano	Vermelho	Vermelho	Vermelho
Éter dietílico	Vermelho	Vermelho	Marrão
Éter de petróleo	Vermelho	-	-
Tetracloroeto de carbono	Vermelho	-	-

Os resultados são concordantes na sua generalidade, embora se verifiquem algumas discrepâncias. O guia da GSK considera a acetona com um nível de perigosidade moderado (cor compósita amarelo), enquanto a Pfizer o insere na categoria dos *Solventes Preferidos* e a Sanofi na categoria dos *Solventes Recomendados*. Também se verificam discrepâncias quanto ao DCM, sendo classificado com perigo elevado pelo guia da GSK (cor compósita vermelho) e pelo guia da Pfizer como *Solvente Indesejável*, enquanto a Sanofi o classifica como solvente de *Substituição aconselhável* em vez de *Substituição requerida*.

6.4.2. Análise da perigosidade dos solventes com a Ferramenta SHE

Os resultados da análise dos solventes da Tabela 6.2 com a Ferramenta SHE são apresentados na Figura 6.31 e encontram-se publicados na ref.²³ e no Catálogo nas ref.³⁹⁻⁵¹. Esta figura evidencia a eficácia da Ferramenta SHE na sumarização dos perigos das substâncias, já que a sua inspeção visual proporciona, para cada substância, uma visão global do perigo máximo para cada categoria (TSHE), as categorias de perigo e respetivas pontuações (EPP), e as advertências de perigo, sendo as de perigo elevado realçadas a cor vermelha (para mais detalhes ver Capítulo 3, secção 3.2). A natureza gráfica da Ferramenta SHE permite visualmente e rapidamente a aquisição da informação, possibilitando uma perceção sumativa do nível de perigosidade da substância.

TSHE	Códigos e advertências de perigo	EPP
Acetona⁵¹		
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis
	H319	Provoca irritação ocular grave
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
Butan-1-ol⁵⁰		
	H226	Líquido e vapor inflamáveis
	H302	Nocivo por ingestão.
	H315	Provoca irritação cutânea
	H318	Provoca lesões oculares graves
	H335	Pode provocar irritação das vias respiratórias
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
DCM⁴⁹		
	H315	Provoca irritação cutânea
	H319	Provoca irritação ocular grave
	H335	Pode provocar irritação das vias respiratórias
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
	H351	Suspeito de provocar cancro
	H373	Pode afetar os órgãos (Fígado, Sangue) após exposição prolongada ou repetida por ingestão
Etanol⁴⁸		
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis
	H319	Provoca irritação ocular grave
Éter de petróleo⁴⁷		
	H224	Líquido e vapor extremamente inflamáveis
	H304	Pode ser mortal por ingestão e penetração nas vias respiratórias
	H315	Provoca irritação cutânea
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
	H340	Pode provocar anomalias genéticas.
	H350	Pode provocar cancro.
	H411	Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros
Éter dietílico⁴⁶		
	H224	Líquido e vapor extremamente inflamáveis
	EUH019	Pode formar peróxidos explosivos
	H302	Nocivo por ingestão
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens
	EUH066	Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida

Figura 6.31. Análise SHE dos solventes: TSHE, advertências de perigo e EPP; ■ - perigos físicos; ■ - perigos para a saúde; ■ - perigos para o ambiente

TSHE	Códigos e advertências de perigo	EPP	
Hexano⁴⁵			
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis	
	H304	Pode ser mortal por ingestão e penetração nas vias respiratórias	
	H315	Provoca irritação cutânea	
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens	
	H361f	Suspeito de afetar a fertilidade	
	H373	Pode afetar os órgãos após exposição prolongada ou repetida	
	H411	Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros	
Metanol⁴⁴			
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis	
	H301	Tóxico por ingestão	
	H311	Tóxico em contacto com a pele	
	H331	Tóxico por inalação	
	H370	Afeta os órgãos	
Pentano⁴³			
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis	
	H304	Pode ser mortal por ingestão e penetração nas vias respiratórias	
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens	
	EUH066	Pode provocar pele seca ou gretada por exposição repetida	
	H411	Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros	
Propan-1-ol⁴²			
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis	
	H318	Provoca lesões oculares graves	
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens	
Propan-2-ol⁴¹			
	H225	Líquido e vapor facilmente inflamáveis	
	H319	Provoca irritação ocular grave	
	H336	Pode provocar sonolência ou vertigens	
Tetracloroeto de carbono⁴⁰			
	H301	Tóxico por ingestão	
	H311	Tóxico em contacto com a pele	
	H331	Tóxico por inalação	
	H317	Pode provocar uma reação alérgica cutânea	
	H351	Suspeito de provocar cancro	
	H372	Afeta os órgãos após exposição prolongada ou repetida	
	H412	Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros	
	H420	Prejudica a saúde pública e o ambiente ao destruir o ozono na atmosfera superior	

Figura 6.31 (continuação)

TSHE	Códigos e advertências de perigo	EPP	
Xileno ³⁹			
	H226	Líquido e vapor inflamáveis	
	H312	Nocivo em contacto com a pele	
	H315	Provoca irritação cutânea	
	H332	Nocivo por inalação	

Figura 6.31 (continuação)

A análise da Figura 6.31 mostra que, no que se refere à saúde humana, nenhum dos solventes propostos é inócuo, mas a acetona, éter dietílico e propan-2-ol, apresentam apenas perigos moderados (pontuação 1 para todas as advertências de perigo). É importante referir que os solventes mais problemáticos apresentam perigos muito severos para a saúde humana, traduzidas por advertências de perigo graves: o tetracloreto de carbono e o DCM são suspeitos de provocar cancro (H351); e o éter de petróleo, hexano, pentano e xileno podem ser mortais por ingestão e penetração nas vias respiratórias (H304). O hexano é também suspeito de afetar a fertilidade (H361f). Quanto ao ambiente, só o xileno (pontuação 1) e o éter de petróleo, hexano e tetracloreto de carbono (pontuação 2) apresentam perigos. Finalmente, no que se refere à perigosidade física, o butan-1-ol e o xileno apresentam perigos moderados (pontuação 1) e o DCM e o tetracloreto de carbono não apresentam perigos; todos os outros apresentam perigos elevados por serem “facilmente ou extremamente inflamáveis” (H225 ou H224, respetivamente).

Em suma, todos os solventes propostos nas AL do Ensino Secundário apresentam pelo menos um perigo elevado (pontuação 2), mesmo quando se consideram só os perigos para a saúde e de perigosidade física, o que sugere que nenhum deles pode ser considerado totalmente seguro quanto a riscos para a integridade física dos estudantes.

6.4.3. Comparação das análises

Nesta secção comparam-se os resultados globais obtidos com a Ferramenta SHE com os do guia GSK por ser o único guia que apresenta a avaliação de todos os solventes em análise. Para isso, atendendo a que na Ferramenta SHE só são considerados os perigos SHE, apresentam-se na Tabela 6.9 as duas análises em paralelo, mas com a do guia restringida a estes e indicando as pontuações resumo e as cores das categorias. Para a Ferramenta SHE, as cores foram atribuídas conforme as pontuações de perigo no EPP: *vermelho*, se ocorre pelo menos um perigo elevado (pontuação 2) para a categoria em análise; *âmbar*, se o perigo máximo é moderado (pontuação 1); e *verde*, se não ocorrem perigos (pontuação 0).

Tabela 6.9. Resultados globais do guia GSK e Ferramenta SHE*

Solventes	Ambiente		Saúde		Segurança ou perigosidade física	
	GSK	SHE	GSK	SHE	GSK	SHE
Butan-1-ol	5,2	0	7,0	2	8,5	1
Propan-1-ol	6,3	0	8,4	1	8,9	2
Etanol	6,7	0	8,9	1	7,7	2
Propan-2-ol	7,5	0	7,7	1	6,9	2
Xileno	3,2	1	7,0	2	7,1	1
Acetona	7,7	0	7,7	1	6,0	2
Metanol	8,4	0	4,9	2	7,1	2
DCM	6,9	0	5,3	2	6,3	0
Pentano	4,2	2	7,1	2	4,5	2
Hexano	3,9	2	5,3	2	4,5	2
Éter dietílico	3,9	0	6,3	1	3,5	2
Éter de petróleo	5,0	2	2,4	2	4,5	2
Tetracloro de carbono	2,0	2	2,0	2	6,3	0

* Pontuações: guia GSK, 1-10; Ferramenta SHE, 0-2; as pontuações são diferentes já que obedecem a critérios diferentes; a pontuação mais alta no guia GSK é indicação de menor perigosidade e na Ferramenta SHE, o inverso

Em visão global, a Tabela 6.9 mostra que, na análise com a Ferramenta SHE, todos os solventes apresentam pelo menos uma categoria com perigos elevados (cor vermelha), o metanol e o tetracloreto de carbono apresentam duas e o pentano, hexano e éter do petróleo todas as três; com o guia GSK, só os solventes xileno, éter dietílico, éter de petróleo e tetracloreto de carbono apresentam categorias com vermelho, uma para os três primeiros e duas para o último. Esta comparação sugere que globalmente a Ferramenta SHE é mais exigente na avaliação da segurança que o guia GSK.

Uma análise mais detalhada da Tabela 6.9 mostra que, para o ambiente, as duas análises apresentam concordância, em termos de perigo baixo (verde), para os solventes propan-2-ol, acetona e metanol; e, quanto a perigo elevado (vermelho), para o tetracloreto de carbono. Os solventes butan-1-ol, propan-1-ol, etanol, DCM e éter dietílico são pior avaliados pelo guia GSK (âmbar) do que pela Ferramenta SHE (verde); bem como o xileno, vermelho pelo guia, mas âmbar pela ferramenta. Em contraste, os solventes pentano, hexano e éter de petróleo são melhor avaliados pelo guia (âmbar) que pela Ferramenta SHE (vermelho). Quanto à saúde, a concordância ocorre apenas para o éter dietílico (âmbar) e para o éter de petróleo e o tetracloreto de carbono (vermelho). Os solventes propan-1-ol, etanol, propan-2-ol e acetona apresentam perigo baixo (verde) pelo guia, mas moderado (âmbar) pela Ferramenta SHE. Esta atribui aos solventes butan-1-ol, xileno, metanol, DCM, pentano e hexano perigo elevado (vermelho), enquanto o guia lhes atribui perigo moderado (âmbar). Para a segurança/perigosidade física há concordância entre as duas análises só para o xileno (âmbar) e éter dietílico (vermelho). O butan-1-ol, considerado de perigosidade baixa pelo

guia, é aferido como de perigosidade moderada pela Ferramenta SHE; seis solventes (propano-2-ol, acetona, metanol, pentano, hexano e éter do petróleo) são considerados de perigosidade intermédia pelo guia subindo para elevada na Ferramenta SHE; o propano-1-ol e o etanol são considerados de perigosidade baixa pelo guia mas elevada pela Ferramenta SHE, sendo os únicos casos em que ocorre um salto de verde para vermelho. Em contraste, para o tetracloreto de carbono e o DCM o guia aponta para perigosidade intermédia e a ferramenta para baixa. Esta comparação detalhada mostra que as diferenças nas avaliações não ocorrem sempre no mesmo sentido, embora na maioria dos casos a Ferramenta SHE aponte para um nível de perigosidade superior.

Os resultados díspares são esperados em face dos critérios usados nas duas análises serem distintos, consequência das diferentes conceções, interesses e objetivos que estiveram na base da sua conceção. Nomeadamente, como os critérios usados na construção da Ferramenta SHE se baseiam unicamente na classificação dos perigos baseada no sistema GHS e a escala de pontuação é restrita de 0 a 2, a discriminação entre os perigos é limitada. Por exemplo, na Ferramenta SHE os perigos H224 (vapor extremamente inflamável) e H225 (vapor facilmente inflamável) têm a mesma pontuação (2), o que implica que o etanol e o éter dietílico apresentem a mesma pontuação (máxima) na categoria de perigos físicos. Em contraste, o guia GSK envolve uma elevada sofisticação na análise a partir de dados de natureza diversa e inclui a avaliação de um número elevado de parâmetros (6 para o ambiente, 3 para a saúde e 10 para a segurança), que permite uma escala de pontuação mais fina, de 1 a 10, embora de sentido inverso. No entanto, em consequência da exigência de um maior conjunto de dados, a sua aplicação restringe-se a um conjunto restrito de solventes, não sendo também extensível a outras substâncias.

Em suma, a Ferramenta SHE mostrou-se mais severa para a caracterização da segurança dos solventes que o guia GSK, possibilitando uma perspetiva mais securitária. Considerando que no Ensino Secundário é usado o sistema GHS, nomeadamente nas SDS e rótulos das embalagens, e também que uma perspetiva mais exigente potencia maior atenção à segurança e formação da comunidade educativa neste campo, a maior severidade da Ferramenta SHE tem vantagens para tornar os laboratórios escolares mais seguros e reduzir o risco de acidentes e exposições nocivas a substâncias químicas.

6.4.4. Discussão

Nesta secção discutem-se as principais implicações deste trabalho quanto à utilização dos solventes e outros aspetos da segurança laboratorial no Ensino Secundário.

Solventes perigosos

O presente estudo evidencia o problema da segurança dos solventes orgânicos “tradicionais”, por exemplo, mesmo o etanol, apesar de o seu uso laboratorial não apresentar perigos para a saúde humana, exige cuidados no seu manuseamento dado os elevados perigos físicos. No Ensino da Química, em especial nos anos iniciais, quando os estudantes experimentam o seu primeiro contato com o laboratório, é aconselhável usar reagentes com poucos perigos, nomeadamente quanto a saúde e perigosidade física, para evitar acidentes e exposições que ponham em causa a sua integridade física (embora os aspetos ambientais tenham também de ser considerados para o tratamento de resíduos, ver a seguir).

O estudo mostra que vários solventes sugeridos em trabalhos de laboratório, incluídos nos programas do Ensino Secundário de Física e Química, envolvem elevada perigosidade e que alguns manuais propõem substituições por outros igualmente perigosos. Por exemplo, os solventes DCM, éter dietílico, pentano, hexano, metanol e xileno não são indicados no programa para o 10.º ano, mas sim sugeridos em manuais escolares, sendo os quatro primeiros considerados muito perigosos no guia GSK e todos eles muito perigosos na análise com a Ferramenta SHE.

Por outro lado, cinco dos solventes propostos apresentam indicações de perigo para o ambiente: pentano, xileno, hexano, éter de petróleo e tetracloreto de carbono. A sua utilização implica uma gestão cuidada dos resíduos no laboratório que se torna mais complexa quando envolve maior variedade de solventes. Além disso, o tratamento de resíduos laboratoriais nas escolas secundárias é frequentemente problemático, também porque é dispendioso enviar resíduos perigosos para centros de tratamento.

Em suma, os resultados deste trabalho sugerem que os responsáveis dos programas devem realizar uma análise cuidadosa da perigosidade dos solventes propostos nas AL para o Ensino Secundário, o que passa por prestarem atenção proativa ao assunto na escolha das experiências a realizar. A mesma sugestão é deixada aos autores de manuais quando propõem solventes para as experiências. Claro que esta postura cautelosa deve também ser extrapolada para as demais substâncias usadas nas experiências. Se for decidido manter uma atividade com reagentes que envolvam perigos elevados, deve ser considerada a substituição destes por outros mais benignos; se não for possível, pode realizar-se a atividade a microescala para reduzir os riscos,⁵²⁻⁵³ mas alertando os estudantes para a perigosidade dos reagentes usados.

Limitações dos programas quanto a segurança laboratorial

Os programas atuais do Ensino Secundário prescrevem que os perigos dos reagentes sejam avaliados a partir da informação fornecida nos rótulos dos reagentes

(nos programas lê-se: “*Deve ser feita a análise dos rótulos de reagentes para que sejam identificados riscos associados à manipulação dos reagentes e medidas de segurança adequadas*”,¹ pág. 30, e “*Interpretar informação de segurança nos rótulos de reagentes e adotar medidas de proteção com base nessa informação e em instruções recebidas*”,¹ pág. 77. Em face da atenção crescente dada à segurança química e do aumento da quantidade de informação que, na esteira do REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) e do GHS, vem sendo disponibilizada nas SDS, será preferível prescrever a consulta destas para obter informação de segurança, já que são o instrumento fundamental para a transmissão aos utentes do conhecimento sobre o perigo das substâncias e misturas. Sem por em causa a leitura dos rótulos, apontam-se aqui limitações da sua prescrição: como a informação a fornecer é cada vez mais longa, o tamanho da letra das informações nos rótulos tende a diminuir, tornando a leitura das advertências de perigo difícil, se não impraticável; os rótulos podem ser antigos, não correspondendo à legislação vigente e omitindo informação recente; além disso, podem estar danificados e conterem partes ilegíveis.

Utilização dos guias de solventes e da Ferramenta SHE no ensino

Quanto à utilização de guias de seleção de solventes no ensino, como a sua construção se baseia em tratamento de dados por processos ocultos para o utilizador para a atribuição de pontuações em diversas categorias de perigos, quando estas parecem suspeitas não há processo de esclarecer como foram obtidas, o que torna menos pedagógico o seu uso no ensino. No entanto, o guia atual da GSK²⁵ é apresentado com informação detalhada sobre o modo como foram estabelecidas as pontuações, o que permite avaliar certas situações duvidosas. Em consequência, pode ser útil no ensino superior por apresentar informação sistematizada de aspetos que podem ser abordados para discussão mais aprofundada, já que o guia faz uma avaliação da veracidade dos solventes mais ampla, considerando outras categorias de análise para além das utilizadas na Ferramenta SHE.

No que respeita à utilização da Ferramenta SHE, considera-se haver vantagens em termos pedagógicos na sua utilização com os estudantes dado que a sua construção pode revelar-se rica por implicar vários conteúdos relativos ao sistema GHS e ao incentivo da consulta das SDS para consulta dos perigos das substâncias.

6.5. Suporte à pedagogia da segurança laboratorial - documentos desenvolvidos

Atendendo à importância crescente da segurança na prática da química, será útil para a formação dos estudantes que sejam treinados na análise dos perigos, segundo

a regulamentação do GHS vigente, dos reagentes envolvidos nas AL antes de as realizarem, com base na consulta das SDS respetivas. Para catalisar a pedagogia da segurança laboratorial no ensino da química foram produzidos e publicados alguns documentos destinados a professores, estudantes e a autores de programas e/ou manuais escolares que visam suportar diversas tarefas no ensino da química no que respeita à análise da perigosidade de substâncias ou de conjuntos de substâncias pertencentes a uma AL. Os documentos desenvolvidos apresentam-se na Tabela 6.10 e descrevem-se brevemente em seguida.

Tabela 6.10. Documentos de suporte à pedagogia de segurança laboratorial

Documento	Tipo de documento	Língua	Link
Introdução ao Sistema Global Harmonizado (GHS)	PowerPoint	PT-PT	54
		PT-BR	55
Perigos GHS	Excel	PT-PT	56
		PT-BR	57
		EN	58
Introdução às Fichas de Dados de Segurança (SDS)	PowerPoint	PT-PT	59
		PT-BR	60
Redução da perigosidade no laboratório de química do Ensino Secundário com a Ferramenta SHE	PowerPoint	PT-PT	61
Ficha de trabalho para o estudante realizar manualmente a análise SHE de uma substância	Word	PT-PT	62
Excel SHE - documento de construção automática da Ferramenta SHE	Excel	PT-PT	19
		EN	20

Para auxiliar a compreensão da regulamentação GHS vigente de comunicação dos perigos de substâncias químicas e misturas, necessária para a construção da Ferramenta SHE, criou-se uma apresentação em PowerPoint para introduzir os fundamentos sobre o GHS, disponível em Português de Portugal⁵⁴ e Português do Brasil⁵⁵, já que há termos da regulamentação que não são comuns nestas duas línguas. Este documento apresenta os aspetos fundamentais da regulamentação (e.g. tipos de perigos, classes e categorias de perigo) e destaca a importância de consultar os pictogramas de perigo e palavra-sinal em conjunto com os códigos e advertências de perigo das substâncias para conhecimento global sobre a perigosidade de uma substância. Apresentam-se ainda as recomendações de prudência e analisam-se as informações que estas fornecem acerca de cada substância. Um documento em Excel com todas as advertências de perigo e respetivas classes e categorias de perigo, pictogramas de perigo, palavras sinal, pictogramas de transporte e uma lista das recomendações de prudência foi também desenvolvido para facilitar a compreensão da regulamentação GHS por parte de não-especialistas (estudantes, professores e/ou autores de programas e manuais escolares) já que o documento da regulamentação GHS poderá revelar-se de interpretação muito complexa. Este documento apresenta-se em três línguas: Português de Portugal⁵⁶, Português do Brasil⁵⁷ e em Inglês⁵⁸. Para

incentivar e facilitar a consulta dos perigos de substâncias nas SDS, desenvolveu-se uma apresentação de PowerPoint que esclarece sobre a estrutura das SDS e quais as informações fornecidas em cada secção destes documentos, bem como os locais da Web onde podem ser obtidos. Este documento está disponível em Português de Portugal⁵⁹ e em Português do Brasil⁶⁰.

Como a Ferramenta SHE implica pontuar as advertências de perigo contidas nas SDS, esta tarefa pode ser antecedida ou auxiliada pelos documentos apresentados sobre o GHS e as SDS. Esta etapa de construção da Ferramenta SHE permite que os estudantes tomem contacto com as especificidades das advertências de perigo e aumentem os seus conhecimentos sobre a perigosidade química. Para este efeito, foi criada uma ficha de trabalho⁶² para os estudantes construírem manualmente a Ferramenta SHE que pode ser utilizada mesmo nos níveis mais elementares. O Excel SHE¹⁹⁻²⁰ (desenvolvido para obter automaticamente os resultados da Ferramenta SHE, descrito na secção 6.3) pode agilizar a utilização da Ferramenta SHE nos laboratórios de ensino, aquando da preparação de uma AL, em situações cuja construção manual da ferramenta é dispensável devido aos estudantes já dominarem todo o processo de construção desta ferramenta.

É importante notar que a segurança no laboratório envolve outras componentes além dos perigos das substâncias, nomeadamente a interação entre os reagentes nas reações químicas a realizar, bem como em reações imprevistas, causadores de acidentes graves em laboratórios. Este aspeto deve ser considerado também no armazenamento. Para consideração de problemas decorrentes da reatividade, podem consultar-se tabelas de incompatibilidades entre reagentes (tabelas deste tipo são acessíveis na ref.⁶³).

6.6. Divulgação da Ferramenta SHE e do Excel SHE

A divulgação da Ferramenta SHE e do Excel SHE fez-se através (i) do Catálogo⁶⁴⁻⁶⁵ (apresentado na secção 6.2), (ii) da publicação de artigos^{23,66} (trabalhos apresentados neste capítulo na secção 6.4 e no Capítulo 4, respetivamente) e (iii) em dois workshops de formação de professores⁶⁷⁻⁶⁸ que se apresentam nesta secção.

Os workshops foram realizados (i) em 2017, no III Encontro de Ensino e Divulgação das Ciências⁶⁷ que decorreu na Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, e (ii) em 2018, no VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química,⁶⁸ em Vila Nova de Gaia, onde foi também apresentado o Excel SHE. Os objetivos destes workshops foram: (i) divulgar a Ferramenta SHE e o Excel SHE a professores de física e química, (ii) proporcionar treino sobre a sua utilização, e (iii) recolher opiniões dos professores sobre a utilização da Ferramenta SHE e do Excel SHE (ver nota de rodapé¹³) através de inquéritos apresentados no final dos workshops.

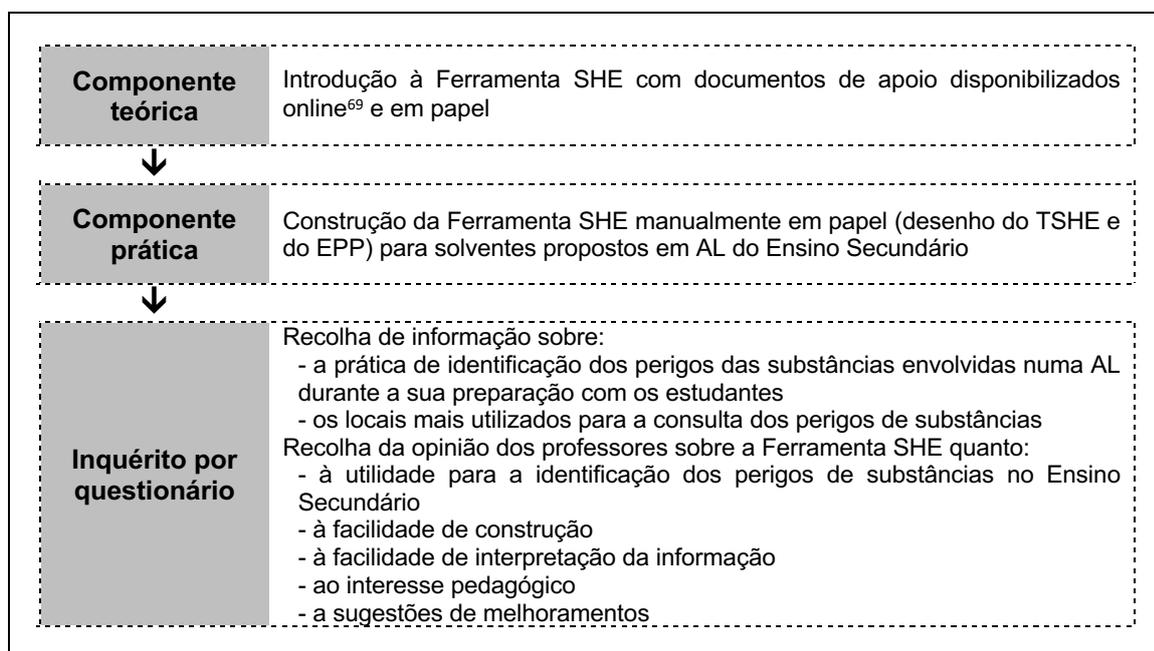
Nesta secção começa por apresentar-se o programa de trabalhos de cada um dos workshops e os resultados da análise de inquéritos de opinião, a que os professores participantes foram convidados a responder no final dos workshops.

6.6.1. Workshop realizado em 2017

No workshop realizado em 2017 no âmbito do III Encontro de Ensino e Divulgação das Ciências,⁶⁷ os professores realizaram a análise da perigosidade de solventes propostos nas AL dos programas de Física e Química A dos 10.º e 11.º anos e de Química do 12.º ano do Ensino Secundário com a Ferramenta SHE. O workshop envolveu quarenta professores de Física e Química dos Ensinos Básico e Secundário e realizou-se numa sala de informática. Devido ao número de computadores disponíveis, os professores trabalharam em pares tendo acesso a um computador com internet.

O Quadro 6.6 apresenta as etapas do programa de trabalhos do workshop.

¹³ Quando se realizou o workshop de 2017, o Excel SHE não estava ainda no formato final.



Quadro 6.6. Etapas do programa de trabalhos seguido no workshop realizado em 2017

O workshop iniciou-se com a disponibilização de documentos de apoio e de guião orientador do trabalho a realizar. Dada a impossibilidade de uma apresentação formal sobre a Ferramenta SHE e sua construção (pela inexistência de projeção na sala de informática), realizou-se uma introdução teórica à Ferramenta SHE e às várias etapas da sua construção, cujos detalhes eram apresentados nos documentos disponibilizados a todos os professores, em papel e em formato digital, e também disponíveis online numa página dedicada ao workshop que podia ser consultada pelos professores na ref.⁶⁹. No segundo momento, de natureza prática, os professores construíram a Ferramenta SHE manualmente, num documento disponibilizado em papel,⁶² este documento pode constituir uma ficha de trabalho para estudantes utilizarem. Os professores consultaram online as SDS dos solventes, a partir dos websites da Sigma-Aldrich e da Merck, registaram as respetivas advertências de perigo, classificaram-nas numa escala de três níveis e desenharam o TSHE e o EPP manualmente. No final do workshop, os professores foram convidados a responder a um questionário, com vista à recolha da sua opinião sobre a Ferramenta SHE e sua utilidade para análise da perigosidade de substâncias, bem como de sugestões de melhoramentos da ferramenta.

O questionário administrado aos professores (ver Apêndice A1, Figura A6.1) era constituído por 5 questões apresentadas na Tabela 6.11.

Tabela 6.11. Questões do inquérito administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2017 e tipos de resposta

Questão	Tipo de resposta
1. É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?	Fechada (Sim/Não)
2. Se respondeu “Sim” á questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.	Aberta
3. Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no Ensino Secundário?	Fechada (Sim/Não)
4. Classifique a Ferramenta SHE apresentada quanto aos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a muito baixo e 5 a muito elevado. A) Facilidade de construção B) Facilidade de interpretação da informação C) Interesse pedagógico	Fechada (escala de 5 níveis)
5. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da Ferramenta SHE.	Aberta

6.6.1.1. Resultados e discussão

Os questionários foram apresentados aos professores no fim do workshop, mas sete dos quarenta professores participantes não se mostraram interessados em responder ao questionário. Nesta secção apresentam-se os resultados da análise das respostas por questão para facilitar a discussão. Os resultados que se apresentam a seguir são relativos ao número de professores que responderam ao questionário (33). Na categoria “Não Responde” (NR) são consideradas respostas em branco.

Questão 1 - *É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?*

Nesta questão pretendia conhecer-se se é pratica corrente os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas nas AL. Os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 6.12.

Tabela 6.12. Número de respostas obtidas às opções da questão 1 (workshop realizado em 2017)

	N.º de respostas	Representação gráfica
Sim	21	<p>Não: 12</p> <p>Sim: 21</p>
Não	12	
Não responde	0	
TOTAL	33	

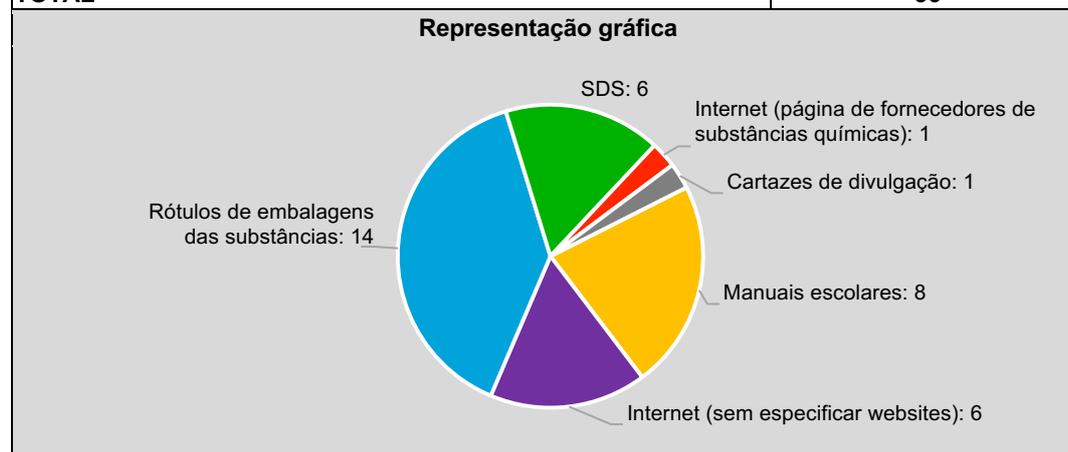
Os resultados obtidos mostram que 21 professores indicaram que os estudantes identificam os perigos das substâncias envolvidas nas AL, mostrando que há um número significativo de professores (12) que não têm esta prática com os estudantes.

Questão 2 - Se respondeu “Sim” à questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.

Nesta questão pretendia identificar-se quais os locais onde os estudantes consultam os perigos das substâncias. Os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 6.13.

Tabela 6.13. Locais usados para consulta dos perigos de substâncias (workshop realizado em 2017)

Categoria de respostas	N.º de respostas
Manuais escolares	8
Internet (sem especificar websites)	6
Rótulos de embalagens das substâncias	14
SDS substâncias	6
Internet (página de fornecedores de substâncias químicas)	1
Cartazes de divulgação	1
Não responde*	0
TOTAL	36



* Todos os professores que responderam *Sim* (21) na questão 1 responderam à questão 2, pelo que o número de respostas na categoria “Não responde” é 0.

Os resultados da Tabela 6.13 mostram que os locais mais usados são os rótulos das embalagens das substâncias (14), seguindo-se os manuais escolares (8), a internet, sem haver qualquer referência adicional sobre o(s) website(s) específico(s) (6), e as SDS (6), mostrando que a consulta das SDS é residual.

Questão 3 - Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no Ensino Secundário?

Nesta questão pretendia conhecer-se a opinião dos professores sobre a utilidade da Ferramenta SHE para identificar os perigos das substâncias envolvidas nas AL. Na Tabela 6.14 apresentam-se os resultados obtidos que mostram que a resposta de todos os professores foi afirmativa.

Tabela 6.14. Número de respostas obtidas às opções da questão 3 (workshop realizado em 2017)

	N.º de respostas	Representação gráfica
Sim	33	
Não	0	
Não responde	0	
TOTAL	33	

Questão 4 – *Classifique a Ferramenta SHE quanto à facilidade de construção, facilidade de interpretação da informação e interesse pedagógico.*

Esta questão teve como objetivo conhecer a opinião dos professores quanto a três aspetos relativos à Ferramenta SHE: (i) facilidade de construção, (ii) facilidade de interpretação da informação, e (iii) interesse pedagógico. Na Tabela 6.15 apresentam-se os resultados obtidos.

Tabela 6.15. Número de respostas obtidas na questão 4 (workshop realizado em 2017)*

Aspetos avaliados	N.º de respostas						
	1	2	3	4	5	NR	TOTAL
A) Facilidade de construção	0	0	6	10	17	0	33
B) Facilidade de interpretação da informação	3	0	4	16	10	0	33
C) Interesse pedagógico	0	0	2	12	19	0	33

Representação gráfica	
Facilidade de construção	
Facilidade de interpretação da informação	
Interesse pedagógico	

■ 1 (Muito baixo)
 ■ 2 (Baixo)
 ■ 3 (Neutro)
 ■ 4 (Elevado)
 ■ 5 (Muito elevado)

* NR – Não responde; Escala de 1 a 5; 1 corresponde a muito baixo e 5 corresponde a muito elevado.

Os resultados obtidos mostram que todos os professores inquiridos classificaram a facilidade de construção da Ferramenta SHE com nível 3 ou superior; 17 consideraram que a facilidade de construção da Ferramenta SHE é muito elevada (nível 5) e 10 consideraram elevada (nível 4). A maioria dos professores (26) considerou ser fácil interpretar a informação fornecida pela Ferramenta SHE: 10 classificaram este aspeto com nível 5 e 16 com nível 4. Contudo, 4 classificaram este aspeto com nível 2 e 3 com nível 1, indicando que 7 professores tiveram dificuldade em interpretar a informação fornecida pela Ferramenta SHE. A maioria dos professores (31) considerou a Ferramenta SHE de interesse pedagógico: 19 classificaram este aspeto com nível 5 e 12 com nível 4.

Questão 5 - *Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da Ferramenta SHE.*

Esta questão teve como objetivo recolher sugestões dos professores para o melhoramento da Ferramenta SHE. Nenhum dos professores respondeu a esta questão.

6.6.1.2. Discussão

Os resultados mostram que os professores participantes neste workshop referiram que a maioria dos estudantes (21) consultam os perigos das substâncias que utilizam, mas parece que essa prática ainda não está generalizada. Os locais referidos por estes professores como mais utilizados são os rótulos das embalagens das substâncias (14) e os manuais escolares (8). No entanto, poucos se referiram às fontes de informação mais atualizadas (só 6 referiram a utilização das SDS).

No que respeita à Ferramenta SHE há evidências de que estes professores a consideram útil, de fácil construção e interpretação e de elevado interesse pedagógico.

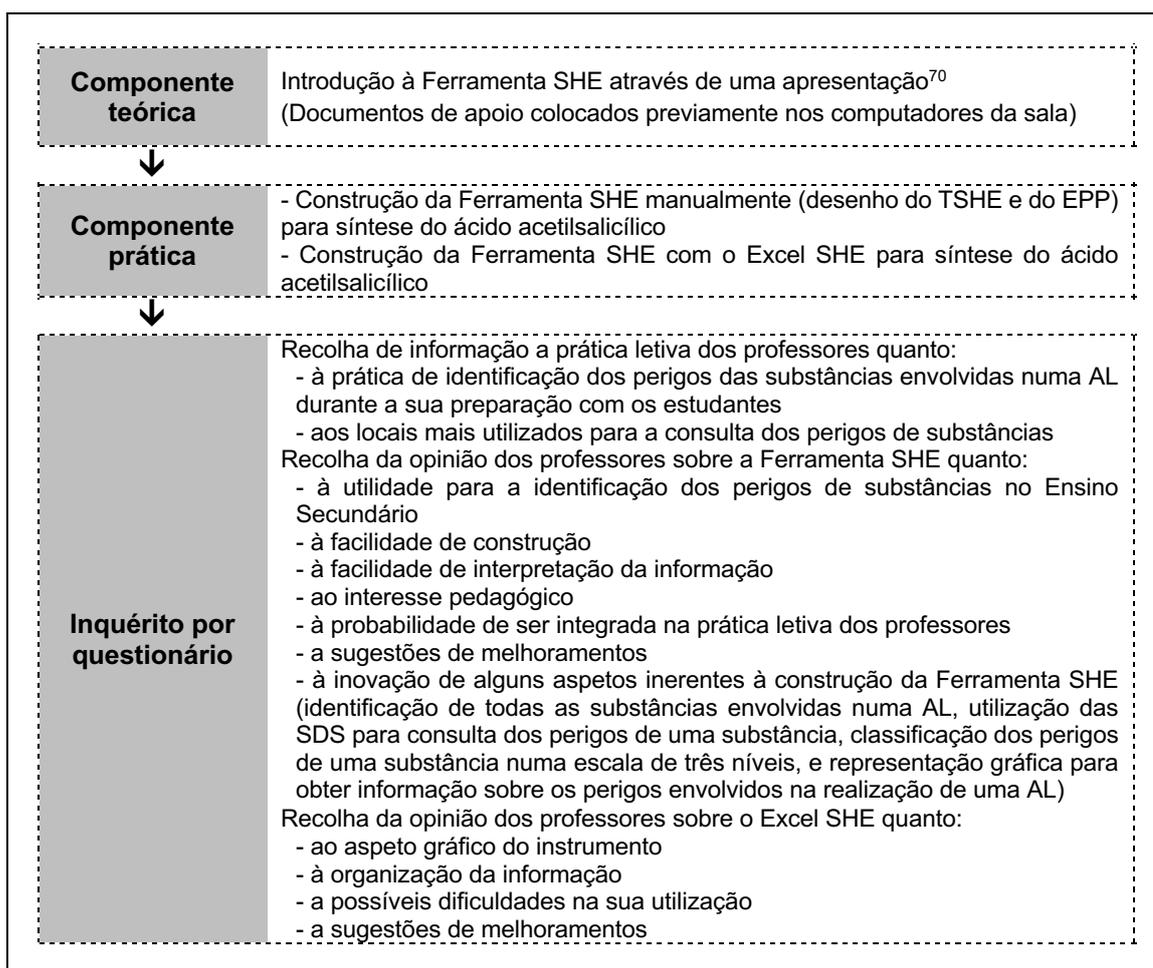
As condições logísticas criaram alguma dificuldade devido (i) ao elevado número de participantes no workshop que implicou deficiências no esclarecimento individual, e (ii) à ausência de uma introdução teórica mais formal e detalhada que estava preparada, para agilizar o trabalho individual dos professores durante a componente prática do workshop, mas que devido a aspetos logísticos não foi possível concretizar. No entanto, os professores tiveram acesso à informação disponível online⁶⁹ que orientava no desenvolvimento do trabalho proposto, para além do acompanhamento personalizado dos dois orientadores do workshop.

6.6.2. Workshop realizado em 2018

Em 2018, no âmbito do VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química,⁶⁸ em Vila Nova de Gaia, realizou-se outro workshop. Neste workshop apresentou-se a Ferramenta SHE, tal como no ano anterior, e introduziu-se na componente prática o Excel SHE, entretanto desenvolvido. Os professores realizaram a análise da perigosidade da síntese do ácido acetilsalicílico (AL 1.1 do 11.º ano de Física e Química A do Ensino Secundário) com a Ferramenta SHE, manualmente em papel, e a seguir com o Excel SHE.

Para esta edição, tendo em consideração a experiência adquirida no workshop de 2017, houve um limite de inscrições de acordo com o número de computadores disponível na sala de informática, onde se realizou o workshop, para ser possível disponibilizar um computador a cada professor participante. Assim, o workshop envolveu 18 participantes, professores de Física e Química dos Ensinos Básico e Secundário (nenhum dos professores participou no workshop de 2017).

O Quadro 6.7 apresenta as etapas do programa de trabalhos do workshop.



Quadro 6.7. Etapas do programa de trabalhos seguido no workshop realizado em 2018

Na introdução teórica, apresentou-se formalmente a Ferramenta SHE e explicou-se detalhadamente a respetiva construção, com apoio de um PowerPoint.⁷⁰ Seguiu-se a sessão prática que envolveu a análise da perigosidade da síntese do ácido acetilsalicílico com a Ferramenta SHE, construída primeiro manualmente (desenho do TSHE e do EPP) em papel, e depois construída automaticamente com o Excel SHE.

No final do workshop, os professores foram convidados a responder a um questionário, com vista à recolha da opinião dos participantes sobre a Ferramenta SHE e Excel SHE e sua utilização para a análise da perigosidade de substâncias e/ou conjuntos de substâncias presentes em AL, bem como de sugestões para melhoramentos destas ferramentas.

O questionário administrado aos professores participantes (ver Apêndice A1, Figura A6.2) era constituído por 11 questões apresentadas na Tabela 6.16.

Tabela 6.16. Questões do inquérito administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2018 e tipos de resposta

Questão	Tipo de resposta
1. É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?	Fechada (Sim/Não)
2. Se respondeu “Sim” à questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.	Aberta
3. Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no Ensino Secundário?	Fechada (Sim/Não)
4. Classifique a Ferramenta SHE apresentada quanto aos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a muito baixo e 5 a muito elevado. A) Facilidade de construção B) Facilidade de interpretação da informação C) Interesse pedagógico	Fechada (escala de 5 níveis)
5. Indique a probabilidade de integrar a Ferramenta SHE na sua prática letiva para analisar os perigos de substâncias ou de uma atividade laboratorial.	Fechada (escala de 5 níveis)
6. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da Ferramenta SHE.	Aberta
7. Classifique o Excel automático para a construção da Ferramenta SHE quanto: A) ao aspeto gráfico do documento B) organização da informação	Fechada (escala de 5 níveis)
8. Sentiu dificuldades na utilização do Excel automático para a construção da Ferramenta SHE?	Fechada (Sim/Não)
8.1. Se respondeu SIM, por favor identifique-as.	Aberta
9. Classifique o caráter inovador dos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a pouco inovador e 5 a muito inovador. A) Identificação de todas as substâncias envolvidas numa atividade laboratorial (reagentes estequiométricos, reagentes auxiliares, coprodutos e produtos) B) Utilização das Fichas de Dados de Segurança (SDS) para consulta dos perigos de uma substância C) Classificação dos perigos das substâncias numa escala numérica de três níveis D) Representação gráfica que permite obter informação sobre os perigos envolvidos na realização de uma atividade laboratorial E) Construção da Ferramenta SHE a partir de um ficheiro Excel automatizado	Fechada (escala de 5 níveis)
10. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento do Excel automático para a construção da Ferramenta SHE.	Aberta

6.6.2.1. Resultados e discussão

Todos os professores responderam ao questionário. Nesta secção apresentam-se os resultados da análise das respostas aos 18 questionários, obtidos no final do workshop. Os resultados são apresentados por questão para facilitar a discussão.

Questão 1 - *É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?*

Nesta questão pretendia conhecer-se se é prática corrente os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas nas AL. Na Tabela 6.17 apresentam-se os resultados obtidos que mostram que 16 professores indicaram que os estudantes identificam habitualmente os perigos das substâncias envolvidas nas AL, mostrando que é uma prática corrente.

Tabela 6.17. Número de respostas obtidas às opções da questão 1 (workshop realizado em 2018)

	N.º de respostas	Representação gráfica
Sim	16	<p>Não: 2 Sim: 16</p>
Não	2	
Não responde	0	
TOTAL	18	

Questão 2 - Se respondeu “Sim” á questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.

Nesta questão pretendia identificar-se quais os locais onde os estudantes consultam os perigos das substâncias. Na Tabela 6.18 apresentam-se os locais onde são consultados os perigos das substâncias envolvidas nas AL.

Tabela 6.18. Locais usados para consulta dos perigos de substâncias (workshop realizado em 2018)

Categoria de respostas	N.º de respostas
Manuais escolares	4
Internet (sem especificar websites)	3
Rótulos de embalagens das substâncias	10
SDS das substâncias	2
Internet (página de fornecedores de substâncias químicas)	2
Não responde*	0
TOTAL	21

Representação gráfica

Rótulos de embalagens das substâncias: 10
 Manuais escolares: 4
 Internet (sem especificar websites): 3
 Internet (página de fornecedores de substâncias químicas): 2
 SDS: 2

* Todos os professores que responderam *Sim* (16) na questão 1 responderam à questão 2, pelo que o número de respostas na categoria “Não responde” é 0.

Os resultados (Tabela 6.18) permitem concluir que os locais mais usados para a consulta dos perigos são os rótulos (10), os manuais escolares (4) e a internet, sem haver referência a qualquer website, (3). São referidas páginas de fornecedores de substâncias químicas (2) mas não é claro que se refiram às SDS. É de referir que apenas 2 dos locais usados são as SDS.

Questão 3 - Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no Ensino Secundário?

Nesta questão pretendia conhecer-se a opinião dos professores sobre a utilidade da Ferramenta SHE para identificar os perigos das substâncias envolvidas nas AL. Na Tabela 6.19 apresentam-se os resultados obtidos que mostram que todos os participantes consideraram útil usar a Ferramenta SHE para analisar os perigos de substâncias.

Tabela 6.19. Número de respostas obtidas às opções da questão 3 (workshop realizado em 2018)

	N.º de respostas	Representação gráfica
Sim	18	<p>Sim: 18 Não: 0</p>
Não	0	
Não responde	0	
TOTAL	18	

Questão 4 - Classifique a Ferramenta SHE quanto à facilidade de construção, facilidade de interpretação da informação e interesse pedagógico.

Esta questão teve como objetivo conhecer a opinião dos professores quanto a três aspetos relativos à Ferramenta SHE: (i) facilidade de construção, (ii) facilidade de interpretação da informação, e (iii) interesse pedagógico. Na Tabela 6.20 apresentam-se os resultados obtidos.

Tabela 6.20. Número de respostas obtidas quanto aos aspetos avaliados na questão 4 (workshop realizado em 2018)*

Aspetos avaliados	N.º de respostas						
	1	2	3	4	5	NR	TOTAL
A) Facilidade de construção	0	0	0	6	12	0	18
B) Facilidade de interpretação da informação	0	0	0	9	9	0	18
C) Interesse pedagógico	0	0	0	6	12	0	18

Representação gráfica	
Facilidade de construção	
Facilidade de interpretação da informação	
Interesse pedagógico	

0 3 6 9 12 15 18
Número de professores

■ 1 (Muito baixo) ■ 2 (Baixo) ■ 3 (Neutro) ■ 4 (Elevado) ■ 5 (Muito elevado)

* NR – Não responde; Escala de 1 a 5; 1 corresponde a muito baixo e 5 corresponde a muito elevado.

Os resultados obtidos mostram que todos os professores consideraram ser muito fácil (nível 5; 12) ou fácil (nível 4; 6) a construção da Ferramenta SHE. Em termos de

facilidade de interpretação da informação, todos os professores consideraram ser muito fácil (nível 5; 9) ou fácil (nível 4; 9) a interpretação da informação fornecida, bem como muito elevado (nível 5; 12) ou elevado (nível 4; 6) o interesse pedagógico da Ferramenta SHE.

Questão 5 - Indique a probabilidade de integrar a Ferramenta SHE na sua prática letiva para analisar os perigos de substâncias ou de uma atividade laboratorial.

Esta questão teve como objetivo avaliar a probabilidade de os professores integrarem a Ferramenta SHE na sua prática letiva. Os resultados apresentam-se na Tabela 6.21.

Tabela 6.21. Número de respostas obtidas quanto ao aspeto avaliado na questão 5 (workshop realizado em 2018)*

Aspeto avaliado	N.º de respostas						TOTAL
	1	2	3	4	5	NR	
Probabilidade de integrar a Ferramenta SHE na prática letiva	0	0	4	4	10	0	18

Representação gráfica

Probabilidade de usar a Ferramenta SHE na prática letiva

Número de professores

■ 1 (Pouco provável) ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ 5 (Muito provável)

* NR – Não responde; Escala de 1 a 5; 1 corresponde a pouco provável e 5 corresponde a muito provável.

Os resultados mostram que a maioria dos professores (14) consideraram muito provável (nível 5; 10) ou provável (nível 4; 4) integrar a Ferramenta SHE na sua prática letiva. É interessante notar que, apesar dos professores considerarem a Ferramenta SHE de fácil construção, providenciando informação de fácil interpretação e que apresenta elevado interesse pedagógico, nem todos os professores consideraram provável ou muito provável a integração desta ferramenta na sua prática letiva.

Questão 6 - Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da Ferramenta SHE.

Esta questão teve como objetivo recolher sugestões dos professores para o melhoramento da Ferramenta SHE, mas apenas 2 professores apresentaram sugestões. Na Tabela 6.22 apresentam-se os resultados obtidos.

Tabela 6.22. Sugestões para melhoramento da Ferramenta SHE indicadas pelos professores participantes no workshop realizado em 2018

Categoria de respostas	N.º de respostas
A área do Triângulo SHE (TSHE) deveria ser salientada	2
TOTAL	2

A sugestão apresentada foi salientar a área do TSHE, mas como o triângulo apenas pretende mostrar o valor máximo da pontuação atribuída a cada tipo de perigo (ver nota de rodapé ¹⁴), a sua área não tem significado.

Questão 7 - Classifique o Excel automático para a construção da Ferramenta SHE quanto aos seguintes aspetos.

Esta questão teve como objetivo recolher a opinião dos professores quanto ao seu aspeto gráfico e à forma como está organizada a informação. Na Tabela 6.23 apresentam-se os resultados obtidos.

Tabela 6.23. Número de respostas obtidas quanto aos aspetos avaliados na questão 7 (workshop realizado em 2018)*

Aspetos avaliados	N.º de respostas						
	1	2	3	4	5	NR	TOTAL
A) Aspeto gráfico do documento	0	1	1	7	9	0	18
B) Organização da informação	0	0	1	7	10	0	18

Representação gráfica

Número de professores

■ 1 (Muito fraco)
 ■ 2 (Fraco)
 ■ 3 (Satisfatório)
 ■ 4 (Bom)
 ■ 5 (Muito bom)

* NR – Não responde; Escala de 1 a 5; 1 corresponde a muito fraco e 5 corresponde a muito bom.

No que respeita ao aspeto gráfico do Excel SHE (Tabela 6.23) a maioria dos professores (16) classificaram com nível 5, muito bom (9), e nível 4, bom (7). Quanto à organização da informação (Tabela 6.23), a maioria dos professores (17) classificou com nível 5 (10) e nível 4 (7).

Questão 8 - Sentiu dificuldades na utilização do Excel automático para a construção da Ferramenta SHE?

Nesta questão pretendia conhecer-se se os professores sentiram dificuldades na utilização do Excel SHE. Caso os professores assinalassem a opção “Sim”, poderiam identificar as dificuldades na questão 8.1 – “Se respondeu SIM, por favor identifique-as”. Na Tabela 6.24 apresentam-se os resultados obtidos que mostram que nenhum professor sentiu dificuldades na utilização do documento. Consequentemente, não

¹⁴ No caso de numa substância existirem várias advertências de perigo, por exemplo, para o ambiente, e só uma dessas advertências for pontuada com perigo elevado (pontuação 2), o vértice E do TSHE terá pontuação máxima (2); se todas as advertências de perigo para o ambiente forem de perigo elevado (pontuação 2), esse vértice do TSHE terá também pontuação máxima. Assim, pode concluir-se que a existência de um vértice pontuado com 2 só significa que pelo menos uma advertência de perigo para o ambiente é pontuada com 2 e, por isso, o TSHE não se relaciona com o número de advertências de perigo; para isso é necessário consultar o EPP que fornece essa informação.

houve nenhuma resposta à questão 8.1 que pretendia identificar as dificuldades sentidas pelos professores que notaram dificuldades na utilização do documento.

Tabela 6.24. Número de respostas obtidas às opções da questão 8 (workshop realizado em 2018)

	N.º de respostas	Representação gráfica
Sim	0	
Não	18	
Não responde	0	
TOTAL	18	

Questão 9 - Classifique o caráter inovador dos aspetos seguintes.

Esta questão teve como objetivo recolher a opinião dos professores quanto ao caráter inovador da Ferramenta SHE e de etapas envolvidas na sua construção. O caráter inovador foi avaliado relativamente a cinco aspetos, indicados na Tabela 6.27. A Tabela 6.25 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 6.25. Número de respostas obtidas quanto à inovação dos aspetos avaliados na questão 9 (workshop realizado em 2018)*

Aspetos avaliados quanto à inovação	N.º de respostas						
	1	2	3	4	5	NR	TOTAL
A) Identificação de todas as substâncias envolvidas numa atividade laboratorial (reagentes estequiométricos, reagentes auxiliares, coprodutos e produtos)	0	0	3	11	3	1	18
B) Utilização das Fichas de Dados de Segurança (SDS) para consulta dos perigos de uma substância	0	0	1	7	10	0	18
C) Classificação dos perigos das substâncias numa escala numérica de três níveis	0	0	0	9	9	0	18
D) Representação gráfica que permite obter informação sobre os perigos envolvidos na realização de uma atividade laboratorial	0	0	0	8	10	0	18
E) Construção da Ferramenta SHE a partir de um ficheiro Excel automatizado	0	0	0	5	13	0	18

Representação gráfica	
A)	
B)	
C)	
D)	
E)	

■ 1 (pouco inovador)
 ■ 2
 ■ 3
 ■ 4
 ■ 5 (muito inovador)
 ■ Não Responde

*NR – Não Responde

Os resultados mostram que a maioria dos professores (14) considerou como muito inovador ou inovador o aspeto A, *Identificação de todas as substâncias envolvidas numa*

atividade laboratorial (reagentes estequiométricos, reagentes auxiliares, coprodutos e produtos), classificando-o com nível 5 (3) e nível 4 (11), respetivamente. Por outro lado, a maioria dos professores (17) considerou como muito inovador ou inovador o aspeto B, *Utilização das Fichas de Dados de Segurança (SDS) para consulta dos perigos de uma substância*, classificando-o com nível 5 (10) e nível 4 (7). Todos os professores consideraram muito inovador ou inovador o aspeto C, *Classificação dos perigos das substâncias numa escala numérica de três níveis*, classificando-o com nível 5 (9) e nível 4 (9). O aspeto D, *Representação gráfica que permite obter informação sobre os perigos envolvidos na realização de uma atividade laboratorial*, também foi considerado por todos os professores como muito inovador e inovador, tendo sido classificado com nível 5 (10) e com o nível 4 (8). O aspeto E, *Construção da Ferramenta SHE a partir de um ficheiro Excel automatizado*, também foi considerado como muito inovador e inovador por todos os professores, tendo sido classificado com nível 5 (13) e nível 4 (5).

Questão 10 - *Se pretender, indique sugestões para o melhoramento do Excel automático para a construção da Ferramenta SHE.*

Esta questão teve como objetivo recolher sugestões dos professores sobre melhoramentos a incluir em futuras versões do Excel SHE. Os resultados apresentam-se na Tabela 6.26.

Tabela 6.26. Sugestões para melhoramento do Excel automático para construção da Ferramenta SHE indicadas pelos professores participantes no workshop de 2018

Categoria de respostas		N.º de respostas
C1	Apresentar nos resultados globais as indicações dos perigos para a saúde e ambiente mais "pertinentes" numa caixa informativa	1
TOTAL		1

Apenas um professor respondeu a esta questão que sugeriu incluir na folha dos resultados globais as informações dos perigos para a saúde e ambiente "mais pertinentes", mas é de referir que os resultados globais do EPP já mostram, através das barras, os perigos mais graves (nível 2), bem como os perigos moderados (nível 1).

6.6.2.2. Discussão

Os resultados mostram que os professores participantes neste workshop referiram que a maioria dos estudantes consulta os perigos das substâncias que utilizam. Os locais referidos pelos professores como mais utilizados são os rótulos das embalagens das substâncias (10) e os manuais escolares (4). No entanto, poucos se referiram às fontes de informação mais atualizadas (só 2 referiram a utilização das SDS).

No que respeita à Ferramenta SHE, os professores consideraram-na útil, de fácil de construção e interpretação e de elevado interesse pedagógico. É de referir que 14

dos professores consideraram provável ou muito provável integrar esta ferramenta na prática letiva. Para além disso, os professores consideraram inovadores ou muito inovadores os aspetos referentes a (i) identificação de todas as substâncias envolvidas numa AL, (ii) utilização das SDS para consultar os perigos das substâncias, (iii) classificação dos perigos numa escala de três níveis, e (iv) representação gráfica para obter informação sobre os perigos de uma AL.

No que respeita ao Excel SHE, nenhum dos professores sentiu dificuldades na sua utilização e a maioria considerou que era bom ou muito bom o seu aspeto gráfico (16) e que era boa ou muito boa a organização da informação (17).

6.6.3. Discussão global

Estes workshops permitiram divulgar a Ferramenta SHE e o Excel SHE (com o segundo workshop), familiarizar os professores com estas ferramentas e recolher opiniões dos professores sobre estas.

Os resultados obtidos em ambos os workshops evidenciam a necessidade de continuar a promover a introdução de aspetos de segurança no Ensino Secundário que promovam a segurança laboratorial, tais como, consultar os perigos de todas as substâncias envolvidas numa experiência laboratorial e usar fontes de informação apropriadas para o efeito (SDS).

No que respeita à Ferramenta SHE, os professores consideraram-na útil para a identificação dos perigos das substâncias, fácil de construir e de interpretar, de interesse pedagógico e de ser elevada a probabilidade de a integrarem na sua prática letiva.

O feedback relativamente ao Excel SHE foi muito positivo e mostrou que este documento tem uma elevada utilidade na agilização da avaliação da perigosidade, nomeadamente de AL que envolvam diversas substâncias.

Para trabalho futuro propõe-se realizar um estudo em turmas do ensino secundário de diferentes escolas, envolvendo professores e estudantes, sobre a integração na prática pedagógica da consulta das SDS e da utilização das ferramentas SHE e Excel SHE na avaliação dos perigos, das substâncias envolvidas nas AL.

No que se refere ao programa do Ensino Secundário sugere-se a incorporação da consulta das SDS, dando relevância às advertências de perigo, como local onde recolher a informação sobre os perigos das substâncias. No programa e nos manuais escolares indica-se apenas a leitura dos rótulos dos frascos existentes nos laboratórios (podem estar ilegíveis e/ou desatualizadas) e nos manuais escolares também os pictogramas, o que é manifestamente insuficiente pois há situações em que o mesmo pictograma de perigo que diz respeito a mais do que um tipo de perigo (por exemplo, o pictograma *Corrosão* refere-se a perigos físicos e também a perigos para a saúde).

6.7. Conclusões

O *Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde* constitui uma referência importante para um ensino da química que contemple o ensino da QV, possibilitando também uma escolha das AL, tendo como critérios a verdura e/ou a segurança das mesmas. Por outro lado, o catálogo funciona como uma base de dados de recursos para o ensino da QV, dispondo já de bastante informação em alguns itens. O elevado número de visitas ao Catálogo sugere que esta página tem tido bastante visibilidade, mostrando que foi oportuna a sua publicação.

Com o trabalho de análise dos programas e manuais,²³ realizado com a Ferramenta SHE, concluiu-se que alguns dos solventes propostos nos programas do Ensino Secundário envolvem riscos elevados, e não são adequados, para integrar o ensino laboratorial da Química a este nível, até porque nem sempre existem as condições necessárias quer para o manuseamento de reagentes perigosos com segurança, quer para a deposição adequada de resíduos perigosos. As opiniões recolhidas parecem indicar que a Ferramenta SHE, apoiada pelo Excel SHE, tem potencial para ser utilizada no ensino para a análise dos perigos SHE de substâncias e de conjuntos de substâncias envolvidas numa AL.

Os programas e manuais escolares têm um papel importante na promoção da segurança nos laboratórios de ensino através de propostas de AL, devendo essas propostas ter em consideração escolhas que envolvam reagentes benignos e AL seguras. O ensino da Química deve ter em vista a eliminação, ou pelo menos a redução, da perigosidade intrínseca no laboratório educacional, principalmente a nível dos Ensinos Básico e Secundário e a consciencialização dos estudantes para a importância da segurança laboratorial.

Em suma, o trabalho reportado neste capítulo incentiva ao aumento da segurança por via da redução da perigosidade das substâncias envolvidas nas mais diversas atividades, sendo este o paradigma ecológico, onde existe uma redução intencional da perigosidade das substâncias, contrariamente ao tradicional paradigma do risco que promove o aumento da segurança por via da redução da exposição às substâncias químicas, por exemplo, reduzindo a quantidade utilizada.

APÊNDICE: Inquéritos por questionário usados nos workshops

A1. Inquérito por questionário usados no workshop de 2017

Contribuição para a eliminação da perigosidade no laboratório de Química do
Ensino Secundário – a Ferramenta SHE

III ENCONTRO EM ENSINO E DIVULGAÇÃO DAS CIÊNCIAS
PORTO, 07 DE JULHO DE 2017

INQUÉRITO DE OPINIÃO

Pretende conhecer-se a sua opinião sobre a Ferramenta SHE apresentada neste workshop. Agradecemos a disponibilidade para preencher este inquérito.

1. É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?
Sim Não

2. Se respondeu “Sim” á questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.

3. Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no ensino secundário?
Sim Não

4. Classifique a Ferramenta SHE apresentada quanto aos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a muito baixo e 5 a muito elevado.

	1	2	3	4	5
4.1. Facilidade de construção					
4.2. Facilidade de interpretação da informação					
4.3. Interesse pedagógico					

5. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da Ferramenta SHE.

Obrigado pela colaboração.

Figura A6.1. Inquérito por questionário administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2017 no âmbito do III Encontro de Ensino e Divulgação das Ciências

A2. Inquérito por questionário usados no workshop de 2018

Redução da perigosidade no laboratório de Química do Ensino Secundário
com a **Ferramenta SHE**

VII ENCONTRO DA DIVISÃO DE ENSINO E DIVULGAÇÃO DA QUÍMICA
VILA NOVA DE GAIA, 16 DE NOVEMBRO DE 2018

INQUÉRITO DE OPINIÃO

Pretende conhecer-se a sua opinião sobre a Ferramenta SHE apresentada neste workshop. Agradecemos a disponibilidade para preencher este inquérito.

1. É habitual os estudantes identificarem os perigos das substâncias envolvidas durante a preparação de atividades laboratoriais?

Sim Não

2. Se respondeu “Sim” á questão anterior, por favor, indique onde são recolhidas essas informações.

3. Considera útil a Ferramenta SHE para a identificação dos perigos das substâncias em atividades laboratoriais no ensino secundário?

Sim Não

4. **Classifique a Ferramenta SHE** apresentada quanto aos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a muito baixo e 5 a muito elevado.

	1	2	3	4	5
4.1. Facilidade de construção					
4.2. Facilidade de interpretação da informação					
4.3. Interesse pedagógico					

5. Indique a probabilidade de integrar a **Ferramenta SHE** na sua prática letiva para analisar os perigos de substâncias ou de uma atividade laboratorial.

pouco provável 1 2 3 4 5 muito provável

6. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento da **Ferramenta SHE**.

Continua →

Figura A6.2. Inquérito por questionário administrado aos professores participantes no workshop realizado em 2018 no âmbito do VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química

7. Classifique o **Excel automático para a construção da Ferramenta SHE** quanto:

7.1. ao aspeto gráfico do documento;

	1	2	3	4	5	
muito fraco	<input type="checkbox"/>	muito bom				

7.2. organização da informação;

	1	2	3	4	5	
muito fraco	<input type="checkbox"/>	muito bom				

8. Sentiu dificuldades na utilização do **Excel automático para a construção da Ferramenta SHE**?

Sim Não

8.1. Se respondeu SIM, por favor identifique-as.

9. **Classifique o carácter inovador** dos aspetos seguintes, numa escala de 1 a 5, em que 1 corresponde a pouco inovador e 5 a muito inovador.

	1	2	3	4	5
9.1. Identificação de todas as substâncias envolvidas numa atividade laboratorial (reagentes estequiométricos, reagentes auxiliares, coprodutos e produtos)					
9.2. Utilização das Fichas de Dados de Segurança (SDS) para consulta dos perigos de uma substância					
9.3. Classificação dos perigos das substâncias numa escala numérica de três níveis					
9.4. Representação gráfica que permite obter informação sobre os perigos envolvidos na realização de uma atividade laboratorial					
9.5. Construção da Ferramenta SHE a partir de um ficheiro Excel automatizado					

10. Se pretender, indique sugestões para o melhoramento do **Excel automático para a construção da Ferramenta SHE**.

- FIM -

Obrigado pela colaboração.

Figura A6.2. (continuação)

6.8. Referências bibliográficas

1. DGE - Programa e Metas Curriculares de Física e Química A. http://www.dge.mec.pt/sites/default/files/Secundario/Documentos/Documentos_Disciplinas_novo/Curso_Ciencias_Tecnologias/Fisica_Quimica_A/programa_fqa_10_11.pdf (acedido em julho de 2019).
2. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., O tratamento da Economia Atómica no programa e manuais do ensino secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2019**, *152*, 67-78.
3. DGE - Aprendizagens Essenciais de Física e Química A - 11.º ano. http://www.dge.mec.pt/sites/default/files/Curriculo/Aprendizagens_Essenciais/11_fq_a.pdf (acedido em julho de 2019).
4. Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. <http://educa.fc.up.pt/catalogo> (acedido em julho de 2019).
5. Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C., Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (11), 1901-1908.
6. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92* (6), 1024-1034.
7. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Avaliação da Verdura de Atividades Laboratoriais de Síntese Química no Ensino Superior em Portugal. *Química, Bol. S. P. Q.* **2015**, *138*, 35-46.
8. educa - Cultura científica e ensino/aprendizagem da Química. <http://educa.fc.up.pt> (acedido em julho de 2019).
9. Pedagogia da Química Verde - Educação para a Sustentabilidade. <http://pedagogiadaquimicaverde.fc.up.pt> (acedido em julho de 2019).
10. Avaliação SHE de substâncias. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/e3> (acedido em julho de 2019).
11. Avaliação SHE de sínteses. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/e1> (acedido em julho de 2019).
12. Avaliação SHE de separações. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/e4> (acedido em julho de 2019).
13. Avaliação SHE de outras experiências que não se referem a sínteses nem a separações. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/e2> (acedido em julho de 2019).
14. Avaliação da verdura de sínteses com a EV. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/sinteses/todas> (acedido em julho de 2019).

15. Avaliação da veracidade de experiências para o Ensino Básico com a EV. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/ensinos/s3> (acedido em julho de 2019).
16. Pereira, M. Verdura Química de Atividades Laboratoriais - Avaliação de Manuais do Ensino Básico. Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto, 2014, disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/77332> (acedido em julho de 2019).
17. Salgado, A. Avaliação de Atividades Laboratoriais do Ensino Básico na Perspetiva da Química Verde. Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto, 2014, disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/77155> (acedido em julho de 2019).
18. Duarte, R. C. C. Síntese Verde no Ensino da Química. Tese de Doutoramento, Universidade do Porto, 2016, disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/83130> (acedido em julho de 2019).
19. Excel SHE - documento de construção automática da Ferramenta SHE (Versão em Português de Portugal). http://educa.fc.up.pt/documentosSHE/ferramenta_SHE_PT.xlsm (acedido em julho de 2019).
20. Excel SHE - document for automatic calculation of the SHE tool for chemicals and laboratory activities (Versão em Inglês). http://educa.fc.up.pt/documentosSHE/ferramenta_SHE_EN.xlsm (acedido em julho de 2019).
21. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Seventh revised edition (2017). https://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html (acedido em julho de 2019).
22. DGE - Metas Curriculares de Química. http://www.dge.mec.pt/sites/default/files/Secundario/Documentos/Documentos_Disciplinas_novo/Curso_Ciencias_Tecnologias/Quimica/metas_curriculares_quimica_12.pdf (acedido em julho de 2019).
23. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., Pedagogia da Segurança Laboratorial - Solventes no Ensino Secundário. *Química, Bol. S. P. Q.* **2017**, *146*, 175-186.
24. Henderson, R. K.; Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.
25. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879-3890.

26. Rodrigues, C.; Santos, C.; Miguelote, L.; Santos, P., *Química 10 A*. Areal Editores: Porto, 2015.
27. Amaro, A.; Ferreira, P., *Química 10 - Física e Química A - 10.º Ano*. Raíz Editores: Lisboa, 2015.
28. Cunha, C.; Silva, C. C.; Vieira, M., *Eu e a Química 10 - Caderno do Professor*. Porto Editora: Porto, 2015.
29. Queirós, M. A.; Simões, M. O.; Simões, T. S., *Há Química entre Nós 10 - Química A*. Porto Editora: Porto, 2015.
30. Ferreira, A. J.; Fiolhais, C.; Paiva, J., *Novo 10 Q - Química A 10.º Ano*. Texto Editores: Lisboa, 2015.
31. Marques, A.; Coelho, F.; Soares, F., *Química entre nós 10.º ano*. Santillana: Barcelona, 2015.
32. Dantas, M. C.; Ramalho, M. D., *Novo Jogo Partículas A - Química A 10.º Ano, Caderno de Atividades Laboratoriais*. Texto Editores: Lisboa, 2015.
33. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.
34. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
35. ACS GCI Pharmaceutical Roundtable Solvent Selection Guide (Versão 2.0). <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/acs-gci-pr-solvent-selection-guide.pdf> (acedido em julho de 2019).
36. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
37. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (10), 4848-4848.
38. CHEM21. <https://www.chem21.eu/project/chem21-solvent-selection-guide/> (acedido em julho de 2019).
39. Avaliação SHE do xileno. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/39> (acedido em julho de 2019).
40. Avaliação SHE do tetracloreto de carbono. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/38> (acedido em julho de 2019).

41. Avaliação SHE do propan-2-ol. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/37> (acedido em julho de 2019).
42. Avaliação SHE do propan-1-ol. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/36> (acedido em julho de 2019).
43. Avaliação SHE do pentano. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/35> (acedido em julho de 2019).
44. Avaliação SHE do metanol. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/30> (acedido em julho de 2019).
45. Avaliação SHE do hexano. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/27> (acedido em julho de 2019).
46. Avaliação SHE do éter dietílico. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/34> (acedido em julho de 2019).
47. Avaliação SHE do éter de petróleo. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/33> (acedido em julho de 2019).
48. Avaliação SHE do etanol. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/32> (acedido em julho de 2019).
49. Avaliação SHE do diclorometano. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/31> (acedido em julho de 2019).
50. Avaliação SHE do butan-1-ol. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/29> (acedido em julho de 2019).
51. Avaliação SHE da acetona. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/28> (acedido em julho de 2019).
52. Szafran, Z.; Singh, M. M.; Pike, R. M., The philosophy of green chemistry as applied to the microscale inorganic chemistry laboratory. *Educación Química* **2000**, 11 (1), 172-173.
53. Singh, M. M.; Szafran, Z.; Pike, R. M., Microscale Chemistry and Green Chemistry: Complementary Pedagogies. *J. Chem. Educ.* **1999**, 76 (12), 1684-1686.
54. Apresentação PowerPoint: Introdução ao sistema GHS (versão em Português de Portugal). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Sistema_GHS.pptx (acedido em julho de 2019).
55. Apresentação PowerPoint: Introdução ao sistema GHS (versão em Português do Brasil). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Introducao_GHS_versao_BR.pptx (acedido em julho de 2019).
56. Ficheiro Excel com todas as advertências de perigos e respetivos códigos de perigo, palavras sinal e pictogramas segundo o sistema GHS (versão em Português de Portugal). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Perigos_GHS_PT.xlsx (acedido em julho de 2019).

57. Ficheiro Excel com todas as advertências de perigos e respetivos códigos de perigo, palavras sinal e pictogramas segundo o sistema GHS (versão em Português do Brasil). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Perigos_GHS_BR.xlsx (acedido em julho de 2019).
58. Ficheiro Excel com todas as advertências de perigos e respetivos códigos de perigo, palavras sinal e pictogramas segundo o sistema GHS (versão em Inglês). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Hazards_GHS.xlsx (acedido em julho de 2019).
59. Apresentação PowerPoint: Introdução às fichas de dados de segurança (SDS) (versão em Português de Portugal). http://educa.fc.up.pt/documentosQV/Fichas_SDS.pptx (acedido em julho de 2019).
60. Apresentação PowerPoint: Introdução às Fichas de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) (versão em Português do Brasil). <http://educa.fc.up.pt/documentosQV/FISPQ.pptx> (acedido em julho de 2019).
61. Apresentação PowerPoint: Redução da perigosidade no laboratório de Química do Ensino Secundário com a Ferramenta SHE. http://educa.fc.up.pt/ficheiros/investigacao/189/IV%20EEDC_2018_Ferramenta_SHE_JRPinto.pptx (acedido em julho de 2019).
62. Ficha de trabalho para o estudante realizar manualmente a análise SHE de uma substância. http://educa.fc.up.pt/documentosSHE/ficha_construcao_SHE_estudantes.pdf (acedido em julho de 2019).
63. Tabelas de incompatibilidades, fornecidas pela Merck, para armazenamento de substâncias químicas. <http://www.merckmillipore.com/PT/en/support/safety/safe-storage/oaSb.qB.i0MAAFCzrkXr74v.nav> (acedido em julho de 2019).
64. Avaliação SHE, Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. <http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/avaliacao/s6> (acedido em julho de 2019).
65. Construção da Ferramenta SHE, Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde. http://educa.fc.up.pt/catalogo/pt/construcao_she (acedido em julho de 2019).
66. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C., O desafio na escolha dos solventes em síntese – o workup como exemplo. *Quim. Nova* **2019**, no prelo.
67. Ribeiro, M. G.; Pinto, J. R. Workshop: Contribuição para a eliminação da perigosidade no laboratório de Química do Ensino Secundário – a Ferramenta SHE, III Encontro em Ensino e Divulgação das Ciências, Porto, Porto, 2017; livro de resumos pp. 114.

68. Ribeiro, M. G. Workshop: Química verde e sustentabilidade, VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química, Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, 2018; livro de resumos pp. 30.

69. Segurança no laboratório de Química.

<https://webbrain.com/brainpage/brain/E983C5D4-309E-1C8A-B157-8B026AC9F665/through/1> (acedido em julho de 2019).

70. Pinto, J. R. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C. Redução da perigosidade no laboratório de Química do Ensino Secundário com a Ferramenta SHE, VII Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química, Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, 2018; apresentação disponível em <http://educa.fc.up.pt/pedagogiadaquimicaverde/index2.html#-1001>.

7. CONCLUSÕES

Os objetivos desta tese, apresentados no Capítulo 1, foram os seguintes:

- (1) desenvolver um modelo, de carácter holístico, para servir de base à otimização da verduca de sínteses quanto ao uso de solventes e aplicá-lo na otimização de sínteses de diferente complexidade;
- (2) desenvolver, aplicar e avaliar instrumentos de análise da perigosidade de substâncias químicas e de AL dirigidas ao ensino da química; e
- (3) desenvolver um *website* para a divulgação do trabalho desenvolvido pelo grupo de investigação, no âmbito do ensino da QV.

Nas secções seguintes, apresentam-se sumariamente os resultados obtidos e analisa-se o grau de cumprimento dos objetivos propostos.

7.1. Resultados obtidos e concretização dos objetivos

Os resultados obtidos são apresentados separadamente para cada objetivo.

(1) Desenvolver um modelo, de carácter holístico, para servir de base à otimização da verduca de sínteses quanto ao uso de solventes e aplicá-lo na otimização de sínteses de diferente complexidade.

Foi desenvolvido um modelo para a avaliação global da verduca solventes em sínteses envolvendo três avaliações paralelas: (i) verduca intrínseca dos solventes, para obter a maior benignidade possível em perigos SHE; (ii) implicações dos solventes na pureza do produto e rendimento de síntese; e (iii) efeitos dos solventes na verduca global do processo de síntese com uma bateria de métricas de verduca escolhidas para fornecer uma avaliação detalhada de cada componente relevante. Este modelo promove uma visão sistémica sobre a síntese e permite fazer um balanço entre os diversos resultados obtidos através de um conjunto de instrumentos e de métricas de diferentes tipos que são necessárias para avaliar as várias dimensões da verduca. O modelo permitiu a otimização de duas sínteses no que se refere aos solventes utilizados, a síntese do $[C_6MIM]Cl$ e a síntese do 1,3,5-TFB, de diferente complexidade, mesmo quando o número de solventes envolvidos, quer na reação, quer no workup, era elevado e revelou-se útil para sistematizar os resultados dos diferentes aspetos que merecem consideração aquando da substituição de solventes numa síntese. A otimização destas sínteses mostrou a complexidade e o desafio inerente ao processo de aumentar a verduca de processos de síntese, por alteração dos solventes. Na síntese do $[C_6MIM]Cl$ que só envolve solventes no workup, concluiu-se que apesar do uso de um solvente menos perigoso ser desejável, a sua substituição por um solvente menos perigoso pode

não se traduzir numa síntese globalmente mais verde. Tal pode envolver perdas colaterais de verdura noutras dimensões, especialmente de matéria e de verdura energética. Assim, a avaliação da eficiência do solvente que suporta estas componentes de verdura é crucial e tem de ser confirmada através do trabalho experimental, pelo cálculo de métricas adequadas. Esta síntese é suficientemente simples (ao não envolver solventes na fase da reação e ao utilizar um único, no workup, reduz-se a complexidade da otimização) para ser usada como experiência de laboratório no ensino da QV e ilustrar os problemas acarretados pelos aumentos de verdura em processos de síntese, por substituição de solventes, destacando a sua complexidade.

Na síntese do 1,3,5-TFB, mais complexa que a primeira, por envolver vários solventes em cada uma das fases da síntese (reação e workup), foi ainda mais evidente a necessidade de uma abordagem holística do trabalho de otimização da verdura, por substituição dos solventes. A interação dos solventes de reação com outras substâncias auxiliares utilizadas (como, por exemplo, catalisadores) tem de ser tida em consideração em sínteses complexas, dado que mesmo sem alterações significativas nos resultados de métricas clássicas (como o rendimento) pode haver prejuízo noutros aspetos (como, por exemplo, na pureza do produto). Os resultados alcançados justificam abordar estes aspetos de otimização nos laboratórios académicos e de investigação, já que se obteve um protocolo otimizado globalmente muito mais verde do que o protocolo original - os valores de MI foram reduzidos em 70%. Apesar desta redução, é de referir que o valor final de MI foi de cerca de 700 (a fase de workup tem a maior contribuição, ca. 86%), um valor muito elevado em termos de verdura. Também se reduziu a perigosidade global da síntese dado que se substituíram e/ou eliminaram solventes problemáticos.

Cumriu-se este objetivo e a utilização do modelo permitiu melhorar a verdura de ambas as sínteses, com procedimentos concebidos para a avaliação do uso de solventes nestas sínteses, tendo-se também aumentando a pureza dos produtos obtidos. Por outro lado, mostrou-se que a estrutura dos procedimentos era adequada para lidar com este tipo de otimizações, permitindo sistematizar a análise dos diferentes aspetos que requerem consideração, aquando da substituição de solventes.

(2) Desenvolver, aplicar e avaliar instrumentos de análise da perigosidade de substâncias químicas e de AL dirigidas ao ensino da química.

Cumriu-se o objetivo de desenvolver instrumentos, com vista à promoção da segurança nos laboratórios de ensino da química, para fomentar e facilitar a análise dos perigos SHE de substâncias químicas e de AL, no contexto do ensino da química laboratorial. A Ferramenta SHE desenvolvida fornece informação rápida e visual sobre a perigosidade de substâncias ou de uma AL e o seu processo de construção manual

apresenta vantagens pedagógicas, pois implica a recolha de informação nas SDS e a consideração de todas as substâncias envolvidas nas atividades, nomeadamente nas sínteses onde, para além da perigosidade do produto, se consideram também as outras substâncias envolvidas. Por outro lado, o documento desenvolvido para a construção automática da Ferramenta SHE, denominado por Excel SHE, pode facilitar a utilização frequente desta ferramenta na prática laboratorial, em contexto escolar.

A Ferramenta SHE e o Excel SHE desenvolvidos foram aplicados na análise da perigosidade dos solventes propostos pelo currículo de Química do Ensino Secundário, tendo-se concluído que, apesar de se ter introduzido pela primeira vez aspetos de verdura nos programas do Ensino Secundário, estes são ainda insuficientes e não estão patentes nas AL propostas, em particular, no que respeita aos solventes que estão envolvidos nessas atividades. Algumas AL sugerem a utilização de solventes muito perigosos que devem ser banidos dos laboratórios de ensino. Esta postura face à segurança laboratorial merece reflexão, por fomentar uma prática da química que acarreta perigos elevados para a saúde humana e para o ambiente e elevados riscos de acidente químico.

Estes instrumentos foram usados por professores, no contexto de dois workshops de formação de professores, onde foi possível obter a opinião dos professores participantes quanto à Ferramenta SHE e ao Excel SHE. Os professores consideraram que estes instrumentos apresentam um bom aspeto gráfico, são de fácil construção, de elevado interesse pedagógico para o ensino e que a interpretação da informação fornecida não coloca dificuldades ao utilizador. A análise da opinião dos professores permitiu concluir que os instrumentos desenvolvidos parecem ser adequados para utilização frequente, no ensino da química, com os estudantes. Atendendo à elevada recetividade que tiveram, será de continuar a promover a formação de professores, no sentido de divulgar recursos que possam ser úteis para um ensino da química que integre mais aspetos da QV.

(3) Desenvolver um *website* para a divulgação do trabalho desenvolvido pelo grupo de investigação, no âmbito do ensino da QV.

Consegui desenvolver-se o website intitulado “Catálogo digital de verdura de atividades laboratoriais para o ensino da Química Verde” e cumprir este objetivo. O Catálogo apresenta um conjunto elevado de conteúdos de vários autores envolvendo (i) avaliações da verdura química de experiências de síntese e de outras experiências com a EV, (ii) avaliações SHE de substâncias e de experiências de síntese, bem como de outras experiências que não envolvam sínteses, com a Ferramenta SHE, e (iii) experiências laboratoriais com informações detalhadas sobre protocolos experimentais

e sobre a realização experimental, incluindo fotografias e vídeos relativos a aspetos experimentais relevantes. O Catálogo apresenta ainda um conjunto de informações relativas às métricas da QV, à construção da EV e da Ferramenta SHE e disponibiliza referências bibliográficas consideradas úteis, para uma melhor compreensão do conteúdo do Catálogo.

Este website pode ser uma referência importante para promover o ensino da QV, divulgando aspetos inovadores que podem auxiliar a introdução da QV no ensino da química e poderá apoiar e incentivar professores e autores de manuais e de programas curriculares de química a introduzirem conceitos de verdura e de segurança e, desta forma, a promoverem o ensino da QV integrado no ensino da química.

7.2. Conclusões finais

Considera-se que o objetivo global desta tese (*otimizar processos de síntese laboratorial no que respeita à utilização de solventes e desenvolver recursos para apoiar a introdução da QV e da segurança laboratorial no ensino da Química*) foi cumprido. Considera-se que este trabalho pode contribuir para promover algumas mudanças na prática da química, no que se refere à utilização de solventes. Uma primeira, é a mudança de paradigma na prática da química académica, promovendo a substituição de atividades, avaliadas apenas pelo tradicional rendimento, por outras, com ligações à indústria química, centradas na síntese química e avaliadas por várias métricas (métricas clássicas e métricas de verdura). Outra mudança que se deseja concretizar é introduzir nos laboratórios de química educacionais e de investigação a avaliação dos solventes usados em experiências, para que os solventes tradicionais problemáticos sejam substituídos por alternativas mais verdes, bem como fazer uma utilização mais verde dos solventes, já que estes constituem entre 80 e 90% da massa de substâncias utilizadas nos processos de síntese.

Por fim, considera-se que este trabalho é um esforço que direciona questões difíceis, elencadas nos processos de otimização de sínteses muito complexos, mas essencial para ser introduzido no sistema de ensino e para promover o desenvolvimento de competências verdes nos estudantes, aspeto que será cada vez mais importante em futuros empregos.