

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA MEDICINAL

SARA OBERLAENDER DOS SANTOS

SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS EM TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO:
FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2022

SARA OBERLAENDER DOS SANTOS

**SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS EM TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO:
FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao curso de Química Medicinal da
Fundação Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel em Química
Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Josias de Oliveira Merib

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Sara Oberlaender dos
Solventes eutéticos profundos em técnicas de
microextração: fundamentos e aplicações / Sara Oberlaender
dos Santos. --2022.
51 f.
Orientador: Josias de Oliveira Merib.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, Bacharelado em Química Medicinal, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. microextração. 2. preparo de amostras. 3. solventes
eutéticos profundos. I. Merib, Josias de Oliveira,
orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA MEDICINAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

SARA OBERLAENDER DOS SANTOS

**SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS EM TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO:
FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao curso de Química Medicinal da
Fundação Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel em Química
Medicinal.

Aprovado em: 09 de fevereiro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Josias de Oliveira Merib, UFCSPA

Profa. Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre, UFCSPA

Profa. Dra. Adriana Neves Dias, Instituto Federal Catarinense (IFC)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família, principalmente meus pais e minha irmã, por todos os conselhos e apoio durante toda minha trajetória na graduação.

Aos meus colegas de curso, que também se tornaram minha família, tenho certeza de que as amizades que fiz me acompanharão para sempre, independente do tempo ou dificuldades em manter o contato. Minha jornada no curso não seria a mesma sem vocês.

Aos professores do curso de Química Medicinal, por compartilharem todo conhecimento e ainda mostrarem preocupação conosco, e em especial ao professor Josias de Oliveira Merib, por me acolher desde que chegou à Universidade e por me orientar, não apenas neste projeto, como em outros projetos de pesquisa durante a graduação.

Aos meus amigos que me acompanham desde a escola, por me incentivarem sempre, e a todos que conheci durante esses seis anos na Universidade, que de alguma forma se tornaram especiais para mim.

RESUMO

O presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo abordar os fundamentos e aplicações dos solventes eutéticos profundos (DESSs, do inglês *deep eutectic solvents*) como solventes extratores alternativos em técnicas de microextração, a partir da análise e discussão de estudos publicados sobre o tema. Para isso, foi realizada a pesquisa e leitura de publicações disponíveis em banco de dados, como Scopus, Web of Science e ScienceDirect, reunindo as principais informações referentes às técnicas de microextração mais utilizadas e de que forma a substituição de solventes convencionais por esses solventes alternativos contribui positivamente para o desenvolvimento de metodologias analíticas mais verdes. Ainda, são abordados os conceitos, principais formas de preparação e propriedades físico-químicas dos DESSs, citando possíveis aplicações e dando foco na sua atuação em preparo de amostras. Por fim, é feita uma análise das áreas em que sua aplicação é mais frequente, avaliando informações pertinentes, como o tipo de amostra e instrumentos analíticos mais utilizados.

Palavras-chave: microextração; preparo de amostras; solventes eutéticos profundos.

ABSTRACT

This undergraduate final project aimed at presenting fundamentals and applications of deep eutectic solvents (DESs) as alternative extraction solvents in microextraction techniques, by analyzing and discussing studies previously published regarding this subject. In particular, articles available in databases, such as Scopus, Web of Science and Science Direct have been analyzed and information have been gathered regarding the most applied microextraction techniques and the possibility of replacing conventional solvents by these alternative solvents that contributes to the development of greener analytical methodologies. Moreover, concepts, strategies of preparation and some physicochemical properties of DESs are discussed, in addition to possible applications focused on sample preparation. Finally, some of the most frequent applications are reviewed including important information, such as the type of sample and the analytical instruments mostly used.

Keywords: microextraction; sample preparation; deep eutectic solvents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre o número de documentos que citam o termo “ <i>deep eutectic solvents</i> ” e o ano de publicação fixado de 2004 a 2021.....	15
Figura 2 - Representação do ponto eutético em um diagrama de fases de dois componentes.....	16
Figura 3 - (a) Compostos comumente utilizados como doadores ou receptores de ligação de hidrogênio para preparação de DES. (b) Estrutura química de DESs tipicamente usados em processos de extração com suas respectivas nomenclaturas.....	17
Figura 4 - HDES puro (esquerda) e após ser misturado com água (direita).....	19
Figura 5 - Relação dos tipos de amostras mais frequentes nas publicações (no período de 2020-2022) utilizando DES como solvente extrator.....	23
Figura 6 - Relação dos tipos de analitos mais frequentes nas publicações (no período de 2020-2022).....	24
Figura 7 - Relação dos instrumentos analíticos mais utilizados nas publicações (no período de 2020-2022).....	24
Figura 8 - Posição de fase de HDES (esquerda) e solventes orgânicos clorados, sendo eles diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3), clorobenzeno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$), 1,2-diclorobenzeno ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$) e tetracloroetano ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$) em solução aquosa.....	27
Figura 9 - Etapas do método de DLLME por ferrofluido assistida por ultrassom: (a) introdução do ferrofluido na amostra; (b) sonicação e dispersão do ferrofluido; e (c) isolamento do ferrofluido usando um magneto.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fórmula geral para a classificação de DESS.....	18
Tabela 2 - Temperaturas de fusão de misturas de amidas com cloreto de colina (2:1), T_f , comparadas às temperaturas de fusão da amida isolada, T_f^*	21
Tabela 3 - Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME.....	29
Tabela 4 - Aplicações recentes de DES como solvente extrator em SDME.....	35
Tabela 5 - Aplicações recentes de DES como solvente extrator em HF-LPME.....	37

LISTA DE SIGLAS

DES	solventes eutéticos profundos, do inglês <i>deep eutectic solvents</i>
DLLME	microextração líquido-líquido dispersiva, do inglês <i>dispersive liquid-liquid microextraction</i>
EME	extração por eletromembrana, do inglês <i>electromembrane extraction</i>
ETAAS	espectrometria de absorção atômica com atomização eletrotérmica, do inglês <i>electrothermal atomic absorption spectrometry</i>
FAAS	espectrometria de absorção atômica com chama, do inglês <i>flame atomic absorption spectrometry</i>
GC-FID	cromatografia gasosa com detector por ionização de chama, do inglês <i>gas chromatography with flame ionization detector</i>
GC-MS	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, do inglês <i>gas chromatography-mass spectrometry</i>
HDES	solventes eutéticos profundos hidrofóbicos, do inglês <i>hydrophobic deep eutectic solvents</i>
HF-LPME	microextração em fase líquida suportada com fibra oca, do inglês <i>hollow fiber-liquid phase microextraction</i>
HPAs	hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
HPLC-DAD	cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos, do inglês <i>high-performance liquid chromatography with diode array detector</i>
HPLC-FLD	cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência, do inglês <i>high-performance liquid chromatography with fluorescence detector</i>
HPLC-UV	cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta-visível, do inglês <i>high-performance liquid chromatography with ultraviolet-visible detector</i>
HS-SDME	microextração em gota única por <i>headspace</i> , do inglês <i>headspace-single drop microextraction</i>
IL	líquidos iônicos, do inglês <i>ionic liquids</i>
LLE	extração em fase líquida, do inglês <i>liquid-liquid extraction</i>
LLME	microextração líquido-líquido, do inglês <i>liquid-liquid microextraction</i>

LPME	microextração em fase líquida, do inglês <i>liquid-phase microextraction</i>
LOD	limite de detecção, do inglês <i>limit of detection</i>
LOQ	limite de quantificação, do inglês <i>limit of quantification</i>
NADES	solventes eutéticos profundos naturais, do inglês <i>natural deep eutectic solvents</i>
PALME	extração em membrana líquida artificial paralela, do inglês <i>parallel artificial liquid-membrane extraction</i>
SDME	microextração em gota única, do inglês <i>single drop microextraction</i>
SLM	membrana líquida suportada, do inglês <i>supported liquid membrane</i>
SPE	extração em fase sólida, do inglês <i>solid-phase extraction</i>
SPME	microextração em fase sólida, do inglês <i>solid-phase microextraction</i>
UV-Vis	espectroscopia no ultravioleta visível, do inglês <i>ultraviolet-visible spectroscopy</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS	14
2.1 Obtenção.....	15
2.2 Classificação	16
2.2.1 Solventes eutéticos profundos naturais.....	18
2.2.2 Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos	19
2.3 Propriedades físico-químicas	20
2.4 Aplicações	21
3 APLICAÇÕES RECENTES DE DESs EM TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO...	22
3.1 Aplicações em microextração líquido-líquido dispersiva.....	25
3.2 Aplicações em microextração em gota única.....	34
3.3 Microextração em fase líquida suportada com fibra oca.....	35
3.4 Outras aplicações em microextração	37
4 DISCUSSÃO	37
5 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho possui como tema o uso de solventes eutéticos profundos (DESSs, do inglês *deep eutectic solvents*) como solventes extratores em técnicas de microextração para preparo de amostras. O preparo de amostras é uma etapa importante, principalmente para análise de matrizes complexas. Através dessa etapa, pode ser realizada a extração dos compostos de interesse e, adicionalmente, a pré-concentração dos analitos pode ser alcançada, tornando-os livres de interferentes. Assim, pode ser obtida uma melhor seletividade e sensibilidade na detecção, aprimorando a compatibilidade com o instrumento analítico (DIL; GHAEDI; ASFARAM, 2019).

Para a extração dos analitos, técnicas clássicas de extração em fase líquida (LLE, do inglês *liquid-liquid extraction*) e sólida (SPE, do inglês *solid-phase extraction*) têm sido utilizadas como referência ao longo dos anos. Apesar da grande eficiência de extração, estes métodos apresentam desvantagens como consumo elevado de solventes orgânicos tóxicos e longos tempos de análise. Para reduzir tais inconvenientes, métodos modernos miniaturizados como a microextração em fase líquida (LPME, do inglês *liquid-phase microextraction*) e sólida (SPME, do inglês *solid-phase microextraction*) foram desenvolvidos (CUNHA; FERNANDES, 2018; RUTKOWSKA et al., 2019).

A LPME permite a extração de analitos utilizando poucos microlitros de solvente orgânico. Ela pode ser classificada em três modos principais: microextração em gota única (SDME, do inglês *single drop microextraction*), microextração em fase líquida suportada com fibra oca (HF-LPME, do inglês *hollow fiber-liquid phase microextraction*) e microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME, do inglês *dispersive liquid-liquid microextraction*). Além dessas principais configurações, existem modos de LPME baseados em membrana, que incluem extração por eletromembrana (EME, do inglês *electromembrane extraction*) e extração em membrana líquida artificial paralela (PALME, do inglês *parallel artificial liquid-membrane extraction*) (BIRK et al., 2021; KOKOSA, 2019).

Dessa forma, as técnicas baseadas em LPME se tornaram uma alternativa mais sustentável ao método clássico de LLE, permitindo diferentes vantagens incluindo a diminuição do consumo de solventes e o alto fator de enriquecimento, além de ser um método mais simples e rápido. Um fator fundamental dessa técnica consiste

na escolha do solvente de extração, devendo-se levar em consideração as propriedades físico-químicas incluindo viscosidade, pontos de fusão e ebulição, densidade e solubilidade em água. Além disso, essas características devem ser devidamente avaliadas mediante a eficiência de extração do analito e a compatibilidade com o instrumento analítico empregado. Apesar de solventes orgânicos tradicionais (tolueno, clorofórmio, tetracloreto de carbono etc.) ainda serem utilizados, novas alternativas de fases de extração líquida estão se tornando cada vez mais atraentes, pois alguns são ambientalmente corretos e com reduzida toxicidade, assim como podem aumentar a seletividade de extração (HANSEN; PEDERSEN-BJERGAARD, 2020; KOKOSA, 2019; MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Entre esses novos solventes de extração estão os DESs, que possuem características físicas similares aos líquidos iônicos (ILs, do inglês *ionic liquids*), outra classe de novos solventes de extração de interesse na pesquisa. Entretanto, suas propriedades químicas se diferem, considerado que os ILs são compostos formados pela combinação de um cátion orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico, enquanto os DESs são formados por uma mistura eutética de ácidos e bases de Lewis ou Brønsted, ou seja, uma mistura de componentes doadores e receptores de ligação de hidrogênio em diferentes proporções. Essa mistura obtida, em geral líquida a temperatura ambiente, apresenta ponto de fusão menor que o de cada componente isolado (PACHECO-FERNÁNDEZ; PINO, 2019; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

Os DESs são considerados solventes alternativos por apresentarem biodegradabilidade e não serem inflamáveis nem tóxicos, propriedades consideradas ambientalmente amigáveis. Ainda, eles vêm sendo cada vez mais reportados em aplicações como solventes extratores, uma vez que técnicas de preparo de amostras são essenciais para que seja possível analisar matrizes complexas e existe uma tendência neste âmbito em buscar metodologias mais verdes.

Além de ser um tópico atual, os DESs apresentam uso atrativo e promissor em técnicas de microextração, com fácil obtenção e possibilidade de variar suas propriedades físico-químicas a partir de mudanças nos componentes e/ou proporção deles. Essa variabilidade permite aplicação em diferentes matrizes para extração de grande variedade de analitos e, considerando o crescente número de publicações com uso deles, ainda existe um amplo ambiente a ser explorado nesta área.

Dessa forma, este projeto tem como objetivo revisar, a partir de análise da literatura, os tipos de amostras e analitos que já possuem relatos de uso dos DESs

como solvente extrator para sua posterior análise, bem como as metodologias para preparo mais utilizadas, a fim de verificar perspectivas e limitações da utilização desses solventes no preparo de amostras.

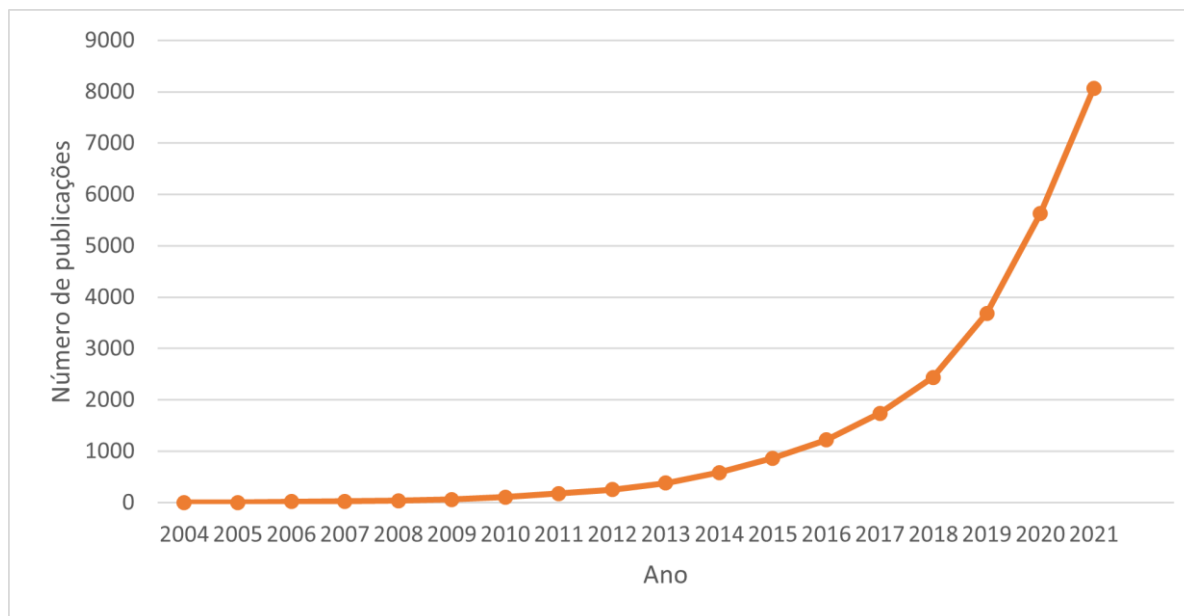
2 SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS

Os DESs, apresentados pela primeira vez em 2001 por Abbott et al., foram desenvolvidos como uma classe análoga aos ILs, sendo uma alternativa mais barata e ambientalmente amigável. Nesse estudo, os compostos obtidos foram relatados como novos líquidos iônicos de ácido de Lewis estáveis à umidade. Esses solventes foram obtidos a partir de cloretos metálicos de zinco e/ou estanho e sais de amônio quaternário. Os solventes foram devidamente caracterizados, e foi observado o potencial de adaptação de suas propriedades físicas, como ponto de fusão e viscosidade, além do ajuste da acidez pela troca ou combinação dos metais (ABBOTT et al., 2001; HAMMOND et al., 2019).

Aproximadamente dois anos depois da primeira publicação, Abbott et al. desenvolveram novos DES a partir da mistura de cloreto de colina com um doador de ligação de hidrogênio, como a ureia. As misturas eutéticas obtidas são líquidas em temperatura ambiente, com ponto de fusão de 12°C observado numa proporção de ureia e cloreto de colina 2:1. Essa temperatura é menor que as temperaturas de fusão de cada constituinte (cloreto de colina = 302°C e ureia = 133°C), o que permite o uso da mistura como solvente em temperatura ambiente. Assim, foram observadas propriedades de solvente consideradas incomuns e atrativas (ABBOTT et al., 2003; CUNHA; FERNANDES, 2018).

Apesar de terem sido introduzidos em 2001, o termo “*deep eutectic solvents*” foi reportado pela primeira vez aproximadamente dois anos depois, nesse estudo desenvolvido por Abbott et al. envolvendo a utilização da mistura de cloreto de colina com ureia (ABBOTT et al., 2001, 2003). Desde então, houve um aumento expressivo no número de publicações que abordam esse tema em diferentes aplicações. Na Figura 1 é possível ver esse número de publicações com relação ao ano, a partir da busca realizada no banco de dados Scopus em 17 de janeiro de 2022.

Figura 1. Relação entre o número de documentos que citam o termo “*deep eutectic solvents*” e o ano de publicação fixado de 2004 a 2021.



Fonte: Scopus, 17 janeiro 2022

2.1 Obtenção

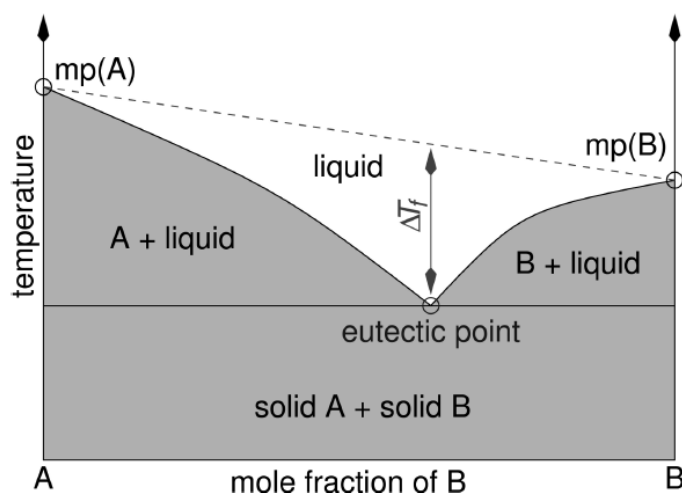
Existem diversas metodologias de preparo de DESs reportadas na literatura que podem apresentar diferentes vantagens e limitações para a aplicação desejada. Entre os mais abordados estão os métodos de aquecimento e agitação e de liofilização (FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020).

De modo geral, para obtenção desses solventes, é feita a complexação de um sal quaternário de amônio, atuando como receptor de ligação de hidrogênio, com um doador de ligação de hidrogênio ou um sal metálico. Os complexos são produzidos pela mistura de dois ou mais compostos que são aquecidos até aproximadamente 80°C ou liofilizados, não havendo necessidade de purificação (CUNHA; FERNANDES, 2018; PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

Além de não gerar resíduos nem subprodutos, a formação de DES é simples, rápida e em geral envolve componentes baratos, biodegradáveis e não tóxicos (CARASEK et al., 2021). A deslocalização de carga ocorrida através de ligações de hidrogênio entre os compostos doador e receptor de ligação de hidrogênio resulta na diminuição do ponto de fusão da mistura, sendo menor que os pontos de fusão dos

componentes separados (PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

Figura 2. Representação do ponto eutético em um diagrama de fases de dois componentes.



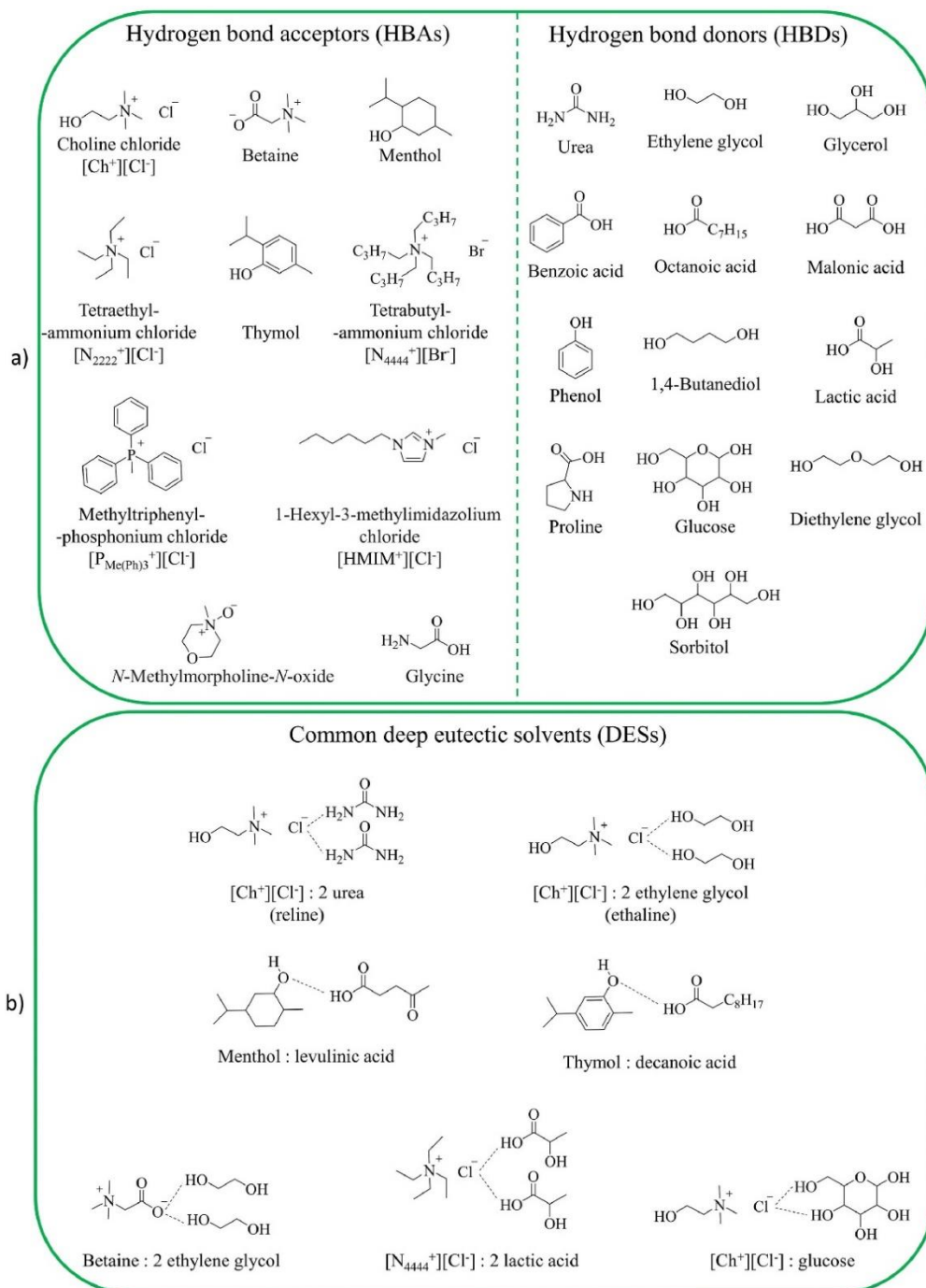
Fonte: SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014

Conforme representado na Figura 2, essa diferença do ponto de fusão no ponto eutético de uma mistura binária dos compostos A e B comparada com a mistura teórica ideal (ΔT_f) está relacionada com a magnitude da interação entre ambos os componentes, de modo que a diferença se torna maior quando há maior interação. No caso dos DESs, as interações dos componentes se baseiam em ligações de hidrogênio. Dessa forma, a proporção ideal dos componentes doador e receptor de ligação de hidrogênio que irá formar o solvente eutético depende da capacidade de interação de cada um (MARCUS, 2019; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

2.2 Classificação

Existem diversos compostos que podem atuar como doadores ou receptores de ligação de hidrogênio para formar as misturas eutéticas. Cloreto de colina, sais quaternários de amônio e fosfônio e haletos metálicos são comumente usados como receptores de ligação de hidrogênio, enquanto álcoois, ácidos carboxílicos, amidas e aminoácidos são usados como doadores de ligação de hidrogênio, como mostra a Figura 3 (FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020).

Figura 3. (a) Compostos comumente utilizados como doadores ou receptores de ligação de hidrogênio para preparação de DES. (b) Estrutura química de DESs tipicamente usados em processos de extração com suas respectivas nomenclaturas.



Fonte: FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020

De modo geral, existem quatro tipos de DESs, classificados de acordo com os componentes utilizados na sua formação. O tipo I se baseia na combinação de um sal quaternário com um cloreto metálico. O tipo II se refere à combinação de um sal quaternário com um cloreto metálico hidratado. O tipo III é a combinação de um sal

quaternário (receptor de ligação de hidrogênio) com um composto doador de ligação de hidrogênio. Por fim, o tipo IV é a combinação de um cloreto metálico com um doador de ligação de hidrogênio. Os tipos I e II permitem a obtenção de DESs hidrofílicos, enquanto os tipos III e IV formam DESs hidrofóbicos (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

Os DESs podem ser descritos pela fórmula Cat^+X^-zY , na qual Cat^+ se refere a qualquer cátion amônio, fosfônio ou sulfônio, X é uma base de Lewis, sendo geralmente um ânion haleto, Y é um ácido de Lewis ou Brønsted e z é o número de moléculas de Y que estão interagindo com o ânion X. A Tabela 1 mostra a fórmula geral para cada tipo de DES (SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014).

Tabela 1. Fórmula geral para a classificação de DESs

Tipo	Fórmula geral	Termos
I	$Cat^+X^-zMCl_x$	M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In
II	$Cat^+X^-zMCl_x.yH_2O$	M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe
III	Cat^+X^-zRZ	Z = OH, COOH, CONH ₂
IV	$MCl_x + RZ = MCl_{x-1}^+.RZ + MCl_{x+1}^-$	M = Zn, Al e Z = OH, CONH ₂

Fonte: PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014

2.2.1 Solventes eutéticos profundos naturais

Considerando que uma grande variedade de produtos naturais, como açúcares e ácidos orgânicos naturais, é utilizada para a preparação de DESs, existe uma subclasse desses compostos chamada solventes eutéticos profundos naturais (NADES, do inglês *natural deep eutectic solvents*). A vantagem da utilização de NADES é que, por ser de origem natural, já é esperado que esses solventes sejam biodegradáveis e não tóxicos e, portanto, mais verdes de acordo com os princípios da Química Verde (CARASEK et al., 2021; MARCUS, 2019; PACHECO-FERNÁNDEZ; PINO, 2019).

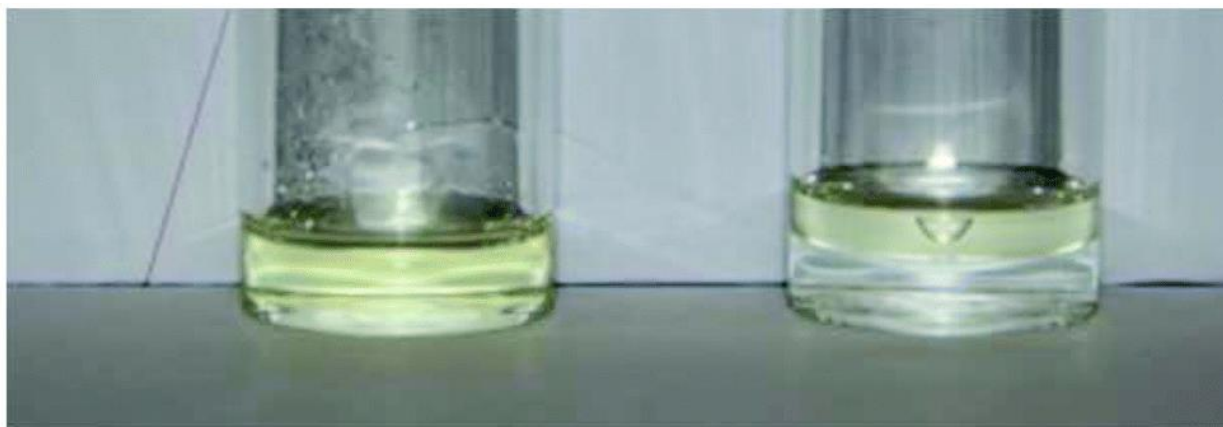
Os componentes de origem natural mais utilizados para formação de NADESs como receptores de ligação de hidrogênio são as aminas, como cloreto de colina, e aminoácidos, como alanina, prolina e glicina. Enquanto os componentes mais utilizados como doadores de ligação de hidrogênio são ácidos orgânicos, como ácido

oxálico e ácido láctico, e carboidratos, como glicose, frutose e maltose (CUNHA; FERNANDES, 2018).

2.2.2 Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos

A maioria dos DESs inicialmente reportados são hidrofílicos, o que impedia seu uso em processos de extração de analitos em amostras aquosas. Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDES, do inglês *hydrophobic deep eutectic solvents*) foram relatados pela primeira vez em 2015 por Van Och et al. Nesse estudo, os HDESs foram formados a partir da mistura de um ácido graxo (ácido decanóico) com diferentes sais quaternários de amônio. Para obtenção de HDESs, devem ser utilizados componentes que apresentem pouca solubilidade em água. Em geral, quanto maior a cadeia carbônica nos componentes isolados, menor a solubilidade do DES em fase aquosa (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020; VAN OSCH et al., 2015). A Figura 4 representa o aspecto físico de um HDES puro, assim como deste mesmo HDES em contato com uma solução aquosa.

Figura 4. HDES puro (esquerda) e após ser misturado com água (direita)



Fonte: VAN OSCH et al., 2015

O método de obtenção mais comumente empregado para HDES é o de aquecimento e agitação dos componentes até que um líquido homogêneo seja formado, conforme proposto por Abbott et al. em 2003. Como receptores de ligação de hidrogênio, os componentes mais utilizados são compostos iônicos, como sais quaternários de amônio e fosfônio, e compostos não iônicos, como monoterpenos. Enquanto como doadores de ligação de hidrogênio estão os fenóis, ácidos

carboxílicos, álcoois e glicóis (ABBOTT et al., 2003; MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

2.3 Propriedades físico-químicas

As propriedades físico-químicas dos DESs podem ser influenciadas por diversos fatores como a pureza e conteúdo de água dos componentes isolados, assim como armazenamento e secagem dos DESs preparados. A aplicação do DES é definida por suas propriedades físicas, que incluem ponto de fusão, densidade, condutividade e viscosidade. Propriedades como densidade e viscosidade são diretamente influenciadas pela proporção molar dos componentes do DES, enquanto a viscosidade pode estar relacionada com as ligações de hidrogênio formadas entre os componentes. Como solventes altamente viscosos podem dificultar seu uso em métodos analíticos, a diminuição da viscosidade pode ser obtida pela presença de baixas concentrações de água na composição dos solventes, sem alterar suas características (CARASEK et al., 2021; FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020).

A principal propriedade relatada dos DESs é de que a temperatura de fusão destes compostos é significativamente menor que a dos componentes individuais. Essa mudança pode ser relacionada à proporção de doador de ligação de hidrogênio, uma vez que o aumento das interações de ligação de hidrogênio com grupos aniônicos diminui as interações com grupos catiônicos, resultando em uma interação mais fraca que, conseqüentemente, leva à diminuição da temperatura de fusão. Assim, os tipos de componentes e proporção entre eles influenciam diretamente a temperatura de fusão (ZAINAL-ABIDIN et al., 2017).

Abbott et al. (2003) relataram uma diminuição no ponto de fusão de misturas de ureia com uma variedade de sais quaternários de amônio, sendo relacionada à simetria do cátion amônio, ou seja, quando o cátion amônio apresentava menor simetria, menor era a temperatura de fusão, numa ordem de $F^- > NO_3^- > Cl^- > BF_4^-$, o que também poderia ter relação com a força da ligação de hidrogênio. Ainda, o estudo relata uma comparação da temperatura de fusão de misturas de amidas com cloreto de colina (2:1) com as amidas isoladas, conforme representado na Tabela 2 (ABBOTT et al., 2003).

Tabela 2. Temperaturas de fusão de misturas de amidas com cloreto de colina (2:1), T_f , comparadas às temperaturas de fusão da amida isolada, T_f^*

Amida	T_f (°C)	T_f^* (°C)
Ureia, (NH ₂) ₂ CO	12	134
1-metilureia, CH ₃ NHCONH ₂	29	93
1,3-dimetilureia, (CH ₃ NH) ₂ CO	70	120
1,1-dimetilureia (CH ₃) ₂ NCONH ₂	149	180
Tioureia, (NH ₂) ₂ CS	69	175
Acetamida, CH ₃ CONH ₂	51	80
Benzamida, C ₆ H ₅ CONH ₂	92	129

Fonte: ABBOTT et al., 2003

Em geral, os DESs apresentam alta viscosidade (> 100 cP) e baixa condutividade (< 2 mS cm⁻¹) em temperatura ambiente. Entretanto, o aumento da temperatura diminui a viscosidade e, conseqüentemente, aumenta a condutividade dos DESs (CUNHA; FERNANDES, 2018). Em relação à densidade, normalmente os DESs apresentam maior densidade que a água e a estrutura do componente doador de ligação de hidrogênio também influencia de modo significativo esse parâmetro (LI; ROW, 2019). Alguns artigos abordam as propriedades físico-químicas dos DESs de forma mais detalhada (SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014; TANG; ROW, 2013; ZHANG et al., 2012).

A maioria dos DESs são hidrofílicos devido à capacidade dos componentes em formar ligações de hidrogênio, de modo que a hidrofobicidade dos HDESs depende da estrutura dos componentes individuais. Além disso, DESs compostos apenas por componentes hidrofóbicos apresentam maior estabilidade em água do que quando compostos por componentes hidrofóbicos e hidrofílicos (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

2.4 Aplicações

Entre as diferentes aplicações dos DESs já relatadas estão a catálise (DURAND et al., 2012), solventes para síntese orgânica (HANDY; LAVENDER, 2013), eletroquímica (RUGGERI et al., 2019), extrações (MAJIDI; HADJMOHAMMADI, 2020) e separações (HU et al., 2020), além de outras diversas áreas da química (FAROOQ;

ABBASI; ANDERSON, 2020). Na química analítica, entre as possíveis aplicações dos DESs está o uso como fases extratoras em técnicas de microextração em amostras complexas (SHISHOV et al., 2017).

Cunha et al. (2018) relataram técnicas de extração utilizando DESs como solvente extrator aplicado em análises de amostras alimentícias, ambientais e biológicas, avaliando as vantagens do uso desses solventes a partir de pesquisas publicadas de 2006 até o final de 2017. Ainda, a revisão apresenta uma comparação do desempenho geral das técnicas de extração com o uso dos solventes considerando os princípios da química analítica verde. Recentemente, Plastiras et al. (2020) reuniram técnicas de microextração com DESs, descrevendo diferentes protocolos e métodos publicados. Makós et al. (2020) também relatam técnicas de microextração, mas com foco no uso de HDESs, incluindo a descrição de suas propriedades físico-químicas mais importantes (CUNHA; FERNANDES, 2018; MAKÓS; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020; PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020).

Alguns exemplos de aplicações de DESs como solvente extrator em técnicas de microextração mais recentes incluem a determinação de sulfonamidas (SHAKIROVA; SHISHOV; BULATOV, 2021) e doxíciclina (DIL et al., 2020) em amostras biológicas, e cafeína (SHISHOV et al., 2019) e cromo (SHISHOV et al., 2020) em amostras alimentícias.

3 APLICAÇÕES RECENTES DE DESs EM TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO

Com base em pesquisa e leitura de publicações disponíveis em banco de dados, como Scopus, Web of Science e ScienceDirect, foram utilizadas as palavras-chave “*deep eutectic solvents*” e “*microextraction*” a fim de encontrar os artigos de pesquisa mais recentes que relataram o uso de DES como solvente extrator em técnicas de microextração. A partir desta busca, foram selecionados 216 artigos, com anos de publicação de 2020 a 2022.

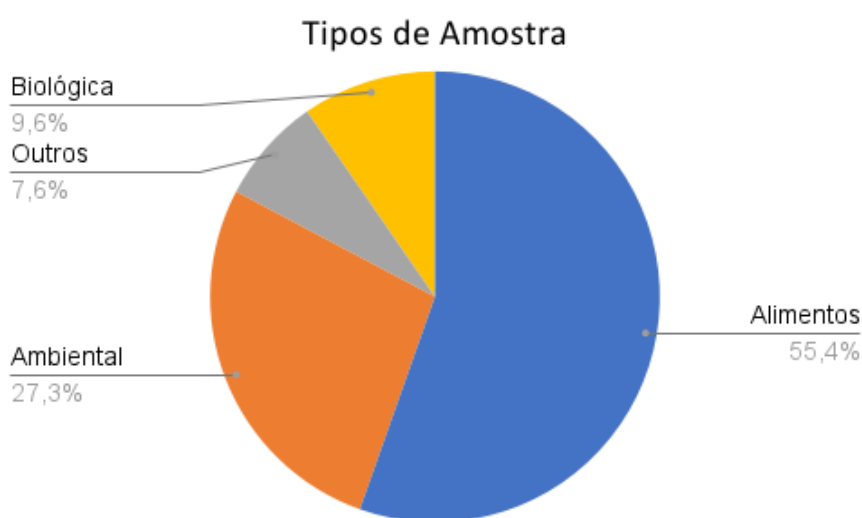
Como solventes extratores, DESs são comumente utilizados em técnicas de microextração em fase líquida, principalmente em microextração líquido-líquido (LLME, do inglês *liquid-liquid microextraction*), como a DLLME (CARASEK et al., 2021). Ainda, existem combinações de técnicas de microextração em fase líquida combinadas com técnicas de extração em fase sólida, como relatado por Mogaddam et al. (2020) a aplicação de extração sortiva em barra de agitação seguida da DLLME

baseada em DES para extração de pesticidas em alimentos (MOGADDAM et al., 2020a).

Outra combinação frequentemente relatada em estudos recentes é a LLME seguida da solidificação de gotículas orgânicas flutuantes, como foi apresentado por Ortega-Zamora et al. (2021) na extração de ésteres do ácido ftálico em amostras de bebidas. Essa modificação é baseada na diminuição da temperatura, que permite a solidificação da gota de solvente, de modo que a gota inteira pode ser recuperada após o procedimento de extração (ORTEGA-ZAMORA et al., 2020).

Em relação aos tipos de amostra, conforme representado na Figura 5, os DESs estão mais presentes em aplicações de análises de alimentos e ambientais. Ainda, cerca de 10,6% (n = 23) dessas publicações descrevem a análise de matrizes de alimentos e ambientais no mesmo estudo. O grupo indicado por “outros” inclui em maioria produtos farmacêuticos, como medicamentos e cosméticos.

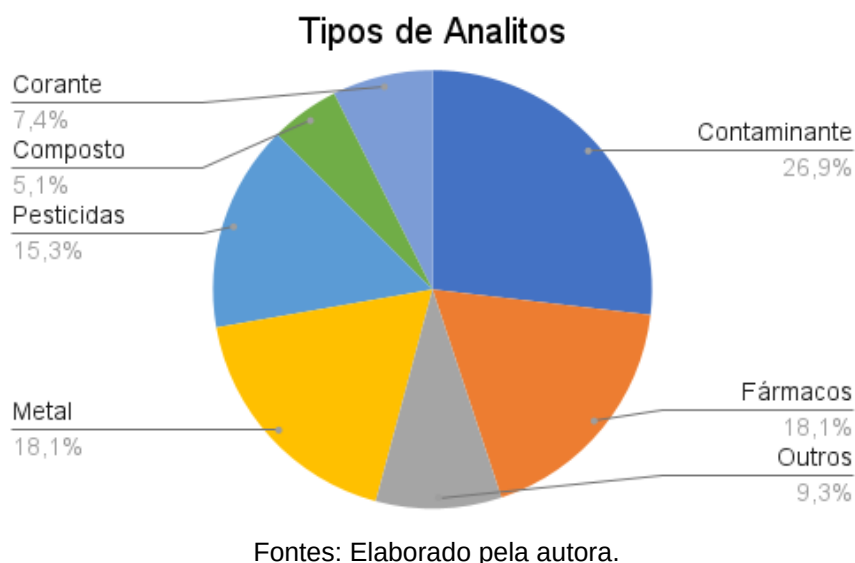
Figura 5. Relação dos tipos de amostras mais frequentes nas publicações (no período de 2020-2022) utilizando DES como solvente extrator



Fontes: Elaborado pela autora.

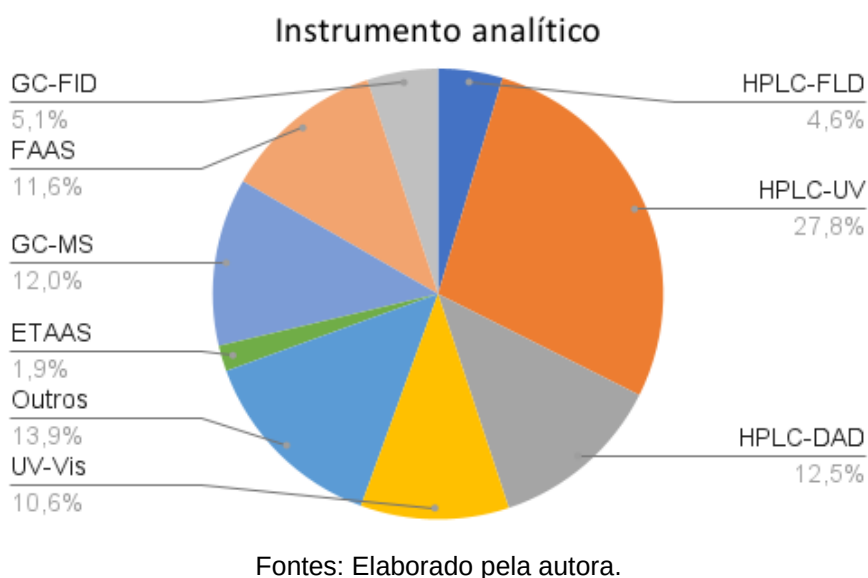
Os tipos de analitos mais reportados nessas publicações, representados na Figura 6, em geral são contaminantes, fármacos, metais e pesticidas, o que corrobora com os tipos de amostras mais analisadas, uma vez que são possíveis contaminantes dessas matrizes ou necessitam de um controle para garantir a qualidade delas. Os analitos considerados contaminantes incluem disruptores endócrinos, como ésteres de ácido ftálico e hormônios, e poluentes tóxicos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

Figura 6. Relação dos tipos de analitos mais frequentes nas publicações (no período de 2020-2022)



O instrumento analítico mais utilizado para análise de compostos extraídos com DES é a cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta-visível (HPLC-UV, do inglês *high-performance liquid chromatography with ultraviolet-visible detector*), seguida da cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD, do inglês *high-performance liquid chromatography with diode array detector*), e da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS, do inglês *gas chromatography-mass spectrometry*), conforme Figura 7.

Figura 7. Relação dos instrumentos analíticos mais utilizados nas publicações (no período de 2020-2022)



3.1 Aplicações em microextração líquido-líquido dispersiva

A DLLME foi introduzida por Rezaee et al. em 2006. Essa técnica se baseia no uso de uma mistura composta por solventes extrator e dispersor que, ao ser injetada em uma amostra aquosa e sofrer agitação, forma uma solução turva com microgotas com elevada área superficial do solvente extrator, que possuem a capacidade de extrair os analitos, sendo que após o processo de extração geralmente é necessária uma etapa de centrifugação para a obtenção do solvente extrator enriquecido com os analitos (PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020; REZAEI et al., 2006). Após isso, o extrato pode ser conduzido a um instrumento analítico, tipicamente equipamentos de cromatografia líquida ou gasosa, para a determinação.

O uso de DESs como solvente extrator em DLLME foi reportado pela primeira vez por Farajzadeh et al. em 2016. Nesse estudo, foi feita a extração e pré-concentração de pesticidas em sucos e vegetais utilizando a mistura eutética de cloreto de colina e 4-clorofenol na proporção 1:2 (v/v), que formou um DES miscível em água (FARAJZADEH; AFSHAR MOGADDAM; AGHANASSAB, 2016). Desde essa publicação, a combinação DES-DLLME se desenvolveu rapidamente, sendo aplicada em diversas amostras e com diferentes variações do método de extração, como assistida por ultrassom, assistida por vórtex, assistida por ar, e assistida por microondas (LI; ROW, 2019; PLASTIRAS; ANDREASIDOU; SAMANIDOU, 2020).

Em relação às amostras analisadas em estudos recentes, os DESs são utilizados em amostras ambientais principalmente para extração de contaminantes, metais, pesticidas e fármacos. Entre as matrizes mais estudadas estão amostras de água de torneira, rios, mares, lagos e resíduos/esgoto, que permitiram analisar compostos fenólicos, ésteres de ácido ftálico, resíduos de antibióticos, filtros ultravioletas (UV), disruptores endócrinos, diferentes classes de pesticidas, fármacos β -bloqueadores e compostos inorgânicos (AL SAYEDA et al., 2021; GHASEMI; JAMALI; ES'HAGHI, 2021; HE; TANG; ROW, 2021; HU et al., 2021; SANTANA-MAYOR et al., 2021a; SERESHTI et al., 2021; SERESHTI; KARAMI; NOURI, 2021; SHISHOV; TERNO; BULATOV, 2021; WANG et al., 2021a; WU et al., 2021b; YILDIRIM; SELLITEPE, 2021).

Em amostras de alimentos, algumas das matrizes utilizadas são frutas, como maçã e laranja, bebidas, como chás e sucos, cereais, vegetais, doces, carnes,

laticínios e óleos comestíveis, como azeite de oliva e óleo de girassol. Os compostos analisados nessas matrizes incluem fármacos, como anti-inflamatórios e antibióticos, diferentes classes de pesticidas, corantes alimentícios, contaminantes, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), ésteres do ácido ftálico e aflatoxina M1, vitaminas, ácidos graxos, quercetina, quinolonas e compostos inorgânicos (AHMADI-JOUIBARI et al., 2021; ALTUNAY, 2021a; ALTUNAY et al., 2021; ASSADI et al., 2021; CALDEIRÃO et al., 2021; DAL BOSCO et al., 2021; GE et al., 2021; GHOLAMI et al., 2021; JI et al., 2021; LIN et al., 2021; MASROURI et al., 2021; MENG et al., 2021; MOGADDAM et al., 2021; NEMATİ et al., 2021a, 2021b; ORTEGA-ZAMORA et al., 2021; PIAO et al., 2021; POCHIVALOV et al., 2021; QIAO et al., 2021; ROSTAMI-JAVANROUDI et al., 2021; SANTANA-MAYOR et al., 2021b; SHI et al., 2021a, 2021b; SHIRANI et al., 2021; TUZEN et al., 2021; WANG et al., 2021b; WU et al., 2021a; ZHANG et al., 2021; ZHU et al., 2021).

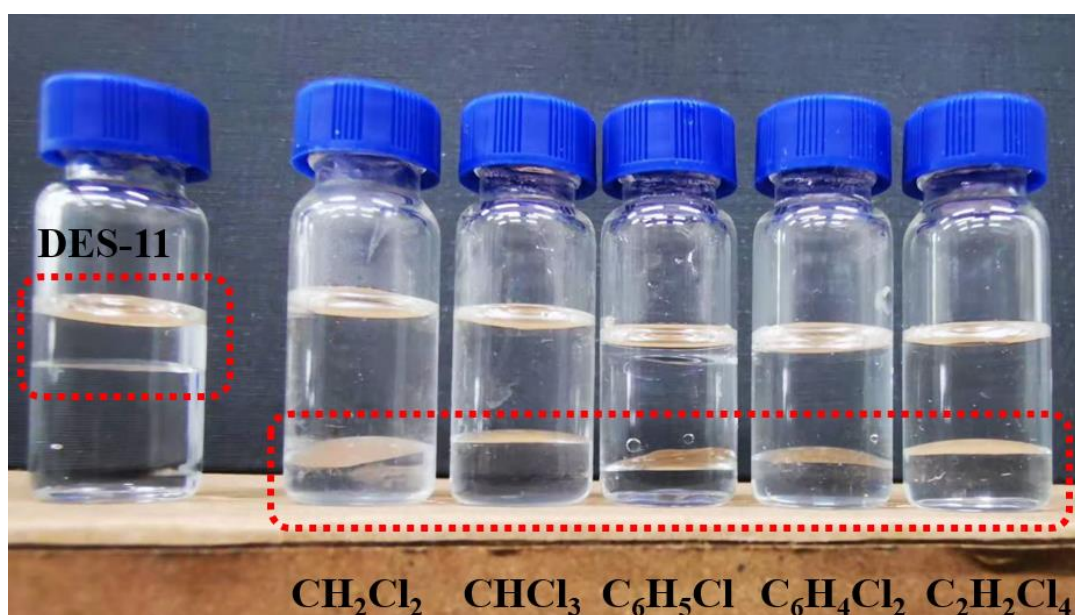
Alguns compostos, como corantes e metais, foram analisados em matrizes ambientais e de alimentos no mesmo estudo (ÇITAK; SABANCI, 2021; SOROURADDIN et al., 2021; SOYLAK; BARAN; UZCAN, 2021; SOYLAK; DERYOL; UZCAN, 2021; TAVAKOLI; JAMALI; NEZHADALI, 2021). O fármaco niclosamida foi extraído de amostras de água, efluentes de indústrias farmacêuticas e amostras de comprimidos provenientes de diferentes laboratórios (FARAZ et al., 2021). Amostras de plasma foram utilizadas para determinação de fármacos β -bloqueadores e de urina para contaminantes derivados de benzotriazóis e benzotiazóis (JOUYBAN et al., 2021; LI; DING, 2021). O corante eritrosina foi extraído e pré-concentrado de amostras de sangue, urina, xaropes e comprimidos para análise (YUVALI et al., 2021).

A niacinamida foi extraída por LLME assistida por ultrassom de amostras de suplementos vitamínicos, xaropes e cosméticos (ALTUNAY, 2021b). Os principais compostos ativos de fórmula e planta utilizadas na Medicina Tradicional Chinesa foram extraídos por HDESS (BAI et al., 2021; XUE et al., 2021). Diferentes metais foram analisados em amostras de fármacos de administração oral e parenteral (PINHEIRO et al., 2021) e em amostras de hennas e tintas de cabelo, (YAHYA et al., 2021) e parabenos foram analisados em amostras de produtos de higiene pessoal (NEZAMI et al., 2021).

He et al. (2021) utilizaram a LLME assistida por vórtex como técnica de preparo de amostra para a determinação dos pesticidas tiofanato-metílico e carbendazim em amostras de água provenientes de lago e de torneira por HPLC-UV. Para isso, doze

DESs hidrofóbicos compostos por terpenóides e ácidos graxos ou álcoois foram preparados. Os compostos utilizados para formação dos HDESs como receptores de ligação de hidrogênio foram timol e mentol, enquanto os doadores de ligação de hidrogênio foram os ácidos hexanóico, octanóico e decanóico, 1-butanol, 1-octanol e 1-dodecanol, todos em proporção molar 1:1. A combinação que permitiu maior recuperação dos analitos (mentol:1-octanol), foi também avaliada em proporções de 2:1 a 1:4, sendo que o melhor resultado foi alcançado em 1:3. O método desenvolvido foi validado, apresentando limite de detecção (LOD, do inglês *limit of detection*) de 0,053 µg/mL e limite de quantificação (LOQ, do inglês *limit of quantification*) de 0,177 µg/mL para tiofanato-metílico, e LOD de 0,007 µg/mL e LOQ de 0,024 µg/mL para carbendazim. Para as amostras reais, a recuperação foi de 87,2 a 97,4% em ambos analitos, com precisão de 1,8 a 3,7%. Além disso, o HDESs selecionado como solvente extrator foi comparado com outros solventes orgânicos halogenados que possuem ampla aplicação em LLME. Conforme apresentado na Figura 8, o HDES composto por mentol e 1-octanol (1:3), diferentemente dos outros solventes, possui menor densidade que a água, de forma que facilita a separação de fases após o procedimento de extração (HE; TANG; ROW, 2021).

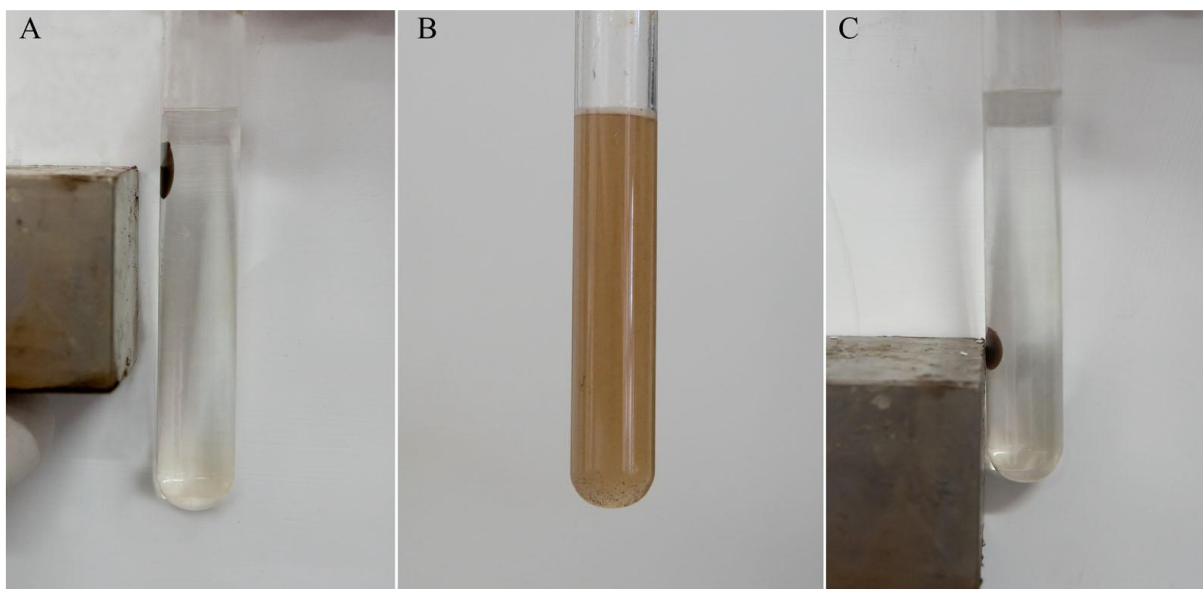
Figura 8. Posição de fase de HDES (esquerda) e solventes orgânicos clorados, sendo eles diclorometano (CH_2Cl_2), clorofórmio (CHCl_3), clorobenzeno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$), 1,2-diclorobenzeno ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$) e tetracloreto (C2H2Cl4) em solução aquosa



Fonte: HE; TANG; ROW, 2021 (material suplementar)

Ghasemi et al. (2021) desenvolveram um DES ferrofluido para uso como solvente extrator em DLLME assistida por ultrassom para a determinação de cobalto em amostras de água por espectrometria de absorção atômica com chama (FAAS, do inglês *flame atomic absorption spectrometry*). Para isso, foram avaliados como componentes doadores de ligação de hidrogênio 4-bromofenol, 4-clorofenol, ácido decanóico e ácido dodecanóico, enquanto os receptores de ligação de hidrogênio foram cloreto de colina e mentol. A fração magnética foi preparada a partir de nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4) modificadas com dodecilbenzeno sulfonato de sódio e o DES selecionado para o preparo do ferrofluido e aplicação como fase extratora foi composto por mentol e ácido decanóico (1:1). As etapas do preparo de amostra com ferrofluido estão representadas na Figura 9. O método desenvolvido apresentou LOD e LOQ de 0,7 e 2,2 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, com precisão de 2,6%. Para amostras reais analisadas, a recuperação variou de 96,4 a 99,0% (GHASEMI; JAMALI; ES'HAGHI, 2021).

Figura 9. Etapas do método de DLLME por ferrofluido assistida por ultrassom: (a) introdução do ferrofluido na amostra; (b) sonicação e dispersão do ferrofluido; e (c) isolamento do ferrofluido usando um magneto



Fonte: GHASEMI; JAMALI; ES'HAGHI, 2021

Meng et al. (2021) aplicaram o método de LLME assistida por vórtex para a extração e pré-concentração de inseticidas do grupo das benzoilureias em amostras de azeite de oliva, avaliando o uso de DESs compostos por receptores de ligação de

hidrogênio baseados em fosfônio e etilenoglicol como doador de ligação de hidrogênio. Entre os componentes de fosfônio avaliados estão o brometo de octiltributilfosfônio ($[P_{4,4,4,8}Br]$), brometo de dodeciltributilfosfônio e brometo de tetradeciltributilfosfônio, sendo que o DES $[P_{4,4,4,8}Br]$:etilenoglicol (1:1) foi selecionado como solvente extrator, devido à menor viscosidade em relação aos demais e considerando que foi o único a resultar na detecção de todos analitos. As análises foram realizadas por HPLC-DAD, e foram obtidos LODs de 0,0015 a 0,0075 $\mu\text{g/mL}$ e LOQs de 0,005 a 0,025 $\mu\text{g/mL}$ para os analitos selecionados. Em relação às amostras reais de azeite de oliva avaliadas, a recuperação foi de 66,97 a 111,04%, com precisão de 0,2 a 9,7% (MENG et al., 2021).

Jouyban et al. (2021) realizaram simultaneamente a formação do solvente extrator HDES com a LLME para extração dos β -bloqueadores atenolol, propranolol e metoprolol em amostras de plasma, com determinação por GC-MS. Para isso, os HDES foram preparados utilizando α -terpineol como componente doador de ligação de hidrogênio e cloreto de tetrametilamônio, cloreto de tetraetilamônio, cloreto de etildimetilamônio e cloreto de colina como receptores de ligação de hidrogênio. O HDES cloreto de tetrametilamônio: α -terpineol (1:2) apresentou maior eficiência na extração dos analitos. No plasma, os LODs foram de 0,130 a 0,205 ng/mL e LOQs de 0,435 a 0,692 ng/mL para os três analitos, com precisão de 2,3 a 4,9% (JOUYBAN et al., 2021).

As informações em relação a composição do DES, tipo de amostra, classe dos analitos e instrumento analítico utilizados nos estudos envolvendo DLLME citados estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME

(continua)

DES	Amostra	Analitos	Instrumento	Referência
α -terpineol e ácido octanóico (1:2)	Água (ambiental)	Compostos fenólicos	HPLC-DAD	HU et al., 2021
Tetrafluoroborato de tributil(dodecil)fosfônio e ácido decanóico (1:9,4)	Água (ambiental)	Filtros-UV	HPLC-UV	WANG et al., 2021a
Ácido octanóico e 1-dodecanol (1:3)	Esgoto	Disruptores endócrinos	HPLC-FLD	WU et al., 2021b

Tabela 3. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME

(continuação)

DES	Amostra	Analitos	Instrumento	Referência
Mentol e timol (1:2)	Água (ambiental)	Ésteres do ácido ftálico	UHPLC-MS/MS	SANTANA-MAYOR et al., 2021a
Timol e ácido octanóico (2:1)	Refrigerantes	Ésteres do ácido ftálico	UHPLC-MS/MS	SANTANA-MAYOR et al., 2021b
L-mentol e ácido acético (1:1)	Chás e refrigerantes	Ésteres do ácido ftálico	HPLC-UV	ORTEGA-ZAMORA et al., 2021
Cânfora e ácido hexanóico (1:1)	Chás	HPAs	GC-MS/MS	CALDEIRÃO et al., 2021
Mentol e ácido dodecanóico (3:1)	Chás	HPAs e bisfenóis	HPLC-UV	ZHANG et al., 2021
Cloreto de dietanolamônio e carvacrol (1:2)	Queijos	Aflatoxina M1	HPLC-FLD	MASROURI et al., 2021
Cloreto de colina e ácido acético (1:2)	Óleos comestíveis	Contaminante alimentar	GC-MS	NEMATİ et al., 2021a
Cloreto de tetrabutilamônio e hidroquinona (1:2)	Óleos comestíveis	Antioxidantes fenólicos	GC-FID	MOGADDAM et al., 2021
Cloreto de colina e fenol (1:2)	Urina	Derivados de benzotriazóis e benzotiazóis	UHPLC-ESI(+)-QTOF-MS	LI; DING, 2021
Mentol e 1-octanol (1:3)	Água (ambiental)	Pesticidas	HPLC-UV	HE; TANG; ROW, 2021
Timol e polietilenoglicol (1:2)	Água (ambiental)	Pesticidas	GC-μECD	SERESHTI et al., 2021
Cloreto de metiltrioctilamônio e 1-butanol (1:3)	Sucos	Pesticidas (acaricidas)	HPLC-UV	ROSTAMI-JAVANROUDI et al., 2021
Cloreto de trioctilmetilamônio e 1-butanol (1:3)	Maçã	Pesticidas (fungicidas)	HPLC-UV	AHMADI-JOUIBARI et al., 2021
L-mentol e ácido decanóico (1:1)	Sucos e chás	Pesticidas (fungicidas)	HPLC-UV	LIN et al., 2021

Tabela 3. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME

(continuação)

DES	Amostra	Analitos	Instrumento	Referência
Cloreto de tetrabutilamônio e etilenoglicol (1:2)	Arroz	Pesticidas (herbicidas)	HPLC-UV	PIAO et al., 2021
Brometo de octiltributílfosfônio e etilenoglicol (1:1)	Azeite de oliva	Pesticidas (inseticidas)	HPLC-DAD	MENG et al., 2021
Betaína e ácido glicólico (2:1)	Frutas	Pesticidas	UV-Vis	TUZEN et al., 2021
Timol e ácido octanóico (1:4)	Cereais	Pesticidas	HPLC-DAD	WU et al., 2021a
Mentol e ácido decanóico (1:1)	Água (ambiental e mineral)	Metal (Cobalto)	FAAS	GHASEMI; JAMALI; ES'HAGHI, 2021
Brometo de tetrabutilamônio e ácido hexanóico (1:1)	Água (ambiental)	Metal (Cromo)	ETAAS	SHISHOV; TERNO; BULATOV, 2021
Cloreto de colina e 1-dodecanol (1:2)	Água (ambiental)	Metal (Zinco)	FAAS	AL SAYEDA et al., 2021
Mentol, sorbitol e ácido mandélico (1:2:1)	Água (ambiental) e sucos	Metal (Cádmio e Zinco)	FAAS	SOROURADDIN et al., 2021
Cloreto de trihexiltetradecilfosfônio e ácido piválico (1:4)	Água (ambiental), queijos e leites	Metal (Cádmio)	FAAS	ÇITAK; SABANCI, 2021
Mentol e ácido decanóico (1:1)	Água (ambiental) e vegetais	Metal (Cobalto e Níquel)	FAAS	TAVAKOLI; JAMALI; NEZHADALI, 2021
Cloreto de trioctilmetilamônio e ácido láctico (1:3)	Vinhos	Metais (Cádmio e Arsênio)	FAAS	JI et al., 2021
Cloreto de colina e fenol (1:3)	Hennas e tintas de cabelo	Metais (Cádmio e Chumbo)	FAAS	YAHYA et al., 2021
Mentol e ácido decanóico (2:1)	Fármacos de via oral e parenteral	Metais (diversos)	ICP-OES	PINHEIRO et al., 2021

Tabela 3. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME

(continuação)

DES	Amostra	Analitos	Instrumento	Referência
Cloreto de tetrametilamônio e α -terpineol (1:2)	Plasma	Fármacos β -bloqueadores	GC-MS	JOUBYBAN et al., 2021
Timol e ácido azelaico (17:1)	Água (ambiental)	Fármacos β -bloqueadores	HPLC-DAD	YILDIRIM; SELLITEPE, 2021
Timol e ácido octanóico (1:1)	Água (ambiental)	Antibióticos	HPLC-UV	SERESHTI; KARAMI; NOURI, 2021
Cloreto de colina e fenol (1:2)	Água (ambiental) e comprimidos	Niclosamida	UV-Vis	FARAZ et al., 2021
Cloreto de 1,1,3,3-tetrametilguanidina e timol (1:2)	Água e leite	Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais	HPLC-UV	QIAO et al., 2021
Cloreto de tetrabutilamônio e 4-metilfenol (1:2)	Mel	Antibióticos	HPLC-MS/MS	NEMATİ et al., 2021b
Timol e ácido octanóico (13:7)	Leite	Antibióticos	HPLC-UV	POCHIVALOV et al., 2021
Cloreto de benziltriethylamônio e ácido decanóico (1:3)	Frango, ovo e mel	Antibióticos	HPLC-DAD	SHIRANI et al., 2021
Brometo de N-tetrabutilamônio e 1-octanol (1:2)	Sangue, urina, xaropes e comprimidos	Corante (Eritrosina)	UV-Vis	YUVALI et al., 2021
Brometo de tetrabutilamônio e ácido decanóico (1:2)	Urina (artificial), bolo e água (ambiental)	Corante (Castanho HT)	UV-Vis	SOYLAK; DERYOL; UZCAN, 2021
Brometo de tetrabutilamônio e ácido decanóico (1:1)	Água (ambiental) e bebidas	Corante (Amaranto)	UV-Vis	SOYLAK; BARAN; UZCAN, 2021
Ácido cítrico e glicose (1:2)	Bebidas, doces, iogurte e molho de pimenta	Corante (Carmim de índigo)	UV-Vis	ALTUNAY, 2021a

Tabela 3. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em DLLME

(conclusão)

DES	Amostra	Analitos	Instrumento	Referência
Brometo de benziltriethylamônio e eugenol (1:2)	Molhos e pimenta em pó	Corantes Sudan	HPLC-UV	GE et al., 2021
Cloreto de benziltriethylamônio e timol (1:4)	Bebidas e geleias	Corantes de alimentos	HPLC-DAD	GHOLAMI et al., 2021
Cloreto de colina e fenol (1:4)	Bebidas	Corantes sintéticos	HPLC-UV	SHI et al., 2021a
Cloreto de tetrabutylamônio e ácido hexanóico (1:1)	Planta da Medicina Tradicional Chinesa	Compostos bioativos	HPLC-UV	XUE et al., 2021
Cloreto de metiltriethylamônio e 1-butanol (1:4)	Planta da Medicina Tradicional Chinesa	Compostos bioativos	HPLC-UV	BAI et al., 2021
Cloreto de tetrabutylamônio e etilenoglicol (1:2)	Chás, sucos, vinho, plantas, frutas, verduras e mel	Quercetina	UV-Vis	ALTUNAY et al., 2021
Cloreto de etil(metil)amônio e carvacrol (2:1)	Bebidas	Ácidos graxos	GC-FID	ASSADI et al., 2021
Cloreto de colina e ácido octanóico (1:2)	Chás	Antraquinonas	HPLC-UV	SHI et al., 2021b
Timol e ácido heptanóico (1:2)	Mel	Quinolonas	UPLC-MS	WANG et al., 2021b
L-mentol, ácido acético e ácido decanóico (1:1:1)	Ketchup e pó de macarrão instantâneo	Aditivos alimentares	HPLC-DAD	ZHU et al., 2021
L-mentol e hidroxitolueno butilado (3:1)	Sucos e multivitamínico	Vitaminas e carotenóides	HPLC-MS/MS	DAL BOSCO et al., 2021
Timol e ácido heptanóico (2:1)	Produtos de higiene pessoal	Parabenos	HPLC-UV	NEZAMI et al., 2021
Sorbitol e glicerol (1:2)	Suplementos vitamínicos, xaropes e cosméticos	Vitamina B3 (niacinamida)	UV-Vis	ALTUNAY, 2021b

Fonte: Elaborada pela autora.

Além do uso como solvente extrator, os DESs já foram descritos como solvente dispersor em diferentes aplicações em DLLME, como na extração e pré-concentração de metais (ABDI; EZODDIN; PIROOZNIA, 2021; SHISHOV et al., 2020; SOROURADDIN; FARAJZADEH; OKHRAVI, 2020) e de pesticidas (CARBONELL-ROZAS et al., 2021) em amostras ambientais de água e/ou amostras de alimentos.

3.2 Aplicações em microextração em gota única

A SDME foi introduzida por Liu e Dasgupta em 1995. Ela se baseia na transferência de massa do(s) analito(s) da amostra a uma gota de solvente que, em geral, pode ocorrer em dois modos principais: imersão direta ou *headspace* (HS). No primeiro caso, a gota suspensa na ponta da agulha de uma microseringa entra em contato direto com a amostra e, após o tempo de extração, essa gota é retirada e é feita a análise no instrumento analítico selecionado. Já no segundo caso, a gota suspensa na ponta da agulha de uma microseringa é mantida no espaço acima da amostra (fase gasosa), sendo utilizado para extração e pré-concentração de compostos voláteis (KAILASA et al., 2021; LIU; DASGUPTA, 1995).

Mehravar et al. (2021) utilizaram o modo HS-SDME para a pré-concentração de 16 contaminantes HPAs em amostras de água, avaliando a combinação de cloreto de colina com três doadores de ligação de hidrogênio: ácido oxálico, ureia e glicerol. O DES cloreto de colina:ácido oxálico (1:2) foi selecionado como meio extrator; porém, após o procedimento de microextração, os analitos foram extraídos da microgota para o solvente orgânico *n*-hexano, a fim de garantir a compatibilidade com o instrumento analítico GC-MS. Os LODs variaram de 0,003 a 0,012 µg/L e os LOQs de 0,009 a 0,049 µg/L para os analitos selecionados. Nas amostras reais, a porcentagem de recuperação relativa variou de 94,4 a 106,6% (MEHRAVAR et al., 2021).

Abolghasemi et al. (2020) investigaram o uso de cloreto de colina com os doadores de ligação de hidrogênio etilenoglicol, fenol e 4-clorofenol para a extração de fungicidas triazólicos em amostras de suco e vegetais, utilizando HS-SDME para preparo da amostra e GC-MS como instrumento analítico. O DES selecionado, composto por cloreto de colina e 4-clorofenol (1:2), permitiu a obtenção de LODs de 0,82 a 1,0 µg/L e, em análise de amostras reais, as recuperações variaram de 93 a 97% (ABOLGHASEMI; PIRYAEI; IMANI, 2020).

Triaux et al. (2020) avaliaram dez composições de DESs diferentes para a extração de terpenos em especiarias por HS-SDME, seguida de análise em GC-MS. Em relação aos DESs, o brometo de tetrabutilamônio, cloreto de metiltrioctilamônio e cloreto de colina atuaram como receptores de ligação de hidrogênio, enquanto butanol, octanol, decanol, dodecanol, ácido hexanóico, ácido láctico e ureia atuaram como doadores de ligação de hidrogênio. A composição de brometo de tetrabutilamônio e dodecanol (1:2) apresentou maior eficiência de extração, resultando em LOQs de 0,47 a 86,40 µg/g (TRIAUX et al., 2020).

As informações sobre a composição do DES, tipo de amostra, classe dos analitos e instrumento analítico utilizados nas aplicações de SDME citadas estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em SDME

DES	Amostra	Analito	Instrumento	Referência
Cloreto de colina e ácido oxálico (1:2)	Água de torneira, poço, rio e esgoto	HPAs	GC-MS	MEHRAVAR et al., 2021
Cloreto de colina e 4-clorofenol (1:2)	Sucos e vegetais	Fungicidas	GC-MS	ABOLGHASEMI; PIRYAEI; IMANI, 2020
Brometo de tetrabutilamônio e dodecanol (1:2)	Especiarias	Terpenos	GC-MS	TRIAUX et al., 2020

Fonte: Elaborada pela autora.

3.3 Microextração em fase líquida suportada com fibra oca

A HF-LPME, introduzida em 1999 (PEDERSEN-BJERGAARD; RASMUSSEN, 1999), é baseada na imobilização de um solvente extrator nos poros de uma membrana de fibra oca, que age como uma membrana líquida suportada (SLM, do inglês *supported liquid membrane*), e preenchimento do lúmen com uma fase receptora, que pode ser aquosa ou orgânica; assim, a fase receptora é protegida pela SLM. Os dois modos principais da HF-LPME são de duas e três fases: em duas fases, os poros da fibra oca e o lúmen são preenchidos com um solvente orgânico imiscível na amostra aquosa; já em três fases, os poros são preenchidos com um solvente

orgânico imiscível em água enquanto o lúmen é preenchido com uma solução aquosa (KHAN et al., 2020).

Mogaddam et al. (2020) compararam três DESs, preparados a partir da 8-hidroxiquinolina (receptor de ligação de hidrogênio) com ácido fenilacético, ácido pivalico e ácido pirúvico (doadores de ligação de hidrogênio) em proporção 1:2, para extração de componentes fenólicos em bebidas armazenadas em recipientes de plástico. O DES composto por ácido pivalico foi selecionado para atuar como solvente extrator, com posterior determinação dos analitos por GC-MS. O método desenvolvido foi validado, obtendo LODs e LOQs de 9 a 22 ng/L e 29 a 76 ng/L, respectivamente, e recuperação de 76 a 88% (MOGADDAM et al., 2020b).

Nia et al. (2021) utilizaram HDESs compostos por aminoácidos como receptores de ligação de hidrogênio e ácido láctico como doador de ligação de hidrogênio para a extração e determinação de ácido caféico em amostras de café, chá verde e tomate por HPLC-UV. O DES serina:ácido láctico (1:4) selecionado permitiu recuperações acima de 92%, com LOD de 0,3 ng/mL e LOQ de 0,9 ng/mL (NIA; HADJMOHAMMADI, 2021).

Zhang et al. (2020) utilizaram a HF-LPME para quantificar derivados do ácido cinâmico em amostras de fórmulas Medicina Tradicional Chinesa por HPLC-UV. Para escolha do melhor solvente extrator, foram preparados HDESs compostos por cloreto de colina, cloreto de metiltrioctilamônio ou cloreto de tetrabutilamônio como receptores de ligação de hidrogênio e glicerol, álcool benzílico, etilenoglicol ou ácido hexanóico como doadores de ligação de hidrogênio, sendo que a maior eficiência de extração foi obtida com a combinação de cloreto de tetrabutilamônio e ácido hexanóico (1:3). Os LODs obtidos para os analitos avaliados foram de 0,1 a 0,3 ng/mL, LOQs de 0,4 a 1,0 ng/mL e recuperações de 86,7 a 110,5% (ZHANG et al., 2020).

Além do uso como fase extratora, os DESs já foram descritos em aplicações de HF-LPME de três fases, atuando como fase receptora para extração de diferentes analitos, como em compostos ativos de fórmulas da Medicina Tradicional Chinesa (XUE et al., 2019) e fármacos antiarrítmicos em amostras ambientais e biológicas (RAJABI et al., 2019).

Na Tabela 5 estão as informações sobre a composição do DES, tipo de amostra, classe dos analitos e instrumento analítico utilizados nas aplicações como solvente extrator em HF-LPME citadas.

Tabela 5. Aplicações recentes de DES como solvente extrator em HF-LPME

DES	Amostra	Analito	Instrumento	Referência
8-hidroxiquinolina e ácido píválico (1:2)	Bebidas	Compostos fenólicos	GC-MS	MOGADDAM et al., 2020
Serina e ácido láctico (1:4)	Café, chá verde e tomate	Ácido caféico	HPLC-UV	NIA; HADJMOHAMMADI, 2021
Cloreto de tetrabutilamônio e ácido hexanóico (1:3)	Fórmulas da Medicina Tradicional Chinesa	Derivados de ácido cinâmico	HPLC-UV	ZHANG et al., 2020

Fonte: Elaborada pela autora.

3.4 Outras aplicações em microextração

Os DESs foram relatados recentemente em procedimento analítico automatizado proposto por Shakirova et al. (2021). Nesse estudo foi utilizada a técnica chamada "*Lab-In-Syringe*", que consiste na junção de diversas etapas analíticas dentro de uma seringa, permitindo a automatização do método de preparo de amostra. Essa técnica foi aplicada para a determinação de sulfonamidas em amostras de urina, utilizando o DES composto por timol e vanilina (1:1) como solvente extrator para posterior análise por espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) (SHAKIROVA; SHISHOV; BULATOV, 2021).

Em sistemas baseados em dispositivos microfluídicos, Santigosa et al. (2021) aplicaram DES composto de cânfora e mentol (1:1) para extração de compostos ácidos polares e não polares em amostras de urina para análise por HPLC-UV (SANTIGOSA et al., 2021), enquanto Dowlatshah et al. (2021) utilizaram o DES composto por cumarina e timol (1:2) para extração de sulfonamidas em amostras de urina, também para análise por HPLC-UV (DOWLATSHAH et al., 2021).

4 DISCUSSÃO

A busca por metodologias que estejam de acordo com os princípios da química analítica verde está cada vez mais presente em métodos de preparo de amostra, que por muito tempo trouxe o uso de grandes quantidades de solventes orgânicos tóxicos. A química analítica verde visa desenvolver metodologias analíticas que diminuam o

impacto ambiental e aumentam a segurança do operador, reduzindo as quantidades de reagentes, amostra e resíduos gerados, evitando o uso de solventes tóxicos e buscando a automatização e miniaturização das técnicas. (ARMENTA et al., 2021)

Os DESs surgiram como solventes alternativos aos tradicionais, com propriedades físico-químicas atrativas, como valores baixos de densidade e temperatura de fusão, que podem ser ajustadas conforme a proporção entre os componentes doadores e receptores de ligação de hidrogênio. Esses solventes ainda podem apresentar algumas limitações no uso em técnicas de extração, como a alta viscosidade, a necessidade do uso de solventes orgânicos para dispersão dos DESs e/ou para recuperação dos analitos já extraídos pelos DESs para análise no instrumento analítico.

Apesar desses possíveis obstáculos para escolha do DES ideal, a mudança de componentes e proporção molar entre eles pode garantir a compatibilidade com o instrumento analítico utilizado, sem a necessidade do uso de solventes orgânicos tradicionais. Ainda, o surgimento dos HDESs também permitiu um aumento significativo na sua aplicação como solvente extrator em técnicas de microextração, uma vez que DESs hidrofílicos tornavam mais difícil o preparo de amostras aquosas, sendo necessária(s) outra(s) etapa(s) para formação da fase imiscível em água contendo o DES, como a adição de solventes orgânicos.

O frequente uso de componentes naturais para formação do DES traz também as vantagens de baixa ou zero toxicidade e biodegradabilidade, importantes na escolha de solventes alternativos. Porém, mesmo com o crescente relato de novos DESs, estudos em relação à toxicidade e ao mecanismo pelo qual esses solventes promovem a extração dos analitos ainda são escassos.

As técnicas de microextração contribuem para metodologias mais verdes ao garantirem a miniaturização do procedimento, principalmente quando é utilizada em conjunto com DES. A DLLME é a técnica mais relatada nessa combinação, muitas vezes aplicada com assistência de agitação por vórtex e ultrassom. Após a extração, pode ser necessária uma etapa de centrifugação para separação de fases e coleta da fase extratora, mas o procedimento de preparo de amostra completo costuma ser rápido (menor ou igual a 15 minutos em aplicações recentes).

Considerando os tipos de amostra recentemente analisados em publicações, é perceptível a predominância dos DESs como solventes extratores em amostras de alimentos (55,4%) e ambientais (27,3%), conforme Figura 5 representada na seção 3.

A quantidade de publicações que relatam a análise de amostras biológicas é consideravelmente baixa (9,6%) em comparação às demais, uma vez que são matrizes que possuem como interferentes diversas moléculas endógenas, o que aumenta sua complexidade. Assim, é um tipo de matriz que deve ganhar mais atenção.

Os instrumentos analíticos mais presentes quando há aplicação do DES como solvente extrator se baseiam em técnicas de cromatografia, em especial em cromatografia líquida. Como esses solventes geralmente possuem baixa volatilidade e considerável viscosidade, esses fatores podem explicar a menor presença da aplicação em técnicas de cromatografia gasosa.

Como dito anteriormente, a automatização do preparo de amostra também permite reduzir o consumo de reagentes e amostras e integrar todas as etapas necessárias para o procedimento, minimizando os riscos ao meio ambiente e ao operador. Portanto, a combinação dos DESs com um protocolo automatizado, como já relatada recentemente (SHAKIROVA; SHISHOV; BULATOV, 2021), se mostra promissora.

5 CONCLUSÃO

Desde o primeiro relato dos DESs, o número de publicações citando-os cresceu exponencialmente, estando presente em diferentes áreas de aplicações. Na química analítica, esses solventes se inseriram principalmente em técnicas de preparo de amostra, podendo atuar como solventes de extração. Por serem considerados ambientalmente amigáveis, eles ganharam atenção ao substituir solventes orgânicos tóxicos tradicionalmente utilizados.

Conforme exposto no primeiro capítulo, os DESs possuem fácil obtenção, com métodos de preparo rápidos, que não geram resíduos nem subprodutos. Seus componentes são doadores e receptores de ligação de hidrogênio que formam uma mistura eutética, com temperatura de fusão menor que a dos componentes isolados. Como essa mistura pode ser formada em diferentes proporções, as propriedades físico-químicas podem ser alteradas apenas pela mudança da proporção entre os componentes.

As aplicações apresentadas no segundo capítulo demonstram que, apesar do número crescente de publicações, os DESs normalmente são utilizados em técnicas

baseadas em LLME. Essas técnicas são simples, fáceis de serem reproduzidas e necessitam de pouca quantidade de amostra e reagentes, de modo que, quando associadas ao DESs, diminuem ainda mais o impacto ambiental quando comparados às técnicas e solventes tradicionais. Ainda, os DESs estão presentes majoritariamente no preparo de amostras de alimentos, seguido de amostras ambientais. Assim, a área biológica ainda possui um grande espaço a ser explorado utilizando esses solventes extratores.

Por conta dos componentes utilizados, os DESs são considerados solventes biodegradáveis e não tóxicos. Porém, existe a necessidade de mais estudos em relação à toxicidade da mistura eutética obtida, assim como de estudos que investiguem de que forma ocorre o mecanismo de separação dos analitos quando utilizados como solventes extratores, podendo assim investigar novas aplicações ou aprimorar as já existentes.

Em vista disso, é possível concluir que os solventes eutéticos profundos são uma ótima alternativa como solventes extratores em técnicas de microextração, uma vez que possuem inúmeras possibilidades de combinações, podendo ter suas propriedades físico-químicas ajustadas de acordo com a aplicação desejada. Tendências em relação à automatização de técnicas de microextração e ao uso de dispositivos miniaturizados já se mostraram aplicáveis ao uso dos DES como fase extratora, de modo que são esperadas novas publicações nesses tópicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, A. P. et al. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. **Chemical Communications**, v. 1, n. 19, p. 2010–2011, 2001.
- ABBOTT, A. P. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. **Chemical Communications**, n. 1, p. 70–71, 2003.
- ABDI, K.; EZODDIN, M.; PIROOZNIA, N. Ultrasound-assisted liquid–liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet using deep eutectic solvent as disperser for preconcentration of Ni and Co. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1–14, 2021.
- ABOLGHASEMI, M. M.; PIRYAEI, M.; IMANI, R. M. Deep eutectic solvents as extraction phase in head-space single-drop microextraction for determination of pesticides in fruit juice and vegetable samples. **Microchemical Journal**, v. 158, p. 105041, 2020.
- AHMADI-JOUBARI, T. et al. Extraction and determination of strobilurin fungicides residues in apple samples using ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on a novel hydrophobic deep eutectic solvent followed by H.P.L.C-U.V. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**, p. 1–11, 2021.
- AL SAYEDA, B. et al. Hydrophobic deep eutectic solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction for the zinc determination in aqueous samples: multivariate study. **International Journal of Environmental Science and Technology**, 2021.
- ALTUNAY, N. An optimization approach for fast, simple and accurate determination of indigo-carmin in food samples. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 257, p. 119791, 2021a.
- ALTUNAY, N. et al. Optimization of an ultrasound-assisted alcohol-based deep eutectic solvent dispersive liquid-phase microextraction for separation and preconcentration of quercetin in wine and food samples with response surface methodology. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 9, p. 1998–2005, 2021.
- ALTUNAY, N. Optimization of ultrasound-assisted dispersive liquid–liquid microextraction of niacinamide in pharmaceutical and cosmetic samples using experimental design. **Microchemical Journal**, v. 170, p. 106659, 2021b.
- ARMENTA, S. et al. Smart materials for sample preparation in bioanalysis: A green

overview. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 21, p. 100411, 2021.

ASSADI, F. et al. Development of a green in-situ derivatization and deep eutectic solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction method for analysis of short-chain fatty acids in beverage samples optimized by response surface methodology. **Microchemical Journal**, v. 166, p. 106226, 2021.

BAI, Y. E. et al. Simultaneous determination of lobetyolin and atractylenolide III in *Codonopsis Radix* by dispersive liquid-liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvent. **Microchemical Journal**, v. 170, p. 106664, 2021.

BIRK, L. et al. Determinations of new psychoactive substances in biological matrices with focus on microextraction techniques: a review of fundamentals and state-of-the-art extraction methods. **Forensic Toxicology**, v. 39, n. 2, p. 350–367, 2021.

CALDEIRÃO, L. et al. A novel dispersive liquid-liquid microextraction using a low density deep eutectic solvent-gas chromatography tandem mass spectrometry for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in soft drinks. **Journal of Chromatography A**, v. 1635, p. 461736, 2021.

CARASEK, E. et al. Sustainable green solvents for microextraction techniques: Recent developments and applications. **Journal of Chromatography A**, v. 1640, p. 461944, 2021.

CARBONELL-ROZAS, L. et al. A natural deep eutectic solvent as a novel dispersive solvent in dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet for the determination of pesticide residues. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 25, p. 6413–6424, 2021.

ÇITAK, D.; SABANCI, D. Response surface methodology and hydrophobic deep eutectic solvent based liquid phase microextraction combination for determination of cadmium in food and water samples. **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 15, n. 2, p. 1843–1850, 2021.

CUNHA, S. C.; FERNANDES, J. O. Extraction techniques with deep eutectic solvents. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 105, p. 225–239, 2018.

DAL BOSCO, C. et al. Hydrophobic Eutectic Solvent with Antioxidant Properties: Application for the Dispersive Liquid-Liquid Microextraction of Fat-Soluble Micronutrients from Fruit Juices. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 9, n. 24, p. 8170–8178, 2021.

DIL, E. A. et al. A ferrofluidic hydrophobic deep eutectic solvent for the extraction of doxycycline from urine, blood plasma and milk samples prior to its determination by

high-performance liquid chromatography-ultraviolet. **Journal of Chromatography A**, v. 1613, p. 460695, 2020.

DIL, E. A.; GHAEDI, M.; ASFARAM, A. Application of hydrophobic deep eutectic solvent as the carrier for ferrofluid: A novel strategy for pre-concentration and determination of mefenamic acid in human urine samples by high performance liquid chromatography under experimental design optimizat. **Talanta**, v. 202, p. 526–530, 2019.

DOWLATSHAH, S. et al. Microfluidic liquid-phase microextraction based on natural deep eutectic solvents immobilized in agarose membranes. **Journal of Chromatography A**, v. 1657, p. 462580, 2021.

DURAND, E. et al. Evaluation of deep eutectic solvents as new media for *Candida antarctica* B lipase catalyzed reactions. **Process Biochemistry**, v. 47, n. 12, p. 2081–2089, 2012.

FARAJZADEH, M. A.; AFSHAR MOGADDAM, M. R.; AGHANASSAB, M. Deep eutectic solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction. **Analytical Methods**, v. 8, n. 12, p. 2576–2583, 2016.

FARAZ, N. et al. Deep eutectic solvent based method for analysis of Niclosamide in pharmaceutical and wastewater samples – A green analytical chemistry approach. **Journal of Molecular Liquids**, v. 335, p. 116142, 2021.

FAROOQ, M. Q.; ABBASI, N. M.; ANDERSON, J. L. Deep eutectic solvents in separations: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1633, p. 461613, 2020.

GE, D. et al. Preparation of new hydrophobic deep eutectic solvents and their application in dispersive liquid–liquid microextraction of Sudan dyes from food samples. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 15, p. 3873–3880, 2021.

GHASEMI, A.; JAMALI, M. R.; ES'HAGHI, Z. Ultrasound Assisted Ferrofluid Dispersive Liquid Phase Microextraction Coupled with Flame Atomic Absorption Spectroscopy for the Determination of Cobalt in Environmental Samples. **Analytical Letters**, v. 54, n. 3, p. 378–393, 2021.

GHOLAMI, Z. et al. Vortex-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvent for the simultaneous identification of eight synthetic dyes in jellies and drinks using HPLC-PDA. **Microchemical Journal**, v. 170, n. July, p. 106671, 2021.

- HAMMOND, O. S. et al. Nanostructure of the deep eutectic solvent/platinum electrode interface as a function of potential and water content. **Nanoscale Horizons**, v. 4, n. 1, p. 158–168, 2019.
- HANDY, S.; LAVENDER, K. Organic synthesis in deep eutectic solvents: Paal-Knorr reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 33, p. 4377–4379, 2013.
- HANSEN, F. A.; PEDERSEN-BJERGAARD, S. Emerging Extraction Strategies in Analytical Chemistry. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 1, p. 2–15, 2020.
- HE, S.; TANG, W.; ROW, K. H. Determination of Thiophanate-Methyl and Carbendazim from Environmental Water by Liquid-Liquid Microextraction (LLME) Using a Terpenoid-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvent and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). **Analytical Letters**, p. 1–14, 2021.
- HU, X. et al. Dispersive liquid-liquid microextraction based on a new hydrophobic deep eutectic solvent for the determination of phenolic compounds in environmental water samples. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 7, p. 1510–1520, 2021.
- HU, Y. et al. Two copolymer-grafted silica stationary phases prepared by surface thiol-ene click reaction in deep eutectic solvents for hydrophilic interaction chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1609, p. 460446, 2020.
- JI, Y. et al. Hydrophobic deep eutectic solvent-based ultrasonic-assisted dispersive liquid-liquid microextraction for preconcentration and determination of trace cadmium and arsenic in wine samples. **Microchemical Journal**, v. 164, p. 105974, 2021.
- JOUBYBAN, A. et al. In-situ formation of a hydrophobic deep eutectic solvent based on alpha terpineol and its application in liquid-liquid microextraction of three β -blockers from plasma samples. **Microchemical Journal**, v. 170, p. 106687, 2021.
- KAILASA, S. K. et al. Applications of single-drop microextraction in analytical chemistry: A review. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 29, p. e00113, 2021.
- KHAN, W. A. et al. Hollow fiber-based liquid phase microextraction followed by analytical instrumental techniques for quantitative analysis of heavy metal ions and pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p. 109–122, 2020.
- KOKOSA, J. M. Selecting an extraction solvent for a greener liquid phase microextraction (LPME) mode-based analytical method. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 238–247, 2019.
- LI, G.; ROW, K. H. Utilization of deep eutectic solvents in dispersive liquid-liquid microextraction. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 120, p. 115651, 2019.

- LI, Y. J.; DING, W. H. Determination of benzotriazole and benzothiazole derivatives in human urine by eco-friendly deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted liquid-liquid microextraction followed by ultrahigh performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mas. **Environmental Pollution**, v. 284, p. 117530, 2021.
- LIN, Z. et al. Ultrasound-assisted dispersive liquid-phase microextraction by solidifying L-menthol-decanoic acid hydrophobic deep eutectic solvents for detection of five fungicides in fruit juices and tea drinks. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 20, p. 3870–3882, 2021.
- LIU, S.; DASGUPTA, P. K. Liquid Droplet. A Renewable Gas Sampling Interface. **Analytical Chemistry**, v. 67, n. 13, p. 2042–2049, 1995.
- MAJIDI, S. M.; HADJMOHAMMADI, M. R. Hydrophobic borneol-based natural deep eutectic solvents as a green extraction media for air-assisted liquid-liquid microextraction of warfarin in biological samples. **Journal of Chromatography A**, v. 1621, p. 461030, 2020.
- MAKOŚ, P.; SŁUPEK, E.; GĘBICKI, J. Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques—A review. **Microchemical Journal**, v. 152, p. 104384, 2020.
- MARCUS, Y. Deep Eutectic Solvents. **Springer International Publishing**, p. 1-200, 2019.
- MASROURI, M. et al. Combination of solvent extraction with deep eutectic solvent based dispersive liquid–liquid microextraction for the analysis of aflatoxin M1 in cheese samples using response surface methodology optimization. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 7, p. 1501–1509, 2021.
- MEHRAVAR, A. et al. Validation of chemometric-assisted single-drop microextraction based on sustainable solvents to analyze polyaromatic hydrocarbons in water samples. **Analytical Methods**, v. 13, n. 2, p. 242–249, 2021.
- MENG, Z. et al. Phosphonium-based deep eutectic solvent coupled with vortex-assisted liquid–liquid microextraction for the determination of benzoylurea insecticides in olive oil. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 7, p. 1529–1536, 2021.
- MOGADDAM, M. R. A. et al. Stir bar sorptive extraction combined with deep eutectic solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction: application in simultaneous derivatisation and extraction of acidic pesticides. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1–13, 2020a.
- MOGADDAM, M. R. A. et al. Hollow fiber–liquid phase microextraction method based

on a new deep eutectic solvent for extraction and derivatization of some phenolic compounds in beverage samples packed in plastics. **Talanta**, v. 216, p. 120986, 2020b.

MOGADDAM, M. R. A. et al. Organic solvent-free elevated temperature liquid–liquid extraction combined with a new switchable deep eutectic solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction of three phenolic antioxidants from oil samples. **Microchemical Journal**, v. 168, p. 106433, 2021.

NEMATI, M. et al. Air-assisted liquid-liquid microextraction of total 3-monochloropropane-1,2-diol from refined edible oils based on a natural deep eutectic solvent and its determination by gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1656, p. 462559, 2021a.

NEMATI, M. et al. In-situ formation/decomposition of deep eutectic solvent during solidification of floating organic droplet-liquid-liquid microextraction method for the extraction of some antibiotics from honey prior to high performance liquid chromatography-tandem mass s. **Journal of Chromatography A**, v. 1660, p. 462653, 2021b.

NEZAMI, R. A. et al. Strategies to improve the challenges of classic dispersive liquid-liquid microextraction for determination of the parabens in personal care products-One step closer to green analytical chemistry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 1183, p. 122973, 2021.

NIA, N. N.; HADJMOHAMMADI, M. R. Amino acids- based hydrophobic natural deep eutectic solvents as a green acceptor phase in two-phase hollow fiber-liquid microextraction for the determination of caffeic acid in coffee, green tea, and tomato samples. **Microchemical Journal**, v. 164, p. 106021, 2021.

ORTEGA-ZAMORA, C. et al. Menthol-Based Deep Eutectic Solvent Dispersive Liquid-Liquid Microextraction: A Simple and Quick Approach for the Analysis of Phthalic Acid Esters from Water and Beverage Samples. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 8, n. 23, p. 8783–8794, 2020.

ORTEGA-ZAMORA, C. et al. Extraction of phthalic acid esters from soft drinks and infusions by dispersive liquid-liquid microextraction based on the solidification of the floating organic drop using a menthol-based natural deep eutectic solvent. **Journal of Chromatography A**, v. 1646, p. 462132, 2021.

PACHECO-FERNÁNDEZ, I.; PINO, V. Green solvents in analytical chemistry. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 18, p. 42–50, 2019.

- PEDERSEN-BJERGAARD, S.; RASMUSSEN, K. E. Liquid-liquid-liquid microextraction for sample preparation of biological fluids prior to capillary electrophoresis. **Analytical Chemistry**, v. 71, n. 14, p. 2650–2656, 1999.
- PIAO, H. et al. Application of an in-situ formulated magnetic deep eutectic solvent for the determination of triazine herbicides in rice. **Talanta**, v. 222, p. 121527, 2021.
- PINHEIRO, F. C. et al. Dispersive liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvent for elemental impurities determination in oral and parenteral drugs by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 1185, p. 339052, 2021.
- PLASTIRAS, O. E.; ANDREASIDOU, E.; SAMANIDOU, V. Microextraction techniques with deep eutectic solvents. **Molecules**, v. 25, n. 24, 2020.
- POCHIVALOV, A. et al. Microextraction of sulfonamides from milk samples based on hydrophobic deep eutectic solvent formation by pH adjusting. **Journal of Molecular Liquids**, v. 339, p. 116827, 2021.
- QIAO, L. et al. Novel hydrophobic deep eutectic solvents for ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction of trace non-steroidal anti-inflammatory drugs in water and milk samples. **Microchemical Journal**, v. 170, p. 106686, 2021.
- RAJABI, M. et al. Highly effective and safe intermediate based on deep eutectic medium for carrier less-three phase hollow fiber microextraction of antiarrhythmic agents in complex matrices. **Journal of Chromatography B**, v. 1104, p. 196–204, 2019.
- REZAEI, M. et al. Determination of organic compounds in water using dispersive liquid-liquid microextraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1116, n. 1–2, p. 1–9, 2006.
- ROSTAMI-JAVANROUDI, S. et al. Novel hydrophobic deep eutectic solvent for vortex-assisted liquid phase microextraction of common acaricides in fruit juice followed by HPLC-UV determination. **RSC Advances**, v. 11, n. 48, p. 30102–30108, 2021.
- RUGGERI, S. et al. Chemical and electrochemical properties of a hydrophobic deep eutectic solvent. **Electrochimica Acta**, v. 295, p. 124–129, 2019.
- RUTKOWSKA, M. et al. Liquid-phase microextraction: A review of reviews. **Microchemical Journal**, v. 149, p. 103989, 2019.
- SANTANA-MAYOR, Á. et al. Quality assessment of environmental water by a simple and fast non-ionic hydrophobic natural deep eutectic solvent-based extraction procedure combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry for the

determination of plastic migrants. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 7, p. 1967–1981, 2021a.

SANTANA-MAYOR, Á. et al. Development of a Green Alternative Vortex-Assisted Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Based on Natural Hydrophobic Deep Eutectic Solvents for the Analysis of Phthalate Esters in Soft Drinks. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 9, n. 5, p. 2161–2170, 2021b.

SANTIGOSA, E. et al. Green microfluidic liquid-phase microextraction of polar and non-polar acids from urine. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 14, p. 3717–3723, 2021.

SERESHTI, H. et al. Hydrophobic liquid-polymer-based deep eutectic solvent for extraction and multi-residue analysis of pesticides in water samples. **Microchemical Journal**, v. 167, p. 106314, 2021.

SERESHTI, H.; KARAMI, F.; NOURI, N. A green dispersive liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvents doped with β -cyclodextrin: Application for determination of tetracyclines in water samples. **Microchemical Journal**, v. 163, p. 105914, 2021.

SHAKIROVA, F.; SHISHOV, A.; BULATOV, A. Automated liquid-liquid microextraction and determination of sulfonamides in urine samples based on Schiff bases formation in natural deep eutectic solvent media. **Talanta**, v. 234, p. 122660, 2021.

SHI, Z. et al. Determination of Synthetic Colorants in Beverages by Deep Eutectic Solvent-Based Effervescence-Assisted Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Coupled with High-Performance Liquid Chromatography. **Journal of Chromatographic Science**, v. 59, n. 9, p. 887–897, 2021a.

SHI, Z. et al. Hydrophobicity-switchable deep eutectic solvent-based effervescence-assisted dispersive liquid-liquid microextraction with solidification of floating droplets for HPLC determination of anthraquinones in fried Cassiae semen tea infusions. **Analytical Methods**, v. 13, n. 40, p. 4739–4746, 2021b.

SHIRANI, M. et al. A Hydrophobic Deep Eutectic Solvent-Based Ultrasound-Assisted Dispersive Liquid-Liquid Microextraction for Determination of β -Lactam Antibiotics Residues in Food Samples. **Food Analytical Methods**, 2021.

SHISHOV, A. et al. Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. **Microchemical Journal**, v. 135, p. 33–38, 2017.

SHISHOV, A. et al. An automated homogeneous liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvent for the HPLC-UV determination of caffeine in beverages.

Microchemical Journal, v. 144, p. 469–473, 2019.

SHISHOV, A. et al. In-syringe dispersive liquid-liquid microextraction using deep eutectic solvent as disperser: Determination of chromium (VI) in beverages. **Talanta**, v. 206, p. 120209, 2020.

SHISHOV, A.; TERNO, P.; BULATOV, A. Deep eutectic solvent decomposition-based microextraction for chromium determination in aqueous environments by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. **Analyst**, v. 146, n. 16, p. 5081–5088, 2021.

SMITH, E. L.; ABBOTT, A. P.; RYDER, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESS) and Their Applications. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 21, p. 11060–11082, 2014.

SOROURADDIN, S. M. et al. Development of an air-assisted liquid-liquid microextraction method based on a ternary solidified deep eutectic solvent in extraction and preconcentration of Cd(II) and Zn(II) ions. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 101, n. 11, p. 1567–1580, 2021.

SOROURADDIN, S. M.; FARAJZADEH, M. A.; OKHRAVI, T. Application of deep eutectic solvent as a disperser in reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction for the extraction of Cd(II) and Zn(II) ions from oil samples. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 93, p. 103590, 2020.

SOYLAK, M.; BARAN, S.; UZCAN, F. Ultrasound assisted deep eutectic solvent based liquid phase microextraction for the preconcentration and spectrophotometric determination of amaranth (E123) in water and food samples. **Instrumentation Science and Technology**, p. 1–16, 2021.

SOYLAK, M.; DERYOL, S.; UZCAN, F. A new green microextraction method for traces Brown HT (E155) by using deep eutectic solvents prior to its spectrophotometric determination. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 101, n. 10, p. 1437–1447, 2021.

TANG, B.; ROW, K. H. Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences. **Monatshefte fur Chemie**, v. 144, n. 10, p. 1427–1454, 2013.

TAVAKOLI, M.; JAMALI, M. R.; NEZHADALI, A. Ultrasound-Assisted Dispersive Liquid–Liquid Microextraction (DLLME) Based on Solidification of Floating Organic Drop Using a Deep Eutectic Solvent for Simultaneous Preconcentration and Determination of Nickel and Cobalt in Food and Water Samples. **Analytical Letters**, v. 54, n. 18, p. 2863–2873, 2021.

TRIAUX, Z. et al. Deep eutectic solvent–based headspace single-drop microextraction

for the quantification of terpenes in spices. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 412, n. 4, p. 933–948, 2020.

TUZEN, M. et al. Experimental and theoretical investigation for the spectrophotometric determination of thiabendazole in fruit samples. **Microchemical Journal**, v. 168, p. 106488, 2021.

VAN OSCH, D. J. G. P. et al. Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants. **Green Chemistry**, v. 17, n. 9, p. 4518–4521, 2015.

WANG, H. et al. A solidified floating organic drop-dispersive liquid-liquid microextraction based on in situ formed fatty acid-based deep eutectic solvents for the extraction of benzophenone-UV filters from water samples. **New Journal of Chemistry**, v. 45, n. 31, p. 14082–14090, 2021a.

WANG, Y. et al. Determination of 12 quinolones in honey by vortex-assisted dispersive liquid-liquid microextraction performed in syringe based on deep eutectic solvent combine with ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. **European Food Research and Technology**, 2021b.

WU, B. et al. Analysis of pyrethroids in cereals by HPLC with a deep eutectic solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction with solidification of floating organic droplets. **Analytical Methods**, v. 13, n. 5, p. 636–641, 2021a.

WU, Y. et al. Development and validation of vortex-assisted dispersive liquid-liquid microextraction method based on solidification of floating hydrophobic deep eutectic solvent for the determination of endocrine disrupting chemicals in sewage. **Microchemical Journal**, v. 163, p. 105915, 2021b.

XUE, J. et al. Three-phase hollow-fiber liquid-phase microextraction based on deep eutectic solvent as acceptor phase for extraction and preconcentration of main active compounds in a traditional Chinese medicinal formula. **Journal of Separation Science**, v. 42, n. 13, p. 2239–2246, 2019.

XUE, J. et al. Vortex-assisted dispersive liquid-phase microextraction for the analysis of main active compounds from Zi-Cao-Cheng-Qi decoction based on a hydrophobic deep eutectic solvent. **Journal of Separation Science**, v. 44, n. 24, p. 4376–4383, 2021.

YAHYA, M. et al. Determination of prohibited lead and cadmium traces in hair dyes and henna samples using ultrasound assisted-deep eutectic solvent-based liquid phase microextraction followed by microsampling-flame atomic absorption spectrometry. **Analytical Methods**, v. 13, n. 8, p. 1058–1068, 2021.

YILDIRIM, S.; SELLITEPE, H. E. Vortex assisted liquid-liquid microextraction based on in situ formation of a natural deep eutectic solvent by microwave irradiation for the determination of beta-blockers in water samples. **Journal of Chromatography A**, v. 1642, p. 462007, 2021.

YUVALI, D. et al. An environment-friendly and rapid liquid-liquid microextraction based on new synthesized hydrophobic deep eutectic solvent for separation and preconcentration of erythrosine (E127) in biological and pharmaceutical samples. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 244, p. 118842, 2021.

ZAINAL-ABIDIN, M. H. et al. New horizons in the extraction of bioactive compounds using deep eutectic solvents: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 979, p. 1–23, 2017.

ZHANG, K. et al. Air-assisted liquid-liquid microextraction based on the solidification of floating deep eutectic solvents for the simultaneous determination of bisphenols and polycyclic aromatic hydrocarbons in tea infusions via HPLC. **Food Chemistry**, v. 348, p. 129106, 2021.

ZHANG, Q. et al. Deep eutectic solvents: Syntheses, properties and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 21, p. 7108–7146, 2012.

ZHANG, S. MEI et al. Deep eutectic solvent-based hollow fiber liquid-phase microextraction for quantification of Q-markers of cinnamic acid derivatives in traditional Chinese medicines and research of their plasma protein binding rates. **Microchemical Journal**, v. 155, p. 104696, 2020.

ZHU, X. et al. Vortex-assisted natural deep eutectic solvent dispersive liquid-liquid microextraction based on the solidification of a floating organic drop for the determination of benzoic acid and sorbic acid in condiments. **Analytical Methods**, v. 13, n. 40, p. 4805–4813, 2021.