



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Câmpus de São José do Rio Preto

TACIANA GUARNIERI SOARES GUIMARÃES

**SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS BASEADOS EM  $\beta$ -ALANINA  
(AADES) PARA EMPREGO EM MÉTODOS VERDES DE PREPARO DE  
AMOSTRAS VEGETAIS PARA DETERMINAÇÃO DE As POR ICP-MS**

São José do Rio Preto

2021

TACIANA GUARNIERI SOARES GUIMARÃES

**SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS BASEADOS EM  $\beta$ -ALANINA  
(AADES) PARA EMPREGO EM MÉTODOS VERDES DE PREPARO DE  
AMOSTRAS VEGETAIS PARA DETERMINAÇÃO DE As POR ICP-MS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Mario Henrique Gonzalez

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Andrea Oliveira

São José do Rio Preto

2021

G963s Guimaráes, Taciana Guarnieri Soares

Solventes eutéticos profundos baseados em b-alanina (AADES) para emprego em métodos verdes de preparo de amostras vegetais para determinação de As por ICP-MS / Taciana Guarnieri Soares Guimaráes. -- São José do Rio Preto, 2021

109 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Mario Henrique Gonzalez

Coorientadora: Andrea Oliveira

1. Química analítica verde. 2. Caracterização físico-química. 3. Preparo de amostras.

I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

TACIANA GUARNIERI SOARES GUIMARÃES

**SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS BASEADOS EM  $\beta$ -ALANINA  
(AADES) PARA EMPREGO EM MÉTODOS VERDES DE PREPARO DE  
AMOSTRAS VEGETAIS PARA DETERMINAÇÃO DE As POR ICP-MS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Mario Henrique Gonzalez  
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto  
Orientador

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Edilene Cristina Ferreira  
UNESP – Câmpus de Araraquara

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geórgia Christina Labuto Araújo  
UNIFESP – Câmpus de Diadema

São José do Rio Preto

23 de junho de 2021

## AGRADECIMENTOS

A toda a minha família, em especial à minha mãe Janaína por todo apoio, força, carinho e conselhos que me fortalecem, e aos meus irmãos Beatriz, Aylla e Arthur por todo amor e carinho.

A minha avó Vera Neuza por sempre acreditar na minha capacidade.

Ao Gabriel por todo amor, carinho e compreensão.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mario Henrique Gonzalez, pela orientação e pelos ensinamentos transmitidos, sempre acreditando e confiando em nós, nunca deixando que nos falte nenhuma oportunidade.

A minha coorientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Andrea Oliveira, pelos orientação e acompanhamento na pesquisa, sempre disposta a nos ajudar.

Ao Daniel, Iohanna e Poliana por toda contribuição e ensinamentos que foram primordiais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do Grupo de Inovação em Química Analítica Verde (GIQAV) pelo companheirismo, amizade e divertimento ao longo destes anos, em especial à Nathalia e à Ana Paula, que sempre estavam dispostas a ajudar e colaborar com o trabalho.

Ao IBILCE pela oportunidade de desenvolvimento desta pesquisa de pós-graduação em Química e ao Departamento de Química e Ciências Ambientais (DQCA), assim como aos seus docentes que compartilharam seus conhecimentos aos longos de tantos anos que estive, e aos técnicos e servidores.

A Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Edilene Cristina Ferreira e a Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Geórgia Christina Labuto Araújo que concordaram em participar da banca de defesa deste trabalho, contribuindo com seus conhecimentos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, à qual agradeço.

A todos que de alguma maneira contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

## RESUMO

O emprego de solventes é crucial para a etapa de preparo de amostras, e sendo assim, há uma preocupação no desenvolvimento de alternativas que sejam consideradas ambientalmente amigáveis. Os solventes eutéticos profundos à base de aminoácidos (AADES) são produtos da interação de pelo menos um aminoácido com outro composto natural, por meio de ligações de hidrogênio, representando uma das tecnologias verdes mais promissoras devido a vantagens como biodegradabilidade e baixa toxicidade. Neste trabalho foram produzidos 30 diferentes misturas, sendo selecionados três AADES empregando o aminoácido  $\beta$ -alanina em combinação com ácido málico (AADES 1: Ala-AM), ácido cítrico (AADES 2: Ala-AC) e xilitol (AADES 3: Ala-Xil), com adição de água, baseando-se em um planejamento de misturas restrito para otimização das proporções ideais dos componentes, onde menores valores de densidade e viscosidade foram atribuídos como respostas. O AADES 2 apresentou maiores valores de densidade e viscosidade devido à maior presença de grupos carboxilas na estrutura do ácido cítrico, permitindo a formação de maior interação de hidrogênio, confirmado pelo maior índice de consistência, conforme resultados obtidos por análises reológicas. Análises solvatocrômicas mostraram que estes são solventes com elevada polaridade, adequados para extração de metais e semimetais. Análises FTIR revelaram a ocorrência de interações de hidrogênio entre os componentes precursores. Análises TG e DSC revelaram as faixas de temperaturas de trabalho ideais para aplicação dos solventes, sendo -13 °C a 130 °C para AADES 1, -22 °C a 150 °C para AADES 2 e -21 °C a 150 °C para AADES 3. Estes solventes foram aplicados em métodos verdes de preparo de amostras, sendo estes a extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) e a dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (UAE-MSPD), para extração de As em tecido vegetal e determinação por ICP-MS, onde AADES 2 e AADES 3 foram solventes promissores para esta finalidade. Os métodos propostos apresentaram-se de acordo com os princípios da química analítica verde devido à substituição de solventes potencialmente tóxicos, redução do consumo de energia, minimização da geração e toxicidade de resíduos, além do aumento da frequência analítica.

**Palavras-chave:** Química analítica verde. Propriedades físico-químicas. Preparo de amostras. UAE-MSPD. MAE. ICP-MS.

## ABSTRACT

The use of solvents is crucial for the sample preparation step, and therefore, there is a concern in the development of alternatives that are considered environmentally friendly. Amino acids-based deep eutectic solvents (AADES) are products of the interaction of at least one amino acid with another natural compound, through hydrogen bonds, representing one of the most promising green technologies due to advantages such as biodegradability and low toxicity. In this work, 30 different mixtures were produced, being selected three AADES using the amino acid  $\beta$ -alanine in combination with malic acid (AADES 1: Ala-MA), citric acid (AADES 2: Ala-CA) and xylitol (AADES 3: Ala-Xyl), with addition of water, based on a restricted mixture design to optimize the ideal proportions of the components, where lower values of density and viscosity were assigned as answers. AADES 2 presented higher values of density and viscosity due to the greater presence of carboxyl groups in the citric acid structure, allowing the formation of greater hydrogen interaction, confirmed by the higher consistency index, as shown by the results obtained by rheological analyzes. Solvatochromic analyzes showed that these are solvents with high polarity, suitable for metals and semimetals extraction. FTIR analyzes revealed the occurrence of hydrogen interactions between the precursor components. TG and DSC analyzes revealed the ideal temperature ranges for solvent application, being  $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  for AADES 1,  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  for AADES 2 and  $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  for AADES 3. These solvents were applied in green methods of sample preparation, these being microwave assisted extraction (MAE) and ultrasound-assisted matrix solid phase dispersion (UAE-MSPD), for extraction of As in tissue plant and determination by ICP-MS, where AADES 2 and AADES 3 were promising solvents for this purpose. The proposed methods were in accordance with the principles of green analytical chemistry due to the replacement of potentially toxic solvents, reduction of energy consumption, minimization of waste generation and toxicity, in addition to increasing the analytical frequency.

**Keywords:** Green analytical chemistry. Physicochemical properties. Sample preparation. UAE-MSPD. MAE. ICP-MS.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cátions e ânions comuns utilizados para síntese de ILs	19
Figura 2 – Número de publicações abordando solvents eutéticos profundos naturais e solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos e suas principais categorias no WoS	23
Figura 3 – Mapa bibliométrico empregando as 77 principais palavras-chave dos autores para todos os artigos recuperados	25
Figura 4 – Planejamento de misturas restrito para a preparação de três diferentes AADES	33
Figura 5 – Gráficos de contorno para a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil)	40
Figura 6 – Curvas de fluxo para ■ AADES 1 (Ala-AM), ● AADES 2 (Ala-AC) e ▲ AADES 3 (Ala-Xil), a 25 °c, com ajuste para o modelo de Herschel-Bulkley	46
Figura 7 – Análises FTIR para a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil)	52
Figura 8 – Curvas de a) termogravimetria (TG), b) termogravimetria derivada (DTG) e c) calorimetria exploratória diferencial (DSC) para os AADES preparados	55
Figura 9 – Valores de recuperação (%) para as obtidos empregando os métodos MAE e UAE-MSPD para amostra de MRC Marandu utilizando como solvente extrator a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil)	69
Figura 10 – Gráficos de pareto para os efeitos padronizados para recuperação de As (%) obtidos para a) MAE utilizando AADES 2, b) MAE utilizando AADES 3 e c) UAE-MSPD utilizando AADES 2	74
Figura 11 – Superfícies de respostas para recuperação de As (%) em função da temperatura, do tempo e da razão m/V para a) MAE utilizando AADES 2, b) MAE utilizando AADES 3 e c) UAE-MSPD utilizando AADES 2	75

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas moleculares e propriedades dos precursores dos AADES sintetizados	32
Tabela 2 – Proporções (em % m m <sup>-1</sup> ) de β-alanina, componente HBD e água empregados para o preparo dos AADES	34
Tabela 3 – Valores de densidade e viscosidade para AADES 1 (Ala-AM), AADES 2 (Ala-AC) e AADES (Ala-Xil), a 25 °C	38
Tabela 4 – Comparação entre valores de viscosidades (a 25 °C) e teor de água de DES e NADES relatados na literatura	42
Tabela 5 – Parâmetros reológicos para os modelos de Newton, Ostwald-de-Waele, Bingham e Herschel-Bulkley	47
Tabela 6 – Modelos reológicos para DES e NADES relatados na literatura	49
Tabela 7 – Matriz do tipo Doehlert – Fatores e níveis avaliados empregando extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) e dispersão da matriz em fase sólida assistida por Ultrassom (UAE-MSPD)	62
Tabela 8 – Condições operacionais do ICP-MS para determinação de <sup>75</sup> As	67
Tabela 9 – Concentrações e recuperações (%) de As em MRC Marandu para otimização dos métodos de preparo de amostras – MAE e UAE-MSPD – utilizando AADES 1 (Ala-AM), AADES 2 (Ala-AC) e AADES 3 (Ala-Xil)	70
Tabela 10 – Condições ótimas determinadas para os métodos MAE e UAE-MSPD, após avaliação do delineamento experimental do tipo Doehlert	77
Tabela 11 – Concentrações de As (média ± desvio padrão) e recuperações empregando o método convencional (MW-AD) e os métodos otimizados (MAE e UAE-MSPD) utilizando AADES 2 e AADES 3	78
Tabela 12 – Valores obtidos para limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), coeficiente de correlação linear (r), desvio padrão relativo (%) e faixa de trabalho para o método convencional (MW-AD) e para os métodos propostos (MAE e UAE-MSPD)	81

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

**AADES:** Solventes eutéticos profundos baseados em aminoácido (*Amino Acids-based Deep Eutectic Solvents*)

**AAS:** Ácido acetilsalicílico

**Ala:**  $\beta$ -alanina

**AC:** Ácido cítrico

**AM:** Ácido málico

**ANOVA:** Análise de variância

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**ATSDR:** Agência para Registros de Substâncias Tóxicas e Doenças (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*)

**DES:** Solventes eutéticos profundos (*Deep Eutectic Solvents*)

**DLLME:** Microextração líquido-líquido dispersiva (*Dispersive Liquid-Liquid Microextraction*)

**DSC:** Calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry*)

**DTG:** Termogravimetria derivada (*Derived Thermogravimetry*)

**Embrapa:** Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

**FAAS:** Espectrometria de absorção atômica com chama (*Flame Atomic Absorption Spectroscopy*)

**FTIR:** Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

**GC-FID:** Cromatografia gasosa por ionização de chama (*Gas Chromatography- Flame Ionization Detection*)

**HBA:** Aceptor de ligação de hidrogênio (*Hydrogen Bond Acceptor*)

**HBD:** Doador de ligação de hidrogênio (*Hydrogen Bond Donor*)

**HF-LPME:** Microextração de fase de fibra oca (*Hollow Fiber-Based Liquid-Phase Microextraction*)

**HPLC-UV:** Cromatografia líquida de alto desempenho- detecção ultravioleta (*High-Performance Liquid Chromatography- Ultraviolet Detection*)

**ICP-MS:** Espectrometria de massas com plasma acoplado indutivamente (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*)

**ICP OES:** Espectrometria de emissão ótica com plasma acoplado indutivamente (*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*)

**ILs:** Líquidos iônicos (*Ionic Liquids*)

**INMETRO:** Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

**LD:** Limite de detecção

**LQ:** Limite de quantificação

**MAE:** Extração assistida por radiação micro-ondas (*Microwave Assisted Extraction*)

**MIL:** Líquido iônico magnético (do inglês, *Magnetic Ionic Liquid*)

**MRC:** Material de referência certificada

**MSPD:** Dispersão da matriz em fase sólida (*Matrix Solid Phase Dispersion*)

**MW-AD:** Digestão ácida assistida por radiação micro-ondas (*Microwave Acid Digestion*)

**NADES:** Solventes eutéticos profundos naturais (*Natural Deep Eutectic Solvents*)

**NIST 1547a:** Material de referência certificada de folhas de pêssego

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**RSD:** Desvio padrão relativo (*Relative Standard Deviation*)

**SCI-E:** *Science Citation Index Expanded*

**SDME:** Microextração em gota única (*Single Drop Microextraction*)

**TG:** Termogravimetria

**UA-DLLME:** Microextração líquido-líquido dispersiva assistida por ultrassom (*Ultrasound Assisted- Dispersive Liquid Liquid Microextraction*)

**UAE:** Extração assistida por ultrassom (*Ultrasound Assisted Extraction*)

**UAE-MSPD:** Dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (*Ultrasound-assisted matrix solid phase dispersion*)

**USP:** *United State Pharmacopeia*

**WoS:** *Web of Science*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Química analítica verde</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Líquidos iônicos (ILs)</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Solventes eutéticos profundos naturais (NADES) e solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES)</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos gerais</b>	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>29</b>
3.2.1	Objetivos específicos – Seção 1	29
3.2.2	Objetivos específicos – Seção 2	29
<b>4</b>	<b>SEÇÃO 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AADES A BASE DE <math>\beta</math>-ALANINA</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiais e métodos</b>	<b>31</b>
4.1.1	Materiais e reagentes	31
4.1.2	Síntese de AADES empregando um planejamento de misturas	32
4.1.3	Caracterização dos AADES	34
4.1.3.1	Determinação da densidade e viscosidade dos AADES	34
4.1.3.2	Análises reológicas	35
4.1.3.3	Análises solvatocrômicas	35
4.1.3.4	Análises de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	36
4.1.3.5	Análises de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)	36
<b>4.2</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>36</b>
<b>4.3</b>	<b>Conclusão</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>SEÇÃO 2: APLICAÇÃO DOS AADES EM MÉTODOS VERDES DE PREPARO DE AMOSTRAS</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b>	<b>Materiais e métodos</b>	<b>60</b>
5.1.1	Materiais, reagentes e amostras	60
5.1.2	Otimização dos métodos MAE e UAE-MSPD empregando planejamentos do tipo Doehlert	60
5.1.3	Digestão ácida assistida por radiação micro-ondas (MW-AD)	66

5.1.4	Análises por ICP-MS	66
5.1.5	Avaliação dos parâmetros de desempenho	67
<b>5.2</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>68</b>
5.2.1	Otimização e aplicação de métodos verdes de preparo de amostras empregando AADES	68
5.2.2	Desempenho do método analítico	80
5.2.3	Avaliação de risco à saúde associado à ingestão de chás comerciais	82
<b>5.3</b>	<b>Conclusão</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>85</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Após a descrição e apresentação da Química Verde por Anastas em 1998, a incorporação de seus princípios na Química Analítica Verde emergiu como uma das linhas de pesquisa mais produtivas (GAŁUSZKA et al., 2013). Atualmente, as principais tendências da química analítica verde visam a redução ou eliminação de solventes orgânicos e outros reagentes tóxicos empregados para a análise química, assim como implementação de métodos miniaturizados, a minimização do consumo de energia, a redução de resíduos e a reciclagem de solventes (OLIVES et al., 2017).

A maioria dos trabalhos apresentados na literatura recente são dedicados a síntese de novos solventes ecológicos e ambientalmente amigáveis, assim como suas aplicações em procedimentos analíticos e em etapas de preparo de amostras (VIAN et al., 2017). O ideal seria a implementação de processos que não empreguem solventes durante a sequência analítica, no entanto, isso ainda não é realidade na maioria dos casos pois os solventes apresentam papel crucial no preparo de amostras por meio da solubilização do analito, na transferência de massa e em etapas de separação e purificação dos analitos de interesse, além de diluições simples (ESPINO et al., 2016; PŁOTKA-WASYLKA et al., 2017). Neste contexto, os líquidos iônicos (ILs, *Ionic Liquids*) e os solventes eutéticos profundos (DES, *Deep Eutectic Solvents*) receberam grande atenção para a substituição de solventes orgânicos (DAI et al., 2013).

Os ILs formam um grupo de solventes não moleculares com ponto de fusão abaixo de 100 °C, formados pela combinação entre um cátion orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico (PACHECO-FERNÁNDEZ & PINO, 2019). Possuem propriedades como baixa pressão de vapor à temperatura ambiente, alta estabilidade térmica e capacidade de ajuste de suas propriedades físicas, o que permite o preparo de ILs destinados para aplicações específicas como ILs poliméricos e ILs magnéticos (MILs) (TRUJILLO-RODRÍGUEZ et al., 2019). Estes foram considerados como solventes verdes e tornaram-se os candidatos mais populares para substituição dos solventes orgânicos convencionais (PŁOTKA-WASYLKA et al., 2017). No entanto, a literatura atual relata como errôneo considerar alguns destes como solventes verdes pois há estudos que confirmam que a síntese de ILs pode ser realizada em várias etapas, empregando reagentes de elevado custo, além de confirmada toxicidade de alguns de seus produtos de

degradação, com baixa biodegradabilidade e elevado ciclo de vida no meio ambiente (MARÍA, 2017; BUBALO et al, 2014).

Os DES surgiram como uma alternativa às questões ambientais dos ILs, mas ao mesmo tempo usufruindo de suas propriedades, tendo sido inicialmente apresentados como ILs biodegradáveis (GHANEMI et al., 2014). Ao empregar-se produtos naturais abundantes para a síntese dos DES como aminoácidos, ácidos orgânicos, açúcares, derivados de colina e ureia, são formados os solventes eutéticos profundos naturais (NADES, *Natural Deep Eutectic Solvents*) (FERNÁNDEZ et al., 2018). Mais recentemente, os NADES baseados em aminoácidos receberam uma nomenclatura mais restrita, passando a ser denominados de solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES, *Amino Acids-based Deep Eutectic Solvents*), onde em sua síntese pelo menos um dos componentes deve ser um aminoácido (RAHMAN et al., 2021). Os aminoácidos mais utilizados até o momento para o preparo dos AADES incluem betaína, lisina, glicina, glutamina, arginina, cisteína, metionina, triptofano, valina, leucina e prolina (RAHMAN et al., 2021).

Os AADES, assim como os DES e os NADES, são formados pela mistura entre um componente aceitador de ligação de hidrogênio (HBA, *Hydrogen Bond Acceptor*) e outro componente doador de ligação de hidrogênio (HBD, *Hydrogen Bond Donor*), apresentando ponto de fusão abaixo de cada componente individual, o que lhes atribui o termo “profundos”, sendo sempre determinados com valores inferiores a 100 °C (CUNHA & FERNANDES, 2018; VIAN et al., 2017). As vantagens relacionadas aos AADES (e aos NADES) incluem principalmente baixa pressão de vapor, estabilidade térmica, baixa toxicidade, biodegradabilidade, baixo custo, alta solubilidade em água e elevado grau de solubilização de diversos compostos, além da facilidade de preparo, sem a necessidade de emprego de reagentes adicionais e sem a formação de subprodutos (KUDŁAK et al., 2015; PACHECO-FERNÁNDEZ & PINO, 2019).

Os AADES podem ser categorizados como solventes *design* pois apresentam como característica a possibilidade de ajuste de suas propriedades físico-químicas, como densidade, viscosidade e polaridade, para uma aplicação específica (FERNÁNDEZ et al., 2018). Variações nestas propriedades físico-químicas, assim como na estabilidade destes solventes, são diretamente relacionadas ao emprego de diferentes compostos HBA e HBD, assim como a variação de suas razões molares, produzindo solventes com distintas propriedades, resultantes do deslocamento de cargas causados pelas interações intermoleculares entre os compostos precursores (DAI et al., 2013; ESPINO et al., 2016).

Desde a apresentação dos DES e NADES há alguns anos, estes têm sido empregados em diversas áreas da química como, catálise, síntese orgânica, eletroquímica e química dos materiais (ZHANG et al., 2012). Outra aplicação que vêm ganhando destaque é o emprego destes como solventes extratores principalmente de biocompostos de fontes naturais, enquanto a extração de compostos inorgânicos ainda é pouco explorada (MUKHOPADHYAY et al., 2016; SHISHOV et al., 2020).

Os estudos relativos às aplicações dos AADES ainda são escassos, mas foram considerados como promissores em áreas de aplicação cosmética, alimentícia, farmacêutica, ração animal e produção de polímeros (RAHMAN et al., 2021). Foram também empregados para solubilização e transporte de drogas, biossíntese, captura de iodo radioativo, separação de óleo, extração de compostos bioativos para uso em alimentos e produto fitoterápicos, hidrólise enzimática de biomassa e síntese de compostos bioativos (RAHMAN et al., 2021).

Estudos que abordem a aplicação de AADES em procedimentos de extração para análise inorgânica ainda não foram relatados. No entanto, esta apresenta-se como uma potencial e promissora aplicação dos AADES, tendo como principal desafio sua elevada viscosidade, resultante de uma extensa rede de ligações de hidrogênio entre os compostos precursores, que restringe a mobilidade das moléculas livres que formam os solventes (FERNÁNDEZ et al., 2018).

Solventes com menor viscosidade representam maior eficiência no processo de transferência de massas e além disso, considerando-se análises por técnicas de plasma, como ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*) e ICP OES (*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*), solventes menos viscosos influenciam positivamente no transporte da amostra até o plasma (THOMAS, 2013). Desta forma, quando solventes com baixas viscosidades são necessários, algumas estratégias podem ser adotadas. Dentre estas, o aumento da temperatura reduz a viscosidade, devido à maior energia cinética das moléculas e conseqüentemente, a vibração destas, elevando o volume molar da solução e aumentando a fluidez do solvente (ZHANG et al., 2012). Além disso, a adição de água durante o preparo do solvente e a modificação de seus constituintes, principalmente a variação de HBDs, são utilizadas a fim de obtenção de solventes com menor viscosidade (ZAINAL-ABIDIN et al., 2017). Neste sentido, a aplicação de um planejamento de misturas pode ser um método útil para determinação da composição ideal dos AADES, visando a obtenção de solventes menos densos e viscosos.

O planejamento de misturas considera três componentes que constituem o produto, onde as propriedades físicas da mistura são atribuídas como respostas e dependem apenas das proporções dos componentes presentes (LEARDI, 2009). A representação gráfica deste delineamento experimental é dada por um triângulo equilátero, onde os vértices correspondem aos componentes puros (precursores dos AADES) e os pontos centrais representam as misturas ternárias (LEARDI, 2009). Desta forma, é possível a avaliação do efeito da proporção de cada componente utilizado para o preparo dos AADES, por meio de um número mínimo de experimentos (LEARDI, 2009).

A implementação de métodos de preparo de amostras para extração e isolamento de analitos de interesse, garantindo baixo consumo de solvente, maiores recuperações e menores limites de detecção, é considerada outra importante preocupação associada a química analítica verde (CHEN et al., 2008). Neste contexto, a implementação de técnicas de extração sólido-líquido com utilização de solventes verdes, como a extração assistida por radiação micro-ondas (MAE, *Microwave Assisted Extraction*) e a extração assistida por radiação ultrassom (UAE, *Ultrasound Assisted Extraction*), foram apresentadas na literatura e reveladas como promissoras, associadas principalmente a elevadas eficiências e redução do tempo de extração (RUTKOWSKA; NAMIEŚNIK & KONIECZKA, 2017).

Alguns parâmetros influenciam o desempenho destas técnicas de preparo de amostras, na qual incluem: o tipo e volume de solvente e o tempo e a temperatura de exposição (MADEJ, 2009; LLOMPART; CELEIRO & DAGNAC, 2019). Neste sentido, o uso de desenhos experimentais permite reduzir o número de experimentos necessários para avaliação da influência destas variáveis e determinar as condições ideais para extração do analito de interesse (LLOMPART; CELEIRO & DAGNAC, 2019). A metodologia de superfície de respostas é normalmente empregada para desenvolver, refinar e otimizar o processo de delineamento experimental (LLOMPART et al., 1997).

Neste presente estudo, buscamos a aplicação e a otimização de metodologias MAE e UAE associada com a chamada dispersão da matriz em fase sólida (MSPD, *Matrix Solid Phase Dispersion*) para determinação elementar utilizando os precursores sólidos dos AADES como materiais dispersantes. A MSPD é baseada na capacidade de promover a ruptura mecânica da estrutura da matriz incorporando um suporte sólido abrasivo, sendo uma técnica simples, empregando mínimas quantidades de amostra, rápida, de baixo custo e realizada a pressão e temperatura ambientes (CAPRIOTTI et al., 2010).

Normalmente esta técnica é aplicada para extração de compostos orgânicos em amostras viscosas, sólidas ou semissólidas (WANG et al., 2018), mas há trabalhos que relataram o desenvolvimento de metodologias MSPD para extração de cádmio (MARTÍNEZ-FERNANDEZ et al., 2011), arsênio (MOREDA-PIÑEIRO et al., 2008) e mercúrio (DUARTE et al., 2013).

Metodologias analíticas são consideradas amigáveis ao homem e ao meio ambiente quanto “mais verde” forem em comparação a outras, considerando fatores como síntese e emprego de solventes sustentáveis, consumo de energia elétrica, risco ocupacional, geração de resíduos químicos, custo associado a metodologia analítica e tempo e condições ambientais necessárias (HÄCKL & KUNZ, 2018). Estes fatores em conjunto estão relacionados e podem ser estudados com base na aplicação das ferramentas Eco Escala e Eco Escala Analítica, que visam comparar e atribuir características sustentáveis a metodologias de síntese orgânica e de preparo de amostras, afim de concluir o quão verde são as metodologias avaliadas (AKEN; STREKOWSKI & PATINY, 2006; GAŁUSKA, 2012).

Considerando as abordagens analíticas apresentadas, o presente estudo descreveu a síntese de diferentes AADES empregando misturas a base de  $\beta$ -alanina, ácido málico, ácido cítrico e xilitol com base em um planejamento de misturas restrito que otimizou as proporções ideais dos componentes, tendo como respostas valores de densidade e viscosidade. Os AADES considerados como ideais foram caracterizados por medidas reológicas, avaliação de polaridade, espectroscopia de infravermelho (FTIR, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*). Estes AADES foram aplicados em metodologias verdes de preparo de amostras, sendo essas a MAE e a associação entre a dispersão da matriz em fase sólida e a extração assistida por ultrassom (UAE-MSPD), para avaliação das suas eficiências como solventes de extração. Por fim, as ferramentas Eco Escala e Eco Escala Analítica foram utilizadas para avaliar o procedimento de síntese dos AADES como ambientalmente amigável, assim como as metodologias de preparo de amostras, com base em parâmetros econômicos, ecológicos e de segurança.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Química analítica verde

Recentemente, diferentes pesquisadores iniciaram uma busca pelo desenvolvimento de produtos e processos que causem menor risco ao meio ambiente, demonstrando um grande interesse por novas metodologias e abordagens ambientalmente amigáveis (LOSTE et al., 2020).

A Química Verde foi apresentada em 1998 por Anastas e Warner como um novo direcionamento que visava a redução de impactos ambientais ocasionados pela atividade química, sendo definida pelo conjunto de princípios, desenvolvimentos e implementação de produtos químicos e processos que reduzam ou eliminem o emprego de substâncias perigosas e a geração de produtos e subprodutos agressivos ao meio ambiente e ao homem (ANASTAS & WARNER, 1998; LOSTE et al., 2020).

De forma geral, a química verde é dividida em três grandes categorias que englobam a busca pelo emprego de matérias primas renováveis ou provenientes de fontes renováveis, maior eficiência energética e o mínimo ou nenhum consumo de substâncias persistentes e tóxicas (LENARDÃO et al., 2003). Seu desenvolvimento resultou em uma química bem-sucedida em âmbito industrial e em laboratórios de pesquisa (ANASTAS & KIRCHHOFF, 2002; ERYTHROPEL et al., 2018). A maior parte dos procedimentos analíticos exigem uma etapa de preparo de amostras, diluições de soluções de calibração e limpeza de equipamentos que empregam reagentes de elevada toxicidade (ROCHA et al., 2001, HE et al., 2007). Neste âmbito, empregando as características advinda da química verde e considerando metas ambientais, de saúde, segurança e economia, surge a preocupação com efeitos adversos da aplicação de procedimentos analíticos (GUARDIA & GARRIGUES, 2011).

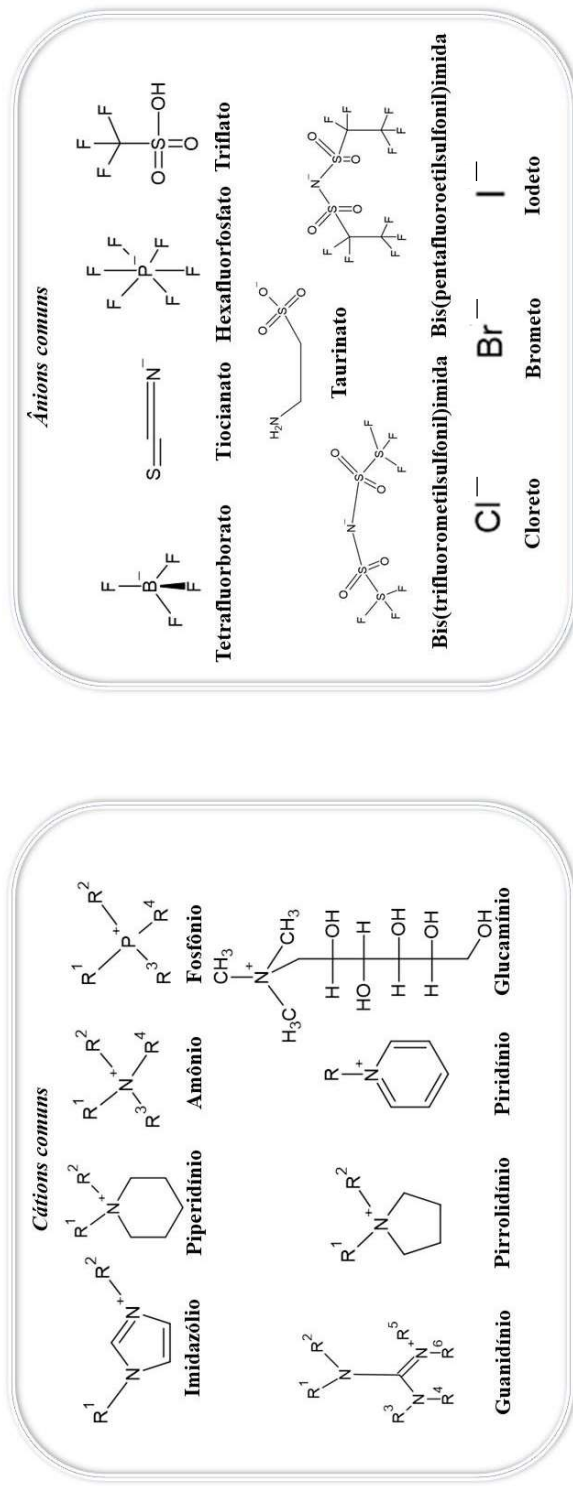
No início de 1970 foram descritos e apresentados avanços inovadores para o preparo de amostras (KUROWSKA-SUSDORF et al., 2019). Inicialmente houve a aplicação do termo “resíduos limpos” ao invés de apenas “resíduos” e em 1995 a publicação do manuscrito titulado “*Towards environmentally conscientious Analytical Chemistry through miniaturization containment and reagent replacement*” descreveu o que hoje é conhecida como química analítica verde (GUARDIA & RUZICKA, 1995).

A etapa de preparo de amostras que inclui extração, digestão e separação, tem sido a de maior preocupação para os químicos analíticos uma vez que esta requer grandes quantidades de solventes e reagentes (CURYLO et al., 2007; ANASTAS, 1999). A redução (ou eliminação) e a substituição de solventes tóxicos, voláteis e persistentes por solventes alternativos tornou-se uma das principais frentes da química analítica verde (ESPINO et al., 2016). Sendo assim, há um grande interesse no estudo para o desenvolvimento de novos solventes verdes, o que vêm de encontro com a química analítica verde que possui atualmente como principal objetivo o desenvolvimento de novos solventes sustentáveis (PŁOTKA-WASYLKA et al., 2017).

## **2.2 Líquidos iônicos (ILs)**

Os líquidos iônicos (ILs) surgiram como uma alternativa viável à substituição dos solventes orgânicos e foram classificados como solventes verdes por não serem inflamáveis e voláteis e por apresentarem possibilidade de reciclagem (GHANDI, 2014). Além disso, apresentam outras propriedades notáveis como excelente potencial de solvatação, estabilidade térmica e propriedades ajustáveis por meio de adequada escolha de cátions e ânions (Figura 1) (MEINE; BENEDITO & RINALDI, 2010; AHRENS; PERITZ & STRASSNER, 2009).

Figura 1 - Cátions e ânions comuns utilizados para síntese de ILs.



Fonte: Elaborado pela autora.

No entanto, apenas o fato de não serem voláteis e inflamáveis não é suficiente para categorizar os ILs como solventes verdes, pois algumas classes foram consideradas tóxicas e não biodegradáveis (BUBALO et al., 2014). Kunz e Häckl (2016) não descrevem os ILs como solventes verdes já que a maioria são tóxicos e apresentam baixa biodegradabilidade, como os derivados de imidazólio, que não possuem enzimas para clivagem de ligação N-C e como consequência, a molécula não pode ser degradada biologicamente. Para a síntese desses solventes é necessária uma rota sintética com várias etapas, empregando grande quantidade de reagentes, além de apresentar um alto custo relacionado à necessidade de purificação por causa da natureza altamente carregada dos íons (EFTEKHARI, 2017).

Em outro estudo apresentado por Alviz & Alvarez (2017) foi avaliado os potenciais impactos ambientais provenientes de um IL a base de brometo de 1-butil-3-metilimidazólio ([Bmim] Br) ao compará-lo com um solvente orgânico volátil (tolueno) na produção de ácido acetilsalicílico (AAS), sugerindo que o potencial de ecotoxicidade aquática foi 1,2 vezes maior para a síntese de AAS empregando [Bmim] Br do que com tolueno, enquanto o potencial de ecotoxicidade terrestre foi 1,5 vezes maior com o IL do que com o solvente orgânico, indicando que a alternativa de substituir o tolueno por [Bmim] Br na produção de AAS não foi ecologicamente correta.

Biczak et al. (2014) estudaram a fitotoxicidade de IL a base do cátion 1-etil-3-metilimidazólio [EMIM] com cinco ânions diferentes: brometo [Br<sup>-</sup>], nitrato [NO<sub>3</sub><sup>-</sup>], p-toluenossulfonato [Ts<sup>-</sup>], dimetilfosfato [dMP<sup>-</sup>] e metanossulfonato [MS<sup>-</sup>] no crescimento e desenvolvimento de espécies vegetais (cevada de primavera e rabanete). A adição dos ILs ao solo levou a uma diminuição da colheita de peso fresco, redução no crescimento das mudas e alterações cloróticas para ambas as espécies estudadas.

O efeito tóxico dos ILs sobre os organismos depende da estrutura química da substância, sendo que o cátion é o principal fator que afeta a toxicidade (PHAM et al., 2010). Solventes contendo cátions de estrutura aromática como imidazólio ou piridínio apresentaram alta toxicidade para plantas terrestres e organismos unicelulares (STOLTE et al., 2007). O aumento do número de heteroátomos de nitrogênio na estrutura do anel aumenta a toxicidade do IL, o que ocorre para cátions triazólio, imidazólio, piridínio e amônio (STOLTE et al., 2007). Além disso, uma crescente toxicidade foi associada ao alongamento da cadeia lateral de ILs pois intensifica o caráter lipofílico, aumentando a toxicidade (SINGH & SAVOY, 2019). A estrutura dos ânions não afeta a toxicidade dos

ILs, mas estão relacionados a determinação das propriedades físico-químicas como viscosidade, solubilidade e temperatura de fusão (MATZEK et al., 2007).

Para aplicação dos ILs, torna-se interessante a garantia de um solvente que apresente biodegradabilidade e pouca ou nenhuma toxicidade. A possibilidade de projetar as propriedades físicas e químicas do IL por meio da seleção adequada do cátion e ânion, forma um solvente seletivo ao composto alvo desejável, tornando-os solventes específicos (PŁOTKA-WASYLKA et al., 2017). Estes ainda têm sido amplamente aplicados em diversas áreas da química analítica como cromatografia, eletroforese, espectrometria de massas, preparo de amostras e técnicas verdes de extração, como microextração em gota única (SDME, *Single Drop Microextraction*), microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME, *Dispersive Liquid-Liquid Microextraction*) e microextração de fase de fibra oca (HF-LPME, *Hollow Fiber-based Liquid-Phase Microextraction*) (HO et al., 2014).

### **2.3 Solventes eutéticos profundos naturais (NADES) e solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES)**

Os solventes eutéticos profundos (DES) surgiram como alternativas aos ILs em estudos recentes (Abbott et al., 2003). Estes solventes são formados pela mistura entre um composto aceptor de ligação de hidrogênio (HBA) e um composto doador (HBD) em conjunto com outras interações intermoleculares, como van der Waals e forças eletrostáticas (DAI et al., 2013). O HBA geralmente é um sal de amônio quaternário e é complexado com um HBD como aminas, amidas, álcoois ou ácido carboxílicos (SOLTANMOHAMMADI et al., 2020). A interação entre o HBA e o HBD diminui a força eletrostática ânion-cátion, reduzindo o ponto de fusão da mistura à um valor inferior ao de seus precursores individuais (ABBOTT et al., 2003).

Quando os precursores dos DES são misturas de determinadas proporções molares de metabólitos primários abundantes em organismos e em alimentos, as misturas formadas são chamadas de solventes eutéticos profundos naturais (NADES), enquanto que o emprego de pelo menos um aminoácido como precursor da mistura, forma os solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES) (CHOI et al., 2011; RAHMAN et al., 2021). Estes solventes foram considerados de baixa toxicidade e ecologicamente corretos devido ao emprego de componentes naturais e biodegradáveis

(BENVENUTTI et al., 2019; TORREGROSA-CRESPO et al., 2020). Apresentam diversas vantagens como a facilidade de síntese sem a necessidade de uso de solventes auxiliares e posterior purificação, elevada solubilidade em água, considerável estabilidade térmica, baixa pressão de vapor, propriedades físico-químicas ajustáveis, elevado grau de solubilização para diversos compostos, biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade (SOLTANMOHAMMADI et al., 2020). Além disso, eles são formados por compostos de baixo custo, tornando-os favoráveis do ponto de vista econômico (ZHANG et al., 2012).

Neste trabalho, AADES foram sintetizados a base do aminoácido  $\beta$ -alanina em conjunto com ácidos orgânicos e açúcar. Os aminoácidos são moléculas orgânicas fundamentais para a formação de proteínas e são caracterizados por estruturas compostas por grupo amina ( $-\text{NH}_2$ ) e grupo carboxila ( $-\text{COO}^-$ ) (MARZZOCO; TORRES, 2007; NELSON & COX, 2014). Estes normalmente são aplicados na indústria alimentícia, farmacêutica, cosmética e no preparo de polímeros (NELSON & COX, 2014).

Os ácidos orgânicos empregados foram ácido málico e ácido cítrico. Este primeiro é encontrado naturalmente nas frutas maçã e pera, sendo amplamente utilizado na indústria alimentícia como acidulante e aromatizante e na indústria farmacêutica na higienização, tratamento de queimaduras e no auxílio ao tratamento da fibromialgia e fadiga crônica (JENSEN, 2007). O ácido cítrico é o composto intermediário do ciclo do ácido tricarboxílico (Ciclo de Krebs) empregado na indústria alimentícia como aditivo natural e na indústria farmacêutica como anticoagulante e efervescente (DHILLON et al, 2011).

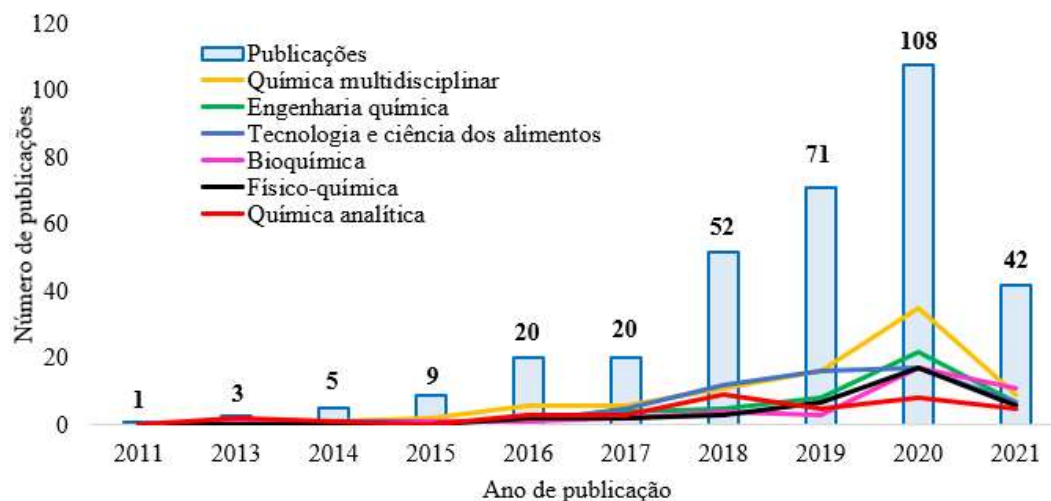
O açúcar empregado para formação de AADES foi o xilitol. Este é um álcool de açúcar, ou seja, sua estrutura química combina características de moléculas de açúcar e moléculas de álcool (MAKINEN, 2000). Na indústria alimentícia é utilizado como edulcorante, substituto a sacarose por apresentar cerca de 40% a menos em caloria, enquanto na indústria farmacêutica é empregado como inibidor de crescimento microbiano (MAKINEN, 2000).

O número de combinações de componentes para formação de DES em geral é praticamente ilimitado, sendo que suas propriedades se devem em função desta composição, onde é possível que sejam ajustadas pela variação da proporção dos precursores empregados (ESPINO et al., 2016). Este fato resulta em diversas aplicações a qual estes solventes estão sendo destinados incluindo reações orgânicas, extrações de analitos orgânicos e inorgânicos, aplicações industriais (como galvanoplastia e eletrólise),

purificação de biodiesel, síntese de polímeros, absorção de CO<sub>2</sub> e entrega de medicamentos (FLORINDO et al., 2014; SHISHOV et al., 2017; ZAINAL-ABIDIN et al., 2019).

Devido à várias possibilidades de aplicação de NADES, desde a sua apresentação por Choi et al. (CHOI et al., 2011), foi observado um aumento expressivo no número de publicações relacionadas a estes solventes, incluindo misturas que podem ser caracterizadas como AADES. Essas publicações indexadas para solventes eutéticos profundos naturais e solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos foram identificadas pelo *Science Citation Index Expanded* (SCI-E) no banco de dados *Clarivate Analytics Web of Science*® (WoS). Empregando a combinação de palavras-chaves “natural\* deep\* eutectic\* solvents\*” or “amino\* acids\*-based\* deep\* eutectic\* solvents\*”, um total de 331 artigos acadêmicos foram encontrados (pesquisado em 26 de maio de 2021). A Figura 2 apresenta o número de registros por ano, de 2011 a 2021, e as principais categorias do WoS relacionadas a essas publicações.

Figura 2 – Número de publicações abordando solventes eutéticos profundos naturais e solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos e as suas principais categorias no WoS.



Fonte: Elaborado pela autora.

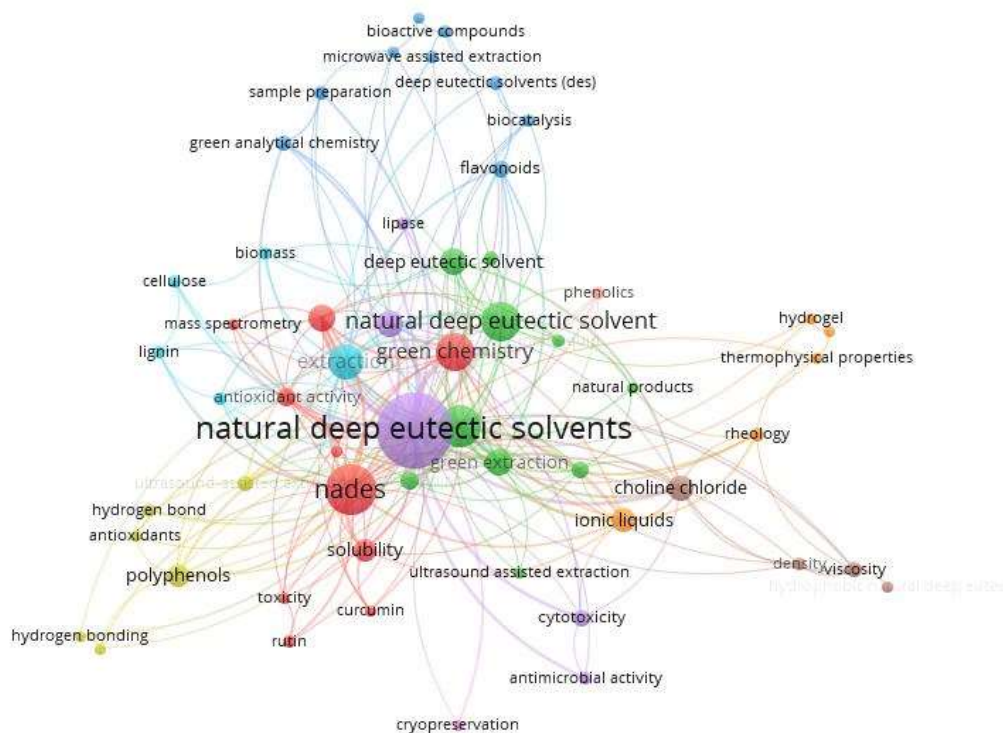
O número de estudos sobre os NADES aumentou de forma contínua nos últimos anos, tendo apresentado um crescimento expressivo após 2017, onde os últimos dois anos e meio (2018 a 1º semestre/2021) representaram 82% do número total dessas publicações. Foram poucos os trabalhos encontrados que abordam sobre

AADES dentro destas principais categorias apresentadas pelo WoS. No total, foram apenas quatro artigos científicos sobre AADES, representando 1,2% dos trabalhos atuais, sendo um artigo de revisão (RAHMAN et al., 2021), uma aplicação de AADES baseados em L-leucina, L-valina, L-alanina, L-fenilalanina e L-isoleucina em extração assistida por ultrassom para determinação de drogas antiepiléticas por GC-FID (*Gas Chromatography- Flame Ionization Detection*) (ISMILZADEH et al., 2020), uma aplicação de AADES hidrofóbicos baseados em L-leucina, L-arginina e L-serina como fase acceptora em microextração líquida de fibra oca bifásica para determinação de ácido cafeíco por HPLC-UV (*High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detection*) (NIA & HADJMOHAMMADI, 2021) e um trabalho abordando captura de iodo radioativo pela formação de ligações de hidrogênio com AADES baseado em L-cisteína (CHEN et al., 2020).

A maioria dos trabalhos estavam relacionados à categoria do WoS de química multidisciplinar (85 artigos científicos), seguido de ciência e tecnologia de alimentos (60 artigos científicos), engenharia química (51 artigos científicos), bioquímica (40 artigos científicos), físico-química (37 artigos científicos) e química analítica (36 artigos científicos), sendo que nesta última área foram abordados aplicações em extrações de amostras em fase sólida, extrações de amostras em fase líquida, eletroanálises, síntese e modificação de sorventes, sorção de gás e decomposição de amostras (SHISOV et al., 2020).

Todos os artigos recuperados do WoS foram avaliados por um mapa bibliométrico para análise de co-ocorrência de palavras-chave dos autores. O emprego da bibliometria permite a visualização de indicadores que são apresentados em redes. Desta forma, a análise foi realizada com o objetivo de compreender como os tópicos sobre NADES e AADES foram organizados, tendo sido realizada utilizando o software VOSviewer (versão 1.6.15) (ECK & WALTMAN, 2010). A análise estatística realizada revelou um total de 1151 palavras-chave de autores para os artigos recuperados. A Figura 3 apresenta as 77 palavras-chave dos autores principais, ou seja, com maior co-ocorrência entre os artigos.

Figura 3 – Mapa bibliométrico empregando as 77 principais palavras-chave dos autores para todos os artigos recuperados.



Fonte: Adaptado do software VOSviewer.

Neste mapa bibliométrico o tamanho do nó é proporcional ao número de citações, enquanto as diferentes cores representam a qual assunto as palavras-chave pertencem. Os assuntos mais frequentes abordam os principais precursores empregados e propriedades físico-químicas dos solventes (clusters marrons e laranjas); as principais aplicações destes solventes, como em métodos de preparo de amostras, incluindo técnicas de extração (clusters verdes e azuis escuro); avaliação de capacidade antioxidante pela determinação de compostos fenólicos (clusters amarelos) e imobilização de compostos naturais, como lignina e celulose (clusters roxos e azuis claro).

Embora estejam ocorrendo avanços na implementação dos NADES (incluindo AADES) no ramo da química analítica e principalmente em técnicas de preparo de amostras, ainda são poucos os trabalhos na literatura que abordam o emprego destes solventes em técnicas de extração, prevalecendo a aplicação para determinação de analitos orgânicos, principalmente compostos fenólicos,

hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e flavonoides, mas alguns trabalhos atualmente abordam a aplicação para extração de analitos inorgânicos (SHISHOV et al., 2017; SHISHOV et al., 2020).

Técnicas de extração verdes combinadas com NADES estão sendo aplicadas para extração destes analitos inorgânicos, com o objetivo de obtenção de resultados aceitáveis em termos de exatidão e sustentabilidade ambiental do processo aplicado, atribuindo destaque para as técnicas de extração assistida por ultrassom (UAE) e extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) (CARBONE et al., 2020). Neste trabalho são apresentados resultados inovadores em relação a otimização e aplicação de método UAE-MSPD empregando os precursores sólidos dos AADES como material dispersante e a aplicação de MAE combinada com AADES para o preparo de amostras vegetais e determinação de As.

O procedimento UAE é baseado no processo de cavitação produzido pela radiação ultrassônica, que reduz consideravelmente o tempo de extração (VINATORU; MASON & CALINESCU, 2017). Quando radiação ultrassônica é transmitida para o meio, um distúrbio é gerado e repetido periodicamente, originando ciclos de expansão e compressão nas moléculas do meio com formação e colapso de bolhas (VINATORU; MASON & CALINESCU, 2017). A implosão destas bolhas gera alterações na temperatura e na pressão que aumentam a penetração do solvente na matriz da amostra e conseqüentemente, aumenta a transferência de massa dos analitos para o solvente (VINATORU; MASON & CALINESCU, 2017). As vantagens do emprego da UAE estão associadas a redução do tempo de extração, alta eficiência, menor consumo de reagente e maior segurança ao operador, visto que normalmente a metodologia é realizada a pressão e temperatura ambientes (KORN et al., 2019).

A MAE é baseada na oscilação de campo elétrico na frequência da radiação micro-ondas, induzindo um alinhamento dos polos das moléculas e desta forma, ocorrendo a dissipação da energia em forma de calor, aquecendo de forma direta e rápida o solvente em contato com a amostra, resultando na partição do composto-alvo da amostra no solvente (LLOMPART; CELEIRO & DAGNAC, 2019). Quando a energia de micro-ondas é fornecida diretamente ao solvente, esta é convertida em energia cinética, que promove a rotação de dipolo e condução iônica (HAO et al., 2002; KIM 2017), resultando em energia térmica no solvente e na amostra por meio de um efeito sinérgico de transferência de calor e massa

(THOSTENSON & CHOU, 1999; KIM 2017). Do ponto de vista da química analítica verde, as principais vantagens associadas ao emprego da MAE consistem em reduzir drasticamente a quantidade de solvente e de amostra e consequentemente, minimização da geração de resíduos; redução do tempo de extração, visto que a MAE aquece diretamente a amostra, enquanto as técnicas convencionais de preparo de amostras necessitam de um período finito para aquecer o recipiente antes que o calor seja transferido para a solução; minimização do consumo de energia elétrica; maior segurança ao operador devido ao desligamento automático que os equipamentos possuem; minimização do risco de contaminação quando emprega-se sistemas do tipo vasos fechados e elevada frequência analítica pois os equipamentos comerciais atuais permitem a extração simultânea de várias amostras em um mesmo período de tempo (até 40 amostras) (LLOMPART; CELEIRO & DAGNAC, 2019).

A combinação entre ácido cítrico e sacarose em proporção molar de 3:2 foi empregada no processo de microextração líquido-líquido dispersiva assistida por ultrassom (UA-DLLME, *Ultrasound Assisted-Dispersive Liquid Liquid Microextraction*) em amostras de mel para extração dos analitos Cu, Cd e Pb e posterior análise por espectrometria de absorção atômica com chama (FAAS, *Flame Atomic Absorption Spectroscopy*) com recuperações entre 93 a 103% (ALTUNAY; ELIK; GURKAN, 2019). Huang et al. (2018) sintetizaram vinte diferentes NADES e aplicaram para extração de Cd em amostras de farinha de arroz empregando UAE obtendo remoções acima de 96% quando empregado NADES a base de cloreto de colina e ácido tartárico.

Para MAE ainda são escassos os trabalhos que combinam o emprego desta técnica com a utilização de NADES para determinação elementar. Ghanemi et al. (2014) empregaram NADES a base de cloreto de colina e ácido oxálico como solvente de extração em MAE para determinação de Cu, Zn, Ni e Fe em proteína de peixe, obtendo recuperações acima de 96%.

O Grupo de Inovação em Química Analítica Verde (GIQAV) vêm apresentando grande influência nos últimos dois anos, com publicações sobre desenvolvimento e aplicação de NADES em métodos verdes de preparo de amostras para determinação elementar por técnicas baseadas em plasma. Artigos científicos foram publicados sobre a aplicação de diferentes misturas de NADES a base de DL-ácido málico, ácido cítrico, xilitol e água, na qual foram apresentados como promissores para extração de As, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P e Zn por ICP

OES e ICP-MS, em matriz vegetal, animal (tecidos de peixe e fígado bovino) e inorgânica (rocha fosfática e suplemento mineral) empregando UAE, MAE e extração por banho de aquecimento (SANTANA et al., 2019a; SANTANA et al., 2020; SANTANA et al., 2021). Além disso, o grupo de pesquisa supracitado foi considerado pioneiro em síntese de NADES empregando radiação ultrassônica, comprovando o método como excelente para síntese verde, com baixo consumo de energia elétrica e com obtenção de solventes com características físico-químicas semelhantes a solventes sintetizados pelo método convencional (agitação e aquecimento) (SANTANA et al., 2019b).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos gerais

Os principais objetivos foram a síntese, caracterização e aplicação de novos solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES).

#### 3.2 Objetivos específicos

##### 3.2.1 *Objetivos específicos – Seção 1*

- Otimização das proporções ideais para síntese de AADES baseados em  $\beta$ -alanina como componente HBA e variação dos componentes HBDs entre ácidos orgânicos (ácido málico e ácido cítrico) e açúcar (xilitol) aplicando um planejamento de misturas restrito;
- Caracterização dos AADES por medidas de densidade e viscosidade, análises reológicas, análises solvatocrômicas, análises FTIR e análises térmicas (termogravimetria – TG e calorimetria exploratória diferencial – DSC);
- Avaliação dos parâmetros estabelecidos pela Eco Escala para o método de síntese de AADES.

##### 3.2.2 *Objetivos específicos – Seção 2*

- Otimização de métodos verdes de preparo de amostras (extração assistida por radiação micro-ondas – MAE e dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom – UAE-MSPD) em tecido vegetal;
- Aplicação dos AADES como solventes de extração nos métodos de preparo de amostras propostos para determinação de As em chás comerciais por ICP-MS;
- Comparação das metodologias propostas com o método convencional de preparo de amostras (digestão ácida assistida por radiação micro-ondas – MW-AD);
- Avaliação dos parâmetros de desempenho analítico;

- Avaliação dos parâmetros estabelecidos pela Eco Escala Analítica para os procedimentos MW-AD, MAE e UAE-MSPD.

## 4 SEÇÃO 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AADES A BASE DE $\beta$ -ALANINA

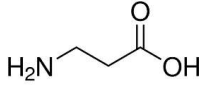
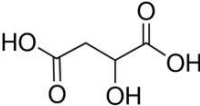
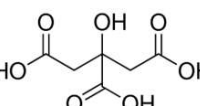
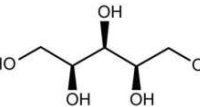
### 4.1 Materiais e métodos

#### 4.1.1 *Materiais e reagentes*

As vidrarias, frascos, tubos, ponteiros e outros materiais que foram utilizados para realização experimental deste trabalho foram previamente lavados com Extran® (detergente livre de metais) e em seguida, descontaminados em banho ácido contendo HNO<sub>3</sub> 10% (v v<sup>-1</sup>) por 24 horas, enxaguados com água deionizada (18,2 M $\Omega$  cm) purificada em sistema Milli-Q® (ICW-300, Merck KGaA, Alemanha) e secos a temperatura ambiente.

Os AADES foram sintetizados empregando água ultrapura,  $\beta$ -alanina, DL-ácido málico, ácido cítrico e xilitol (todos obtidos pela Sigma-Aldrich, EUA). A Tabela 1 apresenta as estruturas moleculares e propriedades destes reagentes.

Tabela 1 – Estruturas moleculares e propriedades dos precursores dos AADES sintetizados.

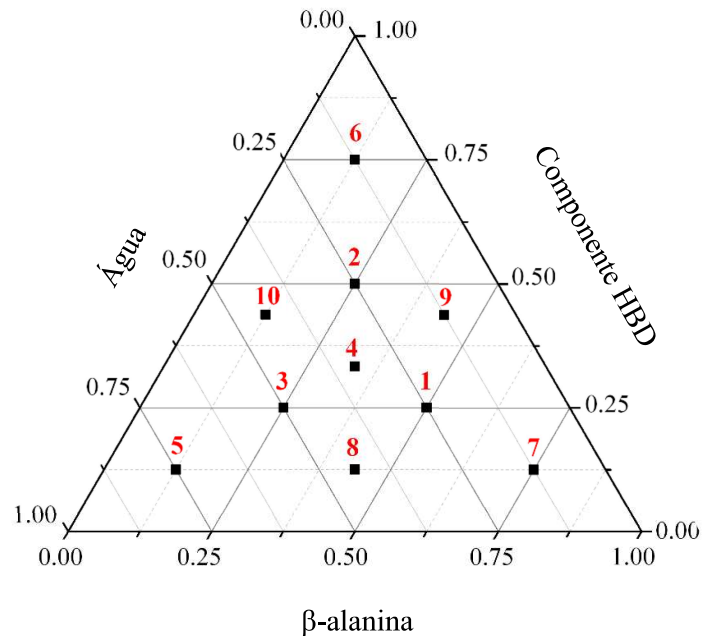
Reagente	Pureza (%)	Massa Molecular (g mol <sup>-1</sup> )	Densidade (g mL <sup>-1</sup> )	Ponto de Fusão (°C)	Estrutura Molecular
β-alanina	99,0	89,09	1,44	207	
DL-ácido málico	99,0	134,09	1,61	130	
Ácido cítrico	99,5	192,12	1,66	153	
Xilitol	99,0	152,15	1,52	92	

Fonte: Elaborado pela autora.

#### 4.1.2 Síntese de AADES empregando um planejamento de misturas

A síntese de AADES foi realizada por agitação e aquecimento tendo como base um planejamento de misturas restrito (Figura 4). As proporções dos componentes foram determinadas em porcentagem de massa (m m<sup>-1</sup>), tendo que os componentes das misturas foram restringidos por limites superior e inferior. Desta forma, as proporções variaram de 12,50% a 75%, com objetivo de obtenção de misturas estáveis, o que não é viável utilizando-se valores mínimo (0%) e máximo (100%) dos componentes para o preparo de AADES (SANTANA et al., 2020).

Figura 4 – Planejamento de misturas restrito para a preparação de três diferentes AADES.



Fonte: Elaborado pela autora.

Trinta misturas foram preparadas, todas empregando o aminoácido  $\beta$ -alanina e água, juntamente com um segundo componente, sendo ácido málico para AADES 1 (Ala-AM), ácido cítrico para AADES 2 (Ala-AC) e xilitol para AADES 3 (Ala-Xil), sendo que cada mistura foi obtida sem réplica. A Tabela 2 apresenta as proporções (em % m m<sup>-1</sup>) de cada AADES sintetizado, conforme indicado na Figura 4. Os AADES foram preparados mantendo as misturas em banho-maria a 50 °C por 2 horas sob constante agitação a 220 rpm (AccuPlate HotPlate Stirrer, LAbNet, EUA), baseado na metodologia apresentada anteriormente por Dai et al. (2013).

Tabela 2 – Proporções (em % m m<sup>-1</sup>) de β-alanina, componente HBD e água empregados para o preparo dos AADES.

<b>Mistura</b>	<b>β-alanina</b> (% m m <sup>-1</sup> )	<b>Componente HBD<sup>a</sup></b> (% m m <sup>-1</sup> )	<b>Água</b> (% m m <sup>-1</sup> )
1	50,00	25,00	25,00
2	25,00	50,00	25,00
3	25,00	25,00	50,00
4	33,33	33,33	33,33
5	12,50	12,50	75,00
6	12,50	75,00	12,50
7	75,00	12,50	12,50
8	43,75	12,50	43,75
9	43,75	43,75	12,50
10	12,50	43,75	43,75

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>a</sup> Componente 2 variou para ácido málico (AADES 1), ácido cítrico (AADES 2) e xilitol (AADES 3).

### 4.1.3 Caracterização dos AADES

#### 4.1.3.1 Determinação da densidade e viscosidade dos AADES

Medidas de densidade e viscosidade foram realizadas para todos os AADES preparados, sendo aplicadas como resposta ao planejamento de misturas restrito. Para ambas as propriedades, as medições foram realizadas em triplicata.

As densidades dos solventes foram analisadas volumetricamente em picnômetro previamente calibrado com água a 25 °C e balança analítica com precisão de ± 0,0001 g (Gehaka, modelo AG200, Brasil). Os valores foram determinados por meio de um simples cálculo de densidade, conforme apresentado na Equação 1, onde m (g) é a massa e V (mL) é o volume de AADES.

$$\text{Densidade } (\rho) = \frac{m}{V} \quad (\text{Equação 1})$$

As medições de viscosidade dos AADES foram realizadas empregando um viscosímetro Cannon-Fenske calibrado com água, a uma temperatura controlada de 25

°C. Os valores foram determinados por meio da Equação 2, onde  $d1$  e  $t1$  são a densidade e o tempo de fluxo do AADES,  $d2$  e  $t2$  são a densidade e o tempo de fluxo da água, todos a 25 °C, e  $\eta$  representa o valor da viscosidade da água a 25 °C.

$$\text{Viscosidade } (\mu) = \frac{(d1.t1)}{(d2.t2)} \cdot \eta \quad (\text{Equação 2})$$

#### 4.1.3.2 Análises reológicas

Análises reológicas dos AADES foram realizadas visando a compreensão do comportamento de fluxo dos solventes, empregando um reômetro AR 2000EX (TA Instrument, EUA) empregando geometria cilíndrica concêntrica com gap de 5920  $\mu\text{m}$ . Após adicionados ao reômetro, os solventes foram mantidos em repouso por 5 minutos de tempo de equilíbrio antes do início do teste de fluxo, na qual foi conduzido pela variação da taxa de cisalhamento de 1 a 1000  $\text{s}^{-1}$ , a 25 °C. Foram avaliados e ajustados aos dados experimentais os modelos de Newton, Ostwald-de-Waele, Bingham e Herschel-Bulkley, conforme sugerido por Elhamarnah et al. (2019).

#### 4.1.3.3 Análises solvatocrômicas

Análises solvatocrômicas dos AADES foram realizadas para determinação da polaridade dos solventes e compreensão de suas capacidades de solvatação e extração de analitos de interesse. Foi empregado corante de Reichard 10 mM preparado em metanol, que foi subsequentemente removido a temperatura ambiente. As soluções AADES-corante foram preparadas pela diluição de 1 mL da solução corante em 4 mL de AADES e posteriormente, mantidas por 20 min em banho ultrassônico para completa dissolução do corante. Espectrofotômetro UV-Vis (UV-2600, Shimadzu, Japão) foi empregado para obtenção de espectros de varredura ultravioleta-visível em uma faixa de 200-600 nm. O parâmetro Dimroth-Reichard foi calculado com base no valor de energia molar,  $Et(30)$  em  $\text{kcal mol}^{-1}$ , conforme apresentado na Equação 3, onde  $\lambda_{\text{máx}}$  representa o comprimento de onda de absorbância máxima. As análises foram realizadas em triplicata para cada solvente AADES.

$$Et(30) = \frac{28591}{\lambda_{\text{máx}}} \quad (\text{Equação 3})$$

#### ***4.1.3.4 Análises de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)***

Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) com refletância atenuada (IRPrestige-21, Shimadzu, Japão) foi empregada para avaliação dos espectros dos solventes sintetizados e de seus precursores e para confirmação da obtenção dos AADES baseado na formação de ligações de hidrogênio, operando com resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$ , na faixa de  $4000\text{ a }600\text{ cm}^{-1}$ , com uma média de 30 varreduras por amostra.

#### ***4.1.3.5 Análises de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)***

Análises termogravimétricas (PerkinElmer®, modelo Pyris 1 TG, EUA) foram realizadas para avaliar a estabilidade térmica dos AADES. Aproximadamente 5 mg de solventes foram mantidos em suporte de platina e aquecidos de 25 a 500 °C em rampa de  $10\text{ °C min}^{-1}$ , sob vazão de  $\text{N}_2$  a  $100\text{ mL min}^{-1}$ .

Os pontos de fusão dos AADES foram determinados empregando um calorímetro (DSC-60, Shimadzu, Japão). Aproximadamente 10 mg de solventes foram mantidos em cadinho de alumínio e aquecidos de -100 a 400 °C em rampa de  $10\text{ °C min}^{-1}$ , sob vazão de  $\text{N}_2$  a  $100\text{ mL min}^{-1}$ .

## **4.2 Resultados e discussão**

O preparo de AADES foi baseado no emprego de materiais de baixo custo, abundantes, de origem natural e que não apresentam efeitos tóxicos ou adversos (BAKIRTZI et al., 2016). O  $\beta$ -alanina é um aminoácido natural e foi empregado aqui como um componente HBA na qual foi escolhido devido ao seu menor custo em relação a outros aminoácidos comerciais (arginina, betaína e prolina), enquanto os componentes HBD foram variados entre ácido málico, ácido cítrico e xilitol (ELHAMARNAH et al., 2020). Vale ressaltar que trabalhos anteriores presentes na literatura apresentaram AADES  $\beta$ -alanina-ácido málico (3:2 e 1:1) e AADES  $\beta$ -alanina-ácido cítrico (1:1), no entanto, até o presente momento, não foram encontrados dados sobre a síntese destes

AADES com a adição de água superior a 30% (m m<sup>-1</sup>) e também sobre AADES β-alanina-xilitol (DAI et al., 2013; ALTAMASH et al., 2018; GÓMEZ, et al., 2019).

Foram sintetizados um total de 30 AADES de acordo com um planejamento de misturas restrito. Após realizados os preparos, os AADES foram monitorados em temperatura ambiente, visando a avaliação de suas estabilidades, que pode ser afetada pelo número de ligações de hidrogênio e de grupos aceptores, assim como pela estrutura desses grupos e pela variação das proporções molares entre os componentes que formam o AADES (CHOI et al., 2011; DAI et al., 2015).

De acordo com Espino et al. (2016), os solventes sintetizados devem apresentar-se como líquidos homogêneos, límpidos e estáveis a temperatura ambiente, sem a formação instantânea ou progressiva de precipitados. Desta forma, os AADES preparados foram monitorados por um período de 15 dias, antes que fossem submetidos às análises de suas propriedades físicas, densidade e viscosidade, na qual os valores determinados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores de densidade e viscosidade para AADES 1 (Ala-AM), AADES 2 (Ala-AC) e AADES 3 (Ala-Xil), a 25 °C.

Mistura	AADES 1			AADES 2			AADES 3		
	Densidade (g mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Viscosidade (mPa s) <sup>a</sup>	Densidade (g mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Viscosidade (mPa s) <sup>a</sup>	Densidade (g mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Viscosidade (mPa s) <sup>a</sup>	Densidade (g mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Viscosidade (mPa s) <sup>a</sup>	
<b>1</b>	1,30 ± 0,01	165,71 ± 2,05	1,31 ± 0,01	237,56 ± 3,00	1,29 ± 0,01	112,38 ± 1,18	1,29 ± 0,01	112,38 ± 1,18	
<b>2</b>	1,33 ± 0,01	107,56 ± 2,40	1,36 ± 0,01	252,89 ± 4,19	1,18 ± 0,01	6,00 ± 0,29	1,18 ± 0,01	6,00 ± 0,29	
<b>3</b>	1,21 ± 0,01	5,95 ± 0,01	1,22 ± 0,01	7,47 ± 0,63	1,25 ± 0,01	27,34 ± 1,68	1,25 ± 0,01	27,34 ± 1,68	
<b>4</b>	1,29 ± 0,01	45,08 ± 1,14	1,29 ± 0,01	50,84 ± 0,67	1,09 ± 0,01	1,48 ± 0,01	1,09 ± 0,01	1,48 ± 0,01	
<b>5</b>	1,10 ± 0,01	1,33 ± 0,26	1,10 ± 0,01	1,49 ± 0,00	1,20 ± 0,01	8,59 ± 0,01	1,20 ± 0,01	8,59 ± 0,01	
<b>6</b>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>d</sup>	<sup>b</sup>	<sup>d</sup>	<sup>b</sup>	
<b>7</b>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>d</sup>	<sup>b</sup>	<sup>d</sup>	<sup>b</sup>	
<b>8</b>	1,21 ± 9,06.10 <sup>-5</sup>	9,05 ± 0,30	1,23 ± 0,01	17,19 ± 0,32	1,20 ± 0,01	8,59 ± 0,01	1,20 ± 0,01	8,59 ± 0,01	
<b>9</b>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	
<b>10</b>	1,25 ± 0,01	7,332 ± 0,005	1,26 ± 0,01	9,56 ± 0,01	1,21 ± 0,01	9,02 ± 0,29	1,21 ± 0,01	9,02 ± 0,29	

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>a</sup> Média ± desvio padrão (n=3).<sup>b</sup> Líquido homogêneo foi formado, no entanto foi instável e apresentou precipitado ao ser mantido sob temperatura ambiente.<sup>c</sup> Líquido homogêneo foi formado, no entanto as medições foram impossibilitadas devido à alta viscosidade e densidade.<sup>d</sup> Não houve a formação de um líquido homogêneo.

Densidade e viscosidade são consideradas propriedades físicas básicas para solventes, sendo necessárias para compreensão das possíveis aplicações a que possam ser recomendados, estando relacionados à alteração do tipo de HBA e/ ou HBD e a razão molar entre esses componentes (QIN et al., 2020; VILKOVÁ et al., 2020).

A potencial aplicação dos AADES como solventes para o preparo de amostras vem ganhando destaque e é reconhecida como uma das mais interessantes (DAI et al., 2013). Neste sentido, a viscosidade destes solventes é uma importante questão, mas que ainda precisa ser resolvida pois a maioria dos DES exibem viscosidades relativamente altas em temperatura ambiente ( $> 100$  mPa.s) (ZHANG et al., 2012).

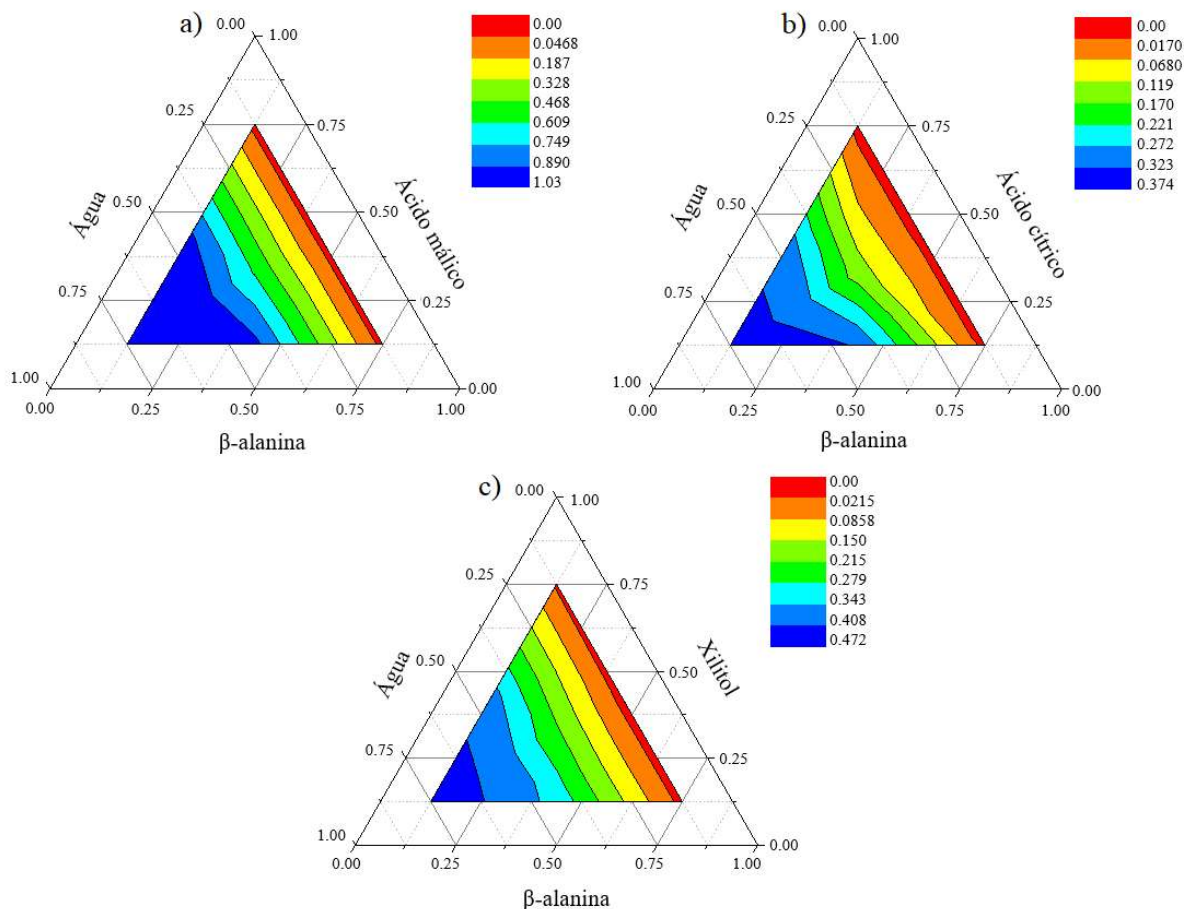
Esta propriedade descreve a fluidez e a resistividade do solvente e é considerada um dos parâmetros mais relevantes para a química analítica, pois solventes com alta viscosidade influenciam na eficiência do processo de transferência de massas (DAI et al., 2013; RIBEIRO et al., 2015; SAVI et al., 2019; VIKOVÁ et al., 2020). Além disso, ao considerar análises por técnicas de plasma, sendo estas ICP-MS e ICP OES, a viscosidade influencia os processos de formação e transporte do aerossol da amostra para o plasma (THOMAS, 2013). Solventes que apresentam elevada viscosidade formam gotas maiores e em menores quantidades, afetando a formação de spray no nebulizador e a separação na câmara de nebulização, resultando em menor sensibilidade do método analítico (THOMAS, 2013; SANTANA et al., 2021).

Os valores de densidade e viscosidade apresentados neste trabalho (ver Tabela 3) foram utilizados com o objetivo de obter a porcentagem ideal em massa de cada componente no preparo dos AADES, sendo empregados como resposta ao planejamento de misturas restrito. Este foi um desenho experimental utilizado para avaliação de efeitos de diferentes composições sob uma ou mais respostas, tendo a combinação de misturas de três componentes dispostas em um triângulo, onde as arestas representam as misturas binárias e as intersecções dentro do triângulo representam as misturas ternárias (ESTEVÃO et al., 2018).

As respostas empregadas foram codificadas de 0 como uma resposta indesejada (valores mais altos de densidade e viscosidade) a 1 como uma resposta desejada (valores mais baixos de densidade e viscosidade), com base em uma função de desejabilidade individual. A partir disso, os valores foram combinados para obter uma única resposta, a desejabilidade global (COSTA et al., 2011). A Figura 5 mostra os gráficos de contorno obtidos para os AADES preparados, onde maiores valores de

desejabilidade, representados pela coloração azul, indicam menor densidade e viscosidade.

Figura 5 – Gráficos de contorno para a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil).



Fonte: Elaborado pela autora.

Como observado na Figura 5, AADES 1 foi o único solvente a apresentar valores de desejabilidade global entre 0 e 1. No entanto, todos os AADES preparados apresentaram um mesmo comportamento para a adição de água, resultando em menores valores de densidade e viscosidade com o aumento da concentração de água ao solvente durante o preparo, conforme foi anteriormente relatado por Santana et al. (2020).

A proporção considerada ideal para os componentes dos três AADES (em % m<sup>-1</sup>) é representada pela mistura 10 (12,50:43,75:43,75, para  $\beta$ -alanina, componente HBD e água, respectivamente), na qual foi selecionada considerando a estabilidade dos solventes, além de menores valores de densidade e viscosidade. Os AADES sintetizados

empregando esta proporção foram posteriormente caracterizados e aplicados como solventes de extração em métodos verdes de preparo de amostras.

Para os valores de densidade e viscosidade apresentados (ver Tabela 3), é possível notar que a mistura 5 apresentou-se como o solvente menos denso e viscoso. No entanto, esta mistura foi composta por 75% do seu teor em água e, segundo Dai et al. (2015) a adição de água no sistema DES acima de 50% (m m<sup>-1</sup>) enfraquece as interações entre as moléculas de HBA e HBD pela competição por ligações de hidrogênio. À medida em que a água é adicionada no sistema, as ligações de hidrogênio entre os precursores dos DES são rompidas, resultando na dissociação dos compostos precursores em água, sem a interação entre esses e alterando as propriedades físico-químicas do DES (ZHEKENOV et al., 2017).

Os AADES apresentam valores de densidade e viscosidade superiores ao da água em temperatura ambiente, o que está relacionado à extensa rede de ligações de hidrogênio e sua influência direta na mobilidade das espécies livres na estrutura do solvente eutético e à natureza de seus precursores (QIN et al., 2020). Porém, estas propriedades podem ter seus valores reduzidos pela variação dos precursores do DES e suas razões molares, pela adição de água ao solvente durante o preparo e pelo aumento da temperatura do sistema (DAI et al., 2015). Os AADES preparados neste trabalho apresentaram valores de viscosidade mais baixos, quando comparado com outros DES apresentados na literatura atual (Tabela 4), devido a presença de 43,75% (em m m<sup>-1</sup>) do seu teor em água.

Tabela 4 – Comparação entre valores de viscosidades (a 25 °C) e teor de água de DES e NADES relatados na literatura.

DES/ NADES	Viscosidade (mPa.s)	Teor de água (m m <sup>-1</sup> %)	Referência
Ala-AM <sup>1</sup>	7,33	43,75	Este trabalho
Ala-AC <sup>2</sup>	9,56	43,75	Este trabalho
Ala-Xil <sup>3</sup>	9,02	43,75	Este trabalho
Ala-AM <sup>1</sup>	174,6*	19,48	DAI et al. (2013)
AM-Chcl <sup>4</sup>	445,9*	11,62	DAI et al. (2013)
Chcl-Xil <sup>5</sup>	86,1*	11,17	DAI et al. (2013)
Chcl-Gli <sup>6</sup>	40*	20	HUANG et al. (2017)
Ala-AL <sup>7</sup>	2,2 x 10 <sup>4</sup>	4,4	ALTAMASH et al. (2018)
Ala-AM <sup>1</sup>	5,0 x 10 <sup>5</sup>	5,4	ALTAMASH et al. (2018)
Be-AL <sup>8</sup>	1,8 x 10 <sup>4</sup>	0,7	ALTAMASH et al. (2018)
Chcl-Xil <sup>5</sup>	5230**	9,5	MAUGERI & MARÍA (2012)
TBAB-PEG <sup>9</sup> 600	182,32	0,39	IJARDAR (2020)

Fonte: Elaborado pela autora.

\*Viscosidade a 40 °C; \*\*Viscosidade a 30 °C; <sup>1</sup> β-Alanina- Ácido málico; <sup>2</sup> β-Alanina- Ácido cítrico; <sup>3</sup> β-Alanina- Xilitol; <sup>4</sup> AM-Chcl: Ácido málico- Cloreto de colina; <sup>5</sup> Chcl-Xil: Cloreto de colina- Xilitol; <sup>6</sup> Chcl-Gli: Cloreto de colina- Glicerol; <sup>7</sup> β-Alanina- Ácido láctico; <sup>8</sup> Betaina- Ácido láctico; <sup>9</sup> Brometo de tetrabutilamônio- Polietilenoglicol 600.

A força das interações intermoleculares, principalmente as ligações de hidrogênio, resultam em menor mobilidade entre as moléculas, formando solventes mais densos e viscosos, confirmando que a estrutura molecular dos precursores também afeta essas propriedades (SAVI et al., 2019).

A variação de HBD têm um grande efeito sobre a densidade e a viscosidade dos DES, apresentando um aumento no valor destas propriedades ao empregar-se componente com maior número de grupos hidroxilas em sua estrutura, influenciando em uma maior quantidade de sítios para ligação de hidrogênio (GARCÍA et al., 2015). Além disso, ao empregar-se ácidos orgânicos como componente, o grupo carboxila é o responsável pelas interações intermoleculares com outros componentes o que resulta em solventes com maiores densidade e viscosidade (SAVI et al., 2019). No entanto, segundo Janković e colaboradores (2019) estas propriedades dos solventes tendem a reduzir com

a variação da estrutura molecular de seus precursores, em relação a tamanho e organização das moléculas ou na presença de grupos volumosos que possam causar efeitos estéricos e impedir a formação da ligação de hidrogênio.

Neste estudo, os maiores valores de viscosidade foram atribuídos para AADES 2, resultante da existência de grupos carboxilas na estrutura do ácido cítrico, que faz com que ocorram mais interações de ligações de hidrogênio, diminuindo o volume livre e apresentando uma forte energia coesiva devido à formação de forte rede intermolecular de ligação de hidrogênio, aumentando a densidade e a viscosidade do solvente (SAVI et al., 2019).

A viscosidade para AADES 1 apresentou o menor valor determinado para os três AADES estudados devido à sua estrutura molecular menor e organizada, o que segundo Taysun et al. (2017) favorece interações de van der Waals. O AADES 3 apresentou uma viscosidade próxima ao valor determinado para o AADES 2 ( $9,59 \pm 0,01$  mPa.s para AADES 2 e  $9,02 \pm 0,29$  mPa.s para AADES 3), mesmo o xilitol possuindo cinco grupos hidroxilas em sua estrutura molecular, enquanto o ácido cítrico possui uma menor quantidade. Isto, assim como para AADES 1, também está relacionado a alta organização da estrutura molecular do xilitol, que favorece as interações de van der Waals em relação a interações de hidrogênio.

A sequência crescente para os valores de densidade dos AADES estudados foram Ala-Xil < Ala-AM < Ala-AC, refletido pela densidade dos HBDs empregados (ver Tabela1) (CHEMAT et al., 2016).

Santana et al. (2020) sintetizaram três diferentes NADES sendo ácido cítrico-xilitol (AC-Xil), ácido málico-xilitol (AM-Xil) e ácido cítrico-ácido málico (AC-AM), todos com 45% (m m<sup>-1</sup>) em água. A maior viscosidade observada pelos autores foi de  $10,71 \pm 0,07$  mPa.s (n=3) para NADES AC-Xil, seguido de NADES AC-AM com viscosidade de  $7,92 \pm 0,03$  mPa.s, enquanto a menor viscosidade foi atribuída ao NADES AM-Xil com valor de  $7,63 \pm 0,02$  mPa.s, corroborando com a teoria apresentada acima pois ao empregar-se o ácido cítrico como componente do NADES tem-se a obtenção de solventes de maior viscosidade.

A viscosidade dos NADES varia de forma significativa com a estrutura molecular do componente HBD, tendo sido confirmado por Altamash et al. (2018) que observaram comportamento semissólido a temperatura ambiente (25 °C) para NADES empregando ácido málico como componente HBD, com elevados valores de viscosidade (acima de  $4,8 \times 10^6$  mPa.s para betaína-ácido málico e  $5,0 \times 10^5$  mPa.s para  $\beta$ -alanina-

ácido málico), enquanto NADES sintetizados a base de ácido láctico como componente HBD apresentaram-se como líquidos a temperatura ambiente (25 °C), com menores valores de viscosidade ( $1,8 \times 10^4$  mPa.s para betaína-ácido láctico e  $2,2 \times 10^4$  mPa.s para  $\beta$ -alanina-ácido láctico).

Além disso, relacionando-se com os resultados obtidos por este trabalho para a viscosidade do AADES 1 (Ala-AM: 7,33 mPa.s), nota-se uma diferença para a mesma composição HBA-HBD sintetizada por Altamash et al. (2018) (Ala-AM:  $5,0 \times 10^5$  mPa.s), evidenciando o enfraquecimento das interações de hidrogênio ocasionado pela adição de 43,75% de água (% em  $m\ m^{-1}$ ), em comparação com apenas 5,4% (% em  $m\ m^{-1}$ ) (Altamash et al., 2018). Solventes que apresentam baixas viscosidades a temperatura ambiente são altamente desejáveis, pois são mais facilmente aplicáveis em diferentes atividades industriais (Altamash et al., 2018).

Shafie et al. (2019) concluíram que NADES cloreto de colina-ácido cítrico apresentaram maiores valores de densidade quando se aumenta a razão molar deste ácido orgânico, relacionando com a presença de mais interações de hidrogênio que formam o DES, aumentando a força de atração e reduzindo o espaço livre entre as moléculas. Comportamento semelhante foi observado por Singh et al. (2018) ao preparar NADES baseados em cloreto de colina (HBA)-glicerol (HBD) atribuindo ao fato de abundante HBD estar disponível para formar ligações de hidrogênio e à presença de uma rede massiva destas interações, resultando em uma menor mobilidade das espécies livres existentes no DES, formando um solvente mais denso.

A Teoria dos Furos é utilizada para explicar a variação destas propriedades, relacionando o tamanho do orifício disponível na estrutura do NADES à valores de densidade e viscosidade. Estas propriedades dos AADES são baseadas em uma organização molecular, onde são compostos por vacâncias (ou furos) (ZHANG et al., 2012). Ao misturar-se HBA e HBD, o raio do furo entre as estruturas moleculares diminui, o que contribui para menos espaços livres, resultando assim em maior densidade e viscosidade (ABBOTT et al., 2007).

Aplicando-se a análise de variância (ANOVA fator único, nível de confiança de 95%) para os valores de densidade e viscosidade determinados para cada AADES, foram reveladas diferenças significativas para a maioria dos conjuntos de dados, exceto para a viscosidade entre AADES 2 e AADES 3, o que evidencia que a variação do componente HBD influencia diretamente nas propriedades físicas dos solventes.

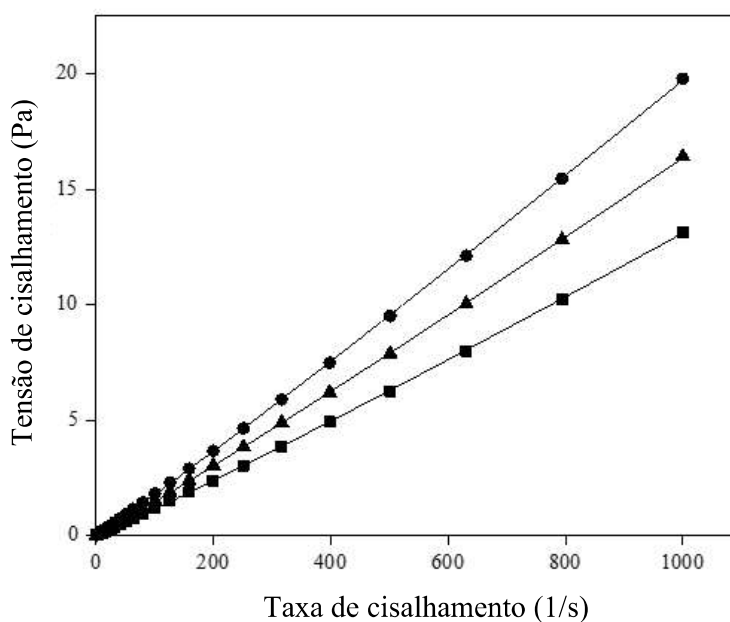
Comparando-se analogamente os valores de densidade para os solventes AADES otimizados e o valor para ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) diluído de  $1,33 \text{ g cm}^{-3}$ , sendo este de concentração de aproximadamente  $7 \text{ mol L}^{-1}$  ( $53\% \text{ v v}^{-1}$ , comercializado por empresa brasileira), evidenciamos a obtenção de solventes verdes com densidades próximas ao solvente normalmente empregado em métodos de decomposição de amostras para determinação elementar. O capítulo 233 da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, *United States Pharmacopeia*) descreve métodos para determinações elementares por ICP-MS, sugerindo o emprego de  $\text{HNO}_3$  em metodologias de preparo de amostras.

A utilização de  $\text{HNO}_3$  diluído tem sido amplamente avaliada para diversas matrizes de amostras, pois mostra-se como uma alternativa eficaz para decomposição de amostras, além de apresentar vantagens de acordo com a química analítica verde, como a minimização da geração de resíduos agressivos ao ambiente, além de garantir o tempo de vida de equipamentos ICP-MS e ICP OES devido a redução do ataque químico de peças do equipamento, como o nebulizador, a câmara de nebulização e a tocha (PINHEIRO et al. 2019, GAMELA et al. 2020; GONZALEZ et al., 2009; ARAÚJO et al., 2002; ). Araújo et al. (2002) concluíram que  $\text{HNO}_3$   $2 \text{ mol L}^{-1}$  (densidade igual à  $1,01 \text{ g cm}^{-3}$  a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) pode ser empregado de forma eficiente para determinação de Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, P, S e Zn em amostras de folhas de espinafre (NIST 1570a), folhas de manga, folhas cítricas, entre outros materiais vegetais por ICP OES, confirmado por baixos teores de carbono residual. Resultados eficientes empregando  $\text{HNO}_3$   $1 \text{ mol L}^{-1}$  (densidade igual à  $1,00 \text{ g cm}^{-3}$  a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) foram obtidos por Gamela; Costa & Pereira-Filho (2020) para determinação de Ca, Fe, K, Mg, Mn, P e Zn em amostras de pimenta por ICP OES. No segundo capítulo desta dissertação serão comparadas as eficiências de extração empregando os AADES sintetizados e a eficiência do método de digestão ácida assistida por radiação micro-ondas utilizando  $\text{HNO}_3$  diluído.

O comportamento reológico dos fluídos representa uma importante propriedade que descreve o fluxo do solvente, influenciado por processos dependentes da viscosidade, como transferência de massa (ELHAMARNAH et al., 2019). Os estudos reológicos auxiliaram na caracterização dos AADES para compreensão de suas propriedades de fluxo, visando garantir o sucesso de suas aplicações como solventes de extração, tendo estes comportamentos regidos por suas composições (alteração do tipo de HBA e/ ou HBD e a razão molar entre esses componentes) (ELHAMARNAH et al., 2019).

As propriedades reológicas dos solventes preparados foram avaliadas com base em curvas de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento. Todos os modelos reológicos avaliados foram ajustados aos dados experimentais com altos valores de coeficiente de determinação ( $R^2 > 0,999$ ). No entanto, o modelo de Herschel-Bulkley se ajustou mais adequadamente aos dados obtidos (Figura 6). Resultado semelhante foi obtido por Altamash et al. (2017a) que também descreveram o comportamento do fluxo de DES a base de ácido fenilacético empregando o modelo de Herschel-Bulkley.

Figura 6 – Curvas de fluxo para ■ AADES 1 (Ala-AM), ● AADES 2 (Ala-AC) e ▲ AADES 3 (Ala-Xil), a 25 °C, com ajuste para o modelo de Herschel-Bulkley.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os parâmetros para todos os modelos avaliados estão apresentados na Tabela 5. Apesar do comportamento reológico dos DES em geral ainda ser pouco explorado, a maioria dos trabalhos apresentados na literatura sobre DES e NADES empregam o modelo de Bingham para descrição do comportamento reológico destes fluidos (ver Tabela 6). Entretanto, para os AADES aqui avaliados, este modelo apresentou valores negativos de tensão de escoamento ( $\tau_0$ ), o que não apresenta significado do ponto de vista físico.

Tabela 5 – Parâmetros reológicos para os modelos Newton, Ostwald-de-Waele, Bingham e Herschel-Bulkley.

	Newton		Ostwald-de-Waele			Bingham			Herschel-Bulkley			
	$k^a$ (Pa.s)	$R^2$	$k^a$ (Pa.s)	$\eta^b$	$R^2$	$\tau_0^c$ (Pa)	$k^a$ (Pa.s)	$R^2$	$\tau_0^c$ (Pa)	$k^a$ (Pa.s)	$\eta^b$	$R^2$
<i>AADES 1 (Ala-AM)</i>	0,01279	0,99896	0,008772	1,05873	0,99995	-0,0428	0,01287	0,99913	0,01329	0,00848	1,06264	0,99996
<i>AADES 2 (Ala-AC)</i>	0,01935	0,99934	0,01434	1,04594	0,99996	-0,05016	0,01944	0,99945	0,01753	0,01401	1,04932	0,99997
<i>AADES 3 (Ala-Xil)</i>	0,01603	0,99925	0,01161	1,04948	0,99996	-0,04474	0,01611	0,99936	0,01537	0,01132	1,05307	0,99997

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>a</sup> Índice de consistência do fluido.

<sup>b</sup> Índice de comportamento do fluido.

<sup>c</sup> Tensão de escoamento.

Para o modelo de Herschel-Bulkley é possível notar que todos os solventes apresentaram valores de  $\eta$  (índice de comportamento do fluido) ligeiramente superiores a 1, indicando-os como fluidos de comportamento dilatante (a tensão de cisalhamento aumenta ligeiramente quando a taxa de cisalhamento aumenta). Desta forma, foi indicado que todos os solventes apresentaram estresse de fluxo para começar a fluir, sendo que a tensão de escoamento indica a tensão mínima necessária para interromper a estrutura em rede e atingir o fluxo (STEFFE, 1996).

Os resultados revelam que AADES 2 apresentou a maior tensão de cisalhamento ( $\tau$ ), seguido de AADES 3 e AADES 1, respectivamente. Além disso, AADES 2 apresentou a maior tensão de escoamento ( $\tau_0$ ) e coeficiente de consistência ( $k$ ), enquanto o comportamento inverso foi observado para AADES 1. Estes resultados estão em concordância com Qin et al. (2016) e Martinetto et al. (2021) que avaliaram o comportamento reológico de líquidos iônicos baseados em compostos imidazol e polioxometalato, determinando comportamento dilatante a temperatura ambiente para solventes que apresentavam cátions e ânions com cadeias alquílicas mais longas em sua estrutura, o que pode estar relacionado ao comprimento das cadeias alquílicas das estruturas moleculares dos componentes HBDs avaliados. Além disso, estes dados corroboram com os valores de viscosidade determinados para os AADES, confirmando que o emprego de ácido cítrico como componente HBD influenciou na obtenção de um fluido com maior índice de consistência ( $k$ ).

Tabela 6 – Modelos reológicos para DES e NADES apresentados na literatura.

<b>DES/ NADES</b>	<b>Modelo Reológico</b>	<b>Referência</b>
Ala-AM <sup>1</sup> ; Ala-AC <sup>2</sup> ; Ala-Xil <sup>3</sup>	Herschel-Bulkley	Este trabalho
Be-AL <sup>4</sup> ; Be-AM <sup>5</sup> ; Ala-AL <sup>6</sup>	Bingham	ALTAMASH et al. (2018)
Chcl-AL <sup>7</sup> ; Chcl-AM <sup>8</sup> ; Chcl-AC <sup>9</sup> ; Chcl-Fr <sup>10</sup>	Bingham	ALTAMASH et al. (2017b)
Be-AM <sup>5</sup> ; Chcl-AM <sup>8</sup>	Bingham	ELHAMARNAH et al. (2020)
Chcl-Xil <sup>11</sup> ; Chcl-Gli <sup>12</sup> ; Chcl-Sac <sup>13</sup> ; Chcl-AC <sup>9</sup> ; Chcl-Tart <sup>14</sup>	Newton	AROSO et al. (2017)
BTPH <sup>15</sup> ; BTEG <sup>16</sup> ; BTLA <sup>17</sup> ; BTGLY <sup>18</sup>	Newton	BASAIHGARI; PANDA; GARDAS (2017)
Chcl-AMO <sup>19</sup> ; Chcl- AM <sup>8</sup> ; Chcl-AC <sup>9</sup> ; Chcl-AA <sup>20</sup>	Ostwald-de-Waele	PONTES et al. (2021)

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>1</sup>  $\beta$ -Alanina- Ácido málico; <sup>2</sup>  $\beta$ -Alanina; Ácido cítrico; <sup>3</sup>  $\beta$ -Alanina-Xilitol; <sup>4</sup> Betaína- Ácido láctico; <sup>5</sup> Betaína- Ácido málico; <sup>6</sup>  $\beta$ -Alanina- Ácido láctico; <sup>7</sup> Cloreto de colina-Ácido láctico; <sup>8</sup> Cloreto de colina-Ácido málico; <sup>9</sup> Cloreto de colina- Ácido cítrico; <sup>10</sup> Cloreto de colina- Frutose; <sup>11</sup> Cloreto de colina- Xilitol; <sup>12</sup> Cloreto de colina- Glicose; <sup>13</sup> Cloreto de colina- Sacarose; <sup>14</sup> Cloreto de colina- Ácido tartárico; <sup>15</sup> Cloreto de benzil-tripropil-amônio- Fenol; <sup>16</sup> Cloreto de benzil-tripropil-amônio- Etilenoglicol; <sup>17</sup> Cloreto de benzil-tripropil-amônio- Ácido láctico; <sup>18</sup> Cloreto de benzil-tripropil-amônio- Glicerol; <sup>19</sup> Cloreto de colina- Ácido malônico; <sup>20</sup> Cloreto de colina- Ácido acético.

As polaridades dos AADES foram caracterizadas por respostas espectroscópicas de sonda de absorbância solvatocrômica, baseadas em variações no espectro UV-Vis resultantes das interações entre a molécula da sonda e as moléculas que formam os solventes (REICHARDT, 1994; FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020). Esta propriedade físico-química ainda é pouco explorada nos trabalhos sobre DES, porém, é de fundamental importância para compreensão sobre o comportamento que apresentam, além de elucidar sobre a capacidade de solvatação e extração de diferentes analitos em diferentes matrizes de amostras (TELES et al., 2017; SAVI et al., 2019).

O corante de Reichardt é uma sonda solvatocrômica normalmente aplicada para compreensão da polaridade de LIs e DES. Baseia-se em solvatocromismo negativo e, portanto, é caracterizado pelo deslocamento da banda de absorção para comprimentos de onda ( $\lambda$ ) mais curtos com o aumento da polaridade do solvente (REICHARDT, 1994).

A escala Et (30) de Dimroth e Reichardt é empregada para medição das interações entre soluto-AADES, onde representa a transferência de carga intermolecular do corante de Reichardt e sua banda de absorção, sendo que valores mais altos de Et (30) representam solventes mais polares (REICHARDT, 1994; FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020; SKORONSKI et al., 2020).

Os valores de  $\lambda_{\text{máx}}$  e Et (30) determinados para os AADES preparados foram, respectivamente:  $290 \pm 0$  nm e  $98,59 \pm 0$  kcal mol<sup>-1</sup> para AADES 1,  $304 \pm 0,7$  nm e  $93,90 \pm 0,22$  kcal mol<sup>-1</sup> para AADES 2 e  $305 \pm 1$  nm e  $93,74 \pm 0,31$  kcal mol<sup>-1</sup> para AADES 3, evidenciando que são solventes de elevada polaridade ao comparar-se com o valor de 63,1 kcal mol<sup>-1</sup> para Et (30) da água pura (REICHARDT, 1994).

Aplicando-se a ANOVA fator único (nível de confiança de 95%) para os valores de Et (30) para cada AADES, foram reveladas diferenças significativas entre AADES 1 e AADES 2 ou AADES 3, corroborando com os dados obtidos anteriormente sobre a relação direta entre a variação do componente HBD e as propriedades dos solventes obtidos. Este comportamento pode ser explicado pelo emprego de compostos que apresentam cadeias alquil lineares, o que diminui a sua capacidade de doação de prótons e conseqüentemente, resulta no aumento da polaridade do solvente (TANG & ROW, 2020). O mesmo comportamento ocorre com o aumento da proporção de água ao solvente durante a síntese. Gabriele et al. (2019) confirmaram a ocorrência de um aumento linear na polaridade de DES a base de cloreto de colina e glicol, com a adição de 0 a 30% de água às misturas.

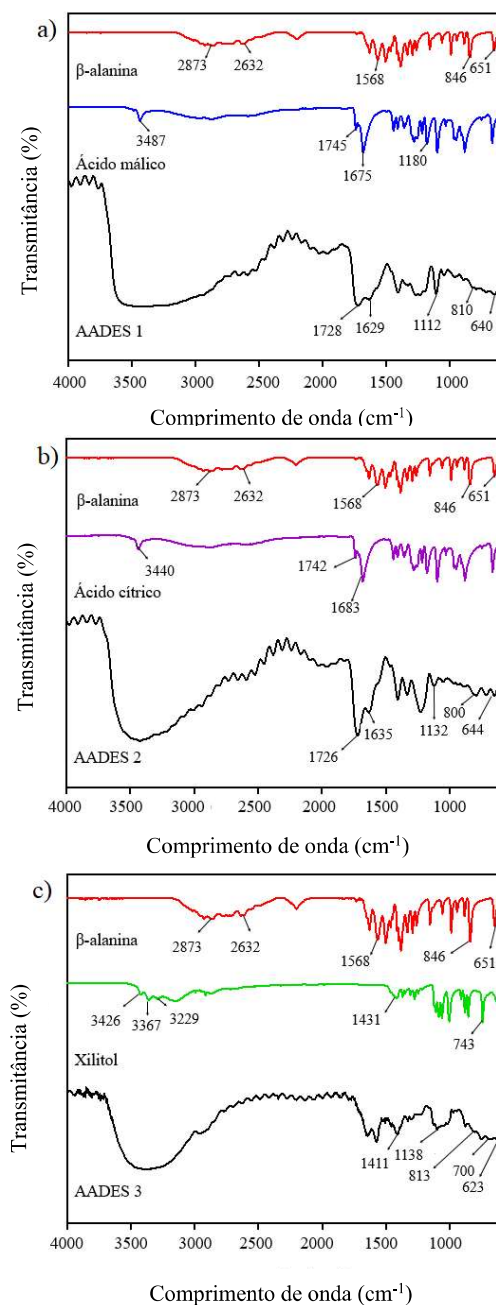
A variação da polaridade dos AADES está relacionada à capacidade de extração de analitos alvos, estando de acordo com a teoria “semelhante dissolve semelhante” (YAO et al., 2015). Desta forma, os AADES aqui preparados mostram-se promissores para extração de compostos polares, assim como para metais e semimetais, visto que o emprego de solventes com elevadas polaridades e misturas AADES-água apresentam elevadas capacidades de formação de ligações de hidrogênio com estes analitos (FAROOQ; ABBASI; ANDERSON, 2020).

Wei et al. (2015) empregaram NADES a base de cloreto de colina, maltose e água como solventes de extração de compostos fenólicos de diferentes polaridades em amostras vegetais, notando a obtenção de solventes mais polares com a adição de 20% de água, que foram mais eficientes para remoção de compostos de elevadas polaridades. Comportamento semelhante foi anteriormente relatado em trabalho de Bi, Tian & Row (2013) onde empregaram NADES a base de cloreto de colina e diferentes álcoois como

HBD para extração de compostos flavonoides, relatando relação direta entre o aumento da proporção de água e a eficiência de extração de compostos de maior polaridade.

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos materiais de partida e dos solventes sintetizados foram obtidos para caracterização dos materiais pelo número de onda resultante a partir da flexão ou alongamento das moléculas (Figura 7) (ALTAMASH et al., 2017b). A sensibilidade do FTIR às mudanças na estrutura o torna adequado para a identificação dos grupos funcionais e para avaliação da formação de interações de hidrogênio nos solventes preparados, que é resultante devido à presença de grupos carboxilas e grupos hidroxilas nas estruturas moleculares de seus precursores (SHAFIE et al., 2019). Archer et al. (2020) sintetizaram NADES derivados de biomassa a base de cloreto de colina e (R)-3-hidroxiácidos, confirmando a ocorrência de interações de hidrogênio pela observação de deslocamentos de números de onda e em variações nas vibrações de alongamento para ligações COO–H e O–H.

Figura 7 – Análises FTIR para a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil).



Fonte: Elaborado pela autora.

Os aminoácidos, como o β-alanina, apresentam muitas ligações de hidrogênio que podem ser observadas pelas várias bandas na região entre 3000 e 2000 cm<sup>-1</sup>, tendo apresentado bandas características em 2873 e 2632 cm<sup>-1</sup> (ALTAMASH et al., 2018). Além disso, foram observados no espectro do β-alanina pico em 1568 cm<sup>-1</sup>

atribuído ao grupo carbonila (C=O) de aminoácidos zwitterions,  $846\text{ cm}^{-1}$  atribuído ao grupo amina (N-H) e  $651\text{ cm}^{-1}$  ao grupo carboxila (-COO).

O ácido málico apresentou espectro de infravermelho com banda em  $3487\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo hidroxila (-OH) livre na molécula, banda em  $1675\text{ cm}^{-1}$  e  $1745\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo C=O e ao estiramento C-O, respectivamente, e em  $1180\text{ cm}^{-1}$  referente a -CH<sub>2</sub> (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2015; DAI et al., 2015). O espectro FTIR para o ácido cítrico apresentou-se semelhante ao espectro para o ácido málico, pois são ácidos orgânicos com estruturas moleculares parecidas (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2015). Um pico estreito foi observado em  $3440\text{ cm}^{-1}$  referente à grupos -OH livres na molécula que não participam de interações de hidrogênio (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2015). Foram observadas bandas em  $1742\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo C-O e em  $1683\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento C=O interagindo por ligação de hidrogênio (GHORPADE et al., 2016).

O espectro FTIR para o xilitol apresentou intensas vibrações em  $3426$ ,  $3367$  e  $3229\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à grupos -OH livres nas moléculas do açúcar (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2015). Um pico de curvatura -OH fora do plano foi observado em  $743\text{ cm}^{-1}$  e um pico de curvatura -OH dentro do plano foi observado em  $1431\text{ cm}^{-1}$  (ARAFÁ et al., 2016).

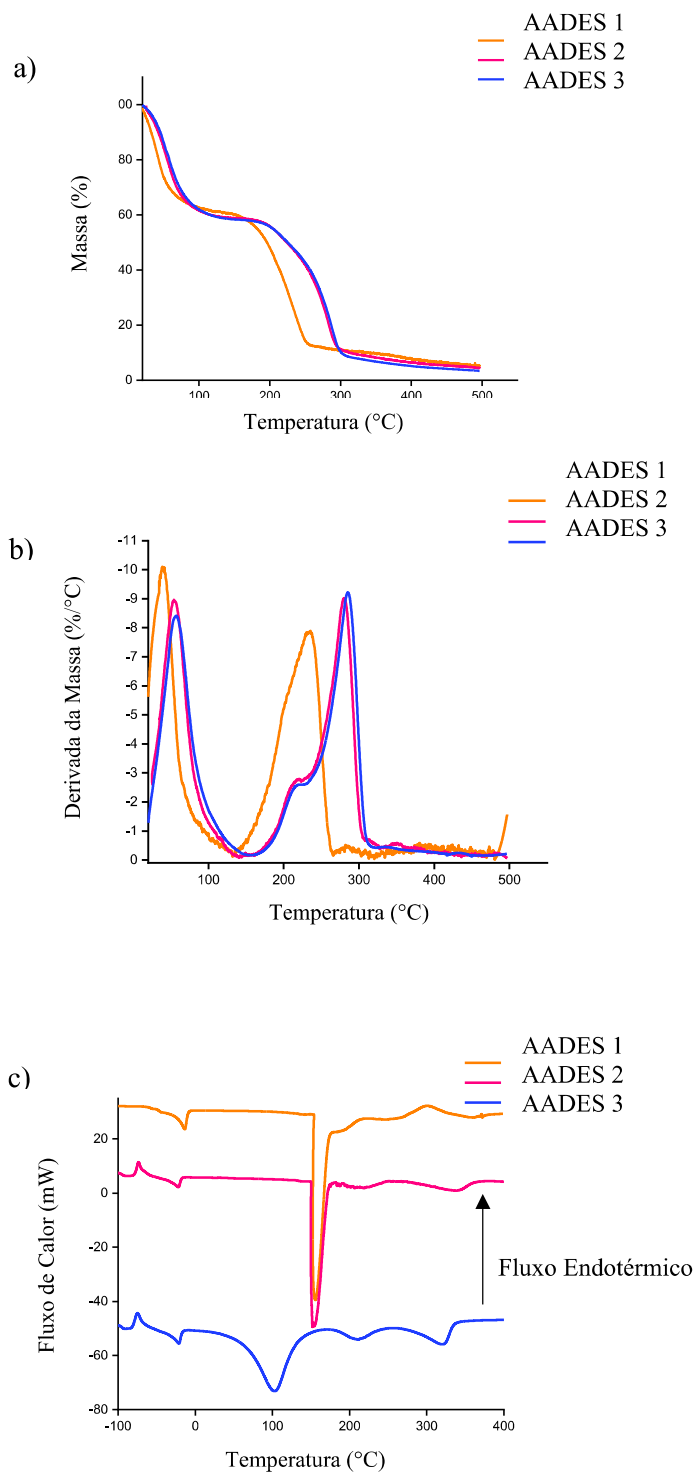
Os espectros dos solventes apresentaram bandas largas na região entre  $3500$  e  $3000\text{ cm}^{-1}$  referente à grupos -OH livres das moléculas dos precursores e moléculas de água. O AADES 1 (Figura 8a) apresentou deslocamento de pico de  $1675\text{ cm}^{-1}$  para  $1629\text{ cm}^{-1}$ , enquanto AADES 2 (Figura 8b) apresentou deslocamento de  $1683\text{ cm}^{-1}$  para  $1635\text{ cm}^{-1}$ , referentes à deslocamentos dos grupos C=O para menores números de onda devido ao aumento da densidade eletrônica no átomo de oxigênio, indicativo da formação de ligações de hidrogênio (CHO et al., 2013). Outros deslocamentos de números de ondas foram observados para AADES 1 (de  $1745\text{ cm}^{-1}$  para  $1728\text{ cm}^{-1}$ ,  $1675\text{ cm}^{-1}$  para  $1629\text{ cm}^{-1}$  e  $1180\text{ cm}^{-1}$  para  $1112\text{ cm}^{-1}$ ), para AADES 2 (de  $1742\text{ cm}^{-1}$  para  $1726\text{ cm}^{-1}$ ) e para AADES 3 (de  $1431\text{ cm}^{-1}$  para  $1411\text{ cm}^{-1}$  e  $743\text{ cm}^{-1}$  para  $700\text{ cm}^{-1}$ ) (Figura 8c), atribuídos aos componentes HBDs empregados.

Também foram observados picos em  $1112$ ,  $810$  e  $640\text{ cm}^{-1}$  para o AADES 1;  $1132$ ,  $800$  e  $644\text{ cm}^{-1}$  para AADES 2 e  $1138$ ,  $813$  e  $623\text{ cm}^{-1}$  para o AADES 3, para características de C=O, -NH<sub>2</sub> e -COO, respectivamente, correspondentes ao deslocamento de bandas da estrutura do β-alanina.

A análise FTIR confirmou a formação dos AADES pela observação da permanência das bandas características dos materiais de partida, com pequenos deslocamentos de número de onda quando comparados com os espectros FTIR dos solventes sintetizados. Além disso, para todos os espectros referentes aos solventes preparados, não foi observada nenhuma banda de novos grupos funcionais, o que nos indica a ocorrência de interações físicas entre os materiais de partida, sem qualquer evidência da ocorrência de reação química (MIALLI et al., 2021).

As aplicações para as quais os AADES preparados possam ser destinados são dependentes também de condições físicas onde permaneçam como líquidos homogêneos, sem que haja degradação ou solidificação destes (PAVEGLIO et al., 2021). Sendo assim, torna-se necessário o conhecimento de suas temperaturas de degradação, tendo sido avaliadas por análises termogravimétricas (TG) (Figura 8a), bem como por suas derivadas (DTG) (Figura 8b), e também de seus pontos de fusão que foram determinados conforme interpretação das curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) (Figura 8c).

Figura 8 – Curva de a) termogravimetria (TG), b) termogravimetria derivada (DTG) e c) calorimetria exploratória diferencial (DSC) para os AADES preparados.



Fonte: Elaborado pela autora.

Pela Figura 8a, foi possível notar uma primeira perda de massa de aproximadamente 40% em torno de 100 °C, correspondendo à proporção de água adicionada durante o preparo dos AADES (WANG et al., 2015). A decomposição térmica do AADES 1 foi próxima a 130 °C, enquanto para AADES 2 e AADES 3 se aproximou de 150 °C, sendo que todos apresentaram completa decomposição próximo a 350 °C.

Os componentes HBDs empregados apresentam decomposição térmica a 234 °C, 279 °C e 286 °C, para ácido málico, ácido cítrico e xilitol, respectivamente, enquanto o componente HBA apresenta degradação próxima a 200 °C (SANTANA et al., 2019b; ELHAMARNAH et al., 2020). Este fato indica que os solventes preparados são menos estáveis que seus precursores, decorrente da alta proporção de água que os compõem, resultando no enfraquecimento das interações de hidrogênio entre os componentes HBA e HBD (PAVEGLIO et al., 2021).

As propriedades térmicas dos DES podem ser influenciadas por inúmeros fatores como natureza do componente HBA e HBD, a proporção de água presente no solvente, a formação de interações intermoleculares, o tipo e a posição destas interações e o tamanho da cadeia alquílica de seus precursores (GHAEDI et al., 2017). De fato, o emprego de componentes com cadeias alquílicas maiores resultam em solventes mais estáveis pois influencia em maior possibilidade de formação de interações de hidrogênio, necessitando de maior energia para que sejam rompidas (GHAEDI et al., 2017b). O mesmo comportamento foi observado também ao empregar-se componentes com maior número de grupos carboxilas e/ ou hidroxilas, que permitem a formação de mais ligações de hidrogênio (ZHU et al., 2016).

A Figura 8c apresenta as curvas DSC dos AADES, onde foi possível a determinação dos valores de ponto de fusão dos solventes, sendo -13 °C para AADES 1, -22 °C para AADES 2 e -21 °C para AADES 3, o que também contribuiu para confirmação da obtenção dos solventes eutéticos profundos (os AADES) devido a valores de ponto de fusão abaixo de seus precursores (ver Tabela 1). O ponto de fusão refere-se à temperatura na qual as interações de hidrogênio entre os componentes HBA e HBD são interrompidas, sendo que o valor da massa molecular do HBD reflete diretamente no ponto de fusão do solvente obtido (MM ácido málico < MM xilitol < MM ácido cítrico, ver Tabela 1) (EL ACHKAR; GREIGE-GERGES; FOURMENTIN, 2021).

Os valores para temperatura de degradação e ponto de fusão obtidos confirmaram a ocorrência de interações de hidrogênio mais fortes quando se emprega

ácido cítrico como componente HBD, visto que uma temperatura mais elevada é necessária para a degradação térmica do AADES 2, assim como uma temperatura mais baixa para que ocorra sua solidificação.

Sendo assim, foi possível concluirmos que as faixas de temperatura de trabalho ideais para aplicação destes solventes variam de -13 °C a 130 °C para AADES 1, -22 °C a 150 °C para AADES 2 e -21 °C a 150 °C para AADES 3.

Após avaliação da obtenção e das características físico-químicos dos AADES preparados, teve-se a preocupação em categorizá-los como solventes ambientalmente amigáveis. O desenvolvimento de solventes sustentáveis para substituição de solventes potencialmente tóxicos tem-se apresentado como uma das áreas mais ativas da química verde (ESPINO et al., 2016). Classificá-los como solventes verdes é algo relativo, onde devemos considerar além de suas características como baixa pressão de vapor, estabilidade térmica, biodegradabilidade e biocompatibilidade, também a eficiência energética em seu preparo (YANG, 2018; WYPYCH, 2019).

Neste âmbito, o estudo da Eco Escala pode ser realizado visando avaliar o caráter ecológico de uma metodologia de síntese, baseado em pontos por penalidade com base nos seguintes parâmetros: 1) rendimento, 2) preço dos componentes da reação, 3) segurança ao operador e ao meio ambiente, 4) configuração técnica, 5) temperatura e tempo de reação e 6) purificação (AKEN, STREKOWSKI & PATINY, 2006). Seguindo a Eco Escala as pontuações determinadas foram de 97% para AADES 1 e AADES 3 e 92% para AADES 2 devido a um menor rendimento em comparação com os outros solventes. As sínteses dos três solventes foram consideradas como excelentes procedimentos verdes pois apresentaram pontuações maiores que 75% (AKEN, STREKOWSKI & PATINY, 2006). Além disso, também foi possível confirmar o baixo custo em reais (R\$) para a síntese de 1 L de cada AADES, sendo determinado como R\$ 797,12 para AADES 1, R\$ 806,42 para AADES 2 e R\$ 1643,49 para AADES 3, evidenciando a vantagem da obtenção destes solventes do ponto de vista econômico quando comparado com o valor comercial para 1 L de HNO<sub>3</sub> 65% supra puro para análises traço de R\$ 3056,00. No entanto, se for considerada a aplicação de HNO<sub>3</sub> 50% (v v<sup>-1</sup>), a síntese do AADES 3 estaria em desvantagem, isto porque o valor para este ácido inorgânico seria reduzido para \$ 1528,00.

Por fim, também foi possível determinarmos o consumo de energia elétrica necessária para a síntese dos solventes, a partir da Equação 4, onde temos que consumo (kWh) representa o consumo de energia elétrica, potência (W) é a potência do

equipamento empregado (agitador magnético), tempo (h) é o tempo para a síntese e vol (mL) é o rendimento de solvente obtido em volume.

$$\text{Consumo (kWh)} = \frac{(\text{Potência (W)} \cdot \text{tempo (h)}) / 1000}{\text{Vol (mL)}} \quad (\text{Equação 4})$$

Seguindo os cálculos, o consumo de energia elétrica foi de 0,0310 kWh mL<sup>-1</sup> para AADES 1; 0,0349 kWh mL<sup>-1</sup> para AADES 2 e 0,0279 kWh mL<sup>-1</sup> para AADES 3, tendo sido o menor valor determinado devido ao seu maior rendimento em volume. A busca pela eficiência energética é um dos princípios da química verde que visa o menor consumo de energia durante o processo químico, minimizando possíveis impactos econômicos (LENARDÃO et al, 2003).

Santana et al. (2019b) avaliaram o consumo de energia elétrica para três distintos métodos de sínteses de NADES, obtendo valores de 0,014 kWh mL<sup>-1</sup> para síntese empregando agitação e aquecimento, 0,106 kWh mL<sup>-1</sup> para síntese assistida por micro-ondas e 0,006 kWh mL<sup>-1</sup> para síntese assistida por ultrassom. Segundo os autores, os resultados indicaram que os métodos de síntese assistido por ultrassom e por micro-ondas foram relativamente mais rápidos, porém a síntese empregando agitação e aquecimento é um método consolidado, de fácil manuseio, simples, utilizando um equipamento de menor custo e presente na maioria dos laboratórios químicos e ainda, foi capaz da produção de um maior volume de solvente.

### 4.3 Conclusão

Solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES) empregando β-alanina como composto HBA e ácido málico, ácido cítrico e xilitol como compostos HBD foram preparados de acordo com um planejamento de misturas restrito para otimização das proporções, apresentando-se como uma estratégia promissora e ambientalmente amigável. A proporção determinada ideal para o preparo dos três AADES (% m m<sup>-1</sup>) foi de 12,50:43,75:43,75 (β- alanina, ácido málico/ ácido cítrico/ xilitol e água, respectivamente) com base em baixos valores de densidade e viscosidade obtidos e estabilidade do solvente, permanecendo como um líquido homogêneo, límpido e sem a formação de precipitado, na qual foram posteriormente caracterizados e aplicados como solventes de extração em métodos verdes de preparo de amostras.

Entre os solventes sintetizados, AADES 2 (Ala-AC) apresentou os maiores valores de densidade e viscosidade determinados, resultante da existência de vários grupos carboxila na estrutura molecular do ácido cítrico que faz com que ocorram mais ligações de hidrogênio, diminuindo o volume livre e o movimento das moléculas. Este resultado foi corroborado por avaliação das propriedades reológicas dos solventes, onde AADES 2 apresentou maior índice de consistência. Análises solvatocrômicas revelaram a obtenção de AADES com elevadas polaridades, adequados para emprego como solventes de extração de compostos polares, assim como metais e semimetais. As análises FTIR dos AADES comprovaram a formação de ligações de hidrogênio entre os componentes precursores pela observação de deslocamentos de números de onda para ligações COO-H, CO-H, C=O-H, O-H e N-H. As análises térmicas revelaram as faixas de temperaturas de trabalho as quais os AADES podem ser submetidos, sendo -13 °C a 130 °C para AADES 1, -22 °C a 150 °C para AADES 2 e -21 °C a 150 °C para AADES 3.

Por fim, com o estudo da Eco Escala foi possível descrever o método de síntese para estes AADES como um procedimento ambientalmente amigável e com baixo consumo de energia elétrica, empregando um equipamento simples, de fácil manuseio, baixo custo e apto para produção de grandes volumes de solvente.

## 5 SEÇÃO 2: APLICAÇÃO DOS AADES EM MÉTODOS VERDES DE PREPARO DE AMOSTRAS

### 5.1 Materiais e métodos

#### 5.1.1 *Materiais, reagentes e amostras*

As vidrarias, frascos, tubos, ponteiras e outros materiais que foram utilizados para realização experimental deste trabalho foram previamente lavados com Extran® (detergente livre de metais) e em seguida, descontaminados em banho ácido contendo HNO<sub>3</sub> 10% (v v<sup>-1</sup>) por 24 horas, enxaguados com água deionizada (18,2 MΩ cm) purificada em sistema Milli-Q® (ICW-300, Merck KGaA, Alemanha) e secos a temperatura ambiente. Ácido nítrico foi previamente subdestilado em sistema de sub-ebulição (subCLEAN PTFE, Milestone, Itália).

Para otimização dos métodos de preparo de amostras propostos e avaliação da acurácia dos resultados, foi empregado o material de referência certificado (MRC) de capim-forrageira *Brachiaria brizantha* cv. Marandu (EMBRAPA, FO-01/2012) produzido pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa, Brasil). A aplicabilidade do método foi avaliada empregando os MRCs capim-forrageira *Brachiaria brizantha* cv. Marandu e folhas de pêssego (NIST 1547) assim como chás de erva-doce (*Foeniculum vulgare* Mill.), erva-mate (*Ilex paraguariensis* A.), capim cidreira (*Cymbopogon citratus* Stapf.) e camomila (*Matricaria recutita* L.), adquiridos em um mercado local na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, a qual foram aplicados sem prévia etapa de cominuição.

#### 5.1.2 *Otimização dos métodos MAE e UAE-MSPD empregando planejamentos do tipo Doehlert*

Planejamentos experimentais do tipo Doehlert foram utilizados para avaliar os efeitos das variáveis temperatura (°C), tempo de extração (min) e razão massa de amostra por volume de solvente extrator – razão m/V – (mg mL<sup>-1</sup>) na extração de As em amostra de tecido vegetal (MRC Marandu) em condições MAE e UAE-MSPD. Três repetições no ponto central foram realizadas para estimar o erro aleatório e avaliar

superfícies de respostas. Neste delineamento experimental são considerados níveis diferentes para cada variável a ser estudada, sendo 7 níveis (-0,866; -0,577; -0,289; 0; 0,289; 0,577 e 0,866), 5 níveis (-1; -0,5; 0; 0,5 e 1) e 3 níveis (-0,817; 0 e 0,817). Para realização da MAE, foram considerados 7 níveis fatoriais para a variável temperatura (90, 100, 110, 120, 130, 140 e 150 °C), 5 níveis fatoriais para a variável tempo (20, 30, 40, 50 e 60 min) e 3 níveis fatoriais para a variável razão m/V (40:1, 60:1 e 80:1 mg mL<sup>-1</sup>). Para a realização da UAE-MSPD foram considerados 7 níveis fatoriais para a variável tempo (10, 20, 30, 40, 50, 60 e 70 min), 5 níveis fatoriais para a variável temperatura (40, 45, 50, 55 e 60 °C) e 3 níveis para a variável razão m/V (10:1, 30:1 e 50:1 mg mL<sup>-1</sup>). A exatidão do método (% de recuperação de As) foi considerada como resposta aos planejamentos experimentais. No total, foram realizados 15 experimentos para cada método de preparo de amostras estudado, utilizando os três diferentes AADES (Tabela 7).

Tabela 7 – Matriz do tipo Doehlert - Fatores e níveis avaliados empregando extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) e dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (UAE-MSPD).

Matriz do tipo Doehlert						
<i>Extração assistida por radiação micro-ondas (MAE)</i>						
Fatores codificados			Fatores não codificados			
Experimento	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Razão m/V (mg mL <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Razão m/V (mg mL <sup>-1</sup> )
1 (Ponto central)	0	0	0	120	40	60:1
2 (Ponto central)	0	0	0	120	40	60:1
3 (Ponto central)	0	0	0	120	40	60:1
4	0	1	0	120	60	60:1
5	0,866	0,5	0	150	50	60:1
6	0,289	0,5	0,817	130	50	80:1
7	0	-1	0	120	20	80:1
8	-0,866	-0,5	0	90	30	80:1
9	-0,289	-0,5	-0,817	110	30	40:1
10	-0,866	0,5	0	90	50	60:1
11	-0,289	0,5	-0,817	110	50	40:1
12	0,866	-0,5	0	150	30	60:1

13	0,577	0	-0,817	140	40	40:1
14	0,289	-0,5	0,817	130	30	80:1
15	-0,577	0	0,817	100	40	80:1

*Dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (UAE-MSPD)*

Experimento	Fatores codificados						Fatores não codificados		
	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Razão m/V (mg mL <sup>-1</sup> )	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Razão m/V (mg mL <sup>-1</sup> )	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Razão m/V (mg mL <sup>-1</sup> )
1	0	0	0	40	50	30:1			
2	0	0	0	40	50	30:1			
3	0	0	0	40	50	30:1			
4	0	1	0	40	60	30:1			
5	0,866	0,5	0	70	55	30:1			
6	0,289	0,5	0,817	50	55	50:1			
7	0	-1	0	40	40	30:1			
8	-0,866	-0,5	0	10	45	30:1			
9	-0,289	-0,5	-0,817	30	45	10:1			
10	-0,866	0,5	0	10	55	30:1			
11	-0,289	0,5	-0,817	30	55	10:1			
12	0,866	-0,5	0	70	45	30:1			
13	0,577	0	-0,817	60	50	10:1			

14	0,289	-0,5	0,817	50	45	50:1
15	-0,577	0	0,817	20	50	50:1

---

Fonte: Elaborado pela autora.

Para a realização da MAE, foram adicionados em frascos de politetrafluoretileno (PTFE) as massas de amostras pré-determinadas pelo planejamento Doehlert (tendo sido empregado 200 mg, 300 mg e 400 mg para razão m/V 40:1, 60:1 e 80:1, respectivamente) e 5 mL de AADES previamente preparado pelo método apresentado no tópico 4.1.2.. As misturas foram submetidas à radiação micro-ondas (AntonPaar, modelo Multiwave GO, GmbH, Áustria) empregando o programa de aquecimento: (I) 2 min até alcançar a temperatura de aquecimento pré-determinada pelo planejamento Doehlert; (II) permanência durante tempo e temperatura pré-determinados pelo planejamento Doehlert e (III) resfriamento para 50 °C. As misturas obtidas foram avolumadas para 10 mL de água deionizada e os sobrenadantes foram separados da fase sólida empregando papel de filtro quantitativo (J.Prolab, Brasil) de porosidade de 25  $\mu\text{m}$  e gramatura de 80  $\text{g m}^{-2}$ . Antes da análise por ICP-MS, os extratos obtidos por MAE para os MRCs foram diluídos vinte e cinco vezes, enquanto os extratos de amostras comerciais foram diluídos cinco vezes. A aplicação do método foi realizada em triplicata e os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

Para a realização da UAE-MSPD massas de amostras pré-determinadas pelo planejamento Doehlert (tendo sido empregado 50 mg, 150 mg e 250 mg para razão m/V 10:1, 30:1 e 50:1, respectivamente) em conjunto com massas dos materiais precursores dos AADES em pó, foram maceradas em almofariz por 3 min. Em seguida, foram transferidas para tubos cônicos de 50 mL e água deionizada foi pesada e adicionada. As misturas foram então submetidas a banho ultrassônico (Eco-Sonics, Modelo Q3.0/40A, Brasil) na frequência de 40 kHz e após o tempo de extração, os extratos foram avolumados para 10 mL de água deionizada, centrifugados (KASVI, modelo K 14-4000, Brasil) a 4000 rpm por 10 min e os sobrenadantes foram separados empregando papel de filtro quantitativo (J.Prolab, Brasil) de porosidade de 25  $\mu\text{m}$  e gramatura de 80  $\text{g m}^{-2}$ . Antes das análises por ICP-MS, os extratos obtidos por UAE-MSPD para os MRCs foram diluídos vinte e cinco vezes, enquanto os extratos de amostras comerciais foram diluídos por três vezes. Vale ressaltar que as massas dos precursores dos AADES e a água adicionada foram pesadas em balança analítica (Gehaka, modelo AG200, Brasil) considerando a proporção determinada como ideal pelo planejamento de misturas realizado e considerando o preparo de 5 mL de solvente. A aplicação do método foi realizada em triplicata e os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

### **5.1.3 Digestão ácida assistida por radiação micro-ondas (MW-AD)**

Digestão ácida assistida por radiação micro-ondas (MW-AD) foi empregada como método de referência para determinação da concentração total de As e para comparação dos resultados obtidos empregando metodologias de extração com AADES. As digestões ácidas foram realizadas em forno micro-ondas com cavidade e 850 W de potência (AntonPaar, modelo Multiwave GO, GmbH, Áustria) em frascos fechados de PTFE. Aproximadamente 100 mg de amostra foi digerida com a adição de 6 mL de HNO<sub>3</sub> 7 mol L<sup>-1</sup> (Sigma-Aldrich, EUA) e 2 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 % v v<sup>-1</sup> (Sigma-Aldrich, EUA), utilizando a seguinte rampa de aquecimento: (I) 10 min de aquecimento até 190 °C; (II) 40 min de permanência a 190 °C e (III) resfriamento para 50 °C (SANTANA et al., 2020). Após as digestões, os digeridos e os brancos foram avolumados para 25 mL antes da análise por ICP-MS. O método foi realizado em triplicata e os resultados foram expressos como média ± desvio padrão.

### **5.1.4 Análises por ICP-MS**

Para determinação do isótopo <sup>75</sup>As em modo padrão foi empregado equipamento ICP-MS (NexION 300X, PerkinElmer, EUA) equipado com nebulizador Meinhard concêntrico, câmara de nebulização ciclônica e tocha de quartzo com tubo injetor de quartzo (2,0 mm). A nebulização convencional foi usada e a vazão do gás nebulizador e o alinhamento da tocha foram ajustados de acordo com as recomendações do fabricante. A Tabela 8 apresenta as condições de operação do ICP-MS.

Ressalta-se que o ICP-MS modelo NexION 300X é equipado com a ferramenta de célula de colisão a base de gás hélio que reduz o sinal de interferência poliatômica do <sup>75</sup>As com <sup>40</sup>Ar<sup>35</sup>Cl através da discriminação por energia cinética (KED), na qual após realização de avaliações prévias, foi comprovada a não necessidade de seu emprego neste estudo.

Tabela 8 – Condições operacionais do ICP-MS para determinação de  $^{75}\text{As}$ .

<b>Parâmetros Instrumentais</b>	
Potência de radiofrequência	1600 W
Vazão de gás no plasma	18 L min <sup>-1</sup>
Vazão do gás auxiliar	1,2 L min <sup>-1</sup>
Vazão do gás do nebulizador	1,0 mL min <sup>-1</sup>
Taxa de fluxo de amostra	0,7 mL min <sup>-1</sup>
<b>Parâmetros do Método</b>	
Número de varreduras	50
Número de leituras	1
Replicatas	3
Tempo de espera	25s
Faixa de calibração analítica	0,1-15 µg L <sup>-1</sup>

Fonte: Elaborado pela autora.

### 5.1.5 Avaliação dos parâmetros de desempenho

Para as análises por ICP-MS, curvas de calibração foram preparadas por diluições consecutivas a partir de uma solução estoque de  $^{75}\text{As}$  1000 ± 2 mg L<sup>-1</sup> (Sigma-Aldrich, EUA). A curva de calibração para análise dos extratos foi preparada em meio de AADES 1% (v v<sup>-1</sup>), enquanto que a curva para análise dos digeridos foi preparada em meio de HNO<sub>3</sub> 1% (v v<sup>-1</sup>), visando garantir a compatibilização de matriz. Os parâmetros exatidão (% de recuperação) e precisão (RSD, *Relative Standard Deviation*) foram avaliados empregando os MRCs apresentados no tópico 5.1.1.. A recuperação (em %) foi calculada conforme apresentado na Equação 5, enquanto o RSD foi calculado baseando-se a Equação 6 (INMETRO, 2020).

$$\text{Recuperação (\%)} = \frac{C_{\text{determinada}}}{C_{\text{CRM}}} \times 100 \quad (\text{Equação 5})$$

$$\text{RSD (\%)} = \frac{Dp}{CMD} \times 100 \quad (\text{Equação 6})$$

sendo  $C_{\text{determinada}}$  a concentração do analito determinada pelo método;  $C_{\text{MRC}}$  a concentração do analito certificada no material de referência;  $D_p$  o desvio padrão das medidas e  $C_{\text{MD}}$  a concentração média dos brancos determinada pelo equipamento.

Os limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ) foram calculados conforme Equações 7 e 8, respectivamente. O LD corresponde a menor quantidade de analito na amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada sob as condições estabelecidas (INMETRO, 2020). O LQ corresponde a menor quantidade de analito na amostra que pode ser quantitativamente determinada com precisão e exatidão aceitáveis (INMETRO, 2020).

$$LD = \frac{3,3 \times s}{b} \quad (\text{Equação 7})$$

$$LQ = \frac{10 \times s}{b} \quad (\text{Equação 8})$$

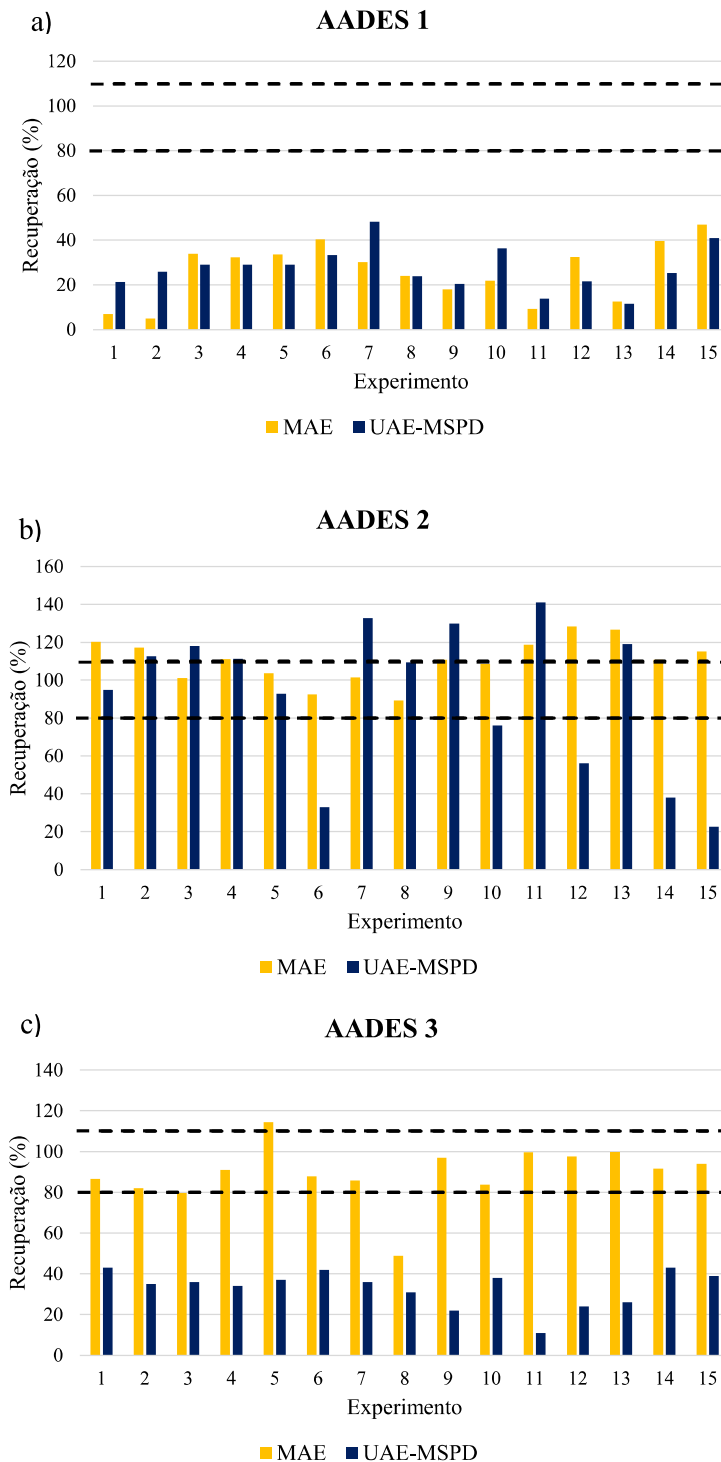
sendo  $s$  o desvio padrão da resposta de dez medidas de brancos analíticos e  $b$  a inclinação (coeficiente angular) da curva analítica.

## 5.2 Resultados e discussão

### 5.2.1 *Otimização e aplicação de métodos verdes de preparo de amostras empregando AADES*

Segundo Armenta et al. (2008) as tendências futuras em preparo de amostras estão relacionadas à obtenção de novos solventes verdes e o melhoramento de características analíticas dos métodos em relação a reduzir drasticamente o consumo de reagentes e a quantidade de resíduos, além da minimização do consumo de energia. Desta forma, buscamos a otimização de métodos verdes de preparo de amostras, sendo estes MAE e UAE-MSPD, empregando os três AADES preparados, para extração de As em tecido vegetal e determinação por ICP-MS. Na Figura 9 estão apresentadas as recuperações de As obtidas após execução dos planejamentos do tipo Doehlert (ver Tabela 7), enquanto na Tabela 9 está apresentada a concentração certificada de As no MRC Marandu e os resultados obtidos para o analito alvo empregando os métodos MAE e UAE-MSPD avaliados.

Figura 9 – Valores de recuperação (%) para As obtidos empregando os métodos MAE e UAE-MSPD para amostra de MRC Marandu utilizando como solvente extrator a) AADES 1 (Ala-AM), b) AADES 2 (Ala-AC) e c) AADES 3 (Ala-Xil).



Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 9 – Concentrações e recuperações (%) de As em MRC Marandu para otimização dos métodos de preparo de amostras – MAE e UAE-MSPD – utilizando AADES 1 (Ala-AM), AADES 2 (Ala-AC) e AADES 3 (Ala-Xil).

MRC Marandu													
AADES 1				AADES 2				AADES 3					
Valor certificado (mg kg <sup>-1</sup> )	Experimento	MAE		UAE-MSPD		MAE		UAE-MSPD		MAE		UAE-MSPD	
		Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Valor obtido (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)
1,69	1	0,12	7	0,36	21	2,03	120	1,60	95	1,46	86	0,72	43
	2	0,08	5	0,44	26	1,99	118	1,90	113	1,38	82	0,76	45
	3	0,57	34	0,49	29	1,71	101	1,99	118	1,35	80	0,61	36
	4	0,55	32	0,49	29	1,88	111	1,88	111	1,54	91	0,58	34
	5	0,57	34	0,49	29	1,75	104	1,57	93	1,93	114	0,62	37
	6	0,68	40	0,56	33	1,56	93	0,55	33	1,48	88	0,71	42
	7	0,51	30	0,82	48	1,71	101	2,24	133	1,45	86	0,61	36
	8	0,40	24	0,40	24	1,51	89	1,85	109	0,83	49	0,52	31
	9	0,30	18	0,34	20	1,87	111	2,19	130	1,64	97	0,37	22
	10	0,37	22	0,61	36	1,83	109	1,28	76	1,42	84	0,65	38
	11	0,15	9	1,08	64	2,01	119	2,38	141	1,68	100	0,19	11

12	0,55	32	0,36	22	2,17	128	0,95	56	1,65	97	0,41	24
13	0,21	12	0,19	11	2,14	127	2,01	119	1,68	100	0,43	26
14	0,12	7	0,43	25	1,87	111	0,64	38	1,55	92	0,72	43
15	0,08	5	0,69	41	1,95	115	0,38	23	1,59	94	0,66	40

Fonte: Elaborado pela autora.

O critério para otimização das condições experimentais foi obter exatidão entre 80% e 110%, conforme estabelecido pelo INMETRO para concentrações em  $\text{mg kg}^{-1}$ , estando delimitado pela faixa tracejada na Figura 9 (INMETRO, 2020). A potencial aplicabilidade de DES em geral como solventes de extração está relacionado à capacidade que estes solventes apresentam em formar ligações de hidrogênio com o analito de interesse, pois atuam como ácido de Lewis quando na presença de grupos doadores de elétrons, extraíndo o analito da amostra para a solução de DES (SANTANA et al., 2019a).

O AADES 1 como solvente de maior polaridade determinada, não mostrou boa capacidade de extração, pois as fortes interações entre HBA e HBD diminuem a capacidade de doação de prótons e causam o impedimento de interações entre o HBD e o analito alvo (TANG & ROW, 2020). Destaca-se também a seletividade que estes solventes apresentam, sendo que alguns NADES não apresentam capacidade para extração de determinados analitos inorgânicos ou orgânicos (SANTANA et al., 2019a; SANTANA et al. 2021). Gómez et al. (2019) obtiveram êxito ao empregar MAE para extração de açúcares solúveis em bananas maduras utilizando AADES a base de  $\beta$ -alanina, ácido málico e água (1:1:3), obtendo recuperação de 106%.

O AADES 2 apresentou valores de recuperação na faixa aceitável empregando os dois métodos de preparo de amostras estudados, enquanto AADES 3 mostrou-se promissor ao empregar-se a MAE. Desta forma, com a finalidade de otimização de um único método MAE e outro UAE-MSPD para a extração elementar em tecido vegetal, continuamos os estudos de avaliações estatísticas para AADES 2 (MAE e UAE-MSPD) e AADES 3 (MAE). Estudos revelam que estes solventes são altamente seletivos e moduláveis, sugerindo que para determinação do método de síntese e das proporções dos precursores também deve ser considerado a matriz da amostra e as características do analito de interesse pois a existência de efeitos matriciais pode impedir a completa extração de alguns analitos (GONZALEZ, CHOI & VERPOORTE, 2020).

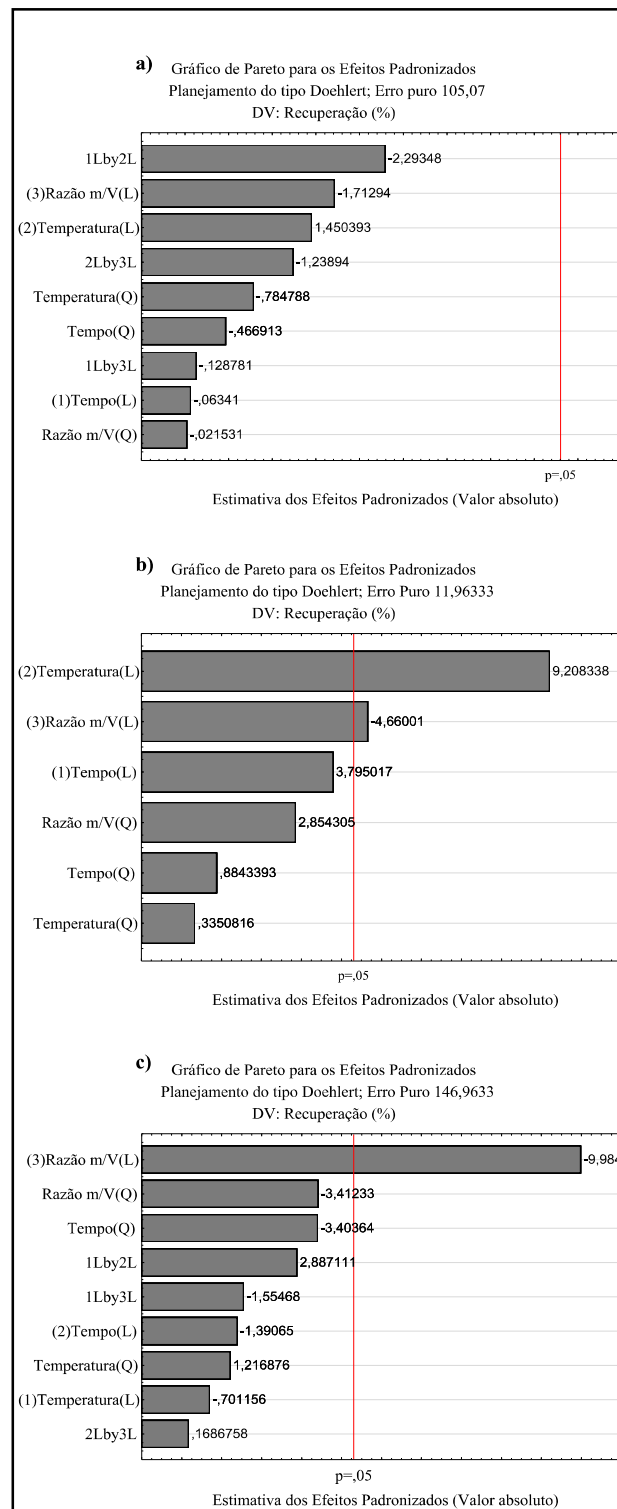
As significância das variáveis estudadas foram avaliadas aplicando-se a análise de variância unilateral (ANOVA) em um intervalo de confiança de 95%, na qual o modelo linear-quadrático apresentou-se como adequado, com valores de  $r^2$  entre 60% para MAE utilizando AADES 3 e 97% para UAE-MSPD utilizando AADES 2, indicando que o máximo de 40% das respostas em relação às variáveis não são explicadas pelo modelo aplicado.

A Figura 10 apresenta os Gráficos de Pareto, empregados para avaliação das significância das variáveis estudadas. Foi observado que para MAE empregando AADES

2 (Figura 10a) nenhuma variável mostrou-se significativa. Para MAE empregando AADES 3 (Figura 10b), os valores de p foram maiores que 0,05 para as variáveis temperatura (efeito positivo de +9,208338) e para razão m/V (efeito negativo de -4,66001), sugerindo que maiores porcentagens de extração são alcançadas quando emprega-se maior temperatura (150 °C) e menor razão m/V (40:1). Para UAE-MSPD empregando AADES 2 (Figura 10c), a variável razão m/V também apresentou uma significância negativa (efeito negativo de -9,984) sugerindo o emprego de razão m/V de 10:1.

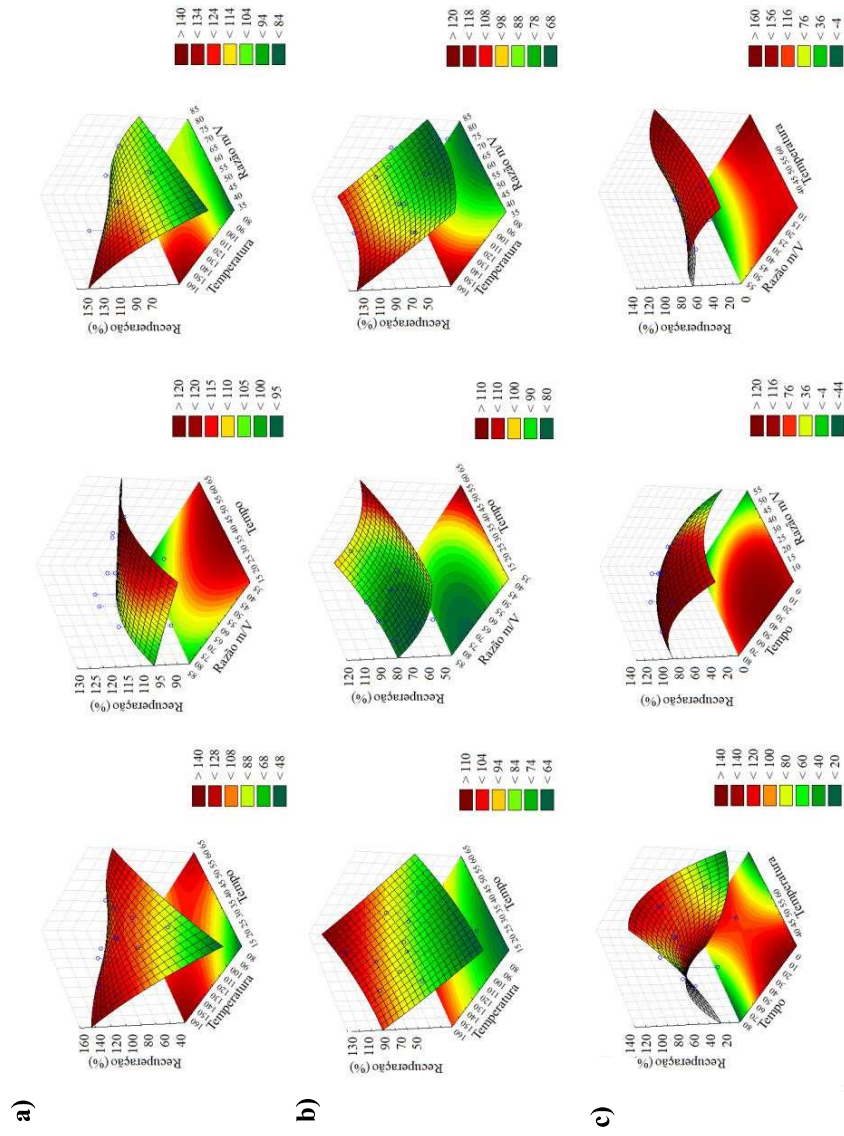
As superfícies de respostas foram obtidas de forma a ilustrar graficamente a relação entre as variáveis estudadas e a resposta, com a finalidade de delimitar as condições experimentais ideais para aplicação dos métodos de preparo de amostras (Figura 11).

Figura 10 – Gráficos de Pareto para os efeitos padronizados para recuperação de As (%) obtidos para a) MAE utilizando AADES 2, b) MAE utilizando AADES 3 e c) UAE-MSPD utilizando AADES 2.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 11 – Superfícies de respostas para recuperação de As (%) em função da temperatura, do tempo e da razão m/V para a) MAE utilizando AADES 2, b) MAE utilizando AADES 3 e c) UAE-MSPD utilizando AADES 2.



Fonte: Elaborado pela autora.

As superfícies indicam as regiões onde os valores da resposta são maximizados, sendo representados pela coloração avermelhada. Para MAE empregando AADES 2 (Figura 11a) e AADES 3 (Figura 11b) como solventes extratores, houve a confirmação da obtenção de maiores porcentagens de recuperação com o aumento da temperatura e do tempo e redução da razão m/V. Para o método UAE-MSPD (Figura 11c) os resultados indicaram melhor exatidão ao empregar-se menor razão m/V (10:1), em temperatura de 50 °C e tempo máximo de 60 minutos.

Considerando a complexidade da matriz da amostra em estudo, que possui elevado teor de sílica em sua composição, os resultados determinados estão de acordo com o esperado pois menor massa representa uma menor adição de matriz interferente na solução (WELZ & SPERLING, 1999). Mao; Robinson & Binner (2021) confirmaram experimentalmente que em metodologias de extração, a difusão induzida por temperatura impulsiona o fenômeno de transferência de massa. Geralmente, temperaturas mais altas aumentam a permeabilidade do solvente no tecido vegetal, rompendo as estruturas celulares, reduzindo a viscosidade e a tensão superficial do solvente e aumentando a solubilidade do soluto, resultando em um aumento da difusão e transferência de massa entre o soluto presente na célula vegetal e o solvente de extração (KAUFMANN; CHRISTEN & VEUTHEY, 2001; KIM, 2017).

Períodos maiores de tempo de aquecimento podem resultar em maior exatidão devido ao aumento de exposição do soluto ao solvente (KIM, 2017). No entanto, temperaturas mais altas e longos períodos de exposição podem levar à degradação ou perda por volatilidade dos analitos com características voláteis e conseqüentemente, reduzir a eficiência de extração, conforme comprovado pelo emprego da UAE-MSPD (KIM, 2017).

Estes resultados estão de acordo com Kim (2017) que aplicaram MAE e utilizaram água como solvente para extração de 2-metoxicinamaldeído em amostras de cascas de *Cinnamomum cassia* (canela da China), observando um aumento da obtenção da eficiência de extração aplicando-se temperaturas de até 80 °C e tempo de extração de 6 minutos. Guo et al. (2021) empregaram UAE para avaliação da eficiência de extração de cinamaldeído em cascas de canela utilizando diclorometano como solvente extrator, observando a relação direta entre a eficiência, o tempo e a temperatura de extração, até um limite máximo de 25 min e 140 °C. Segundo os autores, a UAE é um processo de equilíbrio de fase sólido-líquido e desta forma, antes de alcançar este ponto de equilíbrio, a dissolução do analito é eficaz e as porcentagens de extração se elevam, enquanto que

após o equilíbrio, o solvente e o soluto em solução alcançam um estado de saturação relativa (GUO et al 2021).

Desta forma, otimizamos os fatores ideais para a resposta (recuperação de As em %), apresentados na Tabela 10. Ressalta-se que apesar de elevada exatidão ser obtida com o aumento da temperatura, o emprego de temperatura acima de 100 °C na MAE aproxima os solventes obtidos de suas temperaturas de degradação e além disso, considerando-se a aplicação de métodos que priorizem a química analítica verde, atribuir elevadas temperaturas desviaria do nono princípio que visa um menor consumo de energia (NOWAK, WIETECHKA-POSŁUSZNY & PAWLISZYN, 2021).

Tabela 10 – Condições ótimas determinadas para os métodos MAE e UAE-MSPD, após avaliação do delineamento experimental do tipo Doehlert.

	<b>MAE</b>	<b>UAE-MSPD</b>
<b>Temperatura (°C)</b>	100	50
<b>Tempo (min)</b>	40	60
<b>Razão m/V (mg mL<sup>-1</sup>)</b>	40:1	10:1

Fonte: Elaborado pela autora.

A eficiência dos métodos otimizados foi validada pelo monitoramento de As em amostras reais de chás de erva-doce, erva-mate, capim cidreira e camomila e, a exatidão dos resultados obtidos foi avaliada empregando os materiais de referência certificados de capim forrageira *Brachiaria brizantha* cv. Marandu e folhas de pêssego (NIST 1547). Além disso, a digestão ácida assistida por radiação micro-ondas (MW-AD) foi realizada e aplicada como método padrão para comparação dos valores de recuperação de As. A Tabela 11 apresenta os valores das concentrações determinadas pelo método comparativo (MW-AD) e pelos métodos otimizados (MAE e UAE-MSPD) para AADES 2 e AADES 3.

Tabela 11 – Concentrações de As (média  $\pm$  desvio padrão) e recuperações empregando o método convencional (MW-AD) e os métodos otimizados (MAE e UAE-MSPD) utilizando AADES 2 e AADES 3.

	AADES 2				AADES 3			
	MW-AD	MAE	UAE-MSPD	MAE	MW-AD	MAE	UAE-MSPD	MAE
<i>Amostras MRCs</i>	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	R (%)
<b>Marandu<sup>a</sup></b>	1,36 $\pm$ 0,0561	80	1,37 $\pm$ 0,0232	81	1,71 $\pm$ 0,284	101	1,37 $\pm$ 0,0323	81
<b>Folha de Pêssego<sup>b</sup></b>	0,0501 $\pm$ 0,00156	83	0,0463 $\pm$ 0,00260	77	0,0568 $\pm$ 0,00136	95	0,0509 $\pm$ 0,0126	85
	MW-AD	MAE	UAE-MSPD	MAE	MW-AD	MAE	UAE-MSPD	MAE
<i>Amostras Reais</i>	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )	Concentração (mg kg <sup>-1</sup> )
<b>Erva-doce</b>	0,0595 $\pm$ 0,00376	0,0152 $\pm$ 0,00302	0,0590 $\pm$ 0,00984	0,0152 $\pm$ 0,00302	0,0590 $\pm$ 0,00984	0,0152 $\pm$ 0,00302	0,0590 $\pm$ 0,00984	0,0268 $\pm$ 0,00155
<b>Erva-mate</b>	0,101 $\pm$ 0,0390	0,101 $\pm$ 0,0256	0,0736 $\pm$ 0,0265	0,101 $\pm$ 0,0256	0,0736 $\pm$ 0,0265	0,0736 $\pm$ 0,0265	0,0736 $\pm$ 0,0265	0,0163 $\pm$ 0,00313
<b>Capim cidreira</b>	0,0426 $\pm$ 0,00313	0,0109 $\pm$ 0,00350	0,0636 $\pm$ 0,0144	0,0109 $\pm$ 0,00350	0,0636 $\pm$ 0,0144	0,0636 $\pm$ 0,0144	0,0636 $\pm$ 0,0144	0,00579 $\pm$ 0,00118
<b>Camomila</b>	0,0634 $\pm$ 0,0112	0,0165 $\pm$ 0,00139	0,0597 $\pm$ 0,00632	0,0165 $\pm$ 0,00139	0,0597 $\pm$ 0,00632	0,0597 $\pm$ 0,00632	0,0597 $\pm$ 0,00632	0,0365 $\pm$ 0,00100

Fonte: Elaborado pela autora.

<sup>a</sup> Valor certificado = 1,69 mg kg<sup>-1</sup>

<sup>b</sup> Valor certificado = 0,06 mg kg<sup>-1</sup>

O preparo de amostras empregando o método convencional (MW-AD) apresentou-se com aceitável exatidão, baseado nos valores de recuperação dentro da faixa estabelecida pelo INMETRO. Esses resultados estão em concordância com estudos que empregaram a MW-AD utilizando frascos fechados para preparo de amostras de tecido vegetal pois, minimiza a perda do analito por volatilização e possíveis contaminações (OLIVEIRA et al., 2016; SANTOS et al., 2018; GAMELA et al., 2020b).

De forma geral, os métodos de preparo de amostras otimizados apresentaram-se satisfatórios para extração de As em tecidos vegetal, com obtenção de porcentagens de recuperação entre 81% e 101%, exceto ao empregar MAE utilizando AADES 2 para amostra MRC folhas de pêssogo que apresentou uma exatidão de 77%.

As concentrações determinadas pelos métodos propostos foram comparadas com os valores determinados pelo método comparativo (MW-AD), no qual não foram observadas diferenças significativas ao nível de confiança de 95% (teste t pareado de Student) para o analito avaliado. Em estudos anteriores realizados pelo grupo de pesquisa, alguns analitos, como Cr, P e Zn, diferenças estatisticamente significativas foram observadas ao comparar o método de digestão ácida com diferentes métodos de extração (extração assistida por ultrassom e extração por banho de aquecimento), sugerindo diferentes interações químicas entre o NADES e alguns analitos inorgânicos, enquanto que para outros analitos não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (SANTANA et al. 2019, SANTANA et al. 2021).

O conceito de Eco Escala Analítica foi aplicado para comparação do quão verde são as metodologias de preparo de amostras propostas neste trabalho, com base em uma ferramenta análoga a Eco Escala aplicada para avaliação das características ecológicas do processo de síntese (GAŁUSZKA et al., 2012). Neste caso, pontos por penalidade são subtraídos do valor total de 100 (para análise verde ideal) com base nos seguintes parâmetros: 1) volume de reagente multiplicado pelo seu perigo potencial, 2) segurança (ambiental e à saúde humana), 3) tipos de instrumentos utilizados para o preparo de amostras e análise instrumental, 4) consumo de energia elétrica por amostra, 5) risco ocupacional e 6) geração de resíduo químico (GAŁUSZKA et al., 2012). Sendo assim, uma pontuação de 76 foi obtida para MW-AD devido à penalizações envolvendo o emprego de  $\text{HNO}_3$  (4 pontos), emprego de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (4 pontos), geração de vapor ácido (3 pontos), geração de resíduo ácido (5 pontos), gasto energético por amostra (2 pontos), falta de tratamento do resíduo ácido (3 pontos), segurança (2 pontos) e uso do ICP-MS (1 ponto). Para MAE foram obtidas pontuações iguais a 90, resultantes de penalidades

associadas ao emprego dos AADES (1 ponto), geração de resíduo biodegradável (4 pontos), gasto energético por amostra (2 pontos) e uso do ICP-MS (1 ponto). Para UAE-MSPD foi obtida pontuação de 94 devido ao emprego de AADES (1 ponto), geração de resíduo biodegradável (4 pontos) e uso do ICP-MS (1 ponto). Nesta abordagem, pontuações no intervalo  $75 > x > 50$  representam uma análise verde aceitável, enquanto pontuações  $>75$  são consideradas como excelentes análises verdes (GAŁUSZKA et al., 2012). Ainda, se for considerado o procedimento de síntese dos solventes para avaliação do procedimento analítico, outra possível vantagem estaria associada à aplicação da UAE-MSPD pois trata-se de um método que não exige a prévia síntese do solvente, etapa esta que consome energia elétrica por um período de 2 horas (conforme apresentado no tópico 4.2.).

### ***5.2.2 Desempenho do método analítico***

Os limites de detecção (LDs) e limites de quantificação (LQs) para MW-AD e ambos os métodos de preparo de amostras otimizados, foram calculados, assim como o coeficiente de correlação linear ( $r$ ), desvio padrão relativo (precisão) e faixa dinâmica, parâmetros estes indispensáveis para validação analítica e obtenção de dados analíticos confiáveis, estando apresentandos na Tabela 12, em conjunto com os valores de referência indicados pelo INMETRO (INMETRO, 2020).

Tabela 12 – Valores obtidos para limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), coeficiente de correlação linear (r), desvio padrão relativo (%) e faixa dinâmica para o método convencional (MW-AD) e para os métodos propostos (MAE e UAE-MSPD).

Parâmetro de Validação	AADES 2			AADES 3	
	MW-AD	MAE	UAE-MSPD	MAE	MAE
<b>Limite de Detecção (LD)</b> (mg kg <sup>-1</sup> )	0,017	0,001	0,039		0,003
<b>Limite de Quantificação (LQ)</b> (mg kg <sup>-1</sup> )	0,058	0,0048	0,130		0,011
<b>Coefficiente de correlação linear (r)</b>	0,99	0,99	0,99		0,99
<b>Desvio padrão relativo (%)</b>	13	12	24		4
<b>Faixa dinâmica</b>	Abrangendo concentrações a serem determinadas			0,1 a 15 µg L <sup>-1</sup>	

Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores de LDs determinados para os métodos empregando AADES como solvente de extração, em geral, foram inferiores aos valores determinados pela MW-AD, verificados pela diferenças significativas apresentadas entre MW-AD quando comparados com valores para MAE e UAE-MSPD (ANOVA, nível de confiança de 95%). O aumento no conteúdo de carbono no plasma resulta na elevação do sinal analítico para analitos que apresentam potenciais de ionização entre 9 e 11 eV (As: 9,79 eV) (GRINDLAY et al., 2013), decorrente da ocorrência de reações de transferência de carga entre o analito e  $C^+$ , assim como para outras espécies de carbono, como  $CO^+$ ,  $CO_2^+$ ,  $C_2^+$  e  $ArC^+$  (GRINDLAY et al., 2013). Sendo assim, a ocorrência de reações de transferência de carga com espécies de carbono ocasionam um aumento na taxa de ionização devido a um aumento da geração de átomos e íons dos analitos em estado excitado, resultando em um aumento do sinal analítico e conseqüentemente, contribuindo efetivamente para uma melhora dos parâmetros de desempenho dos métodos propostos (DONATI, AMAIS & WILLIAMS, 2017; SANTANA et al. 2020).

### 5.2.3 Avaliação de risco à saúde associado à ingestão de chás comerciais

Os benefícios de consumir chás são vários, contribuindo para ingestão diária de minerais essenciais e beneficiando a saúde humana de forma geral (OLIVEIRA et al., 2018). No entanto, contaminantes inorgânicos tóxicos, como As, Cd, Pb e Cr, foram detectados em chás de ervas (OLIVEIRA et al., 2018).

O As é considerado como o contaminante inorgânico prioritário, segundo a Agência para Registros de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR, *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*), devido à sua toxicidade e risco à exposição humana (ATSDR, 2019). No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) estabelece a concentração máxima de  $0,60 \text{ mg kg}^{-1}$  de As em chás, erva-mate e outros vegetais para infusão (ANVISA, 2013). As concentrações obtidas, com base na determinação por MW-AD, mostraram que este limite não foi atingido para as amostras de chás, alcançando 16% do limite máximo para erva-mate, 10% para erva-doce e camomila e 6% para capim cidreira.

Em geral, os resultados estão de acordo com os obtidos por Oliveira et al. (2018) que determinaram em média  $0,21 \pm 0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  de As em chás de diferentes

ervas. No Brasil, Milani et al. (2019) determinaram 0,107 mg kg<sup>-1</sup> e 0,062 mg kg<sup>-1</sup> de As em chás de camomila e erva-mate, respectivamente, e anteriormente, Milani et al. (2018) realizaram a especiação de As em diferentes folhas de chás de ervas (considerando flores e frutas) determinando concentrações médias de 115 µg g<sup>-1</sup> de As (III) e 280 µg g<sup>-1</sup> de As (V), respectivamente, sendo estas as espécies inorgânicas de As.

Considerando as concentração de As determinadas, a partir da Equação 9, foi possível realizar cálculos para estimar o risco potencial de ingestão de As nestes chás comerciais por um adulto de peso corporal médio de 70 kg.

$$IMT = C \times \frac{T_{m\u00e9dia}}{PC} \quad (\text{Equa\u00e7\u00e3o 9})$$

onde IMT é a ingestão mensal tolerável (µg kg<sup>-1</sup>); C é a concentração de As na infusão de chá (µg L<sup>-1</sup>); T<sub>média</sub> é a taxa média de ingestão mensal de chá (L mês<sup>-1</sup>) e PC é o peso corporal médio de uma pessoa adulta.

Após a infusão do chá, a média de extração do analito para a fase aquosa é de cerca de 20% (BORGES et al., 2017). Segundo estudo realizado por Camargo & Toledo (2002) o consumo médio diário de chá por uma pessoa adulta é de cerca de 263,34 mL, totalizando uma taxa média mensal de ingestão de 7,9 L. Sendo assim, cerca de 0,010 µg kg<sup>-1</sup> de As seria exposto com a ingestão mensal de chá de erva-doce, assim como 0,017 µg kg<sup>-1</sup> para erva-mate; 0,0038 µg kg<sup>-1</sup> para capim cidreira e 0,0057 µg kg<sup>-1</sup> para camomila. A OMS (Organização Mundial da Saúde) estabelece um limite da dose de referência mensal de As de 3,0 µg kg<sup>-1</sup>, confirmando níveis seguros de ingestão de As pelo consumo diário de chás comerciais (WHO, 2018).

### 5.3 Conclusão

Os AADES preparados a base de Ala-AM (AADES 1), Ala-AC (AADES 2) e Ala-Xil (AADES 3) foram aplicados em técnicas verdes de preparo de amostras para extração de As em tecido vegetal. A extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) e a dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (UAE-MSPD) foram otimizadas pela avaliação estatística das variáveis temperatura (°C), tempo (min) e razão massa de amostra por volume de AADES (mg mL<sup>-1</sup>) pela aplicação de planejamentos do tipo Doehlert. O AADES 1 revelou-se ineficiente para extração de As, enquanto o

AADES 2 foi eficiente para extração de As empregando os dois métodos de extração propostos e AADES 3 foi eficiente empregando MAE.

Os métodos otimizados apresentaram elevado desempenho analítico, com baixos limites de detecção e quantificação e, precisão e exatidão adequadas. Estes foram aplicados para monitoramento de As em chás comerciais, na qual foi determinado em concentrações abaixo do limite estabelecido pela ANVISA.

Os métodos MAE e UAE-MSPD apresentaram-se de acordo com princípios da química analítica verde devido ao emprego de solventes biodegradáveis, redução do consumo de energia e minimização da geração e toxicidade de resíduos, confirmados pelas altas pontuações ( $\geq 90$ ) obtidas pela aplicação da Eco Escala Analítica.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise química considerada ideal inclui metodologias de análise direta, sem a necessidade de realização de etapa de preparo de amostras e sem emprego de solventes e reagentes. No entanto, isto ainda não é possível na maioria dos casos, sendo necessária uma etapa para extração de analitos de interesse. Neste sentido, o desenvolvimento de solventes ecológicos para substituição de solventes orgânicos e tóxicos tem-se apresentado como uma das principais frentes de pesquisas relacionadas à química analítica verde, juntamente com estudos de desenvolvimento e otimização de técnicas de preparo de amostras que priorizem o baixo consumo de reagentes e quantidades de amostra, além de procedimentos que sejam fáceis, rápidos, seguros, com baixo consumo de energia elétrica, com mínima geração de resíduos químicos e que apresentem elevada frequência e desempenho analítico.

Neste trabalho, solventes eutéticos profundos baseados em aminoácidos (AADES) foram preparados e suas proporções ideais foram otimizadas a partir da aplicação de um planejamento de misturas restrito. No total, 30 misturas foram obtidas a partir de três diferentes combinações para AADES baseado em  $\beta$ -alanina como componente HBA, com variação de componente HBD entre ácido málico (AADES 1), ácido cítrico (AADES 2) e xilitol (AADES 3), juntamente com a adição de água. Foram considerados como ideais os solventes com menores valores de densidade e viscosidade. Solventes que possuem baixa densidade e viscosidade representam maior eficiência nos procedimentos de preparo de amostras, pois aumentam a transferência de massa. Além disso, ao considerar análises por técnicas baseadas em plasma, solventes menos viscosos influenciam positivamente os processos de formação e transporte do aerossol da amostra para o plasma.

Metodologias de caracterização foram realizadas e revelaram estes como solventes adequados para o emprego no preparo de amostras e para extração de analitos inorgânicos, após realização de análises reológicas e solvatocrômicas, além de análises térmicas (termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial) evidenciarem as faixas de temperatura de trabalho ideais para suas aplicações.

Extração assistida por radiação micro-ondas (MAE) e dispersão da matriz em fase sólida assistida por ultrassom (UAE-MSPD) foram otimizadas empregando planejamentos do tipo Doehlert, através da avaliação estatística das variáveis temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ), tempo (min) e razão massa de amostra por volume de AADES ( $\text{mg mL}^{-1}$ ). Os

resultados obtidos evidenciaram que os AADES são solventes promissores para extração de As, apresentando vantagens sob a técnica convencional de preparo de amostras (digestão ácida assistida por radiação micro-ondas), como emprego de solvente verde, geração de resíduo biodegradável e maior segurança ao operador e ao meio ambiente.

As perspectivas futuras direcionam que os AADES podem ser aplicados em metodologias de preparo de amostras para determinação elementar. Além disso, estes solventes apresentam elevada seletividade e desta forma, revelam-se como promissores para aplicação em métodos de especiação química.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, A. P. *et al.* Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. **Chemical Communications Journal**, p. 70-71, 2003, <https://doi.org/10.1039/B210714G>.
- ABBOTT, A. P.; HARRIS, R. C.; RYDER, K. S. Application of hole theory to define ionic liquids by their transport properties. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, p. 4910-4913, 2007, <https://doi.org/10.1021/jp0671998>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada RDC nº 42, de 29 de agosto de 2013. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2013, n. 42, 29 de agosto de 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0042\\_29\\_08\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0042_29_08_2013.html). Acesso em: 22 jul. 2021.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). **The ATSDR 2019 substance priority list**, 2020. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/#2019spl>. Acesso em 22 jul. 2021
- AHRENS, S.; PERITZ, A.; STRASSNER, T. **Tunable Aryl Alkyl Ionic Liquids (TAAILs): The Next Generation of Ionic Liquids**. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 48, p. 7908-7910, 2009.
- ALTAMASH, T. *et al.* Gas solubility and rheological behavior of natural deep eutectic solvents (NADES) via combined experimental and molecular simulation techniques. **Chemistry Select.**, v. 2, p. 7278-7295, 2017a, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.049>.
- ALTAMASH, T. *et al.* Rheological, thermodynamic, and gas solubility properties of phenylacetic acid-based deep eutectic solvents. **Chemical Engineering & Technology.**, v. 40, p. 778-790, 2017b, <https://doi.org/10.1002/ceat.201600475>.

ALTAMASH, T. *et al.* Gas solubility and rheological behavior study of betaine and alanine based natural deep eutectic solvents (NADES). **Journal of Molecular Liquids.**, v. 256, p. 286-295, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.049>.

ALTUNAY, N.; ELIK, A.; GURKAN, R. Monitoring of some trace metals in honeys by flame atomic absorption spectrometry after ultrasound assisted- dispersive liquid liquid microextraction using natural deep eutectic solvent. **Microchemical Journal.**, v. 147, p. 49-59, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.03.003>.

ALVIZ, P. L. A.; ALVAREZ, A. J. Comparative life cycle assessment of the use of an ionic liquid ([Bmim] Br) versus a volatile organic solvent in the production of acetylsalicylic acid. **Journal of Cleaner Production**, v. 168, p. 1614-1624, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.02.107>.

AKEN, K. V.; STREKOWSKI, L.; PATINY, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 2, p. 1-7, 2006, <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. Green chemistry: Theory and praxis. **Critical Reviews Analytical Chemistry**, 1998.

ANASTAS, P. T. Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development. **Critical Reviews Analytical Chemistry**, v. 29, p. 167-175, 1999, <https://doi.org/10.1080/10408349891199356>.

ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 686-694, 2002, <https://doi.org/10.1021/ar010065m>.

ARAFI, M. F. *et al.* Xylitol as a potential co-crystal co-former for enhancing dissolution rate of felodipine: preparation and evaluation of sublingual tablets. **Pharmaceutical Development Technology**, v. 23, p. 454-463, 2018, <https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1242625>.

ARAÚJO, G. C. L. *et al.* Effect of acid concentration on closed-vessel microwave-assisted digestion of plant materials. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 57, p. 2121-2132, 2002, [https://doi.org/10.1016/S0584-8547\(02\)00164-7](https://doi.org/10.1016/S0584-8547(02)00164-7).

ARCHER, L. *et al.* Physical properties of biomass-derived novel natural deep eutectic solvents based on choline chloride and (R)-3-hydroxyacids. **Journal of Molecular Liquids**, v. 315, p. 113680, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.009>.

ARMENTA, S.; GARRIGUES, S.; GUARDIA, M. Green Analytical Chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, p. 497-511, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.05.003>.

AROSO, I. V. *et al.* Natural deep eutectic solvents from choline chloride and betaine – Physicochemical properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 241, p. 654-661, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.051>.

BAKIRTZI, C.; TRIANTAFYLLIDOU, K.; MAKRIS, D. P. Novel lactic acid-based natural deep eutectic solvents: Efficiency in the ultrasound-assisted extraction of antioxidant polyphenols from common native Greek medicinal plants. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 3, p. 120-127, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2016.03.003>.

BARAŃKA, H. *et al.* Vibrational spectra of racemic and enantiomeric malic acids. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 34, p. 68–76, 2003, <https://doi.org/10.1002/jrs.953>.

BASAIHGARI, A.; PANDA, S.; GARDAS, R. L. Acoustic, volumetric, transport, optical and rheological properties of Benzyltripropylammonium based Deep Eutectic Solvents. **Fluid Phase Equilibria**, v. 448, p. 41-49, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.03.011>.

BENVENUTTI, L.; ZIELINSKI, A. A. F.; FERREIRA, S. R. S. Which is the best food emerging solvent: IL, DES or NADES? **Trends in Food Science and Technology**, v. 90, p. 133-146, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.06.003>.

BI, W.; TIAN, M.; ROW, K. H. Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. **Journal of Chromatography A**, v. 1285, p. 22-30, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.02.041>.

BICZAK, R. *et al.* The role of the anion in the toxicity of imidazolium ionic liquids. **Journal of Hazardous Materials**, v. 274, p. 181-190, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.03.021>.

BORGES, A. R. *et al.* Development of a method for the sequential determination of cadmium and chromium from the same sample aliquot of yerba mate using high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry. **Microchemical Journal**, v.130, p. 116-121, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.08.010>.

BUBALO, M. C. *et al.* A brief overview of the potential environmental hazards of ionic liquids. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 99, p. 1-12, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.10.019>.

CAMARGO, M. C. R.; TOLEDO, M. C. F. Coffee and mate tea as a dietary source of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) in Campinas. **Food Science and Technology**, v. 22, p. 49-53, 2002, <https://doi.org/10.1590/S0101-20612002000100009>.

CAPRIOTTI, A. L. *et al.* Recent developments in matrix solid-phase dispersion extraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, p. 2521-2532, 2010, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.030>.

- CARBONE, K. *et al.* Exploring the potential of microwaves and ultrasounds in the green extraction of bioactive compounds from *Humulus lupulus* for the food and pharmaceutical industry. **Industrial Crops and Products**, v. 156, p. 112888, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112888>.
- CHEMAT, F. *et al.* Thermal and physical properties of (choline chloride + urea + L-arginine) deep eutectic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 218, p. 301-308, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.062>.
- CHEN, L. *et al.* Application of on-line microwave sample-preparation techniques. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, p. 151-159, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.01.003>.
- CHEN, Y. *et al.* Cheap and biodegradable amino acid-based deep eutectic solvents for radioactive iodine capture via halogen bonds. **Journal of Molecular Liquids**, v. 303, p. 112615, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112615>.
- CHO, C. M. *et al.* Synthesis and self-assembly of halogen-bond donor-spacer-hydrogen-bond donor molecules: polymeric liquids crystals induced by combination of intermolecular halogen-and hydrogen-bonding interactions. **Liquid Crystals**, v.40, p. 185-196, 2013, <https://doi.org/10.1080/02678292.2012.735708>.
- CHOI, Y. H. *et al.* Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? **Plant Physiology**, v. 156, p. 1701-1705, 2011, <https://doi.org/10.1104/pp.111.178426>.
- CLARK, J. H. Green chemistry: challenges and opportunities. **Green Chemistry**, v. 1, p. 1-8, 1991, <https://doi.org/10.1039/A807961G>.
- COSTA, N. R.; LOURENÇO, J.; PEREIRA, Z. L. Desirability function approach: A review and performance evaluation in adverse conditions. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 107, p. 234-244, 2011, <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2011.04.004>.

CUNHA, S. C.; FERNADES, J. O. Extraction techniques with deep eutectic solvents.

**Trends in Analytical Chemistry**, v. 105, p. 225-239, 2018,

<https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.05.001>.

CURYLO, J.; WARDENCKI, W.; NAMIESNIK, J. Green Aspects of Sample Preparation – a Need for Solvent Reduction. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 16, p. 5-16, 2007.

DAI, Y. *et al.* Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. **Analytica Chimica Acta**, v. 766, p. 61-68, 2013,

<https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.019>.

DAI, Y. *et al.*, Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. **Food Chemistry**, v. 187, p. 14-19, 2015,

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.123>.

DHILLON, G. S. *et al.* Recent advances in citric acid bio-production and recovery.

**Food and Bioprocess Technology**, v. 4, p. 505-529, 2011,

<https://doi.org/10.1007/s11947-010-0399-0>.

DONATI, G. L.; AMAIS, R. S.; WILLIAMS, C. B. Recent advances in inductively coupled plasma optical emission spectrometry. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 32, p. 1283-1296, 2017, <https://doi.org/10.1039/C7JA00103G>.

DUARTE, F. A. *et al.* Assessment of modified matrix solid-phase dispersion as sample preparation for the determination of CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup> and Hg<sup>2+</sup> in fish. **Analytical Chemistry**, v. 85, p. 5015-5022, 2013, <https://doi.org/10.1021/ac4002436>.

DURAND, E. *et al.* Towards a better understanding of how to improve lipase-catalyzed reactions using deep eutectic solvents based on choline chloride. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 116 p. 16-23, 2013,

<https://doi.org/10.1002/ejlt.201300246>.

DWAMENA, A. K. Recent advances in hydrophobic deep eutectic solvents for extraction. **Separations**, v. 6, p. 9-24, 2019, <https://doi.org/10.3390/separations6010009>.

ECK, N. J.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, p. 523-538, 2010, <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>.

EFTEKHARI, A. Supercapacitors utilising ionic liquids. **Energy Storage Materials**, v. 9, p. 47-69, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ensm.2017.06.009>.

EL ACHKAR, T.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Basics and properties of deep eutectic solvents: a review. **Environmental Chemistry Letters**, 2021, <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01225-8>.

ELHAMARNAH, Y. A. *et al.* A comprehensive review on the rheological behavior of imidazolium based ionic liquids and natural deep eutectic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 277, p. 932-958, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.002>.

ELHAMARNAH, Y. A. *et al.* Thermo-rheological characterization of malic acid based natural deep eutectic solvents. **Science of the Total Environment**, v. 708, p. 134848, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134848>.

ERYTHROPEL, H. C. *et al.* The Green Chemis TREE: 20 years after taking root with the 12 principles. **Green Chemistry**, v. 20, p. 1929-1961, 2018, <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>.

ESPINO, M. *et al.* Natural designer solvents for greening analytical chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, v.76, p. 126-136, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.11.006>.

ESTEVAO, P. L. *et al.* Binary solvent dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of pesticides in natural water samples. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, p. 2104-2116, 2018, <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180085>.

FAROOQ, M. Q.; ABBASI, N. M.; ANDERSON, J. L. Deep eutectic solvents in separation: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1633, p. 461613, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461613>.

FERNÁNDEZ, M. A. *et al.* Natural deep eutectic solvents-mediated extractions: The way forward for sustainable analytical developments. **Analytica Chimica Acta**, v. 1038, p. 1-10, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.07.059>.

FLORINDO, C. *et al.* Insights into the synthesis and properties of deep eutectic solvents based on cholinium chloride and carboxylic acids. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 2, p. 2416-2425, 2014, <https://doi.org/10.1021/sc500439w>.

GABRIELE, F. *et al.* Effect of water addition on choline chloride/ glycol deep eutectic solvents: Characterization of their structural and physicochemical properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 291, p. 111301, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111301>.

GALUSZKA, A. *et al.* Analytical Eco Scale for assessing the greenness of analytical procedures. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 37, p. 61-72, 2012, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.03.013>.

GALUSZKA, A.; MIGASZEWSKI, Z.; NAMIEŚNIK, J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 50, p. 78-84, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.010>.

GAMELA, R. R. *et al.* Multivariate analysis: use of Doehlert design (DD) for optimization of simple sample preparation procedure for the determination of inorganic constituents in cocoa beans employing microwave acid digestion and ICP OES.

**Journal of the Brazilian Chemical Society.**, v. 31, p. 2082-2090, 2020,

<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200109>.

GAMELA, R. R.; COSTA, V. C.; PEREIRA-FILHO, E. Multivariate optimization of ultrasound-assisted extraction procedure for the determination of Ca, Fe, K, Mg, Mn, P, and Zn in pepper samples by ICP OES. **Food Analytical Methods**, v. 13, p. 69-77,

2020, <https://doi.org/10.1007/s12161-019-01524-5>.

GARCÍA, G. *et al.* Deep eutectic solvents: Physicochemical properties and gas separation applications. **Energy Fuels**, v. 29, p. 2616-2644, 2015,

<https://doi.org/10.1021/ef5028873>.

GAROFALO, S. F.; TOMMASI, T.; FINO, D. A short review of green extraction technologies for rice bran oil. **Biomass Conversion and Biorefinery**, 2020,

<https://doi.org/10.1007/s13399-020-00846-3>.

GHAEDI, H. *et al.* The study on temperature dependence of viscosity and surface tension of several Phosphonium-based deep eutectic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 241, p. 500-510, 2017a, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.024>.

GHAEDI, H. *et al.* Thermal stability and FT-IR analysis of Phosphonium-based deep eutectic solvents with different hydrogen bonds donors. **Journal of Molecular Liquids**, v. 242, p. 395-403, 2017b, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.016>.

GHANDI, K. A review of ionic liquids, their limits and applications. **Green and Sustainable Chemistry**, v. 4, p. 44-53, 2014, <https://doi.org/10.4236/gsc.2014.41008>.

GHANEMI, K. *et al.* Ultra-fast microwave-assisted digestion in choline chloride-oxalic acid deep eutectic solvent for determining Cu, Fe, Ni and Zn in marine biological samples. **Analytical Methods**, v. 6, p. 1774-1781, 2014,

<https://doi.org/10.1039/C3AY41843J>.

- GHATEE, M. H. *et al.* Temperature- dependent density and viscosity of the ionic liquids 1-alkyl-3-methylimidazolium iodides: experiment and molecular dynamics simulation. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 55, p. 3084-3088, 2010, <https://doi.org/10.1021/je901092b>.
- GHORPADE, V. S.; YADAV, A. V.; DIAS, R. J. Citric acid crosslinked cyclodextrin/hydroxypropylmethylcellulose hydrogel films for hydrophobic drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 75–86, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.08.072>.
- GÓMEZ, A. V. *et al.* Microwave-assisted extraction of soluble sugars from banana puree with natural deep eutectic solvents (NADES). **LWT Food Science and Technology**, v. 107, p. 79-88, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.02.052>.
- GONZALEZ, M. H. *et al.* Microwave-assisted digestion procedures for biological samples with diluted nitric acid: Identification of reaction products. **Talanta**, 79, p. 396-401, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.04.001>.
- GONZALEZ, C. G.; CHOI, Y. H.; VERPOORTE, R. **Liquid Phase Extraction**, Poole, C.F., Elsevier, cap. 19, 2020.
- GRINDLAY, G. *et al.* Carbon-related matrix effects in inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 63, p. 234-243, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.sab.2007.11.024>.
- GUO, J. *et al.* Optimization and evaluation of the ultrasound-enhanced subcritical water extraction of cinnamon bark oil. **LWT**, v. 147, p. 111673, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111673>.
- GUARDIA, M.; RUZICKA, J. Guest editorial. Towards environmentally conscientious analytical chemistry through miniaturization, containment and reagent replacement. **Analyst**, v. 120, p. 17, 1995, <https://doi.org/10.1039/AN995200017N>.

HÄCKL, K.; KUNZ, W. Some aspects of green solvents. **Comptes Rendus Chimie**, v. 21, p. 572-580, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.03.010>.

HAO, J., et al. Microwave-assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua L.* **Separation and Purification Technology**, v. 28, p. 191-196, 2002, [https://doi.org/10.1016/S1383-5866\(02\)00043-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5866(02)00043-6).

HE, Y. *et al.* Spectroscopy: The Best Wat Toward Green Analytical Chemistry? **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 42, p. 119-138, 2007, <https://doi.org/10.1080/05704920601184259>.

HO, T. D. *et al.* Ionic liquids in analytical chemistry: Fundamentals, advances, and perspectives. **Analytical Chemistry**, v. 86, p. 262-285, 2014, <https://doi.org/10.1021/ac4035554>.

HUANG, Y. *et al.* Green and efficient extraction of rutin from tartary buckwheat hull by using natural deep eutectic solvents. **Food Chemistry**, v. 221, p. 1400-1405, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.013>.

HUANG, Y. *et al.* Green and efficient removal of cadmium from rice flour using natural deep eutectic solvents. **Food Chemistry**, v. 244, p. 260-265, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.060>.

IJARDAR, S. P. Deep eutectic solvents composed of tetrabutylammonium bromide and PEG: Density, speed of sound and viscosity as a function of temperature. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 140, p. 105897, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105897>.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA (INMETRO). **Orientação sobre validação de métodos analíticos: documento de caráter orientativo: DOQ-CGCRE-008**, p.1-30, 2020. Disponível em: [www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8\\_08.pdf](http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_08.pdf). Acesso em: 22 jul. 2021.

ISMAILZADEH, A. *et al.* Microextraction and gas chromatography-flame ionization determination of five antiepileptic drugs in biological samples using amino acid-based deep eutectic ionic liquids. **Journal of Molecular Liquids**, v. 317, p. 113979, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113979>.

JANKOVIĆ, B. *et al.* Dielectric properties and kinetic analysis of nonisothermal decomposition of ionic liquids derived from organic acid. **Thermochimica Acta**, v. 672, p. 43-52, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.tca.2018.12.013>.

JENSEN, W. B. The origin of the names malic, maleic, and malonic acid. **Journal of Chemical Education**, v. 84, p. 924, 2007, <https://doi.org/10.1021/ed084p924>.

KAUFMANN, B.; CHRISTEN, P.; VEUTHEY, J. L. Parameters affecting microwave-assisted extraction of withanolides. **Phytochemical Analysis**, v. 12, p. 327-331, <https://doi.org/10.1002/pca.599>.

KIM, J. H. Extraction time and temperature affect the extraction efficiencies of coumarin and phenylpropanoids from *Cinnamomum cassia* bark using a microwave-assisted extraction method. **Journal of Chromatography B**, v. 1062, p. 196-203, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.08.008>.

KORN, M. *et al.* **An ethical commitment and an economic opportunity**. Challenges in Green Analytical Chemistry. Publishing, 2011, p. 1-12.

KORN, M. *et al.* **Ultrassons para o preparo de amostras**. In: KRUG, F. J.; ROCHA, F.R. P. Métodos de Preparo de Amostras para Análise Elementar. São Paulo: EditSBQ, 2019. p. 183-207.

KUDŁAK, B.; OWCZAREK, K.; NAMIEŚNIK, J. Selected issues related to the toxicity of ionic liquids and deep eutectic solvents- a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, p. 11975-11992. 2015, <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4794-y>.

- KUNZ, W.; HÄCKL, K. The hype with ionic liquids as solvents. **Chemical Physics Letters**, v. 661, p. 6-12, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.07.044>.
- KUROWSKA-SUSDORF, A. *et al.* Green analytical chemistry: Social dimension and teaching. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 111, p. 185-196, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.10.022>.
- LEARDI, R. Experimental design in chemistry: A tutorial. **Analytica Chimica Acta**, v. 652, p. 161-172, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.06.015>.
- LENARDÃO, E. J. *et al.* Green Chemistry- The 12 principles of green chemistry and its insertion in the teach and research activities. **Química Nova**, v. 26, p. 123-129, 2003, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.010>.
- LLOMPART, M. P. *et al.* Phenol and methylphenol isomers determination in soils by in-situ microwave-assisted extraction and derivatization. **Journal of Chromatography A**, v. 757, p. 153-164, 1997, [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(96\)00662-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(96)00662-0).
- LLOMPART, M.; CELEIRO, M; DAGNAC, T. Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 116, p. 136-150, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.029>.
- LOSTE, N. *et al.* Assessing awareness of green chemistry as a tool for advancing sustainability. **Journal of Cleaner Production**, v. 256, p. 120392, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120392>.
- MADEJ, K. Microwave-assisted and cloud-point extraction in determination of drugs and other bioactive compounds. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, p. 436-446, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.02.002>.
- MÄKINEN, K. K. The rocky road of xylitol to its clinical application. **Journal of Dental Research**, v. 79, p. 1352-1355, 2000, <https://doi.org/10.1177/00220345000790060101>.

MAO, Y.; ROBINSON, J.; BINNER, E. Understanding heat and mass transfer processes during microwave-assisted and conventional solvent extraction. **Chemical Engineering Science**, v. 233, p. 116418, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ces.2020.116418>.

MARÍA, P. D. **Ionic liquids, switchable solvents, and eutectic mixtures**, in: The Application of Green Solvents in Separation Processes, Elsevier, Amsterdam, p. 139-154, 2017.

MARTINETTO, Y. *et al.* Synthesis, physical properties and application of a series of new polyoxometalate-based ionic liquids. **Molecules**, v. 26, p. 496, 2021, <https://doi.org/10.3390/molecules26020496>.

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, M. *et al.* Matrix solid phase dispersion-assisted BCR sequential extraction method for metal partitioning in surface estuarine sediments. **Talanta**, v. 83, p. 840-849, 2011, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.10.035>.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. 3ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MATZKE, M. *et al.* The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1198-1207, 2007, <https://doi.org/10.1039/B705795D>.

MAUGERI, Z.; MARÍA, P. D. Novel choline-chloride-based deep eutectic solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. **RSC Advances**, v. 2, p. 421-425, 2012, <https://doi.org/10.1039/C1RA00630D>.

MEINE, N.; BENEDITO, F.; RINALDI, R. Thermal Stability of Ionic Liquids Assessed by Potentiometric Titration. **Green Chemistry**, v. 12, p. 1711-1714, 2010, <https://doi.org/10.1039/C0GC00091D>.

MIALLI, F. S. *et al.* Aliphatic amino acids as possible hydrogen bond donors for preparing eutectic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 330, p. 115637, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115637>.

MILANI, R. F. *et al.* Arsenic species in herbal tea leaves and infusions determination by HPLC-ICP-MS. **LWT**, v. 98, p. 606-612, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.09.032>.

MILANI, R. F. *et al.* Investigation of twelve trace elements in herbal tea commercialized in Brazil. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 52, p. 111-117, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.09.032>.

MOREDA-PIÑEIRO, A. *et al.* Matrix solid-phase dispersion as a sample pretreatment for the speciation of arsenic in seafood products. **Analytical Chemistry**, v. 80, p. 9272-9278, 2008, <https://doi.org/10.1021/ac801622u>.

MUKHOPADHYAY, S. *et al.* Ammonium-based deep eutectic solvents as novel soil washing agent for lead removal. **Chemical Engineering Journal**, v. 294, p. 316-322, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.02.030>.

NAWAŁA, J. *et al.* Applications of ionic liquids in analytical chemistry with a particular emphasis on their use in solid-phase microextraction. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 105, p. 18-36, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.04.010>.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Artmed, 2014.

NIA, N. N.; HADMOHAMMADI, 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, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106021>.

OLIVES, A. I.; GONZÁLEZ-RUIZ, V.; MARTÍN, M. A. Sustainable and eco-friendly alternatives for liquid chromatographic analysis. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, p. 5618-5634, 2017, <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b01012>.

NOWAK, P. M.; WIETECH-POŚLUSZNY, R.; PAWLISZYN, J. White analytical chemistry: An approach to reconcile the principles of Green Analytical Chemistry and functionality. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 138, p. 116223, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116223>.

OLIVEIRA, R. M. *et al.* Evaluation of sample preparation methods for the determination of As, Cd, Pb and Se in rice samples by GF AAS. **Microchemical Journal**, v. 124, p. 402-409, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2015.09.018>.

OLIVEIRA, L. M. *et al.* Metal concentrations in traditional ad herbal teas and their potential risks to human health. **Science of the Total Environment**, v. 633, p. 649-657, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.215>.

OMAR, K. A.; SADEGHI, R. Novel benzilic acid-based deep-eutectic-solvents: Preparation and physicochemical properties determination. **Fluid Phase Equilibria**, v. 522, p. 1127521, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112752>.

PACHECO-FERNÁNDEZ, I.; PINO, V. Green solvents in analytical chemistry. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 18, p. 42-50, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.12.010>.

PAVEGLIO, G. C. *et al.* Structure-physical properties relationship of eutectic solvents prepared from benzyltriethylammonium chloride and carboxyl acids. **Journal of the Brazilian Chemical Society.**, v. 32, p. 542-551, 2021, <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200208>.

PHAM, T. P. T; CHO, C. W.; YUN, Y. S. Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review. **Water Research**, v. 44, p. 353-372, 2010, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.030>.

PŁOTKA-WASYLKA, J. *et al.* Extraction with environmentally friendly solvents. **Trends in Analytical Chem.**, v. 91, p. 12-25, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.03.006>.

PINHEIRO, F. C. *et al.* Microwave-assisted digestion using dilute nitric acid solution and investigation of calibration strategies for determination of As, Cd, Hg and Pb in dietary supplements using ICP-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 174, p. 471-478, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.06.018>.

PONTES, P. V. A. *et al.* Choline chloride- based deep eutectic solvents as potential solvent for extraction of phenolic compounds from olive leaves: Extraction optimization and solvent characterization. **Food Chemistry**, v. 352, p. 129346, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129346>.

QIN, J. *et al.* Effects of ionic structures on shear thickening fluids composed of ionic liquids and silica nanoparticles. **RSC Advances**, v. 6, p. 81913-81923, 2016, <https://doi.org/10.1039/C6RA12460G>.

QIN, H. *et al.* Overview of acidic deep eutectic solvents on synthesis, properties and applications. **Green Energy & Environment**, v.5, p. 8-21, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.03.002>.

RAHMAN, M. S. *et al.* Formulation, structure, and applications of therapeutical and amino acid-based deep eutectic solvents: An overview. **Journal of Molecular Liquids**, v. 321, 114745, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114745>.

REICHARDT, C. Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. **Chemical Reviews**, v. 94, p. 2319-2358, 1994, <https://doi.org/10.1021/cr00032a005>.

RIBEIRO, B. D. *et al.* Menthol-based eutectic mixtures: Hydrophobic low viscosity solvents. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 3, p. 2469-2477, 2015, <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.5b00532>.

ROCHA, F. R. P.; NÓBREGA, J. A.; FILHO, O. F. Flow analysis strategies to greener analytical chemistry. An overview. **Green Chemistry**, v. 3, p. 216-220, 2001, <https://doi.org/10.1039/B103187M>.

RUTKOWSKA, M.; NAMIEŚNIK, J.; KONIECZKA, P. Ultrasound-assisted extraction. In: PENA-PEREIRA, F.; TOBISZEWSKI, M. **The Application of Green Solvents in Separation Processes**. Amsterdam: Elsevier, 2017. p. 301–324.

SANTANA, A. P. R. *et al.* Natural deep eutectic solvents for sample preparation prior to elemental analysis by plasma-based techniques. **Talanta**, v. 199, p. 361-369, 2019<sup>a</sup>, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.02.083>.

SANTANA, A. P. R. *et al.* Sustainable synthesis of natural deep eutectic solvents (NADES) by different methods. **Journal of Molecular Liquids**, v. 293, p. 111452, 2019b, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111452>.

SANTANA, A. P. R. *et al.* Synthesis of natural deep eutectic solvents using a mixture design for extraction of animal and plants samples prior to ICP-MS analysis. **Talanta**, v.216, p. 120956, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120956>.

SANTANA, A. P. R. *et al.* Solventes eutéticos naturais profundos (NADES) no preparo de amostras de rocha fosfática e suplemento mineral para determinação elementar por técnicas de plasma. **Química Nova**, v. 44, p. 1-7, 2021, <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170723>.

SANTOS, H. M. *et al.* Microwave-assisted digestion using diluted HNO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for macro and microelements determination in guarana samples by ICP OES. **Food Chemistry**, v. 273, p. 159-165, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.12.074>.

SAVI, L. K. *et al.* Influence of temperature, water content and type of organic acid on the formation, stability and properties of functional natural deep eutectic solvents. **Fluid Phase Equilibria**, v. 488, p. 40-47, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.01.025>.

SHAFIE, M. H.; YUSOF, R.; GAN, C. Y. Synthesis of citric acid monohydrate-choline chloride based deep eutectic solvents (DES) and characterization of their physicochemical properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 288, p. 111081, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111081>.

SHISHOV, A. *et al.* Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. **Microchemical Journal**, v. 135, p. 33-38, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.07.015>.

SHISHOV, A. *et al.* Deep eutectic solvents are not only effective extractants. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 129, p. 115956, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.115956>.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. LTC: Rio de Janeiro, 2015.

SINGH, A. *et al.* Thermophysical properties of glycerol and polyethylene glycol (PEG 600) based DES. **Journal of Molecular Liquids**, v. 252, p. 439-444, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.10.030>.

SINGH, S. K.; SAVOY, A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. **Journal of Molecular Liquids**, v. 297, p. 1120381, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>.

SKORONSKI, E. *et al.* Use of phosphonium ionic liquids for highly efficient extraction of phenolic compounds from water. **Separation and Purification Technology**, v. 248, p. 117069, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117069>.

SOLTANMOHAMMADI, F.; JOUYBAN, A.; SHAYANFAR, A. New aspects of deep eutectic solvents: extraction, pharmaceutical applications, as catalyst and gas capture. **Chemical Papers**, 2020, <https://doi.org/10.1007/s11696-020-01316-w>.

STEFFE, F. L. **Rheological methods in food processes engineering**, Freeman Press, East Lansing, v. 418, 1996.

STOLTE, S. *et al.* Effects of different head groups and functionalised side chains on the aquatic toxicity of ionic liquids. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1170-1179, 2007, <https://doi.org/10.1039/B711119C>.

TANG, W.; ROW, K. H. Design and evaluation of polarity controlled and recyclable deep eutectic solvent based biphasic system for the polarity driven extraction and separation of compounds. **Journal of Cleaner Production**, v. 268, p. 122306, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.122306>.

TAYSUN, M. B.; SERT, E.; ATALAY, F. S. Effect of hydrogen bond donor on the physical properties of benzyltriethylammonium chloride based deep eutectic solvents and their usage in 2-ethyl-hexyl acetate synthesis as a catalyst. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 62, p. 1173-1181, 2017, <https://doi.org/10.1021/acs.jced.6b00486>.

TELES, A. R. R. *et al.* Solvatochromic parameters of deep eutectic solvents formed by ammonium- based salts and carboxylic acid. **Fluid Phase Equilibria**, v. 448, p. 15-21, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.04.020>.

THOMAS, R. **Practical Guide to ICP-MS: A tutorial for beginners**. CRC Press., 2013.

THOSTENSON, E. T.; CHOU, T. W. Microwave processing: fundamentals and applications. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, v. 30, p. 1055-1071, 1999, [https://doi.org/10.1016/S1359-835X\(99\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S1359-835X(99)00020-2).

TORREGROSA-CRESPO, J. *et al.* New guidelines for testing “Deep eutectic solvents” toxicity and their effects on the environment and living beings. **Science of the Total Environment**, v. 704, p. 135382, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135382>.

TRUJILLO-RODRÍGUEZ, M. *et al.* Advances of ionic liquids in analytical chemistry. **Analytical Chemistry**, v. 91, p. 505-531, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.06.005>.

USP United States Pharmacopeia. **Elemental Impurities – Procedures, Second Supplement to USP 38 – NF 33, Chapter 233**, 2015. Disponível em: [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/233\\_ElementalImpuritiesProcedures.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/233_ElementalImpuritiesProcedures.pdf). Acesso em: 22 jul. 2021.

VIAN, M. *et al.* Green solvents for sample preparation in analytical chemistry. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 5, p. 44-48, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2017.03.010>.

VILKOVÁ, M.; PŁOTKA-WASYLKA; ANDRUCH, V. The role of water in deep eutectic solvent- base extraction. **Journal of Molecular Liquids**, v. 304, p. 112747, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112747>.

VINATORU, M.; MASON, T. J.; CALINESCU, I. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 97, p. 159-178, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.09.002>.

WANG, S. *et al.* Choline chloride/urea as an effective plasticizer for production of cellulose films. **Carbohydrate Polymers**, v. 117, p. 133-139, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.113>.

WANG, T. *et al.* A polyethyleneimine-modified attapulgit as a novel solid support in matrix solid-phase dispersion for the extraction of cadmium traces in seafood products. **Talanta**, v. 180, p. 254-259, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.059>.

WEI, Z. *et al.* Application of natural deep eutectic solvents for extraction and determination of phenolics in *Cajanus cajan* leaves by ultra-performance liquid chromatography. **Separation and Purification Technology**, v. 149, p. 237-244, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.05.015>.

WELZ, B. ; SPERLING, M. **Atomic Absorption Spectrometry**. 3ed, Wiley-VCH: Weinheim, New York, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Arsenic**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>. Acesso em: 22 jul. 2021.

WYPYCH, A., WYPYCH, G., 1 - What does make solvents green?, in: A. Wypych, G. Wypych (Eds.), **Databook of Green Solvents** (Second Edition), Elsevier, Amsterdam, p. 1–3, 2019.

YANG, Z. **Natural deep eutectic solvents and their applications in biotechnology**. In: *Advances in Biochemical Engineering/ Biotechnology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018.

YAO, X. H. *et al.* Preparation and determination of phenolic compounds from *Pyrola incarnata* Fisch. with a green polyols based-deep eutectic solvent. **Separation and Purification Technology**, v. 149, p. 116-123, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.03.037>.

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, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.05.012>.

ZAINAL-ABIDIN, M. H. *et al.* Emerging frontiers of deep eutectic solvents in drug discovery and drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 316, p. 168-195, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.019>.

ZHANG, Q. *et al.* Deep eutectic solvents: Syntheses, properties and applications. **Chemical Society Reviews**, v., p. 7108-7146, 2012, <https://doi.org/10.1039/C2CS35178A>.

ZHEKENOV, T. *et al.* Formation of type III deep eutectic solvents and effect of water on their intermolecular interactions. **Fluid Phase Equilibria**, v. 441, p. 43-48, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.01.022>.

ZHU, S. *et al.* Vibrational analysis and formation mechanism of typical deep eutectic solvents: An experimental and theoretical study. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 68, p. 158-175, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.05.003>.