

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIELLE WISNIEWSKI ZELINSKI

MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO UTILIZANDO SOLVENTES VERDES PARA
A REMOÇÃO DE MICROPOLuentes ORGÂNICOS EM MEIO AQUOSO

CURITIBA

2023

DANIELLE WISNIEWSKI ZELINSKI

MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO UTILIZANDO SOLVENTES VERDES PARA
A REMOÇÃO DE MICROPOLUENTES ORGÂNICOS EM MEIO AQUOSO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Engenharia de Alimentos, Setor de Tecnologia,
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutora em
Engenharia de Alimentos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Igarashi Mafra
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fabiane Oliveira Farias

CURITIBA

2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÉNCIA E TECNOLOGIA

Zelinski, Danielle Wisniewski

Microextração líquido-líquido utilizando solventes verdes para a remoção de micropoluentes orgânicos em meio aquoso / Danielle Wisniewski Zelinski.
– Curitiba, 2023.

1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Luciana Igarashi Mafra

Coorientador: Fabiane Oliveira Farias

1. Contaminantes em alimentos. 2. Parabenos. 3. Solventes.. I.
Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos. III. Mafra, Luciana Igarashi. IV. Farias, Fabiane Oliveira. V. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENGENHARIA DE
ALIMENTOS - 40001016019P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ENGENHARIA DE ALIMENTOS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **DANIELLE WISNIEWSKI ZELINSKI** intitulada: **Microextração líquido-líquido utilizando solventes verdes para a remoção de micropoluentes orgânicos em meio aquoso.**, sob orientação da Profa. Dra. LUCIANA IGARASHI MAFRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Dezembro de 2023.

Assinatura Eletrônica

20/12/2023 12:40:52.0

LUCIANA IGARASHI MAFRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

20/12/2023 08:44:00.0

ALESSANDRA CRISTINA PEDRO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/12/2023 19:03:22.0

MARIA LUCIA MASSON

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

20/12/2023 08:52:32.0

CRISTIANE VIEIRA HELM

Avaliador Externo (EMBRAPA FLORESTAS)

Assinatura Eletrônica

19/12/2023 18:39:35.0

LUÍS RICARDO SHIGUEYUKI KANDA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta tese à minha família, com todo o meu amor, pelo apoio e incentivo para eu continuar sempre em busca de grandes realizações.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, proteção, força espiritual e serenidade.

Aos meus pais, Alberto e Maria, pelo amor incondicional e por estarem sempre presentes na minha vida. A vocês devo tudo o que sou!

Ao meu marido Marcio pelo apoio, paciência, dedicação e cumplicidade. A você todo meu amor e gratidão!

Aos meus filhos, João Vitor e Gustavo, fontes de amor, inspiração e força. Vocês fazem os meus dias mais felizes!

Aos familiares que sempre estão ao meu lado: Nando, Myrian, Loni, Cláudia e Keroll e, ainda que à distância: Junior, Vanessa, Julio e Helô.

As minhas orientadoras, professoras Dr.^a Luciana Igarashi Mafra e Dr.^a Fabiane Oliveira Farias, pelo incentivo, confiança e amizade. Seus ensinamentos foram fundamentais para a realização deste trabalho. Serei sempre grata!

Aos professores Dr. Marcos Mafra e Dr.^a Grazielle de Oliveira, pela amizade, apoio e parceria científica.

Aos professores, Dr.^a Aline Theodoro Toci (UNILA), Dr. Everaldo Silvino dos Santos (UFRN) e Dr. Marlus Pinheiro Rolemburg (UNIFAL), por disponibilizarem seu tempo na participação das qualificações I e II e pelas inúmeras contribuições.

A técnica e amiga Andrea, da Central Analítica Multiusuária das Usinas Piloto, pela colaboração com as análises de DSC, TGA e Karl Fischer e por sempre estar presente em cada momento da minha vida.

Ao técnico Ivan Ricardo, do PPGEQ, por todo o apoio e colaboração com as análises cromatográficas.

Ao Laboratório Multiusuário de Espectrometria de Infravermelho pelas análises de FTIR e ao Centro de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de RMN.

Aos amigos institucionais Sheila, Patricia, Ana, Cintya, Rosane e Wanderlei pelo carinho e apoio.

Aos amigos, de longa data, por todo bem que me fazem desde sempre.

Aos amigos do LATOS por todos os conselhos, companheirismo, trocas de conhecimentos e momentos de descontração.

Ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Alimentos (PPGEAL), da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade e disponibilidade dos recursos físicos e financeiros para a realização deste trabalho.

Por fim, e não menos importante, agradeço aos secretários do PPGEAL, Rubens e Pilar pela amizade e auxílio nos procedimentos administrativos.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

(José de Alencar)

RESUMO

Os micropoluentes orgânicos, também conhecidos como contaminantes emergentes, são substâncias que podem estar presentes nas mais diversas matrizes ambientais e alimentares em concentrações extremamente baixas (na ordem de $\mu\text{g L}^{-1}$ ou ng L^{-1}) ou mais elevadas, na ordem de mg L^{-1} . Esses compostos são capazes de causar interferências no sistema endócrino e têm sido associados a algumas doenças. Os parabenos, exemplos desses micropoluentes, apresentam efeito antimicrobiano bem estabelecido o que resulta em sua ampla utilização nas indústrias alimentícias, cosméticas e farmacêuticas e motiva a obtenção de dados de solubilidade, bem como a aplicação de método analítico prático e eficaz na extração e pré-concentração dessas substâncias. Neste trabalho, a solubilidade do metil, etil, propil e butilparabeno em álcoois de cadeia curta (etanol, n-propanol e 2-propanol) de 288,15 a 318,15 K foi determinada experimentalmente pelo método gravimétrico. Em geral, a solubilidade seguiu a ordem butil > propil > etil > metilparabeno e foi favorecida com o aumento da temperatura em todos os solventes investigados. Os dados experimentais apresentaram boa correlação com os modelos de Wilson e NRTL de acordo com os valores calculados do desvio quadrático médio (RMSD) e desvio absoluto (AD), enquanto os modelos preditivos UNIFAC e o COSMO-SAC apresentaram desvios maiores. Assim, a obtenção de dados físico-químicos por meio da determinação da solubilidade de parabenos em diferentes solventes foram obtidos, contribuindo para as aplicações industriais destes compostos. Esse trabalho também empregou a microextração líquido-líquido assistida por vórtex na extração de parabenos presentes em solução aquosa utilizando solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDES) como agente extrator. Os HDES compostos por DL-mentol : ácido caprílico, DL-mentol : ácido lárurico e DL-mentol : ácido láctico, DL-mentol : ácido cáprico e DL-mentol : ácido acético apresentaram recuperações dos parabenos superiores a 90%, exceto para o metilparabeno devido a sua menor hidrofobicidade. As recuperações seguiram a ordem butil > propil > etil > metilparabeno. O modelo termodinâmico preditivo COSMO-SAC foi aplicado demonstrando a afinidade dos parabenos com os solventes eutéticos hidrofóbicos e com os álcoois, se configurando com uma importante ferramenta para a seleção de solventes e para a compreensão dos comportamentos em termos das interações moleculares soluto-solvente. Os resultados obtidos demonstram a alta capacidade desses solventes extraírem e concentrar moléculas apolares como os parabenos. Diante disso, amostras de suco de frutas, bebidas carbonatadas e enxaguante bucal foram submetidos ao método empregando DL-mentol : ácido acético como solvente extrator. A variação do pH e a reutilização do solvente não influenciaram a eficiência de extração. As altas recuperações obtidas comprovam a aplicabilidade do método na extração e pré-concentração de parabenos em diferentes matrizes aquosas. O potencial da microextração líquido-líquido foi demonstrado, diante dos resultados apresentados, e a aplicabilidade do método como alternativa na extração, separação e pré-concentração de micropoluentes em meios aquosos pode ser considerada.

Palavras-chave: contaminantes; parabenos; microextração líquido-líquido; solventes eutéticos profundos hidrofóbicos; modelo COSMO-SAC.

ABSTRACT

The organic micropollutants, also known as emerging contaminants, may be present in various environmental and food matrices at extremely low concentrations (in the order of $\mu\text{g L}^{-1}$ or ng L^{-1}) or higher concentrations, in the order of mg L^{-1} . These compounds can interfere with the endocrine system and have been associated with certain diseases. Parabens, examples of these micropollutants, exhibit a well-established antimicrobial effect, leading to widespread use in the food, cosmetic, and pharmaceutical industries. It motivates the solubility data obtaining and the search for practical and effective analytical methods for its extraction and pre-concentration. In this study, the solubility of methyl, ethyl, propyl, and butylparaben in short-chain alcohols (ethanol, n-propanol, and 2-propanol) from 288.15 to 318.15 K was experimentally determined using the gravimetric method. Generally, solubility followed the order butyl > propyl > ethyl > methylparaben and was favored by increasing temperature in all investigated solvents. The experimental data showed a good correlation with the Wilson and NRTL models, as indicated by the calculated root mean square deviation (RMSD) and absolute deviation (AD) values. In contrast, the predictive UNIFAC and COSMO-SAC models exhibited larger deviations. Thus, obtaining physicochemical data by determining paraben solubility in different solvents contributed to the industrial applications of these compounds. This study also employed vortex-assisted liquid-liquid microextraction to extract parabens from aqueous solution using hydrophobic deep eutectic solvents (HDES) as the extracting agent. HDES composed of DL-menthol : caprylic acid, DL-menthol : lauric acid, DL-menthol : lactic acid, DL-menthol : capric acid, and DL-menthol: acetic acid showed paraben recoveries greater than 90%, except for methylparaben due to its lower hydrophobicity. The recoveries followed the order butyl > propyl > ethyl > methylparaben. The predictive thermodynamic model COSMO-SAC was applied, demonstrating the affinity of parabens for hydrophobic eutectic solvents and alcohols, serving as an important tool for solvent selection and understanding solute-solvent molecular interactions. The results demonstrate these solvents high capacity to extract and concentrate nonpolar molecules such as parabens. Consequently, fruit juice, carbonated beverages, and mouthwash samples were subjected to DL-menthol : acetic acid as the extracting solvent. pH variation and solvent reuse did not influence the extraction efficiency. The high recoveries confirmed the method's applicability in extracting and pre-concentrating parabens in different aqueous matrices. The potential of liquid-liquid microextraction was demonstrated based on the presented results, and the method's applicability as an alternative for the extraction, separation, and pre-concentration of micropollutants in aqueous media can be considered.

Keywords: contaminants; parabens; liquid-liquid microextraction; hydrophobic deep eutectic solvents; COSMO-SAC model.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESQUEMA DA ESTRUTURAÇÃO DA TESE	26
FIGURA 2 – PRINCIPAIS FENÔMENOS FÍSICOS DE DESESTABILIZAÇÃO DE EMULSÕES NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO ASSISTIDA POR VÓRTEX	35
FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO DE MISTURAS EUTÉTICA IDEAL E EUTÉTICA PROFUNDA	38
FIGURA 4 – ESTRUTURA QUÍMICA DE ACEPTORES (HBAs) E DOADORES (HBDs) DE LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO FREQUENTEMENTE UTILIZADOS NA SÍNTSEDE DES	40
FIGURA 5 – NÚMERO DE PUBLICAÇÕES E ÁREAS DE APLICAÇÃO DOS SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS ENTRE 2004 E 2023	43
FIGURA 6 – REPRESENTAÇÃO GERAL DO PROCESSO DE SOLUBILIDADE DOS PARABENOS	51
FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO GERAL DO PROCESSO DE MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DOS PARABENOS	62
FIGURA 8 – CURVAS DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO PUROS OBTIDAS POR DSC	67
FIGURA 9 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO METIL E ETILPARABENO EM (■) ETANOL (A, C) E (●) N-PROPANOL (B, D) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA.....	69
FIGURA 10 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO PROPILPARABENO EM (■) ETANOL (A), (■) N-PROPANOL (B) E (■) 2-PROPANOL (C) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA.....	70
FIGURA 11 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO BUTILPARABENO EM (●) ETANOL (A) E (■) N-PROPANOL (B) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA.....	70
FIGURA 12 – DADOS EXPERIMENTAIS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DE ALQUIL-PARABENOS EM (■) ETANOL, (●) N-PROPANOL E	

(▲) 2-PROPANOL. A: METIL; B: ETIL; C: PROPIL; E D: BUTILPARABENO	71
FIGURA 13 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE WILSON	75
FIGURA 14 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE NRTL	75
FIGURA 15 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO UNIFAC	77
FIGURA 16 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO COSMO-SAC	79
FIGURA 17 – PERFIL SIGMA E SUPERFÍCIE 3D DO (—) METIL, (—) ETIL, (—) PROPIL E (—) BUTILPARABENO	80
FIGURA 18 – PERFIL SIGMA E SUPERFÍCIE 3D DO (—) ETANOL, (—) N- PROPANOL E (—) 2-PROPANOL	81
FIGURA 19 – PROPRIEDADES DE EXCESSO (— $\Delta G^E/RT$, — $\Delta H^E/RT$ E — $\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ALQUIL PARABENOS (METIL E ETIL) E ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)	83
FIGURA 20 – PROPRIEDADES DE EXCESSO (— $\Delta G^E/RT$, — $\Delta H^E/RT$ E — $\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ALQUIL PARABENOS (PROPIL E BUTIL) E ÁLCOOIS (ETANOL, N- PROPANOL E 2-PROPANOL)	83
FIGURA 21 – DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CARGAS NAS SUPERFÍCIES TRIDIMENSIONAIS DAS MOLÉCULAS DE METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO	86
FIGURA 22 – DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CARGAS NAS SUPERFÍCIES TRIDIMENSIONAIS DAS MOLÉCULAS QUE COMPÕEM OS SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS	88

FIGURA 23 – PERFIL SIGMA DAS MOLÉCULAS DE (—) METIL, (—) ETIL, (—) PROPIL E (—) BUTILPARABENO OBTIDO PELO MODELO COSMO-SAC	90
FIGURA 24 – PERFIL SIGMA DO (—) DL-MENTOL, (—) ÁCIDO LÁTICO, (—) ÁCIDO CAPRÍLICO E (—) ÁCIDO LÁURICO OBTIDOS PELO MODELO COSMO-SAC	91
FIGURA 25 – LOGARITMO NATURAL DOS COEFICIENTES DE ATIVIDADE ($\ln \gamma$) DOS PARABENOS NO (—) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (—) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO, (—) DL-MENTOL : LÁURICO E NA (—) ÁGUA	93
FIGURA 26 – PROPRIEDADES DE EXCESSO (— $\Delta G^E/RT$, — $\Delta H^E/RT$ E — $\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS PARABENOS-HBA E PARABENOS-HBD	95
FIGURA 27 – PROPRIEDADES DE EXCESSO (— $\Delta G^E/RT$, — $\Delta H^E/RT$ E — $\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR TODOS OS REAGENTES UTILIZADOS NA PREPARAÇÃO DO HDES	96
FIGURA 28 – ANÁLISE DA ESTABILIDADE DO HDES NA PRESENÇA DE ÁGUA POR 1H RMN	98
FIGURA 29 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES	100
FIGURA 30 – DEPENDÊNCIA DA RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO EM RELAÇÃO AO LOG K_{ow} DOS PARABENOS E O TAMANHO DA CADEIA DE CARBONO (■ 3 C, ● 8 C E ▲ 12 C) DO HBD DO HDES.....	102
FIGURA 31 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES	106
FIGURA 32 – ESPECTRO DE RMN DE 1H DA FASE RICA EM HDES APÓS A MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	108
FIGURA 33 – ESPECTRO DE RMN DE 1H DA FASE RICA EM ÁGUA APÓS A MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	109
FIGURA 34 – ESPECTRO DE FTIR DO (—) ÁCIDO ACÉTICO, (—) DL-MENTOL E DO (—) HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO 1:1).....	110

FIGURA 35 – CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS DO (—) ÁCIDO ACÉTICO, (—) DL-MENTOL E DO (—) HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO 1:1)	111
FIGURA 36 – EFEITO DO PH NA EFICIÊNCIA DE EXTRAÇÃO DOS PARABENOS	113
FIGURA 37 – EFEITO DA REUTILIZAÇÃO DO HDES NA EFICIÊNCIA DE EXTRAÇÃO DOS PARABENOS	114
FIGURA 38 – CROMATOGRAMAS DE HPLC-DAD OBTIDOS A PARTIR DA ANÁLISE DA AMOSTRA DE ENXAGUATÓRIO BUCAL (—) PURA E (—) EXTRAÍDA COM HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO).....	117

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS PARABENOS.....	29
TABELA 2 – PARABENOS PERMITIDOS EM ALIMENTOS NO BRASIL E SEUS RESPECTIVOS LIMITES MÁXIMOS DE USO.....	31
TABELA 3 – ESPECIFICAÇÃO DOS REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DO TRABALHO (NOME, ESTRUTURA MOLECULAR, NÚMERO CAS, PUREZA (%) E FORNECEDOR)	48
TABELA 4 – SISTEMAS BINÁRIOS AVALIADOS, NAS TEMPERATURAS DE 298,15 – 318,15 K, NO ESTUDO DA SOLUBILIDADE DE PARABENOS EM ÁLCOOIS	52
TABELA 5 – SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS HIDROFÓBICOS COM DIFERENTES RAZÕES MOLARES HBA / HBD UTILIZADOS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	60
TABELA 6 – VARIÁVEIS OPERACIONAIS AVALIADAS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE PARABENOS EM SOLUÇÃO AQUOSA EMPREGANDO DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL	63
TABELA 7 – CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS EMPREGADAS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE SOLUÇÃO AQUOSA E AMOSTRAS REAIS	63
TABELA 8 – TEMPERATURA (T_f) E ENTALPIA DE FUSÃO ($\Delta_{fus}H$) DE PARABENOS PUROS	67
TABELA 9 – DADOS EXPERIMENTAIS DE SOLUBILIDADE DE METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO (x_1), EM ETANOL, N-PROPANOL E 2- PROPANOL, TEMPERATURA DE 288,15 A 318,15 (K) E PRESSÃO ATMOSFÉRICA (91 kPa).....	68
TABELA 10 – ORDEM DOS SOLVENTES UTILIZADOS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL) EM RELAÇÃO AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DOS ALQUIL PARABENOS	72
TABELA 11 – ALGUMAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO ETANOL, N- PROPANOL E 2-PROPANOL	73
TABELA 12 – PARÂMETROS DOS MODELOS DE WILSON E NRTL E DESEMPENHO DE CORRELAÇÃO PARA METIL, ETIL, PROPIL E	

BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL).....	76
TABELA 13 – VALORES DE RMSD E AD DO MODELO UNIFAC CORRELACIONADOS AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)	78
TABELA 14 – VALORES DE RMSD E AD DO MODELO COSMO-SAC RELACIONADOS AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)	79
TABELA 15 – SOLUBILIDADE EM ÁGUA (A 298,15 K) E LOGARITMO DA PARTIÇÃO OCTANOL-ÁGUA ($\log K_{ow}$) DOS PARABENOS	101
TABELA 16 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES	104
TABELA 17 – COEFICIENTE DE ATIVIDADE ($\ln \gamma$), OBTIDO PELO MODELO COSMO-SAC, DE PARABENOS EM DIFERENTES HDES A 25°C	105
TABELA 18 – FATOR DE PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES	107
TABELA 19 – PARÂMETROS ANALÍTICOS DO MÉTODO DE MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO	114
TABELA 20 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS PURAS.....	115
TABELA 21 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS ENRIQUECIDAS.....	116
TABELA 22 – FATOR DE PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS	116

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AD	- Desvio absoluto
BP	- Butilparabeno
BzP	- Benzilparabeno
COSMO	- <i>Conductor-like Screening Model</i>
COSMO-SAC	- <i>Conductor-like Screening Model – Segment Activity Coefficient</i>
DES	- <i>Deep Eutectic Solvent</i> (Solvente Eutético Profundo)
DSC	- Calorimetria exploratória diferencial
ELL	- Extração Líquido-Líquido
EP	- Etilparabeno
FTIR	- Infravermelho por transformada de Fourier
H	- Hidrogênio
HBA	- <i>Hydrogen Bond Aceptor</i> (Aceptor de ligação de hidrogênio)
HBD	- <i>Hydrogen Bond Donor</i> (Doador de ligação de hidrogênio)
HDES	- <i>Hydrophobic Deep Eutectic Solvent</i> (Solvente Eutético Profundo Hidrofóbico)
HepP	- Heptilparabeno
iBuP	- Isobutilparabeno
iPrP	- Isopropilparabeno
MELL	- Microextração Líquido-Líquido
MELL-U	- Microextração Líquido-Líquido Assistida por Ultrassom
MELL-V	- Microextração Líquido-Líquido Assistida por Vortex
MP	- Metilparabeno
NRTL	- <i>Non-Random Two-Liquid</i>
PP	- Propilparabeno
RMN	- Ressonância magnética nuclear
RMSD	- Desvio quadrático médio
TGA	- Análise termogravimétrica
UNIFAC	- <i>Universal Functional Activity Coefficient</i>
UV-Vis	- Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

PARTE I	21
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	22
1.1 INTRODUÇÃO	22
1.2 OBJETIVOS	25
1.2.1 Objetivo Geral	25
1.2.2 Objetivos específicos.....	25
1.3 ESCOPO DA TESE.....	25
CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1 CONTAMINANTES EMERGENTES OU MICROPOLuentes.....	27
2.1.1 Parabenos	28
2.2 MÉTODOS DE EXTRAÇÃO.....	32
2.2.1 Extração líquido-líquido	33
2.2.2 Microextração líquido-líquido.....	34
2.3 SOLVENTES VERDES	36
2.3.1 Solventes eutéticos profundos	37
2.4 MODELOS TERMODINÂMICOS DE COEFICIENTE DE ATIVIDADE.....	45
2.4.1 Modelo COSMO-SAC.....	45
CAPÍTULO 3 – MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1 MATERIAL	48
3.2 MÉTODOS	50
3.2.1 Determinação das propriedades de fusão dos parabenos	50
3.2.2 Solubilidade de parabenos em álcoois	50
3.2.2.1 Modelos termodinâmicos.....	52
3.2.2.1.1 Modelo de Wilson	53

3.2.2.1.2 Modelo NRTL – <i>Non-Random Two-Liquid</i>	54
3.2.2.1.3 Modelo UNIFAC	55
3.2.2.1.4 Modelo COSMO-SAC.....	57
3.2.3 Microextração líquido-líquido de parabenos em matrizes aquosas	59
3.2.3.1 Solução padrão de parabenos	59
3.2.3.2 Amostras reais.....	59
3.2.3.3 Solvente eutético profundo hidrofóbico	60
3.2.3.3.1 Caracterização do solvente	60
3.2.3.4 Procedimento da microextração líquido-líquido assistida por vórtex	61
3.2.3.4.1 Variáveis operacionais e condições experimentais	62
3.2.3.4.2 Quantificação de parabenos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	64
PARTE II	65
CAPÍTULO 4 – Estudo das interações entre parabenos e álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol): efeito da temperatura e modelagem termodinâmica...66	
4.1 PROPRIEDADES DE FUSÃO DOS PARABENOS	66
4.2 DADOS DE SOLUBILIDADE.....	68
4.2.1 Efeito da temperatura na solubilidade	71
4.2.2 Efeito das propriedades dos solventes na solubilidade	72
4.3 MODELOS TERMODINÂMICOS	74
4.3.1 Modelos de Wilson e NRTL.....	74
4.3.2 Modelo UNIFAC	77
4.3.3 Modelo COSMO-SAC.....	78
4.3.3.1 Interações moleculares	80
4.4 CONCLUSÃO.....	84
CAPÍTULO 5 – Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos como alternativa na remoção de parabenos de meios aquosos: uma abordagem de microextração líquido-líquido assistida por vórtex.....85	

5.1 ABORDAGEM TEÓRICA: MODELO COSMO-SAC	85
5.1.1 Distribuição da densidade de cargas nos parabenos	85
5.1.2 Distribuição da densidade de cargas dos componentes do HDES	87
5.1.3 Perfil sigma.....	89
5.1.3.1 Perfil sigma dos parabenos	90
5.1.3.2 Perfil sigma dos componentes do HDES.....	91
5.1.4 Coeficiente de atividade e propriedades de excesso	92
5.2 ABORDAGEM PRÁTICA.....	97
5.2.1 Hidrofobicidade e estabilidade dos HDES em meio aquoso	97
5.2.2 Microextração líquido-líquido assistida por vórtex (MELL-V).....	99
5.3 CONCLUSÃO.....	102
CAPÍTULO 6 – Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos e microextração líquido-líquido assistida por vórtex: Uma combinação eficiente para extração e pré-concentração de parabenos	104
6.1 SELEÇÃO DO HDES	104
6.1.1 Caracterização do HDES	107
6.1.1.1 Titulação Karl Fischer.....	107
6.1.1.2 Análise de RMN de ^1H	107
6.1.1.3 Análise de FTIR.....	109
6.1.1.4 Análise de TGA	110
6.2 PARÂMETROS EXPERIMENTAIS DA MELL-V	111
6.3 REUTILIZAÇÃO DO HDES	113
6.4 AMOSTRAS REAIS.....	114
6.5 CONCLUSÃO.....	117
PARTE III	119
CAPÍTULO 7 – Considerações Finais	120
REFERÊNCIAS.....	122

APÊNDICE A – DESENHO EXPERIMENTAL.....	137
APÊNDICE B – CURVAS DOS PARABENOS OBTIDAS POR DSC	138
APÊNDICE C – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO DE WILSON)	140
APÊNDICE D – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO NRTL)	142
APÊNDICE E – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO UNIFAC)	144
APÊNDICE F – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO COSMO-SAC).....	146
APÊNDICE G – PROPRIEDADES DE EXCESSO ÁGUA-PARABENOS	148
APÊNDICE H – PROPRIEDADES DE EXCESSO ÁGUA-REAGENTES HDES....	149
APÊNDICE I – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO POR PARABENO	150

PARTE I

Introdução, Objetivos, Revisão de Literatura e Descrição Experimental

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 INTRODUÇÃO

A população mundial cresceu rapidamente desde o século XX. Hoje, somos mais de 8 bilhões de habitantes no planeta Terra. As projeções das Nações Unidas sugerem que em 2050 chegaremos aos 9,7 bilhões de habitantes e, consequentemente, a demanda por produtos de primeira necessidade, como alimentos e produtos de higiene continuará aumentando significativamente. Para suprir essa demanda diferentes substâncias químicas encontram-se em uso, seja para conservar um alimento ou para aumentar a sua produtividade, por exemplo.

Durante uma refeição ou uma habitual higienização somos expostos a diversas substâncias químicas, muitas vezes indesejáveis. Parabenos, conservantes com ação antimicrobiana são algumas dessas substâncias que, apesar do benefício, apresentam potencial impacto adverso à saúde e ao meio ambiente. A detecção dessas substâncias em diversos ambientes (água, ar e solo) e a ausência de monitoramento e legislação específica classificam-nas como contaminantes ou micropoluentes emergentes.

De forma geral, a exposição dos humanos aos parabenos ocorre através do uso de produtos de higiene pessoal e do consumo de alimentos ou medicamentos. Portanto, a determinação de parabenos nessas matrizes é essencial para identificar as reais fontes dessas substâncias e monitorar as concentrações as quais as pessoas estão regularmente expostas. Além disso, parabenos podem contaminar o solo e ambientes aquáticos. Na água essas substâncias podem afetar a biota e chegar ao homem através da cadeia alimentar.

Diante disso, pesquisas são fundamentais para a detecção, monitoramento, remediação e/ou remoção desses contaminantes, tendo como meta o desenvolvimento sustentável. Neste contexto, em atendimento as premissas da Química Verde, as comunidades científicas têm buscado o desenvolvimento de novos métodos, a inovação nas sínteses, a otimização de processos e a criação de ferramentas que reduzam ou eliminem compostos indesejáveis, a geração de resíduos, o uso de reagentes tóxicos, a quantidade de produtos químicos e o desperdício de energia.

Na detecção e remoção de contaminantes, a extração / pré-concentração, utilizada para o preparo de amostras, é uma etapa fundamental onde as técnicas miniaturizadas estão em evidência, pois necessitam de pequenas quantidades de amostras e utilizam menor volume de solvente.

Dentre as técnicas, a microextração líquido-líquido convencional e assistida por diferentes fontes de energia (ultrassom, vórtex e ultra-turrax) se apresentam como alternativas viáveis na extração de parabenos, principalmente devido as suas características como simplicidade e possibilidade de utilizar vários tipos de solvente.

O método baseia-se na separação de compostos específicos que apresentam diferença de solubilidade em dois líquidos imiscíveis, normalmente a água e um solvente orgânico. Os solventes orgânicos convencionais são na sua maioria tóxicos, podendo causar impactos ao meio ambiente e à saúde humana.

Nesse sentido, os esforços não têm sido poupadados na busca por solventes alternativos. Uma classe de solventes que está em ascensão são os solventes eutéticos profundos (DES, do inglês "*Deep Eutectic Solvents*"). Os DES, propostos por Abbott e colaboradores em 2003, são formados pela associação entre compostos capazes de formar ligações de hidrogênio, onde um atua como acceptor e o outro, consequentemente, como doador de ligação de hidrogênio. Os DES são de fácil preparo, de baixo custo e apresentam, em geral, baixa ou nenhuma toxicidade. Essas características são bastante atrativas, o que os tornam promissores em substituição aos solventes orgânicos convencionais em diversas aplicações, incluindo a extração de parabenos.

O emprego do solvente adequado é de grande relevância nos processos de extração e solubilização de compostos alvo. Logo, é fundamental conhecer as características das moléculas envolvidas, bem como compreender a afinidade do soluto pelo solvente.

Diante do exposto, é evidente a importância da obtenção de dados de solubilidade quanto aos sistemas de interesse. Esses dados são úteis para diversos processos químicos e sua determinação requer o emprego de métodos experimentais consolidados. De forma a auxiliar na seleção dos solventes (*screening*), modelos termodinâmicos preditivos como o COSMO-SAC (do inglês - *Conductor-like Screening Model – Segment Activity Coefficient*) têm sido amplamente aplicados. Além disso,

esses modelos têm auxiliado no entendimento das interações moleculares soluto-solvente essenciais para a compreensão dos fenômenos envolvidos.

Dessa forma, pretende-se com este trabalho contribuir para uma melhor compreensão quanto a importância do emprego de metodologias rápidas, simples, ecológicas e de baixo custo, utilizando ferramentas computacionais vantajosas por reduzir ou excluir a necessidade de análises experimentais na detecção, remoção e monitoramento de contaminantes, prejudiciais à saúde e ao meio ambiente, atendendo as necessidades atuais e mitigando os danos futuros.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho foi a aplicar a técnica da microextração líquido-líquido na remoção de micropoluentes orgânicos de matrizes aquosas utilizando solventes verdes a base de DL-mentol e ácidos orgânicos.

1.2.2 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral deste trabalho, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- Determinar a solubilidade do metil, etil, propil e butilparabeno em álcoois de cadeia curta (etanol, n-propanol e 2-propanol);
- Avaliar o uso de solventes eutéticos profundos hidrofóbicos na microextração líquido-líquido para a remoção de parabenos em meio aquoso;
- Empregar o modelo termodinâmico COSMO-SAC como ferramenta de apoio na abordagem teórica da afinidade soluto-solvente para melhor compreensão das interações entre as moléculas.
- Aplicar a microextração líquido-líquido na determinação de parabenos presentes em matrizes alimentares e produtos de higiene pessoal.

1.3 ESCOPO DA TESE

Considerando os objetivos propostos e de modo a facilitar o entendimento do trabalho, a FIGURA 1 apresenta o esquema da estruturação da tese.

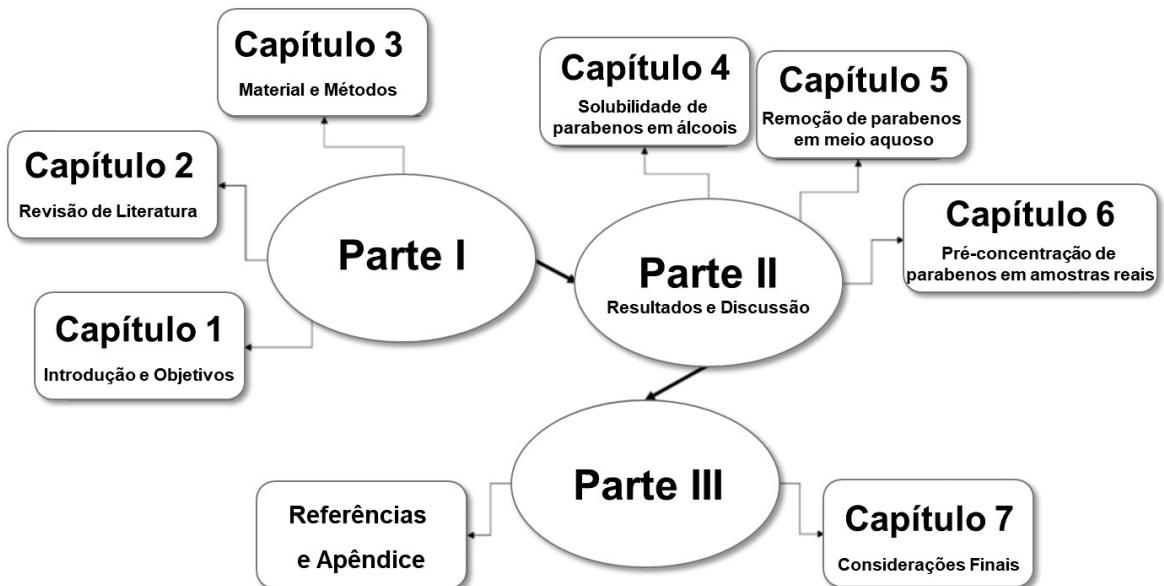
A Parte I está dividida nos Capítulos 1, 2 e 3 que correspondem a Introdução e Objetivos, Revisão de Literatura e Material e Métodos.

Na Parte II são contemplados todos os resultados. O Capítulo 4 aborda o estudo da solubilidade dos parabenos em álcoois, com avaliação da influência da temperatura, a correlação dos dados experimentais com modelos termodinâmicos e o emprego do modelo COSMO-SAC na predição da solubilidade. O Capítulo 5

contempla a microextração líquido-líquido assistida por vórtex baseada em solventes eutéticos profundos hidrofóbicos na remoção de parabenos em meio aquoso empregando o modelo termodinâmico COSMO-SAC no auxílio da avaliação da afinidade soluto-solvente. No Capítulo 6 são avaliados o emprego de solvente eutético profundo hidrofóbico na microextração líquido-líquido assistida por vortex na pré-concentração e detecção de parabenos em amostras reais, bem como a influência do pH e a reutilização do solvente na eficiência de extração.

Por fim, a Parte III é composta pelo Capítulo 7 que apresenta as Considerações Finais deste trabalho e pelas Referências e Apêndice.

FIGURA 1 – ESQUEMA DA ESTRUTURAÇÃO DA TESE



FONTE: A autora (2023).

CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo é apresentada uma breve explanação sobre os contaminantes emergentes presentes em matrizes alimentares incluindo a água. Os parabenos, conservantes de alimentos e de produtos de higiene pessoal são contemplados. Além disso, são abordados a microextração líquido-líquido e a utilização de solventes verdes com ênfase nos solventes eutéticos profundos. Por fim, são apresentadas as principais considerações sobre a revisão de literatura.

2.1 CONTAMINANTES EMERGENTES OU MICROPOLUENTES

A utilização dos recursos hídricos de forma sustentável tem despertado, nos últimos anos, a atenção das comunidades científicas e autoridades do mundo. A prioridade é a disponibilidade de água devido sua vital importância para os seres humanos, plantas e animais (BARILARI et al., 2020; HASAN et al., 2020).

O consumo de água tem aumentado significativamente em razão da urbanização e do crescimento industrial, consequentemente sua qualidade e disponibilidade têm diminuído drasticamente (AHMAD et al., 2019; ZHOU et al., 2019; LU; ASTRUC, 2020).

O motivo de grande preocupação é a contaminação das águas superficiais e subterrâneas, sendo as águas residuais urbanas, agrícolas e industriais as principais fontes de poluentes (KHAN et al., 2020).

Dentre os poluentes, ambientalmente relevantes, destacam-se os contaminantes emergentes (micropoluentes) que podem ser definidos como compostos que não apresentam legislação específica, devido à ausência de estudos que permitam estabelecer limites de concentração aceitáveis em água potável e efluentes de águas residuais, porém são considerados potenciais ameaças à saúde humana e aos ecossistemas ambientais mesmo em níveis relativamente baixos (SALTHAMMER, 2020).

Os contaminantes emergentes englobam vários compostos como, os produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais, meios de contraste, plastificantes, aditivos alimentares, conservantes de madeira, detergentes, surfactantes, desinfetantes, retardantes de chama, pesticidas, hormônios naturais e sintéticos, drogas ilícitas, microplásticos, metabólitos e produtos de transformação de

contaminantes específicos, entre outros (CARMALIN; LIMA, 2018; GOGOI et al., 2018; ÁLVAREZ-RUIZ; PICÓ, 2020).

A maioria desses compostos é de origem antropogênica e podem ser encontrados em diferentes matrizes como solo, sedimentos, água e biota aquática. No ambiente aquático estes compostos são frequentemente introduzidos devido à sua grande produção e consumo. Por não serem facilmente metabolizados podem ocasionar efeitos adversos à saúde devido sua bioacumulação e biomagnificação (LÓPEZ-PACHECO et al., 2019; ÁLVAREZ-RUIZ; PICÓ, 2020; KHAN et al., 2020a).

A persistência e ocorrência dos contaminantes emergentes em vários ambientes aquáticos, ao redor do mundo, foram confirmadas. López-Pacheco et al. (2019) relataram, com base nos dados do Scopus entre 2017 e 2018, a presença de contaminantes, na ordem de ng L⁻¹, das mais diversas classes: indústria alimentícia, agricultura, drogas, produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais, nas mais diferentes fontes, como água potável, lençóis freáticos, rios, oceanos e efluentes de estações de tratamento terciário.

De modo geral, a população está exposta a diversos contaminantes pela ingestão de água e de alimentos. Dentre as classes de contaminantes, destacam-se os aditivos alimentares, como os parabenos que são amplamente utilizados na conservação de alimentos e bebidas (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005; ÁLVAREZ et al., 2020; MAO et al. 2020, PARK et al, 2019, VALE et al., 2022). Logo, a ingestão alimentar é uma importante via de exposição à parabenos, porém não é a única, já que ocorre a absorção dérmica devido a sua presença em produtos de higiene pessoal (PARK et al., 2019).

2.1.1 Parabenos

Os parabenos ou p-hidroxibenzoatos são ésteres derivados do ácido p-hidroxibenzóico onde o grupo funcional éster é caracterizado pela presença de um radical alquila, como o metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, heptil ou benzil. Esses radicais resultam na formação de compostos de cadeia curta, como o metilparabeno (MP) e o etilparabeno (EP), e de cadeia longa, como o propilparabeno (PP), isopropilparabeno (iPrP), butilparabeno (BP), isobutilparabeno (iBuP), heptilparabeno (HepP) e benzilparabeno (BzP) (HAMAN et al., 2015; MA et al., 2018; LU et al., 2019).

Esses compostos são utilizados como conservantes desde 1920, primeiramente aplicados em produtos farmacêuticos e ao longo do tempo seu uso foi expandido para as mais diversas categorias de alimentos e cosméticos. Os parabenos são considerados conservantes ideais, devido seu amplo espectro de atividade antimicrobiana, baixo custo e alta estabilidade frente a diferentes condições de pH (HAMAN et al., 2015; PARK et al., 2019, VALE et al., 2022). Dentre os parabenos os mais utilizados são o metilparabeno (MP), etilparabeno (EP), propilparabeno (PP) e o butilparabeno (BP). No entanto, o metilparabeno e o propilparabeno são os mais usados e comumente combinados com a finalidade de aumentar o efeito antimicrobiano (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005; MA et al., 2018; MAO et al. 2020; PARK et al., 2019).

De acordo com as propriedades físico-químicas (TABELA 1), a solubilidade dos parabenos em água a 25°C é moderada e diminui com o aumento do comprimento da cadeia éster alquil, por outro lado o coeficiente de partição octanol/água apresenta comportamento inverso. A constante de dissociação ácida dos parabenos é em torno de 8,0, sendo encontrados na maioria dos ambientes aquáticos na sua forma protonada (BŁĘDZKA; GROMADZIŃSKA; WĄSOWICZ, 2014; HAMAN et al., 2015).

Ainda, com base no aumento do comprimento da cadeia éster alquil, dos parabenos, uma maior atividade antimicrobiana e resistência à hidrólise são observadas e a diminuição da toxicidade aguda é verificada. Além disso, o aumento da atividade estrogênica é sugerido (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005; LIAO et al, 2013; BŁĘDZKA; GROMADZIŃSKA; WĄSOWICZ, 2014).

TABELA 1 – PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS PARABENOS

(continua)

Parabenos	Estrutura molecular	Fórmula molecular	Massa molecular (g mol ⁻¹)	Solubilidade em água a 25°C (mg L ⁻¹)	pK _a	log (K _{ow})
MP		C ₈ H ₈ O ₃	152,16	2500	8,17	1,96
EP		C ₉ H ₁₀ O ₃	166,18	885	8,22	2,47

TABELA 1 – PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS PARABENOS

(conclusão)

Parabenos	Estrutura molecular	Fórmula molecular	Massa molecular (g mol ⁻¹)	Solubilidade em água a 25°C (mg L ⁻¹)	pK _a	log (K _{ow})
PP		C ₁₀ H ₁₂ O ₃	180,21	500	8,35	3,04
BP		C ₁₁ H ₁₄ O ₃	194,23	158	8,50	3,57

FONTE: Adaptado de HAMAN e colaboradores (2015) e ÁLVAREZ e colaboradores (2020).

LEGENDA: (MP) Metilparabeno, (EP) Etilparabeno, (PP) Propilparabeno, (BP) Butilparabeno; pK_a - constante de dissociação ácida; log (K_{ow}) - coeficiente de partição octanol/água.

Diversos estudos classificam os parabenos como desreguladores endócrinos, pois agem no corpo humano de maneira semelhante ao estrogênio, interferindo e causando efeitos adversos ao sistema endócrino (WEI et al., 2021). A presença dessas substâncias está associada ao aumento da incidência de câncer de mama e diminuição da qualidade do sêmen e dos níveis de testosterona dos homens. Em bebês e fetos o crescimento e o desenvolvimento podem ser afetados (ÁLVAREZ et al., 2020; MAO et al., 2020; PARK et al., 2019). Estudos epidemiológicos associam os parabenos, ainda, a diabetes mellitus gestacional, encurtamento do ciclo menstrual, comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo e ao risco de asma atópica na infância (WEI et al., 2021).

Dessa forma, a regulamentação dos parabenos quanto ao limite máximo de concentração permitido para uso em produtos de higiene pessoal e como aditivos alimentares é realizada regularmente de acordo com as regras de cada país, conforme os riscos à saúde são relatados (PARK et al., 2019).

No Brasil, a legislação vigente permite o uso do metil, etil, propil e butil em produtos cosméticos nas concentrações máximas de 0,4% para cada um de seus derivados e de 0,8% para o produto total, em caso de combinações (BRASIL, 2021). Nos alimentos, o uso dos parabenos é restrito a algumas categorias e apenas o metil e etilparabeno são permitidos. As categorias de alimentos, os parabenos permitidos e seus respectivos limites máximos são apresentados na TABELA 2.

TABELA 2 – PARABENOS PERMITIDOS EM ALIMENTOS NO BRASIL E SEUS RESPECTIVOS LIMITES MÁXIMOS DE USO

Alimentos	Limite máximo (mg/kg ou mg/L)	
	Metilparabeno (INS 218)	Etilparabeno (INS 214)
Pescados e produtos de pescados marinados e escabechados	1000	1000
Ovas e produtos à base de ovas	1000	1000
Adoçante de mesa líquido	1500	1500
Suplementos alimentares líquidos	1500	1500
Bebidas não alcoólicas à base de soja	300	-
Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas	300	-
Aperitivos a base de batatas, cereais, farinha ou amido	300	300
Sementes oleaginosas e nozes processadas, com cobertura ou não	300	300

FONTE: BRASIL (2023).

LEGENDA: INS (*International Numbering System*)

Em outros países, os parabenos são amplamente empregados na indústria alimentícia em bolos, doces, massas, coberturas, recheios, suco de frutas, molhos, compotas, geleias, laticínios e condimentos. No entanto, mesmo diante da diversidade de aplicações, estima-se que a maior exposição ocorre pelo uso de cosméticos e produtos de higiene pessoal seguida pelos medicamentos e alimentos (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005).

O uso generalizado de produtos de higiene pessoal e o consumo de alimentos que contém esses conservantes na sua composição têm levado a detecção frequente dos parabenos e seus metabólitos em meios ambientais e humanos (MA et al., 2018; LU et al., 2020).

Pompei et al. (2019) investigaram a presença de fármacos e produtos de higiene pessoal em um reservatório de água no Brasil. As concentrações detectadas de fármacos variaram de 0,02 a 0,06 $\mu\text{g L}^{-1}$. Por outro lado, o metilparabeno foi detectado em todas as amostras e em altas concentrações (1192,39 $\mu\text{g L}^{-1}$) quando comparadas aos produtos farmacêuticos.

Amostras de sedimentos de áreas costeiras do norte da China apresentaram concentrações de parabenos na ordem de ng g^{-1} . Metil e propilparabeno estavam presentes em todas as amostras analisadas, bem como o seu metabólito comum o ácido 4-hidroxibenzoíco. Etilparabeno foi detectado em mais de 90% das amostras (LIAO et al., 2019).

Park et al. (2019) relataram a presença de parabenos no leite materno de mulheres coreanas. O etilparabeno foi detectado em 65,77% das amostras com concentração média de $1,03 \text{ ng mL}^{-1}$, seguido por MP, PP e BP com concentrações de $0,62 \text{ ng mL}^{-1}$, $0,18 \text{ ng mL}^{-1}$ e $0,05 \text{ ng mL}^{-1}$, respectivamente. A frequência com que essas substâncias foram detectadas foi associada a diversas características, incluindo o uso de cosméticos e o consumo de bebidas enlatadas.

Concentrações, na ordem de mg L^{-1} , de metil, etil e propilparabeno foram detectadas por Lu et al. (2020) em amostras de urina de crianças no sul da China. As altas taxas dessas substâncias detectadas, em mais de 94,9% das amostras, indicam ampla exposição humana e foram atribuídas a absorção dérmica mediante o uso de produtos de higiene pessoal e a ingestão de medicamentos.

A presença de parabenos (metil, etil e propilparabeno) e seus metabólitos na urina de crianças brasileiras foi associada ao uso de produtos de cuidados pessoais, uma vez que o Brasil é o segundo maior mercado desses produtos para crianças, além de ser o maior consumidor de fragrâncias e desodorantes do mundo (ROCHA et al., 2018).

2.2 MÉTODOS DE EXTRAÇÃO

Na água ou nos alimentos os contaminantes emergentes geralmente estão presentes em baixas concentrações (ng L^{-1} - $\mu\text{g L}^{-1}$), podendo ser encontrados na ordem de mg L^{-1} em fontes pontuais de poluição. Assim, considerando matrizes complexas, com grande quantidade de compostos interferentes, o grande desafio é a extração do poluente alvo e sua detecção (MONTESDEOCA-ESPONDA et al., 2018; TEODOSIU et al., 2018; ÁLVAREZ-RUIZ; PICÓ, 2020).

Dessa forma, a etapa de extração em qualquer método analítico deve garantir: i) a purificação da amostra, que consiste na remoção de interferentes que possam comprometer a determinação do poluente alvo; ii) a concentração do poluente alvo a níveis detectáveis e iii) eventualmente, a adequação do solvente com a técnica de detecção instrumental disponível (MONTESDEOCA-ESPONDA et al., 2018; MAKÓŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Assim, métodos de extração, de contaminantes emergentes, eficientes e confiáveis que enfatizem a importância de abordagens ecológicas são necessários

para obtenção de resultados de qualidade que venham contribuir de forma efetiva com o meio ambiente e a população humana (MONTESDEOCA-ESPONDA et al., 2018; ÁLVAREZ-RUIZ; PICÓ, 2020).

2.2.1 Extração líquido-líquido

Na química analítica, a extração líquido-líquido (ELL) é uma das técnicas mais utilizadas na separação e pré-concentração de amostras. Em matrizes complexas, geralmente, essa técnica é capaz de melhorar a sensibilidade por meio da eliminação dos efeitos negativos dos componentes da matriz (SHISHOV et al., 2018).

A extração líquido-líquido também conhecida como extração por solvente ou partição baseia-se na imiscibilidade de líquidos. É um processo de separação de compostos que envolve a transferência de massa de um soluto na interface de dois líquidos imiscíveis (ZHANG et al., 2019; NARENDERAN; MEYYANATHAN; BABU, 2020).

Na indústria, a ELL é utilizada em diversos segmentos, como processos químicos, hidrometalúrgicos, nucleares, petroquímicos, farmacêuticos, ambientais e alimentos, com a finalidade de recuperar materiais e purificar produtos (AMANI et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

Dentre as vantagens, a ELL destaca-se por ser um método simples que apresenta alta eficiência de extração (ALEXOVIĆ et al., 2016). Por outro lado, as desvantagens incluem longo tempo de análise, dificuldade de automatização, menor eficiência para compostos polares e maior consumo de solventes orgânicos convencionais, muitas vezes tóxicos e agressivos ao meio ambiente (NARENDERAN; MEYYANATHAN; BABU, 2020).

Diante das limitações apresentadas, diversos métodos que atendem os requisitos de diferentes instrumentos de análise e buscam a economia e o respeito pelo meio ambiente através da miniaturização dos processos estão sendo propostos, como a microextração líquido-líquido (LIU et al., 2020).

2.2.2 Microextração líquido-líquido

Com o intuito de manter as vantagens, porém minimizando as desvantagens da ELL, novos formatos dessa técnica têm sido desenvolvidos, como a microextração líquido-líquido (MELL). Essa técnica miniaturizada de pré-tratamento de amostras é caracterizada pela redução da proporção do volume entre a fase orgânica / solvente (alguns microlitros) e a fase aquosa (ABDI; EZODDIN; PIROOZNIA, 2020; HEIDARI; GHANBARI-RAD; HABIBI, 2020).

A MELL tem despertado o interesse da comunidade científica e vem ganhando cada vez mais espaço no preparo de amostras por ser um método rápido, de fácil execução, baixo custo e que proporciona altas taxas de recuperação (PSILLAKIS, 2019; ABDI; EZODDIN; PIROOZNIA, 2020; JI et al., 2020; XIE et al., 2020).

Alguns métodos assistentes, como vórtex e ultrassom, associados a MELL melhoram a eficiência da extração, pois possibilitam a transferência de massa contínua (JI et al., 2020). A agitação por vórtex e a irradiação ultrassônica intensificam a dispersão do solvente extrator (fase orgânica) aumentando a área de contato com a fase aquosa, favorecendo a transferência de massa e diminuindo o tempo de extração (DIUZHEVA et al., 2019; JI et al., 2020).

A utilização desses métodos assistentes são frequentemente reportados na literatura. A microextração líquido-líquido assistida por vórtex (MELL-V) foi utilizada por Diuzheva e colaboradores (2019) na determinação simultânea de carbamato, sendo uma alternativa aos métodos de eliminação de pesticidas. Essa mesma técnica apresentou desempenho satisfatório para a detecção de fungicidas de triazóis, podendo ser utilizada para biomonitorar indivíduos expostos a esses compostos (MACHADO et al., 2019).

Nos estudos de Solaesa et al. (2019) a MELL-V foi utilizada na determinação de retardantes de chama bromados e poluentes organoclorados em óleos de peixe para alimentação animal e consumo humano. O método demonstrou ser prático, econômico e confiável no monitoramento dessas substâncias para essa matriz.

A dessulfuração de combustíveis para a remoção de tiofeno é frequentemente realizada pela ELL que demanda longo tempo de extração. Assim, a utilização da microextração líquido-líquido assistida por ultrassom (MELL-U) em substituição a

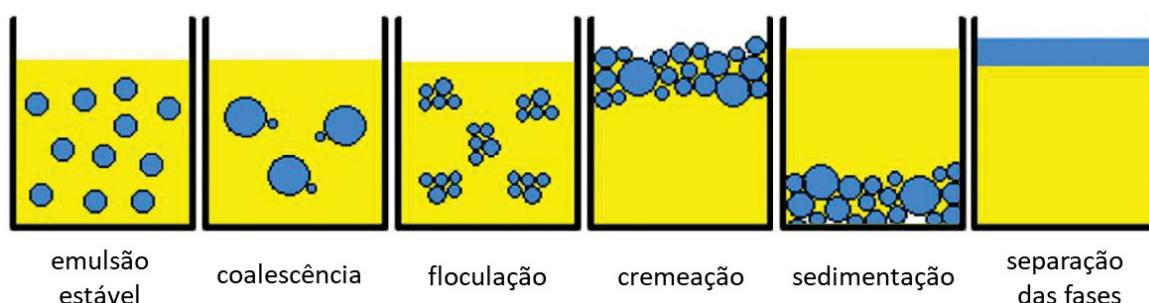
técnica tradicional, comprovou que a irradiação ultrassônica é capaz de aumentar a área de contato entre as fases acelerando a transferência de massa e, consequentemente, diminuindo o tempo de extração (KHEZELI; DANESHFAR, 2017).

Além do uso individual dos métodos assistentes a combinação entre eles pode ser uma boa estratégia. Ji e colaboradores (2020) verificaram a eficiência da microextração de sulfonamidas em sucos de frutas. Estes autores observaram que a eficiência de extração por ultrassom não foi satisfatória, porém, com a utilização do vórtex um aumento significativo na eficiência foi verificado, sendo atribuído a uma maior área de contato entre o solvente extrator e a solução aquosa. Por outro lado, a combinação dos métodos aumentou a eficiência da extração devido a intensificação da transferência de massa proporcionada pela radiação do ultrassom.

Na MELL as etapas de agitação por vórtex e irradiação ultrassônica são aparentemente fáceis e os resultados satisfatórios. Essas podem ser algumas das razões do ultrassom e do vórtex terem se tornado ferramentas comuns na extração de compostos orgânicos de amostras sólidas ou líquidas (JI et al., 2020). No entanto, esses métodos envolvem processos complexos na formação da emulsão, na transferência de massa e na separação de fases (PSILLAKIS, 2019).

De modo resumido, na MELL-V a formação da emulsão ocorre mediante aplicação de energia mecânica que gera gotículas cada vez menores à medida que a agitação prossegue. A grande área produzida pela dispersão do solvente extrator na fase aquosa e o alto coeficiente de partição do analito nas fases favorecem a transferência de massa. Como as emulsões são termodinamicamente instáveis, se desestabilizam com o tempo, e a separação das fases (FIGURA 2) pode ocorrer de acordo com alguns fenômenos físicos (PSILLAKIS, 2019).

FIGURA 2 – PRINCIPAIS FENÔMENOS FÍSICOS DE DESESTABILIZAÇÃO DE EMULSÕES NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO ASSISTIDA POR VÓTEX



FONTE: Adaptado de LU e colaboradores (2016).

Na MELL-U o mecanismo essencial na formação da emulsão é a cavitação. Nesse fenômeno a irradiação ultrassônica gera distúrbios, repetidos periodicamente, que originam ciclos de expansão e compreensão nas moléculas, ocasionando a nucleação, o crescimento e o colapso de pequenas bolhas que proporcionam mudanças de temperatura e pressão aumentando a transferência de massa do analito para o solvente extrator (KHEZELI; DANESHFAR, 2017; ALBERO; TADEO; PÉREZ, 2019).

Em ambas as técnicas MELL-V e MELL-U a extração do analito ocorre predominantemente na etapa de formação da emulsão. Nessa etapa, parâmetros como: i) tipo e volume do solvente de extração; ii) pH, força iônica e volume da amostra e iii) condições de extração, como temperatura, tempo e amplitude de ultrassonificação e velocidade e tempo de vórtex são controlados com o propósito de otimizar o processo (ALBERO; TADEO; PÉREZ, 2019; PSILLAKIS, 2019).

Dentre os parâmetros, o de maior relevância é o solvente, responsável pela dissolução de sólidos e pela transferência de massa e calor. Os principais solventes extractores utilizados são os orgânicos convencionais e suas soluções aquosas. Esses solventes são caracterizados por sua alta volatilidade, inflamabilidade e toxicidade. Portanto, por serem prejudiciais à saúde e ao meio ambiente sua substituição por solventes ambientalmente sustentáveis se tornou prioridade (PŁOTKA-WASYLKĘ et al., 2017, PACHECO-FERNÁNDEZ; PINO, 2019).

Diante disso, o grande desafio para as aplicações na MELL é o desenvolvimento de solventes menos tóxicos, ecológicos e de baixo custo (JI et al., 2020). Nesse sentido, uma classe de solventes com inúmeras publicações científicas e que possui potencial para futuras pesquisas, principalmente em termos de aplicações industriais, é a dos solventes verdes (PŁOTKA-WASYLKĘ et al., 2017).

2.3 SOLVENTES VERDES

Desde a introdução do conceito de Química Verde, na década de 1990, a principal tendência na química analítica é o desenvolvimento de métodos que visam a redução ou a eliminação dos solventes orgânicos e outros reagentes tóxicos, a redução do consumo de energia e geração de resíduos e, ainda, a reutilização de solventes. Assim, diante da necessidade de atender as exigências dos métodos

analíticos sustentáveis, surgiram os solventes verdes (HASHEMI; ZOHRABI; DEHDASHTIAN, 2018; PACHECO-FERNÁNDEZ; PINO, 2019).

Portanto, para que um processo seja realizado de maneira sustentável, o solvente de extração ideal deve apresentar baixa viscosidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, alta seletividade, afinidade e tensão interfacial, inércia aos materiais dos equipamentos, custo razoável e não ser inflamável (PŁOTKA-WASYLKĘ et al., 2017; HASHEMI; ZOHRABI; DEHDASHTIAN, 2018).

Nesse sentido, a água pode ser considerada um solvente verde, pois apresenta baixo risco à saúde e ao meio ambiente, alta disponibilidade e baixo custo (CASTRO-PUYANA; MARINA; PLAZA, 2017; HÄCKL; KUNZ, 2018). Além disso, a sua seletividade, a influência das ligações de hidrogênio no comportamento da reação e a aplicação em sistemas de reação bifásica são aspectos relevantes. Por outro lado, a alta demanda de energia requerida por alguns processos, devido sua capacidade calorífica, é uma das suas desvantagens (HÄCKL; KUNZ, 2018).

O fato de a água possuir propriedades físico-químicas específicas que, consequentemente, limitam suas aplicações impulsionou as pesquisas para o desenvolvimento de novos solventes potencialmente verdes, como os solventes eutéticos profundos que vem se destacando na área dos processos ecológicos, nos últimos anos (CHOI; VERPOORTE, 2019).

2.3.1 Solventes eutéticos profundos

A formação de uma mistura eutética, a partir da combinação de sais de amônio quaternário com ureia, foi observada pela primeira vez por Abbott e colaboradores em 2003. Essa mistura deu origem a uma nova classe de solventes denominada solventes eutéticos profundos (DES, do inglês *Deep Eutectic Solvent*) (ABBOTT et al., 2003).

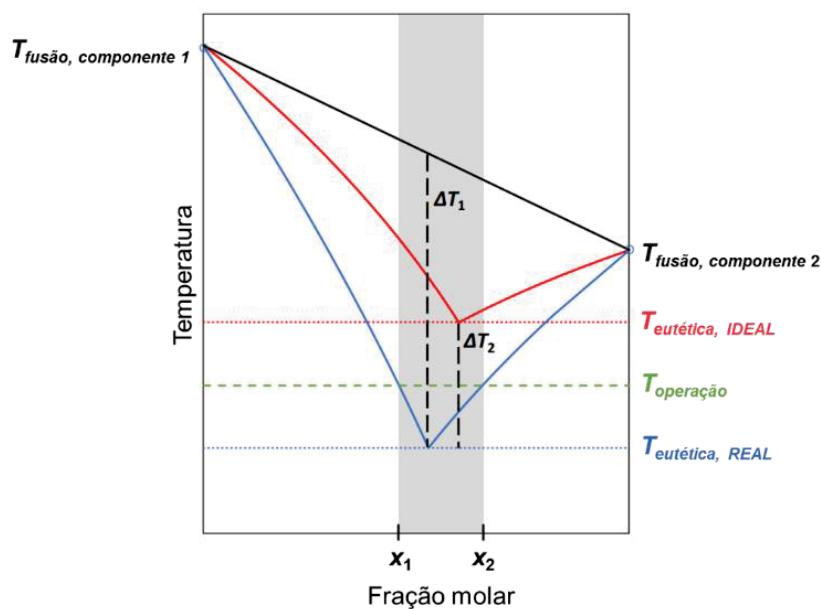
Os solventes eutéticos profundos surgiram como uma alternativa versátil aos líquidos iônicos, pois ao contrário destes os DES são fáceis de sintetizar, são biodegradáveis e os efeitos toxicológicos individuais dos componentes são bem caracterizados (ABBOTT et al., 2004; MAKOŚ; SŁUPEK; GEŁBICKI, 2020; ZHAO et al., 2020).

No entanto, as características proeminentes dos DES, como solvente ecológico, atóxico, econômico e de fácil síntese, não devem ser generalizados, pois dependem exclusivamente dos compostos utilizados na sua formação (MARTINS; PINHO; COUTINHO, 2019).

Os DES não apresentam uma definição clara e exata. Abbott e colaboradores (2003) sugeriram que os DES se formam a partir de um complexo de ligação de hidrogênio entre um doador (HBD, do inglês *hydrogen bond donor*) e um acceptor de ligação de hidrogênio (HBA, do inglês *hydrogen bond acceptor*) em uma proporção molar específica. Mais tarde, o mesmo grupo de pesquisa Smith, Abbott e Ryder (2014) relataram que os DES são uma mistura eutética de ácidos e bases de Lewis ou Brønsted que podem conter diversos ânions e/ou cátions.

Desse modo, diante das generalizações e das características dos DES que induzem algumas definições, a mais recente define os solventes eutéticos profundos como uma mistura de compostos puros em que a temperatura do ponto eutético é inferior à da mistura líquida ideal. Esse abaixamento da temperatura, FIGURA 3, denominado de “profundo” é estipulado como a diferença da temperatura (ΔT_2) entre os pontos eutéticos da solução ideal e real (MARTINS; PINHO; COUTINHO, 2019).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO DE MISTURAS EUTÉTICA IDEAL E EUTÉTICA PROFUNDA



FONTE: Adaptado de MARTINS; PINHO; COUTINHO (2019).

Segundo Smith, Abbott e Ryder (2014) os DES podem ser classificados em quatro tipos principais, de acordo com a natureza dos seus componentes. A combinação de um sal quaternário com cloreto de metal ou com cloreto de metal hidratado, caracteriza o tipo I e II, respectivamente. O tipo III apresenta a combinação de um sal quaternário (HBA) com um composto doador de ligação de hidrogênio (HBD) e o tipo IV contempla a combinação de cloreto de metal com um composto HBD. Recentemente, os DES tipo V formado por compostos HBA e HBD moleculares não iônicos foram reportados na literatura (ABRANCHES et al., 2019; ABRANCHES; COUTINHO, 2022).

As combinações do tipo I e II dão origem, exclusivamente, a DES hidrofílicos que são miscíveis em água. A água tem o potencial de modificar as propriedades dos DES, podendo ser útil para algumas aplicações específicas, por outro lado o aumento do teor de água pode enfraquecer as interações entre o DES e os compostos alvos, bem como as interações entre os seus componentes, desestabilizando as ligações de hidrogênio e ocasionando a sua quebra (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020; VILKOVÁ; PŁOTKA-WASYLKA; ANDRUCH, 2020).

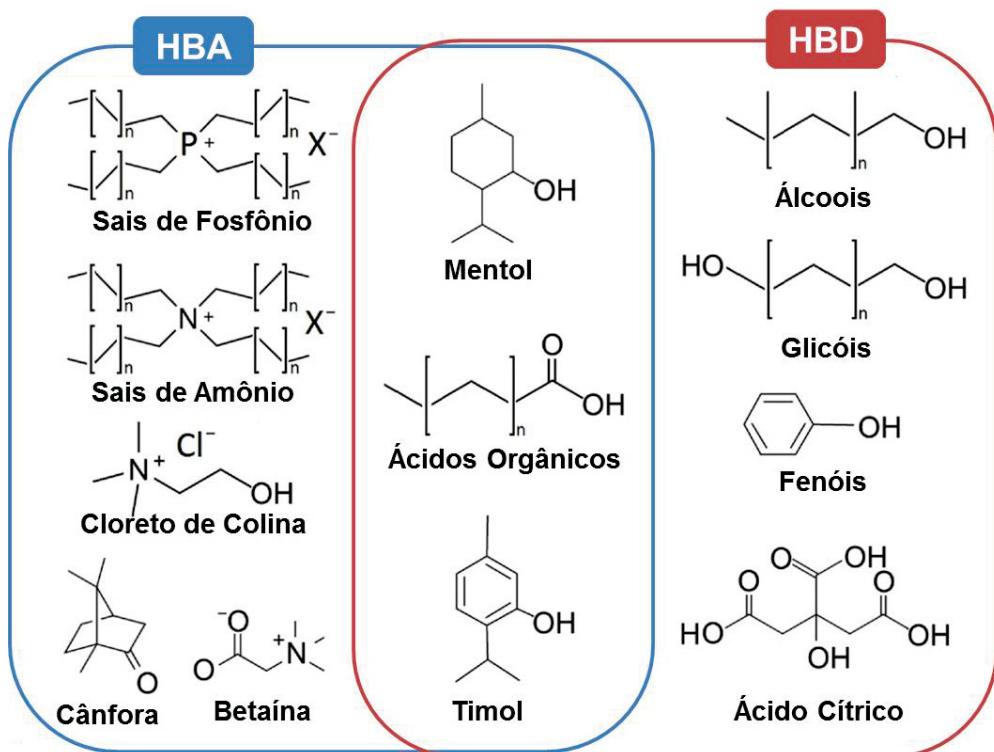
Os DES hidrofílicos e hidrofóbicos, do tipo III, são os que apresentam propriedades semelhantes aos líquidos iônicos e, consequentemente, são os mais reportados na literatura. Em comparação aos outros tipos, são menos tóxicos e dispendiosos, devido a ampla variedade de compostos (como ácidos, aminas, álcoois, aminoácidos, entre outros) que podem ser utilizados como doadores de ligação de hidrogênio (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019).

Até 2015, os DES hidrofílicos foram relatados na maioria dos trabalhos publicados. Após essa data foi observado um aumento acelerado nos estudos sobre a síntese de DES hidrofóbicos. Na síntese de DES hidrofóbicos, compostos pouco solúveis em água são utilizados, onde o acceptor de ligação de hidrogênio (HBA) pode ser iônico (saís quaternários de amônio ou fósforo, por exemplo) ou neutro como os monoterpenos (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Dentre os monoterpenos, o DL-mentol composto natural, barato, de baixa solubilidade em água ($0,46 \text{ mg mL}^{-1}$ a 25°C) e abundante na natureza tem sido amplamente utilizado na síntese de solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (LEE; JUNG; PARK, 2019).

Na FIGURA 4, os aceptores e doadores de ligação de hidrogênio frequentemente utilizados na síntese dos DES hidrofílicos e hidrofóbicos são apresentados.

FIGURA 4 – ESTRUTURA QUÍMICA DE ACEPTORES (HBAs) E DOADORES (HBDs) DE LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO FREQUENTEMENTE UTILIZADOS NA SÍNTSEDE DES



FONTE: Adaptado de MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI (2020).

LEGENDA: []_n unidade repetitiva

Em relação a estrutura química, a principal diferença entre os HBAs e os HBDs mais estudados e comumente empregados na síntese dos DES hidrofílicos e hidrofóbicos é o comprimento da cadeia alquílica. Longas cadeias alquílicas dos compostos aceptores e doadores de ligação de hidrogênio dos DES hidrofóbicos contrastam com os compostos de cadeias alquílicas curtas dos DES hidrofílicos (LI et al., 2020; MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

As diferentes estruturas químicas dos HBAs e dos HBDs influenciam a temperatura do ponto eutético. Nos DES hidrofílicos e hidrofóbicos um grande abaixamento da temperatura do ponto eutético é observado na presença de compostos carregados e polares que levam a interações mais extensas nas ligações de hidrogênio. Enquanto, nos DES hidrofóbicos neutros um abaixamento menos

acentuado é observado, com a formação de solventes de baixa viscosidade (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019).

Outras propriedades que dependem da estrutura química dos HBAs e dos HBDs são a densidade e a viscosidade. Essas características dos solventes eutéticos profundos são de extrema importância, pois influenciam os processos de extração, separação e, ainda, determinam sua viabilidade (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019; MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

A densidade dos DES hidrofílicos, geralmente, é superior à da água, ao contrário dos DES hidrofóbicos que apresentam densidade inferior ou semelhante à da água (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019; LI; ROW, 2019). DES, com densidade semelhante à da água, são desfavoráveis, pois aumentam o tempo de separação durante o processo de extração em duas fases (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Segundo Li e Row (2019) a densidade depende da estrutura do HBD e da razão molar HBA / HBD. A densidade do DES é proporcional a força de interação da ligação de hidrogênio entre o HBD e o ânion, ou seja, quanto maior a força de interação da ligação, maior é a densidade do DES. Por outro lado, o aumento da razão molar HBA / HBD diminui a densidade da mistura formada.

De acordo com Florindo, Branco e Marrucho (2019) e Makoś, Słupek e Gębicki (2020) a densidade dos DES hidrofóbicos iônicos e neutros diminuem com o aumento da cadeia alquílica, independente dos componentes agirem como aceptores ou doadores de ligação de hidrogênio.

A viscosidade dos DES aumenta à medida que a cadeia do HBA (saís de amônio quaternário) aumenta. No entanto, cadeias longas ramificadas, devido ao grande volume das cadeias laterais, protegem a carga do átomo de nitrogênio reduzindo a viscosidade. Nos DES hidrofóbicos iônicos e neutros o aumento da viscosidade está ligado diretamente ao aumento da cadeia do HBD (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Ambas as propriedades, densidade e viscosidade são dependentes da temperatura. A medida que a temperatura aumenta, a densidade e a viscosidade diminuem. Devido a isso, vários estudos que envolvem extração são realizados em temperaturas mais altas (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019; LI; ROW, 2019; MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

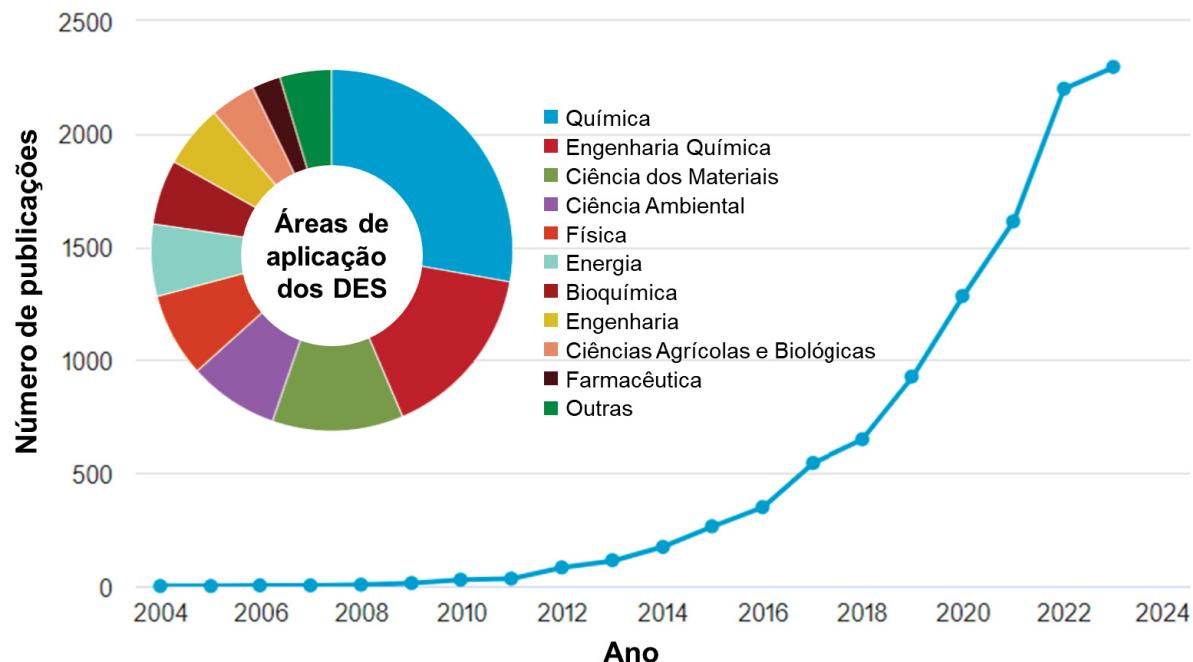
Além da densidade e da viscosidade, a tensão superficial é essencial nos processos que ocorrem transferência de massa. A intensidade das interações entre os HBAs e HBDs aumenta a tensão superficial e, consequentemente, melhoram a eficiência do processo. No entanto, o aumento da temperatura em processos de extração diminui a tensão superficial, por outro lado, favorece a solubilidade dos compostos alvos nos DES hidrofóbicos (MAKOŚ; SŁUPEK; GĘBICKI, 2020).

Um parâmetro importante para explicar a capacidade de extração dos DES é a polaridade. A polaridade dos DES depende da sua composição e está relacionada com a estrutura do HBD. O aumento da temperatura diminui a acidez do composto doador de hidrogênio (HBD), porém a basicidade do composto HBA não se altera, desse modo, a polaridade do DES diminui. O aumento da polaridade do DES ocorre pela adição de água que diminui a basicidade do HBA (LI; ROW, 2019).

A maioria dos DES não apenas apresentam todas as características relevantes dos líquidos iônicos, como superam suas limitações. Além disso, suas principais propriedades são facilmente ajustáveis de forma sustentável e segura. Esses fatos fazem com que os DES sejam amplamente utilizados em substituição aos solventes orgânicos convencionais nocivos e aos líquidos iônicos (SAFAVI; AHMADI; RAMEZANI, 2018; LI; ROW, 2019).

Diante das inúmeras publicações (FIGURA 5), os DES apresentam potencial de aplicação, por exemplo, em nanotecnologia (ABO-HAMAD et al., 2015), nas reações biocatalíticas (PÄTZOLD et al., 2019), na solubilização de medicamentos (ZAINAL-ABIDIN et al., 2019), na dessulfurização de combustíveis (MAKÓS; BOCZKAJ, 2019), na purificação de biodiesel (ŠALIĆ et al., 2020), na deslignificação da biomassa (ELGHARBAWY et al., 2020), na preparação de sensores eletroquímicos (BRETT, 2018) e na produção de materiais poliméricos (TOMÉ et al., 2018). Essa diversificação de aplicações evidenciam as vantagens dos DES frente aos solventes convencionais (VILKOVÁ; PŁOTKA-WASYLKĄ; ANDRUCH, 2020).

FIGURA 5 – NÚMERO DE PUBLICAÇÕES E ÁREAS DE APLICAÇÃO DOS SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS ENTRE 2004 E 2023



FONTE: A autora (2023).
LEGENDA: Banco de dados SCOPUS (palavra-chave: solvente eutético profundo).

Na área de alimentos aplicações relacionadas a pré-concentração, extração e separação de compostos alvos, incluindo fenólicos (OZTURK; PARKINSON; GONZALEZ-MIQUEL, 2018; LIU, 2018), flavonóides (ALI et al., 2019) e proteínas (HERNÁNDEZ-CORROTO et al., 2020) estão em constante expansão.

Além das aplicações já citadas, outras correlacionadas com a preocupação da segurança dos alimentos incluindo a água, envolvem a extração e determinação de corantes e pigmentos sintéticos (FARAJI, 2019a; ZHU et al., 2018), metais (SHIRANI; HABIBOLLAHI; AKBARI, 2019; SHISHOV et al., 2020a), compostos fenólicos tóxicos (SAS et al., 2019), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (MAKÓS; PRZYJAZNY; BOCZKAJ, 2018), pesticidas (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2017; FARAJI, 2019b; HEIDARI; GHANBARI-RAD; HABIBI, 2020; ZHAO et al., 2020), entre outros.

Outra aplicação relevante refere-se aos aditivos, como os parabenos. Considerando as fontes desses compostos e a consequente exposição, de forma ampla e contínua, torna-se necessário o seu monitoramento no ambiente (GE et al., 2019; CAO et al., 2022a; PASUPULETI et al., 2022; WERNER; GRZESKOWIAK;

ZGOŁA-GRZESKOWIAK, 2022), nos alimentos e bebidas (GE et al., 2020; YASAKUL et al., 2023; CAO et al., 2023) e nos produtos de higiene pessoal, incluindo cosméticos e farmacêuticos (GE et al., 2020; ALTUNAY; ELIK, 2022; CAO et al., 2022b, DALMAZ; ÖZAK, 2022; AKMES; DALMAZ; ÖZAK, 2023).

Estudos que envolvem a versatilidade da microextração líquido-líquido aliada aos benefícios dos DES na extração de parabenos são reportados na literatura. GE et al. (2019) empregaram a microextração líquido-líquido *in situ* na determinação de metil, etil propil e butilparabeno em amostras de água, utilizando DL-mentol : ác. cáprico, com recuperações de extração na faixa de 69,1 e 78,5%. Esses mesmos parabenos foram determinados, por GE e colaboradores (2020), em amostras de produtos de higiene pessoal, alimentos e medicamentos, com recuperações na faixa de 87,9 a 107,8%. Dalmaz e Özak (2022) obtiveram recuperações superiores a 86,69% de metil, etil, propil e butilparabeno em enxaguante bucal quando aplicaram a microextração líquido-líquido assistida por vórtex à base de solvente eutético profundo. Empregando a mesma técnica e utilizando solvente eutético a base de sais de amônio e álcool, CAO et al. (2022b) observaram recuperações de parabenos na faixa de 79,4 e 108,6% em pasta de dente.

As características dos DES, nas inúmeras aplicações, dependem da natureza da matriz e das propriedades dos compostos alvo. De modo geral, na extração de analitos orgânicos e inorgânicos de amostras de alimentos aquosas empregam-se os DES hidrofóbicos, enquanto os DES hidrofílicos são adequados, essencialmente, na pré-concentração e na extração de analitos de amostras de alimentos com baixa polaridade (CHEN, 2019; FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2019; LI et al., 2020).

Os DES hidrofílicos ou hidrofóbicos formados por um composto hidrofílico são instáveis, porque parte do constituinte hidrofílico migra para a fase rica em água durante o processo de extração. Por esse motivo, DES formados por dois componentes hidrofóbicos são estáveis e indicados para extrações em meio aquoso (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2017; BELL et al., 2020).

De acordo com Lee e colaboradores (2019) vários analitos podem ser eficientemente extraídos de diversas matrizes utilizando a MELL com base nos solventes eutéticos profundos. Além disso, a utilização de outras técnicas combinadas com a microextração líquido-líquido convencional podem melhorar a recuperação e a detecção do analito, sendo úteis na análise de amostras complexas (LI; ROW, 2019).

Em relação à quantificação, diferentes instrumentos analíticos incluindo cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada ao detector ultravioleta (UV), cromatografia gasosa (GC) acoplada à detecção de ionização por chama (FID) e espectrometria de massa (MS) são comumente empregados na determinação de analitos extraídos com solventes eutéticos profundos por meio da microextração líquido-líquido (FARAJZADEH et al., 2020).

2.4 MODELOS TERMODINÂMICOS DE COEFICIENTE DE ATIVIDADE

Os solventes são amplamente empregados nas indústrias química, alimentícia e farmacêutica como meio de reação em diversos processos, como cristalização, extração e purificação (KIM et al., 2014; LI et al., 2023; SHEN et al., 2023). Dessa forma, o emprego do solvente adequado pode contribuir com a obtenção de resultados rápidos e processos mais eficazes (CUI; YAN; ZHANG, 2023). Além disso, dados de solubilidade são essenciais para a compreensão do equilíbrio sólido-líquido e das interações solvente-sólido (LI et al., 2017; GUO et al., 2021; ZHANG et al., 2023).

Assim, quando as fases líquida e sólida em equilíbrio não apresentarem comportamento ideal, o coeficiente de atividade da solução pode ser determinado por modelos de energia de Gibbs em excesso (LIN; SANDLER, 2002; CAPRIO et al., 2023). Alguns modelos termodinâmicos fundamentados nessa teoria são os correlativos de Wilson e NRTL (do inglês *Non-Random Two-Liquid*) e os modelos preditivos UNIFAC (do inglês – *Universal Functional Activity Coefficient*) e COSMO-SAC (do inglês *Conductor-like Screening Model – Segment Activity Coefficient*).

Dentre os modelos, na última década, o COSMO-SAC tem sido amplamente aplicado na previsão de equilíbrio líquido-líquido e na seleção de solventes (CHEN et al., 2017; FAN et al., 2019; LIU; ZHANG, 2019).

2.4.1 Modelo COSMO-SAC

A primeira versão do modelo COSMO-SAC para prever coeficientes de atividade foi proposta, em 2002, por Lin e Sandler. Mais tarde, a previsão das pressões de vapor e das entalpias de vaporização também foram propostas. Em 2007, Wang e

Sandler apresentaram um modelo refinado capaz de prever individualmente as propriedades termodinâmicas de líquidos puros e de misturas. Melhoras no equilíbrio de fases com a consideração da interação eletrostática como um parâmetro dependente da temperatura foram obtidas, em 2010, com o aperfeiçoamento de Hsieh e colaboradores. Por fim, para proporcionar maior precisão, em 2013, Xiong e colaboradores aprimoraram o modelo com a previsão simultânea das propriedades dos líquidos puros e misturas (XIONG; SANDLER; BURNETT, 2014).

Todas as versões do modelo são baseadas no COSMO (do inglês *Conductor-like Screening Model*), um método de cálculo mecânico quântico que independe de dados experimentais, sendo as estimativas obtidas apenas a partir de informações da molécula, como volume, área superficial e posição do núcleo (BELL et al., 2020).

O resultado do cálculo do COSMO descreve a superfície da molécula discretizada, em que cada segmento apresenta uma carga superficial pontual com coordenada tridimensional, uma área superficial e uma densidade de carga (carga / área). Simplificando, a distribuição de carga tridimensional é projetada em uma função de probabilidade bidimensional chamada de perfil sigma (AUSTIN; SAHHINIDIS; TRAHAN, 2017).

O perfil sigma é uma característica única e a mais importante de cada molécula, sendo responsável por quantificar as propriedades eletrônicas de um fluido. A partir do perfil sigma dos componentes puros pode-se determinar o perfil da mistura. A soma dos perfis, ponderado pela fração molar de cada componente puro, produz o perfil de uma mistura. Além disso, o coeficiente de atividade de um componente é determinado apenas com base nas informações desse perfil (LIN; SANDLER, 2002).

O coeficiente de atividade é uma propriedade termodinâmica fundamental que descreve a não idealidade da fase líquida de misturas. Além disso, devido as interações moleculares é útil na compreensão da compatibilidade dos componentes da mistura e no delineamento de possíveis aplicações (LIN; SANDLER, 2002).

Os modelos baseados no COSMO podem ser aplicados a uma ampla variedade de compostos, incluindo orgânicos, eletrólitos, polímeros, fármacos e líquidos iônicos, sendo capazes de fazer estimativas precisas das propriedades termodinâmicas (CHANG et al., 2018).

Além dos compostos mencionados, os solventes eutéticos profundos (DES) têm sido submetidos a modelos como o COSMO-SAC para prever a composição das

linhas de amarração, coeficiente de distribuição e seletividade (VERMA; BANERJEE, 2018; SA; LEE; PARK, 2020), para estimar o ponto eutético dos DES, confirmando a sua formação (MAHANTA et al., 2020), para predizer a razão molar adequada (DEHURY; SINGH; BANERJEE, 2018) e para selecionar o sistema ideal de solventes (LIU et al., 2019; SONG et al., 2020).

CAPÍTULO 3 – MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os reagentes e equipamentos utilizados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas na determinação da solubilidade de parabenos em álcoois, na aplicação dos modelos de coeficiente de atividade de Wilson, NRTL, UNIFAC e COSMO-SAC e, ainda, na síntese e caracterização dos solventes eutéticos profundos e na microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa e amostras reais.

3.1 MATERIAL

As especificações dos reagentes utilizados no desenvolvimento deste trabalho estão descritas na TABELA 3. Todos os reagentes apresentavam alto grau de pureza e foram empregados sem tratamento prévio adicional. Água ultrapura Milli-Q foi usada em todos os experimentos. O solvente de RMN, dimetilsulfóxido-D6 (D, 99,9% + 0,05% v/v TMS) fornecido pela Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (Andover, EUA) e os solventes Karl Fischer, metanol seco e reagente CombiTitrant 5, fornecidos pela Sigma-Aldrich, foram usados como recebidos.

TABELA 3 – ESPECIFICAÇÃO DOS REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DO TRABALHO (NOME, ESTRUTURA MOLECULAR, NÚMERO CAS, PUREZA (%) E FORNECEDOR)

(continua)

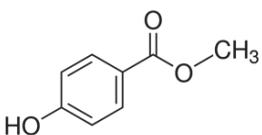
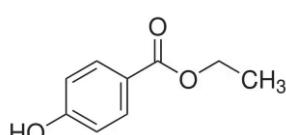
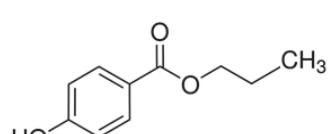
Reagente	Estrutura molecular	CAS	Pureza	Fornecedor
PARABENOS				
Metilparabeno		99-76-3	≥99%	Sigma-Aldrich
Etilparabeno		120-47-8	≥99%	Sigma-Aldrich
Propilparabeno		94-13-3	≥99%	Sigma-Aldrich

TABELA 3 – ESPECIFICAÇÃO DOS REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DO TRABALHO (NOME, ESTRUTURA MOLECULAR, NÚMERO CAS, PUREZA (%) E FORNECEDOR)
(continua)

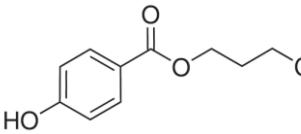
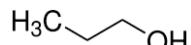
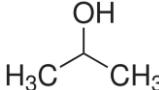
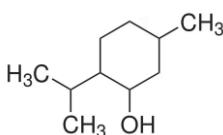
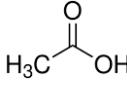
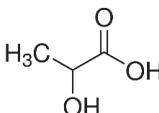
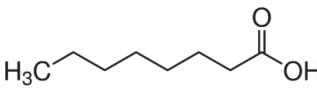
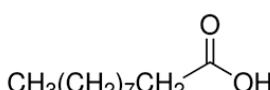
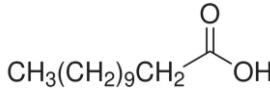
Reagente	Estrutura molecular	CAS	Pureza	Fornecedor
Butilparabeno		94-26-8	≥99%	Sigma-Aldrich
ÁLCOOL				
Etanol		64-17-5	99,5%	Neon
n-Propanol		71-23-8	>98%	Synth
2-Propanol		67-63-0	>98%	Neon
HDES				
DL-mentol (HBA)		89-78-1	≥95%	Sigma-Aldrich
Ácido Acético (HBD)		64-19-7	99,8%	Neon
Ácido Lático (HBD)		50-21-5	85%	Sigma-Aldrich
Ácido Caprílico (HBD)		124-07-2	≥98%	Sigma-Aldrich
Ácido Cáprico (HBD)		334-48-5	≥98%	Sigma-Aldrich

TABELA 3 – ESPECIFICAÇÃO DOS REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DO TRABALHO (NOME, ESTRUTURA MOLECULAR, NÚMERO CAS, PUREZA (%) E FORNECEDOR)
(conclusão)

Reagente	Estrutura molecular	CAS	Pureza	Fornecedor
Ácido Láurico (HBD)		143-07-7	≥98%	Sigma-Aldrich

FONTE: A autora (2023).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Determinação das propriedades de fusão dos parabenos

A temperatura de fusão (T_f) e a entalpia de fusão ($\Delta_{fus}H$) do metil, etil, propil e butilparabeno puros e após a solubilização nos álcoois etanol, n-propanol e 2-propanol foram medidas em um módulo *Differential Scanning Calorimetry - DSC* 8500 da PerkinElmer (Shelton, CT, EUA). O equipamento foi calibrado com padrão de índio (pureza de 99,999%) a uma taxa de aquecimento de 10 K min^{-1} , com fluxo de gás nitrogênio (pureza 99,999 %) de 50 mL min^{-1} . Nos ensaios, para a determinação da T_f e $\Delta_{fus}H$ dos parabenos foi utilizado um recipiente de alumínio (panelinha) de $50\text{ }\mu\text{L}$ com tampa perfurada e massa da amostra de aproximadamente 0,500 mg. A taxa de aquecimento aplicada foi de 10 K min^{-1} com fluxo de nitrogênio de 100 mL min^{-1} . A diferença entre a vazão de nitrogênio da calibração e da análise das amostras, mediante teste, não teve efeito significativo nos resultados.

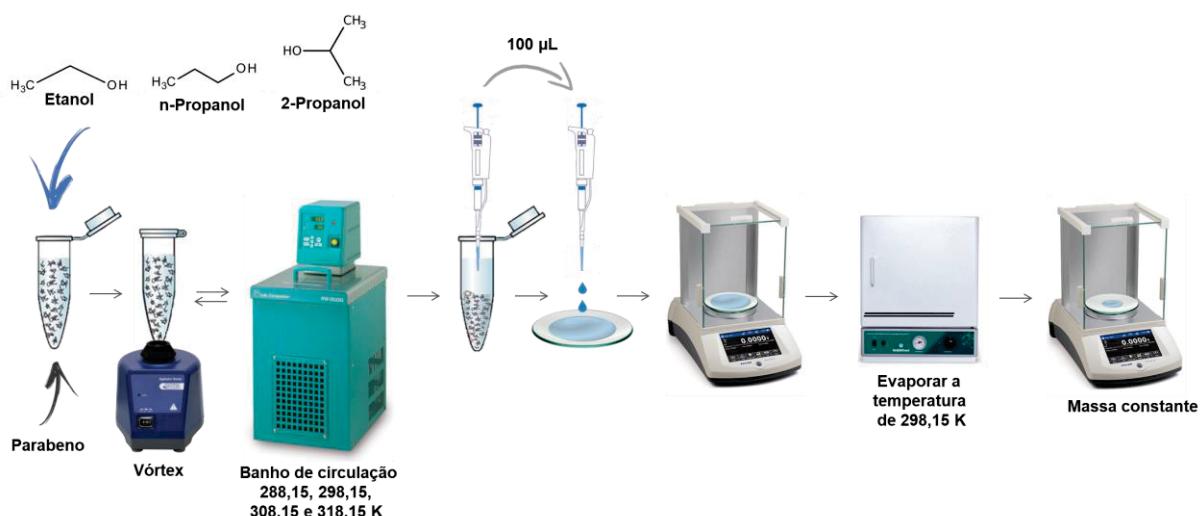
Para todas as amostras, as temperaturas mínimas e máximas avaliadas foram de 283,15 K e 428,15 K, respectivamente. Os dados experimentais foram tratados com o Software Pyris e as curvas geradas durante as análises foram avaliadas por padronização “endo up”.

3.2.2 Solubilidade de parabenos em álcoois

A solubilidade de metil, etil, propil e butilparabeno em etanol, n-propanol e 2-propanol foi determinada seguindo o método gravimétrico descrito por Nouibigh e Akremi (2019). Para isso, o soluto (parabeno) foi adicionado em um microtubo de 2

mL previamente preenchido com o respectivo solvente. Um excesso de soluto foi transferido para o microtubo para garantir o equilíbrio da fase sólido-líquido. A mistura supersaturada foi agitada por 2 minutos em agitador de tubo vórtex (Gomixer, MX-S) e o microtubo foi mantido em banho a 288,15, 298,15, 308,15 ou 318,15 K (Lab Companion, RW - 1025G), com incertezas de 0,2 K, por cerca de 40 minutos para atingir o equilíbrio de temperatura. Após esse tempo, o microtubo foi agitado novamente por 2 minutos, retornando ao banho por 24 horas. Após este período, 100 µL do sobrenadante foram transferidos para um vidro de relógio e evaporado em estufa (FANEM-515, incerteza de 2 K) a uma temperatura de 298,15 K. O peso do vidro de relógio foi devidamente monitorado, em balança analítica (AUX320, Shimadzu) com incerteza de $\pm 0,0002$ g, até que apresentasse massa constante. Todas as medições experimentais foram realizadas em triplicata. A FIGURA 6 mostra a representação geral das etapas do processo de solubilidade.

FIGURA 6 – REPRESENTAÇÃO GERAL DO PROCESSO DE SOLUBILIDADE DOS PARABENOS



FONTE: A autora (2023).

Na TABELA 4, são apresentados todos os sistemas binários avaliados neste estudo.

TABELA 4 – SISTEMAS BINÁRIOS AVALIADOS, NAS TEMPERATURAS DE 298,15 – 318,15 K, NO ESTUDO DA SOLUBILIDADE DE PARABENOS EM ÁLCOOIS

Sistema	Abreviatura
Metilparabeno + Etanol	MP + ETOH
Metilparabeno + n-Propanol	MP + nP
Metilparabeno + 2-Propanol	MP + 2P
Etilparabeno + Etanol	EP + ETOH
Etilparabeno + n-Propanol	EP + nP
Etilparabeno + 2-Propanol	EP + 2P
Propilparabeno + Etanol	PP + ETOH
Propilparabeno + n-Propanol	PP + nP
Propilparabeno + 2-Propanol	PP + 2P
Butilparabeno + Etanol	BP + ETOH
Butilparabeno + n-Propanol	BP + nP
Butilparabeno + 2-Propanol	BP + 2P

FONTE: A autora (2022).

A fração molar do parabeno foi determinada de acordo com a equação (1).

$$x_1 = \frac{\frac{m_1}{MM_1}}{\frac{m_1}{MM_1} + \frac{m_2}{MM_2}} \quad (1)$$

onde x_1 é a fração molar do parabeno, m_1 a massa do soluto (MP, EP, PP ou BP), m_2 a massa do solvente (etanol, n-propanol or 2-propanol) e MM_1 e MM_2 correspondem a massa molar do parabeno e do solvente, respectivamente.

3.2.2.1 Modelos termodinâmicos

Nesse estudo os dados experimentais de solubilidade foram correlacionados a modelos de coeficiente de atividade baseados na teoria da composição local (Wilson e NRTL) e com os modelos preditivos UNIFAC e COSMO-SAC. Além da correlação da solubilidade, o modelo COSMO-SAC foi utilizado para melhor entendimento das interações moleculares e no cálculo das propriedades em excesso de energia de Gibbs (G^E/RT), entalpia (H^E/RT) e entropia (TSE^E/RT).

A solubilidade pode ser calculada de acordo com a equação (2) de equilíbrio sólido-líquido (LUI; ZHANG, 2019; DONG et al, 2021).

$$\ln\left(\frac{x_1^l\gamma_1^l}{x_1^s\gamma_1^s}\right) = \frac{-\Delta_{fus}H_1}{RT_{f,1}}\left(\frac{T_{f,1}}{T} - 1\right) + \frac{\Delta C_p}{R}\left[\frac{T_{f,1}}{T}\right] - \frac{\Delta C_p}{R}\ln\left(\frac{T_{f,1}}{T}\right) \quad (2)$$

onde x_1^l e x_1^s representam a fração molar do soluto e do líquido na fase sólida, respectivamente, γ_1^l e γ_1^s representam o coeficiente de atividade do soluto e do líquido na fase sólida, respectivamente, $\Delta_{fus}H_1$ é a entalpia molar de fusão do soluto, $(T_{f,1})$ é a temperatura do ponto triplo, ΔC_p é a diferença na capacidade calorífica do soluto entre o sólido e o líquido no ponto de fusão e T é a temperatura de fusão do soluto no líquido.

Considerando que as temperaturas do ponto triplo e de fusão do soluto são próximas, e que as capacidades caloríficas do líquido e do sólido são pequenas quando comparadas a contribuição da entalpia, obtém-se a equação (3) que é a forma simplificada da equação de equilíbrio sólido-líquido (PRAUSNITZ et al., 1998):

$$\ln(x_1^l\gamma_1^l) = \frac{-\Delta_{fus}H_1}{RT_{f,1}}\left(\frac{T_{f,1}}{T} - 1\right) \quad (3)$$

Assim, com base na equação 3 o coeficiente de atividade dos parabenos (γ_1^l) pode ser determinado por meio das equações gerais dos modelos selecionados neste trabalho.

3.2.2.1.1 Modelo de Wilson

A equação geral do modelo proposto por Wilson (1964) para o cálculo do coeficiente de atividade é apresentada na equação (4):

$$\ln\gamma_i = 1 - \ln\left(\sum_j \Lambda_{ij} x_j\right) - \sum_k \frac{\Lambda_{ki} x_k}{\sum_j \Lambda_{kj} x_j} \quad (4)$$

onde Λ_{ij} , equação (5), é o parâmetro ajustável (relacionado com o volume molar da substância pura e a energia de interação entre as moléculas), V é o volume molar do soluto ou solvente e $\Delta\lambda_{ij}$ é o parâmetro de energia de interação cruzada entre os componentes i e j.

$$\Lambda_{ij} = \frac{V_j}{V_i} \exp\left(\frac{-\lambda_{ij} - \lambda_{jj}}{RT}\right) = \frac{V_j}{V_i} \exp\left(\frac{-\Delta\lambda_{ij}}{RT}\right) \quad (5)$$

3.2.2.1.2 Modelo NRTL – Non-Random Two-Liquid

O modelo NRTL foi desenvolvido por Renon e Prausnitz (1969), e é fundamentado na teoria de Wilson (1964), porém, é aplicada sobre essa teoria a não aleatoriedade da mistura. Para o modelo NRTL, a equação que determina o coeficiente de atividade é demonstrada abaixo (equação 6):

$$\ln\gamma_i = \frac{\sum_{j=1}^N \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_{i=1}^N G_{ij} x_i} + \sum_{j=1}^N \frac{x_j G_{ij}}{\sum_{i=1}^N G_{ij} x_i} \left[\tau_{ij} - \frac{\sum_{i=1}^N x_i \tau_{ij} G_{ij}}{\sum_{i=1}^N G_{ij} x_i} \right] \quad (6)$$

onde G_{ji} e τ_{ij} (equações 7 e 8) são parâmetros de interação energética entre as moléculas i e j e α_{ij} está relacionada com o grau de não-randomicidade da mistura $i - j$, sendo $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$. Além disso, Renon e colaboradores (1969) e Prausnitz e colaboradores (1998) recomendam que α seja fixado em 0,3.

$$G_{ji} = \exp(-\alpha_{ji} \tau_{ji}) \quad (7)$$

$$\tau_{ij} = \frac{g_{ij} - g_{ji}}{RT} = \frac{\Delta g_{ij}}{RT} \quad (8)$$

Os parâmetros dos modelos de Wilson e NRTL foram determinados utilizando a ferramenta Solver Add-in Microsoft Excel™ através da minimização da função objetivo (FO) descrita na equação (9).

$$FO = \sum (T_{exp} - T_{calc})^2 \quad (9)$$

onde T_{exp} e T_{calc} são as temperaturas de fusão experimental e calculada a partir da equação (3), respectivamente.

A partir das equações (10) e (11) foram calculados o desvio médio quadrático (RMSD) e o desvio absoluto (AD), respectivamente, onde n é o número de experimentos.

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum(T_{exp} - T_{calc})^2}{n}} \quad (10)$$

$$AD = \frac{\sum(|T_{exp} - T_{calc}|)}{n} \quad (11)$$

3.2.2.1.3 Modelo UNIFAC

No modelo preditivo UNIFAC o coeficiente de atividade (γ_i) de um componente i na mistura líquida pode ser obtido pela soma de duas contribuições, a residual (γ_i^{res}) e a combinatória (γ_i^{comb}), conforme a equação (12).

$$\ln\gamma_i = \ln\gamma_i^{res} + \ln\gamma_i^{comb} \quad (12)$$

Neste modelo desenvolvido por Fredenslund e colaboradores (1975), fundamentado no modelo UNIQUAC, os termos combinatório e residual são associados as contribuições de grupos devido a substituição da interação entre moléculas pela interação entre grupos funcionais.

O termo combinatório que representa as diferenças de tamanho e forma molecular de grupos é determinado pela equação (13):

$$\ln\gamma_i^{comb} = 1 - V_i + \ln V_i - 5q_i \left(1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \left(\frac{V_i}{F_i} \right) \right) \quad (13)$$

sendo V_i e F_i as frações de volume e área superficial da espécie i na mistura, dadas pelas equações (14) e (15), respectivamente.

$$V_i = \frac{r_i}{\sum_j x_j r_j} \quad (14)$$

$$F_i = \frac{q_i}{\sum_j x_j q_j} \quad (15)$$

onde o parâmetro x_j corresponde a fração molar do composto i presente na mistura e os parâmetros r_i (volume) e q_i (área superficial) relativos da molécula i podem ser calculados, de acordo com as equações (16) e (17), por meio das propriedades R_k e Q_k dos subgrupos k disponíveis na literatura.

$$r_i = \sum V_k^{(i)} R_k \quad (16)$$

$$q_i = \sum V_k^{(i)} Q_k \quad (17)$$

sendo $V_k^{(i)}$ correspondente ao número de grupos k no qual é constituído a molécula i .

O termo residual que caracteriza as interações energéticas pode ser calculado através da equação (18):

$$\ln \gamma_i^{res} = \sum_k V_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}) \quad (18)$$

deste modo, Γ_k e $\Gamma_k^{(i)}$ são, respectivamente, o coeficiente de atividade residual do grupo k e o coeficiente de atividade residual do mesmo grupo, porém, em uma solução contendo moléculas somente do tipo i . Pela equação (19) é obtido o coeficiente de atividade (Γ_k) do grupo k .

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left(1 - \ln \left(\sum_m \theta_m \psi_m \right) - \sum_m \frac{\theta_m \psi_{km}}{\sum_n \theta_n \psi_{nm}} \right) \quad (19)$$

onde m e n correspondem aos grupos presentes no sistema e θ e ψ são parâmetros ajustáveis determinados de acordo com as equações (20) e (21).

$$\theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (20)$$

$$\psi_{nm} = e^{(-\frac{a_{nm}}{T})} \quad (21)$$

sendo a_{nm} parâmetro de interação tabelado de acordo com o ajuste do termo ψ_{nm} e X_m a fração molar do grupo m calculada de acordo com a equação (22).

$$X_m = \frac{\sum_j V_m^{(j)} x_j}{\sum_j \sum_n V_n^{(j)} x_j} \quad (22)$$

3.2.2.1.4 Modelo COSMO-SAC

No modelo COSMO-SAC o coeficiente de atividade (γ_i) de um componente i na mistura líquida, como no modelo UNIFAC, também pode ser obtido pela soma das contribuições residual e combinatória, conforme a equação (12). No entanto, no cálculo da contribuição residual ($\ln\gamma_i^{res}$), é implementada a teoria da interação de superfícies em pares. O primeiro passo é a determinação das densidades aparentes de carga superficial induzidas presentes ao redor de cada molécula, calculadas quando circundadas por um condutor perfeito.

Assim, através das densidades de carga das moléculas, o coeficiente de atividade residual pode ser calculado de acordo com a equação (23).

$$\ln\gamma_i^{res} = \sum_{m \in i} \frac{Q_m^i}{a_{eff}} \cdot (\ln\Gamma_m^s - \ln\Gamma_m^i) \quad (23)$$

onde Q_m^i é a área do segmento k da molécula i , a_{eff} é a área de superfície do segmento padrão, $\ln\Gamma_m^s$ é o logaritmo do coeficiente de atividade de um segmento m em solução, $\ln\Gamma_m^i$ é o logaritmo do coeficiente de atividade de um segmento m no líquido puro, cujos logaritmos podem ser calculados pelas equações (24) e (25).

$$\ln \Gamma_m^s = -\ln \left[\sum_{n \in s} p_n^s \Gamma_n^s \exp \left(\frac{-\Delta W_{m,n}}{RT} \right) \right] \quad (24)$$

$$\ln \Gamma_m^i = -\ln \left[\sum_{n \in i} P_n^i \Gamma_n^i \exp \left(\frac{-\Delta W_{m,n}}{RT} \right) \right] \quad (25)$$

onde a probabilidade de encontrar um segmento m em uma mistura e a probabilidade de encontrar um segmento m em um líquido puro i podem ser calculadas através das equações (26) e (27), respectivamente.

$$P_m^s = \frac{x_i Q_m^i}{\sum_j x_j Q^j} \quad (26)$$

$$P_m^i = \frac{Q_m^i}{Q^i} \quad (27)$$

onde $Q^i = \sum_{m \in i} Q_m^i$ é a área total da superfície da cavidade da molécula i .

O termo $\Delta W_{m,n}$, das equações (24) e (25), refere-se a energia de interação para o contato entre os segmentos m e n . Este parâmetro pode ser calculado, pela equação (28), descrita por Lin e Sandler (2002).

$$\Delta W_{m,n} = \left(\frac{\alpha'}{2} \right) (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] x_{min} [0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}] \quad (28)$$

onde α' é a constante para desajuste de energia, c_{hb} é a constante para ligação de hidrogênio, σ_{hb} é o valor sigma de corte para a ligação de hidrogênio, e σ_{acc} e σ_{don} são os valores maiores e menores de σ_m e σ_n , respectivamente.

O termo ($\ln \gamma_i^{comb}$), da equação (12), ou seja, a contribuição combinatória pode ser calculada de acordo com a equação (29)

$$\ln \gamma_i^{comb} = \ln \phi_i + 1 - \phi_i \quad (29)$$

onde a fração de volume (ϕ_i), pode ser determinada pela equação (30), sendo x_i e R_i , respectivamente, a fração molar e o volume normalizado do componente i .

$$\phi_i = \frac{x_i R_i}{\sum_j R_j x_j} \quad (30)$$

Nesse estudo a aplicação do modelo COSMO-SAC foi realizada por meio de uma rotina criada no Scilab (versão 6.0.2). O cálculo COSMO, para a obtenção do perfil σ dos compostos de interesse, foi realizado conforme procedimento descrito por Ferrarini et al. (2018). As informações geradas foram depositadas no banco de dados de perfil sigma LVPP disponível gratuitamente em (<https://github.com/lvpp/sigma/>) (SOARES et al., 2017). Esse mesmo repositório, de acesso aberto, foi utilizado para a parametrização de *multi-hydrogen bonds* GMHB1808 do COSMO-SAC. O cálculo do coeficiente de atividade, com o modelo COSMO-SAC, foi realizado com o software JCOSMO, desenvolvido por Gerber e Soares (2010).

3.2.3 Microextração líquido-líquido de parabenos em matrizes aquosas

3.2.3.1 Solução padrão de parabenos

As soluções estoques de metil (MP), etil (EP), propil (PP) e butilparabeno (BP) foram preparadas em água (soluções individuais) e em acetonitrila (solução mista) na concentração de 100 mg L⁻¹ e 1000 mg L⁻¹, respectivamente. As soluções foram armazenadas em frascos âmbar e mantidas sob refrigeração. Antes dos ensaios, as soluções de trabalho eram preparadas diariamente por diluição da solução estoque com água ultrapura.

3.2.3.2 Amostras reais

Amostras destinadas ao consumo e uso infantil como bebidas prontas, incluindo sucos de frutas e refrigerantes, e enxaguatórios bucais foram adquiridas em supermercados locais e armazenadas, até o seu uso, em suas embalagens originais a temperatura ambiente. Considerando que todas as amostras eram à base de água, apenas a simples filtração foi suficiente para remoção dos materiais particulados.

Após a filtração, as amostras foram mantidas sob refrigeração e utilizadas puras ou diluídas em água conforme necessário.

3.2.3.3 Solvente eutético profundo hidrofóbico

Os DES hidrofóbicos foram preparados com base no método descrito por Ribeiro et al. (2015). A mistura eutética foi preparada pesando-se em balança analítica (Mettler Toledo, modelo AL204) o composto acceptor de ligação de hidrogênio (DL-mentol) e os diferentes doadores de ligação (ácidos acético, lático, caprílico, cáprico e láurico) nas razões molares desejadas. Em seguida, a mistura dos dois compostos foi aquecida em torno de 50°C em um banho-maria Dubnoff (Ethik Technology), sob agitação constante até se observar a formação de um líquido homogêneo transparente. A mistura foi resfriada lentamente e armazenada em temperatura ambiente. As misturas eutéticas preparadas, a base de DL-mentol e diferentes ácidos, com suas respectivas razões molares são descritas na TABELA 5.

TABELA 5 – SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS HIDROFÓBICOS COM DIFERENTES RAZÕES MOLARES HBA / HBD UTILIZADOS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO

Abreviação	Aceptor de ligação de H (HBA)	Doador de ligação de H (HBD)	HBA / HBD Razão molar
HDES-1	DL-mentol	Ácido caprílico	2:1
HDES-2	DL-mentol	Ácido lático	1:2
HDES-3	DL-mentol	Ácido láurico	2:1
HDES-4	DL-mentol	Ácido acético	1:1
HDES-5	DL-mentol	Ácido caprílico	1:1
HDES-6	DL-mentol	Ácido cáprico	1:1
HDES-7	DL-mentol	Ácido láurico	1:1

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: H - Hidrogênio

HDES - Solvente eutético profundo hidrofóbico

3.2.3.3.1 Caracterização do solvente

A hidrofobicidade do HDES foi avaliada pela determinação do teor de água pelo método de titulação Karl-Fischer (V30 Compact Volumetric KF Titrator, Mettler Toledo). Após a calibração do equipamento a amostra foi pesada. A massa exata da amostra foi determinada pesando a seringa antes e depois da injeção. A amostra foi adicionada a célula com a seringa e a titulação foi iniciada até o seu ponto final.

A estabilidade do HDES na presença de água foi avaliada por análise de ^1H NMR. As medições de RMN foram realizadas num espectrômetro Bruker AVANCE 400. As amostras foram preparadas em tubos de RMN de 5 mm misturando 50 μL das fases aquosa e/ou HDES com 450 μL do solvente de RMN (Dimetilsulfóxido-D6).

A estabilidade térmica do DES foi verificada por TGA. A análise termogravimétrica foi realizada em equipamento Perkin Elmer (TGA 4000) utilizando nitrogênio com vazão de 50 mL min $^{-1}$. As amostras foram colocadas dentro de panelas de platina e aquecidas a 600°C a uma taxa de 10°C min $^{-1}$ até que a degradação térmica completa fosse alcançada.

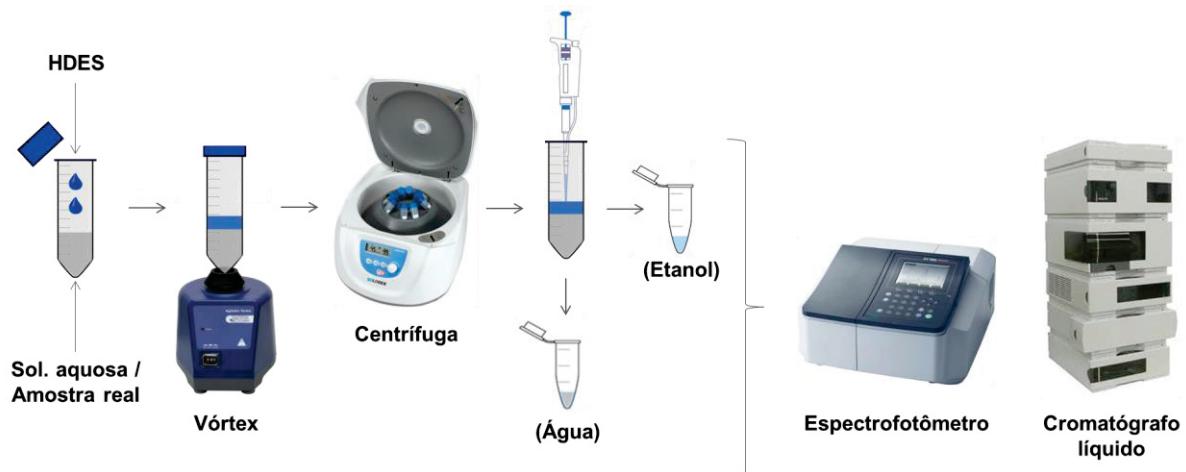
A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para verificar a interação entre os compostos para a formação do solvente eutético. As medições FTIR foram realizadas utilizando um espectrômetro Bruker ALPHA II. Os dados relativos à região espectral foram registrados na faixa de 4000 a 400 cm $^{-1}$ com resolução de 4 cm $^{-1}$ e 32 varreduras por amostra.

3.2.3.4 Procedimento da microextração líquido-líquido assistida por vórtex

As microextrações líquido-líquido foram realizadas utilizando os DES hidrofóbicos como extractores à temperatura ambiente. De modo geral, a solução de parabeno / amostra real foi transferida para tubos Falcon com capacidade de 15 mL. Em seguida foi adicionado o solvente extrator. A mistura foi agitada por tempo determinado em agitador de tubos vórtex (Fisatom, 2.800 r/min) para garantir o contato entre as fases. Posteriormente, as fases foram separadas de forma rápida em centrífuga (Fanem, Modelo 208/II) e a concentração de parabenos nas fases superior (rica em HDES) e inferior (rica em água) foram verificadas em espectrofotômetro UV-VIS (Shimadzu UV-1800) ou cromatógrafo líquido de alta eficiência (Agilent Technologies 1200) no comprimento de onda de 255 nm. A fase superior rica em HDES foi diluída em etanol e a fase inferior, rica em água, foi analisada sem diluição.

A FIGURA 7 mostra a representação geral das etapas do processo de microextração líquido-líquido.

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO GERAL DO PROCESSO DE MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DOS PARABENOS



FONTE: A autora (2023).

As concentrações de parabenos nas fases ricas em HDES e água foram determinadas com base nas curvas analíticas. Todas as curvas de calibração apresentaram coeficiente de determinação superior a 0,9992. As equações (31) e (32) foram utilizadas para calcular o fator de pré-concentração e a recuperação de extração, respectivamente.

$$\text{Fator de pré - concentração} = \frac{[P]_{HDES}}{[P]_{\text{solução aquosa}}} \quad (31)$$

$$\text{Recuperação (\%)} = \frac{[P]_{HDES-\text{fase rica}} \cdot V_{HDES}}{[P]_{HDES-\text{fase rica}} \cdot V_{HDES} + [P]_{\text{água-fase rica}} \cdot V_P} \cdot 100 \quad (32)$$

onde $[P]$ é a concentração de parabeno em mg L^{-1} , V_{HDES} e V_P são os volumes de solvente (HDES) e parabenos, respectivamente.

3.2.3.4.1 Variáveis operacionais e condições experimentais

A partir do processo apresentado na FIGURA 7 dois estudos de microextração líquido-líquido (Capítulos 5 e 6) foram desenvolvidos.

No estudo do Capítulo 5 foi realizado um delineamento composto central rotacional ($2^k + 2.k + C$), onde $k = 3$ (número de variáveis) e C é o número de réplicas do ponto central, totalizando 17 experimentos (TABELA A1 do APÊNDICE A). As variáveis operacionais avaliadas e seus respectivos níveis são apresentados na TABELA 6.

TABELA 6 – VARIÁVEIS OPERACIONAIS AVALIADAS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE PARABENOS EM SOLUÇÃO AQUOSA EMPREGANDO DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL ROTACIONAL

VARIÁVEIS INDEPENDENTE	NÍVEIS				
	(-1,68)	(-1)	(0)	(+1)	(+1,68)
Conc. inicial de parabeno (mg L ⁻¹)	8,2	15	25	35	42
Volume de HDES (μL)	264	400	600	800	936
Tempo de agitação (minutos)	0,3	1	2	3	3,7

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: HDES - Solvente eutético profundo hidrofóbico

As demais condições experimentais, empregadas na microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa, incluem: volume da solução de parabenos (10 mL), solvente extrator (DL-mentol : Ác. caprílico, DL-mentol : Ác. lático e DL-mentol : Ác. láurico), tempo de centrifugação (10 minutos – 4000 rpm) e técnica analítica espectrometria.

No Capítulo 6 os ensaios de microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa e amostra real foram desenvolvidos de acordo com as condições experimentais descritas na TABELA 7.

TABELA 7 – CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS EMPREGADAS NA MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE PARABENOS EM SOLUÇÃO AQUOSA E AMOSTRA REAL

CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	
Volume da solução de parabeno (mL)	5 / 10
Conc. de parabeno (mg L ⁻¹)	10
Solvente extrator	DL-mentol : ácidos acético, caprílico, cáprico e láurico
Volume de HDES (μL)	400 / 1000
Tempo de agitação (minutos)	3
Tempo de centrifugação (minutos)	5 (6000 rpm)
Técnica analítica	Cromatografia

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: HDES - Solvente eutético profundo hidrofóbico

3.2.3.4.2 Quantificação de parabenos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os parabenos foram quantificados em um cromatógrafo líquido Agilent Technologies série 1200 equipado com bomba quaternária, sistema de injeção automática, detector de arranjo de diodos (DAD) e software EZChrom Elite. A separação cromatográfica dos parabenos foi realizada em uma coluna ZORBAX Eclipse XDB-C18 com diâmetro interno de 4,6 mm, comprimento de 150 mm e tamanho de partícula de 5 µm. A fase móvel binária foi utilizada com vazão de 0,8 mL min⁻¹, composta por 60% de água ultrapura e 40% de acetonitrila (v/v). O processo cromatográfico foi conduzido por eluição isocrática. O volume de amostra injetado foi de 10 µL. A detecção foi realizada no comprimento de onda de 255 nm para todos os parabenos analisados. O método de calibração externa foi utilizado para análise quantitativa utilizando como referência as soluções padrão (1 – 10 mg L⁻¹) de metil, etil, propil e butilparabeno.

PARTE II

Resultados e Discussão

CAPÍTULO 4 – Estudo das interações entre parabenos e álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol): efeito da temperatura e modelagem termodinâmica¹

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos nos ensaios de solubilidade dos parabenos em álcoois. A correlação dos dados experimentais com modelos teóricos baseados no coeficiente de atividade: Wilson, NRTL, UNIFAC e COSMO-SAC compõem essa sessão. Os perfis sigmas dos parabenos e dos álcoois e as propriedades em excesso dos sistemas binários, obtidos pelo COSMO-SAC, também são apresentados.

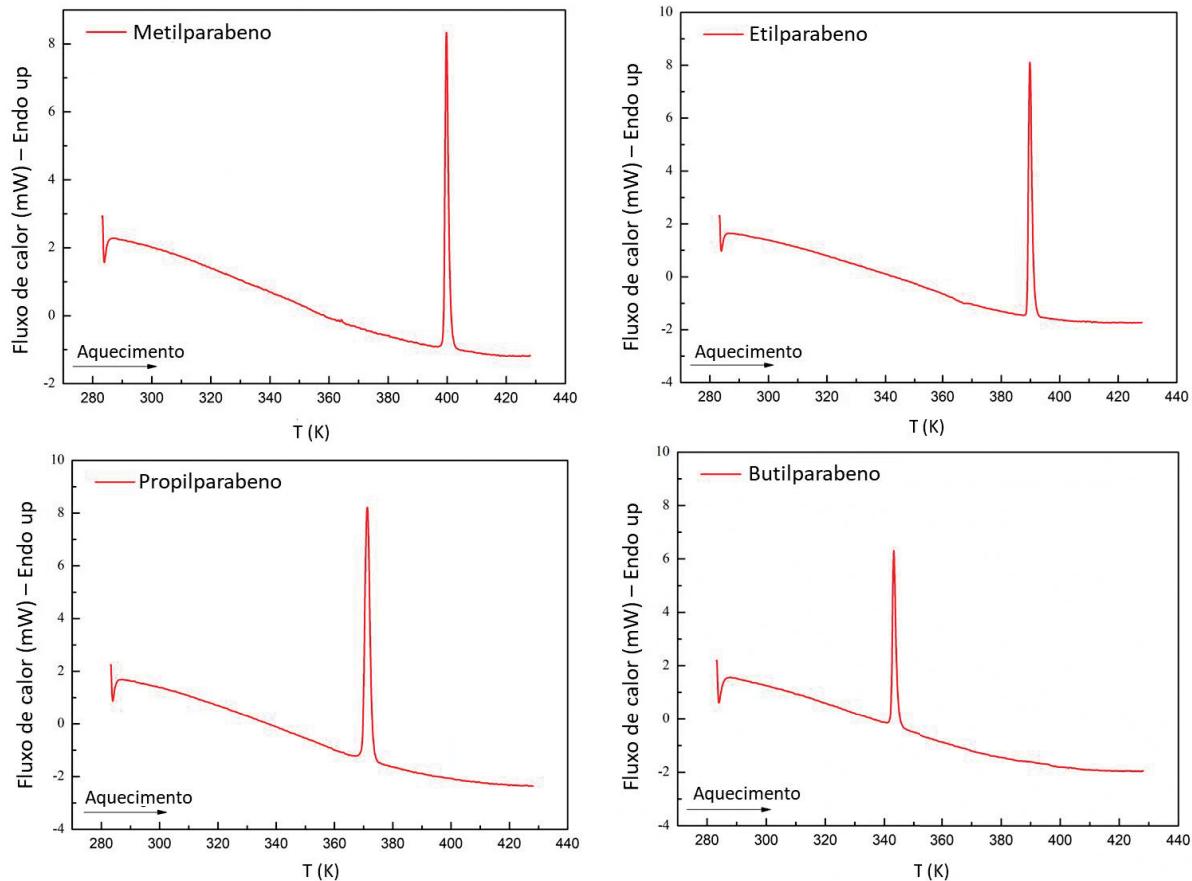
4.1 PROPRIEDADES DE FUSÃO DOS PARABENOS

O ponto de fusão é uma propriedade física que permite a confirmação da identidade de um composto, ou seja, auxilia na investigação da formação de solvatos ou formas polimórficas. Diante disso, amostras de metil, etil, propil e butilparabeno puros e após a solubilização nos álcoois etanol, n-propanol e 2-propanol foram submetidos a análise de DSC.

Nas curvas de DSC dos parabenos puros, FIGURA 8, um único pico característico da temperatura de fusão é evidenciado. Os picos possuem formas semelhantes, mas larguras e intensidades diferentes, pois a área abaixo da curva varia de acordo com o composto. Esta área fornece o valor de entalpia de fusão ($\Delta_{\text{fus}}H$).

¹ Os resultados apresentados neste capítulo foram baseados no artigo publicado: Danielle Wisniewski Zelinski, Grazielle Oliveira, Fabiane Oliveira Farias, Luciana Igarashi-Mafra, Marcos R. Mafra, Solubility determination and thermodynamics modeling of n-alkyl-parabens in short-chain alcohols from (288.15 to 318.15) K, **The Journal of Chemical Thermodynamics**, Volume 185, 2023, 107088, ISSN 0021-9614, <https://doi.org/10.1016/j.jct.2023.107088>.

FIGURA 8 – CURVAS DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO PUROS OBTIDOS POR DSC



FONTE: A autora (2023).

Na TABELA 8 a temperatura e a entalpia de fusão dos parabenos são apresentados.

TABELA 8 – TEMPERATURA (T_f) E ENTALPIA DE FUSÃO ($\Delta_{fus}H$) DE PARABENOS PUROS

Propriedade	MP	EP	PP	BP	Referência
T_f (K)	398,4	388,5	369,3	341,9	Este trabalho ^a
	399,1	388,9	369,2	341,7	GIORDANO et al. 1999
	398,1 - 401,1	-	369,1 - 372,1	-	CÁRDENAS et al. 2017
$\Delta_{fus}H$ -1)	24,5	25,6	26,6	25,0	Este trabalho ^a
	25,3	26,3	27,1	26,6	GIORDANO et al. 1999

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: (MP) Metilparabeno; (EP) Etilparabeno; (PP) Propilparabeno; (BP) Butilparabeno

^a Valores obtidos por DSC (As incertezas padrão são: $u(T) = 0,30\text{ K}$ e $u(\Delta_{fus}H) = 0,50\text{ J g}^{-1}$)

Na TABELA 8 as temperaturas de fusão medidas estão de acordo com os dados relatados na literatura, confirmando a identidade do composto e indicando a precisão do método de DSC.

Em relação a possível formação de polimorfos, Cárdenas e colaboradores (2017) não identificaram nenhuma forma sólida diferente quando realizaram a difração de raios X e análise DSC de amostras de parabenos. Por outro lado, Gelbrich e colaboradores (2013) encontraram para o metilparabeno quatro polimorfos que diferem entre si em relação ao ponto de fusão como segue: 399,2 K (1-I), 382,2 K, (1-III), 385,2 K (1-112) e 280,2 K (1-107), sendo o metil usado neste trabalho caracterizado como tipo 1-I. Os demais compostos, etil, propil e butilparabeno possuem apenas uma forma polimórfica relatada na literatura (YANG; RASMUSON, 2013; YANG; CHEN; RASMUSON, 2014).

A análise DSC também foi realizada no precipitado após a solubilização dos parabenos em etanol, n-propanol e 2-propanol (FIGURAS B1 – B4 do APÊNDICE B). Os resultados foram consistentes com as amostras originais de parabenos para todos os solventes avaliados, confirmando que não ocorreu solvatação ou outras formas polimórficas no processo de precipitação.

4.2 DADOS DE SOLUBILIDADE

Na termodinâmica, o princípio do equilíbrio sólido-líquido de um determinado soluto está baseado na igualdade entre as fugacidades do sólido puro e do soluto na fase líquida, ou seja, é a quantidade máxima de soluto que pode ser dissolvida em um certo volume de solvente, a uma determinada temperatura e pressão (TUNG et al. 2008; BOUILLOT et al. 2011). Diante disso, a solubilidade de alquil parabenos em álcoois alifáticos foi determinada, conforme resultados apresentados na TABELA 9.

TABELA 9 – DADOS EXPERIMENTAIS DE SOLUBILIDADE DE METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO (x_1), EM ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL, TEMPERATURA DE 288,15 A 318,15 (K) E PRESSÃO ATMOSFÉRICA (91 kPa)

(continua)

T (K)	Metilparabeno (1) + Álcool (2)			T (K)	Etilparabeno (1) + Álcool (2)		
	Etanol (x_1)	n-Propanol (x_1)	2-Propanol (x_1)		Etanol (x_1)	n-Propanol (x_1)	2-Propanol (x_1)
288,15	0,1108	0,1162	0,1405	288,15	0,1227	0,1267	0,1567
298,15	0,1416	0,1376	0,1610	298,15	0,1633	0,1745	0,1819
308,15	0,1833	0,1790	0,2108	308,15	0,2008	0,2139	0,2386
318,15	0,2222	0,2118	0,2731	318,15	0,2570	0,2513	0,2820
318,15	0,3622	0,3175	0,3052	318,15	0,5237	0,5222	0,5117

TABELA 9 – DADOS EXPERIMENTAIS DE SOLUBILIDADE DE METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO (x_1), EM ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL, TEMPERATURA DE 288,15 A 318,15 (K) E PRESSÃO ATMOSFÉRICA (91 kPa)

(conclusão)

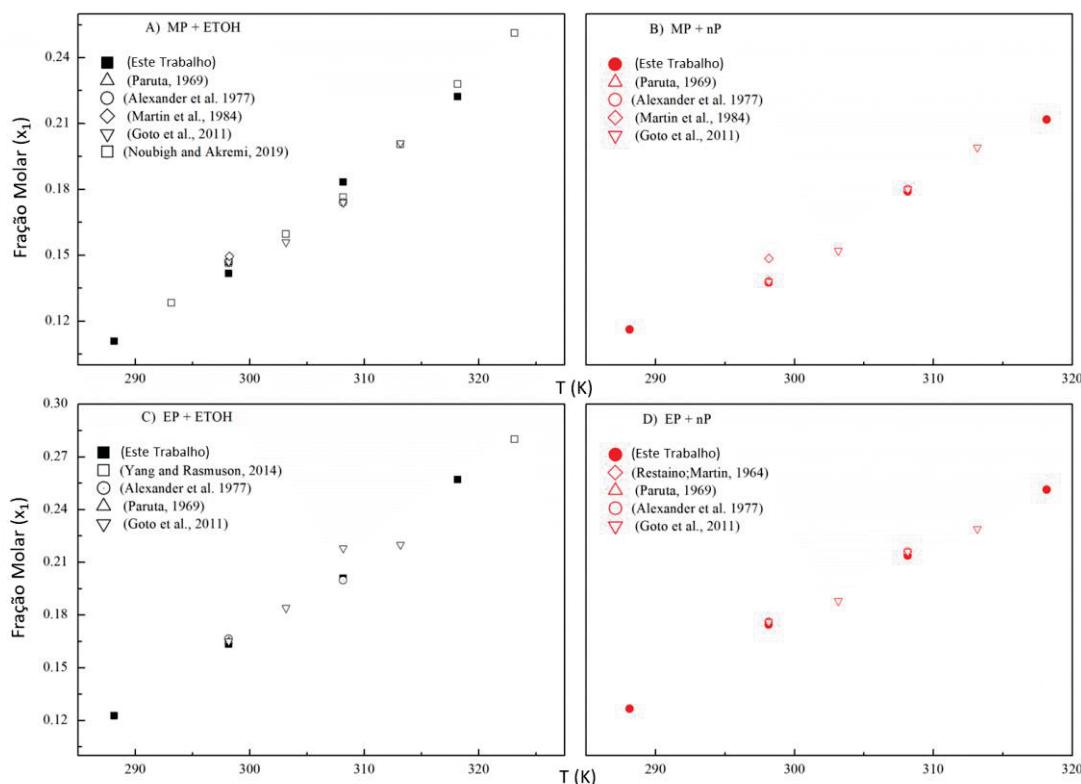
Propilparabeno (1) + Álcool (2)				Butilparabeno (1) + Álcool (2)			
T (K)	Eanol (x_1)	n-Propanol (x_1)	2-Propanol (x_1)	T (K)	Eanol (x_1)	n-Propanol (x_1)	2-Propanol (x_1)
288,15	0,1543	0,1537	0,1844	288,15	0,2870	0,2888	0,2928
298,15	0,1975	0,1933	0,2164	298,15	0,3611	0,3520	0,3388
308,15	0,2845	0,2771	0,2720	308,15	0,4333	0,4482	0,4150
318,15	0,3622	0,3175	0,3052	318,15	0,5237	0,5222	0,5117

FONTE: A autora (2022).

As incertezas são: $u(P) = 10 \text{ kPa}$; $u(T) = 0,2 \text{ K}$ and $u(x) = 0,0006$.

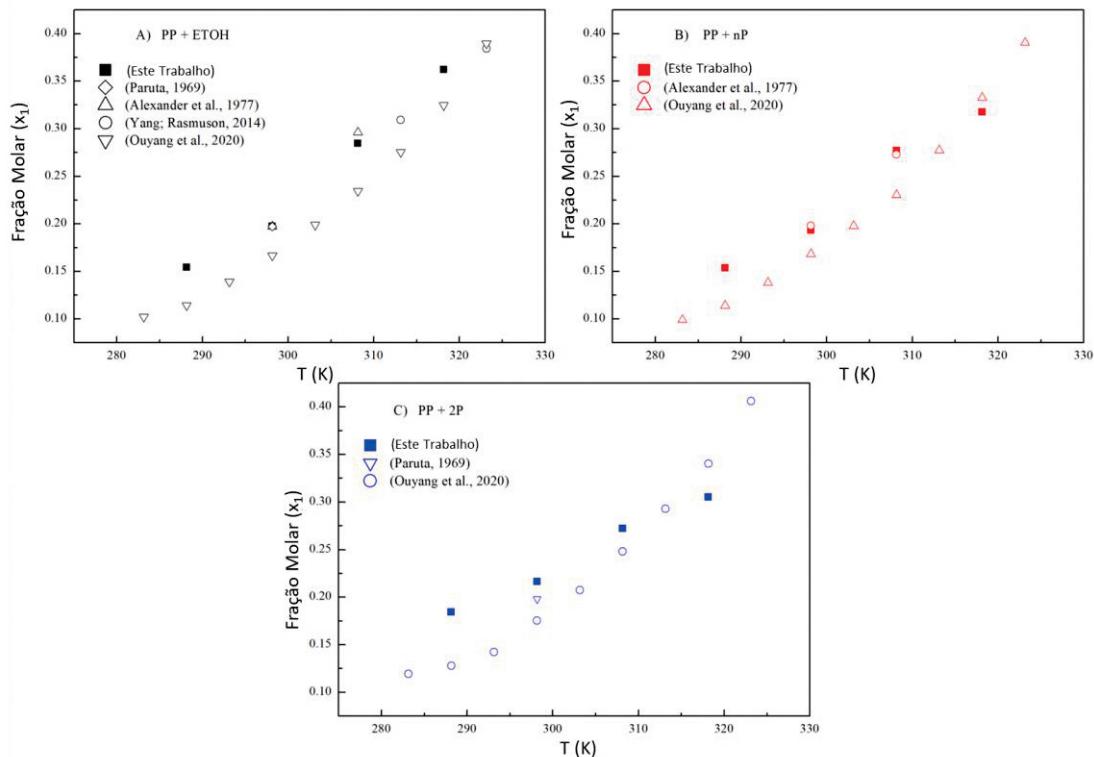
Nas FIGURAS 9, 10 e 11, a precisão da metodologia experimental pode ser observada comparando os dados obtidos com sistemas semelhantes relatados na literatura (RESTAINO; MARTIN, 1964; PARUTA, 1969; ALEXANDER et al., 1977; MARTIN et al., 1984; YANG; RASMUSON, 2010; GOTO et al., 2011; YANG; RASMUSON, 2014; NOUBIGH; AKREMI, 2019; OUYANG et al., 2020).

FIGURA 9 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO METIL E ETILPARABENO EM (■) ETANOL (A, C) E (●) N-PROPANOL (B, D) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA



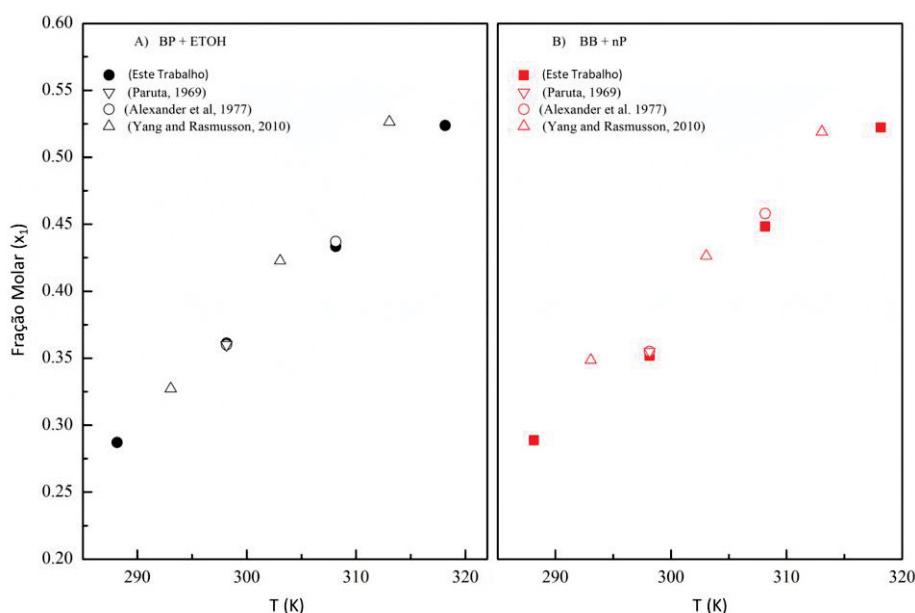
FONTE: A autora (2023).

FIGURA 10 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO PROPILPARABENO EM (■) ETANOL (A), (■) N-PROPANOL (B) E (■) 2-PROPANOL (C) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA



FONTE: A autora (2023).

FIGURA 11 – COMPARAÇÃO DA TENDÊNCIA DE VARIAÇÃO DOS DADOS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DO BUTILPARABENO EM (●) ETANOL (A) E (■) N-PROPANOL (B) OBTIDOS NESTE TRABALHO COM A LITERATURA



FONTE: A autora (2023).

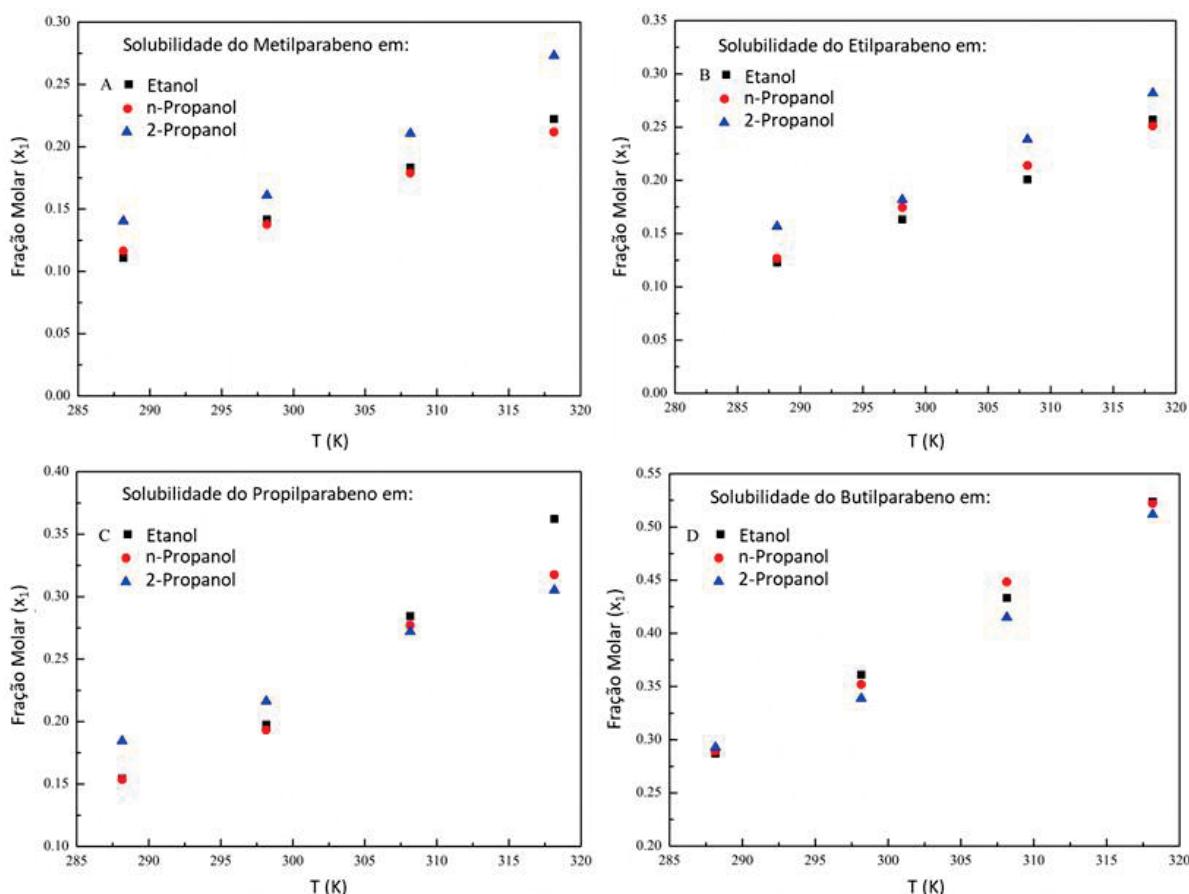
Valores de solubilidade ligeiramente superiores aos dados experimentais são relatados (ALEXANDER et al., 1977). Esta variação observada pode estar diretamente relacionada as diferenças nos cristais polimórficos analisados, tempos de equilíbrio adotados ou metodologias empregadas (CÁRDENAS et al., 2017).

4.2.1 Efeito da temperatura na solubilidade

Temperatura, pressão e propriedade polimórfica do sólido são fatores essenciais que influenciam a solubilidade do soluto em determinado solvente (MOHDEE et al., 2021).

De acordo com os dados da TABELA 9 plotados na FIGURA 12, a dependência da solubilidade da fração molar dos alquil parabenos em relação a temperatura pode ser observada.

FIGURA 12 – DADOS EXPERIMENTAIS DE SOLUBILIDADE (FRAÇÃO MOLAR, x_1) DE ALQUIL-PARABENOS EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL. A: METIL; B: ETIL; C: PROPIL; E D: BUTILPARABENO



FONTE: A autora (2022).

Os resultados mostram que MP, EP, PP e BP apresentam comportamentos semelhantes, ou seja, com o aumento da temperatura, a solubilidade de equilíbrio dos parabenos aumentou para todos os álcoois investigados, corroborando com os trabalhos relatados anteriormente na literatura (ALEXANDER et al., 1977; YANG; RASMUSON, 2010; YANG; RASMUSON, 2014; NOUBIGH; AKREMI, 2019).

Assim, considerando a variação de temperatura de 288,15 a 318,15 K e os diferentes solventes (etanol, n-propanol e 2-propanol) a ordem correspondente da solubilidade da fração molar dos alquil parabenos é BP > PP > EP > MP. Portanto, a solubilidade dos parabenos em álcoois apresenta comportamento oposto a solubilidade destes em água (MP > EP > PP > BP). Isso mostra que a solubilidade também está relacionada com a característica polar ou apolar dos parabenos, e que um único fator de influência não é suficiente para explicar as variações de solubilidade (YANG; RASMUSON, 2010; LIU et al., 2021a). Ainda foi verificado um aumento significativo da solubilidade dos alquil parabenos em álcoois em relação a água. Esse aumento da solubilidade é proveniente das forças de interação entre o soluto e o solvente, pois os parabenos agem como doadores e aceptores de prótons, sendo capazes de formar fortes ligações de hidrogênio com o grupo hidroxila do álcool (GOLUBEV; GURINA, 2019).

4.2.2 Efeito das propriedades dos solventes na solubilidade

A solubilidade dos alquil parabenos MP, EP, PP e BP foi determinada em uma série de álcoois inferiores puros: etanol (ETOH), n-propanol (nP) e 2-propanol (2P).

A partir dos dados experimentais apresentados na TABELA 8, foi possível estabelecer a ordem dos solventes investigados em relação a solubilidade da fração molar dos parabenos (TABELA 10).

TABELA 10 – ORDEM DOS SOLVENTES UTILIZADOS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL) EM RELAÇÃO AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DOS ALQUIL PARABENOS

Temperatura (K)	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
288,15	2P > nP > ETOH	2P > nP > ETOH	2P > ETOH > nP	2P > nP > ETOH
298,15	2P > ETOH > nP	2P > nP > ETOH	2P > ETOH > nP	ETOH > nP > 2P
308,15	2P > ETOH > nP	2P > nP > ETOH	ETOH > nP > 2P	nP > ETOH > 2P
318,15	2P > ETOH > nP	2P > ETOH > nP	ETOH > nP > 2P	ETOH > nP > 2P

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: ETOH: etanol, nP: n-propanol, 2P: 2-propanol

De acordo com a TABELA 10, as solubilidades de MP, EP e PP apresentam uma pequena variação na ordem dos solventes preferenciais devido à variação de temperatura. A ordem predominante de solventes para MP, EP e PP foi 2P > ETOH > nP, 2P > nP > ETOH e ETOH > nP > 2P, respectivamente. No entanto, a falta de regularidade do BP impediu a definição de uma ordem predominante. A 288,15 K, a solubilidade do BP é maior em 2-propanol, e quando a temperatura aumenta para 298,15 K, o etanol é o solvente responsável pela maior solubilidade. Para temperaturas de 308,15 K e 318,15 K, a solubilidade é maior para nP e ETOH, respectivamente. Mudanças na ordem dos solventes com a fração molar da solubilidade do BP foram relatadas anteriormente (YANG; RASMUSON, 2010). Conforme relatado, a temperatura teve um forte efeito nos ensaios de solubilidade.

Algumas propriedades dos solventes foram selecionadas na literatura para subsidiar uma discussão sobre o comportamento observado. Com base na TABELA 11, notadamente, a solubilidade dos alquil parabenos aumenta com a diminuição de algumas propriedades físico-químicas dos solventes selecionados: polaridade, doação da ligação de hidrogênio, parâmetro de polaridade de Dimroth e Reichardt, parâmetro de solubilidade de Hildebrand, densidade de energia coesiva, momento dipolo, constante dielétrica e tensão superficial do solvente. Por outro lado, a solubilidade dos alquil parabenos está diretamente relacionada com a aceitação da ligação de hidrogênio do solvente e sua viscosidade. Ainda, de acordo, com as propriedades físico-químicas dos solventes, o parâmetro empírico de polaridade de Dimroth e Reichardt aumenta na seguinte ordem: etanol, n-propanol e 2-propanol, ordem inversa da obtida para a maioria dos sistemas investigados, o que sugere que os grupos não polares das moléculas dos alquil parabenos são fundamentais no processo de dissolução (YANG, RASMUSON, 2010).

TABELA 11 – ALGUMAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL

(continua)

Propriedade	Álcool		
	Etanol	n-Propanol	2-Propanol
$\Pi^{(a)}$	0,54	0,52	0,48
$X^{(b)}$	0,37	0,37	0,33
$\beta^{(c)}$	0,48	0,48	0,56
$E_r(30)^{(d)}$	51,9	50,7	49,2
$\delta_H^{(e)}$	26,0	24,4	23,7
Densidade de energia coesiva ^(f) / J.cm ⁻³	618,87	520,37	489,11
Momento dipolo ^(g) / D	1,69	1,55	1,56

TABELA 11 – ALGUMAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL

(conclusão)

Propriedade	Álcool		
	Etanol	n-Propanol	2-Propanol
Constante dielétrica ^(h)	24,85	20,52	19,26
Viscosidade ⁽ⁱ⁾ / (mPa.S)	1,07	1,95	2,04
Tensão superficial ^(j) / (mN.m ⁻¹)	31,62	33,57	30,13

FONTE: Adaptado de Liu e colaboradores (2021b).

^(a)Polaridade dos álcoois; ^(b)Acidez da ligação de hidrogênio do solvente; ^(c) Basicidade da ligação de hidrogênio do solvente; ^(d) Parâmetro de polaridade de Dimroth e Reichardt's; ^(e) Parâmetro de solubilidade de Hildebrand ($J^{1/2}/cm^{3/2}$); ^(f)Densidade de energia coesiva ($J.cm^{-3}$); ^(g)Momento dipolo ($J.cm^{-3}$); ^(h)Constante dielétrica; ⁽ⁱ⁾Viscosidade do solvente a 298.15 K (mPa.s); ^(j)Tensão superficial do solvente a 298,15 K (mN.m⁻¹).

Devido a alta complexidade do processo de dissolução, além das propriedades mencionadas, outros fatores podem afetar a solubilidade do soluto em um solvente como, geometria molecular, tamanho da molécula, formação de complexos, solvatação, interações e auto-interações moleculares (LIU et al., 2021a; LIU et al., 2021b; MOHDEE et al., 2021).

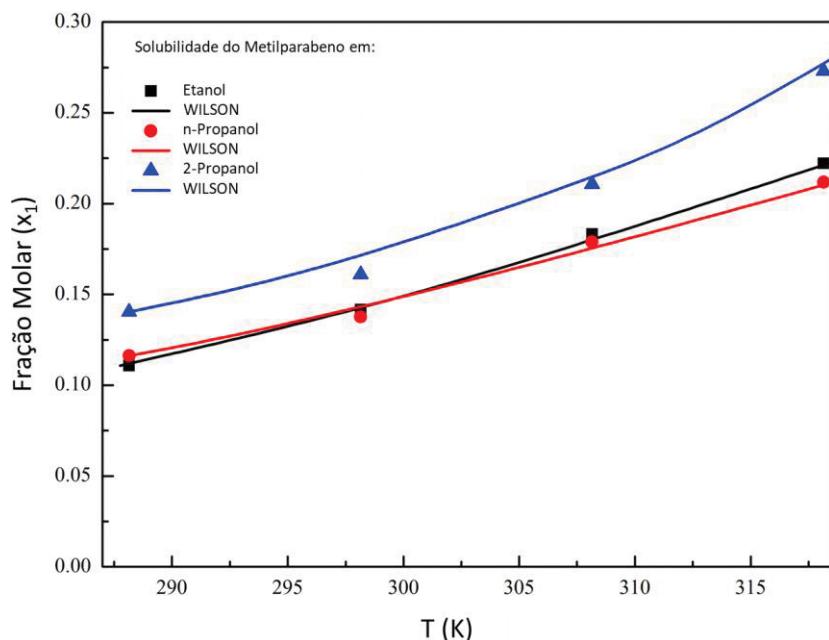
4.3 MODELOS TERMODINÂMICOS

Os modelos termodinâmicos de coeficiente de atividade de Wilson, NRTL, UNIFAC e COSMO-SAC, que dependem diretamente ou não de dados experimentais, foram aplicados para auxiliar no entendimento de algumas interações e na descrição do comportamento de dissolução de MP, EP, PP, BP em solventes puros (etanol, n-propanol e 2-propanol) em diferentes temperaturas.

4.3.1 Modelos de Wilson e NRTL

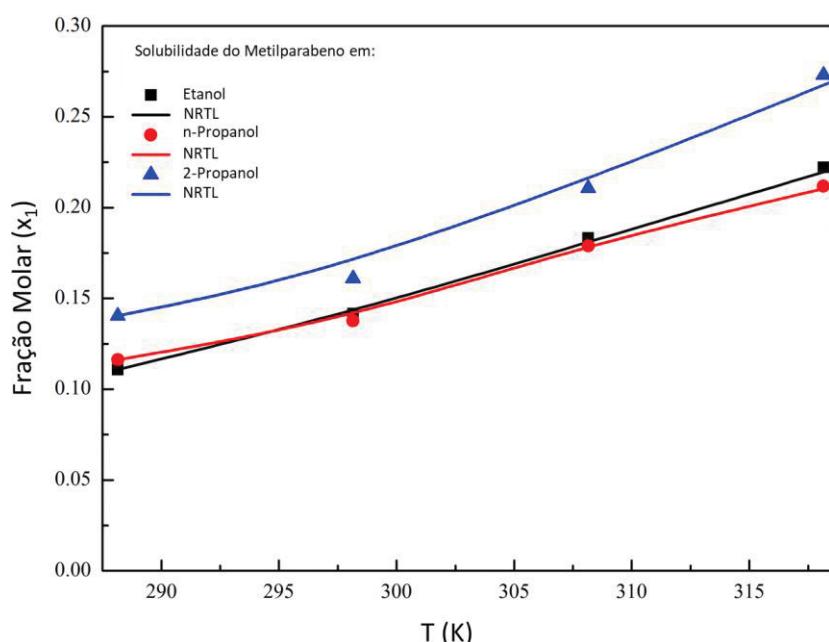
Os modelos clássicos de Wilson e NRTL baseados na composição local, assumem que a concentração média de uma espécie em solução é diferente da sua composição local, sendo assim, dependente das interações entre as moléculas (WILSON, 1964; PRAUSNITZ et al., 1998). Nas FIGURAS 13 e 14 são apresentadas as correlações dos modelos de Wilson e NRTL para o metilparabeno. Os demais compostos, etil, propil e butilparabeno apresentaram correlações semelhantes, conforme FIGURAS C1 – C3 e D1 – D3 dos APÊNDICES C e D, respectivamente.

FIGURA 13 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE WILSON



FONTE: A autora (2022).

FIGURA 14 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE NRTL



FONTE: A autora (2022).

Na TABELA 12, são apresentados os parâmetros comuns aos modelos de Wilson ($\Delta\lambda_{12}$ e $\Delta\lambda_{21}$) e NRTL (Δg_{12} e Δg_{21}) que relacionam a energia da interação cruzada entre as moléculas do soluto e do solvente. A análise de correlação específica dos modelos baseados na precisão do ajuste dos resultados foram analisados de acordo com os valores do desvio médio quadrático (RMSD) e do desvio absoluto (AD).

TABELA 12 – PARÂMETROS DOS MODELOS DE WILSON E NRTL E DESEMPENHO DE CORRELAÇÃO PARA METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)

Sistema	WILSON				NRTL^(a)			
	$\Delta\lambda_{12}$ (J.mol ⁻¹)	$\Delta\lambda_{21}$ (J.mol ⁻¹)	RMSD	AD	Δg_{12} (J.mol ⁻¹)	Δg_{21} (J.mol ⁻¹)	RMSD	AD
MP (1) + ETOH (2)	-21218,2	19417,9	0,643	0,567	7774,95	-5016,53	0,375	0,309
MP (1) + nP (2)	-21392,2	20235,5	0,346	0,289	17797,3	-4179,77	0,737	0,632
MP (1) + 2P (2)	-20730,3	18162,3	1,572	1,426	5778,18	-5340,19	1,539	1,452
EP (1) + ETOH (2)	-22377,1	20288,4	0,972	0,954	13215,0	-5359,30	0,620	0,590
EP (1) + nP (2)	-21756,8	19659,7	0,765	0,633	12156,7	-5450,08	0,765	0,698
EP (1) + 2P (2)	-22099,6	19255,6	0,845	0,718	-2943,24	-58,6847	1,185	1,028
PP (1) + ETOH (2)	-19540,4	17720,1	2,013	1,817	2344,10	-3559,97	1,185	0,985
PP (1) + nP (2)	-21275,6	20183,1	0,849	0,748	10721,7	-4790,12	1,012	0,884
PP (1) + 2P (2)	-22248,9	21442,0	0,990	0,828	18718,6	-4487,96	1,266	1,173
BP (1) + ETOH (2)	-22333,8	21835,9	0,851	0,819	11116,3	-5138,9	0,329	0,270
BP (1) + nP (2)	-21670,2	21073,1	1,001	0,828	10528,1	-5138,78	0,779	0,642
BP (1) + 2P (2)	-21922,0	22278,2	0,232	0,204	12753,8	-4968,55	0,907	0,867

FONTE: A autora (2022).

^(a) O modelo NRTL foi calculado com $\alpha=0,3$, conforme recomendado por Prausnitz et al. (1998).

Analizando a TABELA 12, em termos de sistemas, é possível verificar que os maiores valores de RMSD e AD foram de 2,013 e 1,817 para o modelo de Wilson e de 1,539 e 1,542, para o NRTL. Esses valores indicam que ambos os modelos podem descrever com precisão o comportamento dos sistemas. Assim, os parâmetros de interação binária correspondentes são úteis para projetar ou otimizar o processo de separação.

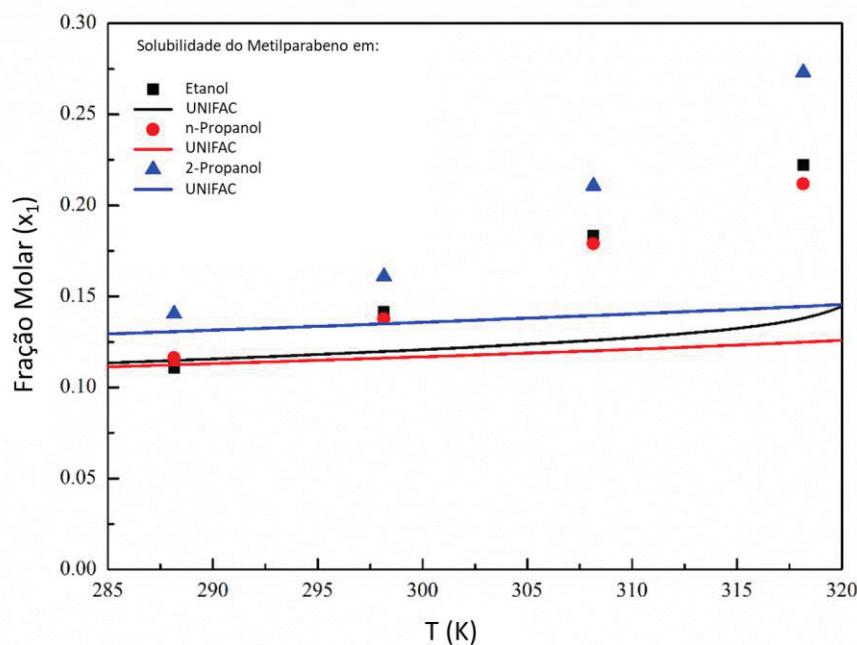
Além dos modelos clássicos, também foram avaliados dois modelos preditivos, a saber: UNIFAC e COSMO-SAC, apresentados a seguir.

4.3.2 Modelo UNIFAC

O modelo UNIFAC é utilizado para calcular os coeficientes de atividade em misturas multicomponentes. É um modelo de caráter preditivo que pode auxiliar na determinação de parâmetros termodinâmicos. Neste trabalho, o UNIFAC foi utilizado para estimar o coeficiente de atividade das misturas parabenos – álcoois.

A previsão do comportamento da solubilidade do metilparabeno em diferentes álcoois pode ser observada na FIGURA 15. Os demais compostos etil, propil e butilparabeno apresentam comportamento similar como pode ser verificado nas curvas dispostas no APÊNDICE E (FIGURAS E1 – E3).

FIGURA 15 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■) ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO UNIFAC



FONTE: A autora (2022).

Na TABELA 13 são apresentados a correlação e o desempenho obtidos com a aplicação do modelo UNIFAC a todos os sistemas avaliados.

TABELA 13 – VALORES DE RMSD E AD DO MODELO UNIFAC CORRELACIONADOS AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)

UNIFAC		
SISTEMA	RMSD	AD
MP (1) + ETOH (2)	18,65	16,63
MP (1) + nP (2)	34,92	31,17
MP (1) + 2P (2)	29,34	26,13
EP (1) + ETOH (2)	17,76	15,86
EP (1) + nP (2)	31,49	28,07
EP (1) + 2P (2)	27,78	24,78
PP (1) + ETOH (2)	24,12	21,44
PP (1) + nP (2)	31,70	28,22
PP (1) + 2P (2)	29,58	26,42
BP (1) + ETOH (2)	42,18	37,71
BP (1) + nP (2)	45,26	40,45
BP (1) + 2P (2)	46,43	41,50

FONTE: A autora (2022).

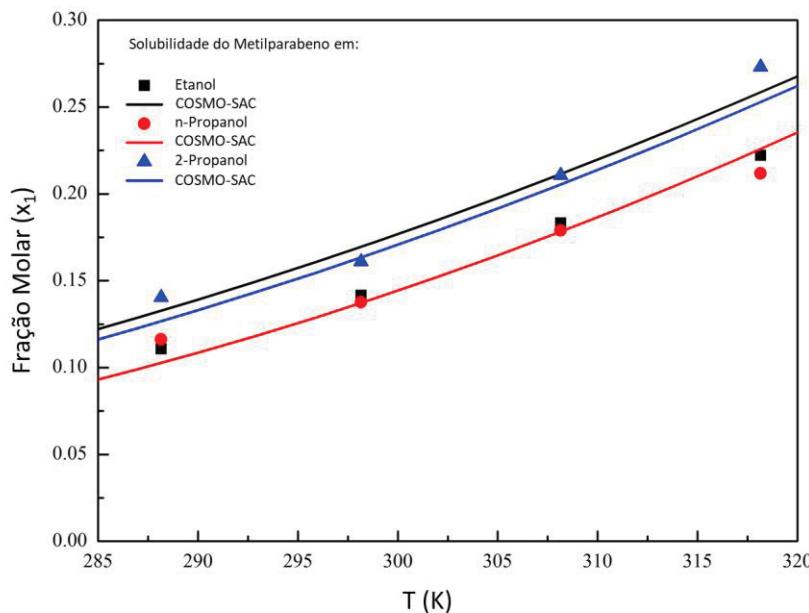
O modelo UNIFAC foi desenvolvido inicialmente para prever o equilíbrio líquido-vapor (ELV). Portanto, os parâmetros de interação entre os grupos exigidos pelo modelo foram estimados através de regressões que utilizam, principalmente, dados experimentais de ELV (SKJOLD-JORGENSEN et al., 1979). Assim, justificam-se os elevados valores de RMSD e AD, encontrados neste trabalho, que confirmam que o modelo UNIFAC não é adequado para descrever o comportamento da solubilidade nos sistemas em avaliação.

4.3.3 Modelo COSMO-SAC

O modelo COSMO-SAC é um método baseado em cálculos de mecânica quântica que apresentam a vantagem de prever o equilíbrio de fases e a solubilidade de compostos sólidos em solventes puros a uma dada temperatura, sem a necessidade de dados experimentais (MULLINS et al., 2008; KANG et al., 2020).

Na FIGURA 16, pode ser observado o comportamento da solubilidade prevista para o metilparabeno. No APÊNDICE F (FIGURAS F1 – F3), as curvas para as demais moléculas de parabeno em álcoois são semelhantes, independente do tamanho da molécula de álcool.

FIGURA 16 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO METILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO COSMO-SAC



FONTE: A autora (2022).

Os dados previstos reforçam a boa capacidade preditiva dos modelos COSMO-SAC para descrever a dependência do equilíbrio sólido-líquido com a temperatura. Como pode ser visto na TABELA 14, os valores de RMSD e AD obtidos com o modelo COSMO-SAC são superiores aos obtidos nos modelos Wilson e NRTL, o que era esperado, pois ambos os modelos são baseados em dados experimentais, enquanto o COSMO-SAC é um modelo preditivo.

TABELA 14 – VALORES DE RMSD E AD DO MODELO COSMO-SAC RELACIONADOS AOS DADOS DE SOLUBILIDADE DO METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO EM ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)

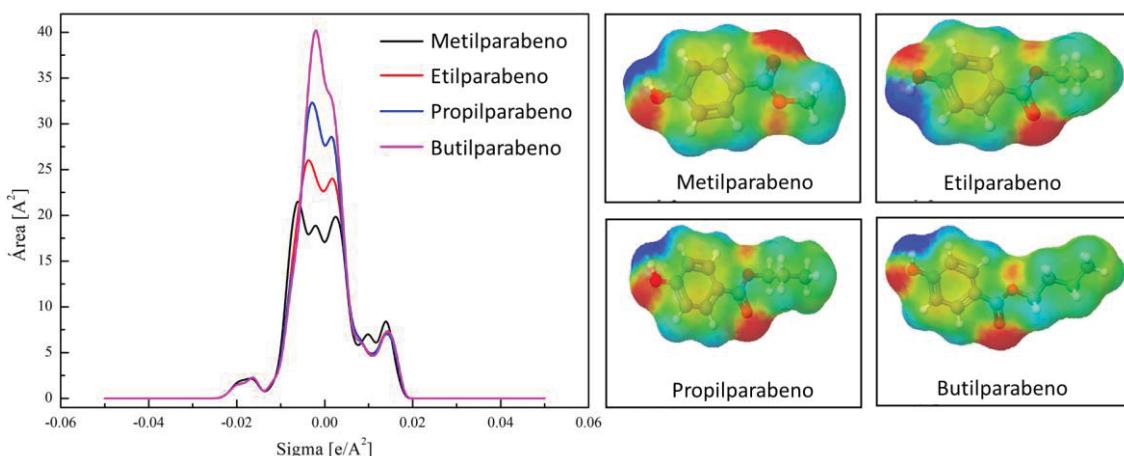
COSMO-SAC		
SISTEMA	RMSD	AD
MP (1) + ETOH (2)	6,66	6,64
MP (1) + nP (2)	2,46	1,63
MP (1) + 2P (2)	3,65	3,25
EP (1) + ETOH (2)	0,97	0,88
EP (1) + nP (2)	6,47	5,75
EP (1) + 2P (2)	5,86	5,75
PP (1) + ETOH (2)	5,00	4,10
PP (1) + nP (2)	3,22	2,85
PP (1) + 2P (2)	5,29	4,10
BP (1) + ETOH (2)	2,60	2,35
BP (1) + nP (2)	2,28	1,97
BP (1) + 2P (2)	6,28	6,10

FONTE: A autora (2022).

4.3.3.1 Interações moleculares

O modelo COSMO-SAC permite obter a distribuição da densidade de cargas aparentes induzidas na superfície da molécula e, posteriormente, projetar essa informação em um histograma bidimensional, conhecido como perfil σ (PAESE et al., 2020). Assim, o perfil σ pode ser uma ferramenta interessante para auxiliar no entendimento das interações soluto-solvente. Os perfis sigma e superfícies 3D dos alquil parabenos (metil, etil, propil e butil) e álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol), obtidos usando COSMO-SAC são apresentados nas FIGURAS 17 e 18, respectivamente.

FIGURA 17 – PERFIL SIGMA E SUPERFÍCIE 3D DO (—) METIL, (—) ETIL, (—) PROPIL E (—) BUTILPARABENO



FONTE: A autora (2022).

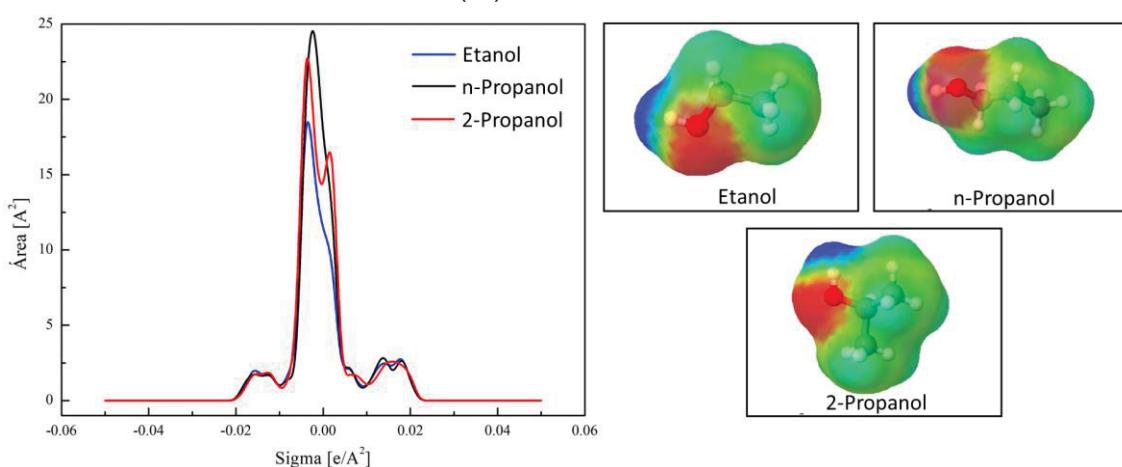
A distribuição da densidade de carga na superfície 3D das moléculas gera áreas coloridas que representam a nuvem eletrônica de átomos, onde a cor azul corresponde às partes positivas dos compostos, enquanto as cores verde e vermelha estão relacionadas às partes neutras e negativas a molécula, respectivamente.

Na teoria do COSMO-SAC, o perfil σ é uma das propriedades específicas mais importantes da molécula. Refere-se a distribuição da densidade de carga aparente (σ) induzida na superfície da molécula. Para a maioria dos compostos a densidade de carga ideal varia entre -0,025 e +0,025 e/Å² (LIN; SANDLER, 2002). O histograma pode ser dividido em três regiões: a região neutra (-0,0084 e/Å² < σ < +0,0084 e/Å²), a região doadora de ligação de hidrogênio (σ < -0,0084 e/Å²) e a região aceptora de ligação de hidrogênio (σ > +0,0084 e/Å²) (CHEN et al. 2017; SONG et al., 2020).

Assim, uma molécula pode ser considerada suficientemente polar a ponto de induzir ligações de hidrogênio quando a densidade de carga aparente exceder o intervalo de $\pm 0,0084 \text{ e}/\text{\AA}^2$ (SALLEH et al. 2017).

Analizando os perfis sigma das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno, FIGURA 17, picos que excedem o intervalo de $\pm 0,0084 \text{ e}/\text{\AA}^2$ são verificados caracterizando os compostos como polares. Os picos observados no lado negativo da distribuição de cargas próximo de $-0,015 \text{ e}/\text{\AA}^2$ estão associados aos átomos de hidrogênio da molécula. Por outro lado, os picos presentes no lado positivo em torno de $+0,015 \text{ e}/\text{\AA}^2$ resultam dos pares eletrônicos dos átomos de oxigênio provenientes da hidroxila fenólica e do grupo éster formado pela carbonila e o heteroátomo. Esses perfis indicam a capacidade das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno de formar ligações de hidrogênio e interagir com a água e outras moléculas polares, mesmo que grande parte da distribuição de cargas esteja localizada na região neutra do perfil sigma. Nessa região, as interações das moléculas por força de Van Der Waals são dominantes (CHEN et al. 2017).

FIGURA 18 – PERFIL SIGMA E SUPERFÍCIE 3D DO (—) ETANOL, (—) N-PROPANOL E (—) 2-PROPANOL



FONTE: A autora (2022).

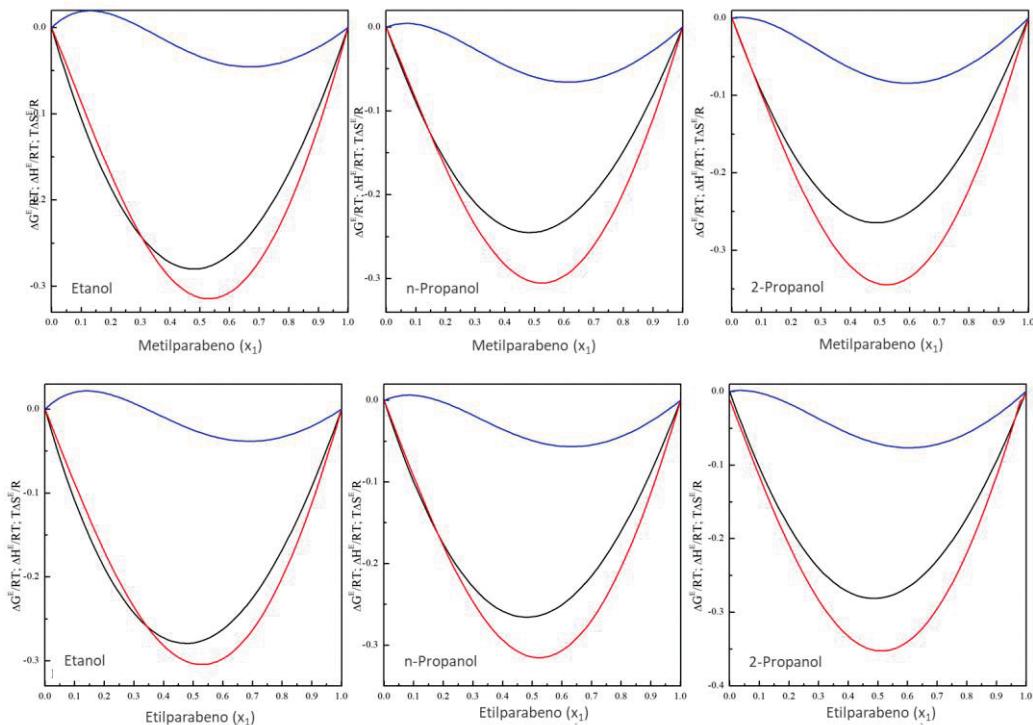
De acordo com a FIGURA 18, os perfis sigmas dos álcoois apresentam picos a esquerda de $-0,0084 \text{ e}/\text{\AA}^2$ e a direita de $+0,0084 \text{ e}/\text{\AA}^2$ indicando a capacidade dessas moléculas em formar ligações de hidrogênio. Essas moléculas podem agir como aceitoras de ligação de hidrogênio através dos átomos de oxigênio, localizados no lado positivo da distribuição de densidade de carga, e como doadoras por meio dos átomos de hidrogênio presentes no lado negativo da distribuição.

Conforme relatado, a capacidade de um solvente para solubilizar um soluto depende de fatores relacionados às características das moléculas, como a polaridade e o tamanho da cadeia química (ABRANCHES et al., 2020). O perfil σ obtido pelo COSMO-SAC (FIGURAS 17 e 18) ajuda a entender a interação entre os compostos através de sua similaridade e complementaridade. Comparando os perfis sigma de alquil parabenos (metil, etil, propil e butil) e álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol), é possível observar que são simétricos e complementares, indicando uma forte interação, ou seja, uma alta afinidade entre as moléculas, corroborando com interpretações da literatura (GOLUBEV; GURINA, 2019), bem como com os dados obtidos neste trabalho. Como pode ser visto, além das regiões de ligações apolares, os parabenos apresentam uma região capaz de atuar como doadoras de ligações de hidrogênio, enquanto os álcoois apresentam regiões aceitadoras de ligações de hidrogênio. A capacidade dos parabenos de promover a formação de ligações de hidrogênio aumenta com o comprimento da cadeia do éster de alquila, o que foi observado tanto na avaliação experimental quanto no perfil σ . Assim, as ligações de hidrogênio entre alquil parabenos e álcoois ocorrem quando as partes da superfície polar de moléculas com polaridades opostas entram em contato.

Em resumo, a análise qualitativa do perfil σ dos solutos e solventes utilizados neste trabalho permitiu visualizar as possíveis interações e afinidades entre as moléculas, atestando sua capacidade de realizar ligações de hidrogênio. A similaridade do perfil σ e distribuição de cores dos parabenos e dos álcoois avaliados explicam a alta afinidade soluto-solvente.

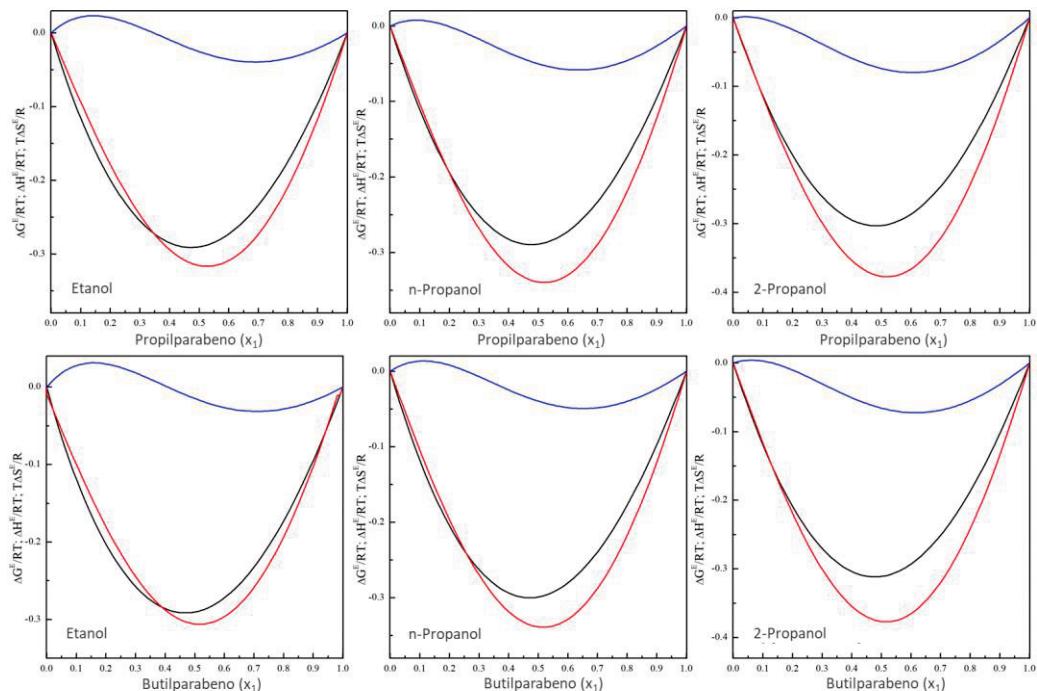
As interações soluto-solvente também são descritas através da estimativa das propriedades termodinâmicas de excesso da mistura, a saber: energia de Gibbs (G^E); Entalpia (H^E) e Entropia (S^E). As propriedades de excesso de cada mistura binária parabeno-álcool são mostradas nas FIGURAS 19 e 20.

FIGURA 19 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ALQUIL PARABENOS (METIL E ETIL) E ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)



FONTE: A autora (2022).

FIGURA 20 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ALQUIL PARABENOS (PROPIL E BUTIL) E ÁLCOOIS (ETANOL, N-PROPANOL E 2-PROPANOL)



FONTE: A autora (2022).

Como pode ser visto, para todos os sistemas avaliados, foram observados H^E negativos, que estão relacionados às ligações de hidrogênio favorecidas entre as espécies de natureza diferente, ou seja, alta afinidade soluto-solvente, resultando em um comportamento exotérmico. Este comportamento foi reforçado através das curvas G^E , onde o desvio negativo evidencia a formação espontânea da solução real.

Portanto, análises qualitativas e quantitativas proporcionaram um melhor entendimento do comportamento de solubilidade de alquil parabenos (metil, etil, propil e butil) em álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol), corroborando os dados experimentais.

4.4 CONCLUSÃO

A solubilidade dos alquil parabenos (metil, etil, propil e butil) em álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol) foi determinada pelo método gravimétrico em temperaturas de 288,15 K a 318,15 K e pressão ambiente (91 kPa).

Os resultados mostram a dependência da solubilidade dos alquil parabenos com a temperatura, ou seja, a solubilidade aumenta, em todos os solventes avaliados, de acordo com o aumento da temperatura. Em relação à variação de temperatura e diferentes solventes (etanol, n-propanol e 2-propanol), a maior solubilidade foi observada na seguinte ordem: butil > propil > etil > metil.

Os resultados mostram que as variações de solubilidade dependem de vários fatores, como interações soluto-solvente, características e propriedades das moléculas.

Os modelos termodinâmicos clássicos de Wilson e NRTL apresentam bons ajustes com os dados experimentais. Em relação aos modelos UNIFAC e COSMO-SAC apenas o COSMO apresentou boa capacidade preditiva em comparação aos dados experimentais. Além disso, esses modelos permitiram uma melhor compreensão do comportamento e interação das moléculas.

Por fim, os resultados apresentados neste trabalho fornecem dados físico-químicos sobre a solubilidade dos alquil parabenos em solventes puros, contribuindo com as pesquisas subsequentes e com os diversos processos industriais.

CAPÍTULO 5 – Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos como alternativa na remoção de parabenos de meios aquosos: uma abordagem de microextração líquido-líquido assistida por vórtex²

No presente capítulo são apresentados os resultados do processo de microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa utilizando solventes eutéticos profundos hidrofóbicos. Esse processo requer a determinação de algumas propriedades, como a miscibilidade água-solvente, a afinidade soluto-solvente e, no caso do DES hidrofóbico, a estabilidade das ligações de hidrogênio nas condições do sistema. Esses aspectos serão discutidos, nesta sessão, através de uma abordagem termodinâmica e prática.

5.1 ABORDAGEM TEÓRICA: MODELO COSMO-SAC

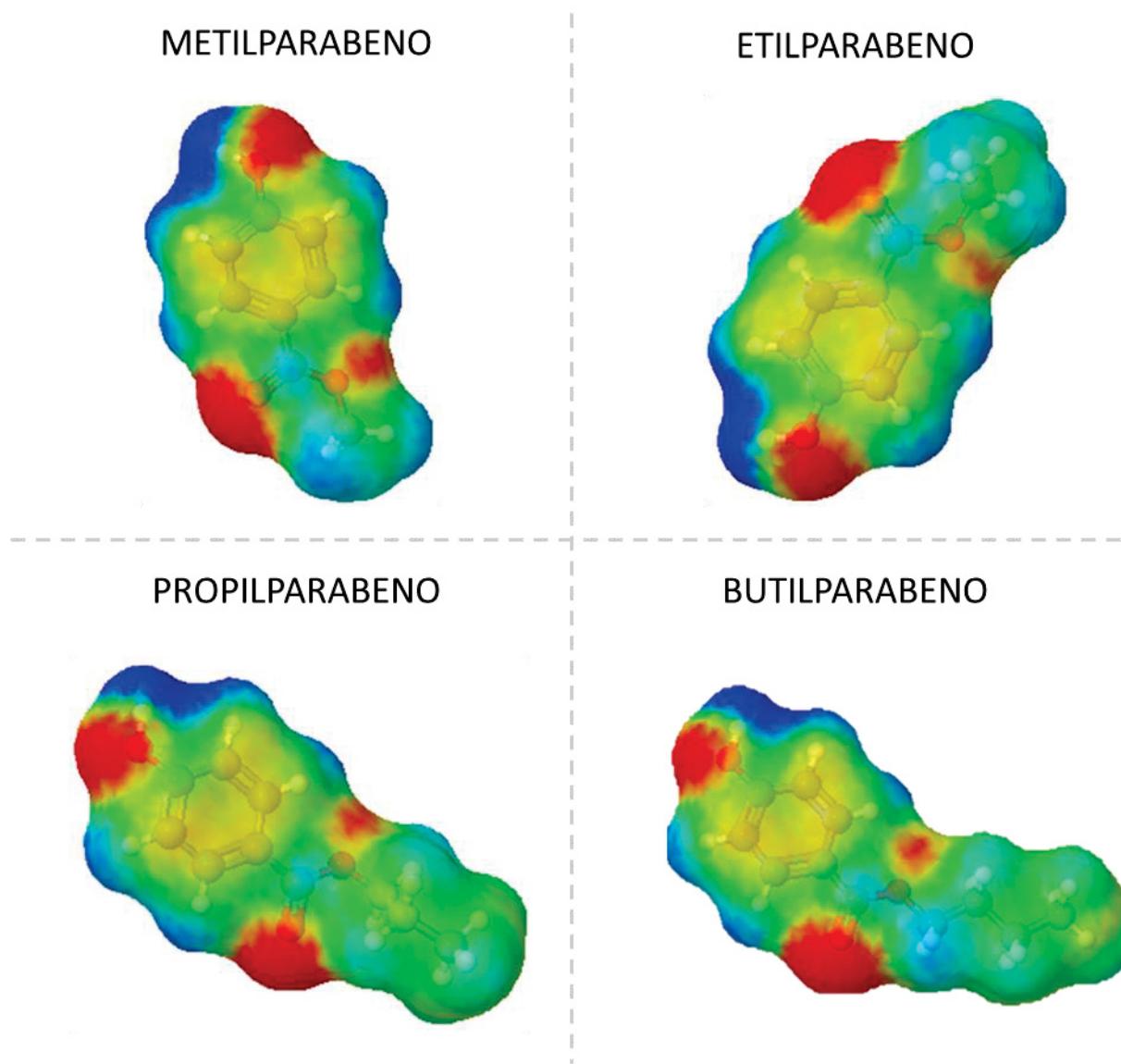
Ferramentas preditivas, como os modelos baseados em COSMO, têm sido empregadas atualmente como uma alternativa aos modelos convencionais, pois essa abordagem não requer dados experimentais. O modelo é baseado nas densidades de cargas obtidas para as superfícies da molécula do soluto e solventes envolvidos no processo.

5.1.1 Distribuição da densidade de cargas nos parabenos

No modelo COSMO-SAC a molécula deve ser discretizada em segmentos que apresentem áreas idênticas. Portanto, a partir da média da densidade de carga gerada obtém-se a densidade de carga superficial aparente (σ) induzida em torno de cada molécula. A distribuição da densidade de cargas nas superfícies tridimensionais das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno são apresentadas na FIGURA 21.

² Os resultados apresentados neste capítulo foram baseados no artigo publicado: Danielle Wisniewski Zelinski, Fabiane Oliveira Farias, Grazielle Oliveira, Luciana Igarashi-Mafra, Marcos R. Mafra, COSMO-SAC model and vortex assisted liquid-liquid microextraction to assess the hydrophobic deep eutectic solvents as an alternative path for parabens removal from aqueous media, **Fluid Phase Equilibria**, Volume 560, 2022, 113503, ISSN 0378-3812, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2022.113503>.

FIGURA 21 – DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CARGAS NAS SUPERFÍCIES TRIDIMENSIONAIS DAS MOLÉCULAS DE METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO



FONTE: A autora (2022).

A distribuição da densidade de cargas nas superfícies gera áreas coloridas que representam a nuvem eletrônica dos átomos presentes na molécula. As áreas verdes estão associadas aos átomos neutros e as áreas vermelhas e azuis correspondem aos átomos com carga induzida negativa e positiva, respectivamente. Consequentemente, as regiões vermelhas são de alta densidade eletrônica e as azuis de baixa densidade (ZUROB et al., 2020).

Os parabenos são compostos que pertencem à mesma função química e diferem apenas na cadeia alquil do grupo éster. Por esse motivo, a distribuição da densidade de carga nas moléculas do metil, etil, propil e butilparabeno são semelhantes.

De acordo com a FIGURA 19, as áreas com coloração amarela estão relacionadas aos anéis aromáticos. As áreas azuis estão associadas às cargas positivas dos átomos de hidrogênio presentes nas moléculas e as áreas verdes aos átomos de carbono, onde a densidade da carga permanece neutra. A densidade de carga, representada pelas áreas vermelhas, é associada as hidroxilas fenólicas e ao grupo éster que corresponde a carbonila e o heteroátomo.

Esse comportamento é esperado devido a eletronegatividade do átomo de oxigênio. Átomos eletronegativos envolvidos nas ligações atraem os elétrons ficando com carga parcial negativa e sua extremidade com carga parcial positiva. Esse efeito de deslocamento de elétrons é denominado de efeito indutivo.

Observando o heteroátomo é possível verificar que a densidade eletrônica do oxigênio diminui com o aumento da cadeia alquil do éster. Os grupos alquil possuem efeito indutivo doador de elétrons. No entanto, o efeito se propaga através da cadeia carbônica e diminui rapidamente à medida que o número de carbonos aumenta.

5.1.2 Distribuição da densidade de cargas dos componentes do HDES

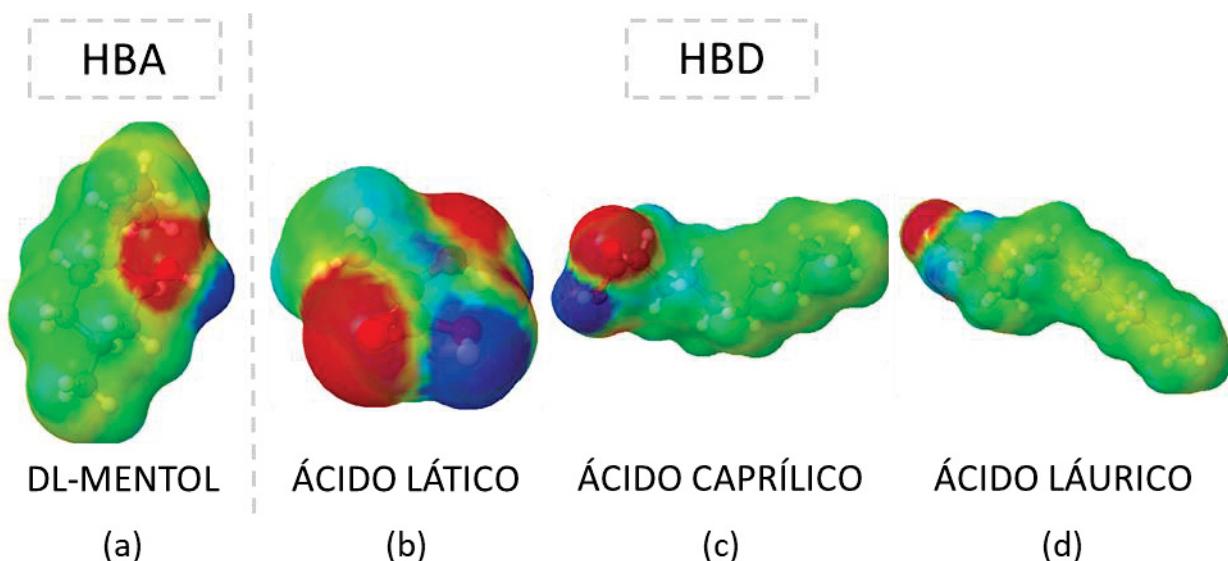
A composição do HDES, ou seja, os componentes aceptores (HBA) ou doadores (HBD) de ligação de hidrogênio são fatores que influenciam a formação e a eficiência de extração de um HDES. Considerando a microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa faz-se necessário a utilização de DES hidrofóbicos imiscíveis em água.

O DL-mentol apresenta propriedades hidrofóbicas intrínsecas e na preparação do HDES, pode agir como acceptor ou doador de ligação de hidrogênio. Logo, a diferenciação entre essas propriedades para os componentes do HDES a base de terpenos é irrelevante. Assim, o DL-mentol é considerado um HBA por conveniência (RIBEIRO et al, 2015; LEE; JUNG; PARK, 2019).

Neste estudo, o DL-mentol como acceptor de ligação de hidrogênio (HBA) foi combinado, em diferentes razões molares, com ácidos orgânicos naturais de cadeia curta (ácido láctico) e longa (ácido caprílico e láurico) como doadores (HBDs). A

distribuição da densidade de cargas nas superfícies tridimensionais das moléculas que compõem os DES, é apresentada na FIGURA 22.

FIGURA 22 – DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CARGAS NAS SUPERFÍCIES TRIDIMENSIONAIS DAS MOLÉCULAS QUE COMPÕEM OS SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS



FONTE: A autora (2022).

De acordo com a FIGURA 22 (a), a maior parte da superfície tridimensional do DL-mentol apresenta coloração verde que corresponde aos átomos de carbono, o que justifica a neutralidade da molécula. Cadeias carbônicas exercem efeito indutivo positivo na molécula repelindo elétrons para as demais ligações, neste caso, para a ligação O–H caracterizada pela coloração vermelha devido ao aumento da densidade eletrônica. A coloração azul está relacionada as cargas positivas do átomo de hidrogênio da hidroxila.

O ácido lático, FIGURA 22 (b), é um composto orgânico com função mista ácido carboxílico – álcool. A coloração vermelha referente aos átomos com carga induzida negativa é observada na carbonila e na hidroxila do álcool. O oxigênio da carbonila por ser mais eletronegativo atrai os elétrons da hidroxila, consequentemente, diminui a densidade eletrônica conferindo coloração azul a região.

Nas FIGURAS 22 (c) e (d), os ácidos graxos caprílico e láurico diferem apenas no número de carbonos da cadeia, C8 e C12, respectivamente. As regiões de densidade de carga neutra, com coloração verde, predominam nas moléculas.

Regiões com alta densidade eletrônica são verificadas nas extremidades das moléculas e correspondem ao grupo carbonila. Regiões azuis, de baixa densidade, são provenientes do efeito indutivo devido à diferença de eletronegatividade entre os átomos da molécula.

O caráter hidrofóbico, dos ácidos caprílico e láurico, está diretamente relacionado à parte neutra da molécula, ou seja, quanto maior a cadeia do ácido menor será sua interação com a água. Ácidos carboxílicos de cadeias com mais de 10 átomos de carbono são insolúveis em água. Por outro lado, a menor hidrofobicidade do ácido lático é devido ao impedimento estérico exercido pelo grupo metil que dificulta a interação com as moléculas de água.

De modo geral, as regiões hidrofóbicas das moléculas de HBD seguem a ordem: ácido láurico > ácido caprílico > ácido lático.

5.1.3 Perfil sigma

Na teoria do COSMO-SAC, o perfil σ é uma das propriedades específicas mais importantes da molécula. Refere-se à distribuição da densidade de carga aparente (σ) induzida na superfície da molécula. Para a maioria dos compostos a densidade de carga ideal varia entre -0,025 e +0,025 e/Å² (LIN; SANDLER, 2002).

Um dos parâmetros do modelo COSMO-SAC é o valor |0,0084 e/Å²| do sigma de corte para a ligação de hidrogênio (MULLINS et al., 2006). No histograma os valores de corte estão representados pelas duas linhas verticais tracejadas que dividem o perfil σ em três regiões.

A região neutra (-0,0084 e/Å² < σ < +0,0084 e/Å²), a região doadora de ligação de hidrogênio (σ < -0,0084 e/Å²) e a região acceptora de ligação de hidrogênio (σ > +0,0084 e/Å²). Assim, se o perfil estiver à esquerda de -0,0084 e/Å² ou à direita de +0,0084 e/Å² sugere-se que o segmento de superfície tem capacidade de doar ou aceitar ligação de hidrogênio, respectivamente. Além disso, quanto maior a distância entre o pico do perfil e o valor absoluto 0,0084 e/Å², à esquerda ou à direita, maior será a capacidade da molécula em doar ou aceitar ligação de hidrogênio (CHEN et al. 2017; SONG et al., 2020).

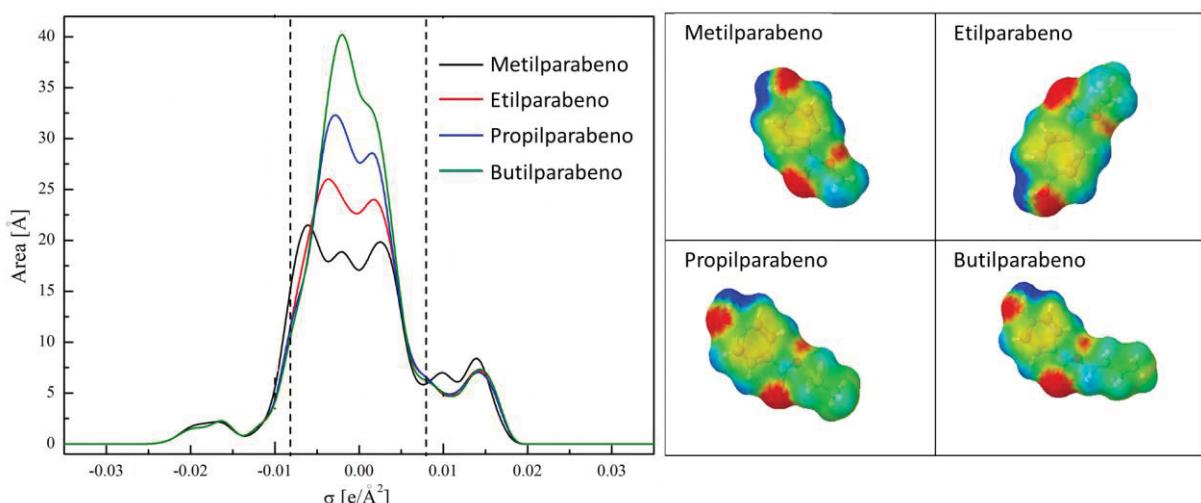
Segundo Salleh e colaboradores (2017) uma molécula pode ser considerada suficientemente polar a ponto de induzir ligações de hidrogênio quando a densidade de carga aparente exceder o intervalo de ±0,0084 e/Å². Ao analisar os perfis sigma, é

importante observar, que átomos carregados negativamente geram densidade de carga positiva e vice-versa, ou seja, ocorre a inversão no sinal da densidade de carga (σ) em relação as cargas dos átomos da molécula (ECKERT; KLAMT, 2002).

5.1.3.1 Perfil sigma dos parabenos

O perfil sigma é representado por um histograma bidimensional da distribuição de cargas, onde a área superficial de uma molécula está relacionada com sua respectiva densidade de carga (σ). O perfil sigma das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno são apresentados na FIGURA 23.

FIGURA 23 – PERFIL SIGMA DAS MOLÉCULAS DE (—) METIL, (—) ETIL, (—) PROPIL E (—) BUTILPARABENO OBTIDO PELO MODELO COSMO-SAC



FONTE: A autora (2022).

Analizando os perfis sigma das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno verificam-se picos que excedem o intervalo de $\pm 0,0084 \text{ e}/\text{\AA}^2$, caracterizando-os como compostos polares. Dentro desse intervalo é evidente a presença de picos mais altos que correspondem a estrutura do anel aromático.

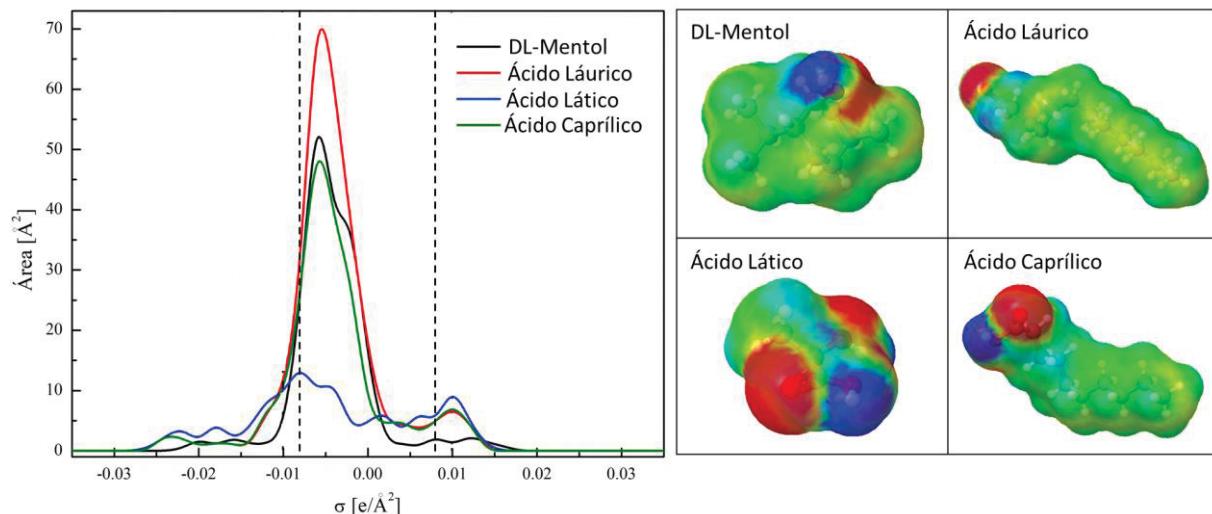
No perfil sigma os picos observados no lado negativo da distribuição de cargas próximo de $-0,015 \text{ e}/\text{\AA}^2$ estão associados aos átomos de hidrogênio da molécula. Por outro lado, os picos presentes no lado positivo em torno de $+0,015 \text{ e}/\text{\AA}^2$ resultam dos pares eletrônicos dos átomos de oxigênio provenientes da hidroxila fenólica e do grupo éster formado pela carbonila e o heteroátomo.

Esses perfis indicam a capacidade das moléculas de metil, etil, propil e butilparabeno de formar ligações de hidrogênio e interagir com a água e outras moléculas polares, mesmo que grande parte da distribuição de cargas esteja localizada na região neutra do perfil sigma. Nessa região apolar, Chen e colaboradores (2017), indicam que as interações das moléculas por força de Van Der Waals são dominantes.

5.1.3.2 Perfil sigma dos componentes do HDES

O perfil sigma fornece informações sobre a distribuição de cargas na superfície de uma molécula em um determinado intervalo de polaridade. Além disso, a análise qualitativa do perfil σ permite uma melhor compreensão do comportamento das moléculas e de suas interações. O perfil sigma das moléculas que compõem os HDES são apresentados na FIGURA 24.

FIGURA 24 – PERFIL SIGMA DO (—) DL-MENTOL, (—) ÁCIDO LÁTICO, (—) ÁCIDO CAPRÍLICO E (—) ÁCIDO LÁURICO OBTIDOS PELO MODELO COSMO-SAC



FONTE: A autora (2022).

Segundo Abbott e colaboradores (2003), as ligações de hidrogênio são consideradas interações responsáveis pela formação dos solventes eutéticos profundos.

De acordo, com o perfil sigma do DL-mentol e dos ácidos orgânicos (caprílico, lático e láurico) picos a esquerda de -0,0084 e/Å² e a direita de +0,0084 e/Å² são

observados, indicando a capacidade dessas moléculas em formar ligações de hidrogênio. A presença desses picos comprova que essas moléculas podem agir como doadoras ou aceitoras de ligação de hidrogênio, corroborando com Makoś; Słupek; Gębicki (2020).

Essas moléculas agem como aceitoras de ligação de hidrogênio através dos átomos de oxigênio, localizados no lado positivo da distribuição de densidade de carga, e como doadoras por meio dos átomos de hidrogênio presentes no lado negativo da distribuição.

Os perfis sigma do DL-mentol e dos ácidos caprílico, lático e láurico são aparentemente simétricos. Essa característica indica a capacidade de autoassociação da molécula, principal razão para o elevado ponto de ebulação e tensão superficial dos compostos (ECKERT; KLAMT, 2002).

Além da simetria, o DL-mentol e os ácidos caprílico e láurico apresentaram perfis complementares, indicando uma forte interação, ou seja, uma alta afinidade entre estas moléculas. O mesmo não ocorreu de forma tão intensa com o ácido lático quando comparado aos demais compostos devido à ausência de simetria e complementaridade de perfis.

Assim, as ligações de hidrogênio entre o DL-mentol como acceptor de ligação de hidrogênio (HBA) e os ácidos orgânicos (caprílico, lático e láurico) como doadores de ligações de hidrogênio (HBDs) ocorreram quando as partes superficiais polares das moléculas com polaridade opostas entraram em contato.

Em resumo, a análise do perfil sigma dos componentes HBA e HBDs, utilizados neste trabalho, permitiu visualizar as possíveis interações e as afinidades entre as moléculas, atestando suas capacidades em realizar ligações de hidrogênio e, consequentemente, formar solventes eutéticos profundos.

5.1.4 Coeficiente de atividade e propriedades de excesso

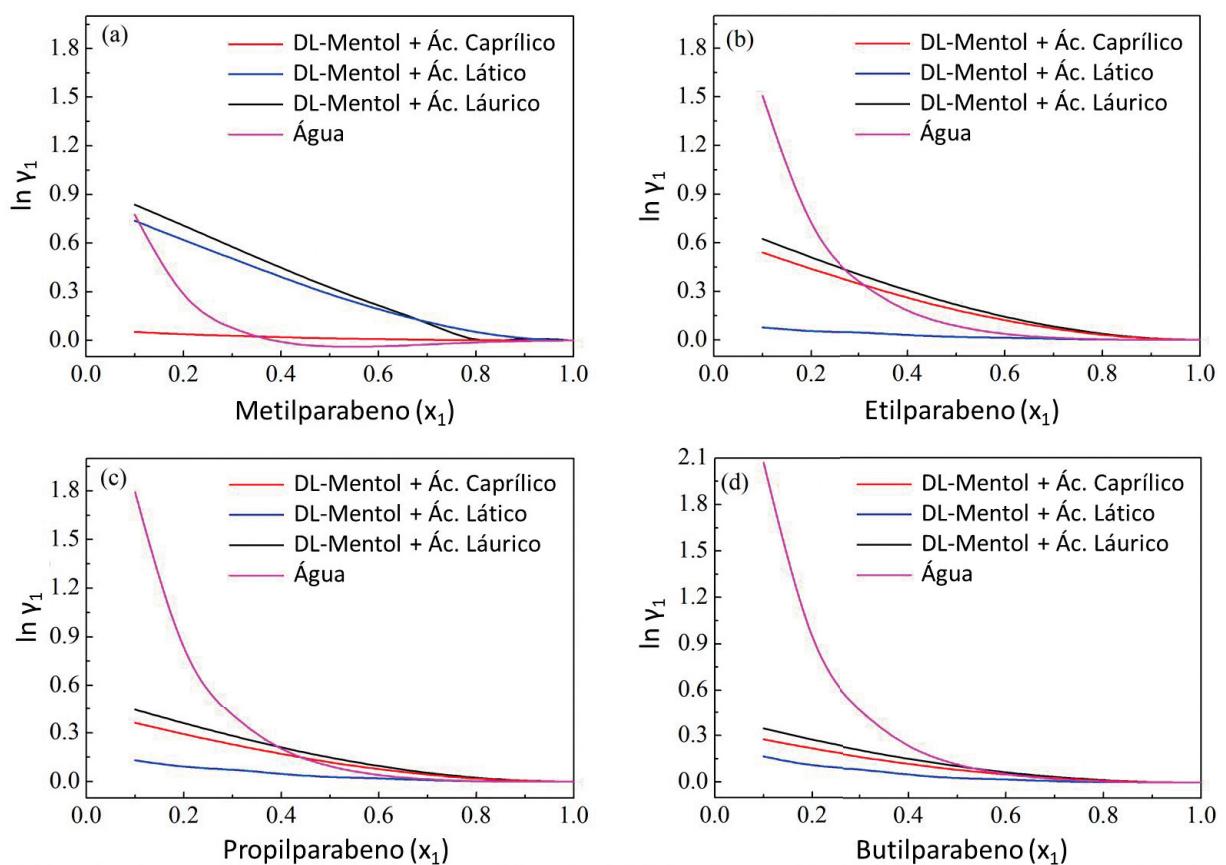
Na extração, as etapas de separação e purificação são responsáveis por grande parte do custo do processo. Modelos preditivos como o COSMO-SAC são uma ferramenta eficaz para economizar tempo e recursos através da avaliação da afinidade soluto-solvente, pois dispensa o uso de técnicas experimentais. O modelo COSMO-SAC permite calcular o coeficiente de atividade que fornece informações da

capacidade de extração embasados nas interações moleculares entre o soluto e o solvente.

Neste trabalho, o modelo COSMO-SAC foi utilizado na predição dos coeficientes de atividade (γ) do metil, etil, propil e butilparabeno na água e em diferentes solventes eutéticos profundos hidrofóbicos. O logaritmo natural dos coeficientes de atividade ($\ln \gamma$) dos parabenos, a temperatura de 25°C, em cada um dos solventes são apresentados na FIGURA 25.

Os HDES a base de DL-mentol e ácidos orgânicos foram escolhidos de acordo com a literatura, de maneira a contemplar, uma faixa de ácidos, em relação ao tamanho da cadeia de carbono (ácido láctico 3 C, ácido caprílico 8 C e ácido láurico 12 C).

FIGURA 25 – LOGARITMO NATURAL DOS COEFICIENTES DE ATIVIDADE ($\ln \gamma$) DOS PARABENOS NO (—) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (—) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO, (—) DL-MENTOL : LÁURICO E NA (—) ÁGUA



FONTE: A autora (2022).

Nas misturas as substâncias apresentaram comportamentos diferentes em relação a uma solução ideal. Esse desvio de comportamento foi mensurado pelo coeficiente de atividade. O valor ideal do coeficiente de atividade é 1, que corresponde a $\ln \gamma = 0$. Valores máximos de coeficiente de atividade, geralmente, são observados quando a concentração do soluto é próxima de zero. Nessa situação tem-se o coeficiente de atividade em diluição infinita, condição conveniente para verificar a afinidade entre substâncias (GERBER; SOARES, 2010).

Como os coeficientes de atividade estão diretamente relacionados com as interações entre as moléculas tem-se que coeficientes de atividade baixos indicam que existe afinidade entre as moléculas devido a predominância de forças de atração. Por outro lado, coeficientes altos caracterizam moléculas com menos afinidade, pois as forças de repulsão são dominantes (CHEN et al., 2017).

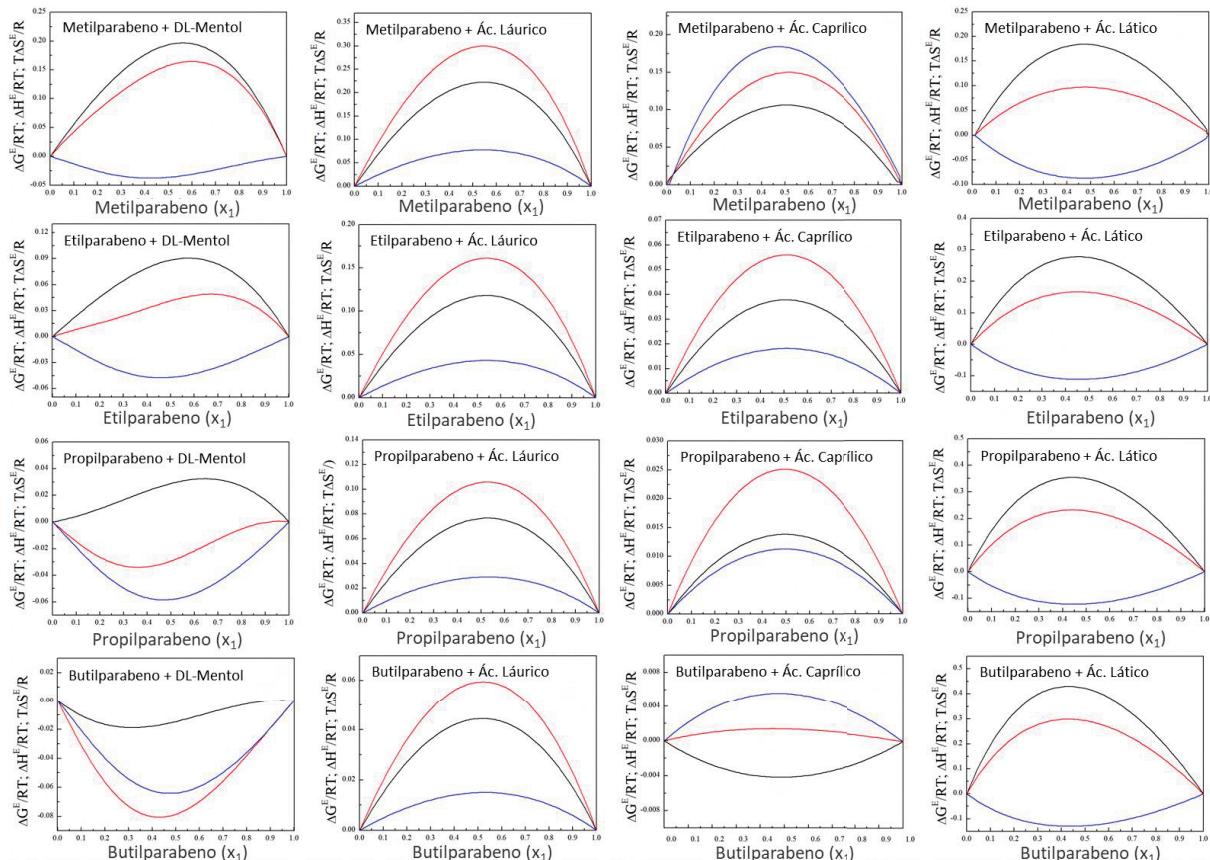
O coeficiente de atividade determina a solubilidade de um soluto à medida que a composição do solvente muda. Em geral, quanto menor for o coeficiente de atividade de um soluto maior será a sua solubilidade em solução (CHEN, 2006; FAN et al., 2019).

Assim, de acordo com a FIGURA 25, a afinidade dos parabenos com os HDES segue a ordem: DL-mentol : ácido láctico > DL-mentol : ácido caprílico > DL-mentol : ácido láurico, exceto para o metilparabeno, em que o sistema com DL-mentol + ácido láctico apresentou os maiores valores para $\ln \gamma_1$, consequentemente menor solubilidade. Logo, quanto maior a cadeia do ácido orgânico menor é sua afinidade com os parabenos. No geral, o HDES com ácido orgânico de cadeia curta (DL-mentol : ácido láctico) tende a apresentar melhores interações. Ainda, pode ser visto na FIGURA 25 que a solubilidade dos parabenos em água segue a ordem: metil > etil > propil > butil, ou seja, o aumento da cadeia alquílica dos parabenos reduz a sua solubilidade em água (BOLUJOKO et al., 2021). Comparando os HDES, o DL-mentol : ácido láctico foi o que apresentou menores valores de $\ln \gamma$, exceto para o metilparabeno, isso indica sua maior capacidade de solubilização do etil, propil e butilparabeno. Consequentemente, dentre os solventes, é o mais promissor na extração desses compostos.

Além do coeficiente de atividade, as propriedades de excesso também podem ser consideradas para auxiliar no melhor entendimento das interações moleculares em uma mistura. Para isso, também foi aplicado o modelo COSMO-SAC para prever as propriedades de excesso: energia livre de Gibbs (G^E), entalpia (H^E) e entropia (S^E)

de cada binário envolvido nos sistemas avaliados. As propriedades de excesso para as misturas de parabeno-aceptores de ligação de hidrogênio e parabeno-doadores de ligação de hidrogênio são mostradas na FIGURA 26.

FIGURA 26 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS PARABENOS-HBA E PARABENOS-HBD



FONTE: A autora (2022).

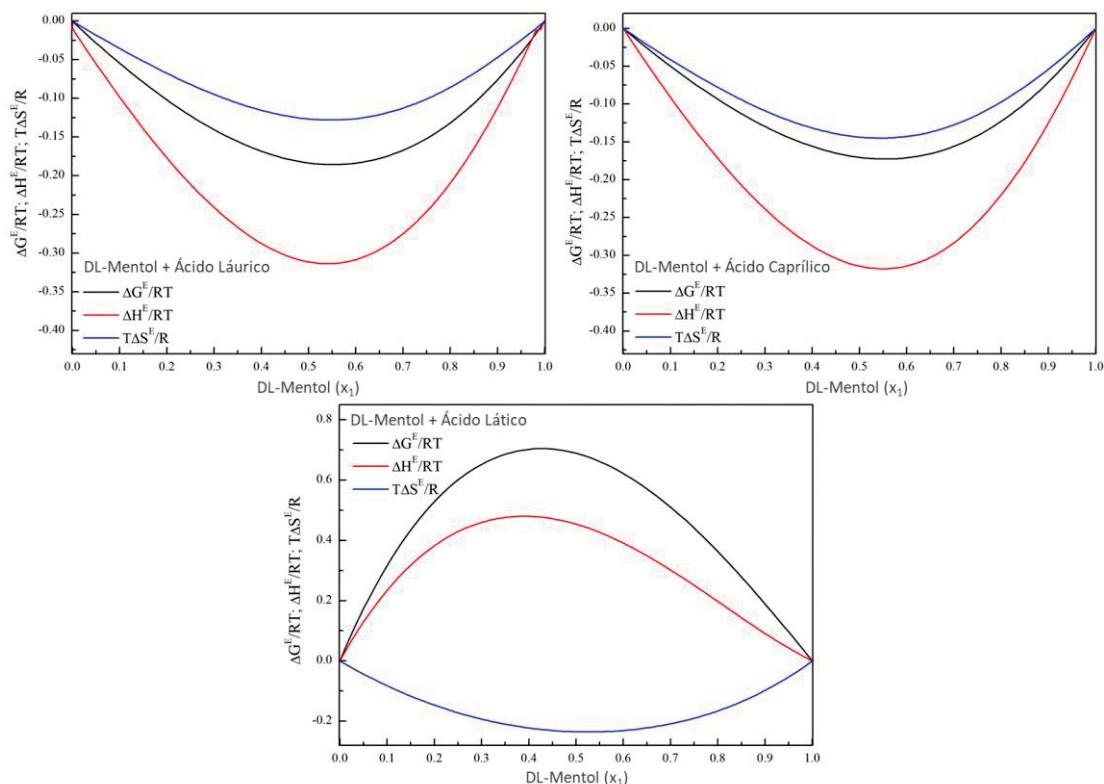
De acordo com a FIGURA 26, para o metilparabeno os valores de H^E e S^E foram positivos em todas as faixas de composição, indicando uma interação endotérmica e desfavorável entre os compostos da mistura. No entanto, com o aumento da cadeia carbônica do parabeno e, consequentemente, alta da hidrofobicidade, foram alcançados valores negativos, para o binário parabeno-HBA (DL-mentol), que resulta de interação exotérmica e favorável. Além disso, é importante notar que as amplitudes das curvas para os binários com o HBA, e os ácidos caprílico e láurico como HBD, foram significativamente menores quando comparados ao ácido lático, reforçando a afinidade prévia dos parabenos com os compostos mais hidrofóbicos.

Comportamento semelhante foi observado através da avaliação de G^E , valores de $\Delta G^E/RT < 0$ também estão relacionados a uma interação favorável e exotérmica entre os compostos avaliados. Em geral, aumentando a cadeia carbônica do parabeno, a interação com os constituintes do HDES é favorecida seguindo a ordem: butil > propil > etil > metilparabeno.

Em relação ao binário água-parabeno (FIGURA G1 do APÊNDICE G), a avaliação das propriedades de excesso indica a interação desfavorável entre os parabenos e a água. Esses resultados estão de acordo com a baixa solubilidade em água desses compostos e o potencial do HDES de removê-los do meio aquoso.

Conforme descrito anteriormente, além das interações soluto-solvente, o conhecimento sobre a estabilidade das ligações de hidrogênio do HDES nas condições do sistema e sua capacidade de formar duas fases com o meio aquoso são essenciais para compreender o mecanismo de separação. Neste âmbito, também foram calculadas as propriedades de excesso entre o DL-mentol (HBA) e os ácidos orgânicos (HBD), FIGURA 27.

FIGURA 27 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR TODOS OS REAGENTES UTILIZADOS NA PREPARAÇÃO DO HDES



FONTE: A autora (2022).

Como pode ser visto, na FIGURA 27, os ácidos láurico e caprílico tendem a formar misturas espontâneas com o DL-mentol, resultado das interações favorecidas entre ambos os compostos. Para o ácido láctico, por sua vez, foi observado um comportamento contrário, a interação endotérmica e desfavorável com o HBA levanta questionamentos quanto ao comportamento dessa mistura na presença de água. Assim, foi instigada a necessidade de avaliar a estabilidade do HDES frente a uma solução aquosa.

Na FIGURA H1 (APÊNDICE H), as propriedades de excesso para os sistemas binários água + reagentes usados na preparação dos HDES, são apresentados.

5.2 ABORDAGEM PRÁTICA

5.2.1 Hidrofobicidade e estabilidade dos HDES em meio aquoso

No tópico anterior foi demonstrado o potencial dos solventes selecionados para serem usados como agentes extractores para separar e/ou concentrar parabenos. No entanto, alguns aspectos relacionados a quantidade de água do HDES e sua estabilidade precisam ser considerados (ZAINAL-ABIDIN; HAYYAN; WONG, 2021; SAS et al., 2022). Além disso, alguns HDES são caracterizados por sua higroscopicidade, sendo indicativo de seu menor comportamento hidrofóbico (CAO; SU, 2021).

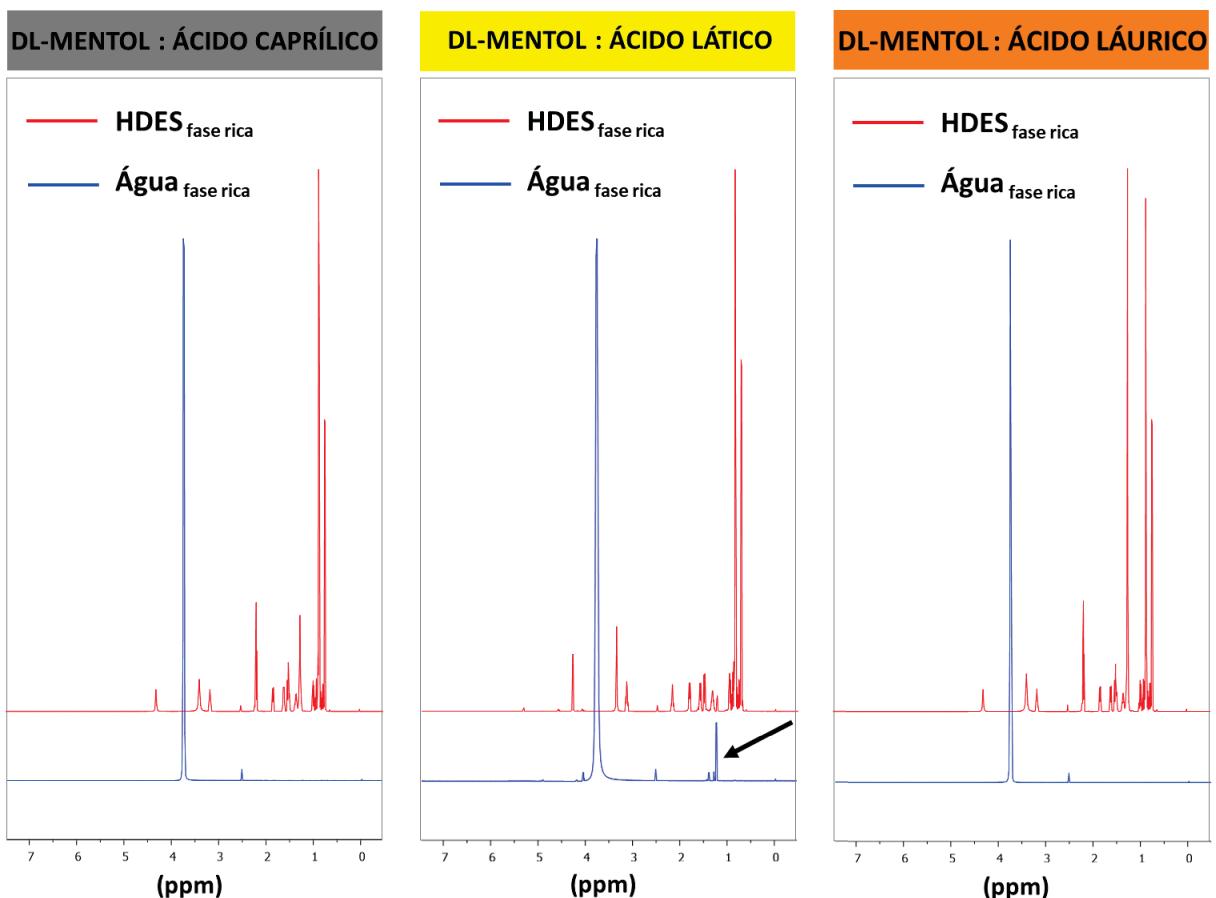
A hidrofobicidade do HDES foi confirmada avaliando a quantidade de água residual presente no solvente após a sua obtenção. A quantidade de água determinada (% em massa) foi de $0,99 \pm 0,08$, $1,12 \pm 0,02$ e $6,99 \pm 0,09$ para o HDES composto de ácido láurico, ácido caprílico e ácido láctico, como HBD, respectivamente. Com base nos resultados, a quantidade de água residual aumenta com a redução da cadeia do ácido carboxílico, ou seja, os HDES compostos de ácidos láurico e caprílico são, consideravelmente, mais hidrofóbicos do que o HDES composto de ácido láctico.

Assim, conclui-se que a hidrofobicidade está diretamente ligada as propriedades físico-químicas do HDES e a natureza do HBA e do HBD (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2017; ZAINAL-ABIDIN; HAYYAN; WONG, 2021). Sabe-se que o DL-mentol é um composto hidrofóbico insolúvel em água e responsável pela imiscibilidade HDES-água (TANG; AN; ROW, 2021). Dessa forma, as diferentes

quantidades de água determinadas nos solventes resultaram da contribuição do HBD para as propriedades do HDES.

Em resumo, altos teores de água podem estar associados a menor hidrofobicidade dos HDES, por outro lado, um baixo teor de água, após a extração, indica uma maior estabilidade do solvente eutético hidrofóbico (CAO; SU, 2021). Assim, para verificar a estabilidade dos solventes empregados neste estudo e a contaminação cruzada, após a mistura dos HDES com água, as fases ricas em HDES e água foram analisadas por ^1H NMR, conforme FIGURA 28.

FIGURA 28 – ANÁLISE DA ESTABILIDADE DO HDES NA PRESENÇA DE ÁGUA POR ^1H NMR



FONTE: A autora (2022).

De acordo com a FIGURA 28, nos espectros da fase rica em água dos DES hidrofóbicos DL-mentol : ácido caprílico e DL-mentol : ácido láurico não foi possível observar nenhum traço do HBA ou HBD, o que é indicativo da estabilidade desses solventes na presença de água. Por outro lado, no espectro da fase aquosa do DL-mentol : ácido lático, pico relacionado ao ácido pode ser observado indicando sua

menor hidrofobicidade e consequente ruptura das ligações de hidrogênio entre este HBD e o DL-mentol.

Os DESs hidrofóbicos, considerados bons candidatos para processos envolvendo meios aquosos, são aqueles onde não há lixiviação de seus componentes e apresentam estabilidade das ligações de hidrogênio (ZAINAL-ABIDIN; HAYYAN; WONG, 2021). No entanto, dependendo da quantidade do componente lixiviado não compromete a fase rica em HDES (FLORINDO; BRANCO; MARRUCHO, 2017). Assim, mesmo com a comprovada ruptura do HDES à base de ácido láctico, considerando os potenciais resultados obtidos na análise do COSMO-SAC, este HDES foi mantido para a etapa sequencial.

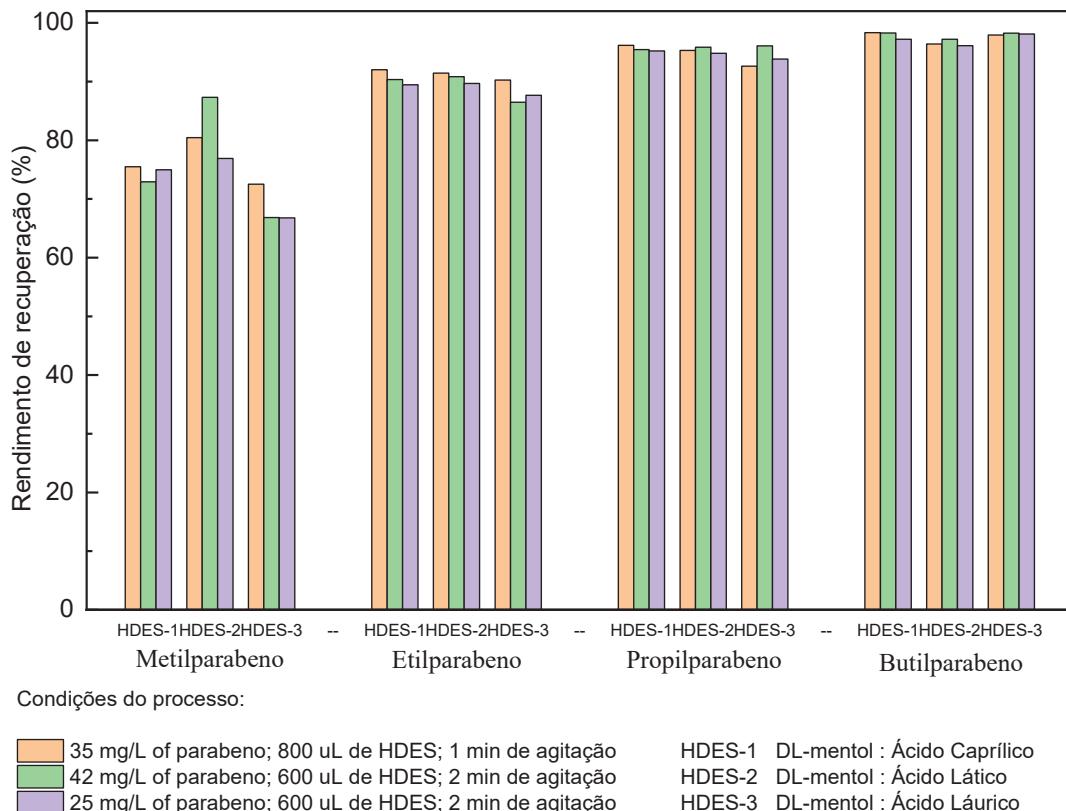
5.2.2 Microextração líquido-líquido assistida por vórtex (MELL-V)

Após a análise fundamental da afinidade soluto-solvente e da estabilidade dos HDESs, foram avaliados diferentes fatores que podem influenciar o processo de MELL-V. Os fatores avaliados, concentração de parabenos na solução aquosa, volume de HDES e tempo de agitação, estão descritos na TABELA 6 do Capítulo 3.

Através da avaliação do delineamento experimental não foi observado efeito significativo para nenhum fator avaliado ($p > 0,05$). Os resultados experimentais, em termos de recuperação (%), são apresentados no APÊNDICE I (FIGURAS I1 – I4).

Para uma melhor visualização e subsidiar a discussão, três condições de processo para cada parabeno nos diferentes HDES foram selecionadas. As recuperações dos parabenos na fase rica em HDES estão presentes na FIGURA 29.

FIGURA 29 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES



FONTE: A autora (2022).

Avaliando a FIGURA 29, alguns aspectos importantes podem ser destacados. Com exceção do metilparabeno (o parabeno mais hidrofílico), em todas as condições avaliadas, foram alcançadas recuperações superiores a 86%. Esses resultados comprovam a eficácia dos DESs hidrofóbicos na separação e/ou concentração desses micropoluentes. Além disso, o desenho experimental mostra que os solventes propostos são eficazes em diferentes condições de processo, mesmo quando os complexos de HDES são rompidos (como verificado para o HDES à base de ácido lático). Essa eficiência pode estar relacionada à forte afinidade entre o parabeno e o DL-mentol, conforme demonstrado pela análise do COSMO-SAC.

Com relação ao comportamento do metilparabeno, o HDES à base de ácido lático se destaca dos demais, pois tanto o solvente quanto o parabeno estão relacionados ao maior caráter hidrofílico.

Em geral, é possível descrever que a capacidade de extração dos solventes tende a ser melhor para soluções aquosas mais concentradas, concomitantemente,

ao aumento do volume do solvente. Por outro lado, em soluções diluídas é mais indicado o uso de um menor volume de solvente com a finalidade de proporcionar maior concentração do micropoluente.

Ainda em relação a FIGURA 29, pode-se observar que as recuperações dos parabenos usando diferentes HDES seguem a ordem butil > propil > etil > metilparabeno, ou seja, a ordem inversa das suas solubilidades em água, porém a mesma ordem do $\log K_{ow}$, de acordo com a TABELA 15.

TABELA 15 – SOLUBILIDADE EM ÁGUA (A 298,15 K) E LOGARITMO DA PARTIÇÃO OCTANOL-ÁGUA ($\log K_{ow}$) DOS PARABENOS

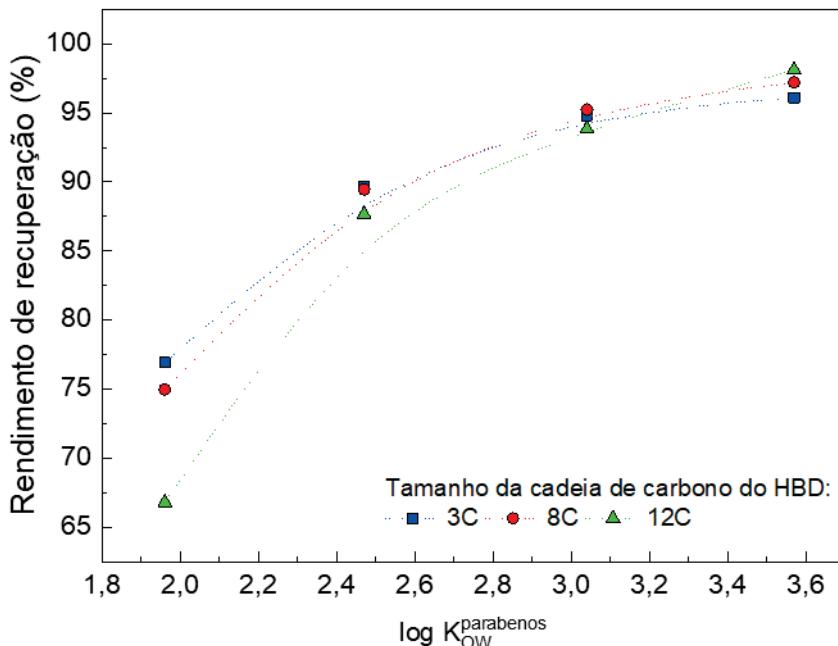
Propriedades	Parabenos			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Solubilidade (mg L ⁻¹)	2500	885	500	158
$\log K_{ow}$	1,96	2,47	3,04	3,57

FONTE: Adaptado de Haman e colaboradores (2015) e Álvarez e colaboradores (2020).

Por se tratar de compostos homólogos uma correlação entre a recuperação e o logaritmo do coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$) pode ser estabelecida, sendo essa também uma propriedade relevante para descrever a hidrofilicidade / hidrofobicidade relativa de uma molécula, ou seja, quanto maior for o valor de $\log K_{ow}$ mais hidrofóbico é o respectivo composto.

Os principais resultados deste trabalho podem ser resumidos na FIGURA 30, onde fica clara a dependência da recuperação de extração com a natureza de ambos, soluto (representado por seus valores de $\log K_{ow}$) e solvente (representado pelo tamanho da cadeia de carbono do HBD). Esses achados corroboram com o comportamento preditivo descrito pelo modelo COSMO-SAC.

FIGURA 30 – DEPENDÊNCIA DA RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO EM RELAÇÃO AO LOG K_{OW} DOS PARABENOS E O TAMANHO DA CADEIA DE CARBONO (■ 3 C, ● 8 C E ▲ 12 C) DO HBD DO HDES



FONTE: A autora (2022).

5.3 CONCLUSÃO

Neste estudo foi demonstrado que o método de microextração líquido-líquido assistido por vórtex usando DL-mentol : ácido caprílico (2:1), DL-mentol : ácido lático (1:2) e DL-mentol : ácido láurico (2:1), foi adequado para a remoção de parabenos em solução aquosa.

Em relação aos solventes, altas recuperações de metil, etil, propil e butilparabeno garantem suas capacidades como agentes de extração de compostos hidrofóbicos em sistemas aquosos.

A previsão do modelo COSMO-SAC não foi confirmada, provavelmente devido à instabilidade do DL-mentol : Ácido lático em contato com a água. No entanto, o COSMO-SAC é uma ferramenta eficaz na seleção de solventes e apresenta boa capacidade preditiva, porém opera com dados teóricos e não foi possível prever complicações experimentais.

Além disso, foi útil para um melhor entendimento do comportamento e interação entre as moléculas, podendo calcular as propriedades termodinâmicas de

excesso, auxiliando no entendimento da migração ou preferência do ácido lático sobre a água.

De maneira geral, a microextração líquido-líquido apresentou-se como um método fácil, de baixo custo e rápido. Os resultados obtidos demonstram a viabilidade do método e seu potencial de aplicação no campo de extração, sendo uma alternativa para a remoção ou monitoramento de micropoluentes em meio aquoso.

CAPÍTULO 6 – Solventes eutéticos profundos hidrofóbicos e microextração líquido-líquido assistida por vórtex: Uma combinação eficiente para extração e pré-concentração de parabenos

Neste capítulo são apresentados os resultados do processo de microextração líquido-líquido de parabenos em solução aquosa e amostras reais utilizando solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (HDES). Aspectos como a influência do pH, composição e reutilização do solvente serão discutidos nesta sessão. Além disso, a caracterização do solvente extrator será abordada.

6.1 SELEÇÃO DO HDES

Na maioria dos estudos de extração líquido-líquido, a avaliação da técnica é baseada na eficiência de extração do solvente. Nesse caso, a eficiência do HDES é influenciada pela sua composição e deve permitir a extração de moléculas apolares da fase aquosa. Dessa forma, o solvente deve apresentar alta afinidade com o analito e sua escolha é fundamental para propiciar uma boa seletividade dos compostos de interesse (GE et al., 2019; RAZAVI et al., 2022; BOATENG, 2023).

A microextração líquido-líquido assistida por vórtex foi realizada a partir da solução aquosa mista de parabenos na concentração de 10 mg L⁻¹. Devido a solubilidade e a polaridade dos parabenos, DES hidrofóbicos a base de DL-mentol (HBA) e ácidos orgânicos (HBD) foram escolhidos como solvente extrator. Portanto, foram avaliados quatro HDES diferentes, compostos por DL-mentol combinado com os ácidos acético, caprílico, cáprico e láurico na proporção molar 1:1. As recuperações, expressas em %, calculados a partir das concentrações de parabenos nas fases ricas em HDES e água após o processo de extração foram utilizados para a seleção do solvente. Os resultados são apresentados na TABELA 16.

TABELA 16 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES.

(continua)

Solvente extrator	Recuperação (%)			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
DL-mentol + C2	86,93 ± 0,14	95,37 ± 0,33	98,92 ± 0,01	99,96 ± 0,02
DL-mentol + C8	76,46 ± 0,61	91,92 ± 0,27	97,92 ± 0,09	99,74 ± 0,05

TABELA 16 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES.

Solvente extrator	Recuperação (%)			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
DL-mentol + C10	72,55 ± 0,89	89,91 ± 0,56	97,12 ± 0,20	99,60 ± 0,20
DL-mentol + C12	72,72 ± 0,29	90,49 ± 0,18	97,28 ± 0,10	99,79 ± 0,10

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: (C2) ácido acético, (C8) ácido caprílico, (C10) ácido cáprico, (C12) ácido láurico.

Com base nos resultados, foi possível verificar que o HDES composto por ácido acético apresentou as maiores recuperações em comparação aos demais solventes testados. Além disso, foi observada uma tendência na diminuição da eficiência de recuperação dos parabenos com o aumento da cadeia carbônica dos ácidos. Essas observações podem ser atribuídas a capacidade de extração, embasadas nas interações moleculares entre o soluto e o solvente e, confirmadas por meio do logaritmo natural dos coeficientes de atividade em diluição infinita ($\ln \gamma$) dos parabenos em cada HDES avaliado (valores calculados pelo modelo preditivo COSMO-SAC), conforme descrito na TABELA 17.

TABELA 17 – COEFICIENTE DE ATIVIDADE ($\ln \gamma$), OBTIDO PELO MODELO COSMO-SAC, DE PARABENOS EM DIFERENTES HDES A 25°C.

Solvente extrator	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
DL-mentol + C2	0,288921	0,071008	-0,022343	-0,094512
DL-mentol + C8	0,838694	0,497461	0,335751	0,204870
DL-mentol + C10	0,983171	0,616250	0,199304	0,128505
DL-mentol + C12	1,090503	0,707416	0,528085	0,383299

FONTE: A autora (2023).

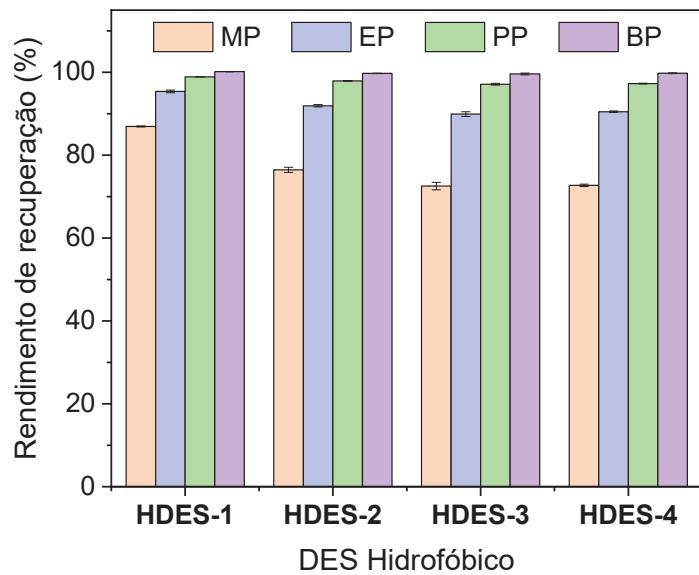
LEGENDA: (C2) ácido acético, (C8) ácido caprílico, (C10) ácido cáprico, (C12) ácido láurico.

Em geral, quanto menor for o coeficiente de atividade de um soluto maior será a sua solubilidade em solução (CHEN, 2006; FAN et al., 2019). Assim, o DL-mentol : ácido acético apresentou os menores valores de $\ln \gamma$ indicando sua maior capacidade de solubilizar o metil, etil, propil e butilparabeno. Por outro lado, quanto maior a cadeia do ácido orgânico menor é a sua afinidade com os parabenos, de acordo com os resultados obtidos experimentalmente.

Assim, a recuperação de extração a partir de soluções aquosas enriquecidas, segue a ordem butil > propil > etil > metilparabeno para todos os HDES avaliados, conforme resultados da TABELA 16 ilustrados na FIGURA 31. Comumente, as

maiores recuperações estão relacionadas aos compostos com maior solubilidade. A mesma ordem é observada em relação ao log K_{ow} dos parabenos $3.57 > 3.04 > 2.47 > 1.96$. Assim sendo, algumas tendências são observadas, como o aumento na recuperação do metilparabeno com o HDES a base de ácido acético devido ao maior caráter hidrofílico de ambos.

FIGURA 31 – RECUPERAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES.



FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: (HDES-1) DL-mentol : ácido acético, (HDES-2) DL-mentol : ácido caprílico, (HDES-3) DL-mentol : ácido cáprico, (HDES-4) DL-mentol : ácido láurico.

De acordo com a FIGURA 31 as recuperações do etil, propil e butilparabeno nos HDES testados apresentam diferenças pouco pronunciadas entre si. Por outro lado, as recuperações obtidas para o metilparabeno diferem entre os solventes avaliados. Dessa forma, o HDES-1 (DL-mentol : ácido acético) apresentou, no geral, maior recuperação dos parabenos, consequentemente, dentre os solventes testados, é o mais promissor na extração desses compostos, sendo selecionado para as demais etapas do trabalho.

O fator de pré-concentração dos parabenos foi estimado com base nos volumes da fase rica em HDES ($400 \mu\text{L}$) e da fase aquosa ($5000 \mu\text{L}$) variando de 108,15 a 174,62 (TABELA 18). Estes resultados confirmam que os DES hidrofóbicos

podem ser empregados para separar e pré-concentrar analitos apolares em amostras aquosas, como os parabenos.

TABELA 18 – FATOR DE PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE PARABENOS NA FASE RICA EM HDES USANDO DIFERENTES SOLVENTES EXTRATORES.

Solvente extrator	Fator de pré-concentração			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
DL-mentol + C2	151,17 ± 0,86	170,62 ± 0,00	173,85 ± 1,21	174,62 ± 4,25
DL-mentol + C8	113,52 ± 0,71	132,50 ± 2,75	140,02 ± 2,39	144,39 ± 3,95
DL-mentol + C10	108,15 ± 3,15	133,64 ± 4,32	139,63 ± 5,33	145,00 ± 5,41
DL-mentol + C12	108,64 ± 0,16	140,66 ± 2,35	148,90 ± 0,19	148,69 ± 5,70

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: (C2) ácido acético, (C8) ácido caprílico, (C10) ácido cáprico, (C12) ácido láurico.

6.1.1 Caracterização do HDES

Na seção anterior a viabilidade do uso do DL-mentol : ácido acético na extração de parabenos em meio aquoso foi demonstrada. No entanto, para confirmar o seu potencial uso algumas características relevantes foram avaliadas.

6.1.1.1 Titulação Karl Fischer

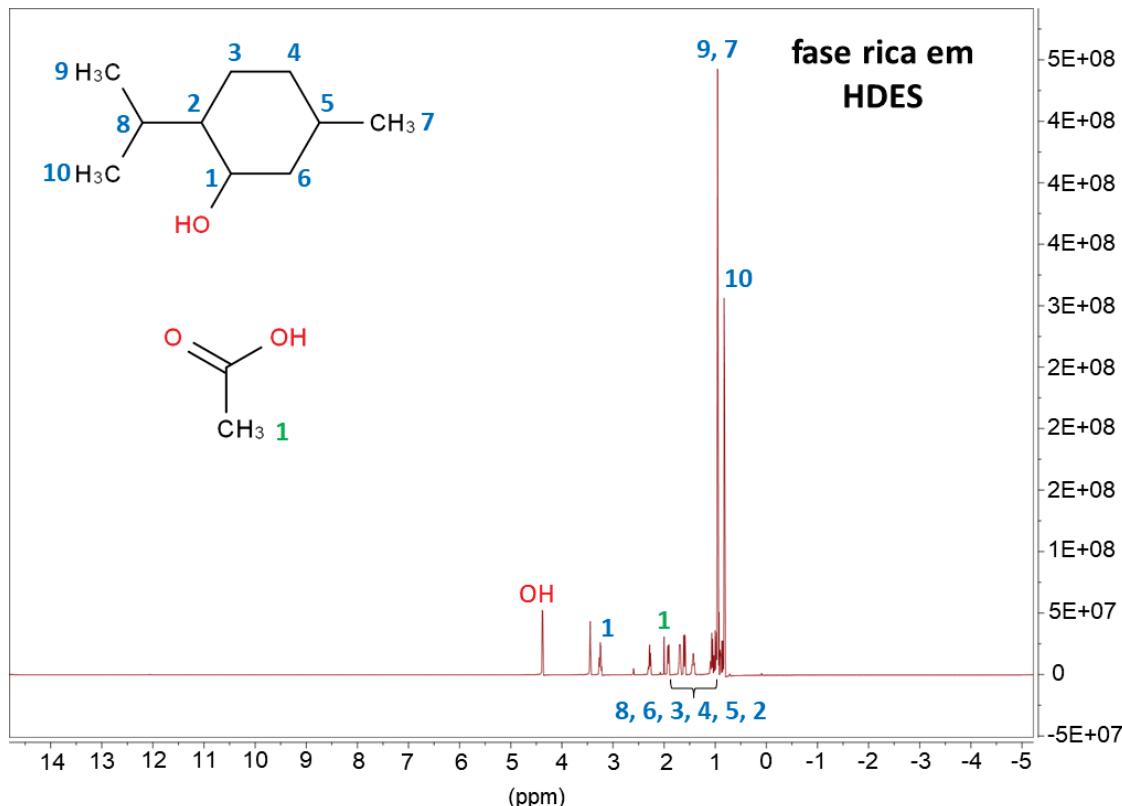
O solvente eutético profundo pode ser caracterizado pela sua higroscopidade indicando o seu maior ou menor caráter hidrofóbico. Após a obtenção do solvente a quantidade de água residual determinada foi de 0,99 ± 0,02% em massa, sugerindo a hidrofobicidade do HDES selecionado. O DL-mentol devido as suas propriedades físico-químicas é comumente utilizado como HBA para a obtenção do HDES (LEE; PARK, 2019), sendo o principal responsável pela imiscibilidade do solvente-água, o que foi comprovado pelo baixo teor de água apresentado.

6.1.1.2 Análise de RMN de ^1H

O ácido acético (HBD), por sua vez, contribui para as propriedades do HDES, como a hidrofobicidade e a estabilidade quando exposto a meio aquoso. Levando isso em consideração, após o processo de extração, as fases ricas em HDES e em água foram submetidas a análise de RMN de ^1H .

Na FIGURA 32, referente ao espectro da fase rica em HDES os picos característicos do DL-mentol e do ácido acético são observados.

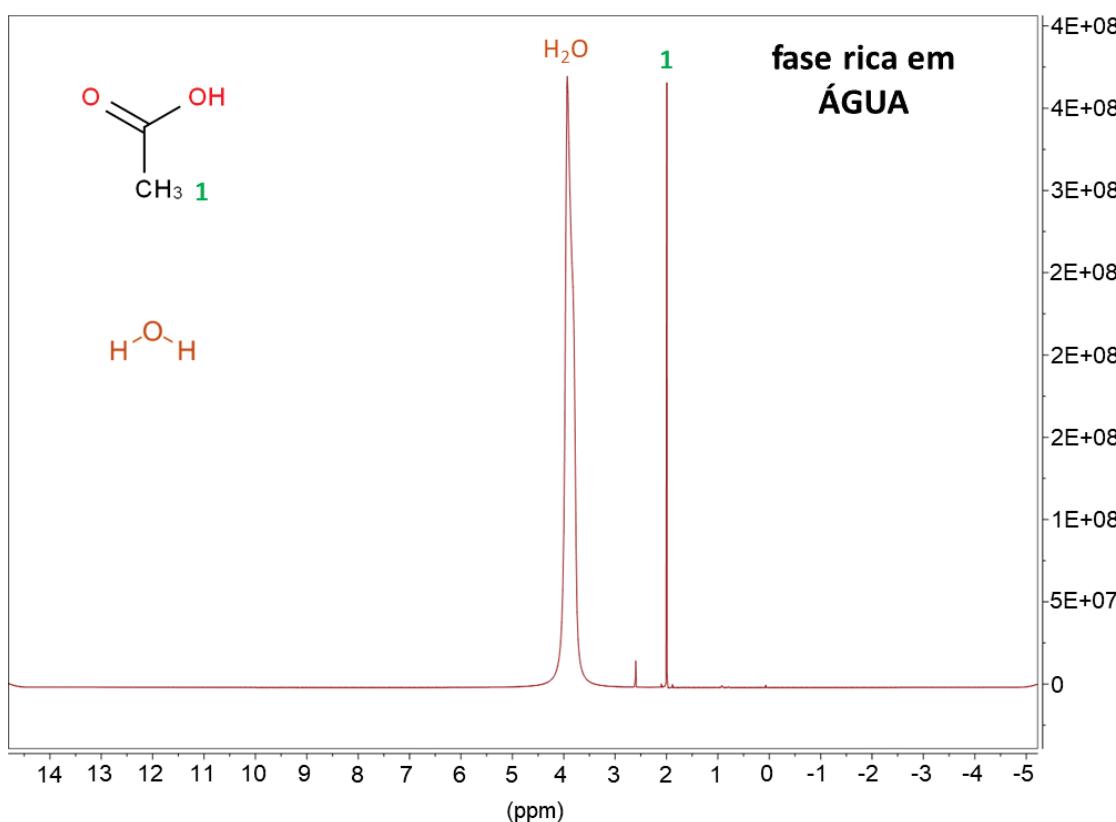
FIGURA 32 – ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA FASE RICA EM HDES APÓS A MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO.



FONTE: A autora (2023).

Por outro lado, na FIGURA 33 correspondente a fase rica em água a presença de picos associados ao ácido acético são notados. Este comportamento indica a menor hidrofobicidade do HDES, devido ao maior caráter hidrofílico do HBD. Além disso, sugere que a razão molar HBA : HBD não é mantida na presença de água devido a quebra das ligações de hidrogênio entre o ácido acético e o DL-mentol. Porém, para fins analíticos, conforme avaliado neste trabalho por meio dos resultados alcançados, a comprovada lixiviação do HBD não tem qualquer efeito negativo na extração e concentração de parabenos.

FIGURA 33 – ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA FASE RICA EM ÁGUA APÓS A MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO.



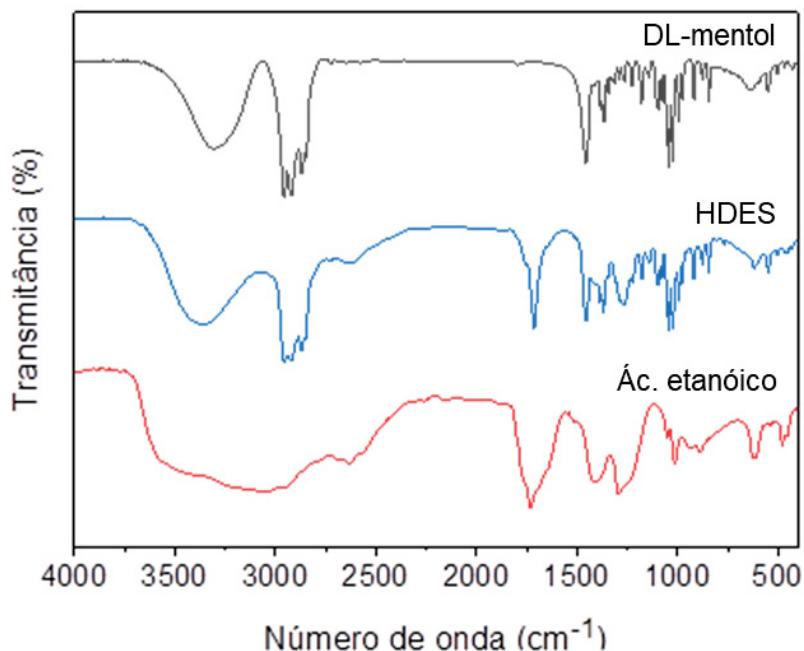
FONTE: A autora (2023).

6.1.1.3 Análise de FTIR

Os HDES são formados pela associação entre compostos capazes de formar ligações de hidrogênio por meio de interações inter e intramoleculares (SILVA et al., 2023). Espectros de FTIR foram obtidos para verificar os grupos funcionais e as interações entre os compostos que levam à formação de solvente. As bandas localizadas fora da região de impressão digital são facilmente reconhecidas. Na FIGURA 34, no espectro do DL-mentol (HBA) são observadas bandas que correspondem as vibrações de alongamento dos grupos O–H em 3311 cm^{-1} e C–H entre $2868 - 2956\text{ cm}^{-1}$, enquanto no ácido acético (HBD) a banda representativa do grupo C=O é verificada em 1730 cm^{-1} e do grupo O–H em 3073 cm^{-1} , com um alargamento característico de hidroxila proveniente do ácido carboxílico. Comparando o espectro do HDES com os dos componentes HBA e HBD é visível a diferença em algumas bandas. Na região entre 2868 cm^{-1} e 3358 cm^{-1} as vibrações de alongamento

O–H e C–H são identificadas e o deslocamento da banda do grupo hidroxila para comprimentos de onda maiores juntamente com o seu alargamento, comprovam o envolvimento do grupo O–H na formação de ligações de hidrogênio. As bandas entre 844 cm⁻¹ e 1043 cm⁻¹ mostram que o anel aromático, característico do DL-mentol, se mantém inalterado no espectro do HDES.

FIGURA 34 – ESPECTRO DE FTIR DO (—) ÁCIDO ACÉTICO, (—) DL-MENTOL E DO (—) HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO 1:1).

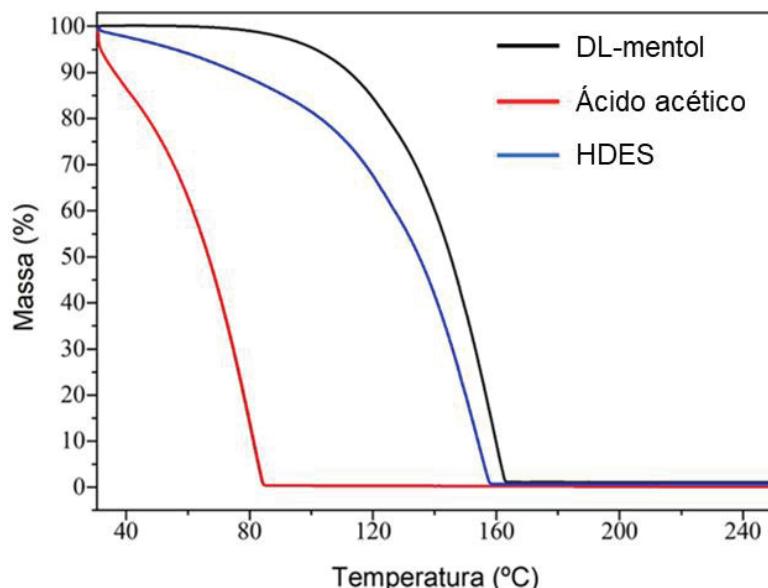


FONTE: A autora (2023).

6.1.1.4 Análise de TGA

Sabe-se que a estabilidade térmica é a capacidade de um material ou sistema em manter suas propriedades físicas ou químicas diante a mudanças de temperatura. A estabilidade térmica é essencial para garantir o desempenho e a durabilidade de produtos e sistemas sob diferentes condições de temperatura. Vale ressaltar que a análise termogravimétrica (TGA) é a técnica mais utilizada para caracterizar a estabilidade térmica do DES (LIU et al., 2022). A técnica TGA foi utilizada para medir a temperatura de decomposição do ácido acético, DL-mentol e do HDES (DL-mentol: ácido acético (1:1), conforme mostrado na FIGURA 35.

FIGURA 35 – CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS DO (—) ÁCIDO ACÉTICO, (—) DL-MENTOL E DO (—) HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO 1:1).



FONTE: A autora (2023).

Pode-se observar que a temperatura de decomposição do ácido acético, DL-mentol e HDES foi de 84, 159 e 155 °C, respectivamente. Vale ressaltar que a temperatura de decomposição de um solvente é uma consideração crítica ao selecioná-lo para uma determinada aplicação. Compreender as características de estabilidade térmica dos solventes é fundamental para garantir a eficácia e segurança em diversos processos químicos e industriais. Assim, ao utilizar o HDES (DL-mentol: ácido acético (1:1), conclui-se que 155 °C é a temperatura operacional limite do processo de extração quando este solvente é selecionado.

6.2 PARÂMETROS EXPERIMENTAIS DA MELL-V

Além da seleção do solvente, outros fatores podem afetar diretamente o processo de microextração líquido-líquido assistida por vórtex (MELL-V) e contribuir para alcançar uma maior eficiência de extração do soluto. Nesse sentido, em trabalhos anteriores do grupo, as influências dos parâmetros experimentais, incluindo concentração de parabenos, volume de HDES e tempo de vórtex foram avaliados.³

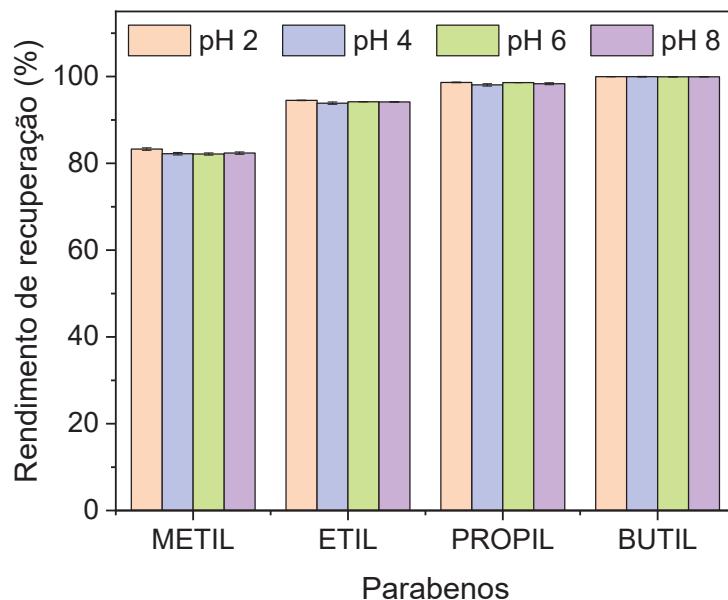
³ Parâmetros experimentais avaliados no Capítulo 5.

Dessa forma, neste trabalho, os esforços foram direcionados a aplicação da MELL-V como ferramenta para a determinação de parabenos em bebidas e enxaguante bucal. Assim, considerando a aplicação do método em amostras reais, sabe-se que o pH é um dos parâmetros que pode influenciar a extração dos parabenos em meio aquoso, pois dependendo do pH a intensidade das interações eletrostáticas entre as espécies químicas pode aumentar ou diminuir, principalmente, em analitos que apresentam grupos ionizáveis. Além disso, outras interações podem ser influenciadas quando os HDES são empregados (FARAJI; AFSHARSAVEH; SHIRANI, 2022). Para os parabenos, condições em que o pH < 3,0, a forma catiônica pode ocorrer com a protonação do átomo de oxigênio do grupo éster. A forma aniónica pode acontecer em pH > 6,5 devido a desprotonação do grupo hidroxila e as formas moleculares neutras e zwitteriônicas dos parabenos predominam em pH entre 3,0 e 6,5 (ANGELOV; TASHKOV, 2007).

Assim, percebe-se que qualquer alteração no meio pode influenciar a recuperação de extração do analito. Portanto, o efeito do pH na eficiência de recuperação do metil, etil, propil e butilparabeno em solução aquosa empregando o HDES DL-mentol : ácido acético (1:1) foi avaliado por meio da utilização de soluções tampões (acetato e fosfato) com pH ajustado entre 2 e 8. Os resultados apresentados na FIGURA 36 mostram que a variação do pH da fase aquosa não influenciou significativamente a eficiência de extração dos parabenos estudados. Com base nisso, as amostras foram utilizadas sem ajuste do pH. Sugere-se que esse fenômeno ocorra devido a maior interação entre os parabenos e o HDES, através de pontes de hidrogênio, que dificulta a protonação e a desprotonação dos grupos ionizáveis favorecendo a transferência de massa da fase aquosa para a fase de extração por meio das interações hidrofóbicas.

Ainda, com base nos resultados obtidos, foi possível verificar a estabilidade dos parabenos às alterações de pH do meio. Essa tendência foi semelhante a reportada na literatura por Dalmaz (2022). Esse fato, reforça a classificação dos parabenos como conservantes interessantes para aplicação em diversos produtos (HAMAN et al., 2015; PARK et al., 2019, VALE et al., 2022).

FIGURA 36 – EFEITO DO PH NA EFICIÊNCIA DE EXTRAÇÃO DOS PARABENOS



FONTE: A autora (2023).

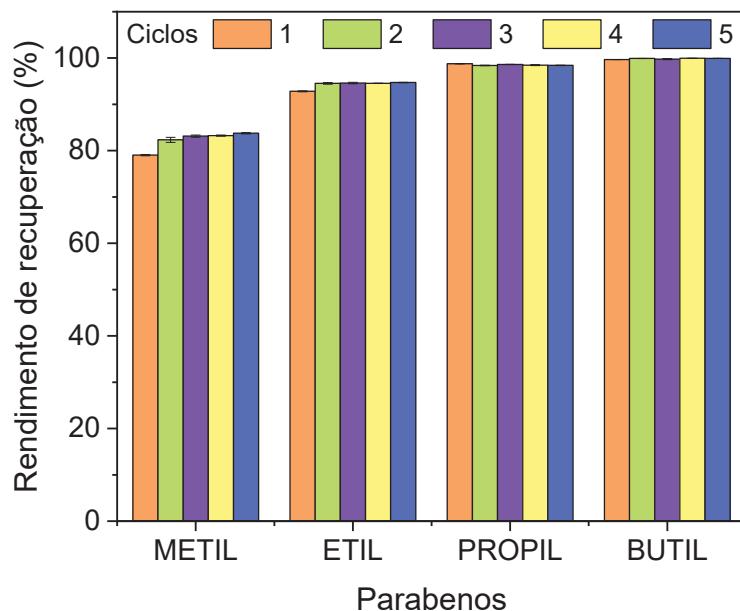
6.3 REUTILIZAÇÃO DO HDES

Promover a regeneração do HDES, ainda, é um grande desafio que depende principalmente das suas propriedades (TANG et al., 2023). No entanto, o reaproveitamento do solvente nos processos de extração e separação, além da economia de reagentes e custo, atende aos princípios da química verde no que diz respeito a sustentabilidade. Portanto, extrações repetidas de parabenos empregando o DES hidrofóbico DL-mentol : ácido acético (1:1) foram realizadas para avaliar a capacidade de reutilização do solvente.

Para isso, a fase rica em HDES foi coletada após cada extração e adicionada a um novo volume de solução aquosa de parabenos na concentração de 10 mg L^{-1} . Este procedimento foi repetido por vários ciclos consecutivos. Os resultados estão ilustrados na FIGURA 37. De acordo com as recuperações foi possível observar que o HDES não atingiu o ponto de saturação mesmo após cinco ciclos de reaproveitamento, mantendo sua capacidade total de extração do metil, etil, propil e butilparabeno. Esses resultados indicam que mesmo o HDES não podendo ser recuperado devido à perda do ácido acético para a fase aquosa, a fase rica em HDES

pode ser reutilizada diversas vezes, reforçando a biocompatibilidade do método proposto.

FIGURA 37 – EFEITO DA REUTILIZAÇÃO DO HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO 1:1). NA EFICIÊNCIA DE EXTRAÇÃO DOS PARABENOS



FONTE: A autora (2023).

6.4 AMOSTRAS REAIS

O método proposto para a determinação de parabenos em solução aquosa foi aplicado em amostras de produtos destinados ao público infantil, incluindo dois sucos de frutas (suco 1 e 2), duas bebidas carbonatadas (bebidas 1 e 2) e um enxaguante bucal. Os parâmetros analíticos do método estão descritos na TABELA 19.

TABELA 19 – PARÂMETROS ANALÍTICOS DO MÉTODO DE MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO

Parâmetros	Analito			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Linearidade (mg L^{-1})	1,0 - 10	1,0 - 10	1,0 - 10	1,0 - 10
Equação regressão	$y = 35629x + 1371$	$y = 33457x + 2088$	$y = 31325x + 1350$	$y = 27938x + 1399$
R^2	0,9978	0,9976	0,9975	0,9975
LD (mg L^{-1})	0,215	0,222	0,226	0,230
LQ (mg L^{-1})	0,716	0,741	0,754	0,768

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: LD: Limite de detecção; LQ: Limite de quantificação.

Na primeira etapa as amostras foram avaliadas quanto a presença original de parabenos. Os resultados na TABELA 20 indicam vestígios de metil e etilparabeno, abaixo do limite de detecção, nos sucos de frutas 1 e 2, respectivamente. Nas amostras de bebidas carbonatadas nenhum parabeno foi detectado. Por outro lado, na amostra de enxaguante bucal todos os parabenos foram detectados abaixo do limite de detecção com exceção do metilparabeno. É importante ressaltar, que a concentração do metilparabeno é muito superior a detectada, considerando que a amostra foi propriamente diluída. Assim, sugere-se que apenas a concentração do metilparabeno seja suficiente para indicar que esse produto não está em conformidade com a legislação local vigente no que diz respeito a concentração máxima de parabeno permitida.

TABELA 20 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS PURAS

Amostra	MP	EP	PP	BP
Suco - 1				
Pura (mg L ⁻¹)	< LD	nd	nd	nd
Fortificada (1 mg L ⁻¹)	1,065 ± 0,007	0,947 ± 0,033	0,887 ± 0,030	0,697 ± 0,131
Recuperação (%)	106,5	94,7	88,7	69,7
Suco - 2				
Pura (mg L ⁻¹)	nd	< LD	nd	nd
Fortificada (1 mg L ⁻¹)	1,074 ± 0,051	1,033 ± 0,073	0,957 ± 0,074	0,704 ± 0,027
Recuperação (%)	107,4	103,3	95,7	70,4
Bebida - 1				
Pura (mg L ⁻¹)	nd	nd	nd	nd
Fortificada (1 mg L ⁻¹)	1,049 ± 0,072	0,955 ± 0,206	0,886 ± 0,190	0,913 ± 0,014
Recuperação (%)	104,9	95,5	88,6	91,3
Bebida - 2				
Pura (mg L ⁻¹)	nd	nd	nd	nd
Fortificada (1 mg L ⁻¹)	0,938 ± 0,023	0,782 ± 0,073	0,853 ± 0,070	0,539 ± 0,018
Recuperação (%)	93,8	78,2	85,3	53,9
Enxaguante ^a				
Puro (mg L ⁻¹)	4,576	< LD	< LD	< LD
Fortificada (1 mg L ⁻¹)	5,303 ± 0,061	1,161 ± 0,157	1,002 ± 0,176	0,802 ± 0,088
Recuperação (%)	72,7	116,1	100,2	80,2

FONTE: A autora (2023).

^a Amostra propriamente diluída.

LEGENDA: (MP) Metilparabeno; (EP) Etilparabeno; (PP) Propilparabeno; (BP) Butilparabeno; LD: limite de detecção; nd: não detectado.

Posteriormente as amostras foram enriquecidas com solução mista de metil, etil, propil e butilparabeno na concentração de 10 mg L⁻¹ e submetidas a extração. Os resultados obtidos resumidos na TABELA 21 mostram que a eficiência de extração para todas as amostras reais apresentou o mesmo comportamento observado na

MELL-V de parabenos em solução aquosa, indicando que o aumento da cadeia carbônica do parabeno favorece as interações com os constituintes do HDES independente da matriz. Além disso, as recuperações, na faixa de 90,65% a 99,96%, comprovam a eficácia do método e evidenciam a aplicabilidade dos HDES no pré-tratamento das amostras.

TABELA 21 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS ENRIQUECIDAS

Amostra	Recuperação (%)			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Suco 1	91,10 ± 0,43	97,50 ± 0,17	99,49 ± 0,12	99,94 ± 0,02
Suco 2	91,19 ± 0,75	97,75 ± 0,33	99,30 ± 0,31	99,91 ± 0,05
Bebida 1	90,70 ± 0,18	97,38 ± 0,13	99,53 ± 0,03	99,91 ± 0,05
Bebida 2	91,03 ± 0,19	97,92 ± 0,03	99,41 ± 0,04	99,96 ± 0,03
Enxaguante	90,65 ± 0,13	96,84 ± 0,14	98,90 ± 0,22	99,92 ± 0,02

FONTE: A autora (2023).

Ainda em relação as amostras reais, o fator de pré-concentração dos parabenos (TABELA 22) foi estimado com base nos volumes da fase rica em HDES (1000 µL) e da fase aquosa (5000 µL) variando de 16,64 a 83,18.

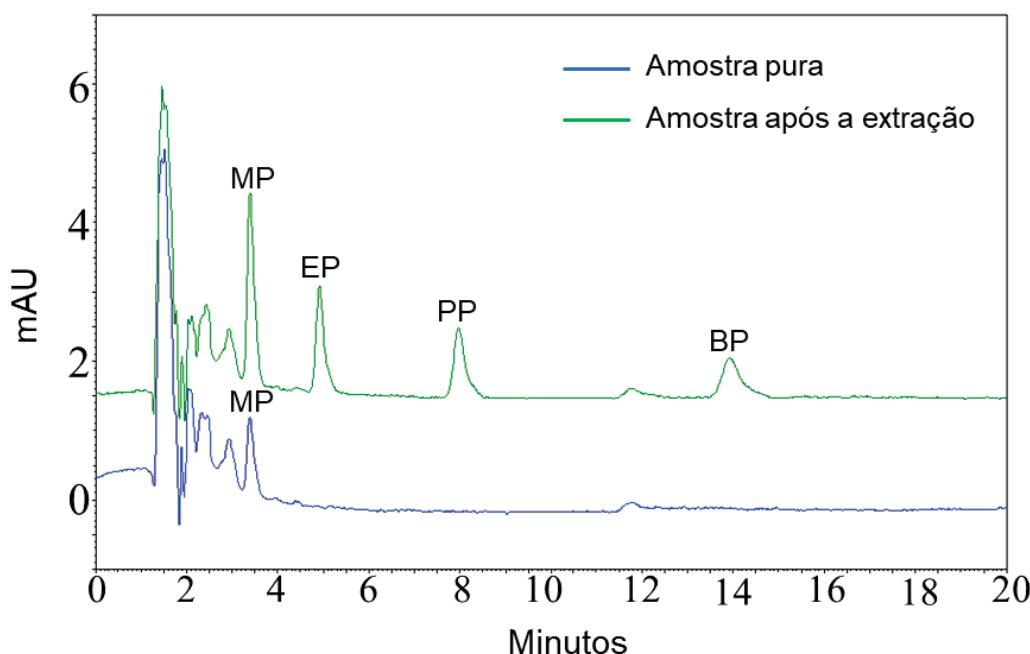
TABELA 22 – FATOR DE PRÉ-CONCENTRAÇÃO DE PARABENOS EM AMOSTRAS REAIS ENRIQUECIDAS

Amostra	Fator de pré-concentração			
	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Suco 1	23,99 ± 1,53	27,14 ± 1,55	28,69 ± 1,12	27,26 ± 0,51
Suco 2	25,04 ± 1,04	23,84 ± 0,46	28,22 ± 1,52	25,81 ± 2,68
Bebida 1	24,82 ± 0,71	27,28 ± 1,66	27,68 ± 2,43	26,88 ± 1,84
Bebida 2	24,53 ± 1,64	31,03 ± 0,09	27,91 ± 0,74	29,34 ± 0,07
Enxaguante	83,18 ± 1,77	16,64 ± 0,35	16,42 ± 0,58	19,67 ± 0,37

FONTE: A autora (2023).

Por fim, a amostra de enxaguante bucal diluída, sem enriquecimento, foi submetida a extração com HDES para demonstrar o potencial do solvente na pré-concentração dos analitos de interesse. Na FIGURA 38, foi possível observar no cromatograma da amostra pura apenas a presença do pico característico do metilparabeno. Por outro lado, no cromatograma da amostra extraída (fase rica em HDES), além do pico do metilparabeno são evidenciados os picos característicos do etil, propil e butilparabeno. Esta observação comprova a capacidade dos DES hidrofóbicos em pré-concentrar analitos apolares, como os parabenos, em diferentes matrizes aquosas.

FIGURA 38 – CROMATOGRAMAS DE HPLC-DAD OBTIDOS A PARTIR DA ANÁLISE DA AMOSTRA DE ENXAGUATÓRIO BUCAL (—) PURA E (—) EXTRAÍDA COM HDES (DL-MENTOL: ÁCIDO ACÉTICO)



FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: (MP) Metilparabeno, (EP) Etilparabeno, (PP) Propilparabeno, (BP) Butilparabeno.

6.5 CONCLUSÃO

Neste estudo foi demonstrado que o método de microextração líquido-líquido assistido por vórtex usando DL-mentol : ácido acético (1:1) como solvente foi adequado para a extração e pré-concentração de parabenos em sucos de frutas, bebidas carbonatadas e enxaguante bucal específicos para o público infantil.

As altas recuperações de metil, etil, propil, e butilparabeno atestam a capacidade do solvente como agente extrator de compostos hidrofóbicos em sistemas aquosos.

De modo geral, o método empregado pode ser considerado, simples, rápido, de baixo custo e ecológico por utilizar solventes verdes de baixa ou nenhuma toxicidade. Além disso, o solvente pode ser reutilizado para extrair parabenos por até cinco vezes sem a necessidade de regeneração.

Os resultados obtidos demonstram a viabilidade do método e seu potencial para aplicação na área de extração e pré-concentração de parabenos em bebidas e produtos de higiene pessoal, contribuindo para a identificação das reais fontes dessas

substâncias e para o monitoramento das concentrações, a fim de garantir a proteção à saúde e a segurança das crianças.

PARTE III

Considerações Finais, Referências Bibliográficas e Apêndices

CAPÍTULO 7 – Considerações Finais

A solubilidade é uma propriedade de grande relevância para diferentes processos industriais tanto por sua importância intrínseca quanto pelos fenômenos envolvidos no seu entendimento. Na determinação da solubilidade do metil, etil, propil e butilparabeno em álcoois (etanol, n-propanol e 2-propanol) foi observado comportamento oposto ($\text{BP} > \text{PP} > \text{EP} > \text{MP}$) ao da água e um aumento significativo da solubilidade devido as fortes interações com a hidroxila do álcool. Além disso, a solubilidade mostrou-se dependente da temperatura e quando relacionada a propriedades físico-químicas dos álcoois como a polaridade empírica, indicou que os grupos apolares dos parabenos são essenciais no processo de solubilização.

A qualidade dos dados experimentais obtidos pelo método gravimétrico foram confirmados quando comparados com os dados relatados na literatura. Em relação aos modelos termodinâmicos, os dados experimentais quando correlacionados aos modelos clássicos de Wilson e NRTL apresentaram melhores capacidades na descrição da dependência do equilíbrio sólido-líquido com a temperatura do que os modelos preditivos UNIFAC e COSMO-SAC.

Por meio do modelo preditivo COSMO-SAC, a similaridade dos perfis sigma dos parabenos e dos álcoois explicaram a alta afinidade soluto-solvente, comprovada pelas propriedades de excesso. Dessa forma, o modelo tipo COSMO mostrou-se eficaz como ferramenta de auxílio na compreensão das interações soluto-solvente.

A técnica de microextração líquido-líquido assistida por vórtex foi utilizada na extração de alquil parabenos: metil, etil, propil e butilparabeno. No processo de extração solventes eutéticos profundos hidrofóbicos (DL-mentol : ácido caprílico, DL-mentol : ácido láctico e DL-mentol : ácido láurico) foram empregados. O modelo COSMO-SAC foi utilizado na predição do solvente adequado, bem como na compreensão da interação soluto-solvente.

Na abordagem teórica, o modelo COSMO-SAC, permitiu visualizar através da distribuição de densidade de cargas as regiões polares e apolares das moléculas envolvidas. O perfil sigma dos parabenos e dos componentes dos HDES (HBA e HBD) mostrou a capacidade desses compostos em realizar ligações de hidrogênio. Por meio do coeficiente de atividade foi possível verificar a afinidade parabeno-HBD pelo tamanho da cadeia do ácido orgânico. Além disso, o HDES DL-mentol : ácido láctico apresentou, pelo modelo preditivo, maior capacidade de solubilização, sendo

considerado o solvente mais promissor na extração de parabenos. Em relação, as propriedades de excesso a afinidade dos parabenos com compostos mais hidrofóbicos e o favorecimento da interação parabeno-HDES, mediante aumento da cadeia alquil do parabeno, foram comprovadas.

Na abordagem prática, a quantidade de água residual confirmou a hidrofobicidade dos HDES. Pela análise de ^1H RMN foi possível verificar a estabilidade, na presença de água, do DL-mentol : ácido caprílico e do DL-mentol : ácido lúrico e a menor hidrofobicidade do DL-mentol : ácido láctico, em relação aos demais HDES, com consequente ruptura das ligações de hidrogênio.

No processo de MELL-V os fatores avaliados, concentração inicial da solução de parabeno, volume do HDES e tempo de agitação não apresentaram efeitos significativos. Recuperações de parabenos superiores a 86% foram observadas, exceto para o metilparabeno, devido seu maior caráter hidrofílico. Os solventes propostos foram eficazes em todas as condições empregadas no processo. As recuperações seguiram a ordem BP > PP > EP > MP, ou seja, a ordem inversa da solubilidade em água, porém a mesma do log K_{ow} . Esse fato permitiu verificar a dependência da recuperação com relação a natureza do soluto e do solvente.

Na aplicação da microextração líquido-líquido usando DL-mentol : ácido acético (1:1) para a extração e pré-concentração de parabenos em sucos de frutas, bebidas carbonatadas e enxaguante bucal, as altas recuperações atestam a capacidade do solvente como agente extrator. Além disso, diante dos resultados alcançados, a quebra das ligações de hidrogênio entre o ácido acético e o DL-mentol e a reutilização do solvente não tem qualquer efeito negativo na eficiência do processo, comprovando a capacidade dos DES hidrofóbicos em pré-concentrar analitos apolares em diferentes matrizes aquosas.

De modo geral, a microextração líquido-líquido pode ser considerada um método simples, rápido, de baixo custo e ecológico por utilizar solventes verdes de baixa ou nenhuma toxicidade. Os resultados obtidos demonstram a viabilidade do método e seu potencial de aplicação no campo da extração e pré-concentração de parabenos, sendo uma alternativa para a remoção ou monitoramento de micropoluentes em meio aquoso e identificação das reais fontes dessas substâncias, visando a garantia da proteção, saúde e segurança.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, A. P. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. **Chemical Communications**, v. 9, n. 1, p. 70-71, 2003.
- ABBOTT, A. P. et al. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. **Journal American Chemical Society**, v. 126, n. 29, p. 9142-9147, mar. 2004.
- ABDI, K.; EZODDIN, M.; PIROOZNIA, N. Temperature-controlled liquid–liquid microextraction using a biocompatible hydrophobic deep eutectic solvent for microextraction of palladium from catalytic converter and road dust samples prior to ETAAS determination. **Microchemical Journal**, v. 157, art. 104999, sep. 2020.
- ABO-HAMAD, A. Potential applications of deep eutectic solvents in nanotechnology. **Chemical Engineering Journal**, v. 273, p. 551-567, aug. 2015.
- ABRANCHES, D. O. et al. Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: The quest for Type V DES. **Chemical Communications**, v. 55, p. 10253-10256, aug. 2019.
- ABRANCHES, D. O. et al. Unveiling the mechanism of hydrotropy: Evidence for water-mediated aggregation of hydrotropes around the solute, **Chemical Communications**, v. 56, p. 7143-7146, may. 2020.
- ABRANCHES, D. O.; COUTINHO, J. A. P. Type V deep eutectic solvents: Design and applications. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 35, art. 100612, jun. 2022.
- AHMAD, J. et al. A critical review on organic micropollutants contamination in wastewater and removal through carbon nanotubes. **Journal of Environmental Management**, v. 246, p. 214-228, sep. 2019.
- AKMES, A.; DALMAZ, A.; ÖZAK, S. S. Hydrophilic deep eutectic solvent based microextraction procedure for the determination of four paraben preservatives in vitamin D for babies: A green approach. **Microchemical Journal**, v. 193, art. 109013, oct. 2023.
- ALBERO, B. TADEO, J. L.; PÉREZ, R. A. Ultrasound-assisted extraction of organic contaminants. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 739-750, sep. 2019.
- ALEXANDER, K. S. et al. Solubility Profiles and Thermodynamics of Parabens in Aliphatic Alcohols. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, p. 42-48, jan. 1977.
- ALEXOVIĆ, M. et al. Automation of static and dynamic non-dispersive liquid phase microextraction. Part 1: Approaches based on extractant drop-, plug-, film- and microflow-formation. **Analytica Chimica Acta**, v. 906, p. 22-40, feb. 2016.

ALI, M. C. et al. Effective extraction of flavonoids from *Lycium barbarum L.* fruits by deep eutectic solvents-based ultrasound-assisted extraction. **Talanta**, v. 203, p. 16-22, oct. 2019.

ALTUNAY, A. O.; ELIK, A. Investigation of the applicability of fatty acid-based deep eutectic solvent based air assisted liquid liquid microextraction for the rapid determination and extraction of butylparaben in cosmetic products. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 30, art. 100884, dec. 2022.

ÁLVAREZ, M. A. et al. Removal of parabens from water by UV-driven advanced oxidation processes. **Chemical Engineering Journal**, v. 379, art. 122334, jan. 2020.

ÁLVAREZ-RUIZ, R.; PICÓ, Y. Analysis of emerging and related pollutants in aquatic biota. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 25, art. e00082, mar. 2020.

AMANI, P. et al. A critical review on the use of nanoparticles in liquid–liquid extraction. **Chemical Engineering Science**, v. 183, p. 148-176, jun. 2018.

ANGELOV, T.; VLASENKO, A.; TASHKOV, W. HPLC Determination of pKa of Parabens and Investigation on their Lipophilicity Parameters. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 31, p. 188-19, dec. 2007.

AUSTIN, N. D.; SAHINIDIS, N. V.; TRAHAN, D. W. A COSMO-based approach to computer-aided mixture design. **Chemical Engineering Science**, v. 159, p. 93-105, feb. 2017.

BARILARI, A. et al. Groundwater contamination from point sources. A hazard index to protect water supply wells in intermediate cities. **Groundwater for Sustainable Development**, v. 10, art. 100363, apr. 2020.

Base de dados **Scopus**. Disponível em: <[BELL, I. H. et al. A benchmark open-source implementation of COSMO-SAC. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 16, p. 2635-2646, apr. 2020.](https://www-scopus.ez22.periodicos.capes.gov.br/term/analyzer.uri?sort=plf-f&src=s&sid=ad375a646e4a656b1eed63ca92b26103&sot=a&sdt=a&sl=74&s=TITLE-ABS-KEY%28deep+eutectic+solvent%29+AND+PUBYEAR+%3e+2003+AND+PUBYEAR+%3c+2024&origin=resultslist&count=10&analyzeResults>Analyze+results>. Acesso em: 27 novembro 2023.</p>
</div>
<div data-bbox=)

BŁĘDZKA, D.; GROMADZIŃSKA, J.; WASOWICZ, W. Parabens. From environmental studies to human health. **Environment International**, v. 67, p. 27-42, jun. 2014.

BOATENG, I. D. Evaluating the status quo of deep eutectic solvent in food chemistry. Potentials and limitations. **Food Chemistry**, v. 406, art. 135079, apr. 2023.

BOLUJOKO, N. B. et al. Toxicity and removal of parabens from water: A critical review. **Science of the Total Environment**, v. 792, art. 148092, oct. 2021.

BOUILLOT, B.; TEYCHENÉ, S.; BISCANS, B. An evaluation of thermodynamic models for the prediction of drug and drug-like molecule solubility in organic solvents. **Fluid Phase Equilibria**, v. 309, p. 36-52, oct. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução RDC nº 528, de 4 de agosto de 2021**. Dispõe sobre a lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e internaliza a Resolução GMC MERCOSUL nº 35/20. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 ago. 2021. Seção 1, p. 97. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_528_2021_.pdf/b5f44e81-46ca-4eb5-a5f9-8e84ed067400>. Acesso em: 27 set. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Instrução Normativa IN nº 211, de 1º de março de 2023**. Estabelece as funções tecnológicas, os limites máximos e as condições de uso para os aditivos alimentares e os coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 mar. 2023. Seção 1, p. 110. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6561857/IN_211_2023_.pdf/108ca468-25bb-4d32-9e6b-3d96e4858140>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BRETT, C. M. A. Deep eutectic solvents and applications in electrochemical sensing. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 10, p. 143-148, aug. 2018.

CAO, J; SU, E. Hydrophobic deep eutectic solvents: the new generation of green solvents for diversified and colorful applications in green chemistry. **Journal of Cleaner Production**, v. 314, art. 127965, sep. 2021.

CAO, J. et al. Water based-deep eutectic solvent for ultrasound-assisted liquid–liquid microextraction of parabens in edible oil. **Food Chemistry**, v. 383, art. 132586, jul. 2022a.

CAO, J. et al. Effective extraction of parabens from toothpaste by vortex-assisted liquid-phase microextraction based on low viscosity deep eutectic solvent. **Microchemical Journal**, v. 179, art. 107590, aug. 2022b.

CAO, J. et al. Development of a tributyl phosphate-based hydrophobic deep eutectic solvent for liquid-liquid microextraction of total parabens in beverages. **Journal of Molecular Liquids**, v. 387, art. 122593, oct. 2023.

CAPRIO, U. D. et al. HybridGamma: A thermodynamically consistent framework for hybrid modelling of activity coefficients. **Chemical Engineering Journal**, v. 475, art. 146104, nov. 2023.

CÁRDENAS, C. J. et al. Solubility and preferential solvation of some n-alkyl-parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 108, p. 26-37, may. 2017.

CARMALIN, S. A.; LIMA, E. C. Removal of emerging contaminants from the environment by adsorption. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 150, p. 1-17, apr. 2018.

CASTRO-PUYANA, M.; MARINA, M. L.; PLAZA, M. Water as green extraction solvent: Principles and reasons for its use. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 5, p. 31-36, jun. 2017.

CHANG, C.-K. et al. Improved Directional Hydrogen Bonding Interactions for the Prediction of Activity Coefficients with COSMO-SAC. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 57, p. 11229-11238, aug. 2018.

CHEN, C.-C. Correlation and Prediction of Drug Molecule Solubility in Mixed Solvent Systems with the Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient (NRTL-SAC) Model. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 45, p. 4816-4824, jun. 2006.

CHEN, J. Application of deep eutectic solvents in food analysis: A review. **Molecules**, v. 24, art. 4594, dec. 2019.

CHEN, Y. et al. Screening solvents to extract phenol from aqueous solutions by the COSMO-SAC model and extraction process simulation. **Fluid Phase Equilibria**, v. 451, p. 12-24, nov. 2017.

CHOI, Y. H.; VERPOORTE, R. Green solvents for the extraction of bioactive compounds from natural products using ionic liquids and deep eutectic solvents. **Current Opinion in Food Science**, v. 26, p. 87-93, apr. 2019.

CUI, X.; YAN, Y.; ZHANG, X. Solubility determination, model correlation, thermodynamic analysis, molecular dynamic simulation of Favipiravir in twelve pure solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 384, art. 122208, aug. 2023.

DALMAZ, A.; ÖZAK, S. S. DES-based vortex-assisted liquid-liquid microextraction procedure developed for the determination of paraben preservatives in mouthwashes. **Microchemical Journal**, v. 179, art. 107445, aug. 2022.

DEHURY, P.; SINGH, J.; BANERJEE, T. Thermophysical and forced convection studies on (alumina + menthol)-based deep eutectic solvents for their use as a heat transfer fluid. **ACS Omega**, v. 3, p. 18016-18027, dec. 2018.

DIUZHEVA, A. et al. Simultaneous determination of three carbamate pesticides using vortex-assisted liquid–liquid microextraction combined with HPLC-amperometric detection. **Microchemical Journal**, v. 150, art. 104071, nov. 2019.

DONG, X. et al. Systematic study on solubility of chrysin in different organic solvents: The synergistic effect of multiple intermolecular interactions on the dissolution process, **Journal of Molecular Liquids**, v. 325, art. 115180, mar. 2021.

ECKERT, F.; KLAMT, A. Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach. **AIChE Journal**, v. 48, p. 369-385, feb. 2002.

ELGHARBAWY, A. A. M. A grand avenue to integrate deep eutectic solvents into biomass processing. **Biomass and Bioenergy**, v. 137, art. 105550, jun. 2020.

FAN, C. et al. Selective microextraction of polycyclic aromatic hydrocarbons using a hydrophobic deep eutectic solvent composed with an iron oxide-based nanoferrofluid. **Microchimica Acta**, v. 186, art. 560, aug. 2019.

FARAJI, M. Determination of some red dyes in food samples using a hydrophobic deep eutectic solvent-based vortex assisted dispersive liquid-liquid microextraction coupled with high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1591, p. 15-23, apr. 2019a.

FARAJI, M. Novel hydrophobic deep eutectic solvent for vortex assisted dispersive liquid-liquid micro-extraction of two auxins in water and fruit juice samples and determination by high performance liquid chromatography. **Microchemical Journal**, v. 150, art. 104130, nov. 2019b.

FARAJI, M.; AFSHARSAVEH, Z.; SHIRANI, M. Application of vortex assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on a new deep eutectic solvent for microextraction of aromatic amines from simulant of kitchenware samples by HPLC-UV. **Microchemical Journal**, v. 175, art. 107124, apr. 2022.

FARAJZADEH, M. A. et al. Air-assisted liquid-liquid microextraction; principles and applications with analytical instruments. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 122, art. 115734, jan. 2020.

FERRARINI, F. et al. An open and extensible sigma-profile database for COSMO-based models. **AIChE Journal**, v. 64, n. 9, p. 3443-3455, sep. 2018.

FLORINDO, C.; BRANCO, L. C.; MARRUCHO, I. M. Development of hydrophobic deep eutectic solvents for extraction of pesticides from aqueous environments. **Fluid Phase Equilibria**, v. 448, p. 135-142, sep. 2017.

FLORINDO, C.; BRANCO, L. C.; MARRUCHO, I. M. Quest for Green-Solvent Design: From Hydrophilic to Hydrophobic (Deep) Eutectic Solvents. **ChemSusChem**, v. 12, p. 1549-1559, feb. 2019.

FUKUDA, I. M. et al. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. SPE, dec. 2018.

GE, D. et al. A deep eutectic solvent as an extraction solvent to separate and preconcentrate parabens in water samples using in situ liquid-liquid microextraction. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n.6, p. 1203-1210, jun. 2019.

GE, D. et al. Preparation of a new polymeric deep eutectic solvent and its application in vortex-assisted liquid-liquid microextraction of parabens in foods, cosmetics and pharmaceutical products. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n.10, p. 2120-2128, jun. 2020.

GELBRICH, T. et al. Four polymorphs of methyl paraben: structural relationships and relative energy differences. **Crystal Growth & Design**, v. 13, p. 1206-1217, feb. 2013.

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

GIORDANO, F. et al. Physical properties of parabens and their mixtures: Solubility in water, thermal behavior, and crystal structures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 1210-1216, nov. 1999.

GOGOI, A. et al. Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. **Groundwater for Sustainable Development**, v. 6, p. 169-180, mar. 2018.

GOLUBEV, V. A.; GURINA, D. L. The self-diffusion of parabens (methyl- , propylparaben) and tetramethylsilane in the binary solvent carbon tetrachloride – Co-solvent (methanol - d 4 , acetone - d 6) at 278 , 298 and 318 K. **Journal of Molecular Liquids**, v. 283, p. 1–5, jun. 2019.

GOTO, H. et al. IUPAC-NIST solubility data series. 90. Hydroxybenzoic acid derivatives in binary and ternary systems. Part II. Hydroxybenzoic acids, hydroxybenzoates, and hydroxybenzoic acid salts in nonaqueous systems. **Journal Physical and Chemical**, v. 40, 023102, may. 2011.

GUO, Z. et al. Uncovering the solid-liquid equilibrium behavior of 6-Chloronicotinic acid in eleven pure solvents by thermodynamic analysis and molecular dynamic simulation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 331, art. 115757, jun. 2021.

HÄCKL, K.; KUNZ, W. Some aspects of green solvents. **Comptes Rendus Chimie**, v. 21, n. 6, p. 572-580, jun. 2018.

HAMAN, C. et al. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: A review. **Water Research**, v. 68, p. 1-11, jan. 2015.

HASAN, H. A.; MUHAMMAD, M. H.; ISMAIL, N. I. A review of biological drinking water treatment technologies for contaminants removal from polluted water resources. **Journal of Water Process Engineering**, v. 33, art. 101035, feb. 2020.

HASHEMI, B.; ZOHRAFI, P., DEHDASHTIAN, S. Application of green solvents as sorbent modifiers in sorptive-based extraction techniques for extraction of environmental pollutants. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 109, p. 50-61, dec. 2018.

HEIDARI, H.; GHANBARI-RAD, S.; HABIBI, E. Optimization deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted liquid-liquid microextraction by using the desirability function approach for extraction and preconcentration of organophosphorus pesticides from fruit juice samples. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 87, art. 103389, apr. 2020.

HERNÁNDEZ-CORROTO, E. et al. Sustainable extraction of proteins and bioactive substances from pomegranate peel (*Punica granatum L.*) using pressurized liquids and deep eutectic solvents. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 60, art. 102314, mar. 2020.

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

JI, Y. et al. Eco-friendly ultrasonic assisted liquid–liquid microextraction method based on hydrophobic deep eutectic solvent for the determination of sulfonamides in fruit juices. **Journal of Chromatography A**, v. 1609, art. 460520, jan. 2020.

KANG, S. S.; LEE, J.; KANG, J. W. An extended COSMO-SAC method for the prediction of carboxylic acid solubility. **Fluid Phase Equilibria**, v. 521, art. 112673, oct. 2020.

KHAN, A. A.; AHMAD, R.; AHMAD, I. Density functional theory study of emerging pollutants removal from water by covalent triazine based framework. **Journal of Molecular Liquids**, v. 309, art. 113008, jul. 2020.

KHEZELI, T.; DANESHFAR, A. Synthesis and application of magnetic deep eutectic solvents: Novel solvents for ultrasound assisted liquid-liquid microextraction of thiophene. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 38, p. 590-597, sep. 2017.

KIM, H. et al. Solubility of climbazole in various alcohols at different temperatures. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 77, p. 1-6, oct. 2014.

LEE, J.; JUNG, D.; PARK, K. Hydrophobic deep eutectic solvents for the extraction of organic and inorganic analytes from aqueous environments. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 853-868, sep. 2019.

LI, G.; ROW, K. H. Utilization of deep eutectic solvents in dispersive liquid-liquid microextraction. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 120, art. 115651, nov. 2019.

LI, T. et al. New low viscous hydrophobic deep eutectic solvents in vortex-assisted liquid-liquid microextraction for the determination of phthalate esters from food-contacted plastics. **Food Chemistry**, v. 309, art. 125752, mar. 2020.

LI, X. et al. Solubility determination and thermodynamic modeling of pacllobutrazol in nine organic solvents from $T = (278.15 \text{ to } 318.15) \text{ K}$ and mixing properties of solutions. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 104, p. 261-273, jan. 2017.

LI, Y. et al. Equilibrium solubility and modeling of Glibenclamide in cosolvent mixtures of Methanol, n-Propanol, Isopropanol, and Acetonitrile + Water. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 180, art. 107002, may. 2023.

LIAO, C.; CHEN, L.; KANNAN, K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. **Environment International**, v. 57-58, p. 68-74, jul. 2013.

- LIAO, C. et al. Occurrence and distribution of parabens and bisphenols in sediment from northern Chinese coastal areas. **Environmental Pollution**, v. 253, p.759-767, oct. 2019.
- LIN, S. T.; SANDLER, S. I. A Priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 41, p. 899-913, mar. 2002.
- LIU, M. et al. Measurement and correlation of the solubility of 3-methoxybenzoic acid in fourteen mono-solvents at temperatures from 278.15 K to 323.15 K. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 161, art. 106511, oct. 2021b.
- LIU, S. et al. High-resolution thermogravimetric analysis is required for evaluating the thermal stability of deep eutectic solvents. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 61, p. 14347-14354, sep. 2022.
- LIU, X. et al. Choline chloride based deep eutectic solvents selection and liquid-liquid equilibrium for separation of dimethyl carbonate and ethanol. **Journal of Molecular Liquids**, v. 275, p. 347-353, feb. 2019.
- LIU, X. et al. Extraction of benzoylurea pesticides from tea and fruit juices using deep eutectic solvents. **Journal of Chromatography B**, v. 1140, art. 121995, mar. 2020.
- LIU, X; ZHANG, X. Solvent screening and liquid-liquid measurement for extraction of phenols from aromatic hydrocarbon mixtures. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 129, p. 12-21, feb. 2019.
- LIU, W. et al. Solubility measurement and thermodynamic modeling of carbamazepine (form III) in five pure solvents at various temperatures. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 33, p. 231-235, may. 2021a.
- LIU, W. Ascorbic acid and choline chloride: A new natural deep eutectic solvent for extracting tert-butylhydroquinone antioxidant. **Journal of Molecular Liquids**, v. 260, p. 173-179, jun. 2018.
- LÓPEZ-PACHECO, I. Y. et al. Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects. **Science of the Total Environment**, v. 690, p. 1068-1088, jul. 2019.
- LU, F.; ASTRUC, D. Nanocatalysts and other nanomaterials for water remediation from organic pollutants. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 408, art. 213180, apr. 2020.
- LU, S. et al. Urinary parabens in children from South China: Implications for human exposure and health risks. **Environmental Pollution**, v. 254, art. 113007, nov. 2019.
- LU, W.; KELLY, A. L.; MIAO, S. Emulsion-based encapsulation and delivery systems for polyphenols. **Trends in Food Science & Technology**, v. 47, p. 1-9, jan. 2016.

MA, WAN-LI et al. Concentrations and fate of parabens and their metabolites in two typical wastewater treatment plants in northeastern China. **Science of the Total Environment**, v. 644, p. 754-761, dec. 2018.

MACHADO, S. C. et al. A sensitive and accurate vortex-assisted liquid-liquid microextraction-gas chromatography-mass spectrometry method for urinary triazoles. **Journal of Chromatography A**, v. 1586, p. 9-17, feb. 2019.

MAHANTA, U. et al. Ionic-liquid-based deep eutectic solvents as novel electrolytes for supercapacitors: COSMO-SAC predictions, synthesis, and characterization. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 8, p. 372-381, jan. 2020.

MAKÓS, P.; BOCZKAJ, G. Deep eutectic solvents based highly efficient extractive desulfurization of fuels – Eco-friendly approach. **Journal of Molecular Liquids**, v. 296, art. 111916, dec. 2019.

MAKÓS, P; PRZYJAZNY, A.; BOCZKAJ, G. Hydrophobic deep eutectic solvents as “green” extraction media for polycyclic aromatic hydrocarbons in aqueous samples. **Journal of Chromatography A**, v. 1570, p. 28-37, oct. 2018.

MAKOŚ, P.; SŁUPEK, E.; GĘBICKI. J. Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques–A review. **Microchemical Journal**, v. 152, art. 104384, jan. 2020.

MAO, Q. et al. Oxidative paraben removal with chlorine dioxide: Reaction kinetics and mechanism. **Separation and Purification Technology**, v. 237, art. 116327, apr. 2020.

MARTIN, A.; WU, P. L.; BEEROWER, A. Expanded solubility parameter approach II: p-hydroxybenzoic acid and methyl p-hydroxybenzoate in individual solvents. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 73, p. 188-194, feb. 1984.

MARTINS, M. A. R.; PINHO, S. P.; COUTINHO, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 48, p. 962-982, jul. 2019.

MOHDEE, V. et al. Effect of temperature on the equilibrium solubility of dimethylolpropionic acid: Measurement, correlation, thermodynamic analysis and solvent selection. **Journal of Molecular Liquids**, v. 328, art. 115462, apr. 2021.

MONTESDEOCA-ESPONDA, s. et al. Analytical approaches for the determination of personal care products and evaluation of their occurrence in marine organisms. **Science of the Total Environment**, v. 633, p. 405-425, aug. 2018.

MULLINS, E. et al. Sigma-Profile Database for Using COSMO-Based Thermodynamic Methods. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 45, p. 4389-4415, jun. 2006.

MULLINS, E. et al. Sigma Profile Database for Predicting Solid Solubility in Pure and Mixed Solvent Mixtures for Organic Pharmacological Compounds with COSMO-Based

Thermodynamic Methods. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 47, p. 1707-1725, feb. 2008.

NARENDERAN, S. T.; MEYYANATHAN, S. N.; BABU, B. Review of pesticide residue analysis in fruits and vegetables. Pre-treatment, extraction and detection techniques. **Food Research International**, v. 133, art. 109141, jul. 2020.

NOUBIGH, A.; AKREMI, A. Experimental measurements, equilibrium study and model correlation of methyl paraben in ethanol and methanol aqueous solutions from = (293.15 to 323.15) K. **Journal of Molecular Liquids**, v. 293, art. 111505, nov. 2019.

OUYANG, J. et al. Solubility measurement, modeling, and dissolution thermodynamics of propylparaben in 12 pure solvents. **Journal of Chemical & Engineering Data**. v. 65, p. 4725-4734, sep. 2020.

OZTURK, B.; CHARLES PARKINSON, C.; GONZALEZ-MIQUEL, M. Extraction of polyphenolic antioxidants from orange peel waste using deep eutectic solvents. **Separation and Purification Technology**, v. 206, p. 1-13, nov. 2018.

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

PAESE, L. T. et al. Predicting phase equilibrium of aqueous sugar solutions and industrial juices using COSMO-SAC. **Journal of Food Engineering**, v. 274, art. 109836, jun. 2020.

PARK, NA-YOUN et al. Parabens in breast milk and possible sources of exposure among lactating women in Korea. **Environmental Pollution**, v. 255, art. 113142, dec. 2019.

PARUTA, A. N. Solubility of parabens in alcohols. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.58, p. 216-219, feb. 1969.

PASUPULETI, R. et al. Eco-friendly magnetic Solid-Phase extraction and deep eutectic solvent for the separation and detection of parabens from the environmental water and urine samples. **Microchemical Journal**, v. 178. art. 107330, jul. 2022.

PÄTZOLD, M. et al. Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents in Biocatalysis. **Trends in Biotechnology**, v. 37, n. 9, p. 943-959, sep. 2019.

PŁOTKA-WASYLKĄ, J. et al. Extraction with environmentally friendly solvents. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 91, p. 12-25, jun. 2017.

POMPEI, C. M. E. et al. Occurrence of PPCPs in a Brazilian water reservoir and their removal efficiency by ecological filtration. **Chemosphere**, v. 226, p. 210-219, jul. 2019.

PRAUSNITZ, J.M. et al. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria , third ed, Prentice-Hall, New Jersey, 1998.

PSILLAKIS, E. Vortex-assisted liquid-liquid microextraction revisited. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 113, p. 332-339, apr. 2019.

RAVAZI, N. et al. Extraction and pre-concentration of parabens in liquid pharmaceutical samples by dispersive liquid–liquid microextraction based on deep eutectic solvent. **Biomedical Chromatography**, v. 37, e5547, nov. 2022.

RENON, H.; PRAUSNITZ, J. M. Estimation of parameters for the nrtl equation for excess gibbs energies of strongly nonideal liquid mixtures, **Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development**, v.8, n. 3, p. 413-419, jul. 1969.

RESTAINO, F. A.; MARTIN, A. N. Solubility of benzoic acid and related compounds in a series of n-alkanols. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, p. 636-639, jun. 1964.

RIBEIRO, B. D. et al. Menthol-based eutectic mixtures: Hydrophobic low viscosity solvents. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 3, n. 10, p. 2469-2477, oct. 2015.

ROCHA, B. A. et al. Advanced data mining approaches in the assessment of urinary concentrations of bisphenols, chlorophenols, parabens and benzophenones in Brazilian children and their association to DNA damage. **Environment International**, v. 116, p. 269-277, jul. 2018.

SA, E. J.; LEE, B-S.; PARK, B. H. Extraction of ethanol from mixtures with n-hexane by deep eutectic solvents of choline chloride + levulinic acid, + ethylene glycol, or + malonic acid. **Journal of Molecular Liquids**, available online, v. 316, art. 113877, oct. 2020.

ŠALIĆ, A. et al. Biodiesel purification in microextractors: Choline chloride based deep eutectic solvents vs water. **Separation and Purification Technology**, v. 242, art. 116783, jul. 2020.

SALLEH, Z. et al. Efficient removal of benzene from cyclohexane-benzene mixtures using deep eutectic solvents – COSMO-RS screening and experimental validation. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 104, p. 33-44, jan. 2017.

SALTHAMMER, T. Emerging indoor pollutants. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 224, art. 113423, mar. 2020.

SAFAVI, A.; AHMADI, R.; RAMEZANI, A. M. Vortex-assisted liquid-liquid microextraction based on hydrophobic deep eutectic solvent for determination of malondialdehyde and formaldehyde by HPLC-UV approach. **Microchemical Journal**, v. 143, p. 166-174, dec. 2018.

SAS, O. G. Removing phenolic pollutants using deep eutectic solvents. **Separation and Purification Technology**, v. 227, art. 11570, nov. 2019.

SAS, O. G. et al. Hydrophobic deep eutectic solvents as extraction agents of nitrophenolic pollutants from aqueous systems. **Environmental Technology & Innovation**, v. 25, art. 102170, feb. 2022.

SHEN, Y. et al. Equilibrium solubility of 6-propyl-2-thiouracil in nine pure solvents: Determination, correlation, Hansen solubility parameter and thermodynamic Properties. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 100, art. 100934, mar. 2023.

SHIRANI, M.; HABIBOLLAHI, S.; AKBARI, A. Centrifuge-less deep eutectic solvent based magnetic nanofluid-linked air-agitated liquid–liquid microextraction coupled with electrothermal atomic absorption spectrometry for simultaneous determination of cadmium, lead, copper, and arsenic in food samples and non-alcoholic beverages. **Food Chemistry**, v. 281, p. 304-311, may 2019.

SHISHOV, A. et al. Deep eutectic solvents are not only effective extractants. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 129, art. 115956, aug. 2020b.

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

SHISHOV, A. Y. et al. A new approach for microextraction of non-steroidal anti-inflammatory drugs from human urine samples based on in-situ deep eutectic mixture formation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 272, p. 738-745, dec. 2018.

SILVA, D. I. O. et al. Liquid-liquid microextraction method using a deep eutectic solvent for the determination of total paraben content by fluorescence spectroscopy and second-order calibration. **Microchemical Journal**, v. 193, art. 109128, oct. 2023.

SMITH, E. L.; ABBOTT, A. P.; RYDER, K. S. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 21, p. 11060-11082, oct. 2014.

SOARES, R. P. et al. Ivpp/sigma: LVPP sigma-profile database (18.07), jun. 2017.

SOLAESA, A. G. et al. Green determination of brominated flame retardants and organochloride pollutants in fish oils by vortex assisted liquid-liquid microextraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 195, p. 251-257, apr. 2019.

SONG, Y. et al. Dehydration of 1-butanol with a deep eutectic solvent by liquid–liquid extraction. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 59, p. 846-855, jan. 2020.

SONI, M. G.; CARABIN, I. G.; BURDOCK, G. A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, p. 985-1015, jul. 2005.

SKJOLD-JORGENSEN, S. et al. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. Revision and Extension. **Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development**, v. 18, p. 714-722, oct. 1979.

TANG, W.; AN, Y.; ROW, K. H. Emerging applications of (micro) extraction phase from hydrophilic to hydrophobic deep eutectic solvents: opportunities and trends. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 136, art. 116187, mar. 2021.

TANG, Z. et al. Extraction of *Lycium barbarum* polysaccharides using temperature-switchable deep eutectic solvents: A sustainable methodology for recycling and reuse of the extractant. **Journal of Molecular Liquids**, v. 383, art. 122063, aug. 2023.

TEODOSIU, C. et al. Emerging pollutants removal through advanced drinking water treatment: A review on processes and environmental performances assessment. **Journal of Cleaner Production**, v. 197, p. 1210-1221, oct. 2018.

TOMÉ, L. I. N. et al. Deep eutectic solvents for the production and application of new materials. **Applied Materials Today**, v. 10, p. 30-50, mar. 2018.

TUNG, H.-H. et al. Prediction of Pharmaceutical Solubility Via NRTL-SAC and COSMO-SAC. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 1813-1820, may. 2008.

VALE, F. et al. Parabens as emerging contaminants: Environmental persistence, current practices and treatment processes. **Journal of Cleaner Production**, v. 347, art. 131244, may. 2022.

VERMA, R.; BANERJEE, T. Liquid–liquid extraction of lower alcohols using menthol-based hydrophobic deep eutectic solvent: experiments and COSMO-SAC predictions. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 57, p. 3371-3381, mar. 2018.

VILKOVÁ, M.; PŁOTKA-WASYLKA, J.; ANDRUCH, V. The role of water in deep eutectic solvent-base extraction. **Journal of Molecular Liquids**, v. 304, art. 112747, apr. 2020.

WANG, S.; SANDLER, S. I.; CHEN C.-C. Refinement of COSMO-SAC and the Applications. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 46, p. 7275-7288, sep. 2007.

WEI, F. et al. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review. **Science of the Total Environment**, v. 778, art. 146150, jul. 2021.

WERNER, J.; GRZESKOWIAK, T.; ZGOŁA-GRZESKOWIAK, A. A polydimethylsiloxane/deep eutectic solvent sol-gel thin film sorbent and its application to solid-phase microextraction of parabens. **Analytica Chimica Acta**, v. 1202, art. 339666, apr. 2022.

WILSON, G. M. Vapor-Liquid Equilibrium. XI. A New Expression for the Excess Free Energy of Mixing, **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, p. 127-130, jan. 1964.

- XIE, Q. et al. Deep eutectic solvent-based liquid-liquid microextraction for the HPLC-DAD analysis of bisphenol A in edible oils. **Journal of Molecular Liquids**, v. 306, art. 112881, may. 2020.
- XIONG, R.; SANDLER, S. I.; BURNETT, R. I. An Improvement to COSMO-SAC for Predicting Thermodynamic Properties. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, p. 8265-8278, may. 2014.
- YANG, H.; CHEN, H.; RASMUSON, Å. C. Sandwich crystals of butyl paraben. **CrystEngComm**, v. 16, p. 8863–8873, jul. 2014.
- YANG, H.; RASMUSON, Å. C. Solubility of Butyl Paraben in Methanol, Ethanol, Propanol, Ethyl Acetate, Acetone, and Acetonitrile. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 55, p. 5091-5093, sep. 2010.
- YANG, H.; RASMUSON, Å. C. Ternary phase diagrams of ethyl paraben and propyl paraben in ethanol aqueous solvents. **Fluid Phase Equilibria**, v. 376, p. 69-75, aug. 2014.
- YANG, H.; RASMUSON, Å. C. H. Yang, Å.C. Rasmussen, Nucleation of butyl paraben in different solvents. **Crystal Growth & Design**, v.13, p. 4226–4238, aug. 2013.
- YUSAKUL, G. et al. An eco-friendly method using deep eutectic solvents immobilized in a microcrystal cellulose-polyvinyl alcohol sponge for parabens analysis in food samples. **Microchemical Journal**, v. 191, art. 108758, aug. 2023.
- 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, dec. 2019.
- ZAINAL-ABIDIN, M.H.; HAYYAN, M.; WONG, W. F. Hydrophobic deep eutectic solvents: Current progress and future directions. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 97, p. 142-162, may. 2021.
- ZELINSKI, D. W. et al. COSMO-SAC model and vortex assisted liquid-liquid microextraction to assess the hydrophobic deep eutectic solvents as an alternative path for parabens removal from aqueous media. **Fluid Phase Equilibria**, v. 560, art. 113503, sep. 2022.
- ZELINSKI, D. W. et al. Solubility determination and thermodynamics modeling of n-alkyl-parabens in short-chain alcohols from (288.15 to 318.15) K. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 185, art. 107088, may. 2023.
- ZHANG, C. et al. Equilibrium solubility, solvation and dissolution thermodynamics, and DFT study of 18 β -glycyrrhetic acid in solutions of 1,4-dioxane/N, N-dimethylformamide/ethanol/isopropanol + water. **The Journal Chemical Thermodynamics**, v. 184, art. 107090, sep. 2023.

ZHANG, J. et al. A state-of-the-art review on single drop study in liquid–liquid extraction: Experiments and simulations. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 27, p. 2857-2875, dec. 2019.

ZHAO, J. et al. Ultrasound-assisted deep eutectic solvent as green and efficient media combined with functionalized magnetic multi-walled carbon nanotubes as solid-phase extraction to determine pesticide residues in food products. **Food Chemistry**, v. 310, art. 125863, apr. 2020.

ZHOU, Y. et al. Which type of pollutants need to be controlled with priority in wastewater treatment plants: Traditional or emerging pollutants? **Environment International**, v. 131, art. 104982, oct. 2019.

ZHU, S. et al. Liquid–liquid microextraction of synthetic pigments in beverages using a hydrophobic deep eutectic solvent. **Food Chemistry**, v. 243, p. 351-356, mar. 2018.

ZUROB, E. et al. Design of natural deep eutectic solvents for the ultrasound-assisted extraction of hydroxytyrosol from olive leaves supported by COSMO-RS. **Separation and Purification Technology**, v. 248, art. 117054, oct. 2020.

APÊNDICE A – DESENHO EXPERIMENTAL

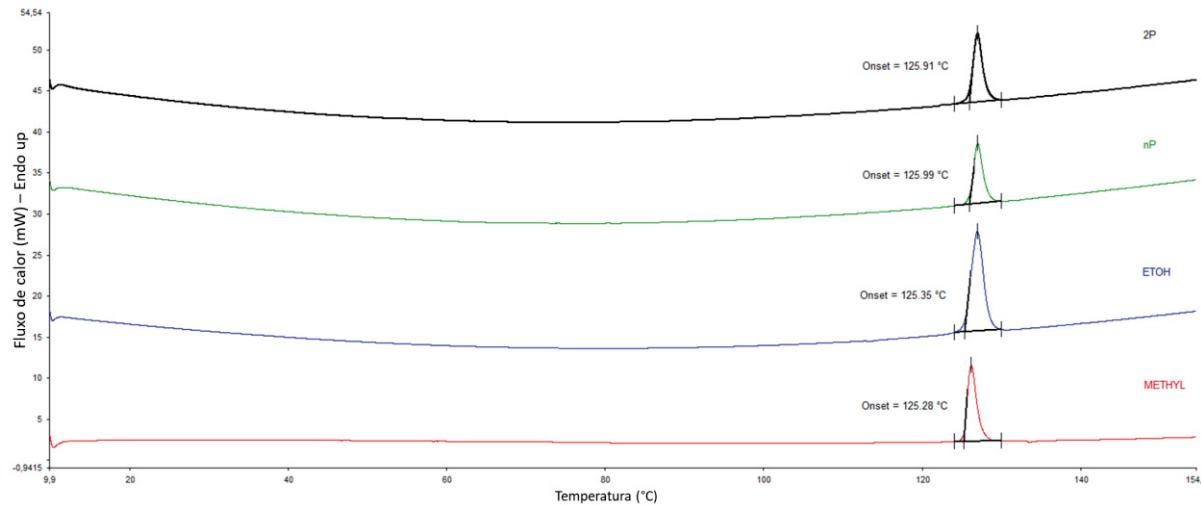
TABELA A1 – DESENHO EXPERIMENTAL (DCCR – DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL ROTACIONAL) UTILIZADO PARA EXTRAÇÃO DE PARABENOS DE MEIOS AQUOSOS.

ENSAIO	VARIÁVEIS		
	C _{inicial} (mg L ⁻¹)	HDES Vol. (μL)	Tempo (minutos)
1	15 (-1)	400 (-1)	1 (-1)
2	15 (-1)	400 (-1)	3 (1)
3	15 (-1)	800 (1)	1 (-1)
4	15 (-1)	800 (1)	3 (1)
5	35 (1)	400 (-1)	1 (-1)
6	35 (1)	400 (-1)	3 (1)
7	35 (1)	800 (1)	1 (-1)
8	35 (1)	800 (1)	3 (1)
9	8,2 (-1,68)	600 (0)	2 (0)
10	42 (1,68)	600 (0)	2 (0)
11	25 (0)	264 (-168)	2 (0)
12	25 (0)	936 (1,68)	2 (0)
13	25 (0)	600 (0)	0,3 (-1,68)
14	25 (0)	600 (0)	3,7 (1,68)
15	25 (0)	600 (0)	2 (0)
16	25 (0)	600 (0)	2 (0)
17	25 (0)	600 (0)	2 (0)

FONTE: A autora (2022).

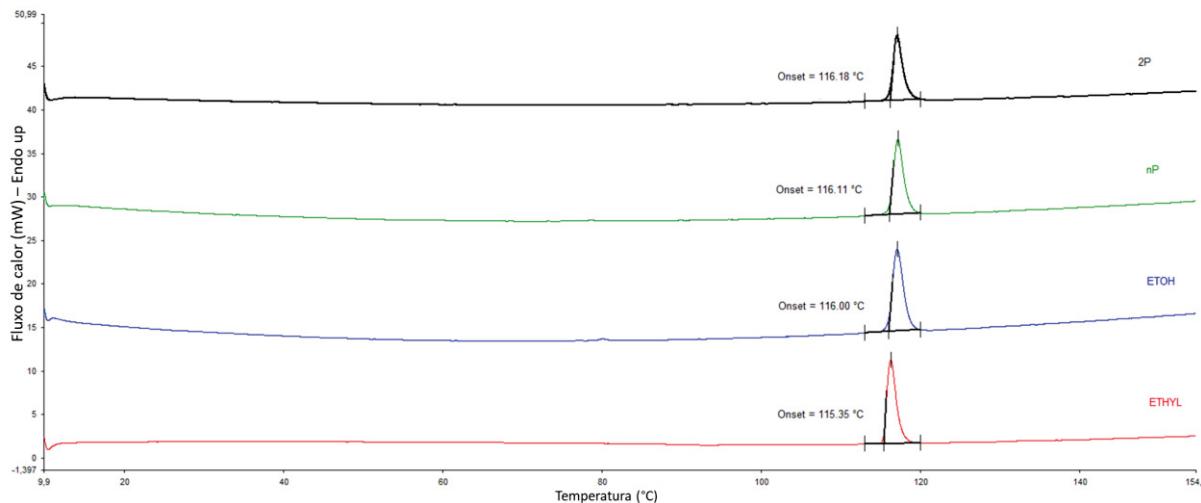
APÊNDICE B – CURVAS DOS PARABENOS OBTIDAS POR DSC

FIGURA B1 – CURVAS DO METILPARABENO PRECIPITADO APÓS SOLUBILIZAÇÃO EM (—) ETANOL, (—) N-PROPANOL E (—) 2-PROPANOL OBTIDAS POR DSC



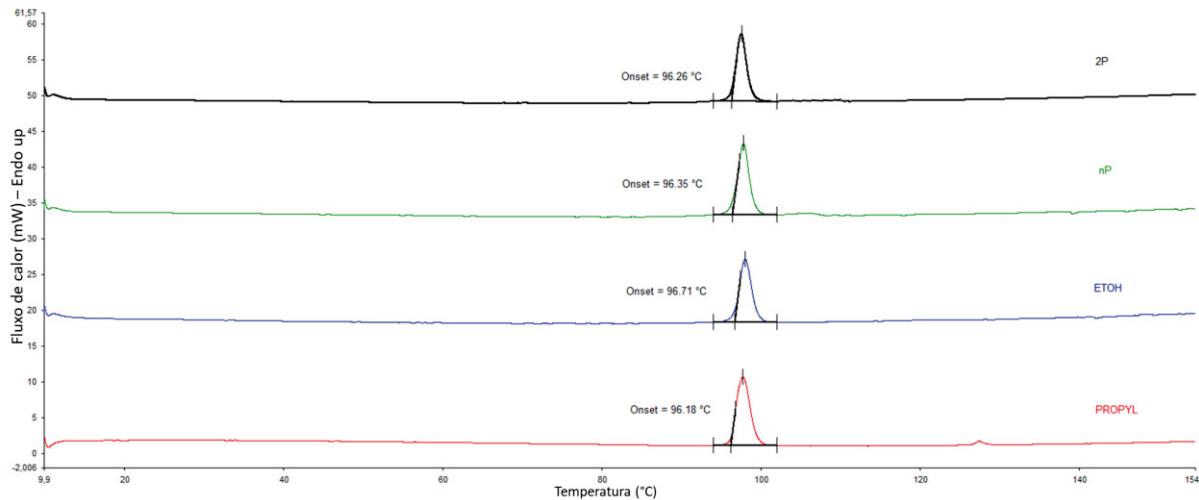
FONTE: A autora (2023).

FIGURA B2 – CURVAS DO ETILPARABENO PRECIPITADO APÓS SOLUBILIZAÇÃO EM (—) ETANOL, (—) N-PROPANOL E (—) 2-PROPANOL OBTIDAS POR DSC



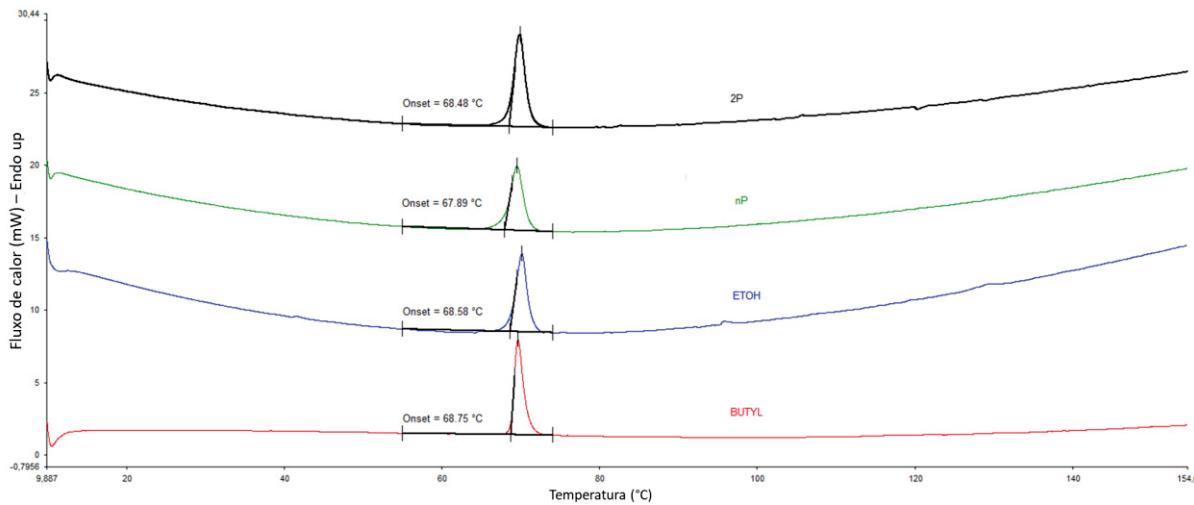
FONTE: A autora (2023).

FIGURA B3 – CURVAS DO PROPILPARABENO PRECIPITADO APÓS SOLUBILIZAÇÃO EM
 (—) ETANOL, (—) N-PROPANOL E (—) 2-PROPANOL OBTIDAS POR DSC



FONTE: A autora (2023).

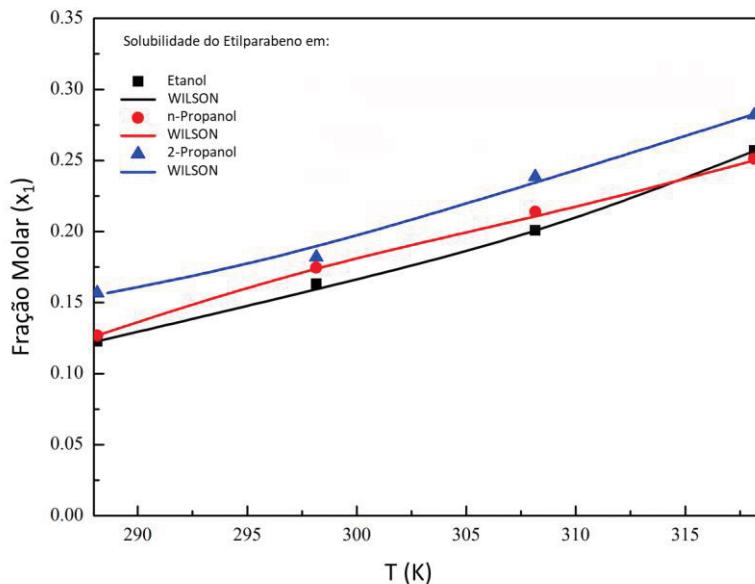
FIGURA B4 – CURVAS DO BUTILPARABENO PRECIPITADO APÓS SOLUBILIZAÇÃO EM
 (—) ETANOL, (—) N-PROPANOL E (—) 2-PROPANOL OBTIDAS POR DSC



FONTE: A autora (2023).

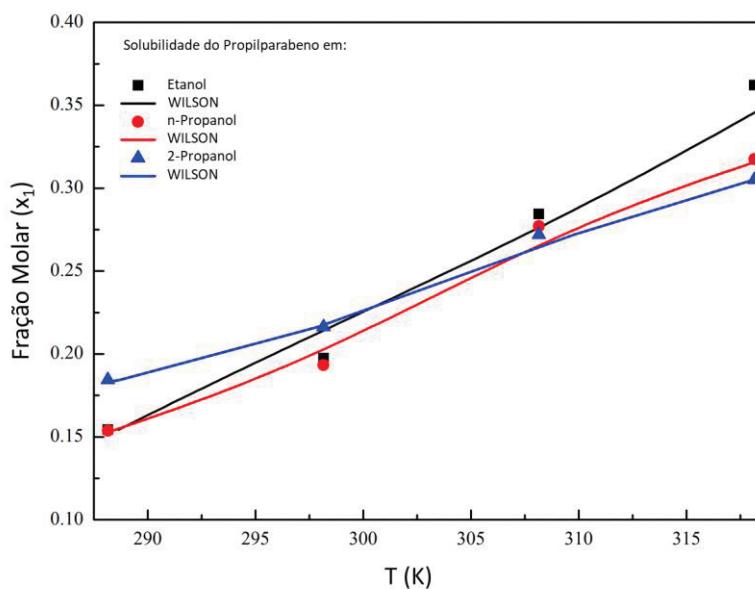
APÊNDICE C – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO DE WILSON)

FIGURA C1 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO ETILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE WILSON



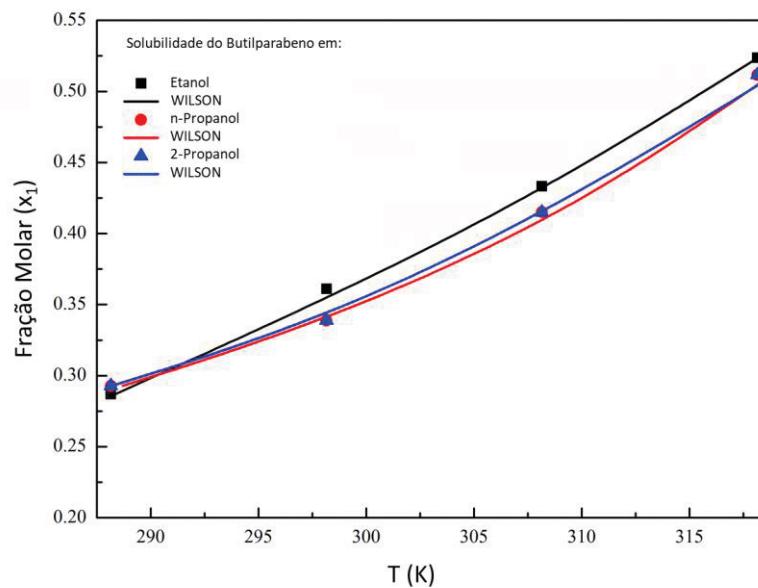
FONTE: A autora (2022).

FIGURA C2 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO PROPILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE WILSON



FONTE: A autora (2022).

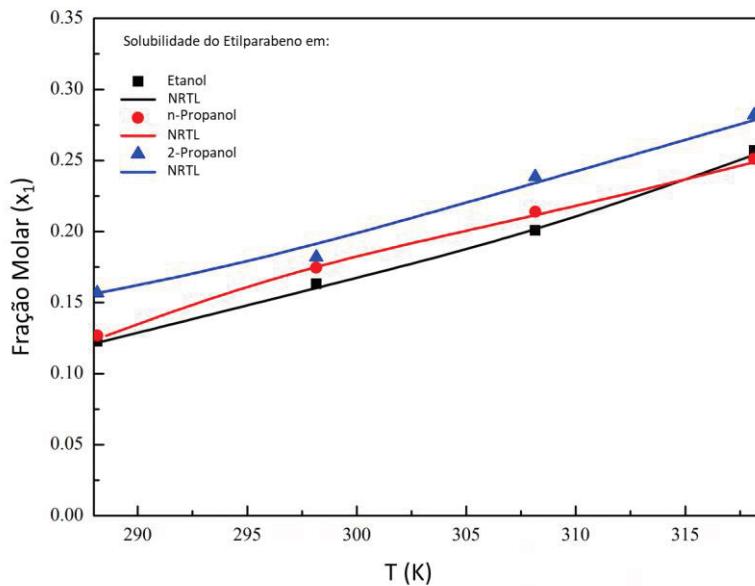
FIGURA C3 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO BUTILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO DE WILSON



FONTE: A autora (2022).

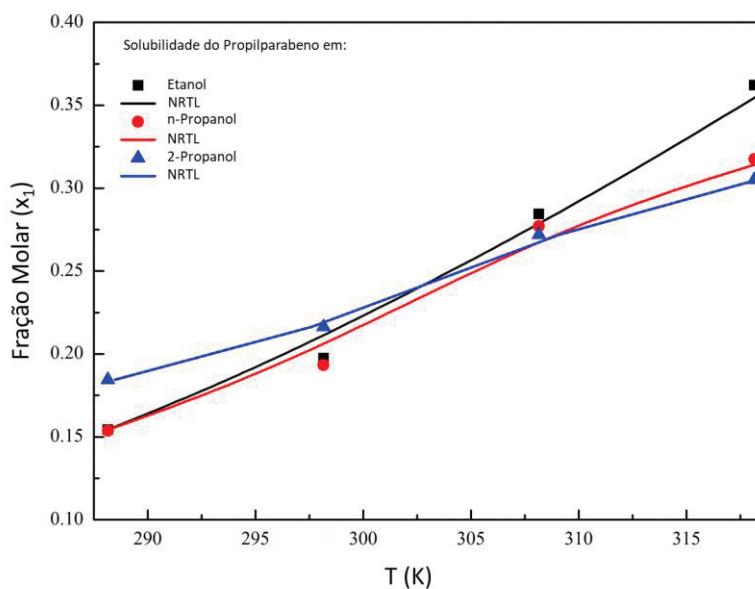
APÊNDICE D – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO NRTL)

FIGURA D1 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO ETILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO NRTL



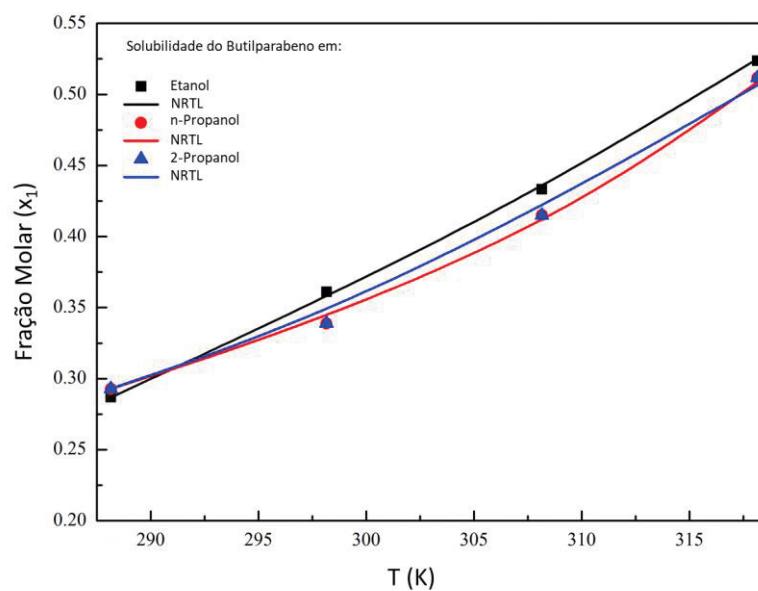
FONTE: A autora (2022).

FIGURA D2 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO PROPILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO NRTL



FONTE: A autora (2022).

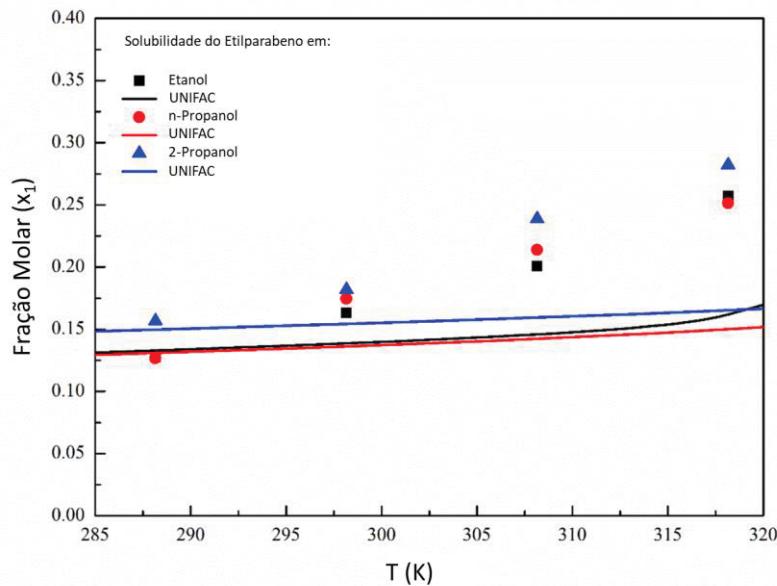
FIGURA D3 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO BUTILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO NRTL



FONTE: A autora (2022).

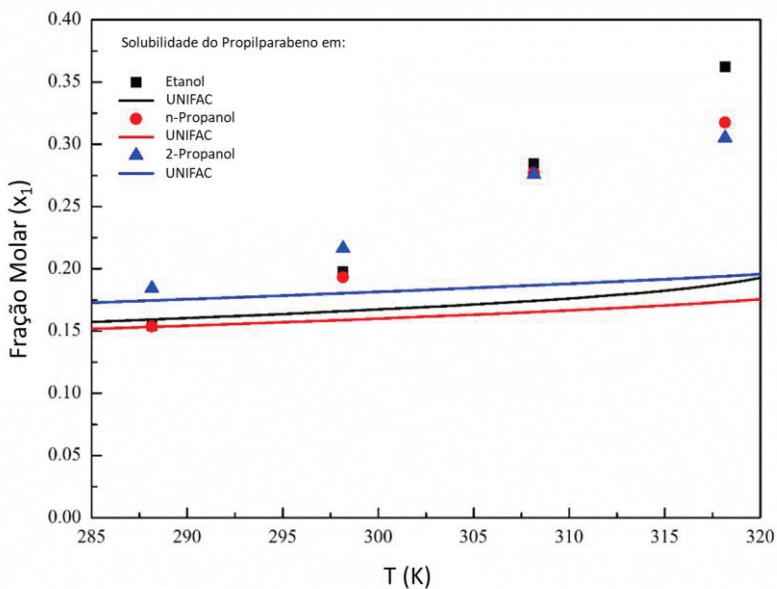
APÊNDICE E – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO UNIFAC)

FIGURA E1 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO ETILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO UNIFAC



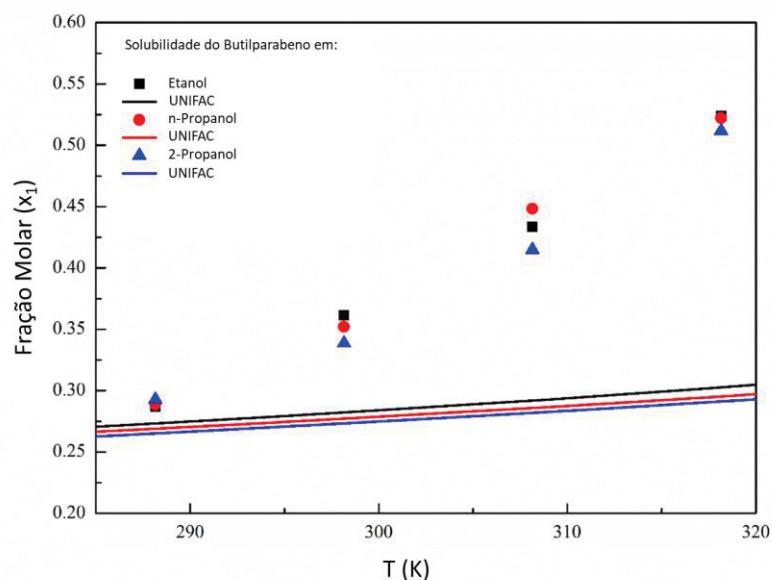
FONTE: A autora (2022).

FIGURA E2 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO PROPILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO UNIFAC



FONTE: A autora (2022).

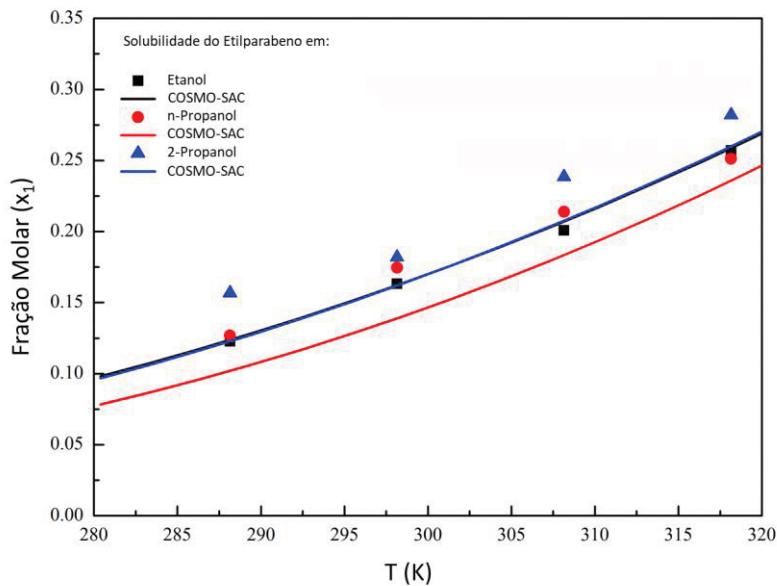
FIGURA E3 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO BUTILPARABENO EM (■) ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO UNIFAC



FONTE: A autora (2022).

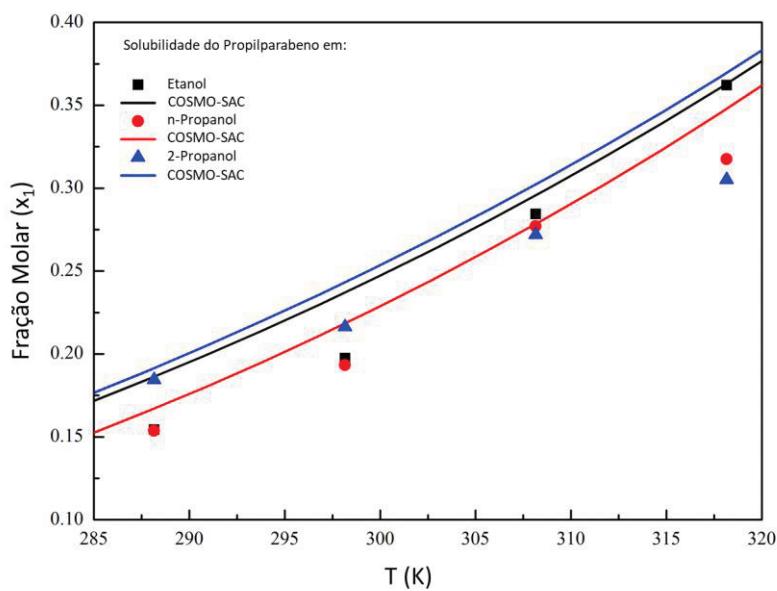
APÊNDICE F – DADOS DE SOLUBILIDADE (MODELO COSMO-SAC)

FIGURA F1 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO ETILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO COSMO-SAC



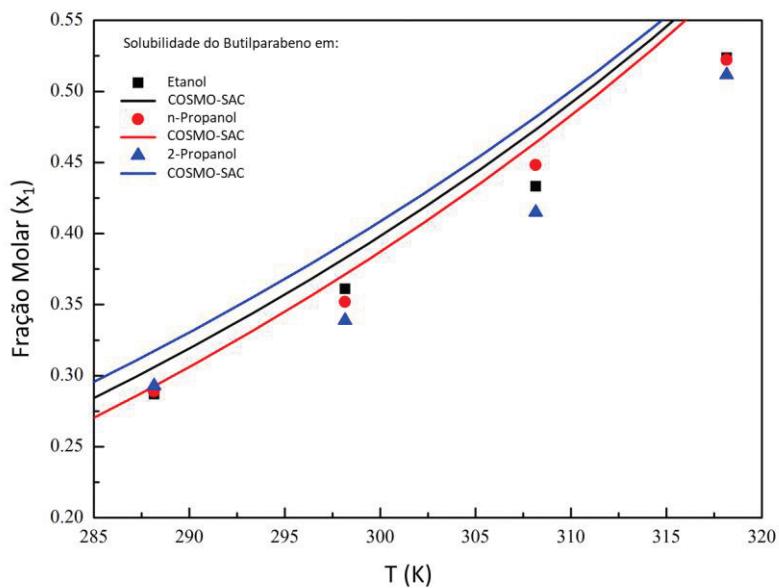
FONTE: A autora (2022).

FIGURA F2 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO PROPILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO COSMO-SAC



FONTE: A autora (2022).

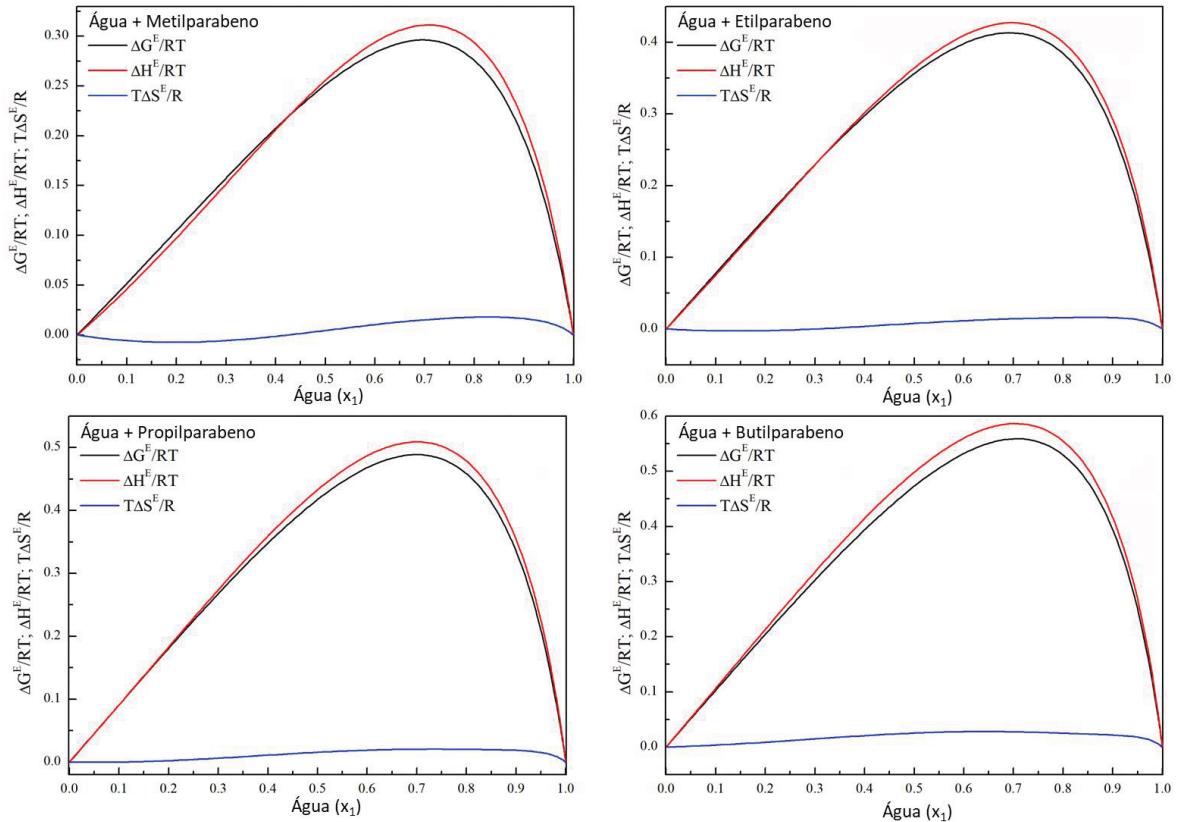
FIGURA F3 – DADOS DE SOLUBILIDADE (x_1) DO BUTILPARABENO EM (■)ETANOL, (●) N-PROPANOL E (▲) 2-PROPANOL E CORRELAÇÃO DO MODELO COSMO-SAC



FONTE: A autora (2022).

APÊNDICE G – PROPRIEDADES DE EXCESSO ÁGUA-PARABENOS

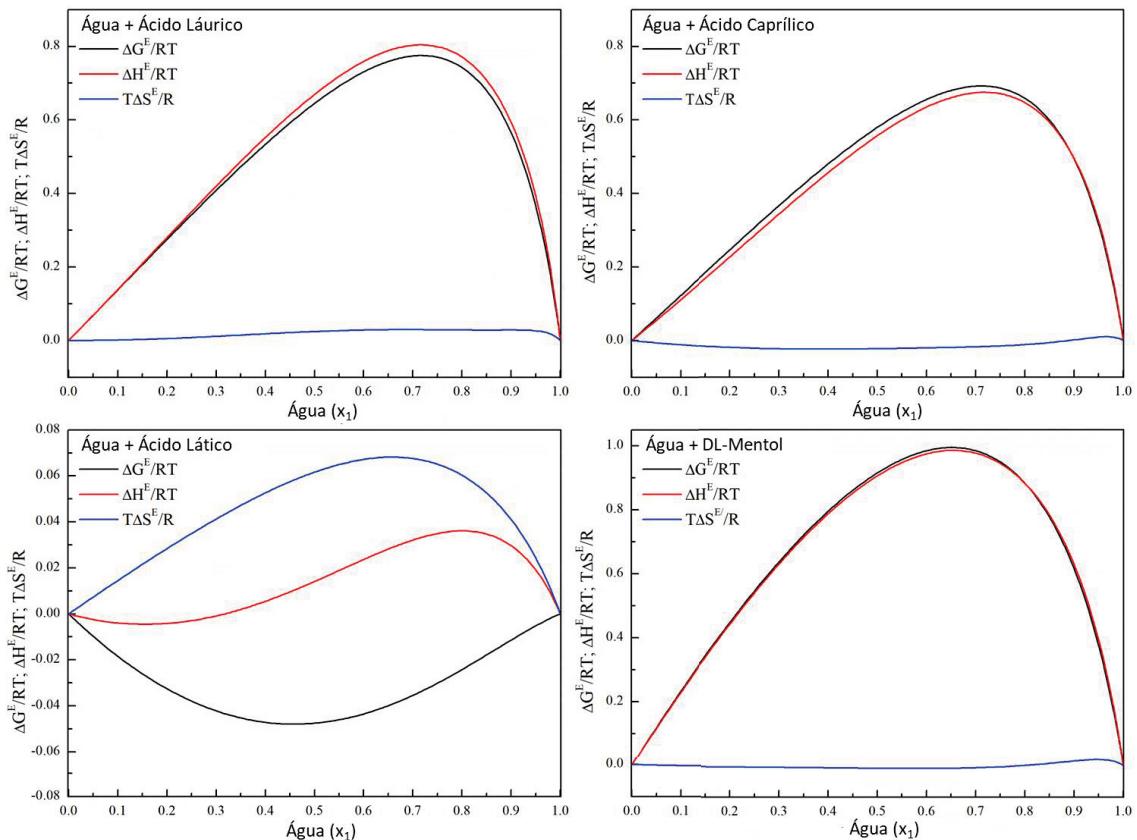
FIGURA G1 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ÁGUA E ALQUIL PARABENOS (METIL, ETIL, PROPIL E BUTILPARABENO)



FONTE: A autora (2022).

APÊNDICE H – PROPRIEDADES DE EXCESSO ÁGUA-REAGENTES HDES

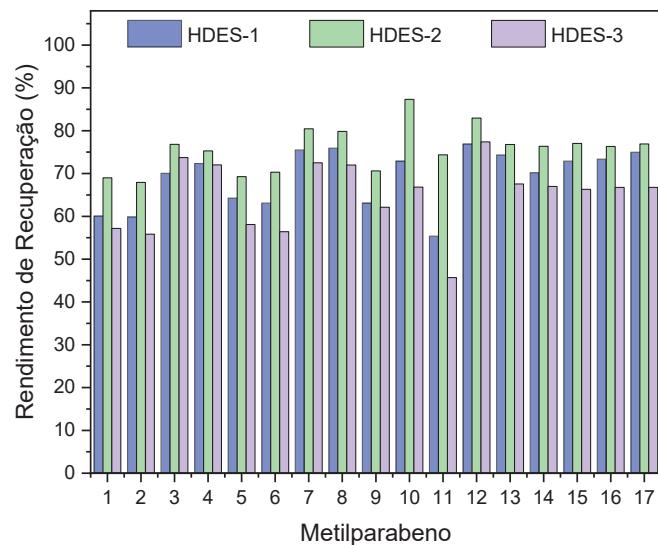
FIGURA H1 – PROPRIEDADES DE EXCESSO ($-\Delta G^E/RT$, $-\Delta H^E/RT$ E $T\Delta S^E/R$) DOS SISTEMAS BINÁRIOS COMPOSTOS POR ÁGUA E PELOS REAGENTES DOS HDES (ÁCIDO LÁURICO, CAPRÍLICO, ÁCIDO LÁTICO E DL-MENTOL)



FONTE: A autora (2022).

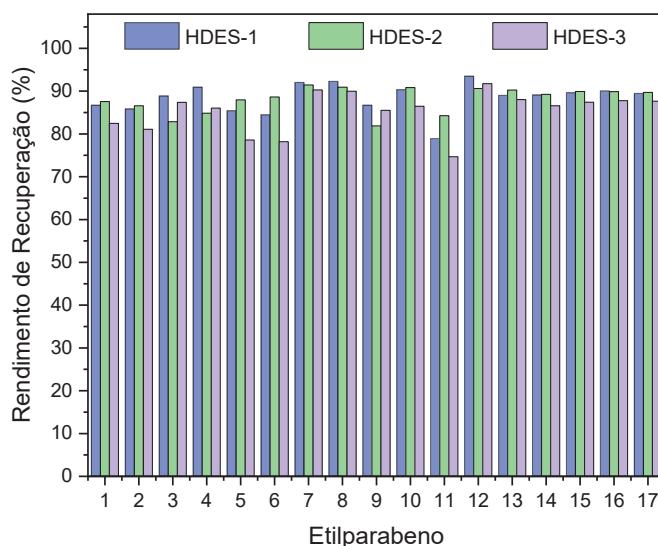
APÊNDICE I – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO POR PARABENO

FIGURA I1 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO (%) DO METILPARABENO, NOS HDES (■) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO E (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁURICO EM TODAS AS CONDIÇÕES DE TRABALHO PROPOSTAS



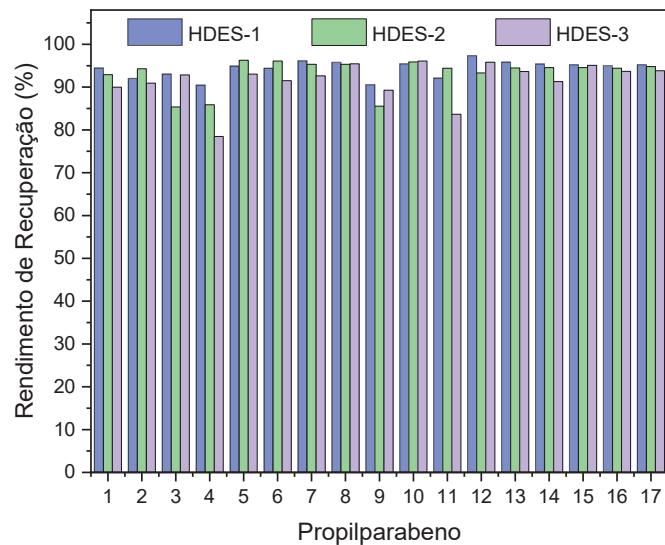
FONTE: A autora (2022).

FIGURA I2 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO (%) DO ETILPARABENO, NOS HDES (■) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO E (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁURICO EM TODAS AS CONDIÇÕES DE TRABALHO PROPOSTAS



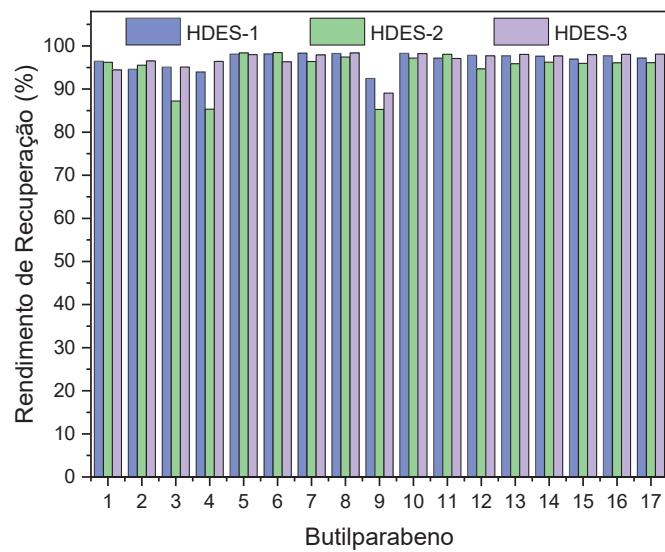
FONTE: A autora (2022).

FIGURA I3 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO (%) DO PROPILPARABENO, NOS HDES (■) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO E (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁURICO EM TODAS AS CONDIÇÕES DE TRABALHO PROPOSTAS



FONTE: A autora (2022).

FIGURA I4 – RECUPERAÇÃO DE EXTRAÇÃO (%) DO BUTILPARABENO, NOS HDES (■) DL-MENTOL : ÁCIDO CAPRÍLICO, (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁTICO E (■) DL-MENTOL : ÁCIDO LÁURICO EM TODAS AS CONDIÇÕES DE TRABALHO PROPOSTAS



FONTE: A autora (2022).