

## DISOLVENTES EUTÉCTICOS: UNA ALTERNATIVA PARA LA MEJORA DE LA SOSTENIBILIDAD DE LOS PROCESOS ANALÍTICOS

Lucía Abad-Gil, Beatriz Gómez-Nieto, María Jesús Gismera, Jesús R. Procopio,  
María Teresa Sevilla

Grupo de Investigación en Sensores y Especiación Metálicas (GISEM), Departamento de Química Analítica y Análisis Instrumental, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, España.  
teresa.sevilla@uam.es, <https://www.uam.es/uam/investigacion/grupos-de-investigacion/detalle/f1-180>

### Abstract

El interés por los disolventes eutécticos profundos (DESs) ha crecido en los últimos años debido a sus excelentes propiedades fisicoquímicas y su menor impacto ambiental. Los DESs son mezclas de dos o más compuestos caracterizadas por un punto de fusión significativamente inferior al de sus componentes individuales. Sus propiedades pueden modularse mediante la elección adecuada de los componentes, sus proporciones y la incorporación de aditivos, lo que los convierte en sistemas altamente versátiles. Gracias a su baja toxicidad y carácter sostenible, los DESs representan una alternativa prometedora a los disolventes convencionales en diversas aplicaciones analíticas. Este artículo presenta un resumen de parte de la investigación desarrollada en el grupo GISEM sobre el uso de DESs en la preparación de muestras y en el diseño de sensores electroquímicos basados en polímeros conductores redox y nanomateriales, destacando su papel como extractante, medio de síntesis y su contribución a la mejora del rendimiento de los dispositivos analíticos.

### 1. Introducción

Los principios de la Química Analítica Verde (GAC), en el contexto de los planteamientos de la Química Verde, establecen la necesidad de una disminución de la cantidad de compuestos utilizados en los procesos químicos, reducción de los residuos generados y el empleo de compuestos de nula o reducida toxicidad [1].

En la mayoría de los procedimientos analíticos, los disolventes juegan un papel fundamental ya que son los reactivos más utilizados. Por este motivo, se debe prestar especial atención a la elección y uso de los disolventes, de acuerdo con los GAC. Los disolventes orgánicos cumplen un papel relevante en muchas metodologías analíticas, desde la preparación de muestras a los métodos de separación, utilizándose grandes volúmenes en muchos de estos procedimientos. La elevada toxicidad de la mayoría de los disolventes de uso común en los laboratorios y las estrictas regulaciones internacionales sobre sustancias peligrosas ha llevado a la búsqueda de disolventes alternativos que, sin afectar a la eficacia, permitan mejorar la sostenibilidad de los procesos. Entre estos

disolventes neotéricos o “verdes” ocupan un lugar destacado los disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents*, DESs). Los DESs se definen como mezclas de dos o más componentes que en una relación molar adecuada interaccionan a través de enlaces de hidrógeno para formar una mezcla eutéctica con un punto de fusión menor que el de los componentes individuales [2]. Estos enlaces se establecen entre un aceptor de enlaces de hidrógeno (HBA) y un donador de enlaces de hidrógeno (HBD) y según la naturaleza de estos componentes, los DESs pueden clasificarse en cinco tipos: Tipo I (sal de amonio cuaternario y cloruro de metal), Tipo II (sal de amonio cuaternario e hidrato de cloruro de metal), Tipo III (sal de amonio cuaternario y un HBD, tal como ácido carboxílico o poliol), Tipo IV (hidrato de cloruro de metal y HBD) y Tipo V (compuestos de HBAs y HBDs no iónicos) [2].

El interés en la utilidad de los DESs en diferentes campos de la Química ha ido creciendo desde el comienzo de siglo debido a sus excelentes propiedades, como baja toxicidad, fácil preparación, bajo coste y bajo impacto ambiental. Además, la amplia variedad de HBAs y HBDs, sus posibles combinaciones, y la incorporación de aditivos, permiten modular las propiedades de los DESs y adaptarlas a su aplicación final. Por todo esto, los DESs se emplean en diferentes campos, como en separaciones cromatográficas y electroforéticas, y en el desarrollo de sensores, entre otros [3, 4]. Por sus propiedades como disolventes, los DESs también son ampliamente empleados en procesos de extracción de iones metálicos y compuestos orgánicos de muestras líquidas y sólidas. La posibilidad de modular diferentes propiedades de los DESs, como la polaridad, permite mejorar la eficiencia de extracción, ya que es posible generar medios de extracción hidrofílicos o hidrofóbicos, facilitando así la recuperación de analitos con polaridades diversas [5]. En el ámbito de la electroquímica, los DESs han supuesto un avance significativo, ya que presentan una conductividad adecuada para actuar como disolventes y electrolitos en la preparación de electrodos modificados. Las propiedades del DES utilizado influyen en la superficie electroactiva y en la morfología del electrodo, afectando directamente a la respuesta del analito. Esto permite desarrollar sensores electroquímicos *ad-hoc* para el analito de interés [6].

En nuestro grupo de investigación hemos evaluado el potencial de los DESs como una alternativa innovadora y sostenible frente a los disolventes convencionales, aplicándolos en ámbitos de la Química Analítica como el tratamiento de muestras y el desarrollo de sensores electroquímicos. Estos estudios han dado lugar a resultados muy prometedores, avanzando hacia procesos analíticos más eficientes y respetuosos con el medio ambiente.

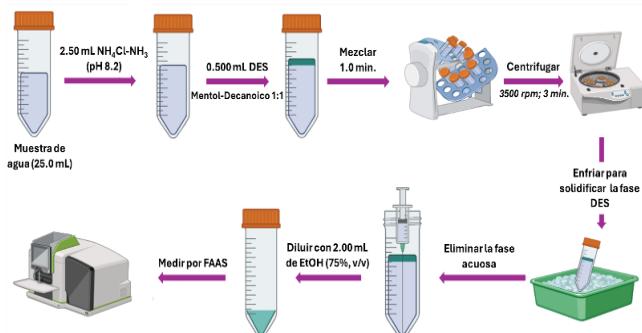
## 2. Aplicación de los DES en el tratamiento de muestras

La preparación de muestras constituye una de las etapas más críticas en el análisis químico, ya que la calidad y fiabilidad de los resultados analíticos dependen en gran medida de este paso previo. Esta etapa es necesaria en multitud de métodos de análisis para destruir la matriz de muestra y/o aislar los analitos de interés de posibles interferentes presentes en la muestra, y en muchos casos para preconcentrarlos cuando se encuentran en concentraciones muy bajas. Sin embargo, esta etapa del proceso analítico es una de las más complejas y la que requiere más tiempo y reactivos. Asimismo, esta etapa habitualmente implica el uso de reactivos y disolventes tóxicos, volátiles o corrosivos y el empleo de condiciones de trabajo altamente energéticas, por lo que suele ser la etapa que provoca mayor impacto ambiental. Para mitigar estos inconvenientes, en los últimos años se han explorado diferentes estrategias de preparación de muestra para minimizar el uso de sustancias peligrosas y reducir el consumo energético de esta etapa [7].

En este contexto, en el grupo de investigación GISEM se han empleado DES hidrofóbicos tipo V, compuestos por monoterpenos poco solubles en agua y ácidos grasos de cadena larga, para optimizar distintos métodos de microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME) orientados al análisis de aguas y a la determinación de metales y de contaminantes orgánicos. Esta técnica de microextracción fue seleccionada para estas aplicaciones ya que los métodos de preparación de muestra basados en DLLME se consideran rápidos, permiten reducir el uso de disolventes y la generación de residuos, y presentan una gran eficacia de extracción. En un primer estudio publicado en la revista *Green Analytical Chemistry* [8], se desarrolló un método rápido y respetuoso con el medio ambiente para la extracción y preconcentración simultánea de cobre y níquel en aguas mediante un DES hidrofóbico formado por mentol y ácido decanoico (1:1). Las condiciones finales del método desarrollado se resumen en la **Figura 1**.

En las condiciones óptimas se consiguieron eficacias de extracción del 95% y del 78% para cobre y níquel, respectivamente. Hay que destacar que, en este método, a diferencia de otros métodos de DLLME publicados para metales en aguas, no es necesaria la adición de agentes complejantes externos ni emulsificantes. Los estudios de interacciones en el proceso de extracción de ambos metales, debidas a la presencia de cationes y

aniones generalmente presentes en aguas, mostraron que la eficacia de extracción no se ve afectada incluso en presencia de elevadas concentraciones de otras especies iónicas. De acuerdo con estos resultados, se aplicó el método a muestras de aguas de diferentes características, obteniéndose excelentes resultados incluso en agua de mar (**Tabla 1**).



**Fig. 1.** Representación esquemática del procedimiento de extracción y medida de níquel y cobre en aguas.

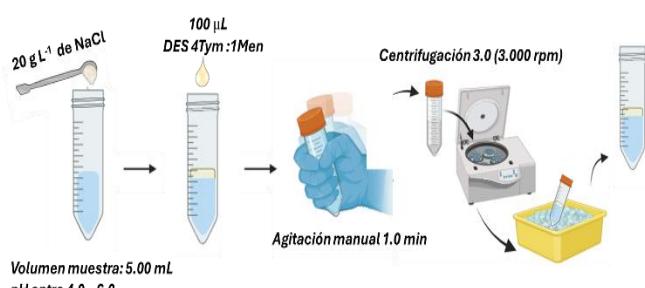
**Tabla 1.** Recuperaciones de cobre y níquel en diferentes aguas analizadas (media ± desviación estándar, n=3).

Tipo de agua	Recuperación, %	
	Cu	Ni
De grifo	104±1	98±6
Embotellada	101±4	96±3
Río	97±2	96±3
Embalse	102±5	94±7
Mar	110±6	92±8

Se evaluó el impacto ambiental de este método utilizando tres herramientas métricas: AGREE (*Analytical GREENness*) que proporciona una evaluación exhaustiva de los efectos ambientales de todo el método analítico, AGREEprep (*Analytical GREENness Preparation*) que evalúa únicamente el impacto ambiental del procedimiento de preparación de la muestra y la escala ChlorTox (*Chloroform-oriented Toxicity Estimation Scale*) para evaluar la toxicidad de los reactivos utilizados. Los resultados obtenidos indican que el método DLLME desarrollado, tiene un menor impacto ambiental en comparación con otros procedimientos de extracción que utilizan disolventes orgánicos comunes o DES hidrófilos que contienen reactivos tóxicos como fenol.

Por otro lado, en un trabajo más reciente publicado en la revista *Molecules* [9], se desarrolló un método de DLLME con DESs para la extracción simultánea de múltiples contaminantes (benzotriazoles, benzotiazoles, filtros UV y parabenos) en aguas residuales procedentes de plantas de depuración de aguas. En este último trabajo, se evaluaron 12 DESs con distintas formulaciones, seleccionándose la compuesta por timol y mentol en una relación molar de 4:1 como la más eficiente. Se evaluó la influencia de variables experimentales clave, como el pH de la muestra acuosa, la relación entre la fase DES y el

volumen de muestra y el tiempo de extracción en la eficiencia de la extracción, mediante un método de optimización multivariante. En las condiciones óptimas (**Figura 2**) se consiguen eficacias de extracción de entre el 40% y el 100% dependiendo de la hidrofobicidad del analito. El procedimiento de preparación de muestras desarrollado permite la extracción y preconcentración de todos los analitos en tan solo 1 minuto mediante agitación manual, eliminando así la necesidad de instrumentación adicional, reduciendo por tanto el consumo energético y el coste global del método. La determinación de los analitos en los extractos se efectuó mediante UHPLC-QTOF-MS, lográndose una mejora de 10 a 20 veces en los límites de cuantificación (LOQ) del método y valores de RSD% inferiores al 15 %. El método DLLME-UHPLC-QTOF-MS se aplicó con éxito para analizar muestras de aguas residuales, obteniendo valores de recuperación entre el 82 % y el 108 %. La sostenibilidad del método DES-DLLME se valió mediante AGREE, AGREEprep, y CHlorTox. La puntuación de 0.70 en AGREEprep indica el cumplimiento de la mayoría de los GAC. Además, se evaluó la viabilidad y aplicabilidad del método desarrollado utilizando la métrica BAGI (*Blue Applicability Grade Index*), obteniéndose una puntuación de 72.5 sobre 100 que confirma el alto nivel de aplicabilidad y viabilidad del método.



**Fig. 2.** Representación esquemática del procedimiento de extracción DES-DLLME de los contaminantes de aguas. Tym: timol y Men: mentol.

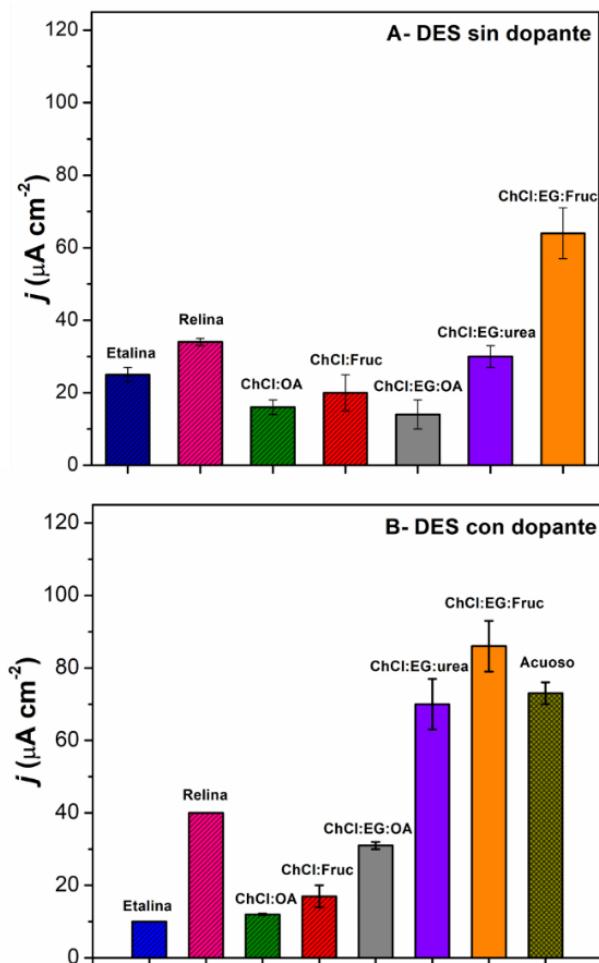
### 3. Aplicación de los DES en el desarrollo de sensores electroquímicos

Los sensores electroquímicos se han consolidado como herramientas prometedoras para el desarrollo de métodos analíticos alineados con los GAC. En comparación con técnicas convencionales como la cromatografía, destacan por su capacidad de miniaturización, bajo coste y la posibilidad de realizar análisis *in situ* gracias a su instrumentación portátil. Además, permiten una obtención de resultados rápida y sencilla, con un consumo mínimo de muestra, reactivos y energía. Sin embargo, los métodos basados en sensores electroquímicos en algunas ocasiones no presentan la sensibilidad y/o selectividad necesaria para la determinación del analito de interés. Para superar esta limitación, la superficie del electrodo de trabajo se puede modificar con distintos materiales como nanomateriales, polímeros o combinaciones de ambos

(materiales nanohíbridos). El uso de estos materiales nanohíbridos mejora significativamente las propiedades del sensor respecto a los materiales individuales, gracias al efecto sinérgico que se establece entre ellos [10]. Entre los polímeros más utilizados para el desarrollo de los materiales nanohíbridos destacan los polímeros redox conductores ya que sus propiedades se pueden controlar en función de las condiciones de síntesis como el número de barridos, la velocidad de barrido y el medio de síntesis. Para mitigar los problemas que en ocasiones surgen en la electropolimerización en medio acuoso, como la generación de películas poliméricas inestables, se han propuesto los DESs como medios alternativos de síntesis. Estos medios permiten obtener membranas más estables y de diferentes características, en términos de morfología y conductividad, en función de la composición del DES [6].

En este contexto, en el grupo de investigación GISEM en colaboración con el Grupo de Corrosión y Electroanálisis de la Universidad de Coímbra liderado por el Profesor Christopher M. A. Brett hemos empleado DES hidrofílicos tipo III, compuestos por cloruro de colina como HBA y distintos compuestos con grupos amino, carboxílico o hidroxilo como HBDs, para el desarrollo de sensores electroquímicos basados en materiales nanohíbridos orientados a la determinación de compuestos de interés farmacéutico.

En un primer estudio publicado en la revista *Electrochemistry Communications* [11], se evaluó la influencia del medio de síntesis en el crecimiento y propiedades electroquímicas de la membrana polimérica basada en el colorante azul de metileno para el desarrollo de un sensor electroquímico. Para ello, se evaluaron DESs binarios y ternarios basados en cloruro de colina como HBA, y ácido oxálico, etilenglicol, fructosa y urea como HBDs, en presencia y ausencia de un ácido dopante para evaluar su efecto en la conductividad del medio. En la **Figura 3** se muestra la respuesta anódica de la membrana de azul de polimetileno (PMB) sobre el electrodo de carbono vítreo (GCE) en cada una de las condiciones ensayadas. Como se puede ver, la naturaleza del medio tiene una influencia significativa en las propiedades y en la cantidad de polímero generado en la superficie del electrodo. La mayor respuesta se observó en los electrodos generados en el DES ternario formado por cloruro de colina, etilenglicol, y fructosa. Estos resultados demostraron el potencial de añadir un segundo HBD a la composición del DES, ya que las interacciones establecidas entre los dos HBDs mejoran la difusión del monómero hacia la superficie del electrodo y, por tanto, la cantidad de polímero electrodepositado. Además, según lo esperado, las señales fueron mayores en presencia del dopante al aumentar la fuerza iónica del medio y, por tanto, la movilidad de los iones cargados positivamente del monómero.



**Fig. 3.** Respuesta electroquímica de las membranas de PMB obtenidas sobre GCE en disolución reguladora Britton-Robinson 0.10 M pH 6 en (A) DES en ausencia de dopante y (B) DES en presencia de dopante. Dopante: 0.10 M NaOH + 0.10 M HClO<sub>4</sub>. ChCl: cloruro de colina, OA: ácido oxálico, EG: etilenglicol y Fru: fructosa.

En este trabajo, también se evaluó el efecto de la presencia de nanotubos de carbono (MWCNTs) en la superficie del electrodo, observando una mayor electrodeposición de la membrana polimérica sobre los electrodos modificados con el nanomaterial de carbono (MWCNT-GCE) en comparación con los electrodos sin modificar (GCE). Este resultado puso de manifiesto el efecto sinérgico entre el polímero y el nanomaterial, contribuyendo a mejorar las propiedades del sensor. Estas mejoras se reflejaron en la determinación de ácido ascórbico sobre el electrodo PMB-MWCNT-GCE sintetizado en el DES ternario, formado por cloruro de colina, etilenglicol y fructosa, con dopante, donde se obtuvo un límite de detección (LOD) de 0.80  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , frente a un LOD de 5.2  $\mu\text{mol L}^{-1}$  con el PMB-MWCNT-GCE obtenido en un DES binario, formado por cloruro de colina y etilenglicol, con dopante y 11  $\mu\text{mol L}^{-1}$  en el PMB-MWCNT-GCE generado en medio acuoso.

Los buenos resultados obtenidos tras la modificación del electrodo con el material nanohíbrido formado por MWCNTs y PMB generado en un DES ternario motivaron una nueva línea de colaboración de nuestro grupo, en la

que se emplearon nanopartículas de oro (Au NPs) como nanomaterial alternativo para el desarrollo de sensores electroquímicos basados en PMB obtenido en DES ternario, dando lugar a un trabajo publicado en la revista *Electrochimica Acta* [12]. Al igual que lo observado sobre MWCNT-GCE, la presencia de Au NPs supuso un aumento de la cantidad de polímero electrodepositado sobre GCE debido a las interacciones y el efecto sinérgico establecido entre las nanopartículas metálicas y el monómero. Estas interacciones se estudiaron mediante el uso de Au NPs de diferentes cargas superficiales suspendidas en una disolución de quitosano para mejorar la adhesión a la superficie del electrodo y, por tanto, conseguir una modificación estable. Se observó que la cantidad de polímero generado en la superficie era mayor cuando el electrodo se modificaba con Au NPs cargadas negativamente y no positivamente. Además, para favorecer la formación del PMB sobre la superficie del electrodo, fue necesario incluir una etapa de activación del electrodo en medio ácido para eliminar el agente de recubrimiento (quitosano). El efecto del agente de recubrimiento se estudió preparando dispersiones con distintos porcentajes, observándose que a altas concentraciones se producía una disminución en la cantidad de polímero depositado sobre la superficie. Esto se atribuyó a una menor accesibilidad del monómero hacia las NPs, lo que provoca una reducción de las interacciones electrostáticas, y, en consecuencia, de los sitios de nucleación. Estos resultados demostraron que entre el monómero cargado positivamente y las Au NPs se establecen interacciones electrostáticas fundamentales para la formación de la membrana y que la naturaleza de estas interacciones influye directamente en las propiedades del polímero obtenido. De nuevo, los resultados en términos de LODs para la determinación del ácido ascórbico y del fármaco ácido 5-aminosalicílico fueron mejores sobre el electrodo PMB-Au NPs-GCE obtenido en DES ternario que sobre el electrodo GCE sin modificar y modificado únicamente con PMB generado en DES ternario. La aplicabilidad del sensor PMB-Au NPs-GCE desarrollado se demostró mediante la determinación de ácido ascórbico y ácido 5-aminosalicílico en diferentes productos farmacéuticos.

#### 4. Conclusiones

Los trabajos realizados en nuestro grupo de investigación ejemplifican el gran potencial de los DES en el desarrollo de métodos de preparación de muestras eficientes, selectivos y más respetuosos con el medio ambiente, abriendo nuevas posibilidades para el análisis de contaminantes tanto inorgánicos como orgánicos en matrices acuosas complejas. Asimismo, se ha demostrado el potencial de estos disolventes como medio de síntesis para el desarrollo de sensores electroquímicos basados en nanocompuestos formados por nanomateriales de distinta naturaleza y polímeros conductores redox, evitando el uso de disolventes convencionales más tóxicos y mejorando las prestaciones de los dispositivos desarrollados en

términos de sensibilidad. La posibilidad de modular las propiedades de los DES les convierte en sistemas altamente versátiles, por lo que pueden considerarse una alternativa eficaz para diferentes aplicaciones analíticas.

### Agradecimientos

El grupo de investigación GISEM agradece a la Universidad Autónoma de Madrid por las estancias de movilidad del programa FPI para contratos predoctorales y postdoctorales, así como al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por la ayuda concedida en el marco del programa José Castillejo para jóvenes doctores 2023 para estancias de movilidad en el extranjero.

Asimismo, el grupo desea expresar su agradecimiento a todos los miembros del grupo TrAMs de la Universidad Nacional y Kapodistríaca de Atenas, al Grupo de Corrosión y Electroanálisis de la Universidad de Coímbra, y a los profesores Thomaidis y Brett por su valiosa colaboración y por haber proporcionado las instalaciones necesarias para llevar a cabo parte de esta investigación.

### Referencias

- [1] J. Płotka-Wasylka, J. Namieśnik editors, Green Analytical Chemistry. Past, Present and Perspectives, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-9105-7>
- [2] B.B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawodzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangoro, Deep Eutectic Solvents: A review of Fundamentals and Applications, *Chem. Rev.* 121 (2021) 1232–1285. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385>
- [3] J. Płotka-Wasylka, M. Rutkowska, M. de la Guardia, Are deep eutectic solvents useful in chromatography? A short review. *J. Chromatogr. A* 1639 (2021) 461918. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.461918>
- [4] R. Svilgelj, N. Dossi, C. Grazioli, R. Toniolo, Deep eutectic solvents (DESs) and their application in biosensor development. *Sensors* 21(13) (2021) 4263. <https://doi.org/10.3390/s21134263>
- [5] J. Bintanel-Cenis, M. A. Fernández, B. Gómara, L. Ramos, Critical overview on the use of hydrophobic (deep) eutectic solvents for the extraction of organic pollutants in complex matrices. *Talanta* 270 (2024) 125599. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.125599>
- [6] C. M. Brett, Perspectives for the use of deep eutectic solvents in the preparation of electrochemical sensors and biosensors. *Curr. Opin. Electrochem.* 45 (2024) 101465. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2024.101465>
- [7] S. Cerutti, P. H. Pacheco, R. Gil, L. Dante Martínez, Green sample preparation strategies for organic/inorganic compounds in environmental samples. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 19 (2019) 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2019.08.007>
- [8] B. Gómez-Nieto, E. Serna-Martín, M. J. Gismera, M. T. Sevilla, J. R. Procopio, Green dispersive liquid-liquid microextraction of copper and nickel using a dual-function hydrophobic natural deep eutectic solvent for the analysis of water samples. *Green Anal. Chem.* (2024) 10 100124. <https://doi.org/10.1016/j.greeac.2024.100124>
- [9] B. Gómez-Nieto, A. Konomi, G. Gkotsis, M. C. Nika, N. S. Thomaidis, Optimization of a Natural-Deep-Eutectic-Solvent-Based Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Method for the Multi-Target Determination of Emerging Contaminants in Wastewater. *Molecules* 30(14) (2025) 2988. <https://doi.org/10.3390/molecules30142988>
- [10] L. Abad-Gil, M. J. Gismera, M. T. Sevilla, J. R. Procopio, Methylisothiazolinone response on disposable electrochemical platforms modified with carbon, nickel or gold-based nanomaterials. *Microchim. Acta*, 187(4) (2020) 199. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-4157-3>
- [11] L. Abad-Gil, J. R. Procopio, C. M. Brett, Binary and ternary deep eutectic solvent mixtures: influence on methylene blue electropolymerisation. *Electrochim. Commun.* 124 (2021) 106967. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2021.106967>
- [12] L. Abad-Gil, C. M. Brett, C. M. Poly (methylene blue)-ternary deep eutectic solvent/Au nanoparticle modified electrodes as novel electrochemical sensors: Optimization, characterization and application. *Electrochim. Acta*, 434, (2022) 141295. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2022.141295>