



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO A.C.**

**UTILIZACIÓN DE SOLVENTES EUTÉCTICOS COMO
MEDIO DE MISCIBILIDAD DE COMPUESTOS
BIOACTIVOS Y POLISACÁRIDOS**

POR:

RITA PAZ SAMANIEGO

TESIS APROBADA POR LA
COORDINACIÓN DE TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS

HERMOSILLO, SONORA

DICIEMBRE DEL 2010

APROBACIÓN

Los miembros del Comité designado para revisar la tesis de Rita Paz Samaniego la han encontrado satisfactoria y recomiendan sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



Dr. Jaime Lizardi Mendoza

Director de Tesis



Dra. Elizabeth Carvajal Millán



Dra. Yolanda Leticia López Franco

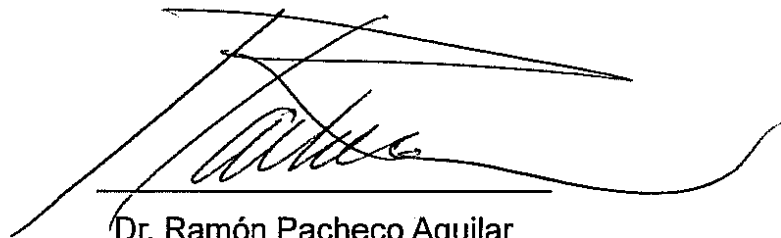


Dr. Waldo Argüelles Monal

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permite y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin el permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD, AC).

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa aprobación por escrito del Director de la tesis.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ramón Pacheco Aguilar', is written over a horizontal line. The signature is stylized and extends above and below the line.

Dr. Ramón Pacheco Aguilar

Director General

AGRADECIMIENTOS

Muchas gracias a todas las personas que contribuyen con sus impuestos al crecimiento científico de nuestro México a través del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, el cual a su vez nos brinda el apoyo económico para la realización de nuestros estudios de maestría en ciencias.

Gracias al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. por dejarme ser parte de su esencia. Por todo su grupo de excelentes investigadores, maestros y empleados, así como por prestarme sus instalaciones para la realización de mi tesis de maestría.

A Dios porque por él es todo, por permitirme existir y crecer en un ambiente lleno de amor y cuidados, porque no pudo dejarme en mejores manos. Por las personas que me ha permitido conocer a lo largo de mi vida, gracias.

Gracias a mi familia por apoyarme y estar siempre conmigo, haciéndome sentir parte importante de sus vidas. A mi mamá por darme siempre lo mejor de ella, por su amor, cuidado y apoyo incondicional. A mis padres por darme la vida y hacer lo mejor por mí. A mi cuñado, que ha sido un segundo padre, con su apoyo y cariño me ha hecho sentir una verdadera hija.

A mi director de Tesis: Dr. Jaime Lizardi Mendoza, muchas gracias por aceptarme como su estudiante y por atreverse a experimentar juntos. Por la paciencia, apoyo y libertad que me dio durante el desarrollo de este trabajo. Así como por ser estricto en la revisión, corrección y edición de una y otra vez de este documento. Por su cariño y dedicación, mil gracias doctor. Lo estimo mucho.

A mi comité de tesis: Dra. Elizabeth Carvajal Millán, Dra. Yolanda Leticia López Franco, Dr. Waldo Argüelles Monal y Dr. Jaime Lizardi Mendoza, por el apoyo en la revisión, corrección y mejoramiento de este trabajo, además por su calidez y confianza. Gracias doctores.

A las técnicas del laboratorio de biopolímeros: Q.B. Karla Guadalupe Martínez Robinson y Q.B. Alma Consuelo Campa Mada por su apoyo técnico durante el desarrollo de la tesis.

Al laboratorio de biopolímeros por prestarme sus instalaciones, materiales y equipos. A todos mis compañeros del laboratorio mil gracias, por su ayuda y por el espacio que me proporcionaron.

A la Q.B. Karla Guadalupe Martínez Robinson por su invaluable ayuda en la realización de este trabajo, por brindarme su amistad y cariño. Gracias Karla.

A la Q.B. Alma Consuelo Campa Mada, gracias por su apoyo en el desarrollo de este trabajo y por su cariño.

Al laboratorio de polímeros naturales de CIAD, A.C., Unidad Guaymas por prestarme sus instalaciones para el desarrollo del trabajo. Al Dr. Waldo Argüelles Monal por su asesoría en los experimentos de calorimetría diferencial de barrido.

A la Dra. Maricarmen Thalia Recillas Mota por su apoyo en la realización de los experimentos de calorimetría diferencial de barrido, por su amistad y por su cariño.

A la psicóloga María Alejandra Córdova Moreno por su apoyo y guía en las presentaciones orales de la tesis.

A mis amigos y compañeros de cubículo muchas gracias por compartir su tiempo y espacio. Por cada una de las sonrisas y consejos que me regalaron

durante mi estancia en este pequeño lugar que me es muy difícil dejar y que fue mi hogar estos años, mi cubículo. Por todos los acuerdos y desacuerdos que tuvimos que nos hacen crecer y ser mejor personas. Por su amistad y cariño muchas gracias.

A mis compañeros y amigos de generación por compartir su tiempo y cariño, por coincidir en el mismo camino y por los momentos de recreación, muchas gracias. Porque en este tiempo fueron mi segunda familia.

A mis queridos maestros de CIAD, gracias por sus enseñanzas y por abrirme las puertas de sus aulas, pero principalmente de su corazón.

A todos mis amigos porque hemos compartido momentos muy importantes, para mí toda una vida, no los menciono de uno en uno, quizás alguno se me pase y no quiero que se sientan, todos son importantes, ustedes saben quiénes son. Porque siempre están ahí en los tiempos buenos y en los malos, apoyando y dándome su mano amiga. Los quiero mucho amigos.

A la persona que ha estado conmigo estos últimos meses, por su paciencia, apoyo y amor, gracias. Por estar siempre ahí y hacerme sentir segura, te quiero mucho.

A todos los que han sido mis maestros a lo largo de mi vida, gracias por darme los mejores consejos y sus enseñanzas.

A las personas que contribuyeron directa e indirectamente en la realización de este trabajo.

Muchas gracias

DEDICATORIA

Este trabajo y todos mis logros van dedicados a la persona que más me ha cuidado y amado en esta vida, mi mamá. Por su esmero, dedicación y todo el amor que me ha dado todos estos años que he estado a su cargo.

Por sus consejos, por lo limpio de su corazón, por estar siempre ahí y permitirme crecer feliz y realizada, por no truncar mis sueños y sobretodo porque llenó mi vida de amor.

Gracias mamá...

Te quiero mucho.

ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN	ii
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
DEDICATORIA	vii
ÍNDICE GENERAL	viii
INDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABLAS	xii
RESUMEN	xiii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
2.1. Líquidos Iónicos	5
2.1.1. Líquidos Iónicos Simples	7
2.1.2. Líquidos Iónicos Binarios	13
3. HIPÓTESIS	20
4. OBJETIVOS	20
4.1. General	20
4.2. Particulares	20
5. MATERIALES Y MÉTODOS	21
5.1. Solventes Eutécticos	21
5.1.1. Preparación	21
5.1.2. Caracterización Físicoquímica	21
5.2. Pruebas de Solubilidad de las Sustancias Modelo en Solventes Eutécticos	23
5.3. Caracterización de las Soluciones Obtenidas	23
5.4. Pruebas de Miscibilidad de las Soluciones	23
6. RESULTADOS	25
6.1. Preparación de los Solventes Eutécticos	25
6.1.1. Ácidos Carboxílicos	25
6.1.2. Compuestos Nitrogenados	27

6.1.3. Polialcoholes	29
6.2. Caracterización Fisicoquímica de los Solventes Eutécticos	31
6.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo.....	32
6.2.2. Espectroscopía Ultravioleta	39
6.2.3. Miscibilidad de Solventes Eutécticos en Solventes Comunes	39
6.2.4. Conductividad.....	40
6.2.5. Reología	41
6.2.6. Calorimetría Diferencial de Barrido de LIUREA.....	50
6.3. Solubilidad y Estabilidad de Ácido Caféico, Quitosano y Goma de Mezquite en los Solventes Eutécticos.	53
6.3.1. Ácido Caféico	54
6.3.2. Quitosano	54
6.3.3. Goma de Mezquite	55
6.4. Miscibilidad de las Soluciones en Solventes Eutécticos	56
6.4.1. Mezclas de Soluciones de Ácido Caféico con Soluciones de Goma de Mezquite.....	57
6.4.1. Mezclas de Soluciones de Ácido Caféico con Soluciones de Quitosano	58
7. CONCLUSIONES	60
8. RECOMENDACIONES.....	61
9. BIBLIOGRAFÍA	62

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cationes más utilizados como líquidos iónicos.	8
Figura 2. Cloruro de colina	17
Figura 3. Ácidos carboxílicos utilizados para preparar los solventes eutéticos.....	26
Figura 4. Compuestos nitrogenados utilizados para preparar los solventes eutéticos.....	28
Figura 5. Polialcoholes utilizados para preparar los solventes eutéticos.....	30
Figura 6. Espectros de infrarrojo de LILACT (A), ácido láctico (B) y cloruro de colina (C).....	33
Figura 7. Espectros infrarrojos de LIUREA (A), urea (B) y cloruro de colina (C).....	34
Figura 8. Espectros de infrarrojo de LITRIET (A), trietanolamina (B) y cloruro de colina (C).....	36
Figura 9. Espectro infrarrojo de LIPROP (A), propilén glicol (B) y cloruro de colina (C).....	37
Figura 10. Espectro infrarrojo de LIGLIC (A), glicerol (B) y cloruro de colina (C).....	38
Figura 11. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutético LILACT.	42
Figura 12. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutético LIUREA.....	43
Figura 13. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutético LITRIET.	45
Figura 14. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutético LIPROP.	46
Figura 15. Relación de la tensión contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutético LIGLIC.	47

Figura 16. Relación del logaritmo natural de la viscosidad contra el inverso de la temperatura.....	49
Figura 17. Termograma de cloruro de colina de 26 – 100 °C – (-5 °C).....	51
Figura 18. Termograma de urea de 26 – 100 °C – (-5 °C).....	52
Figura 19. Termograma de formación del solvente eutéctico LIUREA de 26 a 100 °C a (-5 °C) a 50 °C.	53
Figura 20. Relación de la viscosidad con la concentración de soluciones de goma de mezquite en agua y en LILACT evaluada a 25 °C y 55 °C.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mezclas y proporciones molares evaluadas de los solventes eutécticos.....	22
Tabla 2. Mezclas preparadas de cloruro de colina con ácidos carboxílicos.	27
Tabla 3. Mezclas preparadas de cloruro de colina con compuestos nitrogenados.	28
Tabla 4. Mezclas preparadas de cloruro de colina con polialcoholes.....	30
Tabla 5. Miscibilidad de solventes eutécticos en solventes comunes.	40
Tabla 6. Conductividad de solventes eutécticos.....	41
Tabla 7. Energía de activación de flujo de los solventes eutécticos y peso molecular de los componentes complementarios (CC) en cada solvente eutéctico.	49
Tabla 8. Solubilidad de goma de mezquite (GM) en solventes eutécticos (SE).....	55
Tabla 9. Mezclas de soluciones de ácido caféico con soluciones de goma de mezquite, utilizando solventes eutécticos como disolventes.....	57
Tabla 10. Mezclas de soluciones de ácido caféico en LILACT con soluciones de quitosano en ácido láctico.....	58
Tabla 11. Mezclas de soluciones de ácido caféico al 1% en solventes eutécticos con soluciones de quitosano al 1% en HCl 0.1 M.	59

RESUMEN

Los solventes eutécticos son un tipo de líquidos iónicos formados por sales o mezclas de sales que a una cierta proporción de los componentes y después de fundirse, permanecen líquidos a temperaturas relativamente bajas. Estos fluidos poseen propiedades de solubilidad interesantes por lo que podrían disolver tanto compuestos bioactivos insolubles en agua como polisacáridos hidrosolubles. En este trabajo se prepararon solventes eutécticos basados en cloruro de colina con sustancias biocompatibles. De las mezclas evaluadas se seleccionaron cinco las cuales permanecieron líquidas y estables a temperatura ambiente, además de presentar viscosidad adecuada para la preparación de soluciones. Los solventes eutécticos seleccionados fueron caracterizados fisicoquímicamente. El análisis de identidad molecular de éstos mediante espectroscopía de infrarrojo no muestra evidencia de reacción entre los componentes. Además presentaron altos valores de conductividad que estuvieron inversamente relacionados a la viscosidad de la mezcla. En general la viscosidad de los solventes eutécticos fue mayor a la de solventes comunes pero similar a la reportada para otros líquidos iónicos. Se evaluó la solubilidad de un compuesto bioactivo insoluble en agua, el ácido caféico y dos polisacáridos, el quitosano y la goma de mezquite, en los solventes eutécticos seleccionados. En general fue posible preparar soluciones de ácido caféico hasta el 5 %. Con la goma de mezquite se obtuvieron soluciones de hasta 20 % con el solvente preparado con ácido láctico. El quitosano fue prácticamente insoluble en las condiciones evaluadas. Las mezclas de las soluciones de ácido caféico y goma de mezquite en estos líquidos fueron miscibles dando mezclas homogéneas y estables. Se considera que los solventes eutécticos pueden ser un medio de miscibilidad de compuestos bioactivos insolubles en agua como el ácido caféico y de polisacáridos hidrosolubles como la goma de mezquite.

1. INTRODUCCIÓN

Los líquidos iónicos son sales de bajo punto de fusión, las cuales generalmente permanecen líquidas a temperatura ambiente (Endres y col., 2008). En la última década el interés en los líquidos iónicos se ha incrementado considerablemente, debido a sus diversas propiedades y a su potencial de aplicación. La mayoría de estas sales líquidas poseen la capacidad de disolver sustancias orgánicas e inorgánicas. Se les considera solventes de diseño ya que sus características químicas, capacidad disolvente y miscibilidad en agua o en solventes orgánicos pueden variarse en función de los iones que sean utilizados para prepararlos (Murugesan y Linhard, 2005). En general, los líquidos iónicos presentan baja o nula presión de vapor y no generan compuestos orgánicos volátiles. Además, pueden ser reutilizados o reciclados y poseen estabilidad térmica por debajo de 250 °C por lo que pueden considerarse dentro de la categoría de solventes verdes (Earle y Seddon, 2000; Rantwijk y col., 2003).

Existen dos tipos de líquidos iónicos, los simples y los binarios. Los líquidos iónicos simples están formados por una sal, es decir, solo un catión y un anión. Por lo general, el catión es voluminoso, asimétrico y heterocíclico, mientras el anión es de menor tamaño, pudiendo ser orgánico o inorgánico. Estas sales permanecen en estado líquido ya que el gran tamaño de los iones no permite el empaquetamiento cristalino (Earle y Seddon, 2000). Los líquidos iónicos simples más estudiados son los basados en el catión imidazol con diferentes aniones, esto porque muestran una importante capacidad como disolvente e inusual miscibilidad con líquidos moleculares. Sin embargo, su utilización en algunas aplicaciones se puede ver limitada por falta de estudios toxicológicos y de biodegradabilidad (Abbott y col., 2004; Harjani y col., 2009; Margorzata y col., 2010).

Los líquidos iónicos binarios o solventes eutécticos son mezcla de sales o de una sal y otra sustancia a manera de producir un compuesto con punto de fusión considerablemente menor al de los constituyentes individuales. A esta temperatura se le conoce como punto eutéctico y depende de la proporción de los componentes que conforman la mezcla (Earle y Seddon, 2000; Endres y col., 2008). Comúnmente en estas mezclas se producen aniones complejos que disminuyen la energía de entramado y el punto de fusión del sistema (Abbott y col., 2003; Earle y Seddon, 2000). La variedad de compuestos con los cuales pueden crearse líquidos iónicos binarios les permite una amplia funcionalidad y aplicabilidad.

Los solventes eutécticos se han preparado utilizando algunas sales cuaternarias de amonio con sales de metales y otros compuestos. El cloruro de colina es una de las sales cuaternarias más empleadas actualmente como componente principal (Abbott y col., 2004). Esta sal se ha mezclado con sales de metales y compuestos donadores de hidrógeno como ácidos carboxílicos, aminas y alcoholes para preparar solventes eutécticos. Algunos de éstos solventes han mostrado propiedades de solubilidad importantes con sustancias orgánicas e inorgánicas como ácidos aromáticos, aminoácidos y óxidos de metales (Abbott y col., 2003).

Los solventes eutécticos basados en cloruro de colina con sustancias biocompatibles podrían tener un potencial uso en productos con interacción en sistemas biológicos. Esto debido a la compatibilidad de esta sal con los organismos vivos, y al ser fuente de colina, la cual es un nutriente esencial de la dieta con funciones específicas en el organismo (Zeisel, 2006). En este trabajo se prepararon solventes eutécticos basados en cloruro de colina con ácidos carboxílicos, compuestos nitrogenados y polioles considerados seguros, no tóxicos y biodegradables. Dada las particulares de los compuestos empleados, el solvente podría ser biocompatible, biodegradable y no ocasionar daños en el

organismo. Por lo tanto, estos fluidos iónicos podrían ser empleados de manera segura en el desarrollo de productos farmacéuticos o en la industria alimentaria, para la aplicación de compuestos bioactivos de difícil disponibilidad.

Los compuestos bioactivos son sustancias naturales que poseen actividades biológicas importantes como antitumorales, antioxidantes, antifúngicas, antivirales y antibacterianas, entre otras (Kris-Etherton y col., 2002). Estos compuestos podrían utilizarse en la industria farmacéutica y alimentaria para el desarrollo de medicamentos y alimentos funcionales, así como para la protección de alimentos contra la oxidación y descomposición microbiana. Sin embargo, la aplicación de estas sustancias en sistemas biológicos puede verse limitada, debido generalmente a su solubilidad en solventes orgánicos y a su insolubilidad en soluciones acuosas. Una alternativa es la inmovilización de estos compuestos en algunas matrices como los polisacáridos. No obstante, para su incorporación en este tipo de polímeros es necesaria la interacción de los componentes en solución. Ante esto se propone que solventes eutécticos basados en cloruro de colina con componentes biocompatibles podrían ser un medio de miscibilidad, que permita la interacción entre compuestos bioactivos insolubles en agua e hidrocoloides aumentando de esta manera su aplicabilidad.

Las aplicaciones de los solventes eutécticos basados en cloruro de colina son diversas. Sin embargo, no se han encontrado reportes sobre la posibilidad de utilizarlos para disolver sustancias como compuestos bioactivos insolubles en agua y polisacáridos. Por esto, el objetivo de este trabajo es caracterizar la interacción entre solventes eutécticos basados en cloruro de colina con un compuesto bioactivo modelo y dos polisacáridos. El compuesto bioactivo empleado fue el ácido caféico, el cual presenta actividad biológica por ejemplo como antioxidante y es poco soluble en agua. Se utilizaron dos biopolímeros el

quitosano y la goma de mezquite con diferentes características estructurales y solubilidad.

El quitosano es un polímero lineal que consiste en unidades repetidas de glucosamina y N-acetilglucosamina, las cuales determinan el grado de acetilación del polímero (Yeon y col., 2004). Esta proporción afecta el número de grupos amino protonables, determinando las propiedades del polímero como solubilidad, hidrofobicidad y la habilidad para interactuar electrostáticamente con polianiones. Con un pK de aproximadamente 6.5 en el grupo amino, el quitosano es insoluble a pH neutro pero es soluble y cargado positivamente a pH ácido, por lo que tiene la habilidad de disolverse en soluciones acuosas ácidas. Se ha incrementado la atención en el campo farmacéutico de este polímero debido a sus propiedades biológicas. Además, no es tóxico, es biodegradable, y biocompatible (Raafat y col., 2008).

La goma de mezquite es un proteoglicano complejo altamente ramificado, esta estructura genera una conformación molecular compacta, con alta solubilidad en agua. Esta goma ha sido utilizada en la medicina tradicional en poblaciones indígenas. Tradicionalmente la goma de mezquite de Sonora se ha colectado y comercializado en pequeña escala como golosina, laca para el pelo, pegamento y usos domésticos (López-Franco y col., 2004).

Por sus propiedades estos polisacáridos podrían utilizarse en encapsulamiento de moléculas bioactivas insolubles en agua para su posterior interacción con sistemas biológicos. La posible miscibilidad de soluciones de estas sustancias funcionales en solventes eutécticos biocompatibles, podría ser empleada en productos de interacción con sistemas biológicos.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los solventes son componentes que proveen una o más fases líquidas para procesos y reacciones químicas. Aunque algunos solventes están disponibles en la naturaleza en cantidades importantes, la mayoría son sintetizados por el hombre. Históricamente, fueron desarrollados y seleccionados únicamente para ayudar en procesos físicos y químicos (Horváth, 2008). Sin embargo, la mayoría de los solventes orgánicos convencionales son muy volátiles y algunos son tóxicos, lo que puede provocar daños al ambiente y a la salud. Por tal razón, en la industria química ha sido necesario el desarrollo de solventes alternativos. La química verde o química sustentable, propone la eliminación de solventes en procesos químicos, o el reemplazo de solventes peligrosos por solventes benignos ambientalmente. La química verde es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias tóxicas (Poole, 2004). Los líquidos iónicos representan una buena opción como solventes debido a sus propiedades y aplicaciones (Keskin y col., 2007; Murugesan y Linhard, 2005).

2.1. Líquidos Iónicos

Las sales que funden o permanecen líquidas por debajo del punto de ebullición del agua (100 °C) son líquidos iónicos; también conocidos como fluidos iónicos o solventes neoréticos (El Seoud y col., 2007; Endres y col., 2008; Keskin y col., 2007). Estos consisten en sales donde uno o los dos iones son grandes, y el catión es asimétrico y heterocíclico (Keskin y col., 2007). Conservan el estado líquido porque sus energías libres de Gibbs son negativas, es decir, su proceso de solvatación es espontáneo y favorable. Lo anterior es debido al gran tamaño y conformación de los iones que no permiten el empaquetamiento de las sales (El Seoud y col., 2007; Harjani y col., 2009).

Estos factores tienden a reducir la energía de entramado de la forma cristalina de la sal y por ende bajar el punto de fusión (Earle y Seddon, 2000; Endres y col., 2008; Keskin y col., 2007).

Los líquidos iónicos están formados por iones, mientras que el agua y los solventes orgánicos están hechos de moléculas. La estructura de los fluidos iónicos es similar a la de las sales comunes formadas por iones positivos y negativos, no de moléculas (Keskin y col., 2007). Mientras las sales comunes funden generalmente por arriba de 800 °C, la mayoría de los líquidos iónicos permanecen líquidos a temperatura ambiente. Debido a que las sales comunes poseen puntos de fusión elevados su uso como solventes es limitado. En cambio, la mayoría de los fluidos iónicos permanecen líquidos y estables hasta 250 °C. La temperatura de fusión límite para que una sal líquida sea considerada líquido iónico es de 100 °C, sales con puntos de fusión mayores generalmente se refieren como sales fundidas (Keskin y col., 2007).

El primer líquido iónico reportado, el nitrato de etil amonio $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ con punto de fusión de 12 °C, fue descubierto en 1914 (Endres y col., 2008; Keskin y col., 2007). Durante la década de 1940, sales fundidas basadas en cloruro de aluminio se utilizaron para el electroplatinado a temperaturas de cientos de grados Celsius. El interés por estas sustancias no se desarrolló hasta el descubrimiento de líquidos iónicos binarios compuestos de mezclas de cloruro de aluminio (III) y N-alquilpiridinio o cloruro de 1,3-dialquilimidazolium (Earle y Seddon, 2000; El Seoud y col., 2007). Por sus propiedades y aplicaciones estos fluidos han adquirido gran importancia en la industria química y tecnológica.

Las primeras aplicaciones de los líquidos iónicos fueron principalmente como electrolitos, solventes y extractores. Su aplicación es ahora más amplia y cubre otros usos como medio de reacción, fluidos ópticos y lubricantes. Además se utilizan como componentes de celdas de combustible, celdas solares y

materiales energéticos (Harjani y col., 2009; Keskin y col., 2007). Actualmente han atraído la atención como solventes por sus características de solubilidad y baja presión de vapor (El Seoud y col., 2007).

Los líquidos iónicos se han descrito como solventes de diseño ya que sus características pueden ser ajustadas a los requerimientos de un proceso en particular. Con cambios simples en la estructura de los iones, se pueden modificar propiedades tales como punto de fusión, viscosidad, densidad, miscibilidad en agua e hidrofobicidad (Earle y Seddon, 2000; Rantwijk y col., 2003). Generalmente los líquidos iónicos poseen la capacidad de disolver una variedad de materiales como sales, grasas, proteínas, aminoácidos, surfactantes, azúcares y polisacáridos. Lo anterior, les brinda un amplio potencial de utilización en diversas áreas de la química y la tecnología (Endres y col., 2008; Keskin y col., 2007).

Los líquidos iónicos comprenden dos clases principales: los simples y los binarios (conocidos también como solventes eutécticos). Los líquidos iónicos simples están formados por una sal, mientras que los binarios son mezcla de sales o de una sal con otra sustancia a una proporción y composición adecuada que les permite permanecer líquidos a temperatura ambiente (Earle y Seddon, 2000). De estos, los líquidos iónicos simples han sido más estudiados y se ha reportado más potencial de aplicación.

2.1.1. Líquidos Iónicos Simples

2.1.1.1. Características químicas. Los líquidos iónicos simples son sales orgánicas con características polares y bajo punto de fusión ($< 100\text{ }^{\circ}\text{C}$). Están formados de una sal con solo un catión (generalmente voluminoso, orgánico y asimétrico) y un anión. Estos fluidos muestran un comportamiento de fusión simple (Earle y Seddon, 2000; Endres y col., 2008). Los diferentes líquidos

iónicos varían dependiendo de la estructura de sus cationes y aniones. Los cationes más utilizados son los basados en imidazol, piridinio, tetraalquilamonio y tetraalquilfosfonio (Figura 1) (El Seoud y col., 2007). En el caso de los aniones se han reportado un amplio espectro de estos, como: haluros, carbonatos, sulfonatos, tetrafluoroboratos, nitratos y cloroaluminatos (Zhang y Ragauskas, 2006). La variedad de aniones que pueden formarlos resulta en un número cada vez mayor de alternativas de líquidos iónicos con propiedades específicas (Endres y col., 2008; Keskin y col., 2007). Las propiedades físicas de los fluidos iónicos pueden modificarse cambiando la naturaleza química de los iones o el sustituyente alquilo del catión. Estas variaciones estructurales amplían sustancialmente la versatilidad y potencial de aplicación de los líquidos iónicos simples (Abbott y col., 2008; Zhang y Ragauskas, 2006).

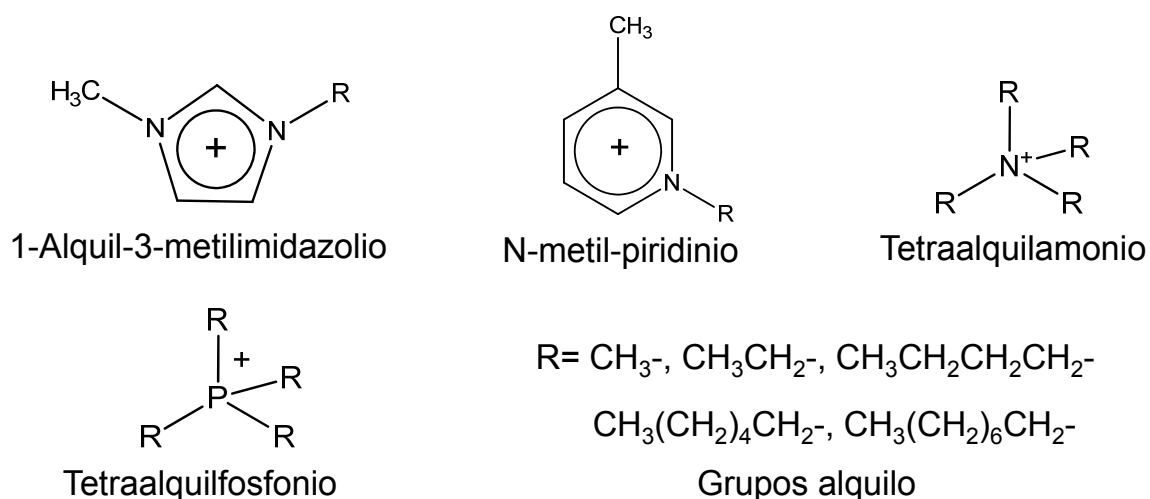


Figura 1. Cationes más utilizados como líquidos iónicos (Abbott y col., 2008; El Seoud y col., 2007).

2.1.1.2. Propiedades fisicoquímicas. Los líquidos iónicos simples poseen propiedades que les dan su funcionalidad para diversos usos. Estos fluidos, presentan en su estructura una región altamente polar debido a su naturaleza

iónica, y otra región hidrofóbica, que depende del sustituyente alquilo en el catión (El Seoud y col., 2007; Zhang y Ragauskas, 2006). La hidrofobicidad incrementa con el aumento de la longitud de la cadena alquilo. Dependiendo de la longitud de la cadena alquilo en el catión pueden ser miscibles o inmiscibles en agua. La miscibilidad de los líquidos iónicos y el agua es variable e impredecible. Por ejemplo, el [BMIm][BF₄] y el [BMIm][MeSO₄] son miscibles en agua, pero el [BMIm][PF₆] y [BMIm][Tf₂N], son inmiscibles a pesar de ser similares en polaridad al tetrafluoroborato (Rantwijk y col., 2003). Por sus propiedades de miscibilidad algunos líquidos iónicos pueden ser reciclados al ser inmiscibles en ciertos solventes.

Los líquidos iónicos simples generalmente son inmiscibles con la mayoría de los solventes orgánicos por lo que son una alternativa no acuosa para sistemas de dos fases. Por otra parte los que no son miscibles en agua pueden ser utilizados como fases polares inmiscibles con agua. A diferencia de los solventes orgánicos, los fluidos iónicos simples no son volátiles, ya que no poseen presión de vapor, esto proporciona la posibilidad de emplearlos en sistemas al alto vacío. Además de su miscibilidad, su naturaleza no volátil les permite a algunos ser reciclados fácilmente con la capacidad de volver a utilizarlos. Considerando su potencial como disolventes, pueden fácilmente reemplazar solventes orgánicos convencionales usados en industrias de productos químicos que ocasionan daños al medio ambiente (El Seoud y col., 2007).

Las propiedades disolventes de los fluidos iónicos son principalmente determinadas por la capacidad de la sal de actuar como un donador o un aceptor de enlaces de hidrógeno y por el grado de localización de las cargas en los aniones. La distribución de las cargas en los iones, la capacidad para formar puentes de hidrógeno, la polaridad y las interacciones dispersivas, son los principales factores que influyen las propiedades físicas de estas sales

líquidas. Por esto, los líquidos iónicos basados en imidazol son altamente formadores de puentes de hidrógeno y tienen fuertes efectos en reacciones y procesos químicos (Keskin y col., 2007).

La mayoría de los líquidos iónicos simples permanecen termodinámicamente estables hasta 250 °C (Keskin y col., 2007). En general, presentan un amplio intervalo de temperaturas en el estado líquido, normalmente permanecen así en el rango de -50 °C a 250 °C, lo cual permite mejor control termodinámico (Murugesan y Linhard, 2005). Además poseen alta conductividad iónica, no son inflamables y presentan amplia ventana electroquímica (Zhang y Ragauskas, 2006). La mayoría son altamente conductores en comparación a soluciones de electrolitos orgánicos. Una ventaja es que generalmente pueden ser utilizados a temperaturas mayores de 100 °C donde alcanzan una conductividad iónica de más de $0.2 \Omega^{-1}\text{cm}^{-1}$. Esto puede tener beneficios potenciales en el desarrollo de nuevas aleaciones (Endres y col., 2008). En general, los líquidos iónicos conservan las propiedades mencionadas. Sin embargo, estas características y sus aplicaciones pueden variar según los iones que los formen (Keskin y col., 2007; El Seoud y col., 2007; Rantwijk y col., 2003).

2.1.1.3. Aplicaciones. Los líquidos iónicos simples pueden ser utilizados en procesos de síntesis y disolución de sustancias, sustituyendo a los solventes orgánicos convencionales que producen compuestos orgánicos volátiles (VOCs) (Keskin y col., 2007). Debido a sus características polares y no polares pueden disolver una amplia variedad de compuestos. Entre las sustancias que pueden disolver se encuentran sales, grasas, proteínas, aminoácidos, surfactantes, azúcares, polisacáridos, materiales organometálicos, iones metálicos y biomoléculas. Además algunos pueden disolver aceite crudo, plásticos y DNA. Las propiedades de solubilidad de éstos fluidos proporcionan un potencial de aplicación en reacciones químicas, procesos de síntesis

orgánica y reacciones catalizadas por enzimas (El Seoud y col., 2007; Keskin y col., 2007; Rantwijk y col., 2003).

Los líquidos iónicos pueden ser buenos solventes para algunas reacciones químicas. Horváth (2008) reportó que el mecanismo de acetilación del benceno, mediante la reacción de Friedel – Craft y utilizando líquidos iónicos, es igual al mecanismo que ocurre al usar el 1,2-dicloroetano como solvente. Bhosale y col., (2009) utilizaron el líquido iónico tetrafluoroborato de 1-n-butil-3-metilimidazolio ((BMIM)BF₄) para sintetizar flavonas a partir de 1,3-dicetonas. Ellos encontraron un protocolo eficiente de la ciclación de las cetonas, donde no se requiere un catalizador adicional y no se utilizan solventes tóxicos. Como medio de reacción los líquidos iónicos, pueden ofrecer mejor selectividad, mayor rendimiento y reusabilidad.

Los líquidos iónicos se han utilizado en biocatálisis, principalmente los basados en cationes 1,3-dialquilimidazolio y N-alquilpiridinio. Algunos, han mostrado ser excelentes medios no acuosos para reacciones catalizadas por enzimas. Elbendiger y col., (2000) sintetizaron Z-Aspartame, catalizando la reacción mediante la enzima termolisina y utilizando el líquido iónico hexafluorofosfato de 1-Butil-3-metilimidazolio como solvente y medio de reacción. Ellos observaron una excelente estabilidad de la enzima, que generalmente requiere inmovilización. Zhao y Malhotra (2002), utilizaron trifluoroacetato de N-etilpiridinio con una proteasa comercial, para la resolución enzimática de ésteres de aminoácidos, obteniendo productos con exceso enantiomérico. El líquido iónico usado aumentó la enantioselectividad y la actividad de la enzima (Zhao y Malhotra, 2002). En transformaciones químicas, los fluidos iónicos exponen un alto nivel de actividad, estereoselectividad y estabilizan algunas enzimas (De Diego y col., 2004; Rantwijk y col., 2003; Zhao y Malhotra, 2002).

Los fluidos iónicos se han utilizado en química de carbohidratos (Prasad y col., 2008). Se ha reportado el potencial de los líquidos iónicos para utilizarse como solventes ideales en reacciones para acetilación y orto-esterificación de azúcares, así como para ciertas reacciones de glucosilación (Zhang y Ragauskas, 2006). Para algunos polisacáridos como celulosa, quitosano y carragenina, se han encontrado solventes adecuados para disolución y formación de geles (Prasad y col., 2008; Swatloski y col., 2002). Los líquidos iónicos de estructura imidazol, como cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio (BMIMCl), disuelven estos polímeros y permiten la formación de geles híbridos.

La celulosa es uno de los polisacáridos en los que más se ha estudiado la disolución en líquidos iónicos. Swatloski y col. (2002), lograron disolver celulosa hasta en un 25 % en líquidos iónicos basados en 1-butil-3-metilimidazolio (BMIM) con diferentes aniones. Los aniones aceptores fuertemente de uniones hidrógeno (como el Cl⁻) fueron más efectivos, especialmente cuando se combinaron con calentamiento por microondas, mientras que los líquidos iónicos formados por aniones no coordinados como BF₄⁻ y PF₆⁻ fueron no solventes. Estudios recientes en el mecanismo de disolución de celulosa en BMIMCl, indican que el Cl⁻ actúa como un aceptor de uniones hidrógeno, interaccionando con los grupos hidroxilos de la celulosa (Hyun y col., 2008). Se ha reportado que la alta concentración de iones cloruro reduce los puentes de hidrógeno de la celulosa (Collier y col., 2008). Además, este polímero se disuelve en otros líquidos iónicos como en acetato de 1-etil-3-metil-imidazolio (EMIMAc), dando soluciones menos viscosas que con BMIMCl (Hyun y col., 2008). Así el EMIMAc aparenta ser un solvente excelente para reacciones de derivatización. Recientemente ha sido estudiada la preparación de geles y materiales basados en celulosa, empleando estas sales líquidas (Zhu y col., 2006).

Las áreas de aplicación de los líquidos iónicos son diversas. Se pueden emplear como solventes para reacciones de catálisis, en síntesis orgánica y organometálica. Pueden emplearse como electrolitos en electroquímica y como componentes de combustibles, celdas solares y lubricantes. En materiales de soporte como bases estacionarias para cromatografía de gases (Anderson y Armstrong, 2003), en matrices para espectroscopía de masas y en soportes para la inmovilización de enzimas. Se pueden usar en tecnologías de separación y en generación de materiales de alta conductividad (El Seoud y col., 2007; Keskin y col., 2007). Por su variedad de utilización los líquidos iónicos son importantes en el desarrollo de nuevas tecnologías y en la mejora de procesos químicos existentes.

Los datos toxicológicos de los fluidos iónicos simples aún son limitados. La posible toxicidad es la clave para el desarrollo de líquidos iónicos que sean biodegradables y no tóxicos (Keskin y col., 2007). Además, existe el inconveniente de que la síntesis y purificación de estos puede ser costosa y laboriosa (Keskin y col., 2007). Ante esto, una alternativa es la utilización de líquidos iónicos binarios o solventes eutécticos basados en sales y compuestos biocompatibles (Abbott y col., 2004).

2.1.2. Líquidos Iónicos Binarios

2.1.2.1. Características químicas. Los líquidos iónicos binarios o solventes eutécticos son mezcla de sales en equilibrio o de una sal y otro compuesto que permite la reducción considerable del punto de fusión de la sal. A esta temperatura de fusión se le denomina punto eutéctico y depende de la composición de la mezcla (Abbott y col., 2003). Esto resulta de la disminución de la energía de entramado de las sales al llegar al equilibrio y a la formación de un anión complejo. Por esto, permanecen líquidos a temperaturas relativamente bajas (Earle y Seddon, 2000; Endres y col., 2008).

Los solventes eutécticos pueden ser descritos por la fórmula general: $[\text{Cat}^+ \text{X}^- z \text{Y}]$, donde Cat^+ es un catión como amonio, sulfonio y fosfonio, X^- es generalmente un anión haluro (usualmente Cl^-). El complejo de las especies aniónicas se forma entre X^- y un ácido de Lewis o Brøsted Y (z es el número de moléculas de Y que interactúan con el anión (Abbott y col., 2008). Los líquidos iónicos binarios así formados pueden subdividirse en tres tipos, dependiendo de la naturaleza del agente complexante utilizado:

Eutéctico tipo I	$\text{Y} = \text{MCl}_x$, $\text{M} = \text{Zn}, \text{Sn}, \text{Fe}, \text{Al}, \text{Ga}, \text{In}$
Eutéctico tipo II	$\text{Y} = \text{MCl}_x \cdot y\text{H}_2\text{O}$, $\text{M} = \text{Cr}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Ni}, \text{Fe}$
Eutéctico tipo III	$\text{Y} = \text{RZ}$, $\text{Z} = \text{CONH}_2, \text{COOH}, \text{OH}$

La mayoría de los trabajos sobre solventes eutécticos han sido basados principalmente en sales cuaternarias de amonio como cloruro de colina (Abbott y col., 2008).

2.1.2.2. Propiedades fisicoquímicas. El punto de fusión de una composición eutéctica es menor respecto al de los componentes individuales. La mezcla eutéctica tiene una disminución significativa del punto de fusión, el cual puede ser de hasta ~ 300 °C (Abbott y col., 2008). Algunas mezclas de urea con haluros de metales alcalino forman eutécticos con puntos de fusión de <150 °C (Abbott y col., 2003). Las mezclas de cloruro de zinc con sales cuaternarias de amonio sustituidas como cloruro de colina tienen grandes depresiones del punto de fusión (aproximadamente 270 °C) (Abbott y col., 2004). El punto de fusión de la mezcla eutéctica de cloruro de colina con urea es de 12 °C y es menor considerablemente que sus constituyentes ($\text{ChCl} = 302$ °C y $\text{Urea} = 133$ °C). Esta depresión significativa de la temperatura de fusión puede deberse a la interacción entre las moléculas de urea y el ión cloruro (Abbott y col., 2003).

Los líquidos iónicos binarios poseen propiedades solventes inusuales que son influenciadas fuertemente por la formación de puentes de hidrógeno. En general, compuestos capaces de donar o aceptar electrones o protones para formar uniones hidrógeno pueden solubilizar diferentes sustancias. Por ejemplo, mezclas de cloruro de colina con urea (en proporción 1:2, respectivamente) a 50 °C pueden disolver sales que son escasamente solubles en agua como AgCl (solubilidad = 0.66 mol/litro). Estas propiedades de solubilidad son distintas a las de la mayoría de los solventes moleculares y similares a la de los líquidos iónicos simples (Abbott y col., 2003).

Los líquidos iónicos binarios son altamente conductores y viscosos. Estas propiedades varían con la temperatura, la viscosidad disminuye con la temperatura mientras que la conductividad incrementa. Abbott y col. (2003), reportaron que las mezclas eutécticas de cloruro de colina con urea poseen una conductividad de 1 mScm⁻¹ a 30 °C. Esto se debe a la disociación de las especies iónicas en el líquido que les permite moverse independientemente. Los solventes eutécticos tienden a ser más viscosos que los líquidos moleculares y de viscosidad similar a la de los líquidos iónicos simples. Las propiedades de fluidez y la conductividad son debidas al tamaño de las especies móviles y a la disponibilidad de huecos de dimensiones adecuadas que permiten la movilidad (Abbott y col., 2004).

Los solventes eutécticos son fáciles de preparar en estado puro, no son reactivos al agua, pueden reciclarse y reutilizarse. Dependiendo de los componentes empleados para prepararlos, algunos pueden ser biodegradables y con datos toxicológicos caracterizados (Abbott y col., 2004). Ante esto, la utilización de solventes eutécticos basados en compuestos no tóxicos como cloruro de colina, pueden permitir su uso como sustancias biocompatibles y con aplicación potencial en sistemas biológicos.

2.1.2.3. Aplicaciones. Los solventes eutécticos tienen un bajo costo comparado con los líquidos iónicos simples, esto permite su aplicación a escala comercial (Abbott y col., 2008). Estos fluidos binarios tienen aplicaciones en acabado de metales incluyendo deposición electrolítica y electrodisolución de metales (Abbott y col., 2008; Lin y col., 2001). Las mezclas de cloruro de zinc con cloruro de colina muestran una aplicación potencial a gran escala, como en electroplatinado, como componentes de baterías, y en catálisis para reacciones de Diels Alder (Abbott y col., 2004; 2002; Endres y col., 2008).

Recientemente se han utilizado líquidos iónicos basados en zinc, estaño y hierro mezclados con sales cuaternarias de amonio para utilizarse en acabado de metales. Estos fluidos son estables al aire y a la humedad, sus componentes son relativamente benignos y disponibles para emplearse en aplicaciones a gran escala como en deposición de metales. Se ha visto que tanto el zinc como sus aleaciones pueden ser electrodepositadas con gran intensidad en solventes eutécticos basados en cloruro de colina. Mezclas de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ con cloruro de colina forman un líquido que puede ser usado para una eficiente deposición de cromo (Abbott y col., 2005b).

En general, los líquidos iónicos binarios muestran capacidad para disolver sustancias orgánicas e inorgánicas. La mezcla eutéctica de cloruro de colina con urea puede disolver algunas sales inorgánicas, sales escasamente solubles en agua, ácidos aromáticos, aminoácidos y óxidos de metales (Abbott y col., 2003). Abbott y col., (2004) reportaron que los solventes eutécticos basados en cloruro de colina con ácidos tienen la capacidad de disolver algunos óxidos de metales. La solubilidad de cada óxido evaluado fue diferente dependiendo del ácido utilizado, esta característica sugiere que los solventes pueden ser diseñados para extraer preferentemente un óxido de metal con respecto a otro. Por lo anterior podrían tener aplicación potencial en el procesamiento de óxido de metales y en extracción de minerales.

Algunos solventes eutécticos han sido utilizados en reacciones químicas (Abbott y col., 2002; Calderon y col., 2004). Abbott y col. (2002) demostraron que los líquidos iónicos formados de cloruro de colina y MX_2 ($\text{M} = \text{Zn}$ o Sn) en relación 1:2, son medios efectivos para algunas reacciones de Diels–Alder. En estos casos, el efecto primario de aceleramiento de la reacción, se debe al grado de acidez de Lewis del solvente. Además, el producto líquido puede ser separado fácilmente por decantación y lavado con hexano. Estos fluidos basados en Zn o Sn pueden ser reciclados, reutilizados y no son sensibles a la humedad (Abbott y col., 2002). Zhu y col. (2006), reportaron al solvente eutéctico ChCl/urea (1:2) como catalizador eficiente de la reacción de epóxidos con CO_2 para formar carbonatos cíclicos con alta selectividad, conversión y sin co-solventes. El catalizador fue fácil de preparar y reusado por lo menos 5 veces sin disminuir su actividad. Por sus características, los líquidos iónicos binarios podrían ser utilizados en síntesis y reacciones químicas.

2.1.2.4. Solventes eutécticos basados en cloruro de colina. La mayoría de los trabajos sobre solventes eutécticos han sido basados principalmente en la sal cuaternaria de amonio cloruro de colina (cloruro de 2-hidroxietiltrimetil amonio) $[\text{HOC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}]$ $[\text{ChCl}]$, debido a la falta de toxicidad y bajo costo (Figura 2). En Europa, esta sal es clasificada como una provitamina y es producida a gran escala para suplemento en la alimentación animal (Abbott y col., 2008; Nockemann y col., 2007; Zeisel, 2006). Por estas características los solventes eutécticos basados en cloruro de colina podrían tener un uso potencial en productos con interacción en sistemas biológicos.

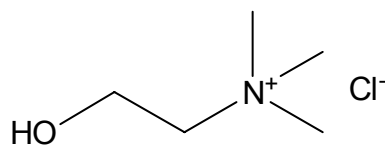


Figura 2. Cloruro de colina

Se han preparado solventes eutécticos utilizando sales cuaternarias de amonio con sales de metales como cloroaluminatos. Abbott y col. (2002), encontraron mezclas eutécticas de cloruro de colina con MCl_2 ($M=Zn$ o Sn) en proporción 1:2, respectivamente. Duan y col. (2006), utilizaron mezclas de cloruro de colina: $xZnCl_2$ ($x= 1-3$) como catalizadores eficientes y reciclables para la protección de carbonilos a 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxanos. Las mezclas eutécticas de cloruro de colina con Zn y Sn son no sensibles al agua, no corrosivas y no inflamables, además, tienen varias aplicaciones como solventes, en deposición de metales, y en ciertas reacciones de catálisis (Abbott y col., 2002).

El principio de la formación de un complejo, para crear un líquido iónico en forma similar a las sales haluro con sales cuaternarias de amonio, no está sólo limitado a estos compuestos. Éste puede ser aplicado a otros donadores de hidrógeno como ácidos carboxílicos, amidas, aminas y polialcoholes. Esto sucede porque el cambio de deslocalización de los electrones se logra en parte por la unión mediante puentes de hidrógeno. Los líquidos iónicos formados muestran propiedades de solubilidad importantes con compuestos orgánicos e inorgánicos (Abbott y col., 2003; 2004).

Las mezclas eutécticas de cloruro de colina con amidas exhiben propiedades solventes inusuales que son fuertemente influenciadas por las uniones hidrógeno. En general, los compuestos capaces de donar o aceptar electrones o protones para formar puentes de hidrógeno muestran buenas propiedades como solventes. Las mezclas eutécticas de cloruro de colina - urea en proporción 1:2, respectivamente, presentan alta solubilidad en diferentes sustancias orgánicas e inorgánicas. Estas mezclas tienen la capacidad de disolver sales inorgánicas, sales escasamente solubles en agua, ácidos aromáticos y aminoácidos. Además, al poseer alta concentración de aniones pueden disolver varios óxidos de metales (Abbott y col., 2003; 2005a).

Por sus propiedades pueden ser utilizadas en procesos químicos y extracción de metales (Abbott y col., 2003; Endres y col., 2008).

Los solventes eutécticos pueden formarse entre cloruro de colina y ácidos carboxílicos. La formación del eutéctico depende del tipo de ácido y de la proporción evaluada. Las mezclas con ácidos monocarboxílicos constituyen la composición eutéctica a una proporción molar de 66 % del ácido. Los ácidos dicarboxílicos forman el eutéctico al 50 % de la proporción molar del ácido. En ácidos tricarboxílicos la mezcla eutéctica se crea al 30 – 35 % de ácido. Las propiedades físicas de estos solventes dependen principalmente del tipo de ácido, el número de grupos ácidos, los sustituyentes arilo y alquilo que poseen, así como la composición de la mezcla. Estos líquidos iónicos pueden disolver algunos óxidos de metales, por lo que pueden ser utilizados en extracción de minerales o en procesamiento de óxidos de metales (Abbott y col., 2004).

Se han reportado solventes eutécticos basados en cloruro de colina con varios polialcoholes como donadores de hidrógeno. Abbott y col., (2005b) obtuvieron la mezcla eutéctica de esta sal cuaternaria con etilenglicol en una proporción 1:2, respectivamente y con un punto de fusión de 10 °C. Ellos utilizaron esta mezcla para el electropulido de acero inoxidable, observando que este tipo de electrolitos no permite la formación de película de óxido pasivo y permite la electrodisolución del acero inoxidable (Abbott y col., 2005b).

Los solventes eutécticos basados en cloruro de colina son de interés en biocatálisis. Esto es porque algunas enzimas son estables en ellos y existe la posibilidad de hacer al sustrato parte del líquido iónico. Además, una variedad de reacciones químicas pueden ser realizadas incluyendo Friedel y Crafts, Diels Alder, nitraciones, esterificaciones y acilaciones. Estos fluidos se emplean para disolver algunos óxidos de metales y pueden ser utilizados para extracción selectiva de metales de matrices complejas (Abbott y col., 2004; Earle y Seddon, 2000; Endres y col., 2008).

3. HIPÓTESIS

Los solventes eutécticos basados en cloruro de colina son un medio de miscibilidad para compuestos bioactivos no hidrosolubles y polisacáridos.

4. OBJETIVOS

4.1. General

Caracterizar la interacción entre solventes eutécticos basados en cloruro de colina con un compuesto bioactivo modelo y dos polisacáridos.

4.2. Particulares

4.2.1. Preparar los solventes eutécticos de cloruro de colina con ácidos carboxílicos, compuestos nitrogenados y alcoholes biocompatibles.

4.2.2. Caracterizar fisicoquímicamente los solventes eutécticos obtenidos.

4.2.3. Estimar la solubilidad y estabilidad del ácido caféico, quitosano y goma de mezquite en los solventes eutécticos formados.

4.2.4. Evaluar la miscibilidad de las soluciones en los solventes eutécticos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Solventes Eutécticos

5.1.1. Preparación

Los solventes eutécticos de cloruro de colina se prepararon de acuerdo a la metodología descrita por Abbott y col. (2003). Se utilizó cloruro de colina como componente base mezclándolo con diversos ácidos carboxílicos, polialcoholes o compuestos nitrogenados, todos ellos con la característica de ser biocompatibles. Los ácidos carboxílicos que se probaron son: ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico y ácido láctico. Los polialcoholes empleados fueron: propilénico, glicerol, manitol, glucosa y fructosa. Además se utilizaron compuestos nitrogenados como urea, trietanolamina y glucosamina. Todos los productos químicos fueron adquiridos en la casa comercial Sigma – Aldrich. Los solventes se formaron por mezcla de los dos componentes a proporciones molares adecuadas. Las mezclas se dejaron en agitación y calentamiento en baño de aceite hasta lograr la completa fusión de los componentes, es decir, la formación de un líquido homogéneo. Las proporciones y los componentes a los cuales se prepararon las mezclas se muestran en la Tabla 1. De los solventes eutécticos preparados se seleccionaron los que formaron un líquido homogéneo y claro, que permaneció líquido a temperatura ambiente y con capacidad para fluir.

5.1.2. Caracterización Físicoquímica

La caracterización se realizó midiendo varias propiedades como conductividad, viscosidad cinemática e identidad molecular. Además, se realizaron observaciones sobre la apariencia del solvente eutéctico formado,

incluyendo color, turbidez, olor, burbujeo, viscosidad aparente, entre otras. La medición de conductividad de las mezclas se efectuó en un conductímetro (Omega, modelo CDB-430). El análisis de las propiedades viscoelásticas de los solventes se efectuó en un reómetro (Rheometrics, modelo RFS II). Se analizó la identidad molecular de los componentes de las mezclas por espectroscopia de infrarrojo utilizando un espectrómetro de infrarrojo (Nicolet, modelo Protegé 460 E.S.P.) y espectroscopía de absorción en el ultravioleta con espectrómetro UV/VIS (PerkinElmer, modelo Lambda 25). Se utilizó calorimetría diferencial de barrido con un calorímetro (Setaram, modelo micro DSC III) para observar las transiciones térmicas en uno de los solventes seleccionados.

Tabla 1. Mezclas y proporciones molares evaluadas de los solventes eutécticos.

Componente complementario (CC)	Proporciones molares (ChCl: CC)
Ácido benzoico	1:1,1:2, 2:1,1:3, 3:1
Ácido cítrico	1:3, 1:1, 1:2, 2:1
Ácido láctico	1:2, 1:1, 2:1
Ácido ascórbico	1:2, 2:1, 1:1
Glicerol	1:2, 1:1
Propilénglicol	1:2, 1:1
Glucosa	1:1, 1:2, 2:1, 3:1
Galactosa	1:1, 1:2, 2:1
Fructosa	1:1, 1:2, 2:1
Manitol	1:1, 1:2, 2:1
Trietanolamina	1:3
Urea	1:2
Glucosamina	1:2, 1:1

ChCl= Cloruro de colina

5.2. Pruebas de Solubilidad de las Sustancias Modelo en Solventes Eutécticos

Se añadió ácido caféico a concentraciones de 1 y 5 % (peso/peso, p/p) en los solventes eutécticos, para estimar la solubilidad de este compuesto fenólico. El ácido caféico fue obtenido de la casa comercial Sigma – Aldrich. Las soluciones de quitosano se prepararon al 1 % (p/p). Las soluciones de goma de mezquite se prepararon al 1, 5 y 10 % (p/p). Se utilizó quitosano comercial (Chitoclear Primex) y la goma de mezquite fue proporcionada por el laboratorio de biopolímeros caracterizada en un estudio anterior (López-Franco y col., 2008). Para formar las soluciones se dejó en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Se observó el color y los cambios que ocurrieron durante el proceso de disolución. Se determinó el porcentaje de solubilidad gravimétricamente.

5.3. Caracterización de las Soluciones Obtenidas

Se evaluó la estabilidad de las soluciones de ácido caféico, quitosano y goma de mezquite en los solventes eutécticos. Para esto, se midió el grado de modificación estructural y de posible reacción de los componentes, utilizando la técnica de espectroscopía de infrarrojo (Nicolet, modelo Protege 460 E.S.P.). Se prepararon soluciones de goma de mezquite a concentraciones de 0.1, 1, 5, 10, 15 y 20 % (p/p) en agua y en el solvente en el que obtuvo mayor solubilidad. A estas soluciones se le determinó y comparó su viscosidad cinemática utilizando el reómetro (Rheometrics, modelo RFS II).

5.4. Pruebas de Miscibilidad de las Soluciones

Se realizaron mezclas de las soluciones de ácido caféico con las soluciones de quitosano y goma de mezquite en los solventes eutécticos. Las

proporciones (p/p) evaluadas fueron 1:1, 1:2 y 2:1. Estas mezclas se dejaron en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se observó el cambio de color, la separación en fases, burbujeo y otras modificaciones que pudieron ocurrir. Se utilizó espectroscopía de infrarrojo (Nicolet, modelo Protegé 460 E.S.P.) para determinar la posible interacción entre el ácido caféico y el quitosano o la goma de mezquite.

6. RESULTADOS

6.1. Preparación de los Solventes Eutécticos

Las mezclas eutécticas fueron preparadas utilizando como base cloruro de colina en combinación con sustancias biocompatibles, como ácidos carboxílicos, compuestos nitrogenados y polialcoholes, a distintas proporciones molares. La mayoría de las mezclas evaluadas formaron un líquido homogéneo aproximadamente a 100 °C. Solo algunas de las mezclas fundidas permanecieron líquidas al enfriar hasta temperatura ambiente. En general, las características fisicoquímicas del compuesto empleado y la proporción molar respecto a cloruro de colina fueron determinantes en el mecanismo de formación de la mezcla eutéctica.

6.1.1. Ácidos Carboxílicos

Los ácidos carboxílicos constituyeron mezclas eutécticas a distinta proporción molar dependiendo del tipo de ácido (Figura 3). En la Tabla 2 se muestran los compuestos y las proporciones molares que se evaluaron, la temperatura de fusión de la mezcla (T_f) y la de solidificación de éstas (T_s). Los ácidos monocarboxílicos, como el ácido láctico y el ascórbico, formaron mezclas eutécticas a la misma proporción molar (1:2, ChCl:ácido), dando líquidos homogéneos y claros. El ácido cítrico, que es un ácido tricarboxílico, formó un solvente eutéctico viscoso a un 33 % molar de la mezcla. Los resultados encontrados en nuestro trabajo son similares a los reportados por Abbott y col. (2004) para mezclas de cloruro de colina con ácidos carboxílicos. De acuerdo con estos autores, los ácidos carboxílicos no se encuentran en su forma disociada en el solvente eutéctico; sin embargo, se forman complejos mediante puentes de hidrógeno con el ión cloro asociado a la colina. Estos

complejos dependen del tipo de ácido y de su estructura. De esta manera, en general, para los ácidos monocarboxílicos la proporción molar requerida para formar el solvente es 1:2, para los dicarboxílicos es 1:1 y para los tricarboxílicos la relación es 2:1 (ChCl:ácido, respectivamente) (Abbott y col., 2004).

El ácido benzoico, a pesar de ser un ácido monocarboxílico no formó la mezcla eutéctica, ya que la mezcla fundida solidificó al bajar la temperatura. Esto pudo deberse a que durante el calentamiento parte del ácido benzoico se evaporó, lo que fue evidenciado por la formación de cristales en la parte superior del matraz. En consecuencia, la modificación de la proporción molar de la mezcla pudo haber evitado la formación de complejos con el ión cloruro impidiendo alcanzar el punto eutéctico.

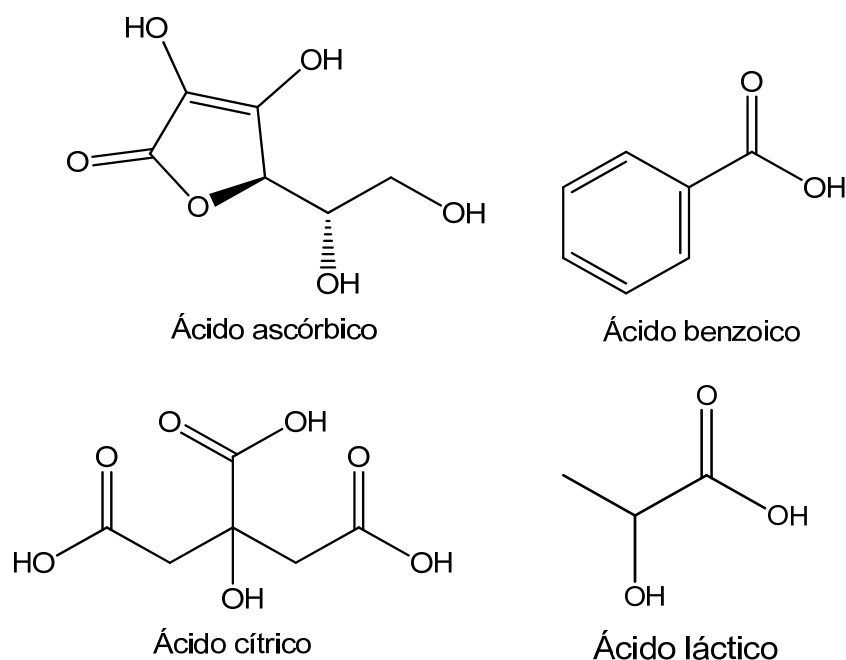


Figura 3. Ácidos carboxílicos utilizados para preparar los solventes eutécticos.

Tabla 2. Mezclas preparadas de cloruro de colina con ácidos carboxílicos.

Componente	PM	Tf (°C)	Ts (°C)	Observaciones
Ácido cítrico	3:1	100	40	Líquido claro, con cristales
	2:1	110	35	Líquido claro, viscoso
Ácido benzoico	2:1	115	70	Sólido blanco
	1:1	100	70	Sólido blanco
	1:2	90	70	Sólido blanco
Ácido láctico	1:1	50	ND	Líquido claro
	1:2	80	ND	Líquido claro
Ácido ascórbico	1:1	100	50	Sólido claro
	2:1	90	ND	Líquido amarillo claro
	1:2	150	Ambiente	Sólido café

PM = proporción molar cloruro de colina:componente. Tf = temperatura de fusión de la mezcla (°C). Ts = temperatura de solidificación de la mezcla (°C). ND= No determinada, la mezcla permaneció líquida por debajo de 15 °C.

6.1.2. Compuestos Nitrogenados

Los compuestos nitrogenados utilizados para la preparación de las mezclas eutécticas se presentan en la Figura 4. En la Tabla 3 se muestran los compuestos y las proporciones molares que se evaluaron, la temperatura de fusión de la mezcla (Tf) y la de solidificación de éstas (Ts). Los componentes con los que se logró formar la mezcla eutéctica fueron trietanolamina y urea. En el caso de trietanolamina la proporción molar en la que se produce el eutéctico fue de 1:3 y para urea 1:2 (ChCl:amina, respectivamente). Estas mezclas permanecieron líquidas a temperatura ambiente y por debajo de 15 °C empezaron a cristalizar. Estos resultados son equivalentes a los reportados por Abbott y col. (2003), donde ellos mencionan que la disminución del punto de fusión de la mezcla está dada por la interacción de los componentes con el ión cloruro. Además, ellos encontraron que únicamente aminas capaces de formar puentes de hidrógeno con el ión cloruro poseen la capacidad de producir un líquido homogéneo con una importante disminución del punto de fusión

comparado con la amina pura. Esto indica la importancia de la formación de estos enlaces débiles para la formación del solvente eutéctico.

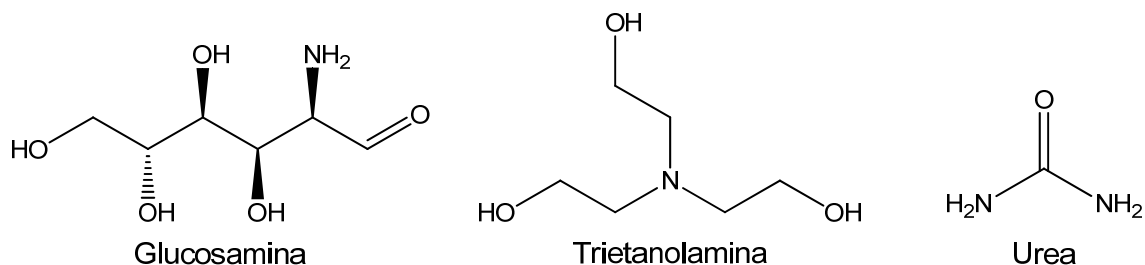


Figura 4. Compuestos nitrogenados utilizados para preparar los solventes eutécticos.

Tabla 3. Mezclas preparadas de cloruro de colina con compuestos nitrogenados.

Componente	PM	Tf (°C)	Ts (°C)	Observaciones
Trietanolamina	1:3	100	20 - 25	Líquido claro
Urea	1:2	80	ND	Líquido claro
Glucosamina	1:1	↑ 150	Ambiente	Sólido café
	2:1	↑ 150	Ambiente	Sólido café

PM = proporción molar cloruro de colina:componente. Tf = temperatura de fusión de la mezcla (°C). Ts = temperatura de solidificación de la mezcla (°C).ND= No determinada, la mezcla permaneció líquida por debajo de 15 °C.

Otro compuesto nitrogenado utilizado fue glucosamina con la cual no se logró obtener un líquido a temperatura ambiente. Las mezclas no se fundieron las proporciones y temperaturas evaluadas. Incluso, la amina empezó a mostrar signos de degradación térmica (oscurecimiento) a la máxima temperatura probada. A pesar de que la glucosamina presenta varios grupos hidroxilos y un

grupo amino capaces de formar puentes de hidrógeno, la formación de los iones complejos y la disminución del punto de fusión de la mezcla no pudieron ser observadas.

6.1.3. Polialcoholes

El cloruro de colina también se mezcló con polialcoholes de distintos tipos (Figura 5). La formación de la mezcla eutéctica resultó dependiente del tipo de alcohol y de la proporción molar utilizada. (Tabla 4). Los azúcares glucosa y fructosa formaron mezclas eutécticas a la misma proporción molar de 2:1 (cloruro de colina/polialcohol). Esta proporción solo resultó similar a la del ácido cítrico y fue distinta para los otros compuestos probados. Estos polialcoholes son moléculas de tamaño relativamente mayor al resto de los compuestos evaluados y poseen varios grupos hidroxilo (-OH) en su estructura. Aparentemente, esto permite que con una menor concentración de glucosa y fructosa se forme el ion complejo que permite la disminución del punto de fusión de la mezcla. Con glicerol y propilén glicol también fue posible obtener solventes eutécticos a proporciones de 1:2 y 1:3, respectivamente, mostrando un comportamiento semejante a los sistemas preparados con urea y trietanolamina. Abbott y col. (2005b), obtuvieron resultados similares al preparar una mezcla eutéctica con etilén glicol en composición molar 1:2 (ChCl:etilén glicol).

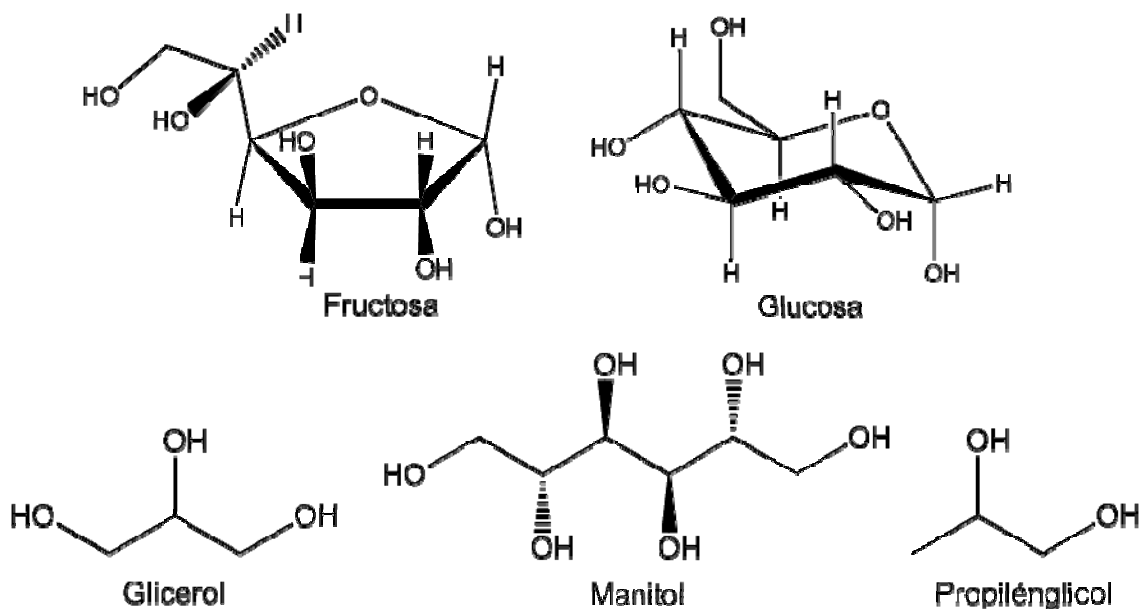


Figura 5. Polialcoholes utilizados para preparar los solventes eutécticos.

Tabla 4. Mezclas preparadas de cloruro de colina con polialcoholes.

Componente	PM	Tf (°C)	Ts (°C)	Observaciones
Glucosa	1:1	100	40	Sólido claro
	2:1	90	ND	Líquido claro, sumamente viscoso
	1:2	100	40	Sólido claro
Fructosa	2:1	100	50	Líquido claro, viscoso
	1:2	90	60	Sólido claro
Manitol	1:1	130	70	Sólido blanco
	2:1	110	70	Sólido blanco
Glicerol	1:2	100	ND	Líquido claro
Propilénglicol	1:3	50	ND	Líquido claro

PM = proporción molar cloruro de colina:componente. Tf = temperatura de fusión (°C) de la mezcla. Ts = temperatura de solidificación (°C) de la mezcla. ND= No determinada, la mezcla permaneció líquida por debajo de 15 °C.

En el caso del manitol se logró formar la mezcla eutéctica a la proporción molar 2:1 (ChCl:polialcohol); sin embargo, no permaneció líquido a temperatura ambiente. El tamaño y la conformación molecular del manitol pudieran permitir un empaquetamiento cristalino que deriva en la solidificación de la mezcla al reducir la temperatura. No se tienen referencias sobre la utilización de manitol para la formación de solventes eutécticos.

En general, los componentes mostraron diferente tendencia a formar las mezclas eutécticas a distinta proporción molar, dependiendo de su estructura y su capacidad de formar iones complejos que permiten la disminución del punto de fusión de la mezcla. De los solventes eutécticos preparados se seleccionaron cinco, los cuales son líquidos a temperatura ambiente, presentan una viscosidad adecuada para la formación de soluciones y mostraron estabilidad (sin cambios aparentes) en condiciones de almacenamiento (una semana a temperatura ambiente). Los líquidos iónicos seleccionados fueron los preparados con ácido láctico, urea, trietanolamina, glicerol y propilenglicol, siendo nombrados de la siguiente manera:

LILACT (ChCl+ ácido láctico, 1:2)

LIUREA (ChCl + urea, 1:2)

LITRIET (ChCl + trietanolamina, 1:3)

LIPROP (ChCl + propilenglicol, 1:3)

LIGLIC (ChCl + glicerol, 1:2)

6.2. Caracterización Físicoquímica de los Solventes Eutécticos

Los solventes eutécticos seleccionados fueron caracterizados físicoquímicamente mediante técnicas espectroscópicas y analíticas disponibles. Se realizó espectroscopía de infrarrojo para determinar la identidad molecular y para descartar la formación de enlaces covalentes entre los

componentes de las mezclas. Además, se les determinó su espectro de absorción en ultravioleta–visible en un intento de observar posibles transiciones electrónicas inducidas en los componentes de las mezclas. Se ha observado que los solventes eutécticos están formados por especies iónicas que presentan alta conductividad es por esto que a los solventes seleccionados se les evaluó esta propiedad. Por otra parte, se probó la miscibilidad de las mezclas eutécticas en solventes comunes de diferente polaridad. La viscosidad de los solventes fue evaluada en un reómetro mediante pruebas de corte estable a distintas temperaturas. Adicionalmente, a la mezcla eutéctica LIUREA se le hicieron pruebas de calorimetría diferencial de barrido con el objetivo de detectar posibles cambios energéticos, además de determinar de forma más precisa la temperatura de formación y de fusión de la mezcla.

6.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo

6.2.1.1. LILACT. En la Figura 6 se observa el espectro infrarrojo del solvente eutéctico LILACT (A), así como de sus componentes, el ácido láctico (B) y el cloruro de colina (C). El espectro de LILACT se muestra como la combinación de las señales características de sus constituyentes sin bandas de absorción adicionales que pudieran indicar la formación de enlaces entre ellos. La señal de los grupos hidroxilos provenientes tanto del ácido láctico como del cloruro de colina se observan en una banda amplia que va de los 2700 a los 3700 cm^{-1} . En una señal intensa a 1750 cm^{-1} aparece el grupo carbonilo (C=O) proveniente del ácido láctico. La vibración de estiramiento de los enlaces C-H presentes en ambos componentes aparece a 2980 cm^{-1} , al igual que en el espectro de la mezcla. La señal intensa a 1128 cm^{-1} corresponde al enlace C-O de ambos compuestos. No se encontró información previa sobre las señales de absorción de infrarrojo de este solvente en particular. Sin embargo, la ausencia de señales que indiquen la formación de enlaces entre los componentes coincide con las

observaciones de Abbott y col. (2004) para mezclas eutécticas formadas con otros ácidos carboxílicos y también con urea (Abbott y col., 2003).

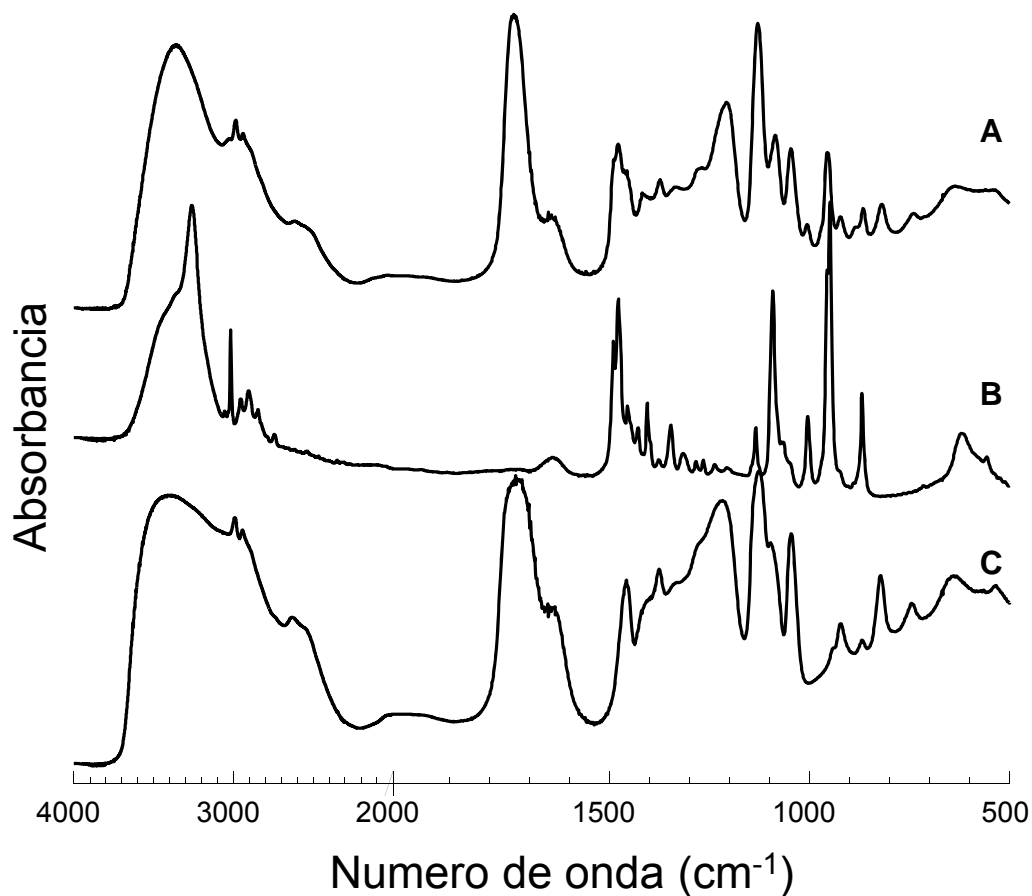


Figura 6. Espectros de infrarrojo de LILACT (A), ácido láctico (B) y cloruro de colina (C).

6.2.1.2. LIUREA. Los espectros de infrarrojo del solvente eutéctico LIUREA (A), de urea (B) y de cloruro de colina (C) se observan en la Figura 7. El espectro de LIUREA muestra las bandas de absorción características de los grupos funcionales de sus componentes. No se aprecian regiones de absorción de nuevos enlaces, lo que indica que no existe reacción entre los constituyentes. La señal del grupo hidroxilo del cloruro de colina se encuentra en la región de

3100 – 3550 cm^{-1} y la absorción de su enlace C-O corresponde al intervalo de 1050 a 1200 cm^{-1} . El grupo amino de urea (NH_2) aparece de 3300 – 3500 cm^{-1} y la señal perteneciente al grupo carbonilo (C=O) se encuentra en 1650 – 1700 cm^{-1} . Existen reportes que la mezcla eutéctica preparada de cloruro de colina con urea no muestra presencia de picos de absorción distintos producto de nuevos enlaces de forma similar a los resultados encontrados en este trabajo (Abbott y col., 2003).

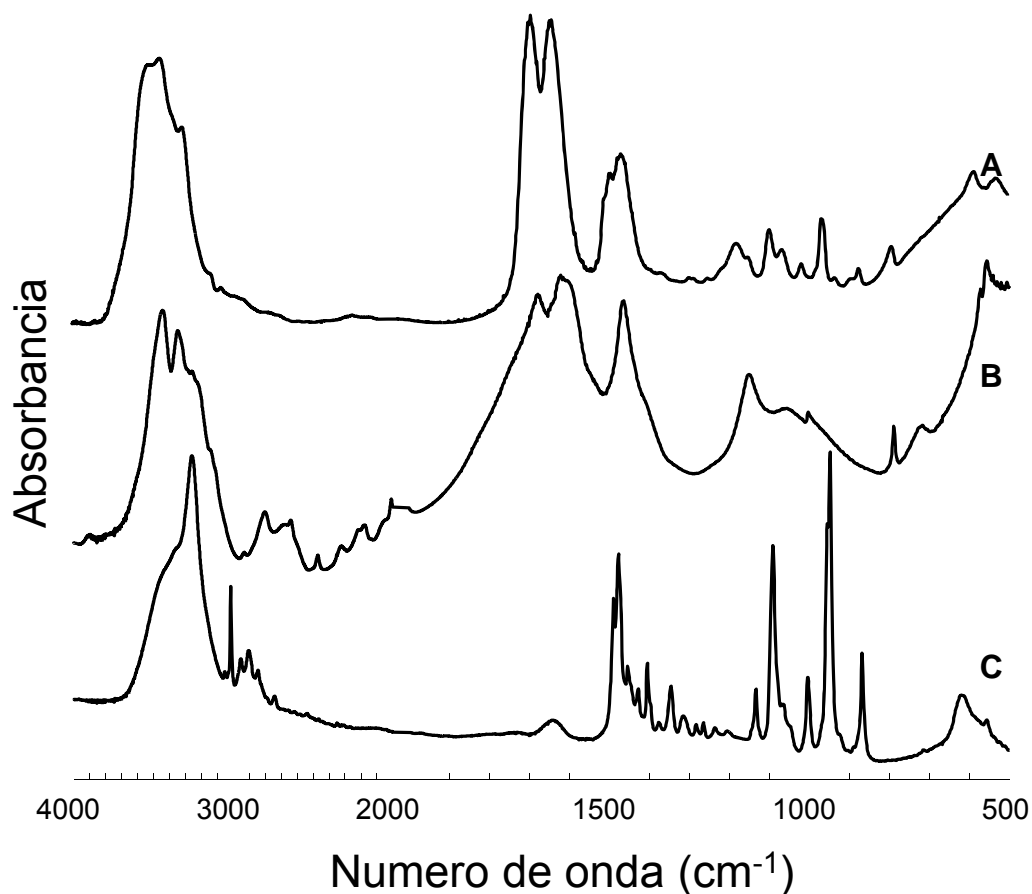


Figura 7. Espectros infrarrojos de LIUREA (A), urea (B) y cloruro de colina (C).

6.2.1.3. LITRIET. En la Figura 8 se observan los espectros de infrarrojo del solvente eutéctico LITRIET (A), y sus componentes, trietanolamina (B) y cloruro de colina (C). El espectro infrarrojo de LITRIET no muestra aparición o desaparición de bandas de absorción características de sus constituyentes. Esto indica que no hay reacción entre estos dado que no hay evidencia de la formación de nuevos enlaces. Los grupos hidroxilo de ambos constituyentes se aprecian en una banda amplia de 3000 a 3600 cm^{-1} , así como la vibración de estiramiento de sus enlaces C-H en la región de 2800 a 2950 cm^{-1} . La señal intensa a 1150 cm^{-1} corresponde al enlace C-O de los compuestos. No se encontraron estudios de mezclas de cloruro de colina con trietanolamina. No obstante, se ha reportado que la interacción entre cloruro de colina con compuestos aminados en mezclas eutécticas conlleva la formación de puentes de hidrógeno pero no hay evidencia de reacción entre los componentes (Abbott y col., 2003).

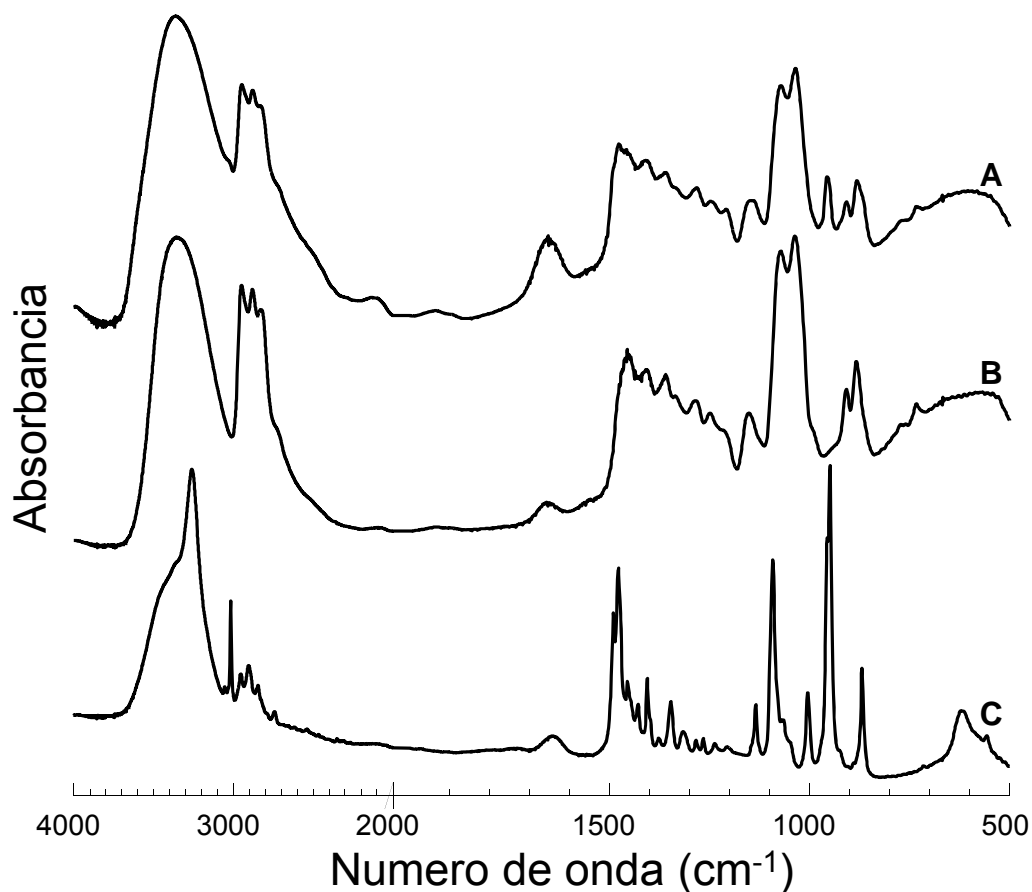


Figura 8. Espectros de infrarrojo de LITRIET (A), trietanolamina (B) y cloruro de colina (C).

6.2.1.4. LIPROP. Los espectros de infrarrojo de propilén-glicol, cloruro de colina y del solvente eutéctico formado por estos, LIPROP se muestran en la Figura 9. En el espectro de LIPROP, se observan las señales de los enlaces hidroxilo (3000 a 3700 cm^{-1}), de los C-O (1050 cm^{-1}), así como de los enlaces C-H (2980 - 2800 cm^{-1}), los cuales son comunes en el cloruro de colina y en propilén-glicol. El patrón de absorción de LIPROP en el infrarrojo no muestra aparición o pérdida de bandas de absorción. Esto indica que no hay presencia de nuevos enlaces en el solvente producto de alguna reacción entre los componentes. No se encontraron estudios de mezclas eutécticas de cloruro de

colina con propilénglicol. Sin embargo, existen reportes para un sistema similar preparado con mezclas de cloruro de colina con etilénglicol (Abbott y col., 2005b). Se ha reportado que este polialcohol actúa como un donador de hidrógeno para formar iones complejos de manera análoga al sistema cloruro de colina con urea (Abbott y col., 2003).

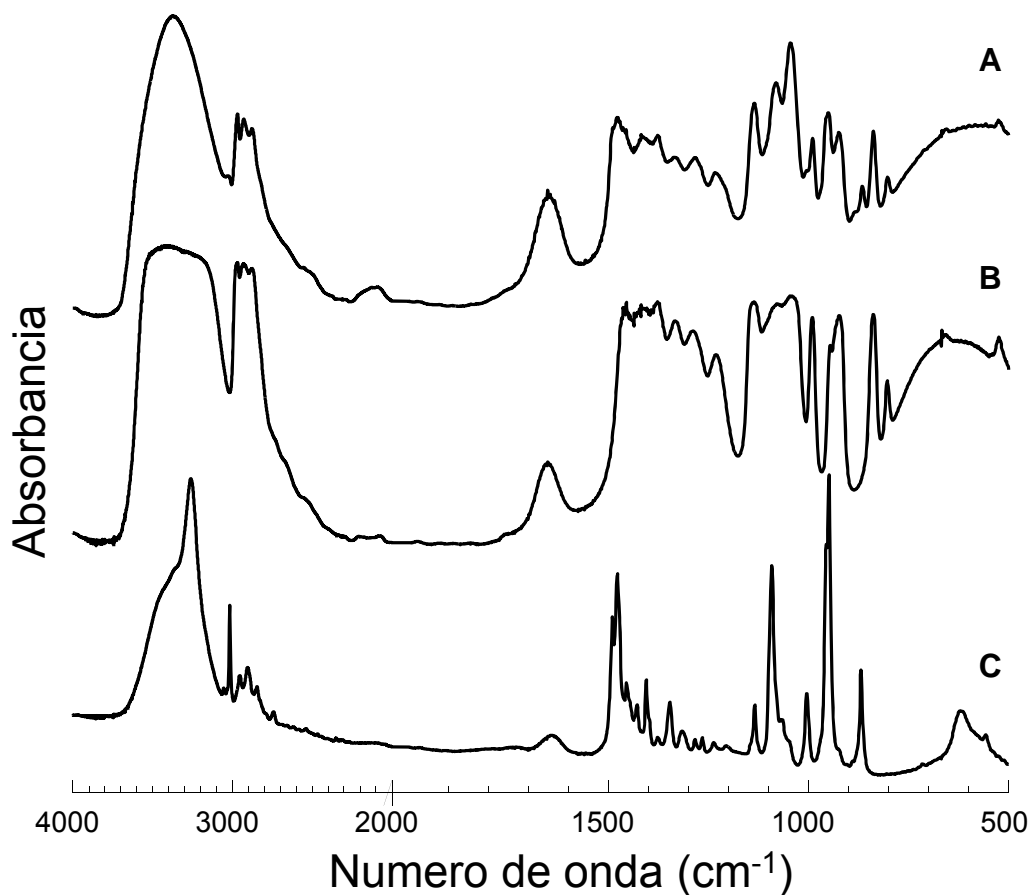


Figura 9. Espectro infrarrojo de LIPROP (A), propilénglicol (B) y cloruro de colina (C).

6.2.1.5. LIGLIC. La absorción en el infrarrojo del solvente eutéctico LIGLIC (A), y de sus componentes, el glicerol (B) y el cloruro de colina (C) se observan en la Figura 10. La señal de los enlaces hidroxilo del solvente se presentan en una

banda amplia de 3000 a 3700 cm^{-1} , la absorción de los enlaces C-H aparece a 2850 - 2980 cm^{-1} , en un pico intenso a 1050 - 1150 cm^{-1} correspondiente al enlace C-O en el solvente, en cloruro de colina y en glicerol. El espectro infrarrojo de LIGLIC no muestra aparición o desaparición de bandas de absorción, lo que indica que no existe reacción entre los componentes. No se han encontrado estudios de mezclas eutécticas de cloruro de colina con glicerol. En este sentido LIGLIC sería análogo a LIPROP por lo que se asume que la formación es similar como con este tipo de polialcoholes.

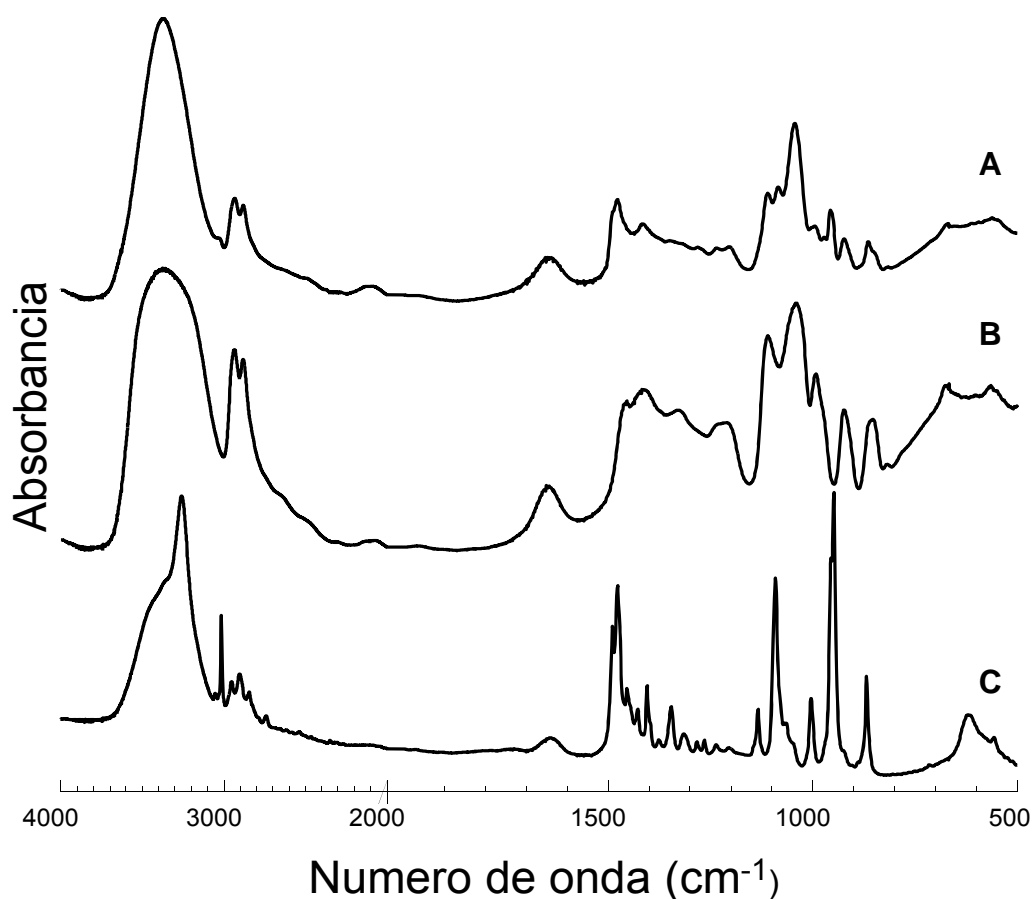


Figura 10. Espectro infrarrojo de LIGLIC (A), glicerol (B) y cloruro de colina (C).

6.2.2. Espectroscopía Ultravioleta

Se efectuó espectroscopía ultravioleta-visible de los solventes eutécticos realizando un barrido de 900 a 190 nm. Los solventes eutécticos analizados no absorbieron a longitudes de onda de la luz visible. Sin embargo, todas las mezclas eutécticas mostraron bandas de saturación en la región ultravioleta, a longitudes de onda por debajo de los 300 nm (gráficas no mostradas).

6.2.3. Miscibilidad de Solventes Eutécticos en Solventes Comunes

La miscibilidad de solventes eutécticos se muestra en la Tabla 5. En general, los solventes eutécticos fueron inmiscibles en los solventes no polares o de baja polaridad y miscibles en los solventes polares. Esto debido probablemente a las características de polaridad de los solventes eutécticos ya que están formados principalmente por sales. Según la miscibilidad encontrada podemos inferir que los solventes eutécticos de menor polaridad son LITRIET y LIPROP. Esto podría deberse a tanto trietanolamina como propilenglicol presentan regiones estructurales con características no polares. La miscibilidad de algunos líquidos iónicos simples se ha evaluado con varios solventes orgánicos, reportándose resultados similares a los encontrados en este trabajo. No obstante, algunos de estos fluidos pueden ser reactivos al agua (Koel, 2000), en cambio los solventes eutécticos probados se mostraron estables al ser mezclados con agua.

Tabla 5. Miscibilidad de solventes eutécticos en solventes comunes.

Solvente	LILACT	LIUREA	LITRIET	LIPROP	LIGLIC
Hexano	Inm	Inm	Inm	Inm	Inm
Acetato de etilo	Inm	Inm	Inm	Inm	Inm
Diclorometano	Inm	Inm	Mis	Parc mis	Inm
Acetona	Mis	Inm	Inm prec	Inm prec	Inm
Etanol	Mis	Mis	Mis	Mis	Mis
Agua	Mis	Mis	Mis	Mis	Mis

Mis= miscible; Inm= inmisible; Inm prec= Inmisible con precipitado; Parc mis= parcialmente miscible.

6.2.4. Conductividad

La conductividad de los solventes eutécticos, evaluada a temperatura ambiente, se muestra en la Tabla 6. Este parámetro varió desde 0.48 a 5.82 mS/cm para las distintas mezclas. El solvente LIPROP fue el de mayor conductividad y LITRIET el de menor conductividad. Estudios anteriores de conductividad de solventes eutécticos basados en cloruro de colina con ácidos carboxílicos reportan valores en el intervalo de 0.1 a 10 mS/cm (Abbott y col., 2004). Los valores encontrados para los solventes eutécticos seleccionados caen dentro de este rango. En particular, la conductividad de LIUREA fue análoga a la encontrada por Abbott y col. (2003) para esta misma mezcla (1 mS/cm a 30 °C). Estos autores encontraron que dicha conductividad se incrementaba con la temperatura. La conductividad relativamente alta de estos solventes se encuentra asociada a la formación de iones complejos que presentan movilidad en el estado líquido.

Tabla 6. Conductividad de solventes eutécticos.

Solvente eutéctico	Conductividad (mS/cm)
LILACT	1.31
LIUREA	1.45
LITRIET	0.48
LIPROP	5.82
LIGLIC	1.96

6.2.5. Reología

Los líquidos iónicos presentan una viscosidad mayor que los solventes moleculares comunes (Ciocirlan, 2010). De acuerdo con esto, los solventes eutécticos analizados mostraron una viscosidad en el rango de 0.01 a 2.35 Pa.s. Esta viscosidad fue similar a la reportada para otros líquidos iónicos tanto simples como binarios. Todas las mezclas presentaron un comportamiento de flujo newtoniano, esto es que la deformación medida varió de forma directamente proporcional con la tasa de corte utilizada. La viscosidad de los solventes eutécticos depende de sus componentes y de la temperatura. En general, a mayor temperatura, menor fue la viscosidad.

6.2.5.1. LILACT. En la Figura 11 se observa la deformación respecto a la tasa de corte para el solvente eutéctico LILACT, evaluada a diferentes temperaturas (10 °C, 25 °C, 40 °C, 55 °C y 70 °C). El índice de viscosidad de LILACT, estuvo en el rango de 0.05 – 0.38 Pa.s variando inversamente con la temperatura. Un estudio previo de solventes eutécticos preparados a base de cloruro de colina con ácidos mono-, di- y tricarbónicos reporta viscosidades de 0.05 a 5 Pa.s (Abbott y col., 2004). Se ha observado que el comportamiento viscoelástico de los solventes eutécticos tiende a ser análogo al mostrado por líquidos iónicos simples. En general, la viscosidad de los líquidos iónicos es influenciada por su capacidad para formar puentes de hidrógeno y por la fuerza de sus

interacciones de Van der Waals, siendo dependiente principalmente del tipo de anión (Branco y col., 2002).

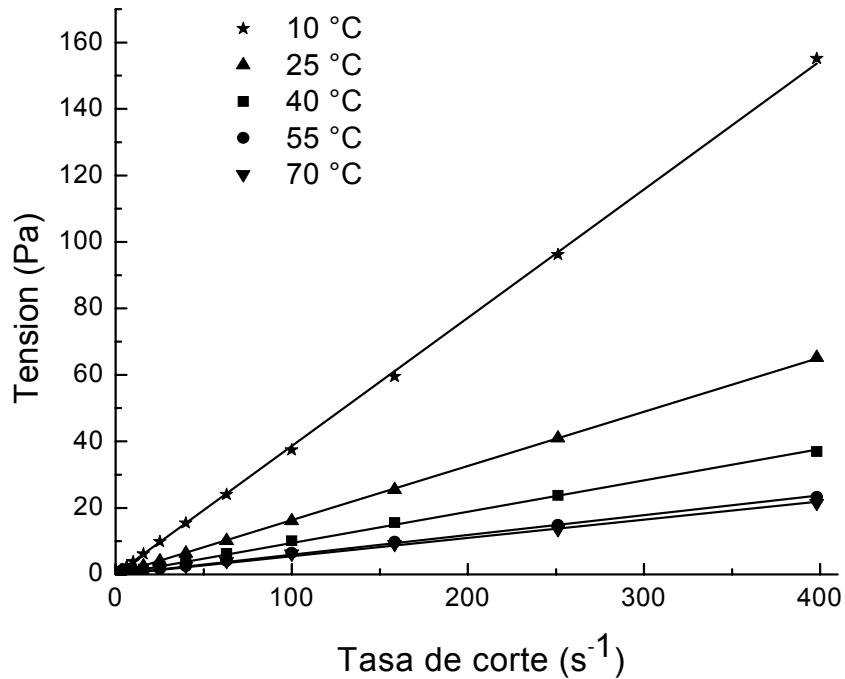


Figura 11. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutéctico LILACT.

6.2.5.2. LIUREA. La relación de la deformación contra la tasa de corte del solvente eutéctico LIUREA a diferentes temperaturas se muestra en la Figura 12. La viscosidad de este fluido estuvo en el rango de 0.03 – 0.96 Pa.s y varió inversamente con la temperatura. Estos valores de fluidez son menores a los encontrados para el solvente LITRIET, pero mayores al resto de los solventes obtenidos. Esto podría deberse a que la estructura de urea puede interactuar con el cloruro de colina formando algunos puentes de hidrógeno estables que le dan resistencia al flujo. La viscosidad encontrada en este

trabajo para LIUREA es similar a la reportada por Abbott y col., (2003), y por Ciocirlan y col. (2010), para la mezcla preparada con los mismos componentes y proporción. Abbott y col., (2003) reportan una viscosidad de 0.1 a 1.1 Pa.s evaluada a 50 °C y 20 °C, respectivamente, mientras que Ciocirlan y col. (2010) de 0.05 a 0.45 Pa.s. Esto puede deberse a que los métodos de determinación de la fluidez utilizados por ellos no fueron los mismos a los usados en este trabajo.

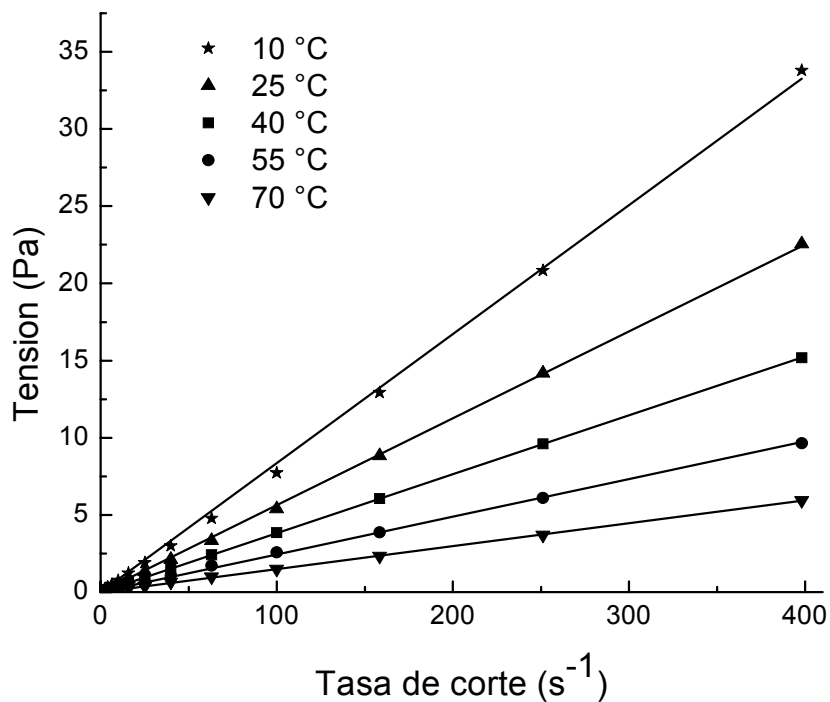


Figura 12. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutéctico LIUREA.

6.2.5.3. LITRIET. La dependencia de la deformación respecto a la tasa de corte del solvente eutéctico LITRIET fue evaluada a diferentes temperaturas (Figura 13). La viscosidad de LITRIET estuvo en el rango de 0.06 – 2.35 Pa.s y

fue mayor a la de los otros solventes eutécticos preparados en este trabajo. Esto puede deberse que el compuesto trietanolamina posee mayor peso molecular que los otros componentes de las distintas mezclas eutécticas. Además, la estructura de esta amina posee varios grupos hidroxilo con los que tiene capacidad para formar puentes de hidrógeno con el cloruro de colina, lo que podría contribuir con una mayor resistencia al flujo. La viscosidad de LITRIET varió inversamente en función de la temperatura. Así mismo, se puede observar en la Figura 13, que de 10 °C a 25 °C la viscosidad cambió notablemente. Esto podría ser debido a la formación de cristales del solvente a menos de 15 °C ya que por debajo de esta temperatura el solvente empieza a solidificar. Por otra parte, no existen referencias directas del estudio de esta mezcla; sin embargo, de forma análoga Bicak y col. (2005) reportaron la viscosidad del líquido iónico simple formato de 2-hidroxietilamonio, el cual a temperatura ambiente presentó una viscosidad de 0.105 Pa.s que se redujo a 0.015 Pa.s a 70 °C.

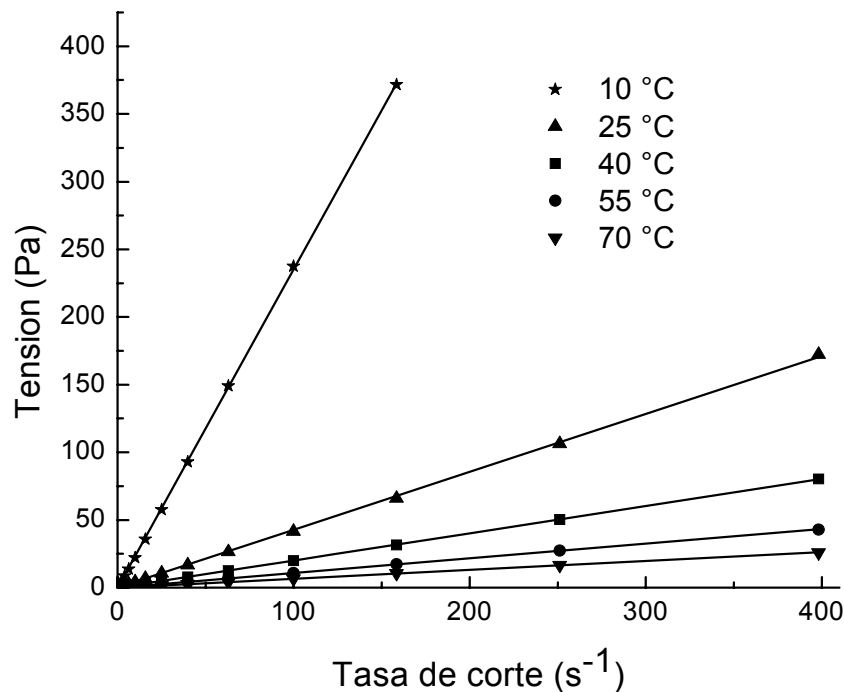


Figura 13. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutéctico LITRIET.

6.2.5.4. LIPROP. En la Figura 14 se presenta la relación de la deformación contra la tasa de corte del solvente eutéctico LIPROP a diferentes temperaturas. La viscosidad de LIPROP varió en función de la temperatura y resultó en el rango de 0.01 – 0.11 Pa.s. Estos valores fueron semejantes a los encontrados para LILACT y LIGLIC, pero menores a los de LIUREA y LITRIET. Esto puede deberse a que la estructura del propilén glicol es similar a la del ácido láctico y glicerol, pudiendo interaccionar con el cloruro de forma análoga a estas sustancias. Los resultados de viscosidad de LIPROP son equivalentes a resultados reportados previamente para el solvente eutéctico preparado con cloruro de colina y etilén glicol en proporción 1:2 (Abbott y col., 2005b; Ciocirlan y col., 2010). Abbott y col. (2005b) obtuvieron valores de 0.01 a 0.048 Pa.s, muy parecidos a Ciocirlan y col. (2010) (0.01 a 0.04 Pa.s). Estos resultados permiten inferir que el sistema cloruro de colina:propilén glicol (1:3), se comporta

en forma semejante a cloruro de colina:etilénglicol (1:2), debido posiblemente a la similitud de sus estructuras químicas.

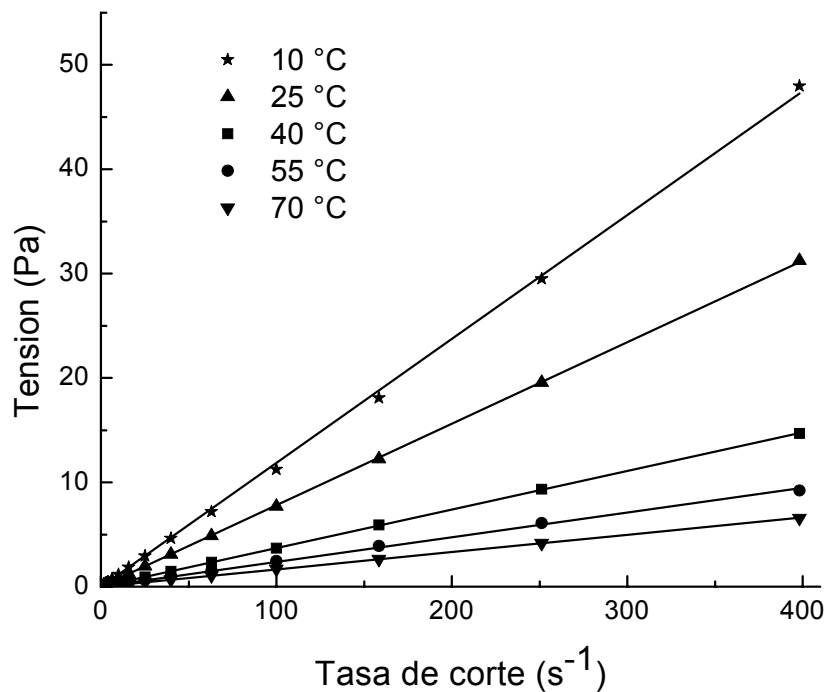


Figura 14. Relación de la deformación contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutéctico LIPROP.

6.2.5.5. LIGLIC. La evolución de la deformación respecto a la tasa de corte evaluada a diferentes temperaturas en el solvente LIGLIC se presenta en la Figura 15. La viscosidad de LIGLIC estuvo en el rango de 0.03 – 0.27 Pa.s y varió inversamente con la temperatura. Estos resultados son menores a los encontrados para LITRIET y LIUREA, pero análogos a los de LILACT y LIPROP, esto probablemente debido a su similitud en cuanto a estructura. La viscosidad de LIGLIC fue similar a la reportada para el solvente formado por cloruro de colina:etilénglicol (1:2) por Abbott y col. (2005b), así como Ciocirlan y col. (2010). Las estructuras semejantes de glicerol y etilénglicol pueden permitir

una interacción semejante con el cloruro de colina, logrando así coincidir en sus viscosidades.

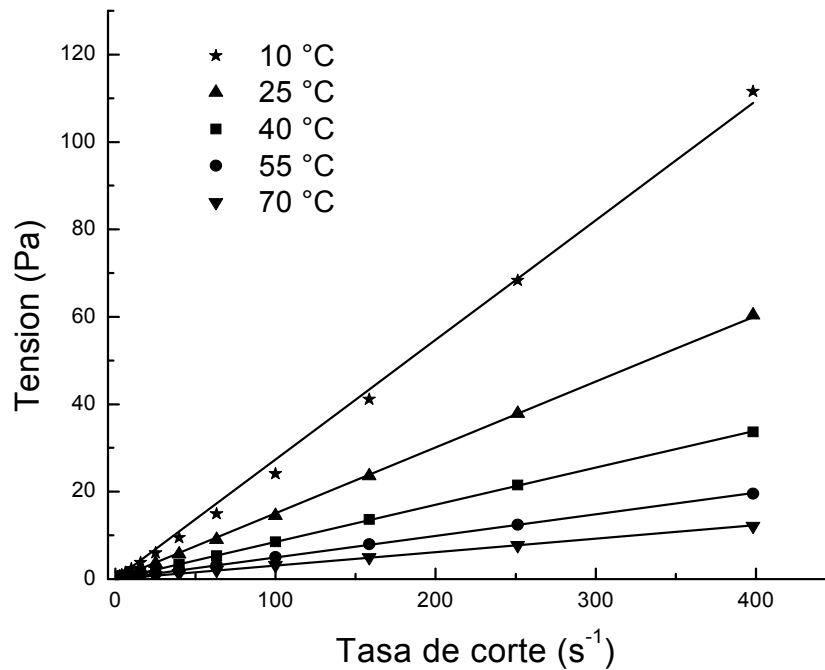


Figura 15. Relación de la tensión contra la tasa de corte a diferentes temperaturas del solvente eutéctico LIGLIC.

6.2.5.6. Energía de activación de solventes eutécticos. En los solventes eutécticos estudiados, la viscosidad tiene un comportamiento similar a líquidos simples, observándose una relación inversa, entre la temperatura y la viscosidad. La dependencia de la viscosidad, η con la temperatura se puede describir por la ecuación de Arrhenius la cual, al linearizarse, da la expresión:

$$\ln \eta = \ln \eta_0 + (E_\eta / RT)$$

donde η_0 es una constante, E_η es la energía de activación de flujo viscoso, R es la constante universal de los gases (8.314 J mol⁻¹K⁻¹) y T es la temperatura en

Kelvin. La energía de activación de flujo es una medida de la fuerza necesaria para producir un movimiento de las moléculas que depende de su energía potencial (Barnes, 2000).

Graficando el logaritmo natural de la viscosidad contra el inverso de la temperatura, fue posible calcular la energía de activación de flujo para cada solvente eutéctico analizado (Figura 16). La energía de activación tiende a relacionarse con el peso molecular del componente complementario a cloruro de colina en cada solvente (Tabla 7). El solvente LITRIET fue el de mayor energía de activación 46.3 KJ/mol y LILACT el de menor 24.81 KJ/mol. Los resultados obtenidos coinciden con la viscosidad para LITRIET, lo cual puede indicar que el tamaño de trietanolamina influye en la energía de activación de flujo al tener un segundo componente de gran tamaño. Además, probablemente el grupo amino también pueda afectar de alguna manera, ya que los líquidos iónicos nitrogenados presentaron mayor energía de activación quizás por una mayor interacción con el cloruro de colina.

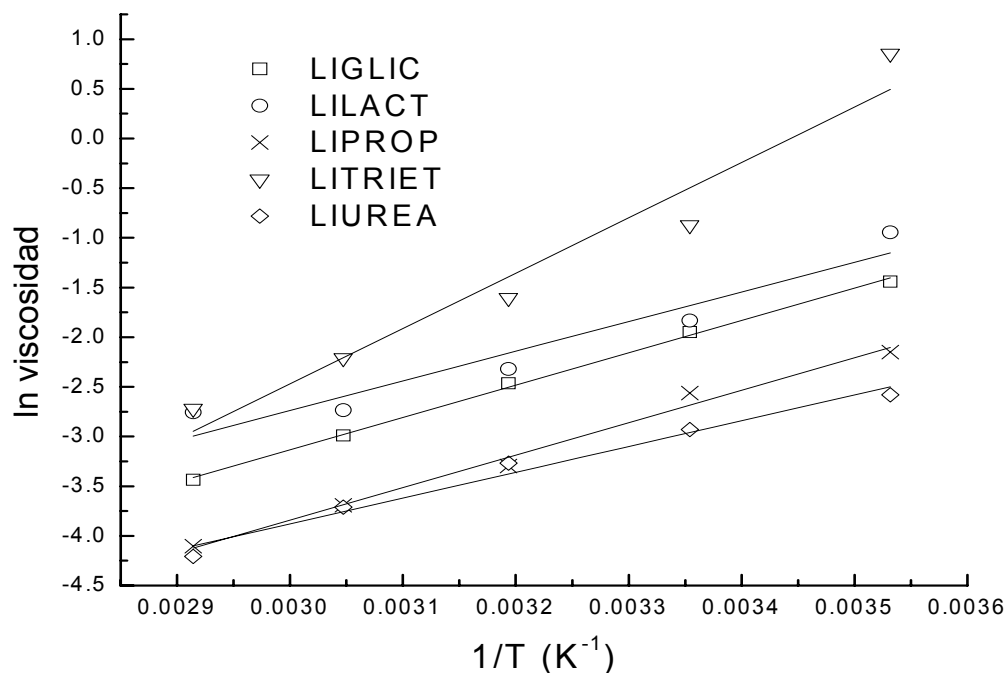


Figura 16. Relación del logaritmo natural de la viscosidad contra el inverso de la temperatura.

Tabla 7. Energía de activación de flujo de los solventes eutécticos y peso molecular de los componentes complementarios (CC) en cada solvente eutéctico.

Solvente eutéctico	CC	PP CC (g/mol)	E _η (J/mol)
LIUREA	Urea	60.06	39857.98
LIPROP	Propilénglicol	76.09	27163.80
LILACT	Ácido láctico	90.08	24806.77
LIGLIC	Glicerol	92.09	27052.47
LITRIET	Trietanolamina	149.19	46321.09

PM CC= Peso molecular del componente complementario a cloruro de colina; E_η= Energía de activación de flujo.

Los resultados encontrados nos pueden indicar que la estructura y peso molecular del segundo componente son factores que definen la energía de activación de flujo de estos solventes. Se ha reportado que la E_η para líquidos iónicos es mayor que en líquidos convencionales y en sales fundidas a altas

temperaturas. Se sugieren que dicha diferencia en viscosidad está relacionada al volumen de las especies moleculares involucradas y las cavidades que surgen entre ellas siendo mayor en los líquidos iónicos (Abbott y col., 2004). Por otra parte, la viscosidad de los solventes eutécticos coincide inversamente con los datos de conductividad. Así, LIPROP fue el fluido menos viscoso presentando la mayor conductividad y LITRIET el de viscosidad más alta, pero con la menor conductividad. Esto es congruente con el postulado que indica que las características de fluidez de un líquido determina la movilidad de los iones que contiene, por tanto determinar la capacidad de transporte eléctrico.

6.2.6. Calorimetría Diferencial de Barrido de LIUREA

Se realizó un análisis calorimétrico de la formación del solvente eutéctico LIUREA. Para esto se realizó el análisis térmico de sus componentes. En la Figura 17 se observa el termograma del cloruro de colina en un ciclo de calentamiento de 26 a 100 °C, seguido de un enfriamiento hasta - 5 °C. Esta sal presentó una transición endotérmica durante el calentamiento a 67 - 72 °C con una entalpía de 86.9 J/g que está asociada a una transición exotérmica con igual entalpía durante el enfriamiento a temperatura entre 15 y 20 °C. Se conoce que el cloruro de colina presenta dos transiciones las cuales corresponden a los cambios cristalinos en estado sólido en este intervalo de temperatura. La conversión de la estructura cristalina del cloruro de colina está relacionada con la rotación de sus grupos metilos, seguido del inicio del movimiento de la unidad amino-(metilo₃) a lo largo del eje del enlace C-N. Esto permite la reorientación isotrópica del catión colina. En las mezclas realizadas el común de las temperaturas de formación fue entre 70 a 80 °C, este hecho parece indicar que la transición cristalina del cloruro de colina es determinante para la formación de los solventes eutécticos.

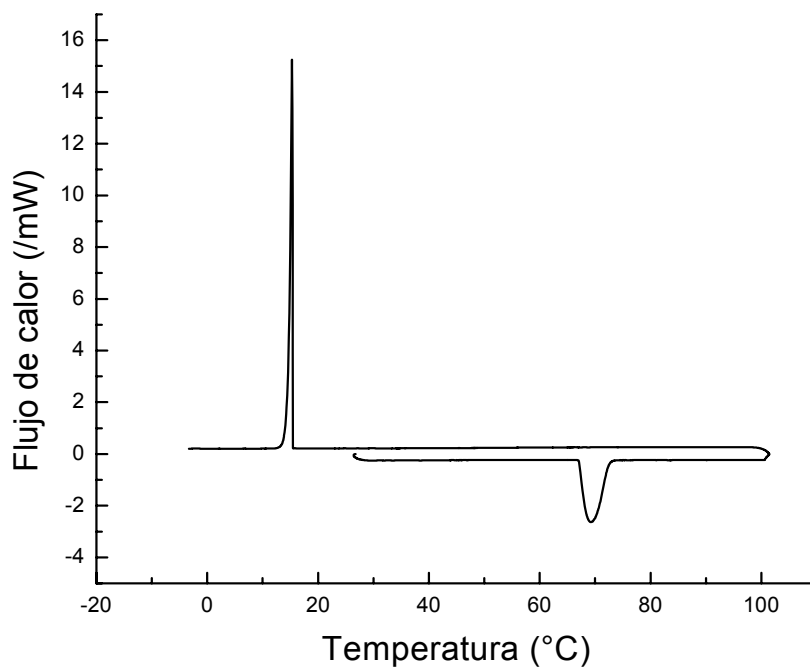


Figura 17. Termograma de cloruro de colina de 26 – 100 °C – (-5 °C).

En la Figura 18 se muestra el termograma de urea realizado con un ciclo de calentamiento de 26 a 100 °C y enfriamiento posterior hasta - 5 °C. Para esta sustancia no se observan transiciones en el intervalo de temperatura analizado. Por este motivo se decidió emplearlo como referencia en los experimentos de formación de la mezcla eutéctica.

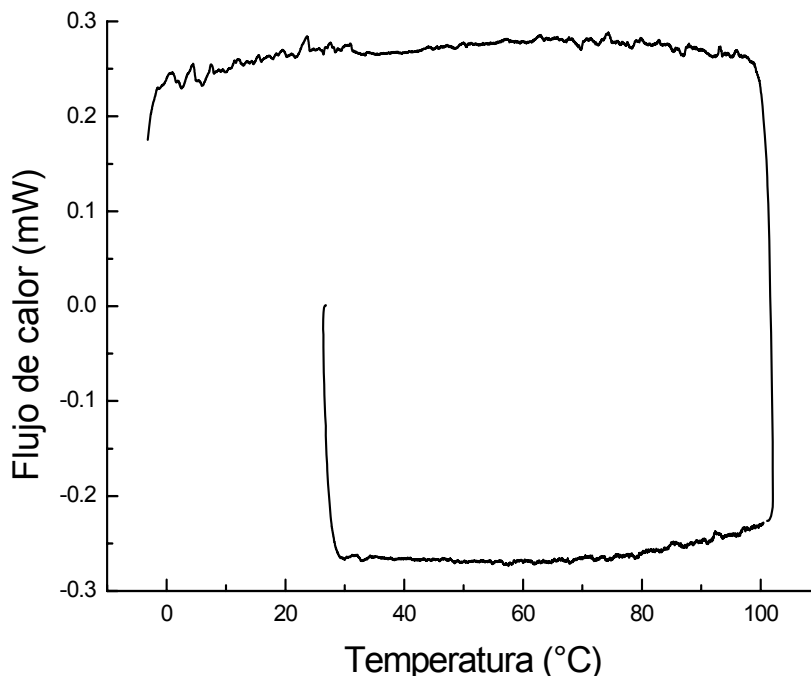


Figura 18. Termograma de urea de 26 – 100 °C – (-5 °C).

Para analizar la formación del solvente eutéctico LIUREA se utilizó un ciclo de calentamiento de 26 a 100 °C, un enfriamiento hasta -5 °C, seguido por un segundo calentamiento hasta 40 °C (Figura 19). Para esto se colocó cloruro de colina y urea en una proporción molar 1:2 y se empleó urea como referencia. En el primer calentamiento se observa un proceso endotérmico que abarca un intervalo de temperatura de 61 a 75 °C, con un máximo a 63 °C y una entalpía de 1.08 J/g. Esta transición pudiera asociarse al proceso de fusión de la mezcla. Sin embargo, no corresponde a las observaciones previamente realizadas. No fue posible identificar el proceso térmico asociado al congelamiento del solvente, que ha sido reportado a 12 °C (Abbott y col., 2003). No obstante, en el segundo calentamiento se puede notar una transformación endotérmica que

puede estar asociada a la fusión del solvente eutéctico. Esta transición ocurre con una entalpía de 63.5 J/g en el intervalo de 6 a 25 °C con un máximo centrado a 23 °C. Esto es congruente con el punto de fusión reportado para este solvente eutéctico.

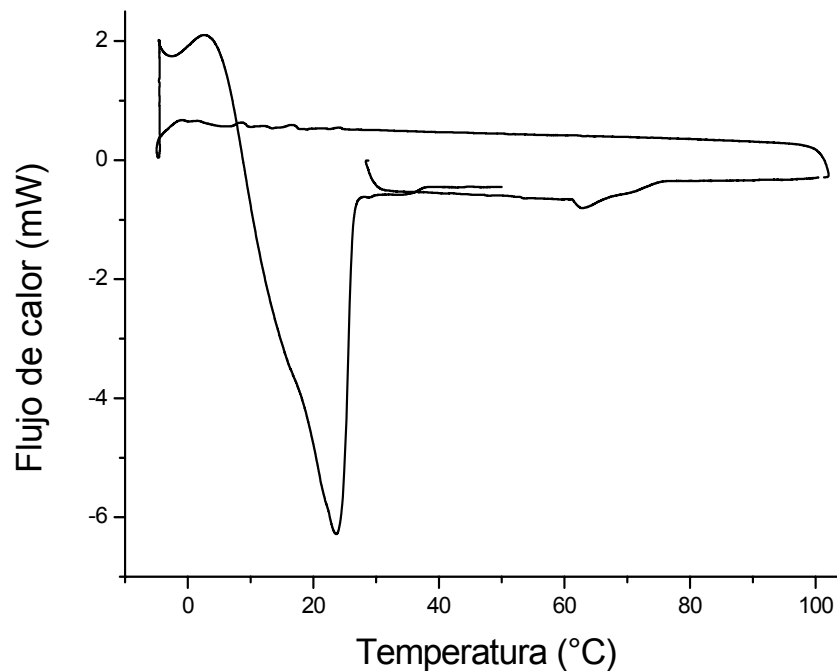


Figura 19. Termograma de formación del solvente eutéctico LIUREA de 26 a 100 °C a (-5 °C) a 50 °C.

6.3. Solubilidad y Estabilidad de Ácido Caféico, Quitosano y Goma de Mezquite en los Solventes Eutécticos.

Se probó la solubilidad de un compuesto bioactivo (ácido caféico) y de los polisacáridos de interés (quitosano y goma de mezquite) en los solventes

eutéticos seleccionados a distintas concentraciones. A continuación se presentan los resultados de las pruebas realizadas.

6.3.1. Ácido Caféico

El ácido caféico, un compuesto fenólico, fue soluble en la mayoría de los solventes eutéticos evaluados. Solo fue insoluble e inestable en el solvente eutético LITRIET. En este medio el ácido caféico cambió a un color café oscuro con partículas sin disolver. Se lograron preparar soluciones de hasta 5 % (p/p) de ácido caféico en LIGLIC, LIPROP y LIUREA, dando mezclas homogéneas de color ligeramente amarillas y claras. En LILACT, el ácido caféico solo se logró disolver a una concentración del 2%, ya que por arriba de ésta, hubo separación de fases dando como resultado una fase líquida homogénea y un precipitado blanco.

6.3.2. Quitosano

La solubilidad de quitosano fue evaluada en los solventes eutéticos seleccionados. Sin embargo este biopolímero resultó insoluble en los distintos solventes probados. El quitosano es un polisacárido insoluble a pH neutro pero es soluble y cargado positivamente en medio ácido, por lo que puede disolverse en soluciones acuosas ácidas. De los solventes eutéticos analizados solamente el preparado con ácido láctico (LILACT) tuvo pH ácido. Sin embargo, no logró disolver el polisacárido, esto debido probablemente a la alta carga iónica del medio.

6.3.3. Goma de Mezquite

En la Tabla 8 se muestra la solubilidad de la goma de mezquite en los solventes eutécticos preparados. El solvente LILACT fue el que logró disolver la mayor cantidad de la goma de mezquite, mientras LIUREA fue el que disolvió en menor cantidad la goma. Este polisacárido es un arabinogalactano proteico altamente ramificado que genera una conformación molecular compacta muy soluble en agua (López-Franco y col., 2008). Se cree que por esta razón, LILACT, que está preparado con ácido láctico al 85% en agua, presentó la mayor capacidad de disolución de la goma de mezquite.

Tabla 8. Solubilidad de goma de mezquite (GM) en solventes eutécticos (SE).

Solvente eutéctico	Máxima Conc.*	Características
LILACT	0.0481 (1.1×10^{-3})	Solución amarilla, viscosa
LIUREA	0.0066 (2.8×10^{-3})	Solución amarillo claro
LITRIET	0.0084 (3.6×10^{-3})	Solución amarillo claro
LIPROP	0.0135 (8.6×10^{-4})	Solución ligeramente amarilla
LIGLIC	0.0104 (5.6×10^{-4})	Solución clara, viscosa

*. Máxima concentración a la que se evaluó solubilidad en gr GM / gr de SE. Desviación estándar en paréntesis.

Con el solvente LILACT se prepararon soluciones a diferentes concentraciones, de hasta el 20 % (p/p), de goma de mezquite para evaluar sus propiedades reológicas a dos temperaturas, 25 y 55 °C. Estos resultados fueron comparados con los de soluciones a las mismas concentraciones de goma de mezquite en agua. En la Figura 20 se muestra la relación de la viscosidad respecto a la concentración de goma de mezquite en LILACT y agua. Se puede observar que la viscosidad es consistentemente mayor en las soluciones del solvente eutéctico. El aporte de la concentración de la goma de mezquite en la generación de viscosidad es mayor en LILACT comparado con su contraparte en agua. Un comportamiento similar respecto a las soluciones de goma de mezquite en agua se observó al evaluarse a 55 °C. Sin embargo, la viscosidad

de las soluciones de goma de mezquite en LILACT medida a 55 °C fue menor que a 25 °C. Esto debido a la relación inversa que existe entre la viscosidad y la temperatura.

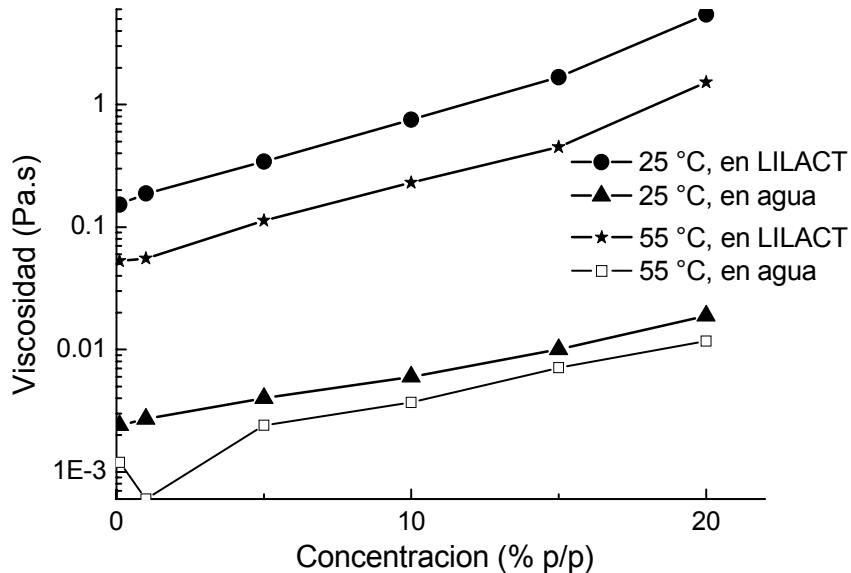


Figura 20. Relación de la viscosidad con la concentración de soluciones de goma de mezquite en agua y en LILACT evaluada a 25 °C y 55 °C.

6.4. Miscibilidad de las Soluciones en Solventes Eutécticos

A fin de evaluar los solventes eutécticos como medios de miscibilidad se mezclaron soluciones del compuesto bioactivo, ácido caféico, con soluciones de goma de mezquite en el mismo solvente eutéctico. Se probaron distintas proporciones de mezcla. Además, debido a que el quitosano resultó insoluble en los solventes eutécticos se mezclaron soluciones de ácido caféico en LILACT con soluciones de quitosano en ácido láctico concentrado; así como soluciones de ácido caféico en los distintos solventes con quitosano en HCl 0.1 M. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

6.4.1. Mezclas de Soluciones de Ácido Caféico con Soluciones de Goma de Mezquite

En la Tabla 9 se muestra la miscibilidad de mezclas de soluciones de ácido caféico con soluciones de goma de mezquite utilizando como disolvente el mismo solvente eutéctico. En general, las soluciones fueron miscibles y se formaron mezclas homogéneas de color ligeramente amarillo. Las mezclas permanecieron estables, no se observaron modificaciones ni de coloración ni separación de fases durante una semana en condiciones de almacenamiento. Esto indica que los solventes eutécticos probados funcionan efectivamente como medio de miscibilidad de compuestos insolubles en agua similares al ácido caféico y polisacáridos hidrosolubles como la goma de mezquite.

Tabla 9. Mezclas de soluciones de ácido caféico con soluciones de goma de mezquite, utilizando solventes eutécticos como disolventes.

AC (%)	GM (%)	Solvente	AC:GM (p/p)	Observaciones
2	5	LILACT	1:1, 1:2, 2:1	Mezclas homogéneas, de color amarillo claro
1	2	LIPROP	1:1, 1:2, 2:1	Mezclas homogéneas, ligeramente amarillas
1	2	LIGLIC	1:1	Mezcla homogénea, espumosa
1	2	LIGLIC	1:2	Mezcla homogénea
1	2	LIGLIC	2:1	Mezcla homogénea ligeramente amarilla
1	2	LITRIET	1:1, 1:2, 2:1	Mezcla homogénea café oscuro
1	2	LIUREA	1:1	Mezcla homogénea, amarillo canario
1	2	LIUREA	1:2	Mezcla homogénea, amarillo verdosa.
1	2	LIUREA	2:1	Mezcla homogénea, café oscuro.

6.4.1. Mezclas de Soluciones de Ácido Caféico con Soluciones de Quitosano

Como el quitosano fue insoluble en los solventes eutécticos obtenidos se prepararon soluciones de este polímero en ácido láctico concentrado para mezclarlas con soluciones de ácido caféico en el solvente eutéctico LILACT. Esto con la finalidad de utilizar un disolvente similar como medio de miscibilidad. En general, las mezclas fueron inmiscibles a las proporciones evaluadas, formándose mezclas heterogéneas y opacas (Tabla 10).

Tabla 10. Mezclas de soluciones de ácido caféico en LILACT con soluciones de quitosano en ácido láctico.

AC LILACT (% p/p)	QS ÁC. LÁCT. (% p/p)	AC:QS (p/p)	Observaciones
1	1	1:1	Mezcla café amarillenta, turbia + grumos
1	1	2:1	Mezcla amarillo café, opaca + grumos
1	1	1:2	Mezcla amarillo café turbia + grumos
2	1	1:1	Mezcla ligeramente opaca + grumos
2	1	2:1	Mezcla amarilla, opaca
2	1	1:2	Mezcla amarillo opaca + grumos
2	~ 2	1:1	Mezcla amarilla turbia + grumos
2	~ 2	1:2	Mezcla amarilla opaca viscosa + grumos
2	~ 2	2:1	Mezcla amarilla opaca + grumos

Adicionalmente se prepararon soluciones de quitosano en HCl 0.1 M para mezclarlas con soluciones de ácido caféico en los solventes eutécticos probados. En general las mezclas evaluadas fueron inmiscibles en las condiciones evaluadas (Tabla 11). Aparentemente el quitosano precipita en presencia de los solventes eutécticos probados. Los solventes eutécticos no

permitieron la miscibilidad de soluciones de ácido caféico y soluciones de quitosano.

Tabla 11. Mezclas de soluciones de ácido caféico al 1% en solventes eutécticos con soluciones de quitosano al 1% en HCl 0.1 M.

Solvente	AC: QS (p/p)	Observaciones
LILACT	1:1	Mezcla café, turbia y opaca.
LILACT	1:2	Mezcla café claro turbia, con partículas precipitadas blancas.
LILACT	2:1	Mezcla café oscuro, con precipitado blanco.
LIPROP	1:1	Mezcla de color café claro, turbia con material suspendido.
LIPROP	1:2	Mezcla café rosado, turbia, con grumos en la pared del vial y en la mezcla. Muy grumosa.
LIPROP	2:1	Mezcla de color blanco, opaca y ligeramente turbia.
LIGLIC	1:1	Mezcla café claro, turbia con precipitado blanco.
LIGLIC	1:2	Mezcla café, turbia y con bastante precipitado blanco.
LIGLIC	2:1	Mezcla café claro, opaca y turbia.

7. CONCLUSIONES

Se lograron preparar mezclas eutécticas de cloruro de colina con ácidos carboxílicos, compuestos nitrogenados y polialcoholes biocompatibles. De las mezclas probadas se seleccionaron cinco, las cuales presentaron las mejores características, como permanecer en estado líquido a temperatura ambiente. Por análisis de su identidad molecular mediante espectroscopía de infrarrojo no se encontró evidencia de reacción entre los componentes de las mezclas y sus propiedades fisicoquímicas fueron similares a otros líquidos iónicos. Los solventes seleccionados disolvieron al ácido caféico y a la goma de mezquite, pero no al quitosano. Los líquidos iónicos binarios son un medio de miscibilidad de soluciones de ácido caféico con soluciones de goma de mezquite pero no para soluciones de quitosano.

8. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el análisis de las mezclas de las soluciones de ácido caféico y de goma de mezquite en los solventes eutécticos, efectuando la extracción del polisacárido y del ácido caféico realizando pruebas de precipitación y separación de fases, para posteriormente analizar el extracto y determinar el tipo de interacción del compuesto fenólico con el biopolímero.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott A.; Boothby D.; Capper G.; Davies D.; Rasheed R. **2004**. *Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids*. Journal American Chemical Society, 126: 9142 - 9147.
- Abbott A.; Capper G.; Davies D.; Rasheed R.; Tambyrajah V. **2002**. *Quaternary ammonium zinc- or tin-containing ionic liquids: water insensitive, recyclable catalysts for Diels–Alder reactions*. Green Chemistry, 4: 24 – 26.
- Abbott A.; Capper G.; Davies D.; Rasheed R.; Tambyrajah V. **2003**. *Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures*. Chemical Communication, 70 - 71.
- Abbott A.; Capper G.; Davies D.; Rasheed R.; Shikotra P. **2005 (a)**. *Selective Extraction of Metals from Mixed Oxide Matrixes Using Choline-Based Ionic Liquids*. Inorganic Chemistry, 44: 6497 – 6499.
- Abbott A.; Capper G.; Swain B.; Wheeler D. **2005 (b)**. *Electropolishing of stainless steel in an ionic liquid*. Transactions of the Institute of Metal Finishing, 83: 51 – 53.
- Abbott A.; Ryder K.; König U. **2008**. *Electrofinishing of metals using eutectic based ionic liquids*. Transactions of the Institute of Metal Finishing, 86: 196 – 204.
- Anderson J. y Armstrong D. **2003**. *High-Stability Ionic Liquids. A New Class of Stationary Phases for Gas Chromatography*. Analytical Chemistry, 4851 - 4858.
- Barnes H. **2000**. A handbook of elementary rheology. *The University of Wales Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. Págs. 201.
- Bhosale R.; Sarda S.; Giram R.; Raut D.; Parwe S. Ardhapure S.; Pawar R. **2009**. *Ionic Liquid Promoted Expeditious Synthesis of Flavones*. Journal of the Iranian Chemical Society, 6: 519 – 522.
- Bicak M; Belek H.; Göksenli A. **2005**. *Vibration Damping of a New Ionic Liquid under Electric Field Effect*. Acta Polytechnica, 45: 68 – 72.
- Branco L.; Rosa J.; Moura J.; Afonso C. **2002**. *Preparation and Characterization of New Room Temperature Ionic Liquids*. Chemistry a European Journal, 8: 3671 – 3677.

- Calderon R.; Tambyrajah V.; Jenkins P.; Davies D.; Abbott A. **2004**. *The regiospecific Fischer indole reaction in choline chloride·2ZnCl₂ with product isolation by direct sublimation from the ionic liquid*. Chemical Communication, 158 – 159.
- Ciocirlan O.; Iulian O.; Croitoru O. **2010**. *Effect of Temperature on the Physico-chemical Properties of Three Ionic Liquids Containing Choline Chloride*. Rev Chem, 61: 721 – 723.
- Collier J.; Watson J.; Collier B.; **2008**. *Petrovan S. Rheology of 1-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride Cellulose Solutions. II. Solution Character and Preparation*. Journal of Applied Polymer Science, 111: 1019 – 1027.
- De Diego T.; Lozano P.; Gmouh S.; Vaultier M.; Iborra J. **2004**. *Fluorescence and CD Spectroscopic Analysis of the A-Chymotrypsin Stabilization by the Ionic Liquid, 1-Ethyl-3-methylimidazoliumBis[(trifluoromethyl) sulfonyl]amide*. Biotechnology and bioengineering, 88: 916 – 924.
- Duan Z.; Gu Y.; Deng Y. **2006**. *Green and moisture-stable Lewis acidic ionic liquids (choline chloride \times ZnCl₂) catalyzed protection of carbonyls at room temperature under solvent-free conditions*. Catalysis Communications, 7: 651 - 656.
- Earle M. y Seddon K. **2000**. *Ionic liquids. Green solvents for the future*. Pure Applied. Chemical, 72: 1391 – 1398
- Erbeldinger M.; Mesiano A.; Russell A. **2000**. *Enzymatic Catalysis of Formation of Z-Arpartame in Ionic Liquid – An Alternative to Enzymatic Catalysis in Organic Solvents*. Biotechnology Progress, 16: 1129 – 1131.
- El Seoud O.; Koschella A.; Fidale L.; Dorn S.; Heinze T. **2007**. *Applications of Ionic Liquids in Carbohydrate Chemistry: A Window of Opportunities*. Biomacromolecules, 8: 2629 – 2647.
- Endres F.; Abbott A.; MacFarlane D. **2008**. *Electrodeposition from Ionic Liquids*. Wiley-VCH. Págs. 388.
- Harjani J.; Singer R.; García M.; Scammells. **2009**. *Biodegradable pyridinium ionic liquids: design, synthesis and evaluation*. Green Chemistry, 11: 83 - 90.
- Horváth I. **2008**. *Solvents from nature*. Green Chemistry, 10: 1024 – 1028.
- Hyun S.; Doherty T.; Linhardt R.; Dordick J. **2008**. *Ionic Liquid-Mediated Selective Extraction of Lignin from Wood Leading to Enhanced Enzymatic Cellulose Hydrolysis*. Biotechnology and Bioengineering, 30: 1 – 9.

- Keskin S.; Kayrak-Talay D.; Akman U.; Hortacsu O. **2007**. *A review of ionic liquids towards supercritical fluid applications*. Journal of Supercritical Fluids, 43: 150 – 180.
- Kris-Etherton P.; Hecker K.; Bonanome A.; Coval S.; Binkoski A.; Hilpert K. K.; Griel A.; Etherton T. **2002**. *Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer*. The American journal of medicine, 9: 71 - 88.
- Koel M. **2000**. *Physical and chemical properties of ionic liquids based of the dialkylimidazolium cation*. Chemistry, Proceedings of the Estonian Academic of Sciences, 49: 145 – 155.
- Lin M.; Chen P.; Sun I. **2001**. *Electrodeposition of Zinc Telluride from a Zinc Chloride-1-Ethyl-3-methylimidazolium Chloride Molten Salt*. Journal of the Electrochemical Society, 148: C653 - C658.
- López-Franco Y. L.; Calderón de la Barca A. M.; Valdez M.; Peter M.; Rinaudo M.; Chambat G.; Goycoolea F. **2008**. *Structural characterization of mesquite (*Prosopis velutina*) Gum and its fractions*. Macromolecular bioscience, 8: 749 -757.
- López-Franco Y. L.; Valdez M.; Hernández J.; Calderón de la Barca A. L.; Rinaudo M.; Goycoolea F. **2004**. *Macromolecular dimensions and mechanical properties of monolayer films of sonorean mesquite gum*. Macromolecular bioscience, 4: 865 – 874.
- Malgorzata E.; Bogel-Lukasik E. Bogel-Lukasik R. **2010**. *Solubility of Carbohydrates in Ionic Liquids*. Energy Fuels, 24: 737 – 745.
- Murugesan S. y Linhardt R. **2005**. *Ionic Liquids and Carbohydrate Chemistry – Current Trends and Future Directions*. Current Organic Synthesis, 2: 437 - 451.
- Nockemann P.; Thijs B.; Driesen K.; Janssen C.; Van Hecke K.; Meervelt L.; Kossmann S.; Kirchner B.; Binnemans K. **2007**. *Choline Saccharinate and Choline Acesulfamate: Ionic Liquids with Low Toxicities*. Journal of Physical Chemistry B, 111: 5254 – 5263.
- Poole C. **2004**. *Chromatographic and spectroscopic methods for the determination of solvent properties of room temperature ionic liquids*. Journal of Chromatography A, 1037: 49 – 82.
- Prasad K.; Kaneko Y.; Kadokawa J. **2008**. *Novel Gelling Systems of k-, i- and l-Carrageenans and their Composite Gels with Cellulose Using Ionic Liquid*. Macromolecular Bioscience, 8: 000 – 000.

- Raafat D.; Bargaen K.; Haas A.; Sahl G. **2008**. *Insights into the Mode of Action of Chitosan as an Antibacterial Compound*. Applied and Environment Microbiology, 74: 3764 – 3773.
- Rantwijk F.; Madeira R.; Sheldon R. **2003**. *Biocatalytic transformations in ionic liquids*. TRENDS in Biotechnology, 21: 131 – 138.
- Swatloski R.; Spear S.; Holbrey J.; Rogers R. **2002**. *Dissolution of cellulose with ionic liquids*. Journal American Chemical Society, 124: 4974 – 4975.
- Yeon J.; Eun J.; Piao Z.; Young Y.; Yong C. **2004**. *Purification and Characterization of Chitosanase from Bacillus sp. Strain KCTC 0377BP and Its Application for the Production of Chitosan Oligosaccharides*. Applied and Environment Microbiology, 70: 4522 – 4531.
- Zhang J. y Ragauskas A. **2006**. *Study of thioglycosylation in ionic liquids*. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2: 12.
- Zeisel S. **2006**. *Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults*. Annual Review Nutrition, 26: 229 – 250.
- Zhao H. y Malhotra S. **2002**. *Enzymatic resolution of amino acid esters using ionic liquid N-ethyl pyridinium trifluoroacetate*. Biotechnology Letters, 24: 1257 – 1260.
- Zhu S.; Wu Y.; Chen Q.; Yu Z.; Wang C.; Jin S.; Ding Y.; Wu G. **2006**. *Dissolution of cellulose with ionic liquids and its application: a mini-review*. Green Chemistry, 8: 325 – 327.