



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Escuela Politécnica de Ingeniería de Gijón

Grado en Ingeniería Química Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

DISOLVENTES ALTERNATIVOS EN PROCESOS QUÍMICOS DE INTERÉS INDUSTRIAL

Enrique Amieva García

Tutor: Joaquín García Álvarez

Mayo de 2020

Índice

1. Introducción	1
1.1. Química sostenible.....	1
2. Memoria	6
2.1. Aplicaciones Industriales de los disolventes	6
2.1.1. <i>Disolventes orgánicos tradicionales</i>	9
2.1.2. <i>Disolventes fluorados</i>	9
2.1.3. <i>Fluidos supercríticos (FSC)</i>	10
2.1.4. <i>Glicerol (Glicerina)</i>	10
2.1.5. <i>Agua</i>	12
2.1.6. <i>Líquidos iónicos (LIs)</i>	14
2.1.7. <i>Disolventes eutécticos profundos (Deep Eutectic Solvents, DESs)</i>	17
2.2. Comparación de disolventes.....	23
2.2.1. <i>Análisis de viabilidad y comparación entre LIs y DESs</i>	29
2.2.2. <i>Líneas de investigación actuales</i>	34
3. Conclusiones	36
3.1. Líneas futuras	37
4. Bibliografía	38

1. Introducción

Los disolventes desempeñan un papel fundamental en la industria química, farmacéutica y alimentaria, además de tener aplicaciones en la industria automovilística y electrónica, entre otras. El elevado consumo que se hace de los disolventes orgánicos tradicionales en la industria repercute en un gran impacto ambiental, por eso uno de los desafíos más importantes que tiene la *Química* actual es el de encontrar disolventes alternativos capaces de tener un rendimiento igual o mejor que el de los disolventes tradicionales empleados en los procesos industriales, reduciendo por tanto el daño producido al medioambiente. El objetivo de este estudio es demostrar la importancia de los disolventes en los procesos industriales y establecer una comparativa entre los distintos tipos de disolventes disponibles para poder plantear una hoja de ruta que debe seguir el desarrollo industrial para cumplir con los requerimientos de la *Química Sostenible*.

1.1. QUÍMICA SOSTENIBLE

En el avance y desarrollo de la química industrial se está poniendo mucho esfuerzo en buscar un cambio en el modelo de producción que permita un desarrollo sostenible de la industria química. Es decir, se busca una mejora en la productividad que al mismo tiempo tenga un impacto ambiental mínimo.

Como base en la que apoyar el desarrollo de la Química Sostenible se puede usar la agenda redactada por la ONU en 2015 donde constan 17 objetivos para un desarrollo sostenible a alcanzar en el 2030 [1].

1. Acabar con la pobreza.
2. Poner fin al hambre y promover la agricultura sostenible.
3. Promover el bienestar de todos a todas las edades.
4. Garantizar una educación inclusiva y equitativa de calidad.
5. Lograr la igualdad de género.
6. Garantizar la disponibilidad y la gestión sostenible del agua.
7. Garantizar el acceso a una energía asequible, fiable, sostenible y moderna para todos.
8. Promover el crecimiento económico sostenido, inclusivo y sostenible.

9. Construir infraestructuras resilientes, siendo las infraestructuras resilientes aquellas capaces de funcionar y satisfacer las necesidades de los usuarios durante y después de un desastre natural.
10. Reducir la desigualdad en los países y entre ellos.
11. Lograr que los asentamientos humanos sean inclusivos, seguros, resilientes y sostenibles.
12. Garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles.
13. Adoptar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus efectos.
14. Conservar y utilizar sosteniblemente los océanos, los mares y los recursos marinos.
15. Proteger, restablecer y promover el uso sostenible de los ecosistemas terrestres.
16. Promover sociedades pacíficas e inclusivas para el desarrollo sostenible y facilitar el acceso a la justicia para todos.
17. Fortalecer los medios de implementación para el *Desarrollo Sostenible*.

Estos objetivos nos pueden dar una idea de cómo se necesita enfocar la investigación en la industria para poder alcanzar un desarrollo económico y social causando el menor daño posible al medioambiente.

Para aplicar estos conceptos en un proceso industrial se ha de estudiar con detalle el comportamiento ambiental del proceso, haciendo un análisis completo de todas las alternativas posibles de cada paso involucrado en el proceso. Para medir el daño ambiental, normalmente se utilizan términos como ecotoxicidad, bioacumulación o biodegradación. La bioacumulación se refiere a la capacidad de un contaminante para acumularse en el medio y a cómo dicho contaminante cambia su efecto con respecto a la cantidad acumulada. El término ecotoxicidad se refiere al daño ambiental que causa un contaminante utilizando como referencia los efectos nocivos provocados a los seres vivos que habitan en el entorno [2]. Es común medir la ecotoxicidad utilizando alguno de los siguientes ensayos:

- Ensayo de movilidad de la *Daphnia Magna* [3]
- Ensayos de bioluminiscencia en bacterias
- Toxicidad aguda en peces

Por lo general, se emplea el término Química Sostenible (también conocido como “*Química Verde*”) cuando las reacciones químicas que están involucradas en la síntesis del producto

químico deseado no tienen un efecto nocivo para el medioambiente. Las principales características de la Química Verde son:

- Evitar el uso de compuestos tóxicos, nocivos o volátiles durante la manufactura del producto.
- Hacer una utilización eficiente de las materias primas.
- La generación mínima de residuos o subproductos no deseados.

Cuando se emplea el término Química Sostenible en un proceso industrial se refiere a un proceso que intenta cumplir con los 12 principios fundamentales propuestos por Paul Anastas y John Warner [4]. En este punto es importante resaltar que no existe el *proceso químico ideal* que cumpla con estos doce principios de forma conjunta.



Figura 1.1: Los 12 principios de la Química Verde

Economía atómica (EA):

La economía atómica es un parámetro cuantificable propio de cada reacción química. Se define como la división de la masa molecular del producto entre la suma de las masas moleculares de los reactivos [5]. El resultado, generalmente expresado en porcentaje, indica la cantidad de átomos de los reactivos que es destinada al producto obtenido. En un caso ideal con una economía atómica del 100% todos los átomos de los reactivos están en el producto, lo que significa que no se forman residuos o subproductos [6]. Otros nuevos conceptos, como el *Factor E* (*E-factor* que además tiene en cuenta la cantidad de disolvente

empleado en la síntesis y purificación del producto químico deseado) han sido recientemente introducidos para cuantificar la economía atómica de los procesos químicos industriales [7].

Productos químicos intermedios menos tóxicos:

Si antes nos referíamos a la ecotoxicidad como el daño ambiental causado por un contaminante, cuando hablamos de toxicidad nos referimos a la capacidad de esa sustancia de generar efectos perjudiciales sobre algún ser vivo.

Ambas, la toxicidad y ecotoxicidad de los productos finales e intermedios son uno de los factores más importantes a considerar cuando se diseña un proceso químico industrial. En un proceso ideal los compuestos obtenidos no reaccionan con facilidad y se biodegradan de forma natural, pero como este caso rara vez ocurre, los esfuerzos se están centrando en cambiar la composición química de los productos intermedios para poder obtener el mismo producto final de forma más segura y con un menor impacto ambiental. Por ejemplo, la presencia de halógenos y de cadenas alifáticas aumenta la resistencia a la biodegradabilidad, por el contrario los ésteres y las amidas hacen que se degraden fácilmente [8].

Disolventes inocuos:

Los disolventes representan una gran parte del consumo de los productos químicos derivados del petróleo. Los disolventes son usados en la industria química: *i*) como medio de extracción o medio de reacción; *ii*) en el aislamiento/purificación de productos químicos; o *iii*) para retirar o aplicar recubrimientos [9]. Además, en estos procesos el factor de reutilización del disolvente se sitúa entre el 50-80%, lo que significa que se generan grandes cantidades de residuos.

Empleo de sistemas catalíticos:

Un catalizador es una sustancia que, al añadirse a los reactivos, facilita una reacción química sin variar sus parámetros termodinámicos y que no se consume en el proceso. El uso de catalizadores no solo facilita que se produzca la reacción de forma más rápida, también pueda alterar la selectividad del proceso. Al mejorar la selectividad se puede obtener una mayor eficiencia, ya que se obtiene el producto deseado con un menor consumo energético y disminuyendo la formación de residuos o subproductos.

Eficiencia energética:

Por lo general, las altas temperatura conllevan un gasto energético y dificultan la estabilidad térmica del proceso por eso es importante que transcurran a temperatura ambiente. Además, el uso de condiciones drásticas de reacción impide obtener productos que puedan sufrir procesos de descomposición o sean sensibles a altas temperaturas. Un control tan preciso de la temperatura requiere de un cuidadoso diseño del catalizador, pues se necesita un sistema catalítico suficientemente activo para ser capaz de promover reacciones a temperatura ambiente [8].

Además, las bajas temperaturas no son un inconveniente para tener una elevada economía atómica o un alto rendimiento, pues generalmente las reacciones secundarias se reducen al mínimo cuando hay menos colisiones entre las moléculas que reaccionan.

Minimización del riesgo de accidentes químicos:

Por lo general, los disolventes tradicionales son compuestos líquidos con bajas presiones de vapor (volátiles) cuya exposición o contacto puede provocar daños a la salud de las personas. La peligrosidad de los disolventes difiere en función del tipo de disolvente empleado, en el caso de los disolventes orgánicos su uso libera componentes orgánicos volátiles (COVs), lo que representa un importante riesgo medioambiental. Además, se prioriza la utilización de sólidos en vez de líquidos volátiles, que normalmente están involucrados con la mayoría de los accidentes químicos [7]. Con el objetivo de minimizar el riesgo se debe de usar un disolvente que, siendo viable para el proceso, tenga el menor riesgo posible, conjuntamente es necesario desarrollar planes de prevención de accidentes en función de las características del proceso.

Estos principios de la Química Sostenible nos hacen ver la importancia que tienen los disolventes en la industria, aún mayor cuando actúan como medio de reacción. Debido a su versatilidad y a la gran variedad de combinaciones que existen surge el desafío de encontrar disolventes alternativos que puedan usarse en procesos industriales de forma eficiente, segura y barata sin consecuencias dañinas para el medioambiente.

2. Memoria

2.1. APLICACIONES INDUSTRIALES DE LOS DISOLVENTES

Un disolvente es una sustancia, generalmente en estado líquido, que tiene la capacidad de disolver otra sustancia (soluto, en menor cantidad que el disolvente) formando una mezcla de aspecto y composición uniforme (disolución homogénea) [10]. La eficacia de un disolvente radica en la capacidad de las moléculas del disolvente para interactuar con el soluto rompiendo las fuerzas intermoleculares (especies moleculares) o enlaces (iónico, metálico o covalente) que existen entre las partículas del soluto (moléculas, iones o átomos). En función de sus propiedades químicas se distinguen:

i) Disolventes polares: como el agua, alcoholes o acetona, son capaces de disolver sustancias polares por interacciones electrostáticas entre los dipolos del disolvente y los dipolos o iones del soluto.

ii) Disolventes apolares: como el benceno, tolueno o hexano, pueden disolver sustancias apolares por interacción electrostática entre dipolos inducidos o fuerzas de London de las moléculas del disolvente con las moléculas del soluto.

Las propiedades de los disolventes van más allá de la capacidad de disolver el soluto. Los disolventes, en función de su composición química, son capaces de alterar la estabilidad, selectividad y velocidad de la reacción. El efecto global que tiene la adición de un disolvente sobre una reacción es conocido como “*Solvent Effect*” [11]. Este efecto positivo del disolvente en los procesos químicos suele asociarse con:

- La dilución del medio de reacción al añadir el disolvente, lo que permite evitar posibles reacciones indeseadas derivadas de la existencia de altas concentraciones de reactivos.
- El empleo de disolventes permite controlar mejor el flujo de calor en el medio de reacción.
- Algunos disolventes pueden estabilizar intermedios de reacción o catalizadores, lo que redundaría en una mayor eficacia del proceso sintético empleado industrialmente.

Conjuntamente, la adición de un disolvente afecta a la constante de equilibrio del proceso industrial, alterando la estabilidad del producto formado. Las interacciones con el disolvente ya sean interacciones de dipolo inducido (fuerzas de London), dipolo-dipolo o mediante enlaces de hidrógeno, tienen un efecto directo en la estabilidad del producto. Con la elección del disolvente adecuado el equilibrio se desplazará en la dirección del producto deseado, mejorando la selectividad de la reacción.

El cambio del efecto del disolvente (“*Solvent Effect*”) en la cinética de la reacción se puede explicar por la teoría del estado de transición. En el momento que se está llevando a cabo la reacción, el reactivo va hacia un estado de transición, si al mismo tiempo la orientación de las moléculas del disolvente favorece a estabilizar el estado de transición del reactivo, la reacción tendrá lugar más rápidamente. De forma contraria, si la orientación de las moléculas del disolvente favorece el estado inicial del reactivo la reacción ocurrirá lentamente. Además, hay que tener en cuenta las características físicas del disolvente, ya que otros factores como la densidad, la polaridad o la viscosidad también afectan a la velocidad de la reacción [11].

Gracias a sus propiedades tan versátiles los disolventes son empleados en una gran variedad de sectores. Sin embargo, se pueden diferenciar 4 usos industriales principales.

- *Extracción de compuestos (en mezclas con componentes de distinta solubilidad):*
 - Absorción de gases (gas-gas)
 - Extracción líquido-líquido
 - Lixiviación (sólido-líquido)

También, es muy habitual que los disolventes se usen en la purificación de compuestos. Son empleados con frecuencia en diferentes métodos como la recristalización o en la destilación para romper azeótropos.

- *Como medios de reacción:*

Es su uso más común ya que la disolución facilita la agitación y el mezclado durante la reacción favoreciendo la eficiencia de la reacción y aportando propiedades que, de otro modo, no sería posible. Por ejemplo, en el caso de las reacciones endotérmicas que requieren energía en forma de calor, éste puede suministrar fácilmente calentando la propia disolución.

- *Eliminar y aplicar recubrimientos (pinturas, barnices, tintas, ...).*

- *Limpieza (aguarrás, acetona, ...) y desengrasado.*

Dentro del marco de la Química Sostenible el uso más importante que se les da a los disolventes es como medio de reacción. La selección del medio de reacción es una de las características con mayor importancia en un proceso químico industrial ya que:

- Las propiedades fisicoquímicas de un disolvente determinado pueden aumentar el rendimiento y la selectividad de la reacción (“*Solvent Effect*”) [11].
- El balance de masa total de la mayoría de los procesos químicos utilizados está mayormente determinado por la cantidad de disolvente (Factor E) [7,9].
- La separación del producto final y el reciclado del catalizador empleado se facilita cuando se usan disolventes.

Teniendo en cuenta estos conceptos y sabiendo que no existe un medio de reacción sostenible universal que pueda usarse en cualquier proceso, se han descrito a lo largo de los últimos años las siguientes alternativas a los disolventes orgánicos tradicionales (*COVs*), prestando especial atención a la búsqueda de disolventes alternativos que sean capaces de tener un rendimiento semejante a los disolventes convencionales, pero con un menor impacto ambiental.

Un disolvente es considerado alternativo, no tradicional o no convencional cuando [12]:

- Es seguro, no es tóxico ni ecotóxico.
- Se obtiene a partir de fuentes biorrenovables.
- Es biodegradable.
- No es volátil.
- Tiene la capacidad disolver compuestos de diferente naturaleza.
- Se pueden ajustar las propiedades fisicoquímicas del disolvente cambiando su composición (“*tunability*”).
- Es económico y reciclable.

En función de su composición y de sus propiedades se pueden distinguir 7 familias diferentes de disolventes que son usados actualmente en procesos industriales.

1. Disolventes orgánicos tradicionales.
2. Disolventes fluorados.

3. Fluidos supercríticos (*FSC*).
4. Glicerol.
5. Agua.
6. Líquidos iónicos (*LIs*).
7. Disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents, DESs*).

2.1.1. Disolventes orgánicos tradicionales

Son compuestos orgánicos volátiles (*COVs*) que pueden actuar como disolventes para una gran variedad de solutos. Tienen una presión de vapor de 0,01 KPa o más a temperatura ambiente (20°C). Por lo general, son baratos, inflamables, no afectan en gran medida a la actividad catalítica de la reacción y presentan una elevada toxicidad y ecotoxicidad. La evaporación de estos compuestos durante su uso genera una emisión de gases contaminantes a la atmósfera, siendo el uso de disolventes orgánicos convencionales el responsable de un 30% de la emisión atmosférica de *COVs*. Las emisiones de *COVs* resultan en un deterioro de la capa de ozono atmosférica y a la formación de ozono troposférico, nocivo para la salud humana. La acumulación de estos gases inflamables hace que exista un riesgo de explosión cuando se trabaja con estos disolventes en espacios cerrados. Además, suelen ser sustancias liposolubles de elevada toxicidad por lo que la exposición a estos gases supone por sí misma un riesgo para la salud. Las industrias que más utilizan estos disolventes son el desengrasado de metales, la imprenta y la aplicación de pinturas y recubrimientos.

2.1.2. Disolventes fluorados

En los disolventes fluorados los enlaces C-H que presentan los *COVs* tradicionales se han sustituido por enlaces C-F (más fuertes e inertes que los correspondientes enlaces C-H). Por lo tanto, este tipo de enlace C-F favorece la estabilidad del disolvente, lo que facilita su uso en diferentes condiciones de reacción y en varios ciclos consecutivos. Son menos inflamables y son inmiscibles con disolventes orgánicos o agua, lo que simplifica su separación, pero conlleva una escasa capacidad para disolver sustratos. Por lo general, son sustancias más densas que el agua y que los disolventes orgánicos, pero se pueden destilar y reutilizar fácilmente. Por el contrario, su eliminación de la atmósfera es muy compleja y tienen un precio muy elevado [12]. Finalmente, los compuestos orgánicos fluorados están relacionados con la reducción de la capa de ozono.

2.1.3. Fluidos supercríticos (FSC)

Los fluidos supercríticos son sustancias que por encima de su punto crítico termodinámico tienen propiedades tanto de la fase líquida como de la gaseosa, en otras palabras, fluyen como un gas y conservan la capacidad de disolver compuestos como un líquido. A pesar de que las condiciones para alcanzar esta fase no son sencillas (suelen requerir de altas presiones y temperaturas para la obtención de la fase supercrítica) su uso está bastante extendido debido a que algunos de ellos son inocuos, reciclables, fáciles de separar y la mayoría no son tóxicos ni ecotóxicos. Sin embargo, su uso a escala industrial se encuentra limitado por la necesidad de emplear una instrumentación avanzada, su poca capacidad para solubilizar sustratos y su elevado consumo energético [13]. Debido a su inocuidad algunos fluidos supercríticos son usados en la industria farmacéutica y alimentaria como medio de extracción o impregnación. El fluido supercrítico con mayores aplicaciones industriales es el CO₂, entre sus usos los más destacables son:

- Extracción de compuestos bioactivos de hojas de *Salvia fruticosa* [14].
- Extracción del aceite esencial de oleorresina de vainilla de vainas de vainilla [15].
- Extracción de metilxantinas y grasas de las cáscaras de cacao [16].

En estos tipos de procesos de extracción al aumentar la presión y temperatura se obtiene un mayor rendimiento, al mantener el CO₂ en un estado supercrítico sus propiedades como disolvente mejoran. Aun así, como en algunas ocasiones el CO₂ por sí solo no disuelve completamente el soluto se utiliza un disolvente conjunto para mejorar la solubilidad del medio de extracción. El problema que presenta trabajar en estas condiciones de operación es que si el producto no tiene una gran estabilidad térmica el rendimiento disminuirá al aumentar la temperatura. De igual forma, si la temperatura aumenta también lo hará el coste energético del proceso.

2.1.4. Glicerol (Glicerina)

El glicerol es un compuesto orgánico que se obtiene fácilmente de forma natural a partir de grasas. En condiciones estándar es un líquido con un alto momento dipolar y una constante dieléctrica muy elevada, lo que lo convierte en un disolvente excepcional para disolver altas cantidades de compuestos polares y para reacciones asistidas por radiación de microondas [17]. Es inmiscible con la mayoría de los disolventes orgánicos convencionales, lo que permite una fácil extracción del producto y simplifica su reutilización. Además, por sus

propiedades es un disolvente alternativo que aporta muchas ventajas como medio de reacción. Tiene una baja presión de vapor, proviene de una fuente biorrenovable, no es tóxico y es barato debido a que es un subproducto generado en la producción del biodiesel. Su punto de ebullición elevado (290 °C) facilita llevar a cabo reacciones a elevada temperatura y aislar productos con menores puntos de ebullición. El mayor inconveniente de utilizar glicerol como medio de reacción es su viscosidad, mucho más elevada que otros disolventes y que causa que los sustratos se difundan lentamente en el medio de reacción, disminuyendo la velocidad de la reacción y dificultando la extracción de los productos.

El uso de glicerol como medio de reacción está muy extendido en la industria química y es usado en diferentes tipos de síntesis.

Síntesis orgánica no catalítica:

El glicerol ha demostrado ser un medio promotor eficaz para la sustitución electrofílica de aldehídos en la síntesis de diindolimetano (DIM), xanteno-1,8(2H)-diona y 1-oxo-20-hexahidroxanteno que, normalmente, se llevan a cabo usando catalizadores ácidos. También es eficiente y fácilmente reciclable como disolvente en la tioacetalización de aldehídos y cetonas. Otro de sus usos se encuentra en la sustitución nucleófila de haluros de bencilo y acetato de amonio. El glicerol mejora la solubilidad del reactivo orgánico y la sal de amonio facilita la separación del producto de reacción. Su uso industrial más común es la preparación de compuestos heterocíclicos por procedimiento de condensación como cumarinas, ya que tiene una eficiencia mucho mayor que los disolventes tradicionales como el tolueno, el etanol o el agua [18].

Catálisis orgánica:

El glicerol es usado en reacciones heterogéneas y homogéneas, donde puede favorecer la solubilidad del catalizador ya sea ácido, básico o metálico. En el caso de los catalizadores metálicos hay que tener cuidado ya que algunos complejos metálicos son sensibles a los grupos hidroxilo del glicerol. Algunos de los procesos con catalizadores metálicos donde se usa glicerol como disolvente sostenible son:

- Reacciones de metátesis de cierre de anillo de *N,N*-dialiltosilamina y dietil-dialilmalonato en glicerol bajo activación por microondas, utilizando catalizadores de rutenio.

- Reacciones de acoplamiento cruzado de diarildiselenuros con una variedad de bromuros de vinilo, catalizados por CuI/Zn.
- Reacciones de acoplamiento de haluros de arilo con varias aminas aromáticas catalizadas por cobre.

También reacciones que usan como catalizadores ácidos de Brønsted han sido desarrolladas en disoluciones acuosas de glicerol. Como ejemplo de reacción que tienen lugar en disolución acuosa de glicerol, podemos destacar la síntesis de derivados de pirimidinona sustituidos con aldehídos aromáticos, ciclopentanona y urea catalizado por ácido bórico [18].

Base para otros disolventes:

En muchas reacciones el glicerol se usa como disolvente conjunto, es decir, se usan varios disolventes como medio para maximizar la eficiencia de la reacción. Por ejemplo, es común reducir el impacto ambiental de algunos líquidos iónicos (*LIs*) mezclándolos con glicerol. Asimismo, es muy común el uso de agua y glicerol para trabajar en un medio acuoso (como hemos mencionado anteriormente para el caso la disolución acuosa de glicerol).

Además de su uso como disolvente conjunto, el glicerol es usado para producir muchos otros derivados que pueden actuar como disolvente como acilglicéridos, carbonato de glicerina, acetatos de glicerina, algunos polímeros líquidos como el polietilenglicol (PEG) y algunos disolventes eutécticos profundos (*DESs*) de los que hablaremos más adelante [18].

2.1.5. Agua

El agua ha sido usada con gran frecuencia como disolvente universal, ya que es barata, inocua, sostenible, no es inflamable y la mayoría de los reactivos orgánicos son insolubles en ella, por lo que las reacciones en medio acuoso se realizan más rápidamente que cuando se llevan a cabo con un disolvente tradicional (conocidas como reacciones “*on water*” [19]). Desgraciadamente, su alta polaridad hace que sea imposible solubilizar compuestos de baja polaridad, pero esta característica puede aprovecharse para favorecer la extracción del producto, ya que permite separar el producto mediante una simple etapa de filtración o decantación. Otra desventaja de realizar la reacción en medio acuoso es que se pueden producir reacciones de hidrólisis y descomposición de los reactivos y/o productos orgánicos u organometálicos [19]. Como último inconveniente podemos citar que la purificación de agua es un proceso altamente costoso energéticamente.

Actualmente, los procesos de catálisis homogénea en medio acuoso están siendo ampliamente estudiados y empleados tanto a nivel académico como industrial. En un proceso de catálisis homogénea los catalizadores están en la misma fase que los reactivos y se combinan dando lugar a un intermedio inestable, que continúa reaccionando hasta obtener el producto, siguiendo un nuevo camino de reacción cuya energía de activación es menor que la energía de activación del proceso no catalizado. Normalmente, son reacciones usadas para la síntesis de productos orgánicos, ya que generalmente son compuestos no polares fáciles de separar en un medio acuoso.

La catálisis bifásica en medio acuoso es usada industrialmente para la metátesis de olefinas, isomerización de alcoholes, hidrocianación y acoplamientos C-C [20], pero el método más representativo de catálisis que podemos destacar es la producción en masa de *n*-butanal con la adición de gas de síntesis (CO y H₂) al propileno (conocido como proceso RCH/RP de hidroformilación de propileno) [21]. La catálisis se lleva a cabo en dos fases homogéneas, de modo que los reactivos y los productos que son orgánicos y no polares pueden extraerse de forma sencilla una vez que la reacción se ha completado para separar y reciclar el catalizador.

Con el fin de agilizar el contacto entre los reactivos gaseosos y el catalizador se mantiene una fuerte agitación en el reactor. De este modo, la fase orgánica que consiste en una mezcla de aldehídos se separa del medio acuoso usando un decantador. Una vez separado la fase acuosa que contiene el catalizador es recirculada al reactor. Como la degradación del catalizador es mínima no hay necesidad de un tratamiento de recuperación [21]. Además, se necesita añadir aditivos para mejorar la solubilidad del propileno y ajustar la acidez del medio para obtener un pH entre 5 y 6. Actualmente, el proceso Rhône-Poulenc es económicamente viable gracias a la alta eficiencia de recuperación de energía del proceso y la facilidad de recuperación del catalizador de Rh.

El uso de agua como medio de reacción en procesos de hidroformilación (procesos oxo) aporta las siguientes ventajas:

- Tiene una alta selectividad (sobre todo para la síntesis de aldehídos).
- Capacidad de separar y reciclar fácilmente el catalizador.
- Permite utilizar vapor como un medio para aportar calor a la reacción.
- Son procesos más sencillos con maquinaria poco compleja.

- Se obtiene un producto final con reactivos iniciales de baja pureza.
- Permite desarrollar un proceso seguro y con un buen comportamiento ambiental.

Además de ser empleada como medio de reacción, el agua es muy usada en métodos de extracción, otro de los principales usos de los disolventes. El ejemplo más representativo que podemos poner es la extracción de la cafeína del café con agua. Los granos de café se ponen en contacto con agua y, mediante ósmosis, la cafeína del café es atraída por el agua, posteriormente el agua con altas concentraciones de cafeína es separada y sometida a un proceso de adsorción con carbón activo para separar la cafeína. Para aprovechar los otros componentes disueltos, el agua es recirculada y utilizada nuevamente [22].

También es posible realizar la extracción de cafeína con CO₂ supercrítico, pero actualmente no tiene un uso industrial porque para alcanzar un estado supercrítico se necesita altas presiones y elevadas temperaturas lo que hace que el proceso no sea económicamente viable.

2.1.6. Líquidos iónicos (LIs)

Los líquidos iónicos se pueden definir como sales que funden por debajo de los 100 °C, por lo que la mayoría son líquidos a temperatura ambiente. Tienen un gran uso como disolventes por su estabilidad térmica, baja presión de vapor y baja inflamabilidad, presentando en algunos casos efectos catalíticos [23]. Sin embargo, el uso de los LIs como disolventes sostenibles es bastante discutido, por el reciente descubrimiento de la alta toxicidad y baja biodegradabilidad de muchos LIs. Además, su síntesis está lejos de cumplir con los criterios de sostenibilidad, pues se requiere el uso de grandes cantidades de disolventes orgánicos (como el diclorometano) y se generan grandes cantidades de sales durante su preparación, debido al empleo de procesos de intercambio de aniones en su síntesis.

Un líquido iónico se forma por la unión de un anión y un catión (generalmente orgánico como cationes amonio o fosfonio). Existen muchos compuestos que pueden ser usados para su síntesis, lo que da lugar a que existan una gran variedad de compuestos de partida, cada uno con distintas características. En la Figura 2.1 se muestra los aniones y cationes más comunes en la síntesis de líquidos iónicos.

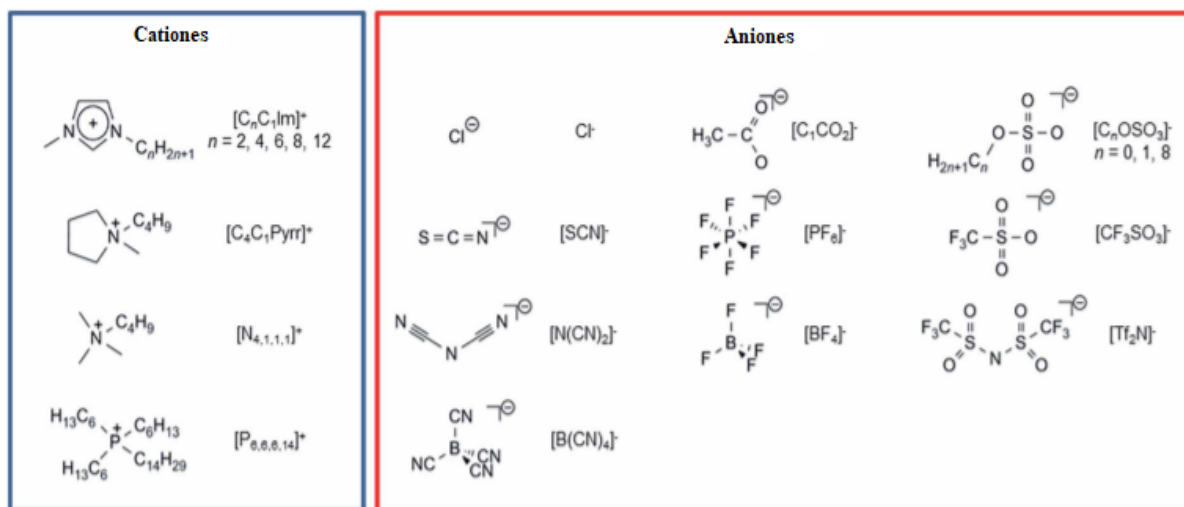


Figura 2.1 Iones más comunes en la síntesis de *LIs* [24].

Generalmente, la síntesis de *LIs* es un proceso caro ya que requiere unas condiciones muy específicas de trabajo, con tiempos de reacción largos, requiriendo además métodos muy concretos y específicos para cada posible configuración de catión/anión. En la Tabla 2.1 se muestran varios procesos de producción utilizados para algunos *LIs* convencionales.

Catión/anión	Método de síntesis	Disolvente	Condiciones de operación
^a [EMPYR][Br]	Los reactivos son mezclados con 250 cm ³ de acetonitrilo y calentados. La disolución recristalizada y enfriada es añadida al acetato de etilo, luego es filtrada y lavada con disolvente.	Acetato de etilo	25°C, 24h
[EMPYR][Gly]	Los iones son diluidos y eluidos en una columna de intercambio iónico. El agua se elimina por evaporación rotatoria al vacío.	Ácido glucónico	85°C, 48h
^b [C ₄ mim][Cl]	Los reactivos se mezclan de forma equimolar y son lavados tres veces con el disolvente.	Acetato de etilo y agua	80°C, 24-48h
[C ₄ mim][PF ₆]	A la fracción líquida de la mezcla se le añade hexafluorofosfato de potasio y diclorometano, siendo posteriormente lavado.	Agua	70°C
^c [C ₂ mim][Br]	Se mezcla gota a gota 1,1,1-tricloroetano y 1-metilimidazol. La mezcla es decantada y lavada con el disolvente.	Tricloroetano	70°C, 4h
^d [Cr ₅ tr][PF ₆]	[Cr ₅ tr][Br] es diluido y mezclado con hexafluorofosfato de potasio.	Tolueno	80°C 24h

Tabla 2.1: Algunos procesos de síntesis de *LIs* [25].

^a [EMPYR] Catión 1-etil-1-metilpirrolidina

^b [C₄mim] Catión 1-butil-3-metilimidazolio

^c [C₂mim] Catión 1-etil-3-metilimidazolio

^d [Cr₅tr] Catión *N*-pencil-tropina

Los procesos catalíticos que tienen lugar en el seno de los *LIs* (como medios de reacción) suelen tener una mejora en la actividad catalítica y la facilidad de separar los productos. Así, los productos finales deseados se pueden separar fácilmente por medio de una destilación a altas temperaturas y bajas presiones para poder reciclar el catalizador, pues los *LIs* no tienen presión de vapor [26]. Sus propiedades los hacen perfectos para trabajar con productos volátiles, fáciles de separar de los *LIs*, además son seguros, no son inflamables y pueden reutilizarse tras ser recuperados mediante un proceso de destilación, adsorción con carbón activo o por separación con membranas de nanofiltración [27].

Para comparar los diferentes líquidos iónicos se evalúa:

- Su compatibilidad con los catalizadores.
- Su compatibilidad como medio de reacción.
- Su contenido en agua.
- Su estabilidad térmica.
- Su contenido de halogenuros (haluros).
- Su toxicidad y ecotoxicidad.

El mayor problema que presenta estudiar el comportamiento de los *LIs* es que la toxicidad del catión es influenciada por el anión y viceversa, por lo que la toxicidad de cada líquido iónico debe ser estudiada individualmente. Por ejemplo, un descubrimiento reciente de un *LI* con elevada toxicidad es el M8OI (1-octil-3-metilimidazolio). La exposición al M8OI y seguramente a más líquidos iónicos estructuralmente parecidos puede dar lugar a la conversión de un metabolito de ácido carboxílico en el hígado humano [28].

Otra característica de los *LIs* es que al poseer uno o varios grupos funcionales, ya sea en el anión o en el catión, pueden desempeñar un papel específico como medio de reacción (“*non-innocent solvent*”) [29]. Algunos *LIs* con varios grupos funcionales han demostrado tener mejores propiedades como medio de extracción líquido-líquido, alcanzándose mayores rendimientos que con otros disolventes [30]. En este momento, las investigaciones se están centrando en encontrar los grupos funcionales que mejor se comporten y que tengan una aplicación clara. Aunque es un campo aún en desarrollo, en la Figura 2.2 se muestra las diferentes aplicaciones de algunos aniones con los que se pueden fabricar *LIs*.

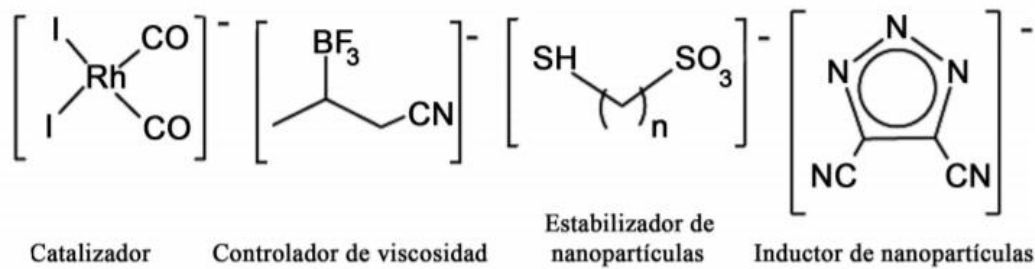


Figura 2.2 Aniones con grupos funcionales y sus posibles aplicaciones [26].

Los líquidos iónicos han demostrado tener una multitud de usos (no solo en la industria química) siendo aplicados con éxito en una gran variedad de campos, como refleja la Figura 2.3.

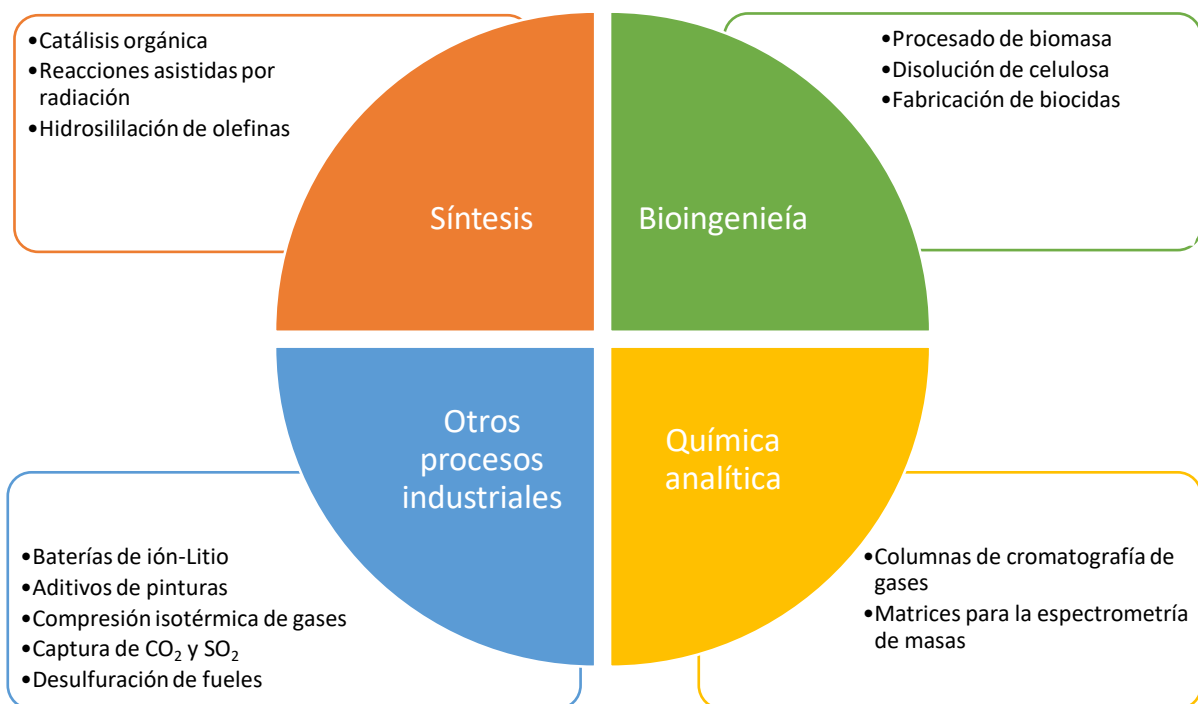


Figura 2.3 Algunas aplicaciones de los *LIs*.

2.1.7. Disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents, DESs*)

También conocidos como líquidos iónicos de tercera generación, los disolventes eutécticos profundos son disolventes no convencionales que fueron desarrollados por el grupo de Abbott [31] con propiedades similares a los *LIs* (no-inflamables, polares, sin presión de vapor) pero siendo biodegradables y de bajo coste. Por lo general, los *DESs* (*Deep Eutectic*

solvents”) se obtienen mediante la simple combinación de dos o más componentes seguros y biorrenovables capaces de formar una nueva fase eutéctica líquida (sin la generación de subproductos) y cuyos componentes participan en una interacción recíproca tridimensional de puentes de hidrógeno para producir una nueva mezcla eutéctica con un punto de fusión inferior al de sus componentes individuales por separado. En estas mezclas, uno de los componentes debe ser un aceptor de enlaces de hidrógeno, mientras que el otro componente debe ser un dador de enlaces de hidrógeno. La característica más importante de los *DESs* como disolventes es que pueden solubilizar compuestos polares y no-polares, por esta razón algunos metabolitos se solubilizan mucho mejor usando estos disolventes en lugar de agua [32].

Los *DESs* son una mezcla eutéctica de dos componentes con elevado punto de fusión que se mantiene en estado líquido por la fuerte interacción entre una especie donante de un enlace de hidrógeno y un aceptor. Las interacciones que ocurren entre donante y aceptor disminuyen la diferencia de entropía de la transición de fase y condiciona las propiedades de la mezcla como su volatilidad, estabilidad química y temperatura de transición de fase. Lo que significa, que en la síntesis de *DESs* se puede pre-diseñar un componente específico para la mezcla, ya que las propiedades fisicoquímicas del disolvente eutéctico son ajustables simplemente modificando su composición, lo que permite crear un *DESs* que se ajuste a cada reacción particular maximizando el efecto positivo del disolvente (“*Solvent Effect*”).

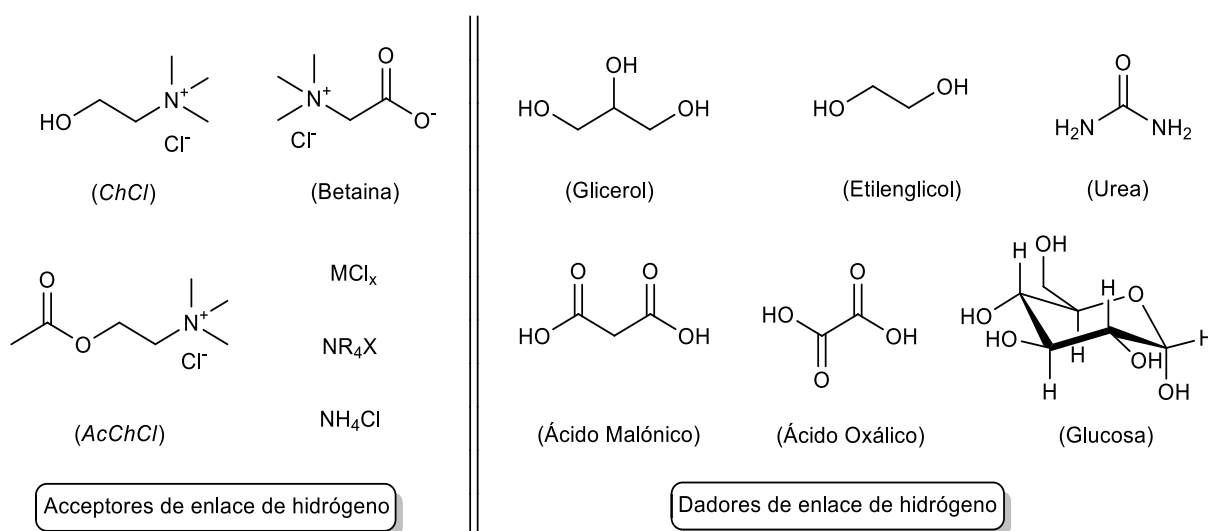


Figura 2.4 Aceptores y dadores de enlace de hidrógeno usualmente empleados en la síntesis de *DESs* [33].

La síntesis de los *DESs* es un proceso rápido y barato (en contraposición a los *LIs*) ya que los reactivos pueden obtenerse de muchas fuentes renovables. Normalmente, el proceso consiste en mezclar el aceptor y el dador de enlaces de hidrogeno con agua, calentar y remover la mezcla para posteriormente eliminar el agua. Las propiedades del disolvente pueden variar drásticamente en función de la combinación que tomemos y de la relación molar de los reactivos. En la Tabla 2.2 se muestra algunos ejemplos de *DESs* utilizados actualmente.

Aceptores	Dadores	Ratio molar	Temperatura
Ácido cítrico	Glucosa:Fructosa	1:1:1	50°C
	Xilosa	1:1	
Ácido láctico	Glucosa	5:1	50°C
	β -Alanina	1:1	
Ácido málico	Glicerina	1:1	50°C
	Lactosa	2:1, 1:1	
Cloruro de colina (<i>ChCl</i>)	Glucosa	1:1, 2:5	50-120°C
	Glicerina	1:2	
Glicerina	<i>L</i> -Prolina	3:1	$\geq 100^\circ\text{C}$
	<i>L</i> -Lisina	4,5:1	

Tabla 2.2: Parámetros más utilizados en la síntesis de *DESs* [25].

Formalmente, los *DESs* no pueden considerarse como líquidos iónicos (*LIs*) tradicionales pues se conocen *DESs* que no contienen especies iónicas y se pueden obtener a partir de la mezcla de especies no iónicas como el ácido cítrico y la dimetilurea. Los *DESs* en comparación con la mayoría de los disolventes cuentan con las siguientes ventajas:

- Bajo coste.
- Estabilidad química frente al agua.
- Fácil preparación.
- La mayoría de ellos son biodegradables y no son tóxicos ni ecotóxicos, lo que refuerza la sostenibilidad de estos medios de reacción.

En muchos procesos de síntesis la mezcla eutéctica no actúa sólo como un medio de reacción para disolver a reactivos y productos, sino que también actúa como un promotor de la reacción deseada. Por esta razón el campo de la catálisis aplicada a la química orgánica se

ha visto muy influenciado por la llegada de los *DESs*, que han supuesto un desarrollo en diferentes ramas de la química orgánica como, por ejemplo:

Reacciones de acoplamiento cruzado:

Son las reacciones que suceden entre un electrófilo y un nucleófilo orgánico y constituyen una de las claves de la metodología moderna para la formación selectiva de enlaces C-C y C-heteroátomo. En este punto cabe destacar la concesión del Premio Nobel de Química del año 2010 a los investigadores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por el desarrollo de procesos de acoplamiento C-C catalizados por Pd [34]. En este ámbito los *DESs* han mostrado ser medios de reacción óptimos para llevar a cabo, bajo condiciones de reacción más sostenibles, diferentes reacciones típicas de acoplamiento cruzado, como los ya mencionados acoplamientos C-C catalizados por Pd [35].

Reacciones biocatalíticas en *DESs*:

La mayoría de las reacciones orgánicas biocatalíticas que utilizan un catalizador biológico (enzimas) se realizan habitualmente en agua o líquidos iónicos tradicionales, que comparten muchas características fisicoquímicas con los *DESs* [36]. En algunos casos el uso de los *DESs* permite mejorar los rendimientos y selectividades de reacciones enzimáticas llevadas a cabo previamente en agua o *LIs*.

Reacciones orgánicas en *DESs*:

Los *DESs* basados en cloruro de colina (vitamina B4, *ChCl*, Figura 2.4) se han descrito como los mejores disolventes para llevar a cabo reacciones orgánicas mediadas por compuestos organometálicos polares de los grupos principales (RLi o RMgX) [37]. Alternativamente, el uso de *DESs* en el campo de la organocatálisis ha experimentado un importante desarrollo, llevándose a cabo el estudio de:

- Adiciones de tipo Michael catalizadas por chincona [38].
- Reacciones aldólicas directas catalizadas por *L*-prolina [39].
- Reacción aldólica cruzada catalizada por *L*-isoleucina entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos [40].
- Adiciones tipo Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a β -nitroalquenos catalizada por 2-aminobencimidazol [41].

Reacciones catalizadas por metales de transición en *DESs*:

El empleo de especies metálicas como catalizadores en síntesis orgánicas es uno de los métodos más prolíferos empleados en la síntesis de productos orgánicos, ya que proporciona los instrumentos necesarios para lograr niveles elevados de quimio-, regio- y estereoselectividad, propiedades indispensables para la fabricación de productos orgánicos altamente funcionalizados [42]. En estos momentos, se está estudiando el uso de *DESs* como medios de reacción sostenibles en reacciones orgánicas catalizadas por metales como:

- Los acoplamientos C-C catalizados por Pd, ya mencionados [35].
- Reacciones de ciclación 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales catalizada por cobre [43].
- La hidrogenación de olefinas catalizada por Rh [44].

Extracción de inertes:

Fuera del campo de la catálisis, los *DESs* han demostrado tener un gran campo de desarrollo en la purificación de mezclas de compuestos químicos y la separación de sus componentes, convirtiéndose en una de las alternativas con mejor comportamiento ambiental y más eficiente en distintos procesos de extracción [32]. Por ejemplo, podemos citar la extracción de artemisinina (fármaco contra el paludismo) de las hojas de *Artemisia annua* empleando la mezcla eutéctica formada por el cloruro de metil-trioctil-amonio (aceptor de hidrógeno) y glicerol como dador de hidrógeno [45].

Captura de CO₂ y SO₂:

Conjuntamente con las aplicaciones anteriormente mencionadas para los *DESs*, probablemente uno de los campos con una mayor posibilidad de aplicación práctica está relacionado con la capacidad que han demostrado los *DESs* para usarse en el control de emisiones y atrapamiento de gases como CO₂ [46] o SO₂ [47]. En concreto, se ha estudiado la solubilidad del CO₂ y SO₂ en estos disolventes sostenibles y han demostrado ser buenos absorbentes y tener una gran aplicación en la captura de estos gases en procesos de postcombustión o precombustión.

Algunos *LIs* ya se usaban desde hace tiempo en la capturar de SO₂ debido a la gran solubilidad de este gas en *LIs* tradicionales, sin embargo, la alta capacidad de absorción, la

fácil preparación, la baja ecotoxicidad y la gran capacidad de desorción de los *DESs* los hacen mucho más adecuados y atractivos para este tipo de aplicación [47].

Baterías ión Litio:

Algunos tipos de *DESs* son utilizados para extraer y separar metales ya que tienen la capacidad de disolver diferentes tipos de óxidos metálicos. Esta propiedad hace que sea posible usarlos para reciclar las baterías de ión Litio. Por ahora, se ha demostrado que una mezcla de cloruro de colina y etilenglicol (*ChCl:EG*) es capaz de extraer iones de litio del capacitor. Esta capacidad puede usarse para separar las partes útiles del capacitor como el cobalto y el litio del resto de los óxidos metálicos presentes en el electrodo, permitiendo así su reutilización [48].

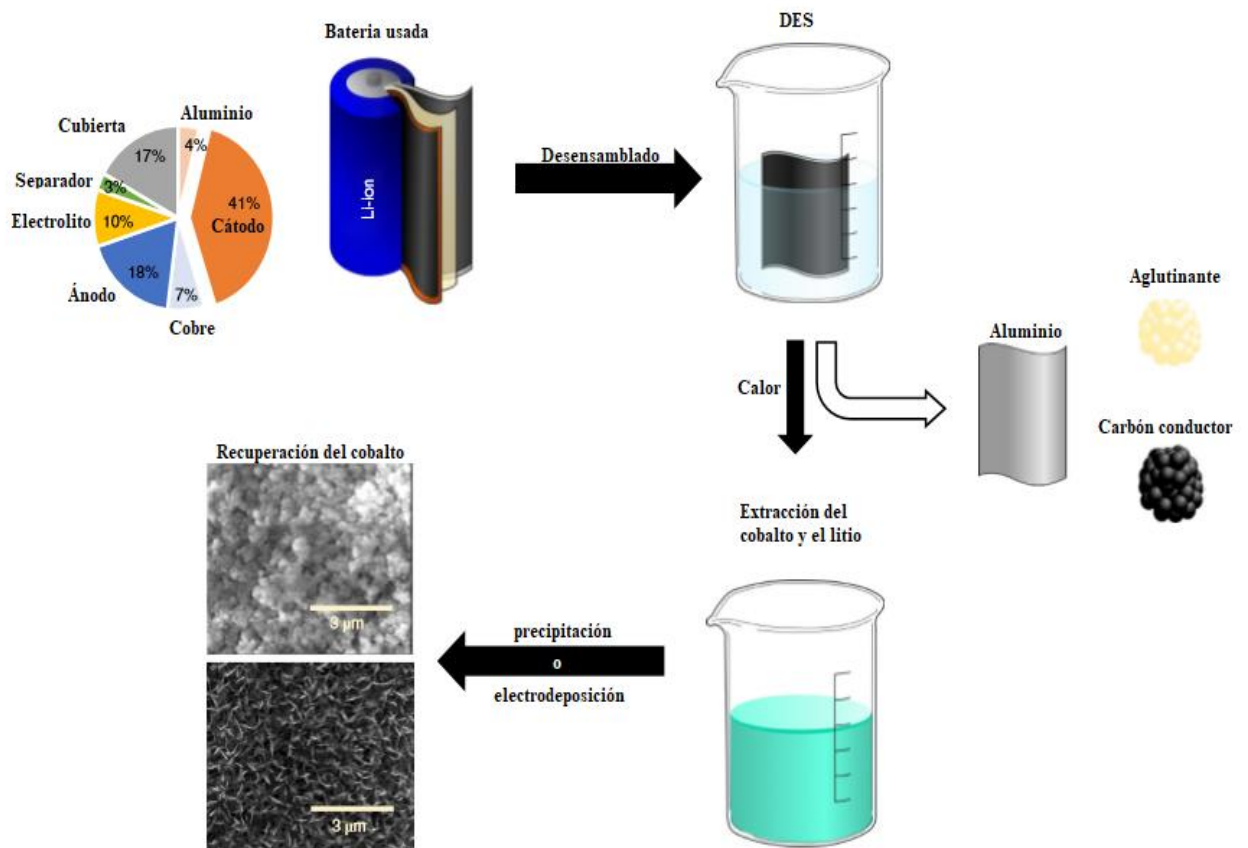


Figura 2.5 Esquema del proceso para reciclar baterías de ión Litio [48].

Desulfuración de fueles:

Si antes comentábamos la capacidad de estos disolventes para solubilizar el SO_2 y por tanto su uso para capturar este gas [47], también es importante destacar el uso de los *DESs* para llevar a cabo la desulfuración de combustibles como el diésel.

Actualmente la forma más eficiente es la desulfuración oxidativa. En este método es necesario aportar oxígeno a la reacción, para ello se puede usar O_3 , H_2O_2 , NO u O_2 , de todas estas opciones la mejor forma sería usar oxígeno puro o aire ya que es la opción más barata, segura y estable. El mayor inconveniente es que, en la mayoría de los casos, presenta una baja actividad y selectividad. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción de oxidación con O_2 en estos medios eutécticos sostenibles, el propio *DES* actúa como mediador en la transferencia de electrones disminuyendo la energía de activación necesaria y permitiendo por tanto realizar una desulfuración oxidativa aeróbica en condiciones más suaves y respetuosas con el medio ambiente. Los *LIs* tradicionales también pueden ser usados para esta misma función pero su eficiencia han demostrado ser peor que la observada en los *DESs* [49].

2.2.COMPARACIÓN DE DISOLVENTES

Hasta ahora en el epígrafe anterior de esta *Memoria*, hemos descrito las propiedades y los usos de los diferentes tipos de disolventes utilizados en la industria, lo que nos ha permitido dar una idea general al lector sobre qué tipos de disolventes siguen *Los 12 principios de la Química Verde* para un desarrollo industrial sostenible. Como hemos comentado ya en repetidas ocasiones a lo largo de este *Trabajo Fin de Grado*, no existe un disolvente ideal que pueda ser utilizado en todos los procesos de síntesis química industrial, por lo que cada proceso químico tiene que ser estudiado individualmente. Esto nos lleva a intentar establecer una comparativa que nos asegure poder escoger el mejor tipo de disolvente para cada proceso.

Para empezar esta comparación debemos discutir las propiedades fisicoquímicas de cada uno de estos disolventes, lo que nos va a permitir diferenciar claramente en qué tipo de reacciones pueden utilizarse.

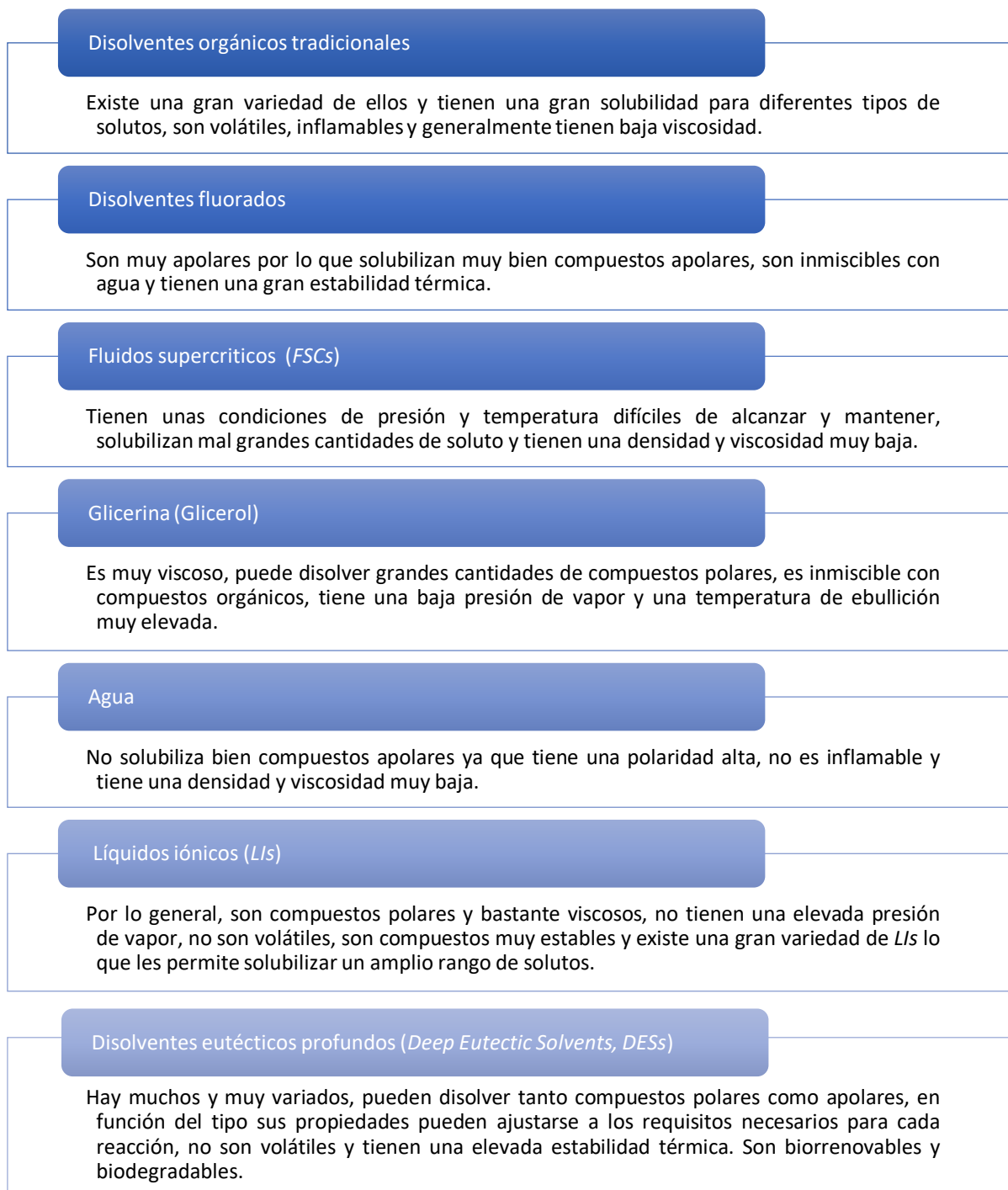


Figura 2.6 Propiedades fisicoquímicas de los disolventes.

La estabilidad térmica, polaridad y volatilidad son las características que más limitan la utilidad de un disolvente. Por lo que, de entre todos los disolventes sobresalen los *DESs* como los que menos limitaciones poseen, destacando también el amplio espectro que representan los *LIs* y los disolventes orgánicos tradicionales.

La siguiente característica que debemos valorar a la hora de elegir un medio de reacción es la utilidad de cada disolvente dentro de la industria, centrándonos en el papel de los disolventes como medios de reacción y medios de extracción.

Disolventes orgánicos tradicionales

Son muy usados en procesos de extracción y purificación, como medios de reacción no suelen tener un gran efecto sobre la actividad catalítica de la reacción, al ser volátiles y altamente inflamables se tiene que trabajar en condiciones muy específicas.

Disolventes fluorados

Son el mejor tipo de disolvente para trabajar con sistemas bifásicos, su elevada estabilidad térmica hace que sean buenos cuando se requieren altas temperaturas, siendo prácticamente inertes.

Fluidos supercríticos (FSCs)

Son inertes y no tienen una gran capacidad para solubilizar solutos. Muchas veces es necesario que actúe con otro disolvente conjuntamente. Las elevadas condiciones de presión y temperatura que necesitan dificultan su uso.

Glicerina (Glicerol)

Al ser tan viscoso la reacción tiene lugar lentamente, a veces es necesario utilizar otro disolvente conjuntamente, trabaja muy bien a elevadas temperaturas.

Agua

Muy utilizado como medio de extracción de compuestos polares por su fácil manejo y como medio de reacción en procesos de síntesis orgánicas cuando requieren condiciones moderadas.

Líquidos iónicos (LIs)

Son muy estables, favorecen la actividad de los catalizadores empleados en la reacción y existe una gran variedad de ellos, por lo que tienen muchos usos como la separación de compuestos volátiles o incluso la absorción de gases.

Disolventes eutécticos profundos (Deep Eutectic Solvents, DESs)

Al poder solubilizar tanto compuestos polares como apolares tienen una gran variedad de usos y además comparten características fisicoquímicas con los LIs tradicionales.

Figura 2.7 Utilidad de los disolventes como medio de reacción o de extracción.

También tenemos que valorar la toxicidad y ecotoxicidad de los disolventes para conocer cuál es el impacto ambiental que genera su uso y las condiciones de seguridad y salubridad necesarias durante su manejo.

Disolventes orgánicos tradicionales

Son liposolubles, es decir, tienen un efecto tóxico y acumulativo en los tejidos grasos de las personas y animales. Son volátiles e inflamables, por lo que en espacios cerrados existe el riesgo de explosión. Su uso provoca la emisión de *COVs* gaseosos de efecto invernadero y crea ozono troposférico. Además son bioacumulativos, persisten en el ambiente y tienen poca biodegradación.

Disolventes fluorados

La mayoría son tóxicos, los menos peligrosos son los perfluoroéteres. Por lo general, son menos peligrosos que los disolventes orgánicos tradicionales, pero también emiten gases de efecto invernadero y son bioacumulativos.

Fluidos supercríticos (*FSCs*)

En el caso del CO_2 puede obtenerse de diferentes fuentes, puede tener una vida útil sin fin, es sostenible y no es tóxico, pero las elevadas presiones requeridas dificultan su manejo.

Glicerina (Glicerol)

Se puede producir fácilmente a partir de grasas o como subproducto en la producción de biodiesel. No produce gases, no es tóxico ni volátil y tiene un buen comportamiento ambiental.

Agua

Fácil de obtener y fácil de manejar. Es sostenible y no es ni tóxico ni inflamable.

Líquidos iónicos (*LIs*)

No existen datos sobre la toxicidad de muchos de ellos. Al inicio de su aplicación se consideraba que eran seguros y no-tóxicos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que muchos *LIs* tienen una elevada toxicidad y ecotoxicidad. Algunos son inflamables y tienen poca biodegradabilidad.

Disolventes eutécticos profundos (*DESs*)

Pueden producirse a partir de recursos renovables (biomasa). Tienen muy poca toxicidad y son biodegradables. En algunos casos han mostrado problemas al biodegradarse a *COVs*.

Figura 2.8 Toxicidad y ecotoxicidad de los disolventes.

Otro de los factores más importantes a tener en cuenta es la capacidad para separar el producto de la reacción del disolvente y cómo ha de ser después la reutilización del disolvente.

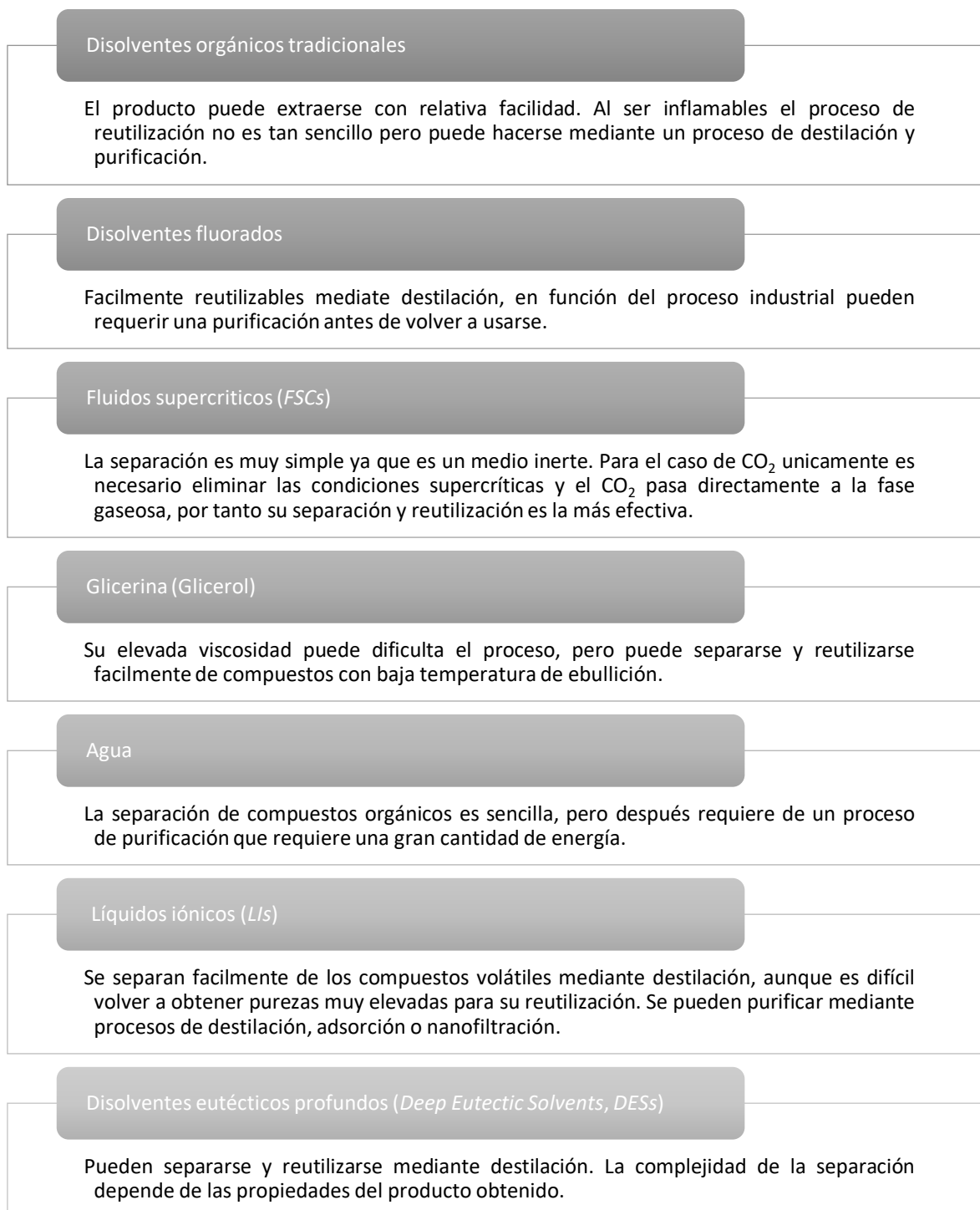


Figura 2.9 Separación y reutilización de los disolventes.

Por último, debemos de comparar el precio de cada disolvente para determinar cuál es el coste industrial que supone la producción y el uso de los diferentes tipos de disolventes.

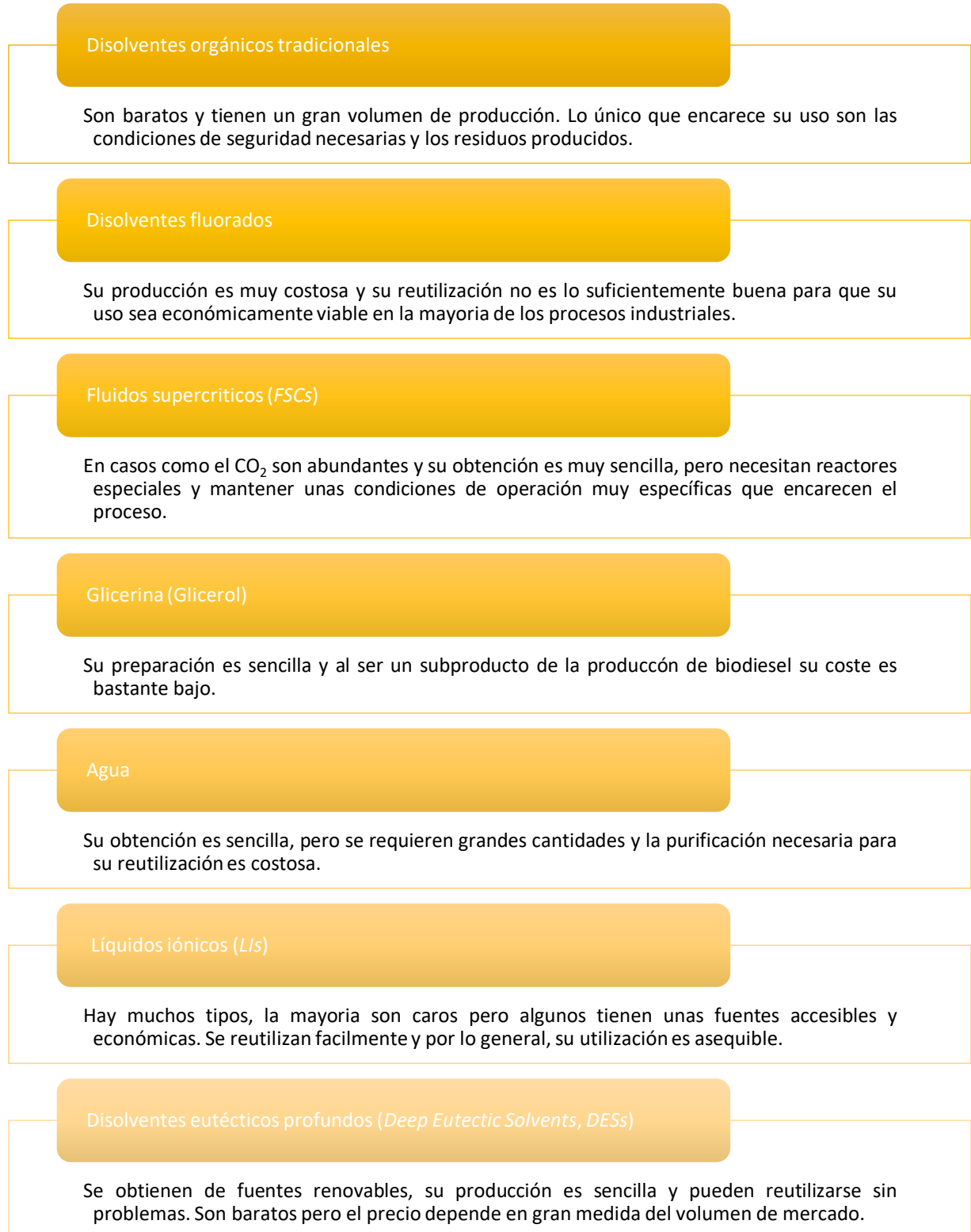


Figura 2.10 Coste del uso y producción de los disolventes

Sintetizando la comparativa mostrada, los fluidos supercríticos y los disolventes fluorados son las opciones más costosas. El agua y la glicerina (glicerol) son disolventes económicos, seguros y tienen un buen comportamiento ambiental, pero no disuelven correctamente algunos tipos de soluto por lo que su uso tiene algunas limitaciones. Los disolventes orgánicos tradicionales presentan una elevada toxicidad y tienen un nefasto comportamiento ambiental. Teniendo en cuenta lo anterior, los *LIs* y los *DESs* se presentan como los disolventes con mayor rango de aplicación, pudiendo además alterar favorablemente la actividad catalítica de la reacción, son seguros, reutilizables y económicamente viables. Como en muchas ocasiones un mismo proceso industrial puede llevarse a cabo empleando *LIs* o *DESs* como medio de reacción, merece la pena por tanto detallar mejor sus aplicaciones y cuándo es viable utilizar un tipo de disolvente u otro.

2.2.1. Análisis de viabilidad y comparación entre *LIs* y *DESs*

Tanto los *LIs* como los *DESs* han demostrado tener aplicaciones como medios de reacción con propiedades catalíticas. No son volátiles, tienen baja presión de vapor, tienen propiedades que durante su producción pueden ajustarse a los requerimientos de la reacción para maximizar el “*Solvent Effect*” y pueden reutilizarse mediante procesos de destilación, adsorción con carbón activo o separación con membranas. Por lo general, los *LIs* solubilizan mejor compuestos polares, pero su toxicidad y ecotoxicidad en algunos casos es elevada. Por el contrario, los *DESs* pueden producirse a partir de fuentes renovables, su toxicidad es mucho menor, son biodegradables y pueden disolver sustancias hidrofóbicas e hidrofílicas.

Cuando en un mismo un proceso industrial se puede utilizar ambos tipos de disolventes, lo correcto es realizar un estudio detallado sobre cómo afecta cada uno al proceso de síntesis industrial. Generalmente, los parámetros más importantes que hay que tener en cuenta son:

- Coste global del proceso.
- Generación de subproductos o residuos (Economía atómica de la reacción).
- Pureza del producto.
- Actividad catalítica.
- Grado de reutilización del catalizador.
- TOF (frecuencia de ciclo, ciclo/(catalizador*tiempo)).
- Grado de reutilización del disolvente.

- Seguridad y complejidad del proceso.
- Impacto ambiental.

También es importante tener en cuenta la obtención y preparación del disolvente. Por lo general, las materias primas son comunes y no se requieren grandes tiempos de espera, la preparación de un *LI* tiene una duración aproximada de 48 horas y la de un *DES* de menos de 6 horas, aunque existen algunos *DES* que pueden prepararse en tan solo 30 minutos, por tanto, bastante más rápido que los *LIs*. En la Figura 2.11 se muestra el proceso habitual de preparación de estos disolventes.

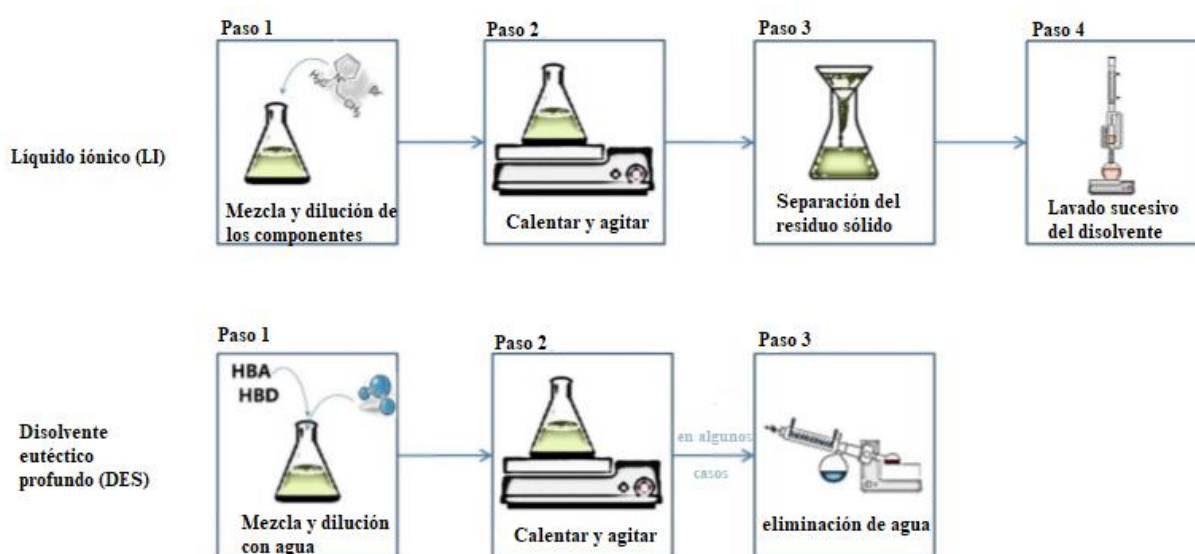


Figura 2.11: Representación de los métodos más comunes de síntesis de *LIs* y *DESs* [25].

En aplicaciones como la captura de CO_2 y SO_2 , desulfuración oxidativa de fueles y reutilización de baterías de ión-Litio, tanto *LIs* como *DESs* pueden usarse, pero diversos estudios han demostrado que las propiedades de los *DESs* permiten alcanzar mayores eficiencias en cada una de estas tres aplicaciones. Otro punto a favor de los *DESs* es que gracias a su baja toxicidad su uso se está extendiendo mucho en la industria alimentaria y farmacéutica, donde se requieren grandes cantidades de disolventes operando bajo condiciones de seguridad muy estricta.

Tanto los *LIs* como los *DESs* tienen muchas aplicaciones dentro de la biorrefinería. La biorrefinería es la industria encargada de la transformación de la biomasa en energía, combustibles y productos químicos finos. Estos disolventes tienen la capacidad de separar ácidos grasos y de inhibir el crecimiento microbiano, lo que les permite tener un rol

importante en la producción de biodiesel a partir de aceites [50] y en la separación de compuestos bioactivos de matrices vegetales [25].

Producción enzimática de biodiesel a partir de aceites usados:

Ha habido muchos avances en el uso de reacciones enzimáticas en la producción de biodiesel debido a las diversas ventajas que ofrecen las enzimas sobre el proceso catalizado alcalino convencional. El mayor problema es el alto coste de las enzimas, para solucionarlo la enzima debe inmovilizarse para permitir su uso repetido.

Los líquidos iónicos (*LIs*) ya han sido usados en este proceso pues minimizan el efecto de inhibición del metanol y mejoran la estabilidad de la enzima inmovilizada. A pesar de sus ventajas, los *LIs* son caros, lo que hace que el proceso general sea inviable. Debido a estos problemas intrínsecos de los *LIs*, recientemente se está estudiando sustituirlos por disolventes más económicos como los *DESs*. Teóricamente se ha demostrado que el sistema catalítico conformado por el disolvente eutéctico que contiene cloruro de colina y glicerol (*ChCl:Gly*) y la enzima Novozyme435 tiene una mayor eficacia que el correspondiente líquido iónico previamente empleado, el hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, [Bmim][PF₆]. Así, se comprobó que se podían lograr rendimientos de producción de biodiesel del 34% en *ChCl:Gly* con una ratio molar de 1:2, mejorando por tanto el 23% alcanzado cuando se usaba [Bmim] [PF₆] como disolvente. Además, el propio *DES* es capaz de captar y eliminar del medio de reacción el subproducto de glicerol que puede acumularse en la matriz y que inhibe la actividad enzimática de la reacción. Por tanto, se puede mejorar el rendimiento y la reutilización del sistema enzimático inmovilizado al emplear *DES* como medio sostenible de reacción, llegando a obtener incluso mejores resultados que con *LIs* tóxicos y no-biorrenovables [51].

Extracción de compuestos bioactivos:

Los compuestos bioactivos se definen como componentes alimenticios que tienen un efecto en el cuerpo, en células o en órganos específicos. Estos componentes se encuentran generalmente en alimentos, flores, frutas, plantas o granos. El ejemplo más representativo de un componente bioactivo es la cafeína presente en los granos de café. El uso de estos compuestos está muy extendido en la industria farmacéutica, para desarrollar nuevos medicamentos; y en la industria alimentaria, para conservar y preparar alimentos.

Anteriormente en esta *Memoria* ya habíamos hecho referencia a la separación de compuestos bioactivos cuando mencionamos la extracción con *DES* de Artemisinina de la Artemisia [45] o la extracción de la cafeína del café con agua o con fluidos supercríticos.

La extracción de compuestos bioactivos, al igual que una separación de inertes, puede realizarse mediante diferentes métodos:

- Hidro-destilación (*HD*)
- Destilación por arrastre de vapor (*SD*)
- Extracción por reflujo (*HRE*)
- Extracción asistida por homogeneizador (*HAE*)
- Hidrólisis asistida por microondas (*MAH*)
- Extracción asistida por microondas (*MAE*)
- Extracción asistida por ultrasonido (*UAE*)
- Extracción asistida por alta presión hidrostática (*HHPAE*)
- Extracción con agua subcrítica (*SWE*)
- Extracción líquido-líquido (*LLE*)
- Extracción a alta presión (*UPE*)
- Extracción de líquido presurizado (*PLE*)
- Maceración

Como se requiere tener un control muy exhaustivo de la toxicidad de los productos y muchas veces no es económicamente viable usar agua, los *LIs* y los *DESs* son los mejores disolventes para este tipo de extracciones. En las siguientes tablas se muestra con detalle algunos de los componentes bioactivos extraídos con estos disolventes con distintas matrices vegetales.

Matriz	Componentes	<i>LI</i>	Concentración	Método	Condiciones óptimas
Café	Cafeína	[C ₂ mim][OAc] ^e	0,5 M	Maceración	1:10 (g/mL), 25°C, 24h
Semillas de guaraná	Cafeína	[C ₄ mim]Cl	2,34 M	Maceración	1:10 (g/mL), 70°C, 30min
Pimienta negra	Piperina	^f [C ₁₂ mim]Cl	50 mM	Maceración	0,1:1 (m/V), 25°C, 3h

^e [OAc] Anión acetato

^f [C₁₂mim] Cation 1-dodecil-3-metilimidazolio

Hoja de loto	Nornuciferina y nuciferina	^g [C ₆ mim][Br]	1 M	MAE y HRE	MAE: 1:30 (g/mL), 280W, 2min
Hojas de <i>Myrica rubra</i>	Miricetina	[C ₄ mim][HSO ₄] y [C ₄ mim][Br]	2 y 1,5 M	MAH	1:20 (g/mL), 70°C, 10min
Samara (fruto)	Camptotecina y 10-hidroxicamptotecina	^h [C ₈ mim][Br]	0,75 M	UAE	1:12 (g/mL), 35min, 250W
<i>Sinomenium acutum</i>	Sinomenina	ⁱ [C ₂ OHmim][FeCl ₄]	0,50 %	UAE	1:29 (g/mol), 42min
<i>Selaginella doederleinii</i>	Biflavonoides	^j [Hmim][PF ₆]	2 mM	MAE y HRE	MAE: 1:15 (g/mL), 460W, 40min, 45°C
<i>Schisandra chinensis</i>	Aceites esenciales y lignano	[C ₁₂ mim][Br]	0,25 M	HD, SD y MAE	MAE: 1:12, 385W, 40min
<i>Kappaphycus alvarezii</i>	Carragenano	[C ₄ mim][Ac]	1 %	SWE	1:80 (g/mL), 150°C, 5MPa

Tabla 2.3: Condiciones de extracción de algunos compuestos bioactivos con *LIs* [25].

Matriz	Componentes	DES	Agua (%)	Método	Condiciones óptimas
<i>Cannabis sativa</i>	Fitocannabinoides	Mentol: ácido acético (1:1)	-	HAE	20:0,8 (mg/mL), 30°C, 10min
<i>Hippophae</i>	Flavonoides	ChCl:1,4-butanodiol (3:1)	20	HRE, MAE y UAE	MAE: 1:21 (g/mL), 64°C, 17min
<i>Moringa oleifera</i>	Flavonoides y ácidos hidroxicinámicos	ChCl: ácido cítrico	40	HAE	1:10 (g/mL), 50°C, 1h
Hoja de oliva	Compuestos fenólicos	ChCl:etilenglicol (1:2)	48,63	MAE	200:1,5 (mg/mL), 79,98°C, 15,28min
<i>Lonicera japonica</i>	Ácidos fenólicos	ChCl:1,4-butanodiol (6:1)	10	UAE, HRE y MAE	MAE: 1:9 (g/mL), 700W, 60°C, 20min
Bayas de Goji	Petunidina y malvidina	ChCl:1,2-propanodiol (1:2)	20	UAE	1:20 (g/mL), 52°C, 15min, 300W,
Piel de uva	Antioxidantes y citotóxicos	ChCl:fructosa (1,9:1)	30	HAE	0,1:10 (g/mL), 65°C, 50min.
Vaina de vainilla	Vanilina	Ácido láctico:1,2-propanodiol (1:1)	25	HAE	50 mg/mL, 50°C, 1 h
Aceite de oliva	Compuestos fenólicos	Glucosa: ácido láctico: agua (6:1:6)	85	HAE	1 g aceite, 5 mL DES, 1mL hexano, 10min

Tabla 2.4: Condiciones de extracción de algunos compuestos bioactivos con *DESs* [25].

Se puede observar que los métodos de extracción más usados con estos tipos de disolventes son la extracción asistida por microondas (MAE) y la extracción asistida por homogeneizador (HAE). Por lo general, las condiciones de operación utilizando *DESs* son

^g [C₆mim] Catión 1-hexil-3-metilimidazolio

^h [C₈mim] Catión 1-octil-3-metilimidazolio

ⁱ [C₂OHmim] Catión 1-(2-hidroxietil)-3-metilimidazolio

^j [Hmim] Catión 3-metilimidazolio

mejores, requiriendo menor temperatura y menor tiempo. Pero, ya que los *LIs* y los *DESs* se utilizan para extraer diferentes tipos de compuestos ambos tienen gran utilidad industrial.

Síntesis de 5-(hidroximetil)furfural (5-HMF):

La síntesis del 5-HMF es un proceso que comprende dos reacciones, la hidrólisis de la inulina (o fructosano) para dar fructosa y la deshidratación de la fructosa en 5-HMF. Ambas son reacciones de catálisis ácida y como no es necesario separar la fructosa para realizar la deshidratación pueden llevarse a cabo en un mismo medio. Este proceso puede realizarse con *DESs* ácidos, como las mezclas eutécticas cloruro de colina y ácido oxálico o cloruro de colina y ácido cítrico, alcanzando rendimientos de reacción del 56%, pero la inulina y la fructosa no se solubilizan bien en los *DESs* estudiados. Por el contrario, si las reacciones son realizadas en un sistema bifásico usando *LIs* se pueden alcanzar eficiencias mayores, llegando a un máximo del 82% en el rendimiento de la reacción [52]. Otro sistema bifásico para la producción de 5-HMF de alta pureza, que utiliza *DES* y acetonitrilo (MeCN) como medio de reacción, ha mostrado una excelente reciclabilidad, pues permite ser directamente reciclado varias veces teniendo un rendimiento global similar a los *LIs* [53].

2.2.2. Líneas de investigación actuales

Por la parte de los líquidos iónicos (*LIs*) se está investigando sus condiciones de toxicidad, ecotoxicidad y reciclabilidad. Por lo general, las investigaciones se centran en su uso como medio de extracción y como medio de reacción por su habilidad de mejorar las propiedades de la reacción.

Como cada líquido iónico tiene propiedades diferentes el desarrollo en este campo se produce muy lentamente. Por ejemplo, algunos *LIs* que contenían metales como hierro, cobalto o manganeso en su estructura presentan propiedades paramagnéticas. Estos disolventes conocidos como *MILs* (“*magnetic ionic liquids*”) han captado mucho interés ya que tienen el potencial de poder reutilizarse tras la aplicación de un campo magnético, resolviendo el problema de la poca pureza que alcanzaban los *LIs* al reutilizarse. Los *MILs* han demostrado tener aplicaciones: *i*) en separación líquido-líquido; *ii*) como medio de reacción con o sin catalizador; *iii*) en la síntesis de polímeros y nanomateriales; y *iv*) en el desarrollo de instrumental electroquímico y médico [54]. Sin embargo y como contrapartida, su uso está muy limitado ya que la toxicidad de los *MILs* no es inferior a la de los *LIs* convencionales. Como no son volátiles no hay emisiones a la atmósfera, pero sí pueden

contaminar el agua y no son biodegradables. En este sentido, algunos estudios recientes en bacterias han corroborado la elevada ecotoxicidad de los *MILs* formados por cationes [C_8mim] o [colina (*Ch*)] combinados con aniones [$FeCl_4$], [$MnCl_4$], [$CoCl_4$] o [$GdCl_6$] [55]. Otros estudios detallan que su toxicidad depende en gran medida de las modificaciones estructurales del catión. Las cadenas de alquilo largas, el aumento en el número de grupos hidroxietilo o el aumento en el número atómico del átomo metálico del anión son características estructurales capaces de aumentar en gran medida la toxicidad de los *MILs* derivados del catión de colina (*Ch*). Además, el efecto toxicológico de los *MILs* no depende solo de su estructura, también depende del sistema biológico sobre el que actúen, lo que complica aún más su estudio [56].

Para el caso de los *DESs*, recientemente se ha avanzado en la investigación de los *NaDESs* (“*Natural Deep Eutectic Solvents*”) basados en compuestos naturales, en particular metabolitos primarios, como ácidos orgánicos, aminoácidos o azúcares extraídos de plantas u otras fuentes renovables. Los *NaDESs* han demostrado tener una menor toxicidad y ecotoxicidad que los *DESs* y su síntesis se ajusta perfectamente a los requerimientos de la Química Verde, pues teóricamente se puede alcanzar un *Factor E* de 0. La producción de *NaDESs* no implica ninguna reacción química, así que la economía atómica es del 100% y la eficiencia del carbono, definida por la cantidad de carbono en el producto dividido por la cantidad de carbono en los reactivos, también es del 100% en los casos más habituales donde solo es necesaria la mezcla de los dos componentes. Al igual que los *DESs*, tienen muchas aplicaciones en el campo de la biocatálisis, procesos de extracción, captura de CO_2 y en el campo biomédico [57].

3. Conclusiones

El desarrollo industrial debe ir encaminado hacia un desarrollo sostenible siguiendo los principios de la Química Verde y donde los disolventes orgánicos tradicionales desaparezcan poco a poco para dar paso a los disolventes alternativos que mejoren su comportamiento ambiental sin suponer un deterioro en el rendimiento del proceso.

A lo largo de esta *Memoria* se han descrito varias alternativas reales a estos disolventes orgánicos volátiles y tóxicos que ya están siendo usadas o que se han demostrado experimentalmente que pueden usarse en la industria. No existe un disolvente ideal, por lo que la hoja de ruta que hay que seguir para alcanzar un desarrollo sostenible es única para cada proceso.

Los cambios en la forma de utilizar los disolventes no pueden hacerse de manera brusca, la manera más sencilla de que se produzcan es alterar los procesos en los que no supondría un gran cambio en la rutina establecida, empleando los mismos reactores y sistemas de control e intentando mejorar los rendimientos, reducir la toxicidad, ecotoxicidad y los residuos generados, lo que conllevaría a su vez un beneficio económico. Por ejemplo, la introducción de los líquidos iónicos y los disolventes fluorados se debe realizar de forma muy lenta y meticulosa, al no tener datos bien definidos sobre su inocuidad para las personas o el medio ambiente.

Los disolventes que por sus aplicaciones y por su precio pueden aportar una mayor viabilidad a un proceso industrial son los *DESs*. Su producción es sencilla y económica viable, solucionan los mayores defectos de los disolventes orgánicos tradicionales que son su elevada volatilidad y toxicidad, solubilizan un gran rango de solutos, tienen una gran estabilidad química bajo el agua y como medio de reacción pueden mejorar enormemente el rendimiento de la reacción.

Otros disolventes con mejor comportamiento ambiental que han demostrado ser una alternativa viable a los disolventes tradicionales son el glicerol y el agua. El problema es que sus aplicaciones industriales no son tan variadas ya que la baja capacidad de solubilizar solutos orgánicos de estos disolventes limita mucho su uso. De todas formas, el agua es el mejor disolvente para llevar a cabo diversos procesos de catálisis homogénea y como medio

de extracción. Por otra parte, el glicerol es el mejor disolvente en algunas reacciones de síntesis orgánica catalizada y no catalizada.

Los *LIs* son una opción viable para muchos procesos, sobre todo como medio de reacción capaz de mejorar el rendimiento de la reacción química. Sin embargo, el mayor problema que presentan estos disolventes es que no hay datos suficientes para considerarlos como sostenibles o inocuos. Su síntesis es cara y muchas veces necesitan de los disolventes orgánicos tradicionales para su producción. Aun así, solubilizan una gran cantidad de compuestos y tienen un comportamiento ambiental mejor que los disolventes orgánicos tradicionales.

3.1.LÍNEAS FUTURAS

Debido a que el campo de los disolventes está en continuo desarrollo, aún no tenemos suficientes estudios sobre el empleo de *LIs* o los *DESs*, por lo que aún pueden existir muchas otras nuevas aplicaciones industriales para estos disolventes. También debemos mencionar que las investigaciones actuales sobre los *MILs* y los *NaDESs* tienen una gran capacidad de mejora y seguramente en un futuro tendrán una gran cantidad de aplicaciones industriales. Sin embargo, y como ya ha ocurrido con los líquidos iónicos, es posible que futuros estudios demuestren la elevada toxicidad o ecotoxicidad de estos disolventes y tengamos que encontrar nuevas alternativas.

El campo de las aplicaciones industriales de los disolventes es un campo aún en desarrollo y en constante crecimiento, por ese motivo a continuación se recogen algunas ideas que pueden extraerse de este trabajo para futuras investigaciones:

- Determinar la toxicidad y ecotoxicidad de los *LIs*, caracterizar las propiedades individuales de líquidos iónicos para tener una visión más completa de su uso industrial.
- Estudiar la reciclabilidad de los *MILs* y su capacidad para sustituir a los *LIs* actuales.
- Estudiar las propiedades de los *NaDES* y compararlos con otros *DESs* en aplicaciones como biocatálisis, síntesis orgánicas, reacciones de acoplamiento cruzado o como medio de extracción.
- Profundizar en el uso de los *DESs* para el reciclaje de baterías ión-Litio, que tras ser probado experimentalmente presenta algunas limitaciones a escala industrial.

4. Bibliografía

- [1] ONU, “Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible,” *Asam. Gen.*, vol. 15900, p. 40, 2015.
- [2] S. A. Levin, M. A. Harwell, J. R. Kelly y K. D. Kimball, “Ecotoxicology: Problems and Approaches,” in *Ecotoxicology: Problems and Approaches*, New York, NY: Springer New York, 1989, pp. 3–7.
- [3] M. Núñez y J. Hurtado, “Bioensayos de toxicidad aguda utilizando *Daphnia magna* Straus (Cladocera, Daphniidae) desarrollada en medio de cultivo modificado,” *Rev. Peru. Biol.*, vol. 12, no. 1, pp. 165–170, 2005, doi: 10.15381/rpb.v12i1.2373.
- [4] P. T. Anastas, “Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development,” *Crit. Rev. Anal. Chem.*, vol. 29:3, pp. 167–175, 1999, doi: 10.1080/10408349891199356.
- [5] F. G. Calvo-Flores, “Dialnet-Parametros Para El Analisis De Las Reacciones En Quimica Sostenible,” vol. 105, no. Figura 1, pp. 42–49, 2009.
- [6] B. M. Trost, “Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way,” *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 34, no. 3, pp. 259–281, Feb. 1995, doi: 10.1002/anie.199502591.
- [7] R. A. Sheldon, “The E Factor: Fifteen years on,” *Green Chem.*, 2007, vol 9, no. 12, pp.1273–1283 , 2007 doi: 10.1039/b713736m.
- [8] M. del C. Doria Serrano, “Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente,” *Educ. Química*, vol. 20, no. 4, pp. 412–420, 2009, doi: 10.1016/s0187-893x(18)30044-2.
- [9] R. A. Sheldon, “The: E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability,” *Green Chem.*, vol. 19, no. 1, pp. 18–43, 2017, doi: 10.1039/c6gc02157c.
- [10] N. Nappa, M. J. Insausti y A. F. Sigüenza, “Obstáculos para generar representaciones mentales adecuadas sobre la disolución,” *Rev. Eureka sobre enseñanza y Divulg. las*

- ciencias.*, vol. 2, no. 3, pp. 344–363, 2005, doi: 10.25267/rev_eureka_ensen_divulg_cienc.2005.v2.i3.04.
- [11] C. Reichardt, “Solvent effects on chemical reactivity,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 54, no. 10, pp. 1867–1884, 1982, doi: 10.1351/pac198254101867.
- [12] R. Mestres, “Química Sostenible: Naturaleza, fines y ámbito,” *Educ. Química*, vol. 24, pp. 103–112, Mar. 2013, doi: 10.1016/S0187-893X(13)72503-5.
- [13] R. J. Velasco, H. S. Villada y J. E. Carrera, “Aplicaciones de los fluidos supercríticos en la agroindustria,” *Inf. Tecnol.*, vol. 18, no. 1, pp. 53–66, 2007, doi: 10.4067/s0718-07642007000100009.
- [14] D. Kavoura, K. Kyriakopoulou, G. Papaefstathiou, E. Spanidi, K. Gardikis, V. Louli, N. Aligiannis, M. Krokida y K. Magoulas, “Supercritical CO₂ extraction of *Salvia fruticosa*,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 146, pp. 159–164, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.supflu.2019.01.010.
- [15] M. Carolina, C. Gerardo, R. Ricardo y J. Antonio, “Extraction of vanilla oleoresin (*Vanilla planifolia* Andrews) with supercritical CO₂,” *Tecnol. Ciencia, Educ.*, vol. 26, no. 2, pp. 80–84, 2011.
- [16] F. A. González-Alejo, J. Barajas-Fernández y P. García-Alamilla, “Extracción de compuestos solubles de la cascarilla de cacao con CO₂ supercrítico. Caso de metilxantinas y grasa,” *CienciaUAT*, vol. 13, no. 2, p. 128, 2019, doi: 10.29059/cienciauat.v13i2.1073.
- [17] V. Polshettiwar y R. S. Varma, “Chapter 1. Fundamentals of Aqueous Microwave Chemistry,” 2010, pp. 1–9.
- [18] J. I. García, H. García-Marín y E. Pires, “Glycerol based solvents: Synthesis, properties and applications,” *Green Chem.*, vol. 16, no. 3, pp. 1007–1033, 2014, doi: 10.1039/c3gc41857j.
- [19] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb y K. B. Sharpless, “‘On Water’: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 44, no. 21, pp. 3275–3279, May 2005, doi: 10.1002/anie.200462883.

- [20] J. Gimeno Heredia, “Catálisis homogénea en medios acuosos: un reto de la Química Organometálica moderna,” *An. la Real Soc. Española Química*, no. 1, pp. 5–12, 2007.
- [21] C. W. Kohlpaintner, R. W. Fischer y B. Cornils, “Aqueous biphasic catalysis: Ruhrchemie/Rhône-Poulenc oxo process,” *Appl. Catal. A Gen.*, vol. 221, no. 1–2, pp. 219–225, 2001, doi: 10.1016/S0926-860X(01)00791-8.
- [22] R. J. Clarke y R. Macrae, Eds., *Coffee*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1987.
- [23] J. S. Wilkes, “A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents,” *Green Chem.*, vol. 4, no. 2, pp. 73–80, Apr. 2002, doi: 10.1039/b110838g.
- [24] I. J. Villar-Garcia, S. Fearn, G. F. De Gregorio, N. L. Ismail, F. J. V. Gschwend, A. J. S. McIntosh, K. R. J. Lovelock, “The ionic liquid-vacuum outer atomic surface: A low-energy ion scattering study,” *Chem. Sci.*, vol. 5, no. 11, pp. 4404–4418, 2014, doi: 10.1039/c4sc00640b.
- [25] L. Benvenuti, A. A. F. Zielinski y S. R. S. Ferreira, “Which is the best food emerging solvent: IL, DES or NADES?,” *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 90, pp. 133–146, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.tifs.2019.06.003.
- [26] N. V. Plechkova y K. R. Seddon, “Applications of ionic liquids in the chemical industry,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, no. 1, pp. 123–150, 2008, doi: 10.1039/b006677j.
- [27] N. L. Mai, K. Ahn y Y.-M. Koo, “Methods for recovery of ionic liquids—A review,” *Process Biochem.*, vol. 49, no. 5, pp. 872–881, May 2014, doi: 10.1016/j.procbio.2014.01.016.
- [28] A. C. Leitch, T. M. Abdelghany, P. M. Probert, M. P. Dunn, S. K. Meyer, J. M. Palmer, M. P. Cooke, L. I. Blake, K. Morse, A. K. Rosenmai, A. Oskarsson, L. Bates, R. S. Figueiredo, I. Ibrahim, C. Wilson, N. F. Abdelkader, D. E. Jones, P. G. Blain y M. C. Wright, “The toxicity of the methylimidazolium ionic liquids, with a focus on M8OI and hepatic effects,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 136, p. 111069, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.fct.2019.111069.
- [29] R. Ratti, “Ionic Liquids: Synthesis and Applications in Catalysis,” *Adv. Chem.*, vol. 2014, no. 3, pp. 1–16, 2014, doi: 10.1155/2014/729842.

- [30] X. Sun, Y. Ji, F. Hu, B. He, J. Chen y D. Li, “The inner synergistic effect of bifunctional ionic liquid extractant for solvent extraction,” *Talanta*, vol. 81, no. 4–5, pp. 1877–1883, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.talanta.2010.03.041.
- [31] A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies y R. K. Rasheed, “Deep Eutectic Solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 29, pp. 9142–9147, 2004, doi: 10.1021/ja048266j.
- [32] B. Tang, H. Zhang y K. H. Row, “Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples,” *J. Sep. Sci.*, vol. 38, no. 6, pp. 1053–1064, 2015, doi: 10.1002/jssc.201401347.
- [33] J. García Álvarez, “Deep Eutectic Solvents and Their Applications as New Green and Biorenewable Reaction Media,” in *Handbook of Solvents*, 3rd ed., G. Wypych, Ed. 2019.
- [34] J. J. García, “New recognition to organometallic chemistry and homogeneous catalysis,” *Educ. Quim.*, vol. 22, no. 1, pp. 69–71, 2011, doi: 10.1016/S0187-893X(18)30117-4.
- [35] X. Marset, A. Khoshnood, L. Sotorriós, E. Gómez-Bengoa, D. A. Alonso y D. J. Ramón, “Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions,” *ChemCatChem*, vol. 9, no. 7, pp. 1269–1275, Apr. 2017, doi: 10.1002/cctc.201601544.
- [36] K. Faber, *Biotransformations in Organic Synthesis*, 6th ed. Berlin: Springer Netherlands, 2011.
- [37] J. García-Álvarez, E. Hevia y V. Capriati, “The Future of Polar Organometallic Chemistry Written in Bio-Based Solvents and Water,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 24, no. 56, pp. 14854–14863, 2018, doi: 10.1002/chem.201802873.
- [38] R. Martínez, L. Berbegal, G. Guillena y D. J. Ramón, “Bio-renewable enantioselective aldol reaction in natural deep eutectic solvents,” *Green Chem.*, 2016, doi: 10.1039/c5gc02526e.

- [39] E. Massolo, S. Palmieri, M. Benaglia, V. Capriati y F. M. Perna, “Stereoselective organocatalysed reactions in deep eutectic solvents: highly tunable and biorenewable reaction media for sustainable organic synthesis,” *Green Chem.*, vol. 18, no. 3, pp. 792–797, 2016, doi: 10.1039/C5GC01855B.
- [40] N. Fanjul-Mosteirín, C. Concellón y V. Del Amo, “L-isoleucine in a choline chloride/ethylene glycol deep eutectic solvent: A reusable reaction kit for the asymmetric cross-aldol carboligation,” *Org. Lett.*, vol. 18, no. 17, pp. 4266–4269, 2016, doi: 10.1021/acs.orglett.6b01989.
- [41] D. R. Níguez, G. Guillena y D. A. Alonso, “Chiral 2-Aminobenzimidazoles in Deep Eutectic Mixtures: Recyclable Organocatalysts for the Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to β -Nitroalkenes,” *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 5, no. 11, pp. 10649–10656, 2017, doi: 10.1021/acssuschemeng.7b02613.
- [42] G. Imperato, S. Höger, D. Lenoir y B. König, “Low melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for organic reactions—estimation of polarity and use in catalysis,” *Green Chem.*, vol. 8, no. 12, pp. 1051–1055, 2006, doi: 10.1039/B603660K.
- [43] F. Ilgen y B. König, “Organic reactions in low melting mixtures based on carbohydrates and l-carnitine—a comparison,” *Green Chem.*, vol. 11, no. 6, p. 848, 2009, doi: 10.1039/b816551c.
- [44] G. Imperato, R. Vasold y B. König, “Stille Reactions with Tetraalkylstannanes and Phenyltrialkylstannanes in Low Melting Sugar-Urea-Salt Mixtures,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 348, no. 15, pp. 2243–2247, Oct. 2006, doi: 10.1002/adsc.200600248.
- [45] J. Cao, M. Yang, F. Cao, J. Wang y E. Su, “Well-Designed Hydrophobic Deep Eutectic Solvents As Green and Efficient Media for the Extraction of Artemisinin from *Artemisia annua* Leaves,” *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 5, no. 4, pp. 3270–3278, 2017, doi: 10.1021/acssuschemeng.6b03092.
- [46] Y. Zhang, X. Lu, y X. Ji, “Carbon Dioxide Capture,” in *Deep Eutectic Solvents*, Wiley, 2019, pp. 297–319.
- [47] B. Jiang, H. Zhang, L. Zhang, N. Zhang, Z. Huang, Y. Chen, Y. Sun y X. Tantai “Novel Deep Eutectic Solvents for Highly Efficient and Reversible Absorption of SO₂

- by Preorganization Strategy,” *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 7, no. 9, pp. 8347–8357, 2019, doi: 10.1021/acssuschemeng.8b06822.
- [48] M. K. Tran, M. T. F. Rodrigues, K. Kato, G. Babu y P. M. Ajayan, “Deep eutectic solvents for cathode recycling of Li-ion batteries,” *Nat. Energy*, vol. 4, no. 4, pp. 339–345, 2019, doi: 10.1038/s41560-019-0368-4.
- [49] L. Sun, T. Su, J. Xu, D. Hao, W. Liao, Y. Zhao, W. Ren, C. Deng y H. Lü, “Aerobic oxidative desulfurization coupling of Co polyanion catalysts and: P -TsOH-based deep eutectic solvents through a biomimetic approach,” *Green Chem.*, vol. 21, no. 10, pp. 2629–2634, 2019, doi: 10.1039/c8gc03941k.
- [50] I. Wazeer, M. K. Hadj-Kali y I. M. AlNashef, “Applications of Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Biorefinery-Biodiesel Production,” in *Biorefinery*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 185–210.
- [51] F. Merza, A. Fawzy, I. AlNashef, S. Al-Zuhair y H. Taher, “Effectiveness of using deep eutectic solvents as an alternative to conventional solvents in enzymatic biodiesel production from waste oils,” *Energy Reports*, vol. 4, pp. 77–83, 2018, doi: 10.1016/j.egy.2018.01.005.
- [52] X. Qi, R. L. Smith y Z. Fang, “Production of Versatile Platform Chemical 5-Hydroxymethylfurfural from Biomass in Ionic Liquids,” in *Production of Biofuels and Chemicals with Ionic Liquids*, 2014, pp. 223–254.
- [53] M. Zuo, K. Le, Z. Li, Y. Jiang, X. Zeng, X. Tang, Y. Sun y L. Lin, “Green process for production of 5-hydroxymethylfurfural from carbohydrates with high purity in deep eutectic solvents,” *Ind. Crops Prod.*, vol. 99, pp. 1–6, May 2017, doi: 10.1016/j.indcrop.2017.01.027.
- [54] E. Santos, J. Albo y A. Irabien, “Magnetic ionic liquids: Synthesis, properties and applications,” *RSC Adv.*, vol. 4, no. 75, pp. 40008–40018, 2014, doi: 10.1039/c4ra05156d.
- [55] R. F. M. Frade, A. A. Rosatella, C. S. Marques, L. C. Branco, P. S. Kulkarni, N. M. M. Mateus, C. A. M. Afonso y C. M. M. Duarte, “Toxicological evaluation on human colon carcinoma cell line (CaCo-2) of ionic liquids based on imidazolium,

- guanidinium, ammonium, phosphonium, pyridinium and pyrrolidinium cations,” *Green Chem.*, vol. 11, no. 10, p. 1660, 2009, doi: 10.1039/b914284n.
- [56] T. Sintra, M. Nasirpoura, F. Siopa, A. Rosatella, F. Gonçalves, J. Coutinho, C. Afonso, S. Ventura, “Ecotoxicological evaluation of magnetic ionic liquids,” *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 143, pp. 315–321, May 2017, doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.05.034
- [57] A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis y A. R. C. Duarte, “Natural deep eutectic solvents - Solvents for the 21st century,” *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 2, no. 5, pp. 1063–1071, 2014, doi: 10.1021/sc500096j.

El estilo empleado para las referencias bibliográficas ha sido el estilo *IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers)*.