

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÓDULO DE QUÍMICA ORGÁNICA

LÍQUIDOS IÓNICOS. PROPIEDADES,
SÍNTESIS Y APLICACIONES

Autor: Ignacio Rodríguez Celma

Tutora: Dolores Santa María Gutiérrez

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIO-ORGÁNICA
Octubre 2017

LÍQUIDOS IÓNICOS. PROPIEDADES, SÍNTESIS Y APLICACIONES

PRESENTADO POR:

Ignacio Rodríguez Celma

TUTORA

Dolores Santa María Gutiérrez

Dpto. de Química Orgánica y Bio-Orgánica

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2. OBJETIVOS | 4 |
| 3. BREVE HISTORIA DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS | 5 |
| 4. NOMENCLATURA | 6 |
| 5. COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS | 7 |
| 5.1. Cationes..... | 8 |
| 5.2. Aniones..... | 10 |
| 6. CLASIFICACIÓN | 10 |
| 7. PROPIEDADES DE LOS LIQUIDOS IÓNICOS | 12 |
| 8. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LÍQUIDOS IÓNICOS | 17 |
| 8.1. Reacciones de cuaternización..... | 17 |
| 8.2. Reacciones de intercambio del anión..... | 18 |
| 8.2.1. Tratamiento con ácidos de Lewis..... | 19 |
| 8.2.2. Reacciones de metátesis..... | 19 |
| 8.3. Síntesis a la carta de líquidos iónicos..... | 20 |
| 9. PURIFICACIÓN DE LÍQUIDOS IÓNICOS | 22 |
| 10. LÍQUIDOS IÓNICOS CON TAREAS ESPECÍFICAS (TILs) | 23 |
| 11. APLICACIONES DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS | 26 |
| 11.1. Disolventes..... | 26 |
| 11.2. Catalizadores..... | 29 |
| 11.3. Síntesis química..... | 31 |
| 11.3.1. Síntesis Inorgánica..... | 31 |
| 11.3.2. Síntesis Orgánica..... | 32 |
| 11.4. Agentes de extracción de metales..... | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 11.4.1. LIs con agentes extractantes..... | 36 |
| 11.4.2. LIs sin agentes extractantes..... | 37 |
| 11.5. Aplicaciones energéticas..... | 38 |
| 11.6. Lubricantes..... | 39 |
| 11.7. Membranas líquidas soportadas..... | 39 |
| 11.8. Principios activos farmacéuticos..... | 40 |
| 11.8.1. API-LIs oligoméricos..... | 43 |
| 11.8.2. Co-cristales líquidos..... | 44 |
| 11.8.3. Profármacos..... | 45 |
| 11.8.4. Microemulsiones..... | 46 |
| 12. LÍQUIDOS IÓNICOS EN LA INDUSTRIA..... | 47 |
| 13. CONCLUSIONES..... | 50 |
| 14. BIBLIOGRAFÍA..... | 51 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------------|--|
| AlCl₃ | Tricloruro de aluminio |
| AlCl₄⁻ | Ion tetracloroaluminato |
| AIL | Líquidos iónicos apróticos (del inglés, <i>Aprotic Ionic Liquid</i>) |
| APIs | Principios activos farmacéuticos (del inglés, <i>Active pharmaceutical ingredients</i>) |
| API-LI | Principios activos farmacéuticos en forma de líquido iónico |
| BAILs | Líquidos iónicos ácidos de Brønsted (del inglés, <i>Brønsted Acidic Ionic Liquid</i>) |
| BF₄⁻ | Tetrafluoroborato |
| °C | Grados centígrados |
| C₂C₁Im | 1-etil-3metilimidazolio |
| CH₂Cl₂ | Diclorometano |
| C₁Im | metilimidazolio |
| C₄Im | Butilimidazolio |
| [C₁Im][Cl] | Cloruro de 1-metilimidazolio |
| cP | Centipoises |
| DABCO | (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (también conocido como Trietilendiamina) |
| DBDS | Dibencildisulfito |
| EtOH | Etanol |
| FDA | Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos (del inglés, <i>Food and drugs Administration's</i>) |
| FG | Grupo Funcional (del inglés, <i>Functional Group</i>) |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| HF | Ácido fluorhídrico |
| H₂ | Hidrógeno |
| H₂O | Agua |
| Im | Imidazolio |
| K | Kelvin |
| LI | Líquido iónico |
| LIs | Líquidos iónicos |

| | |
|--------------------------------------|---|
| M | Molar |
| NR₄⁺ | Amonio cuaternario |
| NaCl | Cloruro sódico |
| NHC | Carbenos N-Heterocíclicos |
| [NTf₂]⁻ | Anión bis(trifluorometilsulfonil)imida |
| CO | Monóxido de carbono |
| O₂ | Oxígeno |
| P | Fosfonio cuaternario |
| PF₆⁻ | Hexafluorofosfato |
| p.f. | Punto de fusión |
| PIL | Líquidos iónicos próticos (del inglés, <i>Protic Ionic Liquid</i>) |
| Pip | Piperidinio |
| Py | Piridinio |
| Pyr | Pirrolidinio |
| R_n | Radical aquil con distinto n° de carbonos |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| R'RIm | 1,3-dialquilimidazolio |
| SLMs | Membranas líquidas soportadas (del inglés, <i>Supported Liquid Membranes</i>) |
| TCP | Tricresilfosfato |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TSIL | Líquido iónico con tarea específica (del inglés, <i>Task Specific Ionic Liquid</i>) |
| TSILs | Líquidos iónicos con tareas específicas (del inglés, <i>Task Specific Ionic Liquids</i>) |
| UV-VIS | Ultravioleta-Visible. |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana. |

1. INTRODUCCIÓN

Durante más de dos mil años el estudio de la reactividad química se basó en el empleo del agua como disolvente. Esto supuso una limitación en los estudios, ya que el agua no es un disolvente universal. En el siglo XIX aparecieron los disolventes orgánicos, lo que contribuyó al desarrollo de la química y los procesos industriales.

No obstante, los disolventes orgánicos tradicionales presentan una serie de inconvenientes importantes, volatilidad y toxicidad elevada, lo que se traduce en un serio problema de contaminación. Como consecuencia a todo lo anterior, se ha ido extendiendo el concepto de “química verde”, que implica una mayor preocupación por todos los aspectos relacionados con la seguridad, disminución de la contaminación y los desechos que producen las reacciones químicas. En este punto, es donde adquieren una importancia especial los líquidos iónicos (LIs), como un nuevo medio líquido para estudiar y desarrollar las reacciones químicas. Se pueden definir como sales cuya temperatura de fusión está por debajo de 100 °C. De esta forma podemos diferenciar entre una sal fundida como el cloruro sódico y un líquido iónico (LI). El NaCl está en fase líquida a una temperatura de 800 °C, demasiado elevada para efectuar la mayor parte de las reacciones químicas. Las sales fundidas debido a su elevada temperatura de fusión, presentan un gran poder de corrosión y alta viscosidad, de forma que no pueden utilizarse como fase líquida para efectuar reacciones químicas. Con el término líquido iónico, se designan otros líquidos formados exclusivamente por iones con otras propiedades muy diferentes [1]. Los LIs están constituidos por un catión orgánico y un anión inorgánico poliatómico en la mayoría de los casos. La enorme cantidad de cationes y aniones disponibles hace que el número que puede generarse sea enorme. En la Figura 1 se muestra la estructura de un líquido iónico.

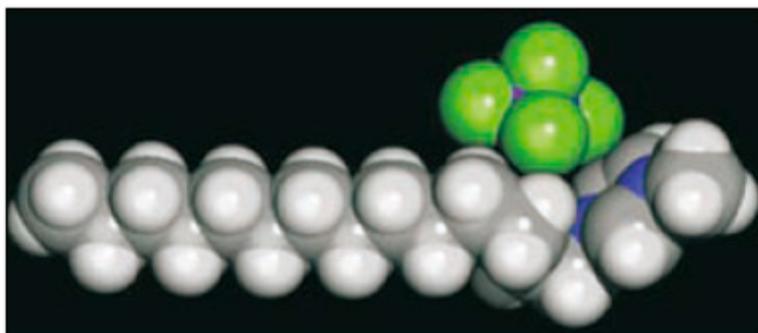


Figura 1. Estructura de la molécula $[C_{14}C_1Im][PF_6]$ [2].

Utilizando diferentes precursores del catión y del anión, se obtienen un gran número de compuestos. Su caracterización, pone de manifiesto la gran variedad de propiedades que ofrecen. Los LIs poseen una presión de vapor prácticamente nula, baja volatilidad, bajo punto de fusión, su alta estabilidad química y térmica, que aportan grandes ventajas sobre los disolventes tradicionales. Estas propiedades constituyen un aliciente para su estudio y desarrollo, con el fin de mejorar los procesos desde el punto de vista de la “química verde” como se ha mencionado anteriormente [3].

Dependiendo del punto de vista desde el cual se pretendan estudiar, pueden ser clasificados de distintas formas, una nueva clase de disolventes, catalizadores o como un tipo de materiales con múltiples y diversas aplicaciones.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Máster es descubrir el mundo de los líquidos iónicos. Hasta el inicio de este trabajo, mi conocimiento de los LIs era muy escaso, lo que me daba la oportunidad de ir descubriendo poco a poco estos compuestos, su composición, propiedades, etc.

Al iniciar el trabajo el primer objetivo fue tener una idea clara de lo que es un LI, tener una definición de ellos. Resuelto este primer objetivo, el segundo fue adentrarme en su composición, en los distintos cationes y aniones que lo componen. Siendo estos los responsables de sus propiedades y las posibles variaciones de estas. En este punto, uno se da cuenta de la enorme cantidad de posibilidades que ofrecen los LIs y es el momento de plantearse el siguiente objetivo.

El tercer objetivo del trabajo es conocer las propiedades de estos compuestos que los hacen tan especiales. Observar la variación de estas en función de su composición, como pueden ser modificadas y conseguir LIs a la carta.

Todos estos objetivos nos llevan al siguiente, el cuarto, estudiar los distintos métodos de síntesis. Las distintas rutas de síntesis que podemos utilizar para lograr el compuesto deseado, con sus propias características y propiedades. Este objetivo está fuertemente relacionado con el quinto, las aplicaciones de estos LIs. En la mayoría de los casos la obtención del LI correspondiente depende del uso que se le quiere dar, es decir, de sus aplicaciones.

Conocer la aplicación que todos estos compuestos tienen en la industria y las mejoras que han supuesto en los procesos es el sexto objetivo. Es importante ver

como estos LIs están mejorando los métodos tradicionales y siguen en continua evolución para lograr unos procesos más limpios y respetuosos con el medio ambiente.

El objetivo final de este trabajo es servir de punto de partida para futuros trabajos, tanto en el mismo campo de los LIs como en otros. Conseguir a través de este trabajo motivar el interés en estos compuestos, con la intención de seguir avanzando y mejorando.

3. BREVE HISTORIA DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

Desde la perspectiva histórica, el primer material que encajaría con la definición de líquido iónico se observó a mediados del siglo XIX, en una reacción de Friedel-Crafts, se obtuvo una fase líquida, designándose con el nombre "red oil". Estudios posteriores, determinaron que ese "licor rojo" era una sal, más concretamente un LI. La primera referencia bibliográfica que se conoce a este respecto es cuando Walden en 1914 sintetizó el nitrato de etilamonio con punto de fusión de 12 °C. Posteriormente en 1948 surgió el desarrollo de LIs formados por iones cloroaluminatos, Hurley y Weir [4] descubren que mezclando cloruro de alquilpiridinio con cloruro de aluminio se produce una reacción cuyo resultado es un LI incoloro. Este descubrimiento permanece mucho tiempo como una curiosidad, hasta que se van conociendo sus propiedades singulares y se inician los estudios electroquímicos.

La historia real de los LIs comienza en el ejército estadounidense, con el Mayor (Dr.) Lowell A. King, encargado de un proyecto de investigación en pilas, para encontrar sustitutos viables para las sales fundidas de LiCl-KCl, que por entonces se empleaban como electrolitos. Los cloroaluminatos se fueron introduciendo en el campo de la electroquímica ya que conseguían temperaturas de fusión mucho más bajas de lo esperado, además no se comportaban como simples mezclas binarias, el sistema que formaban y sus características ácido-base de Lewis proporcionaban una serie de aniones del tipo Cl^- , $[\text{AlCl}_4]^-$, $[\text{Al}_2\text{Cl}_7]^-$ y $[\text{Al}_2\text{Cl}_{10}]^-$. Durante un largo periodo la investigación y el desarrollo se centró principalmente en aplicaciones electroquímicas.

En 1967, una publicación realizada por Swain modificaron la dirección de las aplicaciones mediante el empleo del benzoato tetra-n-hexilamonio como disolvente para estudios cinéticos. En la década de 1980, Hussey y Seddon estudiaron la aplicación de LIs cloroaluminatos como disolventes polares en la formación de complejos de metales de transición. Al mismo tiempo aparecieron las primeras

publicaciones donde los cloroaluminatos eran catalizadores efectivos Friedel-Craft [5]. El principal problema era su sensibilidad al agua y al oxígeno.

En 1990 Mike Zaworotko se propuso el reto de desarrollar, sintetizar y caracterizar completamente sales con R'RIm como catión, pero que al mismo tiempo dispusieran de aniones estables en agua. De esta forma el trabajo en el laboratorio se hizo sencillo, dejó de ser necesario trabajar en atmósfera exenta de humedad. Estas nuevas sales, con aniones del tipo tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, nitrato, sulfato y acetato, demostraron ser mucho más estables a la hidrólisis, al menos a temperaturas bajas, y aunque el propósito inicial era emplearlas como electrolitos en pilas, resultaron ser especialmente útiles en otras aplicaciones.

A medida que se van realizando distintos estudios en reacciones químicas, se va poniendo de manifiesto que su comportamiento es diferente al observado en medios polares y apolares convencionales. Utilizando diferentes precursores del catión y del anión se obtiene un gran número de compuestos cuya caracterización pone de manifiesto la gran variedad de propiedades que ofrecen los líquidos iónicos.

Hoy en día el catálogo de cationes y aniones es todavía mayor, lo que hace que la posibilidad de crear nuevos líquidos iónicos, prácticamente no tenga acotaciones y que las aplicaciones de los LIs estén tan solo limitadas por nuestra propia imaginación. Una forma de demostrar la amplia difusión que tienen estos compuestos en el ámbito científico y en el de las aplicaciones industriales, es el número creciente de publicaciones sobre este tema [6].

4. NOMENCLATURA

Para nombrar los LIs de forma esquemática, en general, se indican los iones entre corchetes. En los distintos artículos consultados para la elaboración del trabajo, he encontrado distintas formas de escribir o nombrar los LIs. En este trabajo se usará el sistema propuesto por T. Welton y J. P. Hallet para describir LIs de forma esquemática [7].

Se empleará un sistema alfanumérico en el que la letra C se usará para referirnos a las diferentes cadenas alquílicas enlazadas, tanto al catión como al anión y un subíndice numérico indicará el número de átomos de carbono de las mismas. Para describir el grupo sobre el que se encuentra la carga de los cationes, se usará una abreviatura alfabética; de esta forma, "Im" se empleará para referirse a cationes de tipo imidazolio, como aparecen en la lista de abreviaturas.

La posición de las cadenas alquílicas se indicará con un superíndice, entendiéndose que se encuentran unidas al heteroátomo. Por ejemplo:

- El catión 1-etil-3-metilimidazolio ----- $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]^+$

- Bromuro de 1-hexil-2,3,5-trimetilpiridinio ----- $[\text{C}_6^1\text{C}_1^2\text{C}_1^3\text{C}_1^5\text{Py}][\text{Br}]$

Se asume que las cadenas alquílicas son lineales y saturadas a menos que se indique lo contrario. En caso que la cadena alquílica no sea lineal se escribirá de la forma tradicional, colocando el prefijo como superíndice, por ejemplo, el *terc*-butil se escribirá como ${}^t\text{C}_4$.

La presencia de insaturaciones se expresará indicando el número de las mismas y la posición de los carbonos correspondientes:

- 1-vinil-3-metilimidazolio ----- $[(\text{C}_1=\text{C}_2)\text{C}_1\text{Im}]^+$.

En los casos en los que la cadena lateral esté funcionalizada, se indicará también el tipo y la posición del grupo funcional. Así, la abreviatura $(\text{HO})_4\text{C}_4$ indica la presencia de un alcohol en el carbono terminal de la cadena butilo.

Con el uso de esta nomenclatura se intenta conseguir, una mayor claridad y rigurosidad en el trabajo, y a la vez hacer la lectura del mismo más sencilla.

5. COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

Como ya se ha comentado, los diferentes LIs están formados por un catión orgánico y un anión que puede ser tanto inorgánico como orgánico. A diferencia de las sales tradicionales en los LIs el catión y el anión presentan tamaños y simetrías muy diferentes. Al estar formados por iones muy asimétricos y de gran tamaño, las fuerzas de atracción catión-anión son más débiles que las fuerzas que intervienen en las sales iónicas convencionales (sales fundidas). En los LIs tienen gran importancia las fuerzas débiles, enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. La Figura 2 nos muestra algunos de los LIs más utilizados.

Al disponer de un gran número de aniones y de cationes para diseñar los LIs se pueden formar un gran número de estos compuestos, con propiedades muy distintas, que pueden ser usados en aplicaciones concretas. Debido a la gran cantidad que existe y a la facilidad con la que pueden ser creados, no existe una clasificación oficial de LIs.

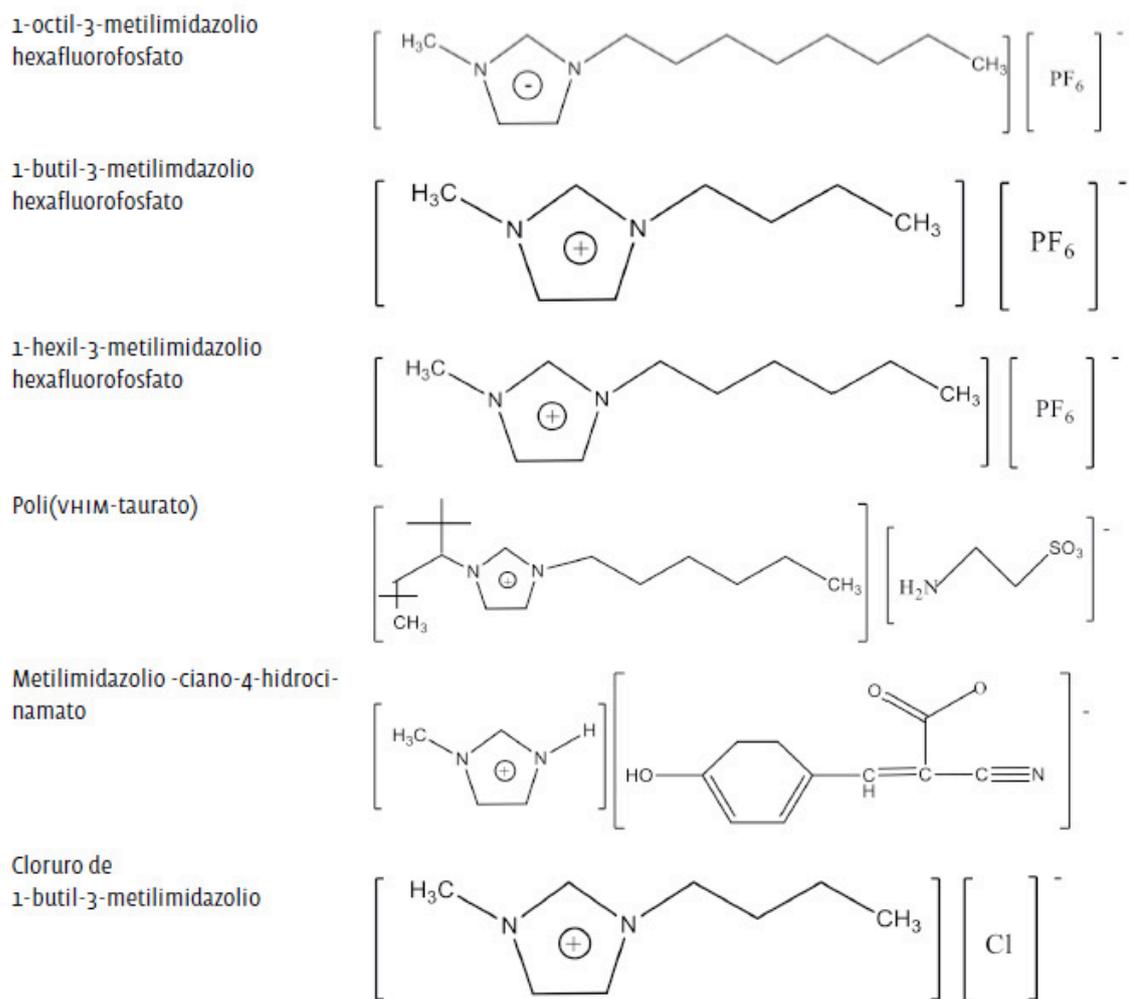


Figura 2. Estructura y nombre de algunos líquidos iónicos [8].

5.1. Cationes

La mayor parte de los cationes tienen naturaleza aromática con átomos de nitrógeno en el anillo. En la siguiente Figura 3 se muestran algunos de los más comunes.

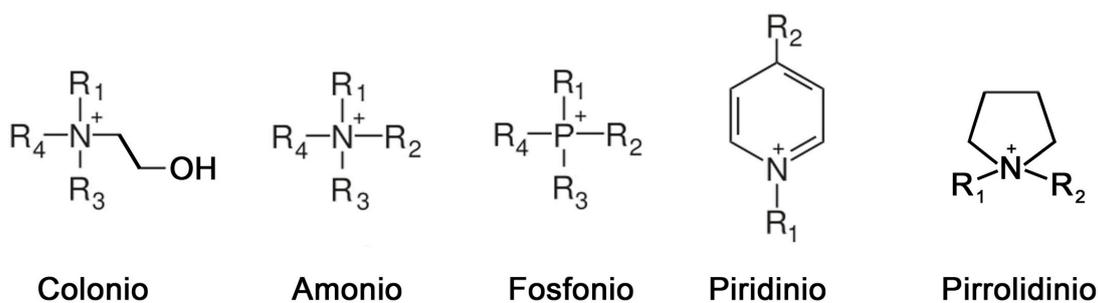


Figura 3. Cationes para la formación de LIs [6].

Los LIs más comunes son los derivados de cationes tipo alquilimidazolio, alquilamonio, alquilfosfonio, *N*-alquilpiridinio o *N,N*-dialquilpirrolidinio. Los cationes de tipo imidazolio (Im) son los más estudiados. Entre los cationes más comunes destacan:

| | |
|---------------------------|----------------|
| 1-butil-3-metilimidazolio | $[C_4C_1Im]^+$ |
| 1-hexil-3-metilimidazolio | $[C_6C_1Im]^+$ |
| 1-octil-3-metilimidazolio | $[C_8C_1Im]^+$ |
| 1-butil-3-etilimidazolio, | $[C_4C_2Im]^+$ |

Este tipo de cationes tienen una estructura electrónica con propiedades únicas en su anillo aromático, podría describirse como una configuración de cuatro electrones deslocalizados en 3 centros a lo largo del grupo $N^1-C^2-N^3$, un doble enlace entre los carbonos 4 y 5, en el lado opuesto del anillo.

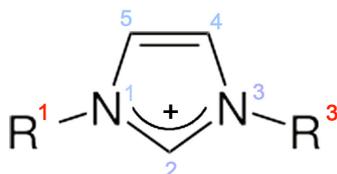


Figura 4. Estructura electrónica del catión 1,3-dialquilimidazolio.

Los átomos de hidrógeno en las posiciones 2, 4 y 5 soportan casi la misma carga, pero el átomo de carbono en la posición 2 está cargado positivamente, debido al déficit electrónico en el enlace $C=N$. Los carbonos 4 y 5 son prácticamente neutros. Esto provoca que el átomo de hidrógeno en posición 2 tenga una acidez de Lewis alta (como resultado de la carga positiva deslocalizada), siendo esta una de las claves para entender las propiedades de este tipo de LIs. Además, la acidez de este átomo de hidrógeno favorece la formación de enlaces de hidrógeno [9].

Existen otras interacciones que pueden desempeñar también un papel importante cuando los LIs se encuentran en estado cristalino, como contactos $C-H \cdots \pi$ entre átomos de hidrógeno del catión y los grupos bencílicos del anión.

El análisis cristalográfico sugiere que este tipo de contactos débiles son las interacciones principales en estos compuestos. En los últimos tiempos ha aumentado de forma considerable el interés en nuevos tipos de cationes, derivados de productos

naturales y cationes con cadenas funcionalizadas, que pueden hacer variar significativamente las propiedades de los LIs. Así pueden ser utilizados en aplicaciones concretas.

5.2. Aniones

Durante años, los LIs más utilizados y estudiados fueron aquellos basados en los siguientes aniones:

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Hexafluorofosfato, | PF_6^- |
| Tetrafluoroborato | BF_4^- |
| Trifluoroacetato | $\text{CF}_3\text{-COO}^-$ |
| Trifluorosulfonato o triflato | $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$ |
| Hexafluoroantimoniato | SbF_6^- |

Dichos aniones eran los más sencillos de preparar y purificar. Sin embargo, el uso de este tipo de aniones puede ser muy problemático en ciertas condiciones, en presencia de agua pueden hidrolizarse liberando ácidos tóxicos y corrosivos como el ácido clorhídrico (HCl) o el ácido fluorhídrico (HF). Por ejemplo, el hexafluorofosfato de 1-butil-metilimidazolio, $[\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}][\text{PF}_6]$, se hidroliza completamente tras 8 horas cuando se calienta a 100 °C en presencia de un exceso de agua, formándose HF y ácido fosfórico [10].

En consecuencia, el uso de estos aniones, debería limitarse a aquellas aplicaciones que puedan realizarse en condiciones anhidras. Por otro lado, los LIs con aniones de tipo nitrato, nitrito, bencilsulfonato y toluensulfonato suelen tener puntos de fusión por encima de 40 °C lo que dificulta su empleo. También se han empleado con éxito otros aniones, perfluorinados más complejos, derivados de productos naturales, como aminoácidos y aniones magnetoactivos de complejos metálicos [11].

6. CLASIFICACIÓN

Los LIs se pueden clasificar en dos grandes categorías, los apróticos (AIL) y los próticos (PIL) denominados también LIs de Brønsted. La diferencia entre ambos es su forma de obtención y su estructura química. En un principio el esfuerzo investigador se orientó de forma muy importante hacia los AIL, apareciendo desde hace menos años el interés en los PIL [12].

Líquidos iónicos apróticos

La síntesis de estos LIs se inicia con la formación de un catión precursor mediante una reacción de cuaternización, para posteriormente realizar una reacción de intercambio aniónico, que normalmente ocurre por metátesis, o una reacción con ácido de Lewis. En algunos casos el catión se encuentra disponible comercialmente, por lo tanto solo se requiere el intercambio aniónico.

La reacción de metátesis consiste en el intercambio de iones en una disolución que contiene dos pares iónicos, para dar como resultado el par de iones termodinámicamente más estable. Las resinas de intercambio iónico son polímeros capaces de intercambiar iones particulares que se encuentran dentro de él, con iones provenientes de una disolución que se pasa a través de esta. Un ejemplo de estos AILs son aquellos basados en el catión 1,3-dialquilimidazolio y aniones X⁻ (PF₆⁻, BF₄⁻ y CH₃COO⁻) que aparecen en la Figura 5.

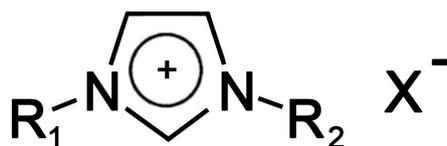


Figura 5. Estructura del AIL [R₁R₂Im][X]

Líquidos iónicos próticos

Estos LIs son más baratos que los apróticos, presentan una síntesis química más simple, un perfil toxicológico bajo y una mejor biodegradabilidad [13]. La Figura 6 muestra la estructura del acetato de 2-hidroxietilamonio un ejemplo de PIL.

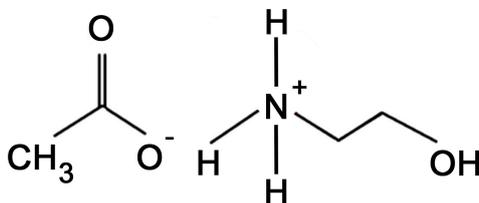


Figura 6. Estructura del 2-hidroxietilamonio

Su síntesis es más simple, consiste en la transferencia de un protón desde un ácido de Brønsted hasta una base del mismo tipo. De esta forma se origina la presencia de al menos un protón capaz de promover enlaces de hidrógeno. Estos LIs

se sintetizan por reacción directa en proporción estequiométrica. Para ello se utilizan, compuestos de amina con ácidos orgánicos como el fórmico, propanoico, etc. [14].

Los principales estudios de estos LIs se han enfocado a su caracterización, probando así su baja toxicidad y su facilidad para ser sintetizados. A esto se puede añadir sus bajos costes de producción.

7. PROPIEDADES DE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

Una de las propiedades que hacen especialmente atractivos a los LIs es su baja presión de vapor, por lo que se les considera disolventes no volátiles. Pero también poseen otra serie de propiedades que los hacen muy interesantes. Así desde el punto de vista de las aplicaciones, los convierte en compuestos realmente valiosos.

Es importante señalar, la posibilidad que tienen los LIs de modular sus propiedades físicas y químicas variando la naturaleza de sus cationes y aniones. Algunas de estas propiedades y la relación con su estructura se muestran a continuación.

Presión de vapor

A diferencia de las sales fundidas, los LIs son sales formadas por iones muy asimétricos y de gran tamaño. Las fuerzas atractivas catión-anión son más débiles que en las sales convencionales, por lo que estas sustancias presentan presión de vapor muy baja o indetectable. Esta característica los hace fácilmente manejables y permite la utilización de la destilación para recuperar los productos o sustratos disueltos en ellos en los procesos donde intervengan.

Estabilidad térmica

Los LIs se encuentran en estado líquido en un intervalo de temperaturas mayor que los disolventes moleculares convencionales. El límite superior está determinado por la temperatura de descomposición térmica, que se encuentra generalmente entre 350 °C y 400 °C en LIs que contienen cationes inorgánicos. La estabilidad térmica se establece como la temperatura a la que se inicia el cambio en la curva de análisis termogravimétrico. Esta temperatura depende de la naturaleza de los iones que conforman el líquido iónico. Así, la temperatura de descomposición es menor en el caso de sales de tetralquilamonio (NR_4^+) que en aquellas basadas en el catión Im [15].

En general la temperatura a la que tiene lugar la reacción química es bastante más baja que la temperatura a la que se inicia el proceso de descomposición del LI.

Punto de fusión

Los LIs tienen un bajo punto de fusión (p.f.), normalmente por debajo de la temperatura ambiente, en algunos casos de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. El punto de fusión depende en gran medida del tamaño de líquido iónico, de su carga y de la distribución de la misma.

Tabla 1. Influencia de diferentes aniones sobre el punto de fusión en LI [6].

| Líquido Iónico | Punto de Fusión (K) |
|---|---------------------|
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{Cl}$ | 360 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{NO}_2$ | 328 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{NO}_3$ | 311 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{AlCl}_4$ | 280 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{BF}_4$ | 279 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ | 264 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{CF}_3\text{CO}_2$ | 259 |
| $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}] = 1\text{-etil-3-metilimidazolio}$ | |

La comparación de los p.f. de las diferentes sales de 1-etil-3metilimidazolio ($\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}$) que muestra la tabla anterior, muestra que un incremento en el tamaño del anión con la misma carga disminuye el p.f. En el caso específico de cationes Im con sustituyentes alquilo, un incremento en la longitud de cadena del mismo supone una disminución en el punto de fusión. En general, al aumentar el tamaño del anión y del catión, disminuye el punto de fusión.

La dependencia del punto de fusión con respecto a la carga, se produce un incremento del punto de fusión, de forma general con la existencia de puentes de hidrógeno y la deslocalización de dicha carga.

Viscosidad

Es una propiedad que afecta a la difusión de los solutos. En general, los LIs por su propia naturaleza iónica, presentan una viscosidad mayor que la de los disolventes moleculares convencionales, estando comprendida entre 10 y 500 cP. El efecto de la temperatura en la viscosidad es mucho más complicado en los LIs, ya que no puede describirse con la ecuación de Arrhenius. La presencia de impurezas contenidas en los LIs afectan también a la viscosidad [16].

Los parámetros determinantes de la viscosidad son el tamaño del anión y la basicidad del mismo. Aunque la influencia del catión en la viscosidad es menor, se ha observado que un aumento en la longitud de cadena del sustituyente alquílico (R) del catión Im supone un aumento en los valores de viscosidad. Por otro lado manteniendo el anión y R_n la viscosidad para los cationes aumenta en el siguiente orden:

$$R_n\text{Im} < R_n\text{Py} < R_n\text{Pyr}$$

Densidad

Es importante destacar que la densidad es la propiedad física menos sensible a la variación de la temperatura. Se ha medido esta propiedad física para la mayor parte de los líquidos iónicos, en general todos tienen mayor densidad que el agua. Los valores medidos hasta el momento varían entre 1.12 g/cm³ y 2.24 g/cm³ [17].

La densidad de los LIs puede modificarse cambiando la longitud de la cadena del sustituyente del anillo de imidazolio. Conforme crece el número de carbonos de la cadena disminuye la densidad (Figura 7).

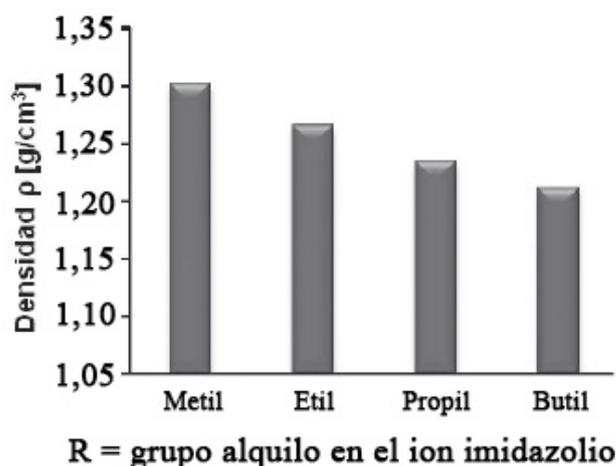


Figura 7. Dependencia de la densidad del LI 1-R-3-metilimidazolio tetracloroaluminato sobre el tipo de radical alquilo utilizado [6].

Solubilidad

Se dispone de una serie de parámetros con los que seleccionar el disolvente apropiado para una determinada aplicación, el más empleado para describir el comportamiento disolvente-soluto es la polaridad. Los LIs son considerados como

disolventes polares. Dicha polaridad suele ser intermedia entre la del agua y la de los disolventes orgánicos clorados y varía dependiendo de la naturaleza del líquido iónico.

Las complejas interacciones por su naturaleza iónica y su composición orgánica, les permite disolver compuestos orgánicos, inorgánicos e incluso materiales poliméricos. Así, pueden ser utilizados en multitud de aplicaciones [18].

Solubilidad de gases

La solubilidad de gases, como por ejemplo Hidrógeno (H_2), Monóxido de carbono (CO) y oxígeno (O_2), es generalmente buena en líquidos iónicos y los hace disolventes atractivos para llevar a cabo hidrogenaciones catalíticas, carbonilaciones, hidroformilaciones y oxidaciones aeróbicas [19].

Hidrofilicidad/hidrofobicidad

La miscibilidad de los LIs con agua es una propiedad particularmente interesante. La mayoría son higroscópicos, mientras algunos son miscibles con agua en todas las proporciones, como es el caso de $[C_4C_1Im][BF_4]$. La solubilidad de los LIs con agua depende en gran parte de la naturaleza del anión, debido a la fuerte interacción por puentes de hidrógeno que se produce entre dicho anión y el agua; el catión tiene un efecto secundario en esta propiedad [20]. Aun así, la lipofilia de las sales de $R'RIm$, se puede incrementar mediante el aumento en la longitud de cadena de los grupos.

Toxicidad y biodegradabilidad

Algunos autores han realizado revisiones de los estudios de biodegradabilidad de los LIs, aunque no es posible efectuar una generalización, se ha encontrado que algunos son más biodegradables cuando presentan un grupo éster, amida, hidroxilo o aldehído [21].

Se han realizado diferentes ensayos y estudios para determinar la toxicidad y la biodegradabilidad de los líquidos iónicos. En ellos se muestra que algunos pueden ser tóxicos, mientras que otros son completamente inofensivos y biodegradables. Sin embargo, un número bastante alto de los líquidos iónicos investigados son irritantes y tienen una toxicidad comparable a la de los disolventes orgánicos convencionales, pero con la ventaja [22] de que no son volátiles, de modo que se reducen las potenciales vías de exposición, siendo el contacto directo con la piel y la ingestión prácticamente las únicas vías posibles.

Conductividad eléctrica

La conductividad eléctrica de los líquidos iónicos es baja a temperatura ambiente, pero aumenta con la temperatura. Esta propiedad está relacionada con la movilidad iónica, por tanto, con la viscosidad (a mayor viscosidad menor conductividad iónica) y otros factores como el peso molecular, densidad y tamaño de los iones [23].

Su valor viene determinado por las interacciones iónicas, desde las coulombicas hasta las de van Der Waals, entre los iones participantes. Como consecuencia, los LIs con cargas más deslocalizadas y menos interacciones ion-ion tendrán mayores conductividades iónicas. El efecto de los aniones en esta propiedad es bajo, un aumento en el tamaño de los aniones provoca un descenso en la movilidad, lo que conlleva una conductividad más baja.

Conductividad calorífica

La conductividad térmica es una propiedad que no ha sido demasiado estudiada y la cantidad de datos disponibles de conductividad térmica de LIs todavía es relativamente baja.

En los trabajos publicados al respecto [24] se concluye que los valores de conductividad calorífica de los LIs se asemejan más a los de los disolventes orgánicos que al del agua, que es mucho más elevada. Se comprobó que el aumento de tamaño de la cadena alquílica no afecta al valor de la conductividad térmica de forma significativa. Por otro lado, cambios en el tipo de catión como del anión sí demostraron tener un efecto importante en los valores de conductividad térmica y decrece al aumentar el tamaño del anión según la serie.

pH

Su acidez varía de unos a otros, pudiendo encontrar líquidos iónicos ácidos, neutros o básicos.

Color

La mayoría son incoloros en estado puro. A veces presentan ciertas tonalidades que pueden ser debidas a impurezas [25].

La coloración de los líquidos iónicos también depende del tipo de catión y anión que estén involucrados en su estructura. Por ejemplo, las sales de piridinio (Py) suelen ser más coloreadas que las de imidazolio.

8. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LÍQUIDOS IÓNICOS

En general la síntesis de LIs supone dos etapas bien diferenciadas (Figura 8):

1) Formación del catión.

2) Reacciones de intercambio iónico que generan el producto deseado.

A medida que la investigación de LIs ha ido avanzando y la necesidad de conseguir una mayor complejidad estructural ha llevado a síntesis mucho más elaboradas. De esta forma se puede introducir o modificar diferentes grupos funcionales. Los principales métodos para la síntesis de LIs se muestran en los siguientes apartados.

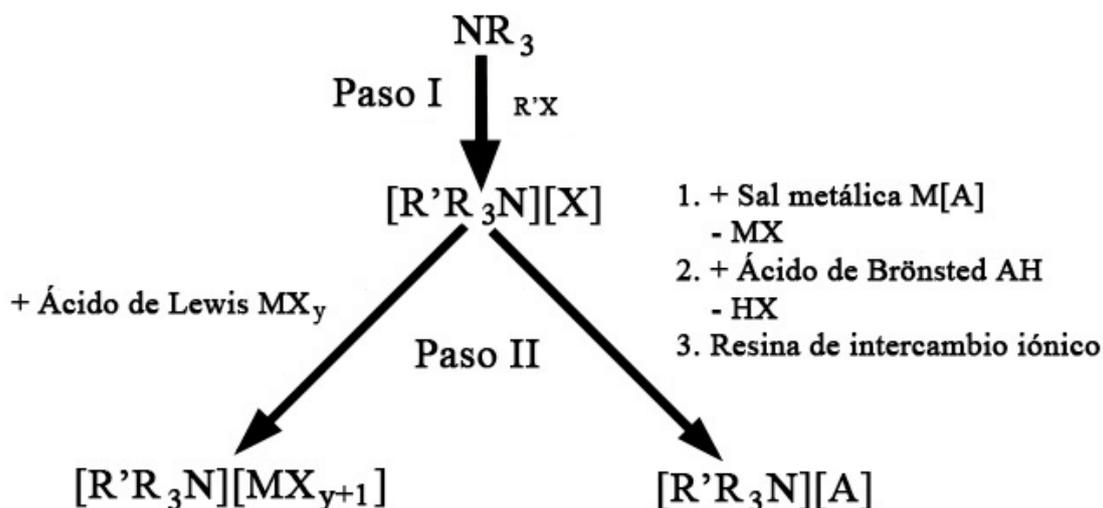


Figura 8. Diagrama de síntesis de LIs.

8.1. Reacciones de cuaternización

La formación de los cationes que posteriormente constituirán los LIs, pueden hacerse por protonación con un ácido o por cuaternización de una amina o una fosfina, principalmente con un haloalcano. Estas reacciones consisten en polisustituir una amina o una fosfina, hasta conseguir hacerla cuaternaria, mediante reacción con un haluro de alquilo.

Los procesos de cuaternización poseen varias ventajas:

- Amplio rango de haloalcanos disponibles a bajo precio.
- Las reacciones transcurren a temperaturas relativamente suaves.

- Las sales formadas pueden ser transformadas en sales de otros aniones.

En general las condiciones de reacción se suavizan con los derivados de yodo, con respecto al bromo. Los derivados del cloro son los que necesitan unas condiciones más fuertes, teniendo en cuenta que las sales de fluoruros no se pueden formar mediante este camino sintético.

Las reacciones se llevan a cabo de manera muy simple, la amina o la fosfina se mezclan con un determinado haloalcano y la mezcla de reacción se agita y calienta. La reactividad de los haloalcanos decrece con el incremento de la longitud de la cadena. En general, partiendo de metilimidazolio (C_1Im) con un cloroalcano, será necesaria la agitación durante 2-3 días a unos $80\text{ }^{\circ}C$ para la completa cuaternización. La misma reacción con un bromoalcano necesitaría solo 24 horas y unos $50\text{ }^{\circ}C$ y la misma reacción con un yodoalcano puede completarse a temperatura ambiente, pero en este caso son necesarias ciertas precauciones, ya que el producto de yodo formado suele ser fotosensible [26].

En general, el requerimiento más importante es que la mezcla de reacción se mantenga libre de humedad, ya que los productos de reacción son a menudo muy higroscópicos. Debido a esto el almacenamiento de los productos es conveniente que se realice en el interior de un desecador. Especialmente cuando los sustituyentes alquílicos son de cadena corta. Este proceso de cuaternización puede aplicarse de forma similar entro tipo de reactivos de partida, tanto para precursores del catión como para precursores del anión.

Si se utiliza otro tipo de agentes alquilantes, es necesario tomar precauciones, ya que suelen dar lugar a reacciones altamente exotérmicas, que necesitan de la adición controlada de los reactivos. La manipulación de los compuestos iniciales debe ser cuidadosa debido a la alta toxicidad. Por norma general se emplea un ligero exceso de nucleófilo para evitar cualquier traza de agente alquilante en el producto final.

Con estos nuevos reactivos se consigue de forma directa sintetizar un gran número de LIs. Al finalizar la cuaternización es necesario que cualquier traza de reactivos de partida sea eliminada mediante continuos lavados con un disolvente inerte e inmiscible o manteniendo a vacío del producto final.

8.2. Reacciones de intercambio del anión

Otro de los procedimientos de síntesis consiste en llevar a cabo reacciones de intercambio del anión. Dentro de este tipo de reacciones, se puede distinguir entre

aquellas que consisten en el tratamiento directo de las sales del haluro con ácidos de Lewis y las que se conocen como reacciones de metátesis aniónica. Esta división se debe a que los métodos experimentales utilizados son diferentes en ambos casos.

8.2.1. Tratamiento con ácidos de Lewis

La formación de líquidos iónicos por tratamiento de las sales de haluro con ácidos de Lewis (especialmente con AlCl_3) fue la vía de síntesis más utilizada los primeros años. En términos generales, el tratamiento de haluros de sales cuaternarias Q^+X^- con ácidos de Lewis MX_n conduce a la formación de más de una especie aniónica, dependiendo de las proporciones. Por ejemplo en el caso del $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{Cl}$ los equilibrios que se darán son:



El equilibrio (1) se dará cuando el $[\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}]\text{Cl}$ esté en exceso frente al ácido y el producto de reacción será un líquido iónico básico. Conforme se incremente la cantidad de ácido, se darán de forma mayoritaria los equilibrios (2) y (3) que producirán líquidos iónicos de carácter ácido. Aunque estas sales son relativamente estables, el exceso de calor (esta reacción es generalmente bastante exotérmica) puede dar lugar a la descomposición del líquido iónico. La sensibilidad al agua de las sustancias, supone que la reacción tiene que llevarse a cabo en ausencia de trazas de agua. Es conveniente que después de su síntesis los líquidos iónicos sean almacenados en un desecador a vacío. Los cloroaluminatos no son los únicos LIs preparados por esta vía, también se pueden emplear otros ácidos de Lewis tales como BCl_3 [27], CuCl y FeCl_3 [28].

8.2.2. Reacciones de metátesis

A partir de las investigaciones de Wilkes [29] se desarrolló un método de síntesis para conseguir LIs estables al aire. La preparación de estos nuevos compuestos implica un intercambio del anión con el que se lleva a cabo la cuaternización por otro de mayor interés, usando distintas sales.

Los primeros experimentos se hicieron con sales de plata, AgNO_3 , AgNO_2 , AgBF_4 , $\text{Ag}[\text{CO}_2\text{CH}_3]$, Ag_2SO_4 y $\text{C}_2\text{C}_1\text{Im}$ utilizando como disolvente metanol o sus disoluciones acuosas, según la siguiente reacción:



Este método es considerado como el más eficiente para la síntesis de líquidos iónicos miscibles con agua, aunque está limitado por el alto coste de las sales de plata y las grandes cantidades de subproducto formado. Pocos años después comenzaron a aparecer publicaciones en las que se proponían mayor diversidad de sales con las que poder sintetizar los LIs, semejantes a las iniciales sales de plata en cuanto a alta pureza y estabilidad, pero a la vez reduciendo al máximo las desventajas de éstas.

Algunos autores han propuesto como método de intercambio aniónico, el empleo de resinas, especialmente interesante para la producción a gran escala de LIs. Sin lugar a dudas es un método muy eficaz para conseguir productos de alta pureza tal y como han sugerido Wasserscheid y Keim [30].

Pero la mejor alternativa para la síntesis de estos compuestos, es la alquilación directa, con la que se evitan los procesos de intercambio y se reduce al mínimo la formación de productos secundarios, aumentando la eficiencia atómica del proceso. Como ejemplos de agentes de alquilación directa se emplean actualmente: dialquilsulfatos, trialquilfosfatos o alquiltriflatos, por mencionar algunos. La mayoría de ellos son líquidos, lo que facilita tanto el manejo como la mezcla durante la reacción. Todas estas mejoras a las que ha sido sometido el proceso de síntesis de líquidos iónicos hacen que cada día estén disponibles a mayor escala, con mayor pureza y con precios más asequibles y esto a su vez provoca que se utilicen cada vez más, tanto en el ámbito de la investigación como en el de la producción industrial.

8.3. Síntesis a la carta de líquidos iónicos

A finales de los noventa apareció en la bibliografía científica un artículo en el que se proponía la formación de nuevos líquidos iónicos a partir de la estructura del miconazol [31] que como se observa en la Figura 9 contiene un anillo de imidazol formando parte de una estructura superior.

Con esta nueva molécula, se conseguían estructuras grandes y complicadas pero a la vez se mantenía la propiedad de permanecer líquidas a bajas temperaturas, y lo más importante incorporaban distintos grupos funcionales. Cada grupo funcional o la mezcla de ellos, tanto en la parte aniónica como en la parte catiónica del líquido iónico, permitieron desarrollar el término de líquido iónico con tarea específica (TSIL) [32].

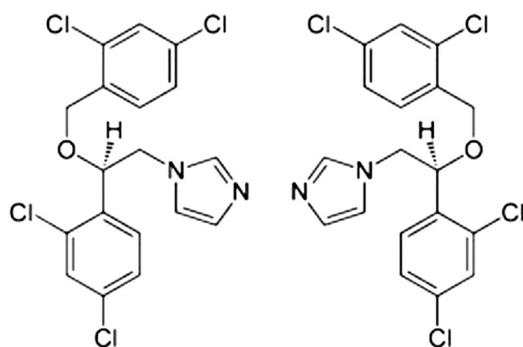


Figura 9. Estructura del miconazol en sus formas enantioméricas.

La funcionalidad permite que puedan actuar, como medio de reacción, pero a la vez como reactivo o catalizador en algunos procesos. El TSIL deja de ser un medio inerte para participar activamente en las reacciones en las que se emplea. Esta propiedad también puede incorporarse en los líquidos iónicos convencionales.

La síntesis de TSIL es un proceso con varias etapas, un poco más complicado al introducir la funcionalidad (Figura 10).

El primer paso consiste en la elección del centro catiónico del TSIL, elección trascendente para el comportamiento del producto final sintetizado. Los basados en Im consiguen la estabilización más efectiva de metales, esto permite utilizarlos como disolventes en reacciones de catálisis metálica.

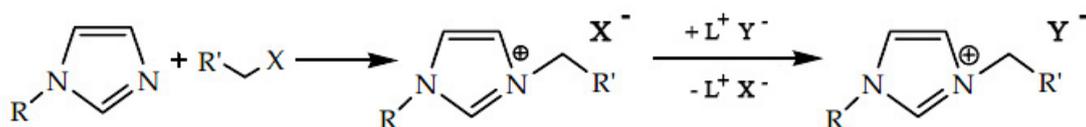


Figura 10. Reacción general de síntesis de TSILs.

Un segundo paso implica la fuente del grupo o grupos funcionales a introducir. El anclaje debe ser efectivo, es necesario que la molécula que se pretende soportar tenga al menos dos grupos funcionales de distinta reactividad, de forma que uno de ellos sea el que haga efectiva la conexión con el soporte y el otro el que acabe siendo grupo funcional o potencial grupo funcional.

Por último, la elección del anión determina en gran medida la relación del TSIL con las moléculas de disolventes en el caso de formar sistemas de dos fases o con el resto de reactivos. A modo de ejemplo, las sales de nitrato son completamente miscibles en agua mientras que las de PF_6^- completamente inmiscibles. En medio de

estos comportamientos se encontrarían las de BF_4^- , que según el catión al que acompañen, serán miscibles o no miscibles en agua.

9. PURIFICACIÓN DE LÍQUIDOS IÓNICOS

La purificación de los LIs una vez sintetizados puede resultar complicada. Por ello, a la hora de sintetizarlos hay que intentar obtenerlos con la mayor pureza posible [33].

Para minimizar la formación de impurezas durante la síntesis deben tomarse ciertas precauciones. Usar material completamente seco, realizar la cuaternización bajo atmósfera inerte, mantener la temperatura de reacción lo más baja posible y purificar los reactivos de partida.

Los reactivos de partida se purifican por destilación, empleando un agente desecante apropiado y en atmósfera inerte. En el caso de los haloalcanos, por ejemplo, pueden lavarse con fracciones de ácido sulfúrico concentrado. A continuación deben ser neutralizados con una disolución de NaHCO_3 y agua desionizada, secados con sulfato de magnesio, filtrados y finalmente destilarse sobre P_2O_5 a baja presión antes de su empleo [34].

Los disolventes que vayan a usarse también pueden ser secados y destilados, tanto los usados en reacciones de cuaternización como los de intercambio iónico.

Las principales impurezas presentes en los LIs suelen ser restos de los reactivos de partida, agua y los disolventes empleados. En la mayoría de los casos es suficiente con comprobar por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), espectrometría de masas o microanálisis.

Es posible determinar concentraciones pequeñas de impurezas por RMN, empleando como referencia interna las señales satélites de ^{13}C correspondientes a un grupo metilo del catión, sabiendo que la abundancia natural del ^{13}C es de 1.11% [35].

Dependiendo de las concentraciones, la presencia de agua y de disolventes orgánicos también puede estimarse usando RMN- ^1H , aunque cuando son muy pequeñas deberán emplearse métodos más específicos.

En el caso de los reactivos de partida, muchas sales de haluros son sólidas a temperatura ambiente y pueden ser purificadas por recristalización, generalmente en acetonitrilo. Si las sales se obtienen en estado líquido, se recomienda lavarlas con un disolvente inmiscible en las mismas como el acetato de etilo. Por otra parte eliminar los disolventes empleados durante la síntesis y los restos de haloalcano de partida, es

relativamente sencillo ya que se trata de compuestos relativamente volátiles. Sin embargo, la presencia de $C_{1}Im$ es más problemática.

Es importante secar bien los LIs ya que la presencia de pequeñas cantidades de agua aumenta la solubilidad de las sales de haluro en los LIs. La eliminación de restos de sales de haluro es más problemática en el caso de los LIs solubles en agua. En estos casos, puede extraerse el LI con un disolvente insoluble en agua como el diclorometano (CH_2Cl_2) y después lavar la fase orgánica con agua desionizada hasta que se alcance un pH neutro [36].

Posteriormente, el CH_2Cl_2 puede ser eliminado calentando a baja presión. Los LIs insolubles en agua pueden ser purificados por medio de lavados con agua. Otro método para reducir el contenido de sales de haluro es pasar el LI a través de una columna de sílica gel.

Muchas veces los LIs se encuentran contaminados por partículas en suspensión. Aunque para las aplicaciones no es de gran importancia, pueden tener efecto sobre algunas de las propiedades. Estas partículas pueden provenir de diversas fuentes, como son productos secundarios de metátesis, absorbentes o agentes secantes [37].

La principal impureza presente en los LIs preparados en el laboratorio es el agua. Para eliminar completamente el agua, muchos LI deben calentarse a $70\text{ }^{\circ}C$ con agitación magnética y vacío durante 48 h [38]. De esta forma también se eliminarán posibles restos de los disolventes orgánicos empleados en la preparación del LI. Este proceso no es recomendable para algunos LIs que pueden descomponerse cuando se calientan a ciertas temperaturas.

Es posible también secar los LIs por destilación azeotrópica usando disolventes como el tolueno o agentes secantes como potasio metálico. Hay que tener en cuenta que este tipo de productos químicos pueden contaminar el LI con restos de impurezas.

10. LÍQUIDOS IÓNICOS CON TAREAS ESPECÍFICAS (TILs)

El término TILs, se refiere a los LIs con uno o varios grupos funcionales (FG, del inglés *Functional Group*), tanto en la parte catiónica como en la parte aniónica, que les permite desarrollar una tarea específica (Figura 11).

Esta funcionalidad les permite actuar de medio de reacción, pero también como reactivo o catalizador en algunos procesos. El TIL deja de ser un medio inerte para participar activamente en las reacciones en las que se emplea. Esta propiedad también puede incorporarse en los líquidos iónicos convencionales, no siendo necesario partir siempre de estructuras complejas derivadas del miconazol.

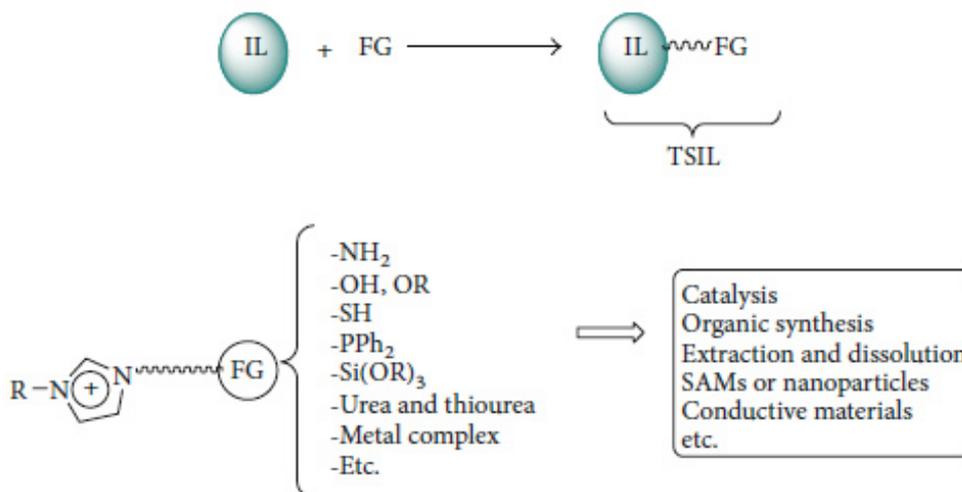


Figura 11. Distintos grupos funcionales y sus aplicaciones en TILs [39].

La Figura 11 muestra los distintos grupos funcionales que pueden añadirse al LI, de forma que cada uno tendrá una tarea específica y obteniendo LIs a la carta.

Aniones funcionalizados

La producción de TSILs con anión funcionalizado no es muy abundante, aunque algunas publicaciones hacen hincapié en sus aplicaciones [42]. En la Figura 12 aparecen algunos de los ejemplos más representativos.

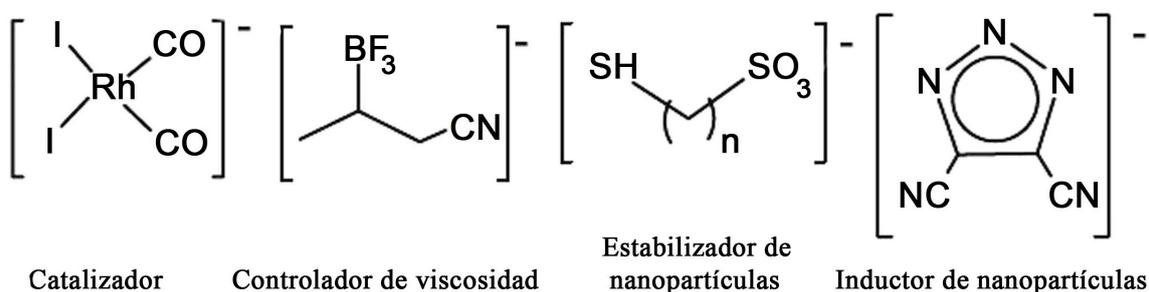


Figura 12. Aniones funcionalizados y su aplicación potencial.

Del mismo que los LIs convencionales, es de destacar que los límites de producción de los TSILs se encuentran en la imaginación debido a sus múltiples posibilidades de síntesis [43].

Cationes funcionalizados

Un gran número de TSILs han sido sintetizados a partir de la cuaternización de C_1Im y C_4Im . Bazureau [40] preparó cationes Im funcionalizados con grupos carboxílicos. Estos compuestos se utilizan como recambio sólido en soportes poliméricos. Forman parte de la síntesis heterogénea de pequeñas moléculas orgánicas vía condensación de Knoevenagel.

En los últimos años, se han sintetizado otros TSILs. En la Figura 13 aparecen distintos ejemplos de estos cationes y sus aplicaciones, que son muy variadas, síntesis de péptidos, síntesis de nanopartículas, electrolitos, etc.

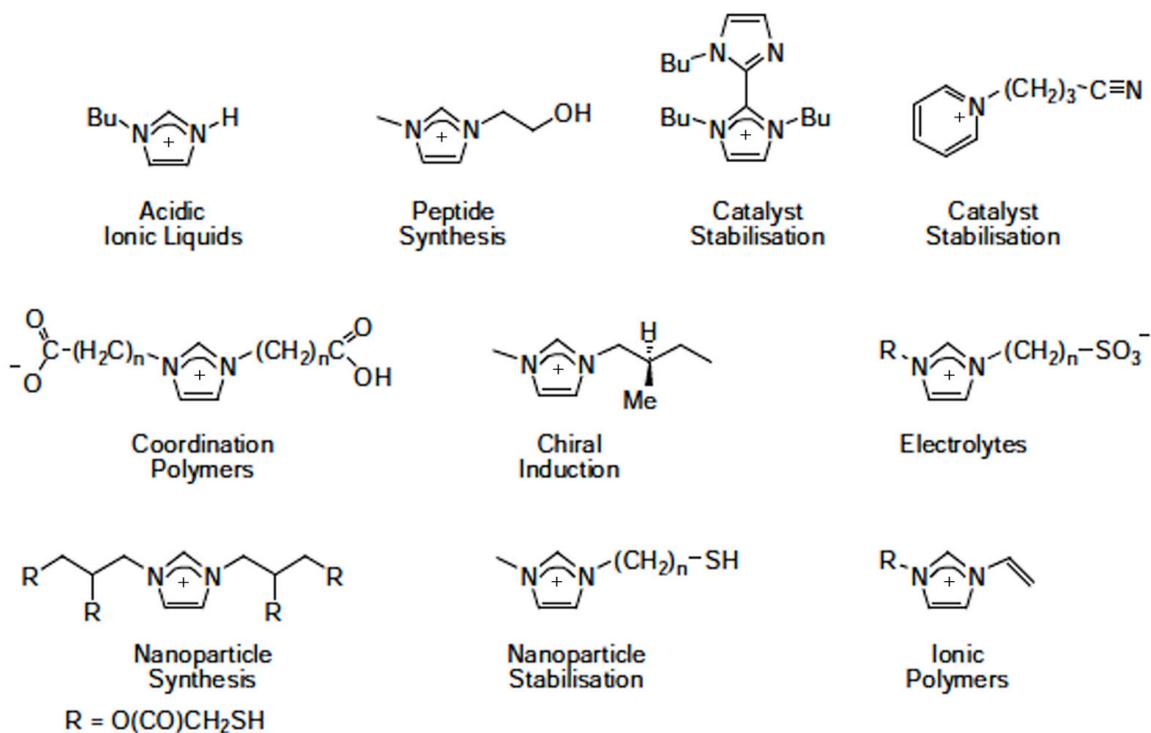


Figura 13. Cationes funcionalizados [41].

Líquidos iónicos bifuncionales

Se consideran líquidos iónicos bifuncionales, aquellos en los que aparecen varios grupos funcionales activos en su estructura y que, por lo tanto, pueden desarrollar diferentes papeles en el transcurso de un proceso. Existen distintas formas de

bifuncionalidad, lo que permite utilizarlos en síntesis de materiales, en reacciones de catálisis orgánica, procesos de extracción, etc.

Yue y colaboradores [44] publicaron la síntesis de un líquido iónico, que contenía un grupo hidroxilo y otro amonio, en su parte catiónica. Ambos grupos funcionales interactúan con un metileno activo y con el grupo carbonilo de un aldehído respectivamente, para dar lugar al producto de condensación de Knoevenagel con buenos rendimientos.

También se considera bifuncional al LI desarrollado por Migliorini [45], que posee una estructura de Im sustituida con cadenas laterales de etilenglicol. Puede actuar como catalizador ácido en procesos de síntesis de xerogeles de sílice y también ejercer de agente director de estructuras.

En otras publicaciones los TSIL pueden utilizarse como organocatalizadores asimétricos muy efectivos para reacciones de adición, en procesos de extracción, en procesos catalíticos asimétricos con metales de transición, y se sigue estudiando la posibilidad de aplicar los LIs bifuncionales en muchos otros procesos organocatalíticos.

11. APLICACIONES

Durante los últimos años, los LIs se han utilizado o probado, en casi todos los campos de la química. Han tenido un éxito considerable en un gran número de aplicaciones en distintas áreas. Las primeras aplicaciones como se comentó en el apartado 3 fueron con fines electroquímicos, debido a sus propiedades características. El conocimiento cada vez mayor de estas propiedades, y sus posibles modificaciones, han llevado a un creciente interés en las aplicaciones que pueden tener. Además, sus procesos, se suelen describir como más “verdes” que los procesos químicos basados en los disolventes tradicionales.

11.1. Disolventes

El uso de los LIs como disolventes presenta notables beneficios medioambientales al reducir la generación de residuos (eliminando las pérdidas de disolvente por evaporación y mediante la reutilización del líquido iónico) y el consumo de energía. Estas ventajas frente a los disolventes orgánicos convencionales son debidas a sus propiedades y han dado lugar a un gran impulso en el uso de los LIs.

En general, se considera el disolvente en una reacción, cuando su relación molar con los sustratos es mayor de la unidad. Los LIs pueden:

- Descender las energías de activación en reacciones que transcurren a través de intermedios muy polares o cargados, que en un medio iónico pueden poseer vidas medias más largas y ser más estables [46].
- En algunas reacciones que transcurren por dos caminos diferentes, uno con intermedios neutros y otro con intermedios iónicos, los LIs favorecen la vía iónica y conducen a la obtención selectiva de un producto de reacción determinado.
- Tener un gran efecto sobre la selectividad de una reacción, un cambio en el LI puede modificar la selectividad a través de interacciones soluto-disolvente diferentes. En otras ocasiones, la elección de un LI u otro puede dar lugar a distintas reacciones y, por tanto, a productos de reacción diferentes [47].

Para sacar el mayor partido en la elección del LI como disolvente más adecuado para cada reacción, es necesario conocer sus propiedades físico-químicas que vienen determinadas por la estructura y las interacciones producidas entre sus diferentes componentes (catión, anión y sustituyentes) y las producidas con los solutos.

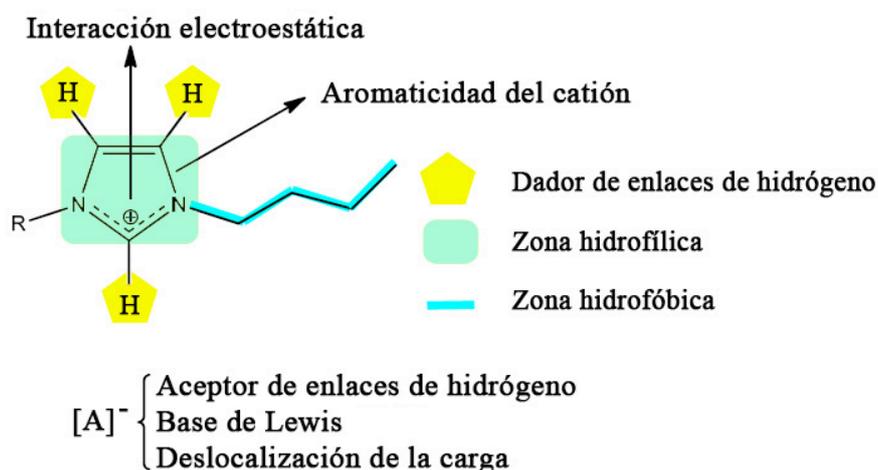


Figura 14. Representación esquemática de los tipos de posibles interacciones presentes en los LIs derivados de Im [47].

Los LIs son disolventes muy complejos, debido a sus diferentes componentes, pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones diferentes además de las interacciones coulombicas. Presentan además enlaces de hidrógeno, apilamientos π - π , y otras fuerzas de dispersión tales como las de van der Waals. Por ello los LIs pueden

comportarse como disolventes polares o como disolventes poco polares dependiendo del tipo de sustrato.

Para solutos cargados, el componente coulombico en las interacciones entre el soluto y el LI es muy fuerte, mientras que si el soluto es neutro la contribución no se produce. Por otra parte la existencia de enlaces de hidrógeno es crucial para entender la solvatación y los estados de transición de las reacciones químicas. Los enlaces de hidrógenos son un factor estructural muy importante y tienen una gran influencia en la capacidad de los LIs para enlazarse a los solutos. La capacidad aceptora o dadora de enlaces de hidrógeno por parte del LI depende principalmente del anión, siendo las interacciones más fuertes con los aniones más nucleófilos.

El efecto de los cationes en las interacciones entre el LI y el soluto es pequeño comparado con el del anión, los cationes pueden interaccionar con los solutos a través de enlaces de hidrógeno y como aceptores o dadores de pares de electrones. Las diferencias entre los diferentes tipos de cationes no son grandes en cuanto a las interacciones de tipo enlace de hidrógeno.

Las interacciones de tipo dipolo, por otro lado, son más importantes en cationes alifáticos mientras que las fuerzas de dispersión tienen mayor importancia para cationes con sistemas aromáticos [48].

En el caso de las cadenas alquílicas, el tamaño, tiene un efecto bastante pequeño comparado con el catión y el anión. Cuando las cadenas alquílicas alcanzan un tamaño, comienzan a agregarse en dominios no polares y se divide la estructura del LI en zonas polares (aniones y los grupos cargados de los cationes), y zonas apolares (cadenas alquílicas). Al ir añadiendo cantidades cada vez mayores de soluto, puede llegar a causar una ruptura de la red del LI.

La estructurada de los LIs influye en la interacción con las especies del soluto, especialmente en la reorientación alrededor del soluto, siendo más lenta que en la mayoría de los disolventes moleculares. Los LIs interaccionan fuertemente con el agua, en estas mezclas existen dominios hidratados y dominios anhidros. Así, su gran poder como disolvente y su capacidad de ajustar su hidrofobicidad ha hecho posible su empleo como disolventes en distintos procesos, síntesis orgánica e inorgánica, procesos de extracción líquido-líquido, procesos sólido-líquido tradicionales y absorción de gases. Lo que implica un impulso creciente en el uso de los LIs como disolventes en la industria.

Un buen ejemplo de LI como disolvente se da en las reacciones de hidrogenación. Han proporcionado buenos rendimientos para hidrogenaciones de todo tipo, permitiendo además una fácil separación de los productos. Las más sencillas son la hidrogenación de olefinas. Chauvin [49] propuso la hidrogenación bifásica del 1-penteno con el “Complejo de Osborn” como catalizador y en medio $[C_4C_1Im][SbF_6]$ según muestra la Figura 15, obteniendo muy buenos resultados.



Figura 15. Reacción de hidrogenación del 1-penteno

Otro tipo de reacción que muestra las ventajas que pueden aportar los LIs como medio para efectuar reacciones es la hidrogenación de hidrocarburos no saturados. Para que la reacción tenga un interés potencial es necesario que el catalizador, complejo de un metal de transición, quede inmovilizado y no se transfiera a la fase orgánica. Además su actividad en este sistema debe ser similar a la obtenida utilizando disolventes orgánicos o sistemas bifásicos (fase orgánica/fase acuosa).

La hidrogenación de olefinas catalizada por complejos de Rh, Ru y Co, utilizando LI como disolvente da una velocidad cinco veces más elevada que cuando se usan disolventes orgánicos. Tanto la selectividad como la velocidad de reacción dependen de la solubilidad relativa de reactantes y productos en la fase donde está inmovilizado el catalizador. Pero también depende de la naturaleza del anión del LI [1].

Muchos combustibles contienen elevadas cantidades de compuestos aromáticos que son nocivos para salud. Hidrogenando estas moléculas se consigue su transformación en hidrocarburos saturados, de esta forma se mejora la eficiencia del combustible y se disminuye la contaminación. Los LIs permiten incorporar el catalizador apropiado para realizar esta adición de hidrógeno en los dobles enlaces de los compuestos aromáticos.

11.2. Catalizadores

Además de ser útiles como disolventes, también pueden actuar como catalizadores, co-catalizadores o bien activando al catalizador de la reacción. Normalmente los LIs actúan como catalizadores ácido-base o de transferencia.

Pueden tener otros tipos de actividad catalítica cuando presentan fragmentos estructurales apropiados [50]. A menudo los LIs se sintetizan con el fin de que alguno de sus iones pueda actuar como catalizador, pudiendo ser recuperados y reutilizados en varias ocasiones, lo que conlleva una mejora en su eficiencia económica [51].

Las Figuras 16 y 17 muestran la síntesis de distintos LIs, utilizados como catalizadores ácidos de Brønsted (BAILs) en reacciones de síntesis de cumarinas y síntesis de ésteres.

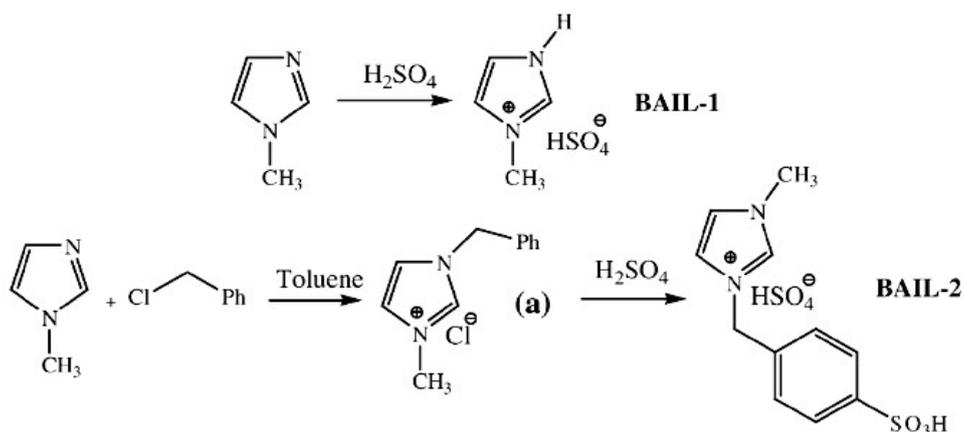


Figura 16. Síntesis de dos LIs ácidos de Brønsted catalizadores [52].

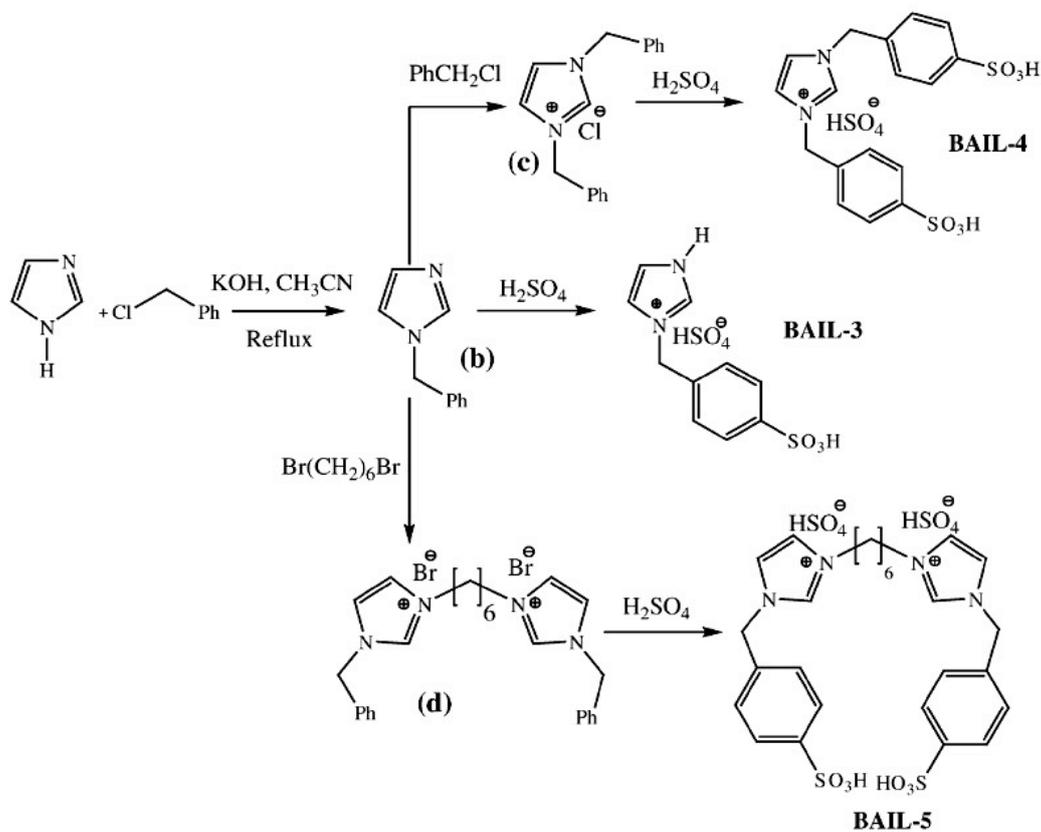


Figura 17. Síntesis de tres LIs ácidos de Brønsted catalizadores [52].

En la Figura 18 se muestra la utilización de BAILs en la síntesis de 7-hidroxi-4-metilcumarina.

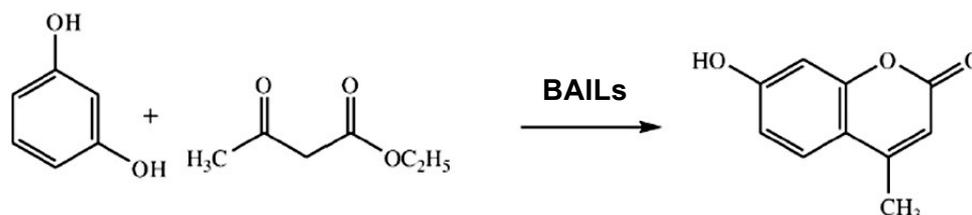


Figura 18. Síntesis de 7-hidroxi-4-metilcumarina usando BAILs como catalizadores.

Un LI con un ion quiral, por ejemplo, puede inducir estereoselectividad en reacciones asimétricas, obteniendo resultados importantes en organo-catálisis asimétrica. Del estudio de los LIs como organocatalizadores, es interesante el efecto de los enlaces de hidrógeno. Se ha observado que en reacciones como la cicloadición de Diels-Alder, el uso de LIs consigue mejoras en la selectividad y en los rendimientos. Estas mejoras se deben a la capacidad de formar enlaces de hidrógeno entre el protón del catión de los LIs derivados del Im y el oxígeno de los grupos carbonilo [53].

También se obtuvieron buenos resultados en la acetilación de alcoholes, sugiriéndose que el proceso puede tener lugar por medio de la formación de un enlace de hidrógeno entre el catión del LI y el grupo carbonilo de un anhídrido. En un estudio sobre esta reacción se propuso que el anión del LI podría actuar como una base catalizando la reacción [54]. Por otro lado, como ya se ha explicado anteriormente, la presencia de agua puede tener un efecto importante sobre las propiedades catalíticas de los LIs.

11.3. Síntesis Química

Los LIs se utilizan en numerosas reacciones como aparece en los apartados anteriores ya se ha destacado su uso tanto como disolventes como catalizadores basándonos en sus propiedades. En este apartado nos centraremos en las síntesis a las que dan lugar.

11.3.1. Síntesis Inorgánica

La aplicación de LIs en la síntesis inorgánica es mucho menor que en la síntesis orgánica. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en los trabajos dedicados a esta.

En los compuestos de coordinación, se observó que algunas especies de halógenometalatos se formaban espontáneamente en un LI básico durante procesos de medición electroquímica. El ion AlCl_4^- actuaba como ligando bidentado generando iones del tipo $[\text{M}(\text{AlCl}_4)_3]^-$ [55].

En el caso de la síntesis de organometálicos, las más interesantes son las de carbenos, con ligandos derivados de la estructura de los LIs de Im.

Se observó que los complejos NHC-Pd se podían generar a partir de la adición oxidativa de los cationes Im a especies de los metales en su estado fundamental. Los LIs se han aplicado como ligandos, pero en mayor medida como medios de reacción o catalizadores de síntesis organometálicas.

La aportación de los LIs a las síntesis de materiales ha sido gradual, en particular a las nanoestructuras. Son un perfecto sistema estabilizador de nanopartículas metálicas, esto hace que sean excelentes catalizadores para muchas reacciones. Esto unido a la propiedad de formar sistemas extendidos de enlaces de puentes de hidrógeno los cataloga como disolventes supramoleculares [56].

Es importante destacar el empleo de nanopartículas en reacciones de acoplamiento C-C realizado en los últimos años. En particular las nanopartículas de Pd como catalizadores, que fueron preparadas en LI. La introducción de este como disolvente proporciona estabilidad al catalizador y alarga su vida media.

Un ejemplo de reacción de acoplamiento C-C se presenta en la Figura 19 que muestra la reacción de Heck entre el yodobenceno y el etilacrilato, utilizando como catalizador el acetato de paladio y como disolvente el líquido iónico $[\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}][\text{BF}_4]$.

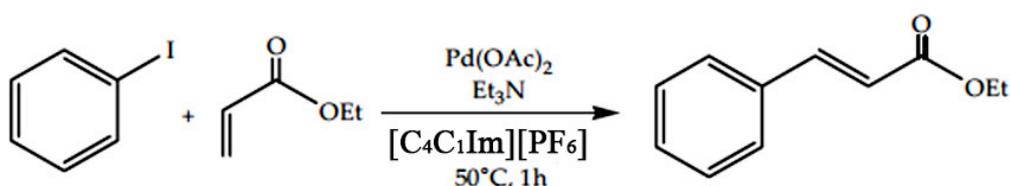


Figura 19. Reacción de Heck.

11.4.2. Síntesis Orgánica

En los procesos de síntesis orgánica los LIs se han empleado como:

- Medio de reacción o disolvente.
- Catalizador.

- Ligando.

Aunque su uso como disolvente y catalizador ha sido tratado con anterioridad, destacaremos su capacidad como medio en reacciones bifásicas o multifásicas, de forma que los reactivos, productos y catalizadores estén aislados de partida por las particulares de cada uno de ellos. Y su gran capacidad de disolver complejos de metales de transición o de estabilizar nanopartículas metálicas que ejercen de catalizadores.

En cuanto a su función complejante, al inicio del empleo de LIs se consideraba que solo actuaban como medios inertes. Sin embargo, se han dado casos en los que interactúan con las especies en disolución, haciendo que su actividad y selectividad se incrementen. Esto ha motivado un estudio más profundo del tema.

A continuación en la Tabla 2 mencionaremos, para su posterior desarrollo, algunas de las reacciones más importantes, por su relevancia e interés, ya que mencionar todas sería muy extenso.

Tabla 2. Reacciones de síntesis orgánica con LI.

| Catalizadas por metales de transición en LI | Catálisis ácido-base en LI |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reacciones de hidrogenación ➤ Reacciones de oxidación ➤ Reacciones de acoplamiento C-C | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reacción de Diels-Alder ➤ Reacción de Friedel-Crafts ➤ Reacción de Knoevenagel ➤ Reacción de Michael ➤ Reacción de Mannich |

Las reacciones catalizadas por metales de transición que aparecen en la tabla han sido tratadas anteriormente en otros apartados, en este apartado se hará más hincapié en las de catálisis ácido-base.

Reacción de Diels-Alder

Es una de las reacciones más estudiadas con LIs, ya que las disoluciones acuosas que se utilizaban con anterioridad como medio de reacción, afectaban a las constantes de reacción y a la estereoselectividad de los productos. Es una reacción de cicloadición catalizada por ácidos de Lewis.

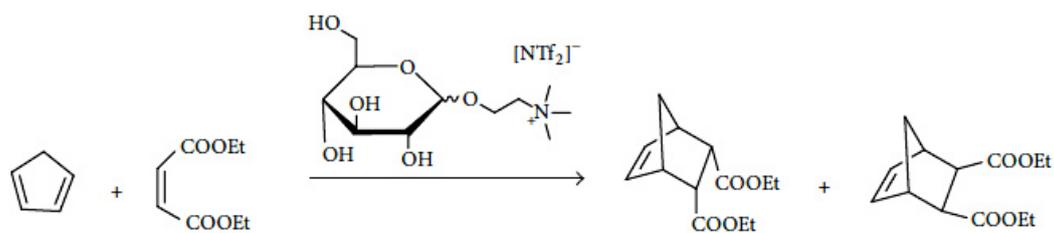


Figura 20. Reacción de Diels-Alder de dienos [39].

La introducción de los líquidos iónicos supuso un incremento en los rendimientos de la reacción.

Reacción de alquilación de Friedel-Crafts

Las reacciones de alquilación de Friedel-Crafts son un tipo de reacción de sustitución electrófila aromática en las que en un compuesto aromático uno de los átomos de hidrógeno es sustituido por un grupo alquilo. Uno de los problemas en este tipo de reacciones es la polialquilación, ya que los productos finales suelen ser más reactivos que los materiales de partida.

Existen distintas referencias sobre la interacción entre LIs y Friedel-Crafts, en ellas se habla de nuevos agentes alquilantes y diferentes catalizadores. Utilizando compuestos quirales que mejoran el rendimiento estereoespecífico, binarios donde se introducen distintos metales que mejoran las características ácidas del medio y LIs en los que se elimina la presencia de ácidos de Lewis.

Reacción de Knoevenagel

Representa transformaciones orgánicas básicas que dan lugar a la formación de enlaces C-C, resultan de gran importancia en el ámbito de la química fina. Tradicionalmente se han usado catalizadores con carácter básico, sin embargo, en algunos casos también puede emplearse la catálisis ácida para conseguir ciertos productos.

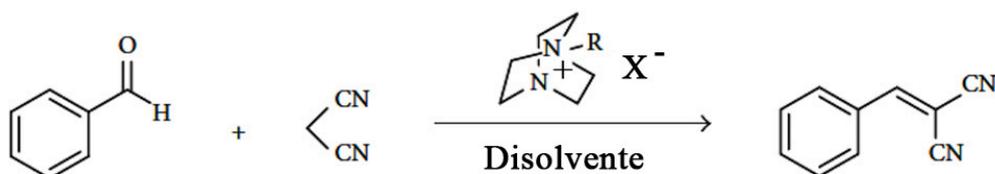


Figura 21. Reacción de Knoevenagel con [C₄Dabco][BF₄].

La reacción de Knoevengeal utilizando $[C_4\text{Dabco}][\text{BF}_4]$ que muestra la figura anterior en distintos disolventes, resultó muy eficiente, de forma que los productos no necesitaron purificación y el catalizador pudo reutilizarse durante siete ciclos sin pérdida de actividad [39].

Reacción de Michael

Un gran número de adiciones de Michael se han llevado a cabo utilizando LIs. Sus resultados han sido sorprendentes ya que en los disolventes convencionales era necesario el empleo de catalizadores metálicos.

Al utilizar los LIs resulta del todo innecesario el uso de cualquier tipo de metal en el medio. Un ejemplo interesante es la utilización del $[C_4C_1\text{Im}][\text{OH}^-]$ como muestra la Figura 22.

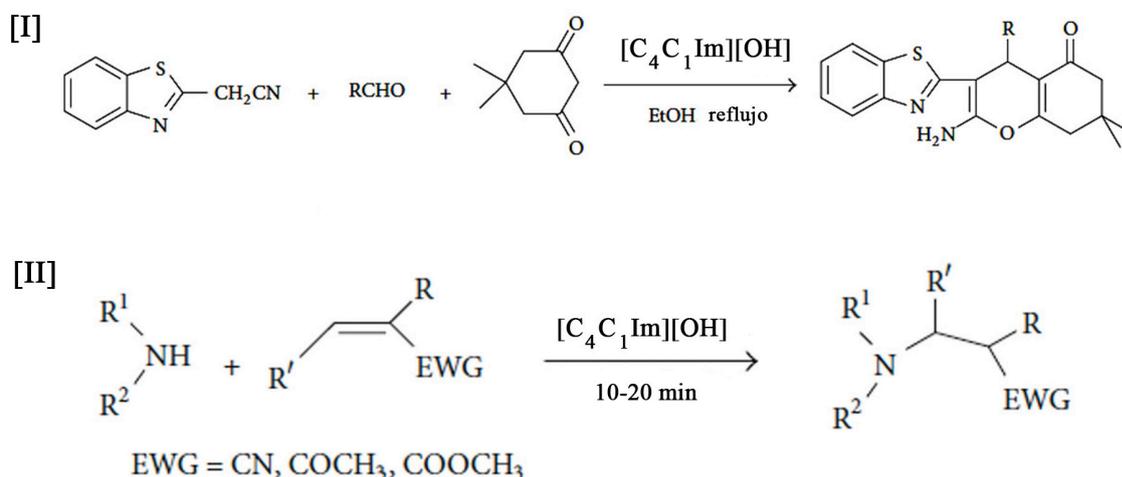


Figura 22. Reacciones de Michael usando $[C_4C_1\text{Im}][\text{OH}^-]$ como LI.

En la primera síntesis [I] desarrollada por Wen y colaboradores el LI fue usado hasta nueve veces con buena actividad. La segunda [II] fue desarrollada como protocolo verde para reacciones de adición de Michael a temperatura ambiente [39].

Reacción de Mannich

Esta reacción se engloba dentro de las reacciones de condensación y consiste en la aminometilación de un carbono activado (ácido) situado junto a un grupo funcional carbonilo empleando como reactivos un compuesto carbonílico no enolizable y amoníaco o una amina primaria o secundaria. El producto obtenido es un compuesto β -aminocarbonílico, conocido como base de Mannich. Por lo general, estas reacciones estaban catalizadas por ácidos de Lewis del tipo TiCl_4 , $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ o SnCl_4 , pero la

utilización de LIs hace innecesario cualquier catalizador heterogéneo. Un ejemplo interesante es el uso de $[C_4C_1Im][BF_4]$ o $[C_4C_1Im][PF_6]$ en la reacción de Mannich para la síntesis en procesos multietapa del ácido isoquinolónico como muestra la Figura 23 [39].

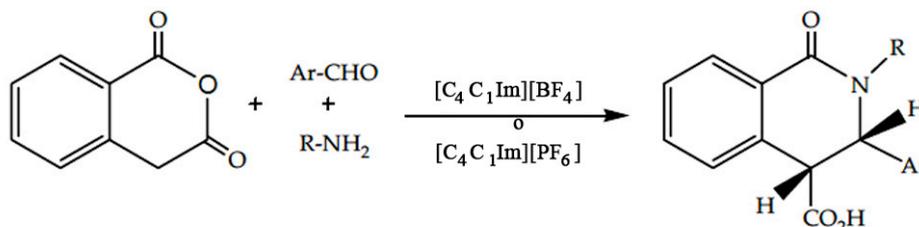


Figura 23. Reacción de Mannich con $[C_4C_1Im][BF_4]$ o $[C_4C_1Im][PF_6]$.

11.4. Agentes de extracción de metales

Los LIs han sido estudiados en varios procesos de separación, siendo uno de los aportes más importantes su aplicación en la extracción de iones metálicos de soluciones acuosas.

En un principio los estudios estaban orientados a la sustitución de los disolventes orgánicos, de esta forma se evitaba la emisión de compuestos orgánicos volátiles y se aprovechaban las propiedades físico-químicas de los LIs.

Los estudios que aparecen posteriormente, están basados en el catión imidazolio con sustituyentes variables tanto en longitud como en grupo funcional. En los estudios que mostraré a continuación, por un lado, el LI es el medio en el que ocurre la separación, para la cual se necesita algún extractante tradicional o ligando conocido para que la separación ocurra o sea completa y, por otro lado, serán los LIs los que actúan como el extractante. Asimismo, se observa que no solo es posible la separación de iones metálicos, sino también la re-extracción de éstos con la variación del pH, aspecto que es favorable para la industria minera.

Todos los trabajos destacan las grandes oportunidades que se tiene en la aplicación de los líquidos iónicos como medios o extractantes novedosos para la separación de iones metálicos de soluciones acuosas.

11.4.1. LIs con agentes extractantes

En estos casos, en la fase líquida se adicionaba un agente extractante adecuado dependiendo del ión metálico a extraer. Los agentes extractantes podían ser éteres corona, ditizona y otros ligandos orgánicos.

Uno de los primeros estudios fue realizado por Dai [57], donde se utiliza el éter corona dicitclohexil-18-corona-6 para la extracción Sr^{2+} de disoluciones acuosas de nitrato de estroncio ($\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$). Se utilizaron distintos LIs del tipo Im, por ejemplo, el $[\text{R}_1^1\text{R}_2^2\text{C}_1^3\text{Im}][\text{PF}_6]$, donde R_1 = etilo, propilo, o butilo y R_2 = H o metilo. El orden de extracción es mayor en cuatro órdenes de magnitud, que los hallados con los sistemas de extracción convencionales. Estos resultados, muestran claramente que la extracción depende de los grupos radicales, del extractante y del anión del líquido iónico.

Wei [58] y colaboradores realizaron la extracción de iones metálicos (cadmio, cobre, mercurio, plata, plomo y zinc) usando $[\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}][\text{PF}_6]$. La extracción sucede por la adición de un compuesto orgánico para la extracción de metales pesados, la ditizona que es un buen ligando y forma complejos con varios iones metálicos. La extracción depende considerablemente del pH en todos los casos. Para el Cu^{2+} y Ag^+ resulta más efectivo valores de pH bajos. De esta forma es posible la extracción selectiva variando la acidez. También resulta muy importante la re-extracción, para poder reciclar y volver a utilizar el LI. Por otro lado el ión Pb^{2+} , tiene mayor eficiencia en la extracción a pH alto, bajando el pH se puede recuperar el LI con una eficiencia del 98% aproximadamente.

Visser [59] realizó también un trabajo utilizando éteres corona con en el cual se realiza el estudio de la extracción de Na^+ , Cs^+ y Sr^{2+} de disoluciones acuosas, para purificar agua contaminada. Además se utilizan como extractantes a los éteres corona 18-corona-6, dicitclohexano-18-corona-6 y 4,4'-(5')-di-(tert-butilciclohexano)-18-corona-6 disueltos en LIs del tipo $[\text{R}_n^1\text{C}_1^3\text{Im}][\text{PF}_6]$, con valores para $n=4, 6$ y 8 . De nuevo se observa la preferencia de los iones metálicos por la fase acuosa en ausencia del agente extractante. La partición de los metales de la fase acuosa depende de la hidrofobicidad del éter y de la composición de la disolución acuosa. Siendo uno de los mayores inconvenientes, la búsqueda de un extractante que permanezca en el LI exclusivamente durante todo el proceso.

11.4.2. LIs sin agentes extractantes

Para superar este problema, Visser y colaboradores presentan la síntesis de varios líquidos iónicos para la extracción de Hg^{2+} y Cd^{2+} . Para ello se añaden los compuestos orgánicos tioéter, tiourea y urea, en el radical de la estructura del líquido iónico $[\text{R}_n^1\text{C}_1^3\text{Im}][\text{PF}_6]$, $n=4,6,8$. El LI actúa como disolvente hidrofóbico y extractante al mismo tiempo. Para su aplicación fueron mezclados $[\text{R}_n^1\text{C}_1^3\text{Im}][\text{PF}_6]$ con el

[C₄C₁Im][PF₆], por ser este un LI iónico comercial y económico. Los mejores resultados se encontraron en la extracción de mercurio.

De la misma forma, el estudio realizado por De los Ríos [60], para la extracción de Zn²⁺, Cd²⁺ y Fe³⁺ de disoluciones cloradas utiliza sólo LIs, sin extractante. Se realizaron las pruebas con diferentes tipos cationes y aniones en el LI y cloruro. Todas se realizan con una misma concentración de HCl 1M y a 303.15 K. Como resultado se alcanzan porcentajes de extracción de Zn²⁺, Cd²⁺ y Fe³⁺ superiores al 94%. La mejor selectividad la proporciona el [C₁¹C₈³Im][BF₄]. La extracción de cinc y cadmio alcanzan porcentajes superiores al 90%, mientras para el hierro alcanza un máximo del 20%.

Estos resultados muestran que la extracción puede aumentar o disminuir en función de las características del LI.

11.5. Aplicaciones energéticas

Los LIs presentan multitud de aplicaciones tanto en la producción, como en el almacenamiento y el uso de la energía [61].

Esto se debe principalmente a dos de sus propiedades, el amplio rango en el que se encuentran en estado líquido y su alta estabilidad térmica. Así pueden competir en el mercado con los fluidos orgánicos sintéticos y los basados en las siliconas de mayor éxito.

Utilizando [C₄C₁Pyr][NTf₂] en la polimerización exotérmica de estireno y acrilonitrilo, Vijayaraghavan y sus colaboradores [62] observaron que LIs eran capaces no solo de reducir el auto-calentamiento de las reacciones sino también de disminuir la descomposición exotérmica de los productos, siendo esta la principal fuente de emanación de gases tóxicos.

Los LIs también se utilizaron para la preparación de células solares sensibilizadas por colorante de 100 mm x 100 mm. Matsui [63] utilizó el [C₂C₁Im][NTf₂], aunque el transporte de masa es más lento por su alta viscosidad comparado con otros electrolitos volátiles, se obtuvieron una eficiencia de conversión energética del 2.7%, siendo el máximo de 4.5%. Aunque queda mucho por conocer de las propiedades especiales de los LIs en comparación con otros fluidos de transferencia de calor [64].

11.6. Lubricantes

Los LIs poseen las siguientes propiedades, baja volatilidad, alta estabilidad térmica y baja temperatura de fluidez, que son las propiedades que necesita un buen lubricante.

Estudios recientes han mostrado que los LIs pueden reducir la fricción y el desgaste en contactos metal-metal, metal-cerámico y cerámico-cerámico. El $[C_4C_1Im][BF_4]$ ha demostrado ser un lubricante muy versátil.

Es decir tienen propiedades tribológicas similares o incluso mejores que las de los lubricantes convencionales [65]. Las propiedades pueden ser mejoradas con aditivos convencionales, como el tricresilfosfato (TCP) y el dibencildisulfido (DBDS).

11.7. Membranas líquidas soportadas

Una membrana líquida soportada, como puede verse en la Figura 24, es una película líquida que separa dos fases macroscópicas sobre las que se ejerce un control de la transferencia de materia y energía. Las características que las hacen atractivas para los procesos de separación son:

- Mayor rapidez de difusión que en las membranas sólidas estándares.
- Pueden diseñarse con una alta selectividad.
- No necesitan procesos multietapa.
- El disolvente ocluido puede seleccionarse de un amplio rango de disolventes.

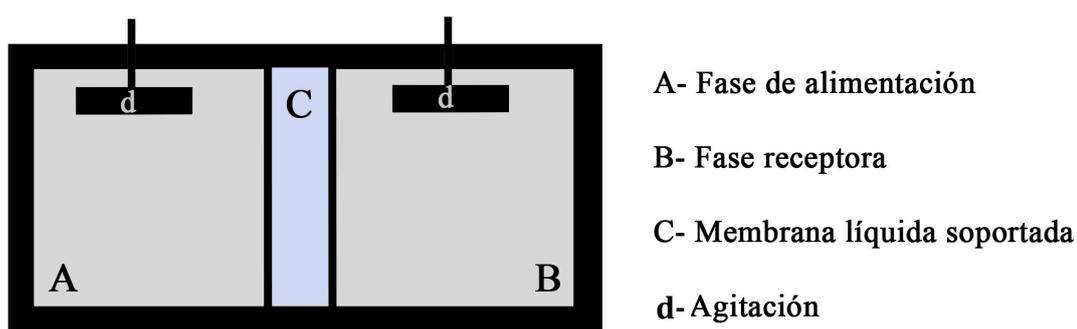


Figura 24. Esquema de una membrana líquida soportada.

El uso a temperatura ambiente de los LIs como fase líquida en membranas líquidas soportadas (SLMs) resulta muy interesante, ya que posibilita la obtención de membranas más estables por su carácter no volátil. A esto se añade la posibilidad de minimizar la solubilidad en las fases circundantes mediante la elección del catión y del anión constituyente del LI. Otras propiedades útiles para las membranas son su

elevada estabilidad térmica, la alta conductividad iónica, la capacidad para disolver compuestos orgánicos e inorgánicos y su nula inflamabilidad [66].

De esta forma es posible obtener SLMs muy estables sin pérdida de LI a la atmósfera o a las fases en contacto.

Se han llevado a cabo estudios utilizando $[C_4C_1Im][PF_6]$ para transporte selectivo de especies orgánicas. Para conseguir altos porcentajes de transporte, el soluto tiene que interactuar con el LI y también difundir hacia la fase receptora rápidamente. Los resultados pusieron de manifiesto en primer lugar que los compuestos de mayor peso molecular transportaban con mayor velocidad. Segundo, que el tamaño de la cadena alquílica tenía efecto sobre el transporte y, en último lugar, que la naturaleza del soporte de membrana afecta al transporte [67].

Otra utilidad de las SLMs soportadas en LIs es la separación de gases. Por ejemplo los formados por el anión $[PF_6]^-$ permiten separar el vapor de agua de mezclas gaseosas. Además la solubilidad del CO_2 es también elevada en $[C_4C_1Im][PF_6]$. La solubilidad de un gas puede ser modificada por la selección adecuada del catión, del anión y de los sustituyentes del LI.

Debido a la gran variedad de LIs y de soportes de membranas cabe esperar en un futuro, un aumento en el diseño de sistemas de membrana altamente selectivos para la separación de mezclas.

11.8. Principios activos farmacéuticos

En la industria farmacéutica predominan los principios activos farmacéuticos (APIs) en estado sólido. El concepto de principio activo se emplea para nombrar al componente que porta las cualidades farmacológicas presentes en una sustancia y existen dos grupos principales, de un único componente o multicomponente. Dentro de este segundo grupo los APIs pueden existir como sales, disolventes o co-cristales.

Los materiales cristalinos, como sucede en muchos de los APIs sólidos, pueden tener polimorfismo o pseudopolimorfismo. El polimorfismo que viene del griego (“polys” que significa múltiples y “morfé” que significa forma) indica que un compuesto puede cristalizarse en más que una forma cristalina. Esto se pone de manifiesto en la diferencia de solubilidad, absorción y propiedades fisicoquímicas de sus distintas formas [68].

Las condiciones de la fabricación, el disolvente, la temperatura, la presión y la tensión mecánica afectan a las fases polimorfas que pueden coexistir en el producto,

además durante el tratamiento, las distintas formas tienden a convertirse espontáneamente de su estado menos estable al más estable. Estos cambios, que pueden producirse tanto en su fabricación como en el almacenaje, pueden cambiar el efecto terapéutico del medicamento y su toxicidad.

Un ejemplo clásico del impacto negativo de polimorfismo en productos farmacéuticos sólidos es el ritonavir (Norvir), un inhibidor de proteasas que actúa en el combate contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fue patentado en 1993 y comercializado en 1996 por Laboratorios Abbott como cápsulas orales líquidas o semisólidas. La deficiente biodisponibilidad del ritonavir en estado sólido, y sus nuevas reformulaciones forzó a Abbott a quitar el ritonavir del mercado causándole unas pérdidas cuantiosas hasta que la nueva formulación estuvo disponible en 2010.

Otro problema común con los APIs en estado sólido es el tamaño de partícula. Varios factores como su grado de disolución, la distribución uniforme o la penetrabilidad pueden verse afectados por el aumento o disminución del tamaño de partícula. Por consiguiente, no sólo es importante controlar las distintas formas polimórficas, también es necesario controlar el tamaño del cristal y la solubilidad de producto.

Cuando una propiedad no deseada, física, química o biológica surge dentro de una molécula del principio activo, la solución más utilizada en la industria farmacéutica es crear una sal de la misma. Estas sales pueden poseer propiedades mejoradas y vencer las dificultades afrontadas por el API inicial. Este proceso pone de manifiesto la importancia de la formación de sales en las medicinas que se diseñan, desarrollan y comercializan actualmente.

Considerando este hecho, resulta muy interesante el estudio de los LIs debido a la gran variedad de combinaciones que pueden obtenerse en función de los cationes y aniones empleados. Los LIs pueden utilizarse como un nuevo instrumento para ayudar a solucionar muchos problemas surgidos con los APIs en estado sólido.

Dentro de los LIs, pueden considerarse como las formas iónicas líquidas de los principios activos farmacéuticos (API-LIs) a las sales que están en estado líquido por debajo de la temperatura corporal (37 °C). Los API-LIs pueden vencer los problemas como el polimorfismo, la solubilidad y tamaño que se dan en los principios activos sólidos. Además las propiedades específicas de estos compuestos pueden ser modificadas mediante el cambio de los iones.

La Figura 25 muestra los APIs introducidos en los cationes y aniones de LIs para la formación de los API-LIs [69].

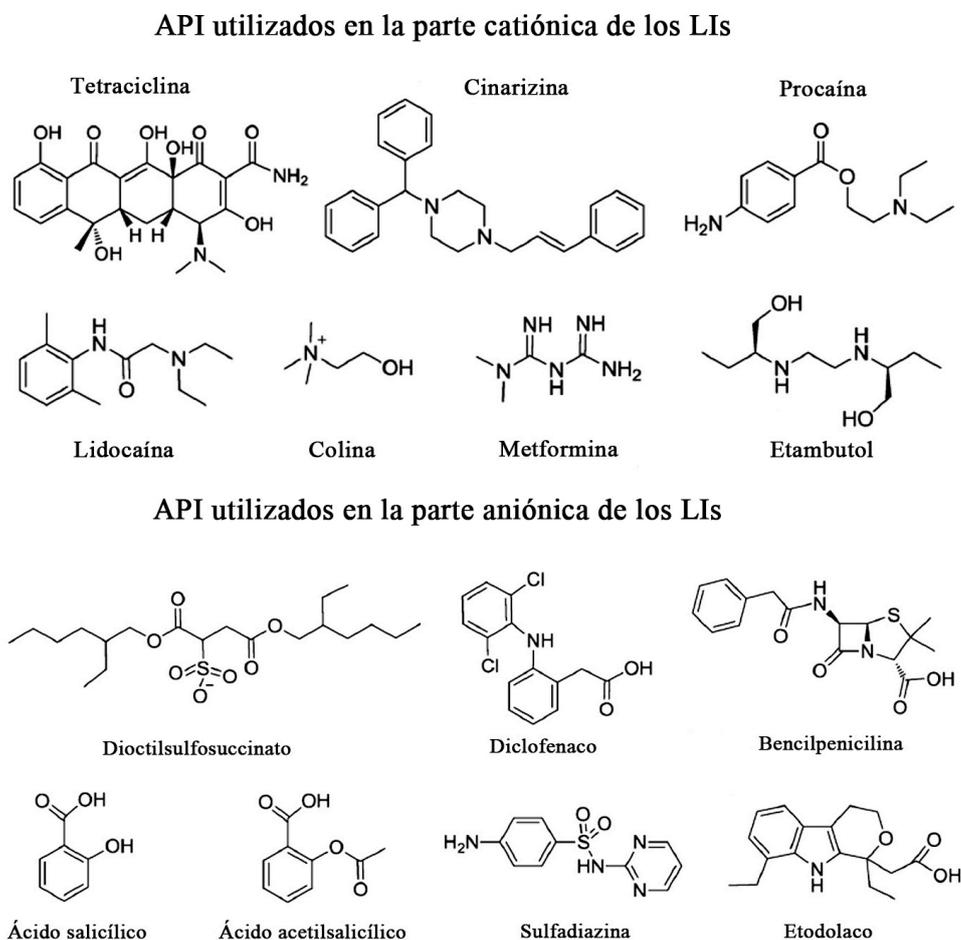


Figura 25. APIs utilizados en la parte catiónica y aniónica de los LIs para formar API-LIs.

Todo lo citado anteriormente pone de manifiesto la importancia que pueden tener los LIs en este campo y servir de plataforma para el estudio y la obtención de nuevas estrategias de síntesis para la industria farmacéutica [70].

El primer API-LI fue el dioctilsulfosuccinato de ranitidina, donde el dioctilsulfosuccinato fue usado para la licuación de la ranitidina. Un líquido rojo oscuro con una temperatura de transición a cristal de $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. Su aislamiento demostró que el API conocido podía ser formulado como un API-LI [71]. Con las primeras publicaciones en este campo, comenzaron a aparecer estudios de API-LIs de distintas clases, incluyendo compuestos de lidocaína, ibuprofeno, piperacilina, etc.

No sólo es posible la utilización de un solo API, se puede incluir un segundo componente activo y de esta forma obtener un funcionamiento dual activo (Figura 26). Cualquier combinación es posible mientras ambos APIs formen iones estables. Una buena selección de iones no sólo permite el funcionamiento dual sino que además puede introducir nuevas propiedades terapéuticas.

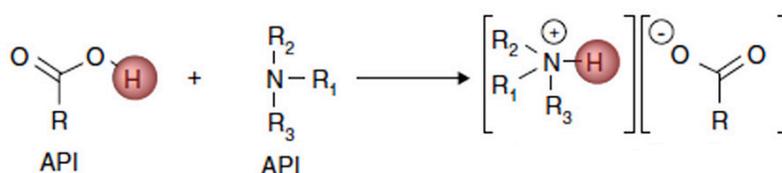


Figura 26. Estrategia de formación de un API-LIs con funcionamiento dual [72].

Buscando nuevas formas de la aspirina, Bica relató la preparación de API-LIs del ácido acetilsalicílico y su metabolito principal el ácido salicílico [73]. Aunque el objetivo principal fuera la formación de sales líquidas, se alcanzaron otros objetivos, destacando un aumento de la solubilidad de la aspirina lo que disminuiría la angustia gástrica y proporcionaría nuevas formas de entrega. La estabilidad encontrada en estos API-LIs era proporcional a la estabilidad de los iones que lo forman.

11.8.1. API-LIs oligoméricos

Una de las estrategias para vencer los problemas asociados al estado sólido en los medicamentos citados anteriormente, es la búsqueda de una gama líquida de estos. Ello se consigue dejando atrás la síntesis de API-LIs puramente estequiométricos y sales totalmente ionizadas y pasando a la obtención de API-LIs oligoméricos.

Los API-LIs oligoméricos son composiciones líquidas que pueden estar totalmente ionizadas, parcialmente ionizadas o incluso no ionizadas, por lo que el término LI sería discutible. Estos compuestos tienen una fracción de hidrógeno garantizado que contienen ambos iones y algo del material neutro no ionizado [74]. La Figura 27 muestra la preparación de las sales oligoméricas utilizando un exceso de ácido (RCOOH) o de base (B).

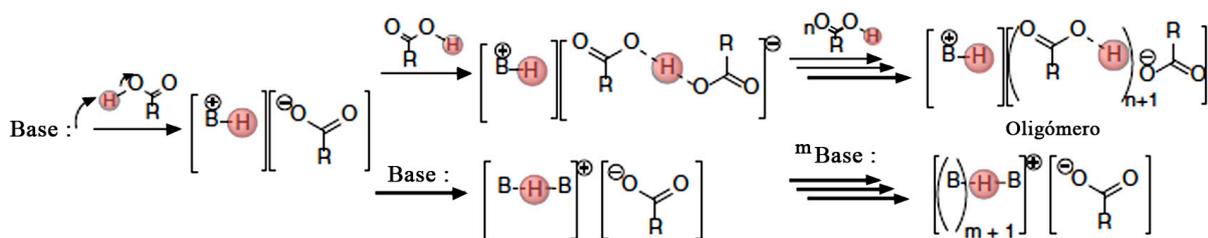


Figura 27. Representación esquemática de la preparación de API-LIs oligoméricas [72].

Angell y colaboradores estudiaron el proceso utilizando un exceso de ácido o de base [75]. Los iones resultantes estaban en el equilibrio con las especies moleculares, causando la formación de una estructura tipo red mediante una coordinación multimodal de protones confusos. En vez de una unión del átomo hidrógeno del catión directamente al anión, el protón es compartido entre dos o más unidades catiónicas o aniónicas. Esta deslocalización permanente del protón entre el anión desprotonado y el ácido (o el catión protonado y la base libre) conduce a una reducción controlada de punto de fusión. El resultado más importante es la extensión de las gamas líquidas de las sales por simplemente cambio de la estequiometría o la complejidad de los iones. La oligomerización disminuye el punto de fusión al difundir la carga sobre un área más grande.

11.8.2 Co-cristales líquidos

Otro caso importante son los compuestos que provienen del campo emergente de co-cristales farmacéuticos. Los co-cristales son clasificados como cristales con dos o más moléculas neutras dentro del enrejado cristalino, mantenidas por interacciones intramoleculares.

La diferencia entre una sal sólida y un co-cristal es el grado de transferencia del protón, esa transferencia parcial del protón hace que en muchos casos la clasificación exacta sea muy difícil. La Figura 28 muestra la formación del co-cristal líquido de ácido decanoico y lidocaina cuando la transferencia del protón no se realiza completamente [76].

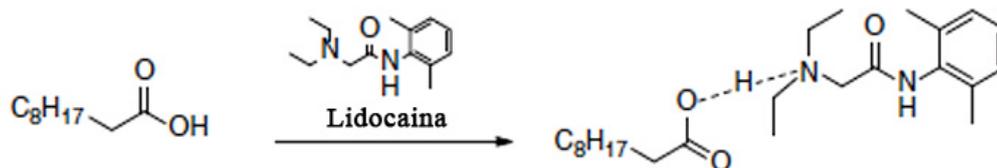


Figura 28. Co-cristal de lidocaína y ácido decanoico [76].

En los co-cristales líquidos, los componentes actúan recíprocamente vía interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno donde todos los componentes (ácidos y bases) permanecen asociados. Esto provoca cambios en las propiedades físicas y químicas, como el punto de fusión, la solubilidad, la estabilidad química y otras, que se diferencian de las propiedades de los componentes individuales. Desde un punto de vista farmacéutico esto representa un instrumento para la modificación relativamente fácil de la medicina. Pudiendo aplicarse a la formación de complejos líquidos de dos productos farmacéuticos donde ya se sepan los perfiles de toxicidad.

11.8.3. Profármacos

Otra estrategia para ampliar el papel de los API-LIs en medicina es la de los profármacos. Estos compuestos, farmacológicamente inactivo, son convertidos en medicina activa por biotransformación dentro del cuerpo.

Por lo general son utilizados para aumentar la solubilidad, mejorar la especificidad de sitio, prevenir el metabolismo rápido y reducir la toxicidad de una medicina antes de que esto alcance el sitio de acción. Sin embargo, los profármacos, de modo similar a los APIs puede sufrir también polimorfismo. Por ejemplo, el palmitato de cloranfenicol (cloranfenicol), un antibiótico de amplio espectro existe en tres formas polimorfas, A, B y C, pero sólo la B es capaz de transportarse en el plasma sanguíneo en el nivel requerido [77].

La combinación de una estrategia API-LI con la profármaco proporciona ventajas, elimina las propiedades no deseadas del API en estado sólido y añade las ventajas del profármaco. El concepto de API-LIs profármaco fue explorado introduciendo un grupo funcional fácilmente hidrolizables en el sistema, donde ellos mismos se combinan con los iones conduciendo a un nuevo LI [78].

Además esto permite cambiar el diseño del sistema, he incluso escoger los iones para proporcionar una segunda función incluyendo un segundo API. Estos

compuestos fueron utilizados para obtener paracetamol, usando imidazolio, piridinio y pirrolidinio con dioctilsulfosuccinato de sodio.

11.8.4. Microemulsiones

Otro ejemplo del poder de solvatación de los LIs en productos farmacéuticos, es su uso como portadores de microemulsiones. Los portadores de microemulsión son sistemas que consisten en el agua, el aceite y compuestos anfifílicos.

Pueden distinguirse tres categorías diferentes: agua-en-aceite, aceite-en-agua y bicontinuo. Moniruzzaman y colaboradores demostraron el empleo de LI con microemulsiones en el aciclovir [79]. Los estudios revelaron que el aciclovir se disolvía de una manera más eficiente en el LI, $[C_{12}C_{12}Im] [(MeO)_2PO_2]$, que en el agua, sin embargo la difusión de la medicina en la piel era esencialmente el cero. Esto se debe a la naturaleza hidrófoba de la piel. Añadiendo una fase de aceite y creando una microemulsión (LI-en-aceite), su difusión se vio aumentada seis veces en comparación con el aciclovir corriente.

Después del trabajo inicial, este grupo y otros siguieron este sendero y se comenzó a estudiar la formación de micelas y la estabilidad del encapsulando de microemulsiones con LI. Los resultados indicaron que hay una estabilidad más alta del API dentro de la micela, lo que podría proporcionar una mayor duración que las disoluciones típicas disponibles [80].

Para concluir este apartado puede decirse que la formación de API-LIs vence los problemas típicamente asociados con el estado sólido del complejo activo. El desarrollo de las medicinas puras en estado líquido eliminaría muchos de los problemas, como la solubilidad o la biodisponibilidad. Los API-LIs pueden proporcionar nuevas combinaciones biológicamente activas y nuevas opciones de entrega, mejorando el funcionamiento de una medicina dada, proporcionando nuevas medicinas y dando un nuevo funcionamiento. Esto podría permitir a los fabricantes dar un mayor desarrollo de estos compuestos. A pesar de los riesgos asociados con el desarrollo de una forma líquida de una medicina, las ventajas médicas también deberían ser consideradas y deberían animar a la industria farmacéutica a dedicar tiempo en la investigación de API-LIs.

12. LÍQUIDOS IÓNICOS EN LA INDUSTRIA

Hoy en día existen numerosos ejemplos industriales en los que se emplean líquidos iónicos como catalizadores, soportes o intermedios de reacción. Es interesante remarcar en este punto los innovadores recursos que pusieron de manifiesto las compañías que accedieron a adentrarse en el inexplorado mundo del diseño de plantas industriales empleando líquidos iónicos. En la siguiente Tabla se muestran algunos de estos procesos.

Tabla 3. Aplicaciones industriales de LIs [6].

| Empresa | Proceso | Acción del LI | Escala de aplicación |
|-------------------------|---|-------------------------------|------------------------------------|
| BASF | Eliminación de ácidos Destilación extractiva | Auxiliar Extractor | Comercial Planta Piloto |
| Linde | Compresión de gases | Pistón para líquidos | Planta Piloto |
| Solar Millennium | Acumulador energético | Disolvente/Reactivo | Comercial |
| Arkema | Fluoración | Disolvente | Planta Piloto |
| Chevron Phillips | Oligomerización de olefinas | Catalizador | Planta Piloto |
| Scionix | Electrólisis (Cr) | Electrolito | Planta Piloto |
| Eli Lilly | Escisión de éteres | Catalizador/Reactivo | Planta Piloto |

En la mayoría de los casos, los resultados superan con mucho las expectativas creadas

Eliminación de Ácidos: Proceso BASIL

Implantando por BASF a escala comercial para la síntesis de alcoxilfenilfosfinas en un sistema bifásico sin producción de sólidos. El HCl que originalmente se formaba, se eliminaba con aminas terciarias, generando una pasta muy difícil de aislar. El proceso BASIL utiliza C_1Im , que estando en el medio, se protona con el HCl generado en la síntesis $[C_1Im][Cl]$, líquido a temperatura ambiente y no miscible con el crudo de

reacción. Este proceso proporciona un mayor rendimiento, en el cual se producen toneladas de producto con rendimientos del 98% [2].

Destilación Extractiva

La formación de azeótropos es uno de los problemas más comunes a los que suele enfrentarse la industria. BASF desarrolla procesos para los sistemas agua-etanol o agua-tetrahidrofurano. Algunos líquidos iónicos, especialmente higroscópicos, actúan como captadores del agua, haciendo que el otro compuesto pueda ser destilado en su estado puro. Con ello se consigue la rotura eficaz del azeótropo y reducir el consumo, en equipamiento y en energía, lo que disminuye las inversiones.

Cloración de dialcoholes con HCl como nucleófilo

También desarrollado por BASF, la cloración industrial de dialcoholes para obtener compuestos dihalogenados, se ha llevado a cabo con fosgeno durante mucho tiempo, es un proceso eficaz pero de gran peligrosidad por la elevada toxicidad de los fosgenos. La cloración también se ha intentado con HCl, el proceso no es del todo eficaz, pues genera cuatro compuestos distintos. Al disolverlo en el LI, la capacidad nucleofílica del HCl se incrementa, haciendo que el rendimiento sea del 100% [81].

Dimerización de Olefinas: Tecnología DIFASOL

El Instituto Francés del Petróleo patentó el proceso. Se basa en la dimerización de alquenos, propenos y butenos, en hexenos y octenos ramificados con mayor valor comercial [1].

Este proceso emplea catalizador de níquel, de forma que el LI actúa como disolvente, permite formar las especies de Ni con actividad catalítica y además las estabiliza. La reacción se lleva a cabo en un sistema bifásico, los dímeros formados no son solubles en el LI, forman una segunda fase menos densa y de esta forma se separan fácilmente. El catalizador permanece disuelto en la otra fase lo que permite su reutilización. Así los beneficios derivados del proceso son una mayor actividad y selectividad del proceso.

Compresión de gases

La empresa LINDE emplea LIs en los pistones que introducen los gases en los cilindros que posteriormente se comercializan. De esta forma se evita los problemas ocasionados de la utilización de aceites o sales disueltas.

Hidrosililación

Es un método de síntesis de silanos y siloxanos “organomodificados” utilizando platino coloidal como catalizador. Para reducir los costes, el metal se emplea en cantidades muy pequeñas, lo que disminuye la velocidad de reacción. DEGUSSA ha desarrollado un sistema bifásico [82] que consigue una eficaz dispersión del catalizador en la fase del líquido iónico aumentando su reactividad, reduciendo las pérdidas y mejorando la calidad del producto. Mediante este proceso recupera y reutiliza el catalizador, consiguiendo a la vez una reducción del tiempo de reacción

Compatibilizadores de pigmentos

Hasta ahora los pigmentos podían ser solubles en agua o solubles en disolventes orgánicos. DEGUSSA ha conseguido desarrollar nuevos pigmentos, estables tanto en sistemas acuosos como en disolventes orgánicos, mediante la adición de determinados líquidos iónicos a la pasta de los pigmentos con el objetivo de mejorar el acabado, la apariencia y las propiedades de secado.

Acumulador energético

SOLAR MILLENNIUM, debido a su alta capacidad calorífica y a su baja presión de vapor, utiliza los LIs como sustitutos de las disoluciones salinas. Anteriormente estas disoluciones salinas se utilizaban como acumuladores energéticos en las estaciones de energía solar. El empleo de los LIs evita la evaporación del agua de las disoluciones, la corrosión y demás problemas derivados de los depósitos salinos.

Productos farmacéuticos

Aunque haya múltiples instrumentos y estrategias para la formación de API-ILs, los estudios sobre su eficacia se han producido hace poco. La Compañía MEDRx Co Ltd., una empresa de productos farmacéuticos japonesa, realizó un estudio en un sistema LI transdérmico, llamado Etodolaco.

El compuesto es una combinación de lidocaina y etodolaco [72], que presenta una alta absorción transdérmica. La combinación es sumamente eficaz para el tratamiento de dolor crónico como la artritis reumatoide, el lumbago, enfermedades inflamatorias, el síndrome cervical y dolores inducidos por una cirugía o heridas físicas.

Los resultados de los estudios han mostrado la seguridad, la eficacia y tolerabilidad del LI integrado. En particular, los ensayos clínicos controlados para la analgesia del Centro de Dolor Clínico de la Universidad de California, determinaron

mediante varias pruebas que la dosis establecida era eficaz. La Fase completada I/II de los estudios clínicos se realizó en 2009, y sobre el 15 de julio de 2010 comenzó la Fase III en los EE.UU siendo completados en julio de 2011.

Actualmente MEDRx trabaja sobre otro proyecto de líquidos iónicos, desarrollando un compuesto contra el cáncer, para el alivio del dolor.

En el futuro, los API-ILs podría atraer el interés y ser considerados como el nuevo material que amplía la vida del principio activo. El nuevo API-ILs podría ser diseñado para mejorar la penetración por las barreras fisiológicas, aumentar la solubilidad en el agua y la estabilidad comparando con el API original. Además presenta la posibilidad de introducir un segundo principio activo.

13. CONCLUSIONES

Los LIs se caracterizan por tener unas propiedades singulares, su pequeña presión de vapor, el amplio intervalo de temperatura en el que están en estado líquido, su capacidad para disolver todo tipo de sustancias orgánicas e inorgánicas y la posibilidad de cambiar tanto sus propiedades físicas como químicas, al modificar la naturaleza del catión y del anión de su estructura. Por todo lo anterior son candidatos a sustituir a los disolventes tradicionales.

Dentro de las alternativas a los procesos tradicionales, el uso de LIs destaca como medio de reacción para desarrollar procesos más seguros, más limpios, más respetuosos con el ambiente y probablemente, más económicos. Sin embargo, para su uso a nivel industrial se requiere de mayor conocimiento sobre sus propiedades, toxicidad y biodegradabilidad.

Inicialmente estudiados como sustitutos de los disolventes tradicionales, su posterior utilización y estudio, dio como resultado el descubrimiento de su poder catalítico. Una gran variedad de reacciones que pueden ser catalizadas mediante LIs, tanto en catálisis ácida como básica. Son un instrumento eficiente en numerosas procesos, por su fácil recuperación y su reciclabilidad evitando así el excesivo consumo de materias primas.

Los LIs permiten el control del proceso de la reacción, al poder conseguir catalizadores muy específicos. En la catálisis con estos compuestos todas las reacciones tienen un rasgo común, la cooperación nucleófila-electrófila. Modificando el anión, el catión y los sustituyentes se pueden obtener catalizadores que mejoren la selectividad y el rendimiento de la reacción.

El uso tanto como disolventes o medios de reacción y como catalizadores les convierte en un elemento principal en la síntesis de numerosos compuestos, tanto en síntesis orgánica como inorgánica. Destacando la síntesis orgánica como una de sus principales aplicaciones.

Por otro lado los productos obtenidos, como por ejemplo los carbonatos orgánicos producidos en la transesterificación, son objetivos sintéticos muy valiosos. Esto produce una mayor inversión y desarrollo en los procesos que intervienen en la obtención de estas sustancias. Lo que favorece el estudio y la investigación en los LIs con vistas al desarrollo de nuevos disolventes y catalizadores.

La aplicación de los líquidos iónicos en nuevos fármacos como principios activos farmacéuticos resulta importante, ya que, muchos APIs son difíciles de disolver dentro del cuerpo. La capacidad de ciertos LIs para disolverlos proporciona un instrumento a tener en cuenta en la preparación de estos productos farmacéuticos. Los LIs permiten la formación de sal líquidas de APIs, mejorando la solubilidad de la medicina original, la permeabilidad y la estabilidad manteniendo su eficacia biológica.

En cuanto a los LIs y su utilización en la industria hay que destacar la amplia variedad de procesos ya en funcionamiento y las mejoras introducidas en ellos. Si bien queda un largo camino por recorrer hasta sustituir los procesos tradicionales, en muchos casos estos procesos con LIs son más limpios y menos perjudiciales para el medio ambiente, bien por usar productos menos contaminantes o por producir menos sustancias de desecho.

14. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Romero, A. Líquidos iónicos a temperatura ambiente: Un nuevo medio para las reacciones químicas. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.* **2008**, *102*, 79.
- [2] Holbrey, J.D., Seddon, K.R. "Ionic liquid". *Clean Products and Processes.* **1999**, *1*, 223.
- [3] Wilkes, J.S. Properties of ionic liquid solvents for catalysis. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 11.
- [4] Hurley, F.H., Weir, T.P. The electrodeposition of aluminium from nonaqueous solutions at room temperature. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 207.
- [5] Boon, J. A., Levisky J.A., Pflug J.L., Wilkes J.S. Friedel-crafts reactions in ambient-temperature molten salts. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 480.

- [6] Díaz Alvarez, J.C., Martínez Rey, R., Barrero Acosta, R. Líquidos iónicos: propiedades fisicoquímicas y aplicación potencial en el mejoramiento de crudos pesados. *Revista ION*. **2012**, 25, 61.
- [7] Hallet, J.P., Welton, T. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chem Rev*. **2011**, 111, 3508.
- [8] Franco-Vega, A., Palou, E., Ramírez-Corona, N., López-Malo, A. Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos. **2014**, 8(1),15.
- [9] Weingrtnr, H. Understanding ionic liquids at the molecular level: facts, problems, and controversies. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, 47, 654.
- [10] Rogers, R.D., Seddon, K. Ionic Liquid as Green Solvents. Progress and Prospects. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, 5, 57.
- [11] Imperato, G., König, B., Chiappe, C. Ionic Green Solvents from Renewable Resources. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**,1049.
- [12] Greaves T.L., Protic ionic liquids: Solvents with tunable phase behavior and physicochemical properties. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110(45), 22479.
- [13] Ghandi, K. A Review of Ionic Liquids, Their Limits and Applications. *Green and Sustainable Chemistry*. **2014**, 4(1), 44.
- [14] Borja, F.C. Líquidos iónicos: métodos de síntesis y aplicaciones. *Conciencia Tecnológica*. **2015**, 49, 52.
- [15] Bonhôte, P., Dias, A.P., Papageorgiou, N., Kalyanasundaram, K., Grätzel, M. Hydrophobic highly conductive ambient temperature molten-sals. *Inorg. Chem*. **1996**, 35, 1168.
- [16] Baker, N., Baker, G.A., Kane, M.A., Bright, F.V. The cybotactic region surrounding fluorescent probes dissolved in 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: effects of temperature and added carbon dioxide. *J. Phys. Chem*. **2001**, 105, 9663.
- [17] García Bernal, E., De los Ríos, A.P., Hernández Fernández, F.J., Larrosa-Guerrero, A., Ginestá, A., Sánchez Segado, S., Lozano, L.J., Godínez, C. Jornadas de introducción a la investigación de la UPCT. *ISSN 1888-8356*. **2011**, 4, 66.
- [18] Koel, M. Physical and chemical properties of ionic liquids based on the dialkylimidazolium cation. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem*. **2000**, 49 ,145.
- [19] Sheldon, R.A. Catalytic reactions in ionic liquids. *Chem. Commun*. **2001**, 23, 2399.

- [20] Cammarata, L., Kazarian, S.G., Salter, P.A., Welton, T. Molecular states of water in room temperature ionic liquids. *Phys. Chem. Chem.* **2001**, 3, 5192.
- [21] Coleman, D., Gathergood, N. Biodegradation studies of ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 600.
- [22] Matzke, M., Stolte, S., Thiele, K., Juffernholz, T., Arning, J., Ranke, J., Welz-Biermann, U., Jastorff, B. The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery. *Green Chem.* **2007**, 9, 1198.
- [23] Greaves, T.L., Drummond, C.J. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 206.
- [24] Van Valkenburg, M.E., Vaughn, R.L., Williams, M., Wilkes, J.S. Thermochemistry of ionic liquid heat-transfer fluids. *Acta.* **2005**, 425, 181.
- [25] Wilkes, J.S. Properties of ionic liquid solvents for catalysis. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 11.
- [26] Wasserscheid, P., Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, 2nd ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**.
- [27] Williams, S.D., Schoebrechts, J.P., Selkirk, J.C., Mamantov, G. A new room temperature molten salt solvent system: organic cation tetrachloroborates. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2218.
- [28] Sitze, M.S., Shreiter, E.R., Patterson, E.V., Freeman, R.G. Ionic liquids based on FeCl₃ and FeCl₂. Raman scattering and ab initio calculations. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2298.
- [29] Wilkes, J.S., Zaworotko, M.J. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [30] Wasserscheid, P., Keim, W. Ionic Liquids—New “Solutions” for Transition Metal Catalysis. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 3772.
- [31] Forrester, K.J., Merrigan, T.L., Davis, J.H.Jr. Novel organic ionic liquids (OILS) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8955.
- [32] Wierzbicki, A., Davis, J.H.Jr. Proceedings of the Symposium on Advances in Solvent Selection and Substitution for Extraction. March 5-9, 2000, Atlanta, Georgia. AIChE, New York., 2000.

- [33] Stark, A., Behrend, P., Braun, O., Müller, A., Ranke, J., Ondruschka, B., Jastorff, B. Purity specification methods for ionic liquids. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1152.
- [34] Nockemann, P., Binnemans, K., Driesen, K. Purification of imidazolium ionic liquids for spectroscopic applications. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *415*, 131.
- [35] Cassol, C.C., Ebeling, G., Ferrara, B., DuPont, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 243.
- [36] Deetlefs, M.K., Seddon, R. Assessing the greenness of some typical laboratory ionic liquid preparations. *Green Chem.* **2010**, *12*, 17.
- [37] Clare, B.R., Bayley, P.M., Best, A.S., Forsyth, M., MacFarlane, D.R. Purification or contamination? The effect of sorbents on ionic liquids. *Chem. Commun.* **2008**, 2689.
- [38] Pereiro, A.B., Verdía, P., Tojo, E., Rodríguez, A. Physical Properties of 1-Butyl-3-methylimidazolium Methyl Sulfate as a Function of Temperature. *J. Chem. Eng. Data.* **2007**, *52*, 377.
- [39] Ratti, R. Ionic liquids: synthesis and applications in catalysis. *Advances in Chemistry.* **2014**, 739842, 1.
- [40] Fraga-Dubreuil, J., Bazureau, J.P. Rate accelerations of 1,3-dipolar cycloaddition reactions in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6097.
- [41] Dyson, J.P., Tilmann, J.G. Applications of ionic liquid in synthesis and catalysis. *Electrochem. Soc. Interface.* **2007**, 50.
- [42] Su, X., Ji, Y., Hu, F., He, B., Chen, J., Li, D. The inner synergistic effect of bifunctional ionic liquid extractant for solvent extraction. *Talanta.* **2010**, *81*, 1877.
- [43] Zhao, D., Fei, Z., Ohlin, C.A., Laurency, G., Dyson, P.J. Dual-functionalised ionic liquids: synthesis and characterisation of imidazolium salts with a nitrile-functionalised anion. *Chem. Commun.* **2004**, 2500.
- [44] Yue, C., Mao, A., Wei, Y., Lü, M. Knoevenagel condensation reaction catalyzed by task-specific ionic liquid under solvent-free conditions. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1571.
- [45] Mingiorini, M., Donato, R., Benvegnú, M., Gonçalves, R., Schrekker, H. Imidazolium ionic liquids as bifunctional materials (morphology controller and pre-

- catalyst) for the preparation of xerogel silica's. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2008**, *48*, 272.
- [46] Martins, M.A.P., Frizzo, C.P., Moreira, D.N., Zanatta, N., Bonacorso, H.G. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*(6), 2015.
- [47] Olivier-Bourbigou, H., Magna, L., Morvan, D. Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. *Appl. Catal. A.* **2010**, *373*, 1.
- [48] Clare, B., Sirwardana, A., MacFarlane, D.R. Ionic Liquids. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *290*.
- [49] Chauvin, Y., Mussmann, L., Olivier, H. A Novel Class of Versatile Solvents for Two-Phase Catalysis: Hydrogenation, Isomerization, and Hydroformylation of Alkenes Catalyzed by Rhodium Complexes in Liquid 1,3-Dialkylimidazolium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *107*, 2941.
- [50] De los Ríos, A.P., Hernández-Fernández, F.J., Peña, A.E., Martínez, C., Sánchez, S., Lozano, L.J., Moreno, J.I., Godínez, C. Removal of metal ions from aqueous solutions by extraction with ionic liquid. *J. Chem. Eng.* **2010**, *55*, 605.
- [51] Zlotin, S.G., Makhova, N.N. Ionic liquids as substrate-specific recoverable solvents and catalysts of regio-, stereo- and enantioselective organic reactions. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 63.
- [52] Rajkumar, K., Rajendra, S. Synthesis and applications of highly efficient, reusable, sulfonic acid Group functionalized Brønsted acidic ionic liquid catalysts. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 1420.
- [53] Fischer, T., Sethi, A., Welton, T., Woolf, J. Diels-Alder reactions in room-temperature ionic liquids. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 793.
- [54] Gholap, A.R., Venkatesan, K., Daniel, T., Lahoti, R.J., Srinivasan, K.V. Ultrasound promoted acetylation of alcohols in room temperature ionic liquid under ambient conditions. *Green Chem.* **2003**, *5*, 693.
- [55] Dent, A.J., Lees, A., Lewis, R.J., Welton, T.J. Vanadium chloride and chloride oxide complexes in an ambient-temperature ionic liquid. The first use of bis(trichloromethyl) carbonate as a substitute for phosgene in an inorganic system. *Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 2787.
- [56] Mele, A., Tran, C., Lacerda, S.H.D. The structure of a room-temperature ionic liquid with and without trace amounts of water: the role of C-H-O and C-H-F

interactions in 1-n-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4364.

- [57] Dai, S., Ju, Y., Barnes, C. Solvent extraction of strontium nitrate by a crown ether using room-temperature ionic liquids. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, *0*, 1201.
- [58] Wei, G.T., Yang, Z., Chen, C.J. Room temperature ionic liquid as a novel medium for liquid/liquid extraction of metal ions. *Anal. Chim. Acta.* **2003**, 488.
- [59] Visser, A.E., Swatloski, R.P., Reichert, W.M., Griffin, S.T., Rogers, R.D. Traditional extractants in nontraditional solvents: Groups 1 and 2 extraction by crown ethers in room-temperature ionic liquids. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39.
- [60] Hernández-Fernández, F.J., De los Ríos, A.P., Ginestá, A., Sánchez-Segado, S., Lozano, L.J., Moreno, J.I., Godínez, C., Del Mar, C.M. Use of ionic liquids as green solvents for extraction of Zn²⁺, Cd²⁺, Fe³⁺ and Cu²⁺ from aqueous solutions. *Chem. Eng.* **2010**, *21*, 631.
- [61] Wishart, J.F. Energy applications of ionic liquids. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 56.
- [62] Vijayaraghavan, R., Surianarayanan, M., MacFarlane, D.R. Ionic Liquids as Moderators in Exothermic Polymerization Reactions. *Angew Chem. Int.* **2004**, *43*, 5363.
- [63] Matsui, H., Okada, K., Kawashima, T., Ezure, T., Tanabe, N., Kawano, R., Watanabe, M. Applications of an ionic liquid-based electrolyte to a 100 mm x 100 mm sized dye-sensitized solar cell. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2004**, *164*, 129.
- [64] López-González, D., Valverde, J.L., Sánchez, P., Sánchez-Silva, L. Characterization of different heat transfer fluids and degradation study by using a pilot plant device operating at real conditions. *Energy.* **2013**, *54*, 240.
- [65] Ding, L., He, T.X., Xiong, Y., Wu, J.F., Chen, L.G., Chen, G.X. Ionic liquids as novel lubricants. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 298.
- [66] Hernández-Fernández, F.J., De los Ríos, A.P., Rubio, M., Tomás-Alonso, F., Gómez, D., Vllora, G. A novel application of supported liquid membranes based on ionic liquids to the selective simultaneous separation of the substrates and products of a transesterification reaction. *J. Membr. Sci.* **2007**, *293*, 73.
- [67] Branco, L.C., Crespo, J.G., Alfonso, C.A.M. High selective transport for organic compounds by using supported liquid membranes based on ionic liquids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2771.

- [68] Brittain, H.G., Grant, D.J.W. Effect of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. Polymorphism in pharmaceutical solids. *Brittain HG*. **1999**, 279.
- [69] Egorova, K.S., Gordeev, E.G., Ananikov, V.P., Zelinsky, N.D. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7132.
- [70] Ye, C., Liu, W., Chen, Y. Room-temperature ionic liquids: a novel versatile lubricant. *Chem. Commun.* **2001**, *21*, 2244.
- [71] Hough, W.L., Smiglak, M., Rodríguez, H. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429.
- [72] Shamshina, J.L., Barber, P.S., Rogers, R.D. Ionic liquids in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* **2013**, *10*, 1367.
- [73] Bica, K., Rijksen, C., Nieuwenhuyzen, M. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 2011.
- [74] Bica, K., Rogers, R.D., Confused ionic liquid ions - a "liquification" and dosage strategy for pharmaceutically active salts. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1215.
- [75] Yoshizawa, M., Xu, W., Angell, C.A. Ionic liquids by proton transfer: vapor pressure, conductivity, and the relevance of ΔpK_a from aqueous solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15411.
- [76] Bica, K., Shamshina, J., Hough, W.L., et al. Liquid forms of pharmaceutical cocrystals: exploring the boundaries of salt formation. *Chem. Commun.* 2011, *47*, 2267.
- [77] Aguiar, A.J., Krc, J.Jr., Kinkel, A.W. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 847.
- [78] Cojocar, O.A., Bica, K., Gurau, G. Prodrug ionic liquids: functionalizing neutral active pharmaceutical ingredients to take advantage of the ionic liquid form. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 559.
- [79] Moniruzzaman, M., Tahara, Y., Tamura, M., et al. Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs. *Chem Commun.* **2010**, *46*, 1452.
- [80] Ghatak, C., Rao, V.G., Mandal, S. An understanding of the modulation of photophysical properties of curcumin inside a micelle formed by an ionic liquid: a

new possibility of tunable drug delivery system. *J. Phys. Chem. B.* **2012**, *116*, 3369.

[81] Jork, C., Seiler, M., Beste, Y.A., Arlt, W. Influence of Ionic Liquids on the Phase Behavior of Aqueous Azeotropic *J. Chem. Eng. Data*, **2004**, *49*, 852.

[82] Weyerhausen, B., Hell, K., Hesse, U. Industrial application of ionic liquids as process aid. *Green Chem.* **2005**, *5*, 283.