

Disolventes supramoleculares con propiedades de acceso restringido (SUPRAS-RAM) para la extracción de compuestos orgánicos

NOELIA CABALLERO-CASERO, SOLEDAD RUBIO

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA, Departamento de Química Analítica, Instituto de Química Fina y Nanoquímica, Grupo de Investigación Química Analítica Supramolecular
E-mail: a42caasn@uco.es, ga1rubrs@uco.es

1. Introducción

El espectacular desarrollo que se ha producido en las dos últimas décadas en el ámbito del diseño y síntesis de materiales funcionales ha impulsado las investigaciones sobre nuevos disolventes no tóxicos, con capacidad para mejorar la selectividad y el rendimiento de las extracciones y disminuir los costes de producción [1].

El autoensamblaje, un proceso mediante el que componentes aislados se organizan de forma autónoma y espontánea en estructuras ordenadas y/o funcionales, ha abierto nuevas vías en el campo de la nanotecnología (ej. *the bottom-up approach*) [2] y en la actualidad, constituye una de las estrategias con mayor potencial para la síntesis de materiales avanzados [3]. Sorprende sin embargo, que apenas se ha explorado el uso del autoensamblaje para el desarrollo de disolventes funcionales de interés para los laboratorios de análisis y la industria química.

Los disolventes supramoleculares, conocidos por su acrónimo en inglés, SUPRAS, se definen como líquidos nanoestructurados generados a partir de una disolución acuosa o hidro-orgánica de moléculas anfifílicas a través de procesos de autoensamblaje y coacervación [4]. En la figura 1 se muestra un esquema general para la síntesis de los SUPRAS. Se parte de una disolución de monómeros anfifílicos o una disolución coloidal de agregados de los mismos, y se modifican las condiciones ambientales (ej. pH, T^a, adición de sales, adición de un disolvente en el que el compuesto anfifílico sea poco soluble, etc),

para disminuir la repulsión entre los grupos polares del compuesto anfifílico. Como consecuencia se forman agregados de mayor tamaño que se asocian entre sí, hasta que debido a la diferencia de densidad con la disolución en la que se han generado, se separan en una nueva fase denominada coacervado o SUPRAS. La nueva fase líquida no es continua, las gotitas de coacervado permanecen como entidades independientes en la misma (Figura 1).

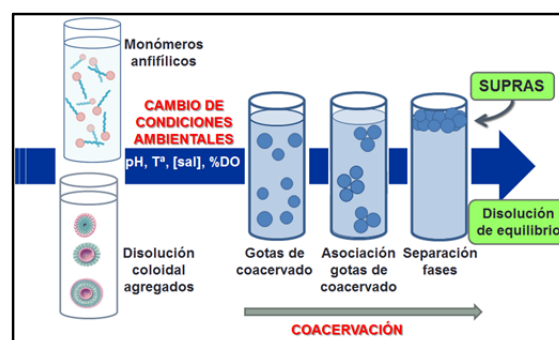


Figura 1. Esquema general para la síntesis de disolventes supramoleculares

Los SUPRAS presentan propiedades intrínsecas y operacionales excepcionales para su utilización en procesos de extracción. Entre ellas destacan: a) capacidad de solubilización simultánea de compuestos polares, apolares y anfifílicos; b) versatilidad en las estructuras y en los tipos de interacciones que proporcionan; c) elevado número de sustancias anfifílicas naturales y sintéticas comercialmente disponibles a bajo coste; d) procesos de síntesis de fácil implementación en cualquier laboratorio o industria; e) baja volatilidad e inflamabilidad, lo que permite desarrollar procesos de extracción menos contaminantes y más

seguros y f) adaptabilidad a los formatos convencionales de extracción.

Todos los SUPRAS son, por su naturaleza intrínseca, sensibles a estímulos ambientales. Ello se debe a que las fuerzas que dirigen el proceso de autoensamblaje y coacervación son siempre no covalentes y por tanto reversibles. Los agregados, en los diferentes niveles, se forman mediante un balance de fuerzas de atracción entre las cadenas hidrocarbonadas y de repulsión entre los grupos polares. Si las condiciones ambientales eliminan la repulsión se favorece el crecimiento de los agregados y por tanto la coacervación. En el caso de que se favorezca la repulsión, el coacervado se destruye y se forman agregados de menor tamaño. Podemos por tanto manipular el tamaño de los agregados formados y existe el potencial para manipular las estructuras y propiedades de los SUPRAS para que cumplan funciones específicas (SUPRAS funcionales).

2. SUPRAS-RAM

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito por primera vez SUPRAS funcionales que presentan propiedades de acceso restringido [5]. Estos SUPRAS-RAM se sintetizan espontáneamente a partir de disolución de alcanoles (C_6-C_{14}) en tetrahidrofurano (THF) mediante adición de agua. Están formados por agregados hexagonales inversos que contienen cavidades acuosas rodeadas por los grupos alcoholes mientras las cadenas hidrocarbonadas están disueltas en THF (Figura 2A). En la figura 2 también se muestran fotografías, obtenidas mediante crio-microscopía electrónica de barrido, del SUPRAS (Fig. 2B), una gotita de coacervado (Fig. 2C) y la superficie porosa de la misma (Fig. 2D). Seleccionando el porcentaje de THF y agua en la disolución de síntesis, pueden controlarse la composición del SUPRAS (es decir, la cantidad relativa de alcohol, agua y THF que contiene), el tamaño de las gotitas que lo constituyen y el tamaño de las cavidades acuosas de las estructuras

hexagonales invertidas en las que se autoensamblan los alcanoles [5].

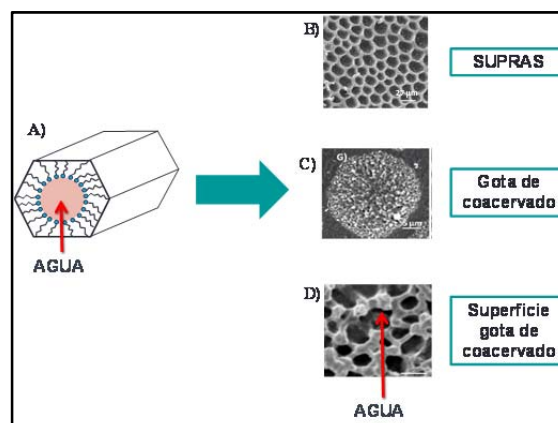


Figura 2. Diagrama esquemático de los agregados de alcanol en el SUPRAS (A), y microfotografías obtenidas mediante crio-SEM para el SUPRAS (B), una de las gotitas que lo conforman (C) y estructura de la superficie de la misma (D).

Como un ejemplo, en las figuras 3A-C, obtenidas mediante microscopía óptica, se aprecia cómo aumenta el tamaño de las gotitas que forman el SUPRAS a medida que aumenta el porcentaje de THF en la disolución de síntesis. Las nanoestructuras formadas son reversibles y sus características se modifican espontáneamente cuando se producen cambios en el medio en el que se generan. El autoensamblaje sigue rutas predecibles, de forma que tanto la composición como el volumen de coacervado pueden predecirse a partir de modelos matemáticos.

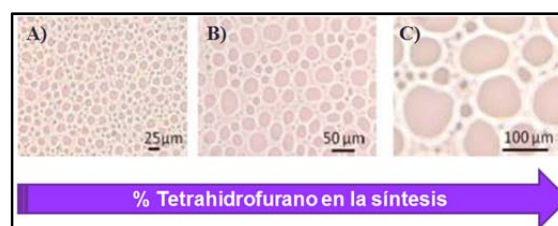


Figura 3. Microfotografías obtenidas mediante microscopía óptica de las gotitas que forman el SUPRAS, sintetizadas a partir de diferentes porcentajes de tetrahidrofurano: (A) 20%, (B) 50% y (C) 60%

El aspecto más interesante de estos SUPRAS es que el tamaño de las cavidades acuosas de los agregados hexagonales inversos aumenta cuando lo hace el porcentaje de THF en la disolución de síntesis. Ya que existen en los agregados dos microambientes (polar en la cavidad acuosa y apolar en las cadenas

hidrocarbonadas disueltas en THF, Fig. 2A), estos SUPRAS pueden utilizarse como materiales de acceso restringido para sustancias iónicas y/o polares.

En la Tabla 1 se muestran los porcentajes de recuperación para tres compuestos iónicos de diferente peso molecular (Ocratoxina A, OTA, PM= 403.8; Rojo ácido 97, PM=698.6; y Azul brillante G, PM=825,9), extraídos a partir de cereales infantiles (OTA) y lodos residuales (Rojo ácido 97 y Azul Brillante G), en función del porcentaje de THF en la disolución de síntesis. Se observa que a medida que aumenta el porcentaje de THF, y por tanto el

tamaño de las cavidades acuosas, aumenta la recuperación para los tres compuestos. Si se comparan las recuperaciones para un determinado SUPRAS (ej. obtenido con el 30% de THF), se observa claramente que la recuperación depende del PM del compuesto. Por lo tanto, estos SUPRAS-RAM pueden excluir de la extracción a macromoléculas y tienen el potencial de extraer analitos a partir de muestras líquidas y sólidas sin extraer proteínas, polisacáridos, ácidos húmicos y fúlvicos, etc, con los que se lleva a cabo simultáneamente la limpieza de la muestra.

Tabla 1. Recuperaciones (%) para la extracción de Ocratoxina A en cereales infantiles y colorantes en lodo residual

Tetrahidrofurano (%)	Recuperación (%)		
	Ocratoxina A (PM 403,5)	Rojo ácido (PM 698,6)	Azul brillante (PM 825,9)
10	23	-	-
20	45	18	-
30	80	36	50
50	109	100	54

Hemos comprobado que la exclusión de macromoléculas por los SUPRAS-RAM puede realizarse a través de mecanismos químicos y físicos. Así las proteínas se eliminan por precipitación inducida por la disminución de la constante dieléctrica en presencia de THF y la formación de complejos con alcoholes. Tanto los polisacáridos como los ácidos húmicos y fúlvicos no se extraen debido a fenómenos de exclusión de tamaño en la cavidad acuosa del SUPRAS-RAM.

Dos ejemplos de la aplicación de los SUPRAS-RAM para simplificar el tratamiento de muestra en métodos analíticos son la determinación de alteradores endocrinos en sedimentos [6] y la de PAHs en musgo [7].

Los alteradores endocrinos contienen grupos hidroxilo y cetónicos y por tanto su extracción se lleva a cabo mediante mecanismos mixtos: interacción por puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. El peso molecular de los mismos es inferior a 300 y las recuperaciones obtenidas con el SUPRAS-RAM

son cuantitativas para porcentajes de THF entre 20 y 60%. Los principales componentes orgánicos de la matriz (ácidos húmicos y fúlvicos) no se extraen y el tratamiento de muestra consta de una única etapa; microextracción con 400 µL de SUPRAS durante 10 min e inyección directa del extracto en CL-MS/MS para cuantificación.

La extracción de PAHs en musgo se realiza añadiendo 200 µL de SUPRAS a la muestra, se agita durante 5 min en vórtex y el extracto, después de centrifugación se analiza directamente mediante cromatografía de líquidos con detección fluorescente. Los principales componentes de la matriz (proteínas y polisacáridos) son excluidos de la extracción mediante mecanismos químicos y físicos, respectivamente.

3. Conclusiones

El autoensamblaje de compuestos anfífilos posee un gran potencial para la síntesis de

disolventes con características programadas para que cumplan funciones específicas. El desarrollo de la Química Supramolecular ha permitido profundizar en aspectos básicos del autoensamblaje pero prácticamente todos los estudios se han dirigido a la obtención de nanomateriales y apenas se ha prestado atención al desarrollo de disolventes. El aumento de la selectividad y eficacia de los disolventes en procesos extractivos no sólo es de interés en análisis químico sino también en procesos industriales.

Es interesante por tanto el desarrollo de nuevos disolventes funcionales, no tóxicos y de bajo coste en procesos de extracción. Nuestra experiencia con los SUPRAS indica que el conocimiento de la composición y estructura de los mismos es esencial para predecir y aplicar sus propiedades. Determinar la composición es relativamente fácil y además en la mayoría de los SUPRAS pueden derivarse ecuaciones que permiten predecir la misma. Sin embargo, la determinación de estructuras es muy complicada debido a la labilidad de los agregados que forman los SUPRAS y este hecho ralentiza su conocimiento y dificulta la predicción de propiedades.

[7] Caballero-Casero, N., Çabuk, H., Rubio, S., *Anal. Chim. Acta*, 890 (2015) 124-133

Referencias

- [1] Arvayo-Enríquez, H., Mondaca-Fernández, I., Gortáez-Moroyoqui, P., López-Cervantes, J., Rodríguez-Ramírez, R., *Anal. Methods*, 5 (2013) 2916.
- [2] Steed, J.W., Turner, D.R., Wallace K.J., *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons: Chichester: U.K, 2007.
- [3] Ariga, K., Kunitake, T., *Supramolecular Chemistry, Fundamentals and Applications*, Springer: Berlin, 2006.
- [4] Ballesteros-Gómez, A., Rubio, S., Pérez-Bendito, D., *J. Chromatogr. A*, 1216 (2009) 530–539
- [5] Ballesteros-Gómez, A., Rubio, S., Pérez-Bendito, D., *Anal. Chem.* 81 (2009) 21, 9012–9020
- [6] López-Jiménez, F.J., Rosales-Marcano, M., Rubio, S., *J. Chromatogr. A*, 1303 (2013) 1– 8



Noelia Caballero Casero se licenció en Ciencias Ambientales por la Universidad de Córdoba en el año 2009. En 2010, tras la finalización del máster universitario en Química Fina Avanzada, se incorporó al grupo de investigación Química Analítica Supramolecular para comenzar sus estudios de doctorado. En 2012, realizó una estancia de 4 meses en la Universidad de Wageningen (Holanda), concretamente en el Instituto de Seguridad Alimentaria (RIKILT). Actualmente, y desde finales de 2012, disfruta de una beca del Ministerio de Economía y Competitividad para la realización de su Tesis Doctoral.

Desde el comienzo de sus estudios doctorales ha trabajado en el desarrollo de métodos de extracción basados en el uso de disolventes supramoleculares para la determinación de compuestos orgánicos en matrices agroalimentarias, ambientales y biológicas. En la actualidad, colabora con grupos de investigación, nacionales e internacionales, en estudios epidemiológicos y extracción y efectos sobre la salud humana de carotenoides en microalgas. Es autora de 5 artículos, todos ellos publicados en revistas situadas en el primer cuartil. Los principales resultados de estos trabajos han sido presentados en 9 congresos nacionales e internacionales. Además ha participado en la organización de un congreso nacional. En el área docente ha tenido la oportunidad de co-dirigir 5 proyectos fin de máster, del máster internacional en Ciencias Forenses inscrito en el programa "Erasmus Mundus", así como 2 proyectos finales del Grado en Química de la Universidad de Córdoba.

Actualmente se encuentra finalizando su Tesis Doctoral titulada "Materiales supramoleculares multifuncionales y específicos en procesos de extracción analíticos e industriales".



Soledad Rubio es catedrática de Química Analítica de la Universidad de Córdoba desde 2005. Toda su actividad docente e investigadora ha transcurrido en esta Universidad, en la que obtuvo el grado doctor en Ciencias, con premio extraordinario, en 1982.

Su interés en Química Analítica Supramolecular se inicia a principios de los 90. Desde entonces ha trabajado ininterrumpidamente en diferentes tópicos dentro de este ámbito (catálisis micelar, métodos analíticos basados en parámetros de agregación, y extracción con hemimicelas, admicelas y disolventes supramoleculares). Sus áreas de experiencia incluyen la determinación de contaminantes en alimentos, medioambiente y muestras biológicas. Colabora con diferentes grupos de investigación, nacionales e internacionales, en estudios epidemiológicos y extracción y efectos sobre la salud humana de carotenoides en microalgas. Es autora de 156 artículos, el 80% de ellos en revistas situadas en el primer decil, una monografía (Environmental Analytical Chemistry, Elsevier) y 12 capítulos de libro. Ha sido también autora invitada de los artículos de revisión bianuales "Recent Advances in Environmental Analysis" publicados por la revista Analytical Chemistry en 2009 y 2011. Los resultados se han presentado en 150 contribuciones a congresos destacando 6 conferencias invitadas.

Entre los cargos desempeñados relacionados con la gestión de la actividad científica destacan: Responsable del Área de Evaluación de I+D+I de la Dirección de Evaluación y Acreditación (DEVA) de la Agencia Andaluza del Conocimiento, (Octubre 2013-continúa), Coordinadora del Área de Evaluación de I+D+I de la DEVA (Enero 2011-Octubre 2013), Miembro de la Comisión Técnica de Evaluación, Certificación y Acreditación de la Agencia Andaluza de Evaluación de la Calidad y Acreditación Universitaria (AGAE), con responsabilidades de gestión en el Área de Evaluación de I+D+I (Diciembre 2008-Diciembre 2010), miembro de la Comisión de Expertos del Programa Ramón y Cajal, Área de Química (convocatoria 2014 y 2015), miembro de la Comisión de Expertos para la selección de proyectos del Plan Nacional en el Área de Química (convocatoria 2012), miembro de la Comisión de Investigación de la Universidad de Córdoba (Noviembre 2006-Septiembre 2013) y miembro de la Junta Directiva de Sociedades Científicas: a) Grupo Regional de la SEQA (Junio 2006-Junio 2010); b) SEQA (Junio 2013-continúa).