



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID



Universidad
de Alcalá

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
Máster Interuniversitario en Descubrimiento de
Fármacos
Curso 2022-2023

**CONSIDERACIONES MEDIOAMBIENTALES EN QUÍMICA
MÉDICA: PREPARACIÓN DE EUTÉCTICOS A PARTIR DE
AMINOÁCIDOS, AMINOALCOHOLES Y ARENOS**

**ENVIRONMENTAL ISSUES IN MEDICINAL CHEMISTRY: PREPARATION
OF EUTECTICS FROM AMINO ACIDS, AMINO ALCOHOLS AND ARENES**

AUTORA: Alba Pérez Prieto

DIRECTOR/A: Bernardo Herradón García

Supervisoras en el laboratorio: Irene Gómez Berenguer y Cristina Santamaría Olivera

INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL – CSIC



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Contenido

1. Introducción	1
1.1 INTERACCIONES.....	6
ENLACE DE HIDRÓGENO	6
INTERACCIÓN ÁCIDO-BASE DE LEWIS	7
INTERACCIÓN DE VAN DER WAALS.....	8
1.2 CLASIFICACIÓN.....	8
1.3 APLICACIONES.....	9
ELECTROLITOS PARA BATERÍAS.....	9
APLICACIONES MEDIOAMBIENTALES.....	11
APLICACIONES EN NANOCIENCIA	12
BIOTRANSFORMACIONES	12
1.4 APLICACIONES DE EUTÉCTICOS EN QUÍMICA MÉDICA.....	13
ANTECEDENTES.....	14
2. Objetivos	15
3. Resultados y discusión	16
4. Conclusiones	22
5. Parte experimental	22
Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.....	22
TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.....	23
Procedimiento general para la síntesis de eutécticos.....	23

Abreviaturas empleadas

¹H-RMN	Resonancia magnética de protón
AIB	Aluminium Battery
API	Ingrediente Farmacéutico Activo
ChCl	Cloruro de colina
DES	Deep Eutectic Solvent
DMSO	Dimetilsulfóxido
EE	Electrolito Eutéctico
equiv. mol.	Equivalente molar
FTIR	Fourier Transform Infrared
Hz	Herzio
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donnor
IL	Líquido iónico
IR	Infrarrojo
LIB	Lithium Ion Battery
MIB	Ion Metal Battery
NADES	Disolventes Eutécticos Naturales
NIB	Sodium Ion Battery
NP	Nanopartícula
P.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIB	Sodium Ion Battery
THADES	Disolventes Eutécticos Terapéuticos
ZIB	Zinc Ion Battery

1. Introducción

Actualmente, el mayor reto actual de la humanidad es preservar el planeta para las futuras generaciones. Para lograr este objetivo, todas nuestras acciones deben tener un componente verde y sostenible. La ciencia va a jugar un papel importante para contribuir a conseguir estos objetivos, empleando energías más limpias y renovables, evitar los efectos de gas invernadero, paliar las consecuencias del cambio climático y el impacto medioambiental.

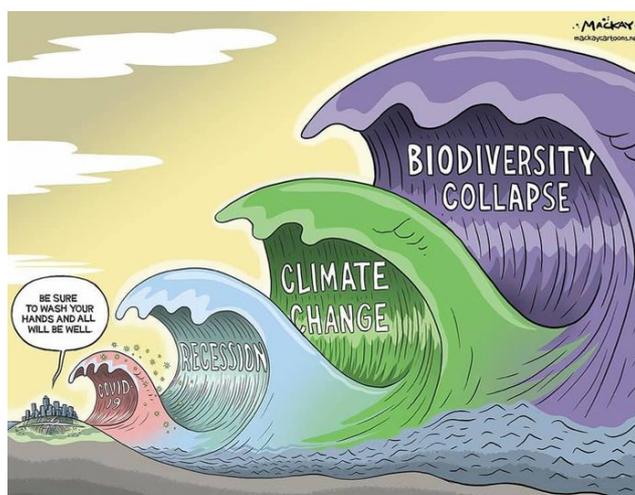


Figura 1. Ilustración de Graeme Mackay poniendo de manifiesto la situación actual de la humanidad. Lo que se está llamando las olas (de la primera a la cuarta).¹

La química debe tener en cuenta estas premisas medioambientales. Para ello se están usando los llamados *Principios de la Química Verde*. Propuestos por Anastas y Warner² son los siguientes:

- prevención de residuos;
- economía atómica;
- síntesis de sustancias químicas menos peligrosas;
- diseño de productos químicos más seguros;
- disolventes y auxiliares más seguros;
- diseño para la eficiencia energética;
- uso de materias primas renovables;
- reducir derivados;

¹<https://www.facebook.com/mackaycartoons/posts/by-popular-demand-heres-a-new-4-waves-cartoon-ive-drawn-that-improves-on-someone/10158598769679450/>

² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, USA, 1998.

- catálisis;
- diseño para la degradación;
- análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación;
- química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes.

Entre los objetivos de la química verde está el de minimizar el uso de disolventes y que estos sean respetuosos con el medio ambiente. Algunas de las primeras opciones exploradas fueron el agua y los fluidos supercríticos.³ Sin embargo, estos disolventes presentan limitaciones, entre las cuales se pueden mencionar su reactividad frente a una variedad de solutos y su escaso poder solvente, especialmente con los compuestos orgánicos.

Posteriormente, la atención de la comunidad académica se centró en los *líquidos iónicos* (ILs).⁴ El término ‘líquido iónico’ es descriptivo: son líquidos formados por iones. Puesto que el estado físico está determinado por la temperatura, se adopta —por convención— que ésta sea inferior a 100°C. Generalmente, los ILs están constituidos por un catión orgánico (por ejemplo, amonio alifático tetrasustituido, heterociclos nitrogenados alquilados, fosfonio tetrasustituido o sulfonio trisustituido, entre otros) y aniones capaces de estabilizar y dispersar la carga adecuadamente (como nitrato, cloroaluminato, clorato, tiocianato, perclorato o glicolato, entre otros).

En un principio, debido principalmente a su baja presión de vapor, los ILs fueron considerados disolventes seguros desde el punto de vista medioambiental e ino cuos desde la perspectiva de su toxicidad. Sin embargo, resultados recientes en nuestro grupo (resultados sin publicar) y en otros⁵ han demostrado que estos compuestos no son totalmente ino cuos, y presentan citotoxicidad, que depende, principalmente, de la parte catiónica del compuesto.

Otros inconvenientes de los ILs para su uso masivo en la investigación académica y en las aplicaciones industriales son la no-biodegradabilidad (lo que puede causar una persistencia a largo plazo en el medio ambiente) y su alto coste.⁶

³Handy, S. T. *Deep Eutectic Solvents in Organic Synthesis*. InTech eBooks; **2015**. <https://doi.org/10.5772/59254>.

⁴Mohammad, A.; Inamuddin. *Green Solvents I: Properties and Applications in Chemistry*; Springer Science & Business Media, **2012**.

⁵ Singh, M. B., Kumar, V. S., Chaudhary, M., Singh, P. A mini review on synthesis, properties and applications of deep eutectic solvents. *Journal of the Indian Chemical Society*, **2021**, 98(11), 100210. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100210>

⁶Aidoudi, F. H.; Sinopoli, A.; Arunachalam, M.; Merzougui, B.; Aïssa, B. Synthesis and Characterization of a Novel Hydroquinone Sulfonate-Based Redox Active Ionic Liquid. *Materials* **2021**, 14 (12), 3259. <https://doi.org/10.3390/ma14123259>.

Una alternativa a los ILs, recientemente desarrollada como disolventes de uso casi universal, son los eutécticos. Sabemos por las leyes de la crioscopia⁷ que cuando una sustancia química se añade a un sólido puro, el punto de fusión de este disminuye (descenso del punto crioscópico). La composición de la mezcla puede llegar a una situación en la que se alcance el punto de fusión mínimo y se genera una estructura termodinámicamente estable, que se denomina *eutéctico*. Estrictamente, los eutécticos son mezclas de dos componentes, aunque en la bibliografía hay ‘eutécticos’ descritos de tres y más componentes.

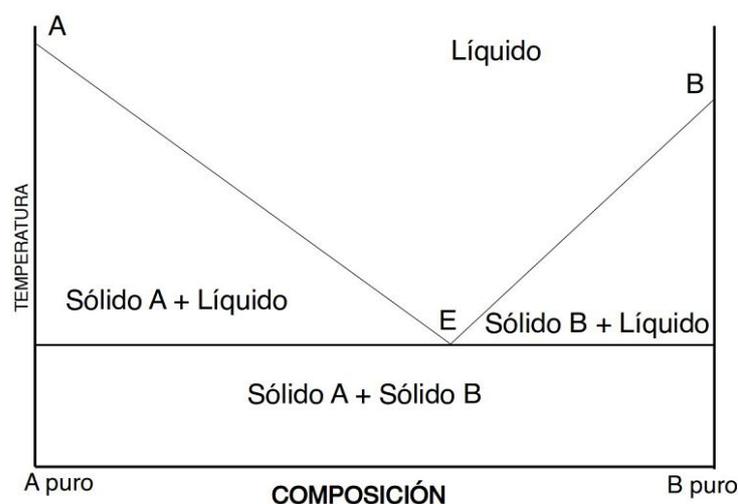


Figura 2. Esquema general de un eutéctico.⁸

Los eutécticos comparten algunas de las características positivas de los ILs: baja presión de vapor, estado líquido en un rango amplio de temperaturas, gran poder disolvente y nula toxicidad.⁹ Sobre este último aspecto hay muy poca información; aunque se asume —quizás de manera errónea— que, al estar formados por sustancias naturales inocuas, la mezcla también lo va a ser.¹⁰

El primer eutéctico fue preparado por Guthrie en 1884. Antiguamente se definía como “cuerpos formados por dos o más constituyentes, los cuales se encuentran en tal proporción entre sí que dan al compuesto resultante una temperatura mínima de fusión...”.¹¹ Hasta hace relativamente poco tiempo, la mayoría de eutécticos estaban

⁷ Petrucci, R. H. *Química General 10/e*; PRENTICE HALL, 2011.

⁸ Noguera, Ing. B.; Noguera, Ing. B. ¿Qué Es El Punto Eutéctico? *Ingeniería Química Reviews*. 2021. <https://www.ingenieriaquimicareviews.com/2021/01/punto-eutectico.html>.

⁹ Handy, S. T. *Deep Eutectic Solvents in Organic Synthesis*. InTech eBooks; 2015. <https://doi.org/10.5772/59254>.

¹⁰ Afonso, J.; Mezzetta, A.; Marrucho, I. M.; Guazzelli, L. History Repeats Itself Again: Will the Mistakes of the Past for ILs Be Repeated for DESs? From Being Considered Ionic Liquids to Becoming Their Alternative: The Unbalanced Turn of Deep Eutectic Solvents. *Green Chem.* 2023, 25 (1), 59-105. <https://doi.org/10.1039/d2gc03198a>.

¹¹ Guthrie, F. LII. *On Eutexia. The London, Edinburgh and Dublin philosophical magazine and journal of science* 1884, 17 (108), 462-482. <https://doi.org/10.1080/14786448408627543>.

formadas por mezclas de especies inorgánicas (ya sean elemento y/o sales). Sin embargo, en 2003, el grupo de Abbott y colaboradores, en la universidad de Leicester, descubrieron que mezclas de cloruro de colina (ChCl) y urea tienen comportamiento de eutéctico,¹² definiendo el término *Disolvente eutéctico profundo* (DES) para definir este tipo de mezclas en las que, al menos un componente es orgánico, y que presentan puntos de fusión mucho más bajos que los de sus compuestos puros.¹³

Generalmente, los DES están compuestos por moléculas pequeñas, como alcoholes, ácidos carboxílicos de cadena corta, amidas, azúcares. También se han encontrado DES en fuentes naturales, como metabolitos de plantas.¹⁴

Posiblemente en la literatura hay un abuso de los términos eutéctico y DES. En este trabajo nos vamos a centrar en eutécticos potenciales que se generarían a partir de dos componentes que interaccionan través de enlaces de hidrógeno, es decir con un dador de enlace de hidrógeno (HBD) y un aceptor (HBA).¹⁵ También los eutécticos se pueden formar a través de otras especies químicas con diferentes interacciones, como hemos demostrado en nuestro grupo (C. Santamaría y B. Herradón, manuscrito en preparación).

Entre los HBAs más comunes podemos destacar el cloruro de colina (ChCl), el cloruro de betaína, la prolina, el cloruro de tetrametilamonio (TMACl) y el cloruro de tetrabutilamonio (TBACl) entre otros. Y entre los HBDs más comunes se encuentran la urea, la tiourea, el glicerol (o glicerina), el etilenglicol, la D-glucosa y la D-fructosa.¹⁶

Debido a sus interesantes potenciales propiedades (sostenibilidad, poca toxicidad, biodegradabilidad, alta capacidad disolvente, fácil preparación a partir de materias primas renovables y bajo coste), los DES son muy atractivos para aplicaciones en Química, Biomedicina y Ciencia de los Materiales.¹⁷

Nuestro grupo de trabajo tiene una extensa experiencia en la síntesis, estudio estructural y determinación de propiedades biológicas de una amplia variedad de compuestos

¹²Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. B.; Munro, H. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Preparation of Novel, Moisture-Stable, Lewis-Acidic Ionic Liquids Containing Quaternary Ammonium Salts with Functional Side Chains. *Chem. Commun.* **2001**, N.º 19, 2010-2011. <https://doi.org/10.1039/b106357j>.

¹³Shishov, A.; Boczkaj, G.; Bulatov, A.; Andrich, V. Deep Eutectic Solvents or Eutectic Mixtures? Characterization of Tetrabutylammonium Bromide and Nonanoic Acid Mixtures. *J. Phys.Chem. B.* **2022**, *126* (21), 3889-3896. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c00858>.

¹⁴Verpoorte, R. *Eutectic Solvents and Stress in Plants*; Academic Press, **2021**.

¹⁵Torres, J.; Campos, K. S.; Harrison, C. R. Fluorescently Labeling Amino Acids in a Deep Eutectic Solvent. *Anal. Chem.* **2022**, *94* (48), 16538-16542. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03980>.

¹⁶Zhang, M.; Zhang, X.; Liu, Y.-Y.; Wu, K.; Zhu, Y.; Lu, H.; Liang, B. Insights into the Relationships between Physicochemical Properties, Solvent Performance, and Applications of Deep Eutectic Solvents. *ESPR* **2021**, *28* (27), 35537-35563. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14485-2>.

¹⁷Nejrotti, S.; Antenucci, A.; Pontremoli, C.; Gontrani, L.; Barbero, N.; Carbone, M.; Dini, D. Critical Assessment of the Sustainability of Deep Eutectic Solvents: A Case Study on Six Choline Chloride-Based Mixtures. *ACS omega* **2022**, *7*(51), 47449-47461. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06140>.

orgánicos. Muchos de estos compuestos son inhibidores de la proteasa calpaína, una enzima implicada en numerosos procesos fisiológicos.¹⁸ Algunos de los inhibidores de calpaína han sido probados en ensayos celulares, encontrando que algunos presentan actividad antiviral y neuroprotectora (resultados sin publicar).

Nuestra investigación se ha centrado en carbohidratos,¹⁹ polioles,²⁰ aminoalcoholes,²¹ aminoácidos,²² péptidos,²³ heterociclos nitrogenados,²⁴ arenos²⁵ e híbridos péptido-molde.²⁶

Por otro lado, otra línea de investigación se ha centrado en estudios de toxicidad de una variedad de compuestos aromáticos y heterociclos que se han usado como productos fitosanitarios y/o de producción industrial.²⁷ Nuestras investigaciones en este campo se han completado con la aplicación a nanomateriales.²⁸

Más recientemente, nuestro grupo se ha embarcado en investigaciones de aplicación de la Química Orgánica a la Ciencia de los Materiales. Entre los resultados obtenidos destacamos un método de exfoliación de grafeno que fue objeto de una patente²⁹ y creación de una empresa de base tecnológica (Gnanomat, <https://gnanomat.com/>) así como investigaciones en baterías de ión litio³⁰ y de ión sodio,³¹ utilizando líquidos iónicos como componentes de los electrolitos.

¹⁸Herradón, B. Química y biomedicina. Búsqueda de inhibidores de calpaína, una proteasa con múltiples actividades. *Acta Científica y Tecnológica* **2018**. <https://bit.ly/2MmAlPJ>

¹⁹Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. The Overman Rearrangement in Carbohydrate Chemistry: Stereoselective Synthesis of Functionalized 3-Amino-3,6-Dihydro-2H-Pyrans and Incorporation in Peptide Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (3), 401-405. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.109>.

²⁰Herradón, B.; Morcuende, A.; Valverde, S. Microwave Accelerated Organic Transformations: Dibutylstannylene Acetal Mediated Selective Acylation of Polyols and Amino Alcohols Using Catalytic Amounts of Dibutyltin Oxide. Influence of the Solvent and the Power Output on the Selectivity. *Synlett* **1995**. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4988>.

²¹Morcuende, A.; Ors, M.; Valverde, S.; Herradón, B. Microwave-Promoted Transformations: Fast and Chemoselective N-Acylation of Amino Alcohols Using Catalytic Amounts of Dibutyltin Oxide. Influence of the Power Output and the Nature of the Acylating Agent on the Selectivity. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (16), 5264-5270. <https://doi.org/10.1021/jo9605511>.

²²Montero, A., Mann, E. Herradón, B. Preparation of Sugar Amino Acids Via Claisen-Johnson Rearrangement: Synthesis and Incorporation into Enkephalin Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3063-3073.

²³Pérez, Y.; Mann, E.; Herradón, B. Preparation and Characterization of Gold Nanoparticles Capped by Peptide-Biphenyl Hybrids. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.04.029>.

²⁴De Miguel, I.; Herradón, B.; Mann, E. Intramolecular Azide-Alkene 1,3-Dipolar Cycloaddition/Enamine Addition(s) Cascade Reaction: Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (9), 1731-1736. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200071>.

²⁵Alonso, M., Herradón, B. Aromaticidad: Un Concepto Histórico Con Relevancia Actual. *An. Quím.* **2010**, *106*, 173-182.

²⁶Montero, A.; Albericio, F.; Royo, M.; Herradón, B. Synthesis of a 24-Membered Cyclic Peptide-Biphenyl Hybrid. *Chemistry Eur. J.* **2007**, *2007* (8), 1301-1308. <https://doi.org/10.1002/chem.200600833>.

²⁷Alonso, M.; Casado, S.; Miranda, C. H.; Tarazona, J.; Navas, J. M.; Herradón, B. Decabromobiphenyl (PBB-209) Activates the Aryl Hydrocarbon Receptor While Decachlorobiphenyl (PCB-209) Is Inactive: Experimental Evidence and Computational Rationalization of the Different Behavior of Some Halogenated Biphenyls. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21* (3), 643-658. <https://doi.org/10.1021/tx700362u>.

²⁸Pérez, Y.; Mann, E.; Herradón, B. Preparation and Characterization of Gold Nanoparticles Capped by Peptide-Biphenyl Hybrids. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.04.029>.

²⁹Herradón, B. Grafeno y COVID-19: aspectos científicos y sociales. *Boletín GEC* **2020**, N°57, 4-15.

³⁰Vélez, J. F.; Vázquez-Santos, M. B.; Amarilla, J. M.; Herradón, B.; Mann, E. R.; Del Río, C.; Morales, E. Geminal Pyrrolidinium and Piperidinium Dicationic Ionic Liquid Electrolytes. Synthesis, Characterization and Cell Performance in LiMn2O4 Rechargeable Lithium Cells. *J. Power Sources* **2019**, *439*, 227098. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2019.227098>.

³¹Santamaría, C.; Morales, E.; Del Río, C.; Herradón, B.; Amarilla, J. M. Studies on Sodium-Ion Batteries: Searching for the Proper Combination of the Cathode Material, the Electrolyte and the Working Voltage. The Role of Magnesium Substitution in Layered

Debido a nuestro interés en aplicar la *filosofía de la química verde* a la química médica, nos hemos planteado el estudio de los eutécticos desde la perspectiva del diseño y descubrimiento de fármacos.

En este trabajo nos planteamos primero hacer un estudio crítico bibliográfico de las aplicaciones de los eutécticos en Química Médica, puesto que los (escasos) resultados publicados en este campo están muy dispersos y falta sistematización.

En segundo lugar, hemos querido estudiar la formación de eutécticos a partir de los tipos de compuestos (aminoácidos, aminoalcoholes, polioles, etc.) indicados más arriba, de los que conocemos su actividad biológica; y con los que podremos comparar. Estos posibles eutécticos se podrían usar como compuestos bioactivos directamente y/o para facilitar el transporte del principio activo al interior de la célula.

Una parte importante de la investigación en el diseño y descubrimiento de fármacos es la toxicidad. Este es un aspecto que frecuentemente se obvia en la investigación académica. Debido a nuestro interés en toxicología molecular, la tercera motivación de este trabajo ha sido el estudio de la toxicidad de los eutécticos más prometedores preparados en este TFM. Desafortunadamente, en el momento de redactar esta memoria aún no tenemos estos resultados.

1.1 INTERACCIONES.

Junto a las características electrostáticas de los iones que constituyen el eutéctico y los efectos estéricos del conjunto catión/anión, las interacciones intermoleculares son fundamentales para determinar la formación y estructura de un eutéctico. Estos solo pueden formarse si las interacciones intermoleculares entre los diferentes componentes son más fuertes (energéticamente más favorables) que las originales que ocurren en cada uno de los componentes individualmente. Las interacciones intermoleculares —enlaces de hidrógeno, ácido-base de Lewis, y de van der Waals— controlan la formación y determinan las propiedades fisicoquímicas de los sistemas eutécticos.³²

ENLACE DE HIDRÓGENO: En la mayoría de los eutécticos relacionados con los preparados en este TFM, el enlace de hidrógeno (*hydrogen bond*, EH) es la interacción principal. El enlace de hidrógeno se produce entre dos especies químicas: la donadora

Manganese-Rich Oxides, and Pyrrolidinium Ionic Liquid. *Electrochim. Acta* **2023**, *439*, 141654. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2022.141654>.

³²Wu, J.; Liang, Q.; Yu, X.; Lü, Q.-F.; Ma, L.; Qin, X.; Chen, G.; Li, B. Deep Eutectic Solvents for Boosting Electrochemical Energy Storage and Conversion: A Review and Perspective. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*(22), 2011102. <https://doi.org/10.1002/adfm.202011102>.

(HBD) y la aceptora (HBA) de enlace de hidrógeno. En el HBD, existe algún átomo de hidrógeno, generalmente unido a un átomo electronegativo, que puede ser aceptado por el HBA, que es un compuesto en el que existen pares de enlaces en átomos electronegativos capaces de aceptar este hidrógeno. En cierto modo, la interacción HBA-HBD es similar a los procesos que se producen en reacciones ácido (tipo Brønsted-Lowry)-base (tipo Lewis). En este proceso hay una transferencia de carga entre las dos especies, que causa la formación de enlaces "parcialmente covalentes", que se detectan mediante RMN o FTIR.³³

En la **Figura 3** se indican algunos de los HBAs y HBDs más frecuentemente usados en la formación de DES.

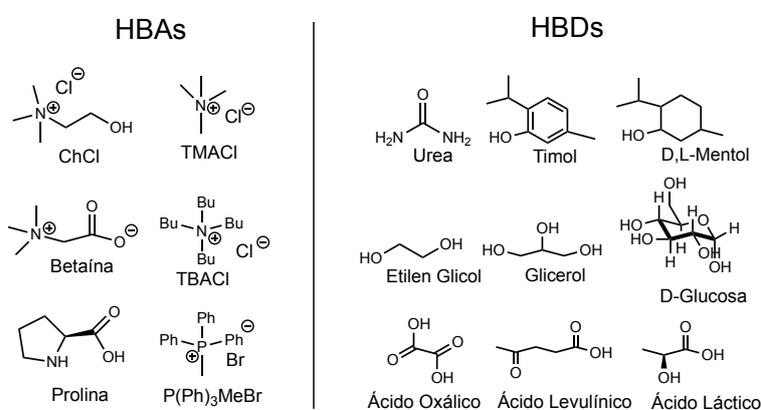


Figura 3. Aceptores comunes de enlace de hidrógeno (HBA) y dadores comunes de enlace de hidrógeno (HBD).³⁴

INTERACCIÓN ÁCIDO-BASE DE LEWIS: Esta interacción se basa en la donación y aceptación de pares de electrones entre los componentes eutécticos. Según la teoría de ácidos y bases de Lewis, una sustancia capaz de donar un par de electrones es una base de Lewis, mientras que una que puede aceptar un par de electrones es un ácido de Lewis.³⁵

Los cationes como Li^+ , Na^+ y K^+ , junto con algunos compuestos químicos (BF_3 y PF_3) son ácidos de Lewis que potencialmente pueden interactuar con bases de Lewis como NH_3 , PH_3 o moléculas orgánicas que contienen grupos funcionales como amidas, carbonatos o éteres para sintetizar electrolitos eutécticos. La fuerza de las interacciones ácido-base de Lewis varía entre energías de enlaces de hidrógeno débiles (~ 4 kJ/mol) e

³³Yang, J.; Dettori, R.; Nunes, J. O. R.; List, N. H.; Biasin, E.; Centurion, M.; Chen, Z.; Cordones, A. A.; DePonte, D. P.; Heinz, T. F.; Kozina, M.; Ledbetter, K.; Lin, M.-F.; Lindenberg, A. M.; Mo, M.; Nilsson, A.; Shen, X.; Wolf, T.; Donadio, D.; Gaffney, K. J.; Martínez, T. J.; Wang, X. Direct Observation of Ultrafast Hydrogen Bond Strengthening in Liquid Water. *Nature* **2021**, *596* (7873), 531-535. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03793-9>.

³⁴Pomelli, C. S.; Guazzelli, L. *Sustainable Organic Synthesis*; **2021**. <https://doi.org/10.1039/9781839164842>.

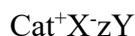
³⁵Adams, R. D.; Captain, B.; Fu, W.; Smith, M. A. Lewis Acid-Base Interactions between Metal Atoms and Their Applications for the Synthesis of Bimetallic Cluster Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(20), 5628-5629. <https://doi.org/10.1021/ja017486j>.

incluso más altas que las de los enlaces covalentes (> 100 kJ/mol). Sin embargo, en las mezclas eutécticas, la interacción ácido-base de Lewis debe ser menor para no afectar la química de Lewis tanto como las fuerzas de enlace covalente, pero lo suficiente como para alterar el estado de coordinación.³⁶

INTERACCIÓN DE VAN DER WAALS Y FUERZAS INTERMOLECULARES RELACIONADAS. Estas interacciones generalmente incluyen fuerzas de Keesom (efecto dipolo-dipolo), fuerzas de Debye (efecto dipolo-dipolo inducido) y fuerzas de dispersión de London.³⁷ Las interacciones de van der Waals son las fuerzas químicas más débiles. Sin embargo, deben tenerse en cuenta, pues son fundamentales en el paso del estado molecular al supermolecular/supramolecular que determinan la existencia de la materia.^{38,39}

1.2 CLASIFICACIÓN

Los disolventes eutécticos profundos se pueden describir mediante la siguiente fórmula general:⁴⁰



Dónde:

- **Cat⁺** suele ser un catión amonio, fosfonio o sulfonio.
- **X⁻** es una base de Lewis, normalmente un anión haluro, para distinguir entre los eutécticos potenciales.
- **Y** representa un ácido de Lewis o de Brønsted.
- **z** indica el número de moléculas de **Y** que interactúan con el anión asociado.

Los DES se han clasificado en cuatro tipos en función de la naturaleza de sus dadores de enlace de hidrógeno (HBD).⁴¹

³⁶Johnstone, T. C.; Wee, G. N. J. H.; Stephan, D. W. Accessing Frustrated Lewis Pair Chemistry from a Spectroscopically Stable and Classical Lewis Acid-Base Adduct. *Angew. Chem.* **2018**, *57* (20), 5881-5884. <https://doi.org/10.1002/anie.201802385>.

³⁷Zhang, C.; Zhang, L.; Yu, G. Eutectic Electrolytes as a Promising Platform for Next-Generation Electrochemical Energy Storage. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (8), 1648-1659. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00360>.

³⁸Han, Z.; Wei, X.; Xu, C.; Chiang, C.-L.; Zhang, Y.; Wu, R.; Ho, W. Imaging van Der Waals Interactions. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7* (24), 5205-5211. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.6b02749>.

³⁹Dorrell, W.; Pirie, H.; Gardezi, S. M.; Drucker, N.; Hoffman, J. Van Der Waals Metamaterials. *Phys. Rev.* **2020**, *101* (12). <https://doi.org/10.1103/physrevb.101.121103>.

⁴⁰Smith, E.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11060-11082. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.

⁴¹Tolmachev, D. A.; Lukasheva, N. V.; Ramazanov, R. R.; Nazarychev, V. M.; Borzdun, N. I.; Volgin, I. V.; Andreeva, M. A.; Glova, A. D.; Melnikova, S. V.; Dobrovskiy, A.; Silber, S. A.; Lyulin, S. V.; De Souza, R. S.; Ribeiro, M. C. C.; Karttunen, M. Computer Simulations of Deep Eutectic Solvents: Challenges, Solutions, and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (2), 645. <https://doi.org/10.3390/ijms23020645>.

El tipo I es el formado por sales de amonio cuaternarias y haluros metálicos (MCl_x), como $FeCl_2$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $CuCl_2$ y $AgCl$.

El tipo II son una extensión de los DES de tipo I. Se forman a partir de consiste en cloruros metálicos hidratados y sales de amonio cuaternarios. Este tipo de eutécticos han sido ampliamente empleados en procesos industriales debido a ventajas como bajo coste y estabilidad al aire o humedad.

Los DES de tipo III están formados por cloruros de colina y diferentes tipos de HBDs. Estos materiales son de interés debido a sus ventajas: bajo coste, sostenibilidad, biodegradabilidad y fácil producción a gran escala. Además, los eutécticos de tipo III se pueden preparar con un amplio rango de HBDs, lo que significa que sus propiedades fisicoquímicas pueden ser fácilmente modulables para aplicaciones específicas ajustando simplemente los HBDs.

Los eutécticos de tipo IV se forman a partir de una gran variedad de metales de transición y urea. Normalmente se piensa que los cationes inorgánicos tienen una alta densidad de carga y, por tanto, forman eutécticos difícilmente. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que se pueden formar eutécticos con bajos puntos de fusión (por debajo de $150^\circ C$) empleando cloruros metálicos, como $FeCl_2$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$ y como HBDs, urea, acetamida, ácido fórmico o 1,6-hexanona.⁴²

1.3 APLICACIONES

Aunque el campo de las aplicaciones de los DES aún está en su infancia, son prometedores en muchos campos, incluidas las industrias farmacéutica, alimentaria y cosmética. Se puede utilizar como agentes extractores y concentradores en química analítica, en las transformaciones de biomasa, disolución de metales, en química de materiales y polímeros, y como disolventes para reacciones orgánicas.⁴³

ELECTROLITOS PARA BATERÍAS

Nuestro grupo de trabajo está investigando en materiales para baterías secundarias (recargables) de ión metal (*ion metal battery*, MIB, como litio, sodio, potasio). Estos

⁴²Nian, B.; Li, X. Can Deep Eutectic Solvents Be the Best Alternatives to Ionic Liquids and Organic Solvents: A Perspective in Enzyme Catalytic Reactions. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, *217*, 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.044>.

⁴³Vasil'eva, I. S.; Morozova, O.; Shumakovich, G.; Yaropolov, A. I. Betaine-Based Deep Eutectic Solvent as a New Media for Laccase-Catalyzed Template-Guided Polymerization/Copolymerization of Aniline and 3-Aminobenzoic Acid. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (19), 11409. <https://doi.org/10.3390/ijms231911409>.

dispositivos electroquímicos son una de las principales herramientas que tenemos para almacenar la energía de fuentes renovables.

Una batería consta de tres componentes principales: los dos electrodos (el ánodo y el cátodo) y el electrolito. En el ánodo se produce la oxidación del metal generando iones positivos (cationes) y electrones que, a través de un circuito, sirven para suministrar electricidad (corriente continua) a un dispositivo electrónico. Los cationes formados en el cátodo migran al ánodo. Esta migración se produce a través del electrolito, que es el medio por el que circulan los cationes. Una vez que se ha producido la descarga de la batería (en el momento en el que se ha agotado el metal reductor), esta se puede volver a cargar conectándola a un alimentador de corriente. En el proceso de carga, los cationes del cátodo se reducen al metal, que migra al ánodo a través del electrolito. Una vez en el ánodo, el metal se oxida generando electricidad.

En estos sistemas electroquímicos, el electrolito debe presentar, de manera ideal, una buena compatibilidad con los electrodos, alta conductividad iónica y buenas estabilidades térmica y electroquímica.

En los últimos años se ha explorado la posibilidad de utilizar electrolitos basados en DES, denominados electrolitos eutécticos (EEs). Como ejemplos de MIB que incorporan electrolitos eutécticos, podemos destacar principalmente baterías de iones de litio (LIB), baterías de iones de Zn (ZIB), baterías de iones de aluminio (AIB) y baterías de iones de sodio (NIB o SIB).

Los electrolitos eutécticos están formados por dos o tres sustancias, en las que los aniones y cationes complejos generalmente se forman a través de las interacciones entre los diferentes componentes.

Los electrolitos eutécticos para MIB se forman principalmente a través de enlaces de hidrógeno e interacciones ácido-base de Lewis, que comúnmente consisten en sales metálicas anhidras/hidratadas y ligandos orgánicos.

Aún se necesita mucha investigación sobre los DES para aplicaciones en dispositivos electroquímicos. Normalmente, en los sistemas eutécticos, los iones de gran tamaño y volumen hacen que la viscosidad de estos disolventes sea elevada, penalizando así la conductividad iónica. La composición adecuada debe ser económica, ecológica, responsable con el medio ambiente. En particular, la viscosidad de los DES formados por componentes líquidos es mucho más baja que la de todos los componentes sólidos, y

agregar algunas sustancias, como FEC y urea, puede reducir efectivamente la viscosidad.⁴⁴

Como conclusión, se espera que los electrolitos basados en DES experimenten avances significativos en un futuro cercano dado el creciente interés científico y los esfuerzos actuales para mejorar el rendimiento manteniendo su bajo costo y seguridad. Sin embargo, considerando sus méritos, pueden introducirse con éxito en las aplicaciones de almacenamiento de energía y pueden contribuir al diseño e implementación de sistemas más seguros y respetuosos con el medio ambiente.⁴⁵

APLICACIONES MEDIOAMBIENTALES

La captura de gases y la separación de componentes de una mezcla de sustancias químicas tiene un gran potencial en ciencias medioambientales. Debido a su alta capacidad de disolución de una variedad de solutos, los DES se han usado en estos contextos.

El uso de DES en la captura de SO₂ de combustibles y de CO₂ son de gran interés científico. Los óxidos de azufre pueden extraerse mediante DES hidrófilos. La captura de CO₂ en los DES ofrece numerosas aplicaciones, como la separación y purificación de gas, catálisis o fijación química de CO₂.⁴⁶

El contenido de agua de algunos DES (higroscópicos) reduce significativamente su propiedad de retención de gases, por lo que el agua actúa como un antidisolvente en la mezcla eutéctica. La propiedad de captura de gases de los DES se podría utilizar para intentar paliar el calentamiento global.

Los DES también se han empleado en el procesamiento de productos químicos; que incluye la separación física de más de dos o dos componentes de una mezcla, lo que tiene aplicaciones en química ambiental.⁴⁷

⁴⁴Geng, L.; Wang, X.; Han, K. S.; Hu, P.; Zhou, L.; Zhao, Y.; Luo, W.; Mai, L. Eutectic Electrolytes in Advanced Metal-Ion Batteries. *ACS Energy Lett.* **2021**, 7 (1), 247-260. <https://doi.org/10.1021/acseenergylett.1c02088>.

⁴⁵Di Pietro, M. L.; Mele, A. Deep Eutectics and Analogues as Electrolytes in Batteries. *J. Mol. Liq.* **2021**, 338, 116597. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116597>.

⁴⁶Li, X.; Hou, M.; Han, B.; Wang, X.; Zou, L. Solubility of CO₂ in a Choline Chloride + Urea Eutectic Mixture. *J. Chem. amp; Eng. Data* **2008**, 53 (2), 548-550. <https://doi.org/10.1021/je700638u>.

⁴⁷Singh, M. B.; Kumar, V. S.; Chaothary, M.; Singh, P. A Mini Review on Synthesis, Properties and Applications of Deep Eutectic Solvents. *J. Indian Chem. Soc.* **2021**, 98 (11), 100210. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100210>.

APLICACIONES EN NANOCIENCIA

Los nanomateriales tienen propiedades —por ejemplo, químicas, magnéticas, electrónicas y fotofísicas— muy interesantes que les hace muy atractivos en numerosas aplicaciones. Los nanomateriales se han usado en diferentes campos como la catálisis, la electrónica, los dispositivos ópticos, el magnetismo, las ciencias de la vida, etc. La fabricación a gran escala de nanopartículas con tamaño y funcionalidad bien definidos es un gran desafío en la investigación en nanociencia.

Los DES han sido usados en la preparación de NP de oro. Para ello se emplearon ChCl/urea —como sustitutos de los tensioactivos tradicionales—, $\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ como precursor de las partículas de oro y ácido L-ascórbico como promotor de crecimiento anisotrópico. Más del 40% de las NPs de Au presentan una simetría pentagonal regular, aunque también se observaron NPs de tres, cuatro y múltiples ramas. Se pueden obtener nanopartículas de oro con diferentes formas y estructuras superficiales, simplemente ajustando el contenido de agua en el DES. Se observó que las nanopartículas de oro en forma de estrella obtenidas presentan una alta actividad catalítica para la reducción electrocatalítica de H_2O_2 .⁴⁸

BIOTRANSFORMACIONES

Un área de investigación emergente para los DES es su uso como disolvente en biotransformaciones. Una biotransformación es una reacción química promovida por un sistema biológico, frecuentemente una enzima o un microorganismo, denominados globalmente como biocatalizadores.

También en esta categoría de biotransformaciones entrarían las transformaciones metabólicas producidas en un organismo, que son fundamentales para su supervivencia (por ejemplo, asimilando los nutrientes); las transformaciones metabólicas de un fármaco, en la que éste puede convertirse en el agente activo; y las transformaciones metabólicas de toxinas y otras sustancias exógenas que pueden ser perjudiciales para la salud; de esta manera, el organismo puede facilitar la excreción de la toxina.

Generalmente se consideran biotransformaciones las que se realizan sobre sustancias químicas (naturales o sintéticas) con fines sintéticos y/o biotecnológicos.

⁴⁸Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F. Deep Eutectic Solvents: Syntheses, Properties and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108. <https://doi.org/10.1039/c2cs35178a>.

El medio natural de los biocatalizadores es el agua. Sin embargo, este no es el disolvente ideal para biotransformar compuestos orgánicos. Para solventar algunos problemas relacionados con la eficacia (solubilidad, rendimiento, selectividad) se han usado disolventes orgánicos polares como acetona, metanol o DMSO, con resultados escasamente interesantes debido a los problemas asociados con la desnaturalización enzimática. Reemplazar los disolventes orgánicos polares con DES permite que los sustratos se disuelvan sin desactivar las enzimas. Los DES se pueden usar de tres maneras diferentes: como co-disolvente con agua para ayudar a que los sustratos no polares se disuelvan en una solución acuosa; como una segunda fase en una mezcla de base acuosa; o como reemplazo no volátil de disolventes orgánicos.

Las biotransformaciones que usan microorganismos están limitadas en cualquier disolvente no acuoso y, lamentablemente, agregar agua modifica los DES, rompiendo las interacciones electrostáticas entre los componentes. Para superar esto, se han incorporado células enteras liofilizadas en un DES, preservando la integridad y viabilidad de las bacterias.⁴⁹

1.4 APLICACIONES DE EUTÉCTICOS EN QUÍMICA MÉDICA.

La mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) se sintetizan típicamente en una forma cristalina, que, normalmente, es poco soluble en agua, para conservar su estabilidad termodinámica. Sin embargo, su baja solubilidad puede dificultar su absorción gastrointestinal, y, por tanto, comprometer su actividad biológica y propiedades biofarmacéuticas. Además, se han asociado efectos secundarios como sangrado gastrointestinal, ulceración intestinal, insuficiencia renal y anemia aplásica, a la baja solubilidad de ciertos APIs.

Además de los DES convencionales, dos tipos emergentes de DES, como los disolventes eutécticos naturales (NADES) y los DES terapéuticos (THEDES), han recibido un gran interés por parte de la comunidad científica. Los NADES están formados por metabolitos, como azúcar, polialcohol, ácidos orgánicos o aminoácidos, por lo que tienen una biocompatibilidad extraordinaria y un perfil de toxicidad farmacéuticamente aceptable. Los THEDES son DES con al menos un componente que es API y han sido

⁴⁹Smith, E.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11060-11082. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.

reconocidos como vehículos para la administración de fármacos. En comparación con la forma original de API, los THEDES puede mejorar la biodisponibilidad del API y, por lo tanto, lograr una mejor eficacia de absorción.

Si bien la aplicabilidad como potenciador de la solubilidad de medicamentos miscibles en agua es prometedora, los mecanismos químicos detrás del proceso de solubilización siguen sin estar claros. Finalmente, se desconoce la ruta de degradación de los DES en el cuerpo humano y su efecto sobre los API. En resumen, dado la capacidad de ajuste, la alta selectividad y el excelente rendimiento de disolución de los DES, podemos anticipar un aumento en el desarrollo de nuevos DES para su implantación como disolventes prometedores en la preparación de muestras y el diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas.⁵⁰

Una buena aplicación de los eutécticos en química médica, son las formulaciones líquidas estables de anestésicos locales basados en ésteres y amidas, que se desarrollan formando eutécticos empleando monoterpenoides acíclicos, monocíclicos o bicíclicos.⁵¹

ANTECEDENTES

Como indicado anteriormente (página 5 y referencias citadas), nuestro grupo (PEPARO, *Péptidos y compuestos aromáticos*) lleva investigando bastantes años en la síntesis, estructura y aplicaciones en química médica de una amplia variedad de compuestos — como péptidos, arenos, aminoácidos, aminoalcoholes y compuestos aromáticos—, lo que ha sido el tema de trabajo de diversos TFMs en este Máster Interuniversitario de Descubrimiento de Fármacos.^{52,53,54}

En este trabajo realizamos un estudio exploratorio de la preparación de algunos eutécticos relacionados con el tipo de compuestos indicados en el párrafo anterior, según los objetivos que se indican en el siguiente apartado.

⁵⁰WeidongLu; Chen, H. Application of Deep Eutectic Solvents (DESs) as Trace Level Drug Extractants and Drug Solubility Enhancers: State-of-the-Art, Prospects and Challenges. *J. Mol. Liq.* **2021**, *349*, 118105. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118105>.

⁵¹Benito, C.; Atilhan, M.; Aparicio, S. Liquid Formulations of Local Anesthetics through Deep Eutectics Based on Monoterpenoids. *J. Mol. Liq.* **2022**, *369*, 120852. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120852>.

⁵²Nápoles, Y. Síntesis de híbridos péptido-fluorenona. Trabajo de Fin de Máster. **2019**.

⁵³Contreras, K.C. Síntesis de arenos con potencial actividad antiviral. Trabajo de Fin de Máster. **2021**.

⁵⁴Santamaría, C. Síntesis y estructura de híbridos aminoácido-antraceno. **2018**.

2. Objetivos

Prácticamente no hay ningún estudio sobre la toxicidad de los disolventes eutécticos profundos (DES) y pocos sobre sus aplicaciones en química médica, por lo que el primer objetivo del presente Trabajo de Fin de Máster fue hacer un análisis bibliográfico de estos temas. Debido a la limitación de espacio disponible para esta memoria, en la sección anterior solo hemos hecho una breve reseña de una selección de los muchos artículos consultados.

Este trabajo exploratorio será de gran utilidad para las futuras investigaciones del grupo PEPARO en las aplicaciones de los DES en química médica.

Aparte de este estudio bibliográfico, en este TFM también planteamos la preparación de una variada serie de potenciales eutécticos que podemos clasificar en dos grupos: derivados del cloruro de colina y derivados del cloruro de betaína.

Los DES formados a partir de colina sirven como modelo de aminoalcoholes y los de betaína de aminoácidos, que ya se han mencionado que han sido usados en nuestro grupo en diversas aplicaciones en química médica. Como componentes dadores de enlace de hidrógeno (HBDs) hemos usado una variedad de compuestos, incluyendo compuestos aromáticos, polioles, carbohidratos, alcoholes y ureas; que son tipos estructurales relacionados con algunos previamente usados en nuestro grupo en proyectos de química médica.

Complementario a este trabajo se ha hecho un estudio de algunos indicadores de la formación de eutécticos, que incluyen el estado físico, el punto de fusión y el análisis por RMN de protón.

En resumen, los objetivos del presente TFM son:

- 1) Análisis bibliográfico detallado.
- 2) Preparación de eutécticos derivados de cloruro de colina.
- 3) Preparación de eutécticos derivados de cloruro de betaína.
- 4) Estudio de propiedades físicas de los productos obtenidos, incluyendo el estado físico, el punto de fusión y el espectro de RMN-¹H.

3. Resultados y discusión.

Los compuestos usados en los experimentos encaminados a la preparación de los posibles eutécticos se indican en la **Figura 4**.

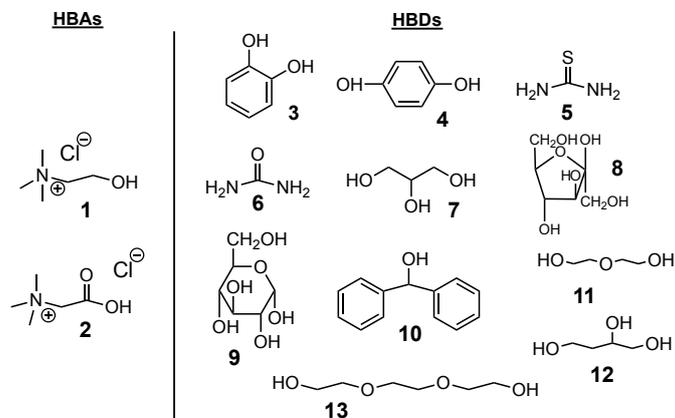


Figura 4. HBAs y HBDs empleados en la preparación de eutécticos.

Para la preparación de los eutécticos de cloruro de colina, se empleó el *método A*⁵⁵, mediante el cual se hacen reaccionar el cloruro de colina con los alcoholes enumerados en la **Figura 4**. Los detalles de la preparación de estos eutécticos se indican en la **Tabla 1**.

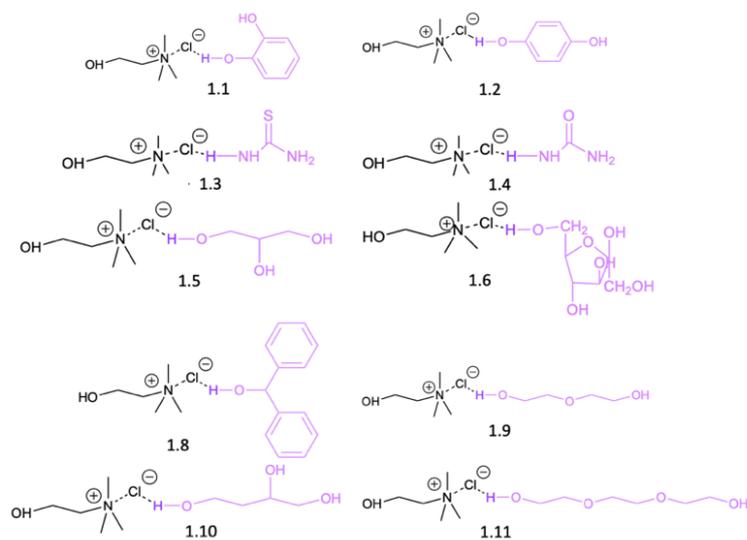


Figura 5. Estructura prevista de los eutécticos obtenidos a partir de cloruro de colina y los diferentes HBDs.

Para la preparación de los eutécticos de cloruro de betaína, se emplearon dos métodos de reacción diferentes, *B*⁵⁶ y *C*⁵⁷, mediante los cuales se hicieron reaccionar el cloruro de

⁵⁵ Procedimiento general de reacción explicado en la parte experimental.

⁵⁶ Procedimiento general de reacción explicado en la parte experimental.

⁵⁷ Procedimiento general de reacción explicado en la parte experimental.

betaína con los diferentes alcoholes enumerados en la **Figura 4**. Los detalles de la preparación de estos eutécticos se indican en las **Tablas 2 y 3**.

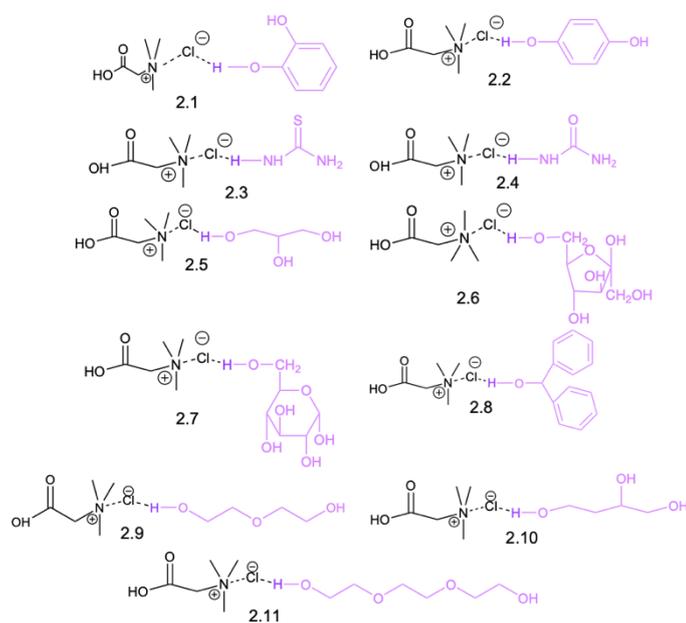


Figura 5. Estructura prevista de los eutécticos obtenidos a partir de cloruro de betaína y los diferentes HBDs.

PREPARACIÓN DE EUTÉCTICOS DE CLORURO DE COLINA.

HBD	PROPORCIÓN	MÉTODO EMPLEADO	Ti/Tf (°C)	TIEMPO Y VELOCIDAD CALEFACCIÓN	ASPECTO FÍSICO Tf	ASPECTO FÍSICO t.a.	P.f. (°C)	$\Delta\delta$ (ppm)
1	1:1	A	80°C/90°C	80°C (20 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso amarillento	-	n.m
	1:2		80°C/90°C	80°C (20 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso amarillento	-	0,92
2	1:1	A	80°C/90°C	80°C (30 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Cristales rosas	46-48°C	n.m
	1:2		80°C/90°C	80°C (30 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Cristales rosas	42-48°C	0,19
3	1:1	A	80°C	80°C (20 min), 80-90°C (70 min)	Líquido	Sólido blanco	45-50°C	n.m
	1:2		80°C	80°C (20 min), 80-90°C (70 min)	Líquido	Sólido blanco	62-66°C	0,21
4	1:1	A	80°C	80°C (20 min), 80-90°C (45 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	n.m
	1:2		80°C	80°C (20 min), 80-90°C (45 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	0,10
5	1:1	A	80°C	80°C (35 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso transparente	-	n.m
	1:2		80°C	80°C (35 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso transparente	-	1,13
6	1:1	A	80°C/100°C	80°C (30 min), 80-90°C (25 min), 90-100°C (40 min)	Líquido	Líquido denso amarillo	-	n.m
	1:2		80°C/100°C	80°C (30 min), 80-90°C (25 min), 90-100°C (40 min)	Líquido	Líquido denso amarillo	-	0,35
8	1:1	A	80°C	80°C (20 min), 80-90°C (40 min)	Líquido	Cristales blancos	52-54°C	n.m
	1:2		80°C	80°C (20 min), 80-90°C (40 min)	Líquido	Cristales blancos	56-61°C	0,06
9	1:1	A	80°C/90°C	80°C (35 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	n.m
	1:2		80°C/90°C	80°C (35 min), 80-90°C (50 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	0,14
10	1:1	A	80°C/90°C	80°C (50 min), 80-90°C (70 min)	Líquido	Líquido denso amarillo	-	n.m
	1:2		80°C/90°C	80°C (50 min), 80-90°C (70 min)	Líquido	Líquido denso amarillo	-	0,16
11	1:1	A	80°C/90°C	80°C (35 min), 80-90°C (60 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	n.m
	1:2		80°C/90°C	80°C (35 min), 80-90°C (60 min)	Líquido	Líquido denso blanco	-	1,04

Tabla 1. Detalles preparación eutécticos de cloruro de colina. (min: minuto; n.m.: no medido)

PREPARACIÓN DE EUTÉCTICOS DE CLORURO DE BETAÍNA.

HBD	PROPORCIÓN	MÉTODO EMPLEADO	Ti/Tf (°C)	TIEMPO Y VELOCIDAD CALEFACCIÓN	ASPECTO FÍSICO Tf	ASPECTO FÍSICO t.a.	P.f. (°C)	Δδ (ppm)
1	1:1	B	80°C/110°C	80°C (40 min), 80-110°C (3 h)	Líquido	Sólido blanco	64-68°C	n.m.
	1:2	B	50°C/90°C	50°C (35 min), 50-90°C (2 h)	Líquido	Sólido blanco	64-69°C	0,19;0,06
	1:2	C	80°C	80°C (3 h)	Líquido	Sólido blanco	58-64°C	n.m.
	1:3	B	80°C/110°C	80°C (40 min), 80-110°C (2 h)	Líquido	Sólido blanco	63-65°C	n.m.
2	1:1	B	80°C/140°C	80°C (30 min), 80-140°C (2 h)	Líquido	Sólido blanco	104-109°C	n.m.
	1:2	B	80°C/140°C	80°C (30 min), 80-140°C (2 h)	Líquido	Sólido blanco	107-111°C	0,09; 0,07
	1:2	C	70°C/130°C	70°C (30 min), 70-130°C (3 h)	Líquido	Sólido blanco	104-108°C	n.m.
	1:3	B	80°C/140°C	80°C (45 min), 80-140°C (4 h)	Líquido	Sólido blanco	104-107°C	n.m.
3	1:1	C	70°C/165°C	70°C (20 min), 70-165°C (5 h)	Líquido	Sólido rosa	101-104°C	n.m.
	1:2	C	80°C/140°C	80°C (25 min), 80-140°C (3 h)	Líquido	Sólido rosa	105-109°C	0,03; 0,07
4	1:2	C	80°C/120°C	80°C (25 min), 80-120°C (2 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	0,15; 0,16
5	1:1	C	80°C/165°C	80°C (20 min), 80-165°C (4 h)	Sólido	Cristales blancos	218-222°C	n.m.
	1:2	C	80°C/180°C	80°C (1 h), 80-180°C (6 h)	Líquido	Líquido denso blanco	-	0,09;0,18
	2:1	C	80°C/165°C	80°C (35 min), 80-165°C (3 h)	Sólido	Cristales blancos	212-218°C	n.m.
6	1:1	C	80°C/110°C	80°C (30 min), 80-110°C (2 h)	Líquido	Líquido denso caramelo	-	n.m.
7	1:1	C	80°C/140°C	80°C (50 min), 80-140°C (3 h)	Líquido	Sólido caramelo	n.m.	n.m.

Tabla 2. Detalles preparación eutécticos de cloruro de betaína. (h: hora; min: minuto; n.m.: no medido)

HBD	PROPORCIÓN	MÉTODO EMPLEADO	Ti/Tf (°C)	TIEMPO Y VELOCIDAD CALEFACCIÓN	ASPECTO FÍSICO Tf	ASPECTO FÍSICO t.a.	P.f. (°C)	$\Delta\delta$ (ppm)
8	1:1	C	70°C/130°C	70°C (35 min), 70-130°C (4 h)	Líquido	Sólido blanco	62-66°C	n.m.
	1:2	C	80°C/165°C	80°C (40 min), 80-165°C (4 h)	Líquido	Sólido blanco	61-64°C	0; 0,04
	2:1	C	80°C/165°C	80°C (35 min), 80-165°C (2 h)	Sólido	Sólido blanco	64-67°C	n.m.
9	1:1	C	80°C/170°C	80°C (20 min), 80-170°C (3 h)	Sólido	Cristales incoloros	212-219°C	n.m.
	1:2	C	80°C/165°C	80°C (25 min), 80-165°C (3 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	0,03; 0,03
	1:3	C	80°C/165°C	80°C (20 min), 80-165°C (3 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	n.m.
10	1:1	C	80°C/175°C	80°C (20 min), 80-175°C (4 h)	Sólido	Sólido incoloro	212-219°C	n.m.
	1:2	C	80°C/180°C	80°C (25 min), 80-180°C (4 h)	Líquido	Líquido denso amarillo	-	0,04; 0,08
	1:3	C	80°C/180°C	80°C (35 min), 80-180°C (4 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	n.m.
11	1:1	C	80°C/165°C	80°C (20 min), 80-165°C (3 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	n.m.
	1:2	C	80°C/140°C	80°C (20 min), 80-140°C (4 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	0,19; 0,01
	1:3	C	80°C/180°C	80°C (20 min), 80-180°C (4 h)	Líquido	Líquido denso transparente	-	n.m.

Tabla 3. Continuación detalles preparación eutécticos de cloruro de betaina. (h: hora; min: minuto; n.m.: no medido)

Como se indica en las **Tablas 1, 2 y 3**, al comparar las variaciones en el desplazamiento químico para el cloruro de colina y el cloruro de betaína, observamos como éstas son mayores en los eutécticos de cloruro de colina, lo que se traduce en un mayor desapantallamiento de las señales y, por tanto, la formación del eutéctico. De todas maneras, para los eutécticos de cloruro de betaína con 1,2-dihidroxibenceno, urea y glicerol, se obtienen mayores variaciones en el desplazamiento químico, lo cual son también datos favorables para uno de los objetivos de este TFM, que es la aplicación de la betaína (un amino ácido) como componente de eutécticos.

Por otro lado, al observar los resultados obtenidos de las mediciones de los puntos de fusión y al compararlos con los puntos de fusión de la colina y betaína, 302°C y 241°C respectivamente, se respaldan los resultados obtenidos por espectrometría de RMN, pudiendo así confirmar que hemos obtenido los eutécticos.

Como esperado, los resultados obtenidos con cloruro de colina y con cloruro de betaína son diferentes, especialmente en los puntos de fusión. Observamos que los eutécticos formados por cloruro de colina presentan puntos de fusión mucho más bajos, todos por debajo de los 90°C, mientras que la gran mayoría de los eutécticos formados por cloruro de betaína presentan puntos de fusión bastante más elevados, en torno a los 100-200°C, excepto, los eutécticos formados con 1,2-dihidroxibenceno y difenilcarbinol, que presentan puntos de fusión notablemente más bajos.

A pesar de estos resultados y de que se conozcan muchos eutécticos con cloruro de colina, ésta presenta un importante inconveniente, que es su gran higroscopicidad, lo que hace que los resultados obtenidos sean poco reproducibles debido al contenido de agua. Es por esto que empleamos el cloruro de betaína como una alternativa, y, aunque los resultados no sean tan favorables, son bastante más reproducibles.

Por último, un aspecto que apenas se ha estudiado es la toxicidad de los eutécticos. En principio, este era uno de los objetivos de este TFM; pero, en el momento de redactar este trabajo, estamos a la espera de los resultados (realizados en colaboración con el grupo del Prof. Navas, en el INIA-CSIC).

4. Conclusiones.

Se han sintetizado una colección de eutécticos de cloruro de colina y de cloruro de betaína, que posteriormente en nuestro grupo serán estudiadas su actividad biológica y toxicidad.

Tras la síntesis y estudio de estos eutécticos formados a partir de aminoalcoholes, polioles y azúcares realizados en este trabajo, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- En algunos casos, se ha formado el eutéctico; lo que es observable por espectroscopía de RMN-¹H. En este caso, las señales se encuentran más desapantalladas en comparación con las del cloruro de colina y del cloruro de betaína.
- Con respecto a los puntos de fusión, éstos disminuyen notablemente, sobre todo en los eutécticos de cloruro de colina, confirmando así también la obtención de éstos.
- Se obtienen eutécticos más fácilmente a partir del cloruro colina que del cloruro de betaína, lo cual lo podemos observar tanto con los puntos de fusión como con los espectros obtenidos, pero, su gran inconveniente de la higroscopicidad hace que los resultados sean poco reproducibles. La formación de eutécticos de cloruro de betaína es nuestra propuesta alternativa, los eutécticos no se forman tan fácilmente; pero, lo más importante, es que estos experimentos son reproducibles.
- La mayor dificultad del cloruro de betaína para formar eutécticos puede ser debida a la presencia del grupo COOH en la molécula, que puede interferir en la formación de enlace de hidrógeno, como donador, con el otro componente de la mezcla eutéctica.

5. Parte experimental.

Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones en las que se emplean disolventes sensibles al aire se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón.

TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.

Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en el equipo Varian INOVA-400. Los desplazamientos químicos se describen en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz). Los espectros de ^1H -RMN se referencian con respecto a la señal residual de protón del disolvente deuterado empleado en casa caso.

Por razones práctica, en el caso de la descripción de los espectros de RMN, se emplean puntos en vez de comas.

Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se midieron empleando un equipo de punto de fusión de tipo placa Kofler, microscopio Reichert.

Procedimiento general para la síntesis de eutécticos.

Método A

Se mezclaron cloruro de colina (1 equiv. mol.) (0,2 g aprox.) y alcohol/diol (1 y 2 equiv. mol.), a un tubo de presión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo agitando 1-2 horas, y durante este tiempo, la mezcla de reacción se calentó, empezando a 80°C y subiendo gradualmente la temperatura cada cierto tiempo, en caso de que fuera necesario. Una vez se produce la fusión total de los dos reactivos, y, por tanto, finaliza la reacción, se detiene la reacción y la mezcla se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Método B

Se mezclaron cloruro de betaína (1 equiv. mol.) (0,2 g aprox.) y alcohol/diol (1; 2 y 3 equiv. mol.), a un matraz de fondo redondo de 25 mL, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo agitando 4-5 horas, y durante este tiempo, la mezcla de reacción se calentó, empezando a 80°C y subiendo gradualmente la temperatura cada cierto tiempo. Una vez se produce la fusión total de los dos reactivos, y, por tanto, finaliza la reacción, se detiene la reacción y la mezcla se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Al medir el punto de fusión, en aquellos casos en los que se hayan obtenido agujas en la boca del matraz, se medirá también de éstas.

Método C

Se mezclaron cloruro de betaína (1 equiv. mol.) (0,2 g aprox.) y alcohol/diol (1; 2 y 3 equiv. mol.), a un tubo de presión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo agitando 4-5 horas, y durante este tiempo, la mezcla de reacción se calentó, empezando a 80°C y subiendo gradualmente la temperatura cada cierto tiempo. Una vez se produce la fusión total de los dos reactivos, y, por tanto, finaliza la reacción, se detiene la reacción y la mezcla se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + 1,2-dihidroxibenceno (1.1)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,1713 g (1 equiv. mol.) y 0,3329 g (2 equiv. mol.) de 1,2-dihidroxibenceno, se obtuvo el eutéctico **1.1** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos viscosos e incoloros.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 8.68 (s, 2H), 6.73 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 3H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.12 (s, 5H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + hidroquinona (1.2)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,1779 g (1 equiv. mol.) y 0,3630 g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.2** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Cristales húmedos color salmón.

P.f. Mezcla 1:1. (46-48) °C. **Mezcla 1:2.** (42-48) °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 8.67 (s, 6H), 6.56 (s, 12H), 5.47 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 3H), 3.12 (s, 12H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + tiourea (1.3)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,1513 g (1 equiv. mol.) y 0,2523 g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.3** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Sólidos blancos.

P.f. Mezcla 1:1. (45-50) °C. **Mezcla 1:2.** (62-66) °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 7.17 (s, 6H), 5.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 (ddt, *J* = 7.8, 5.2, 2.5 Hz, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.12 (s, 8H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + urea (1.4)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,1009 g (1 equiv. mol.) y 0,1865 g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.4** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos densos amarillentos.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 5.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 3.81 (ddt, *J* = 7.9, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 4H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + glicerol (1.5)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,14 mL (1 equiv. mol.) y 0,22 mL g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.5** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos muy densos transparentes.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 4.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (ddt, *J* = 7.8, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.47 – 3.23 (m, 7H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + fructosa (1.6)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,2980 g (1 equiv. mol.) y 0,6216 g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.6** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquido denso amarillento.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 5.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 4H), 4.71 (dt, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 3H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 6H), 3.83 (td, *J* = 5.0, 2.4 Hz, 4H), 3.81 – 3.76

(m, 4H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.64 (dt, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.46 (m, 8H), 3.46 – 3.37 (m, 15H), 3.35 – 3.21 (m, 5H), 3.12 (s, 16H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + difenilcarbinol (1.8)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,2837 g (1 equiv. mol.) y 0,6449 g (2 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **1.8** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Cristales blancos.

P.f. Mezcla 1:1. (52-54) °C. **Mezcla 1:2.** (56-61) °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 7.44 (s, 1H), 7.37 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 21H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 21H), 7.23 – 7.15 (m, 10H), 5.94 (s, 4H), 5.70 (s, 5H), 5.60 (s, 1H), 3.83 (dq, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 5H), 3.47 – 3.40 (m, 6H), 3.14 (s, 20H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + dietilenglicol (1.9)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,13 mL (1 equiv. mol.) y 0,27 mL (2 equiv. mol.) de dietilenglicol, se obtuvo el eutéctico **1.9** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos muy densos y blanquecinos.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 5.52 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.82 (tq, $J = 5.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.52 – 3.35 (m, 10H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + 1,2,4-butanotriol (1.10)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,17 mL (1 equiv. mol.) y 0,50 mL (2 equiv. mol.) de 1,2,4-butanotriol, se obtuvo el eutéctico **1.10** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos densos amarillentos.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 5.50 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 4H), 3.82 (dh, $J = 5.1, 2.5$ Hz, 2H), 3.58 – 3.38 (m, 10H), 3.26 (hept, $J = 5.4$ Hz, 5H), 3.13 (s, 8H), 1.57 (dtd, $J = 13.6, 7.2, 4.0$ Hz, 2H), 1.37 (ddt, $J = 13.7, 8.5, 6.0$ Hz, 2H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de colina + trietilenglicol (1.11)

Mediante el *método A* del procedimiento general, partiendo de 0,19 mL (1 equiv. mol.) y 0,35 mL (2 equiv. mol.) de trietilenglicol, se obtuvo el eutéctico **1.11** tras calentar la mezcla de reacción hasta 90°C aproximadamente. Líquidos muy densos blanquecinos.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 4.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (qt, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.33 (m, 9H), 3.13 (s, 3H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + 1,2-dihidroxibenceno. (2.1)

Mediante el *método B* del procedimiento general, partiendo de 0,1537 g (1 equiv. mol.), 0,3352 g (2 equiv. mol.) y 0,4694 g (3 equiv. mol.) de 1,2-dihidroxibenceno, se obtuvo el eutéctico **2.1** tras calentar la mezcla de reacción hasta 100°C aproximadamente. Se observó la aparición de agujas en la boca del matraz. Sólido blanco.

P.f. Mezcla 1:1. Agujas:(104-106) °C; producto: 68°C, (211-218) °C; **Mezcla 1:2.** Agujas: (105-107) °C; producto: 68°C, (201-214) °C; **Mezcla 1:3.** Agujas: (110-111) °C; producto: 65°C, (212-215) °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 8.83 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 6.59 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.23 (s, 5H)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,3645 g (2 equiv. mol.), se obtuvo el eutéctico **2.1** tras calentar la mezcla de reacción hasta 80°C. Se sigue observando como algo cristaliza en la parte superior. Sólido blanco.

P.f. (58-64) °C, 197°C

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + hidroquinona. (2.2)

Mediante el *método B* del procedimiento general, partiendo de 0,1632 g (1 equiv. mol.), 0,2877 g (2 equiv. mol.) y 0,4777 g (3 equiv. mol.) de hidroquinona, se obtuvo el eutéctico **2.2** tras calentar la mezcla de reacción hasta 140°C aproximadamente. Se observó la aparición de agujas en la boca del matraz. Sólido blanco.

P.f. Mezcla 1:1. Agujas: (173-175) °C; producto: (104-109) °C, (212-214) °C; **Mezcla 1:2.** Agujas: (172-174) °C; producto: (107-111) °C, (219-227) °C; **Mezcla 1:3.** Agujas: (168-172) °C; producto: (104-107) °C, (211-215) °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla 1:2) δ 8.64 (s, 1H), 6.55 (s, 5H), 4.36 (s, 4H), 3.23 (s, 19H).

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,3137 g (2 equiv. mol.), se obtuvo el eutéctico **2.2** tras calentar la mezcla de reacción hasta 130°C. Se sigue observando como algo cristaliza en la parte superior. Sólido blanco.

P.f. agujas: (168-171) °C; producto: (104-108) °C

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + tiourea. (2.3)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,1298 g (1 equiv. mol.) y 0,2416 g (2 equiv. mol) de tiourea, se obtuvo el eutéctico **2.3** tras calentar la mezcla de reacción hasta 150°C aproximadamente. Obtenemos un líquido de color amarillo. Sólido color salmón.

P.f. Mezcla 1:1. (101-104) °C, (194-197) °C; **Mezcla 1:2.** (105-109)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla 1:2) δ 7.33 (s, 2H), 7.20 (s, 5H), 7.07 (s, 12H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (s, 11H), 3.98 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.38 (s, 21H), 3.24 (s, 13H), 3.02 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.08 (s, 1H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + urea. (2.4)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,1897 g (2 equiv. mol.) de urea, se obtuvo el eutéctico **2.4** tras calentar la mezcla de reacción hasta 120°C aproximadamente. Líquido viscoso incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla 1:2) δ 8.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.44 – 5.39 (m, 12H), 4.03 (s, 4H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + glicerol. (2.5)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,10 mL (1 equiv. mol.), 0,20 mL (2 equiv. mol.) y 0,05 mL (2:1 equiv. mol.) de glicerol, se obtuvo el eutéctico **2.5** tras calentar la mezcla de reacción hasta 165°C aproximadamente. De las mezclas 1:1 y 2:1 se obtienen cristales húmedos y de la mezcla 1:2 un líquido viscoso blanquecino.

P.f. Mezcla 1:1 (218-222) °C; **Mezcla 2:1** (212-218) °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla 1:2) δ 4.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.41 – 3.17 (m, 21H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + D-fructosa. (2.6)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,2730 g (1 equiv. mol.) de D-fructosa, se obtuvo el eutéctico **2.6** tras calentar la mezcla de reacción hasta 110°C aproximadamente. Líquido muy denso, color caramelo quemado.

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + glucosa. (2.7)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,2845 g (1 equiv. mol.) de glucosa, se obtuvo el eutéctico **2.7** tras calentar la mezcla de reacción hasta 140°C aproximadamente. Sólido color caramelo.

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + difenilcarbinol. (2.8)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,3167 g (1 equiv. mol.), 0,5600 g (2 equiv. mol.) y 0,1281 (2:1 equiv. mol.) de difenilcarbinol, se obtuvo el eutéctico **2.8** tras calentar la mezcla de reacción hasta 165°C aproximadamente. Polvo blanco.

P.f. Mezcla 1:1. Agujas: (64-67) °C; producto: (62-66) °C, (225-228) °C; **Mezcla 1:2.** (61-64) °C, (217-222) °C; **Mezcla 2:1.** (64-67) °C, (221-228) °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 7.41 – 7.21 (m, 11H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.21 (s, 2H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + dietilenglicol. (2.9)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,15 mL (1 equiv. mol.), 0,27 mL (2 equiv. mol.) y 0,37 mL (3 equiv. mol.) de dietilenglicol, se obtuvo el eutéctico **2.9** tras calentar la mezcla de reacción hasta 165°C aproximadamente. Para la mezcla 1:1 se obtuvieron cristales húmedos incoloros, mientras que para las mezclas 1:2 y 1:3, líquidos viscosos con cristales, incoloros.

P.f. Mezcla 1:1 (212-219) °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 4.32 (s, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 9H), 3.22 (s, 5H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + 1,2,4-butanotriol. (2.10)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,13 mL (1 equiv. mol.), 0,24 mL (2 equiv. mol.) y 0,38 mL (3 equiv. mol.) de 1,2,4-butanotriol, se obtuvo el eutéctico **2.10** tras calentar la mezcla de reacción hasta 180°C aproximadamente. Para la mezcla 1:1 se obtuvieron cristales húmedos incoloros, mientras que para las mezclas 1:2 y 1:3 líquidos viscosos con cristales, incoloros.

P.f. Mezcla 1:1 (212-219) °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 9H), 3.38 – 3.18 (m, 13H), 1.57 (dq, *J* = 14.1, 7.1, 4.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H).

Síntesis de eutéctico de cloruro de betaína + trietilenglicol (2.11)

Mediante el *método C* del procedimiento general, partiendo de 0,21 mL (1 equiv. mol.), 0,40 mL (2 equiv. mol.) y 0,60 mL (3 equiv. mol.) de trietilenglicol, se obtuvo el eutéctico **2.11** tras calentar la mezcla de reacción hasta 150°C aproximadamente. Líquidos viscosos con cristales, incoloros.

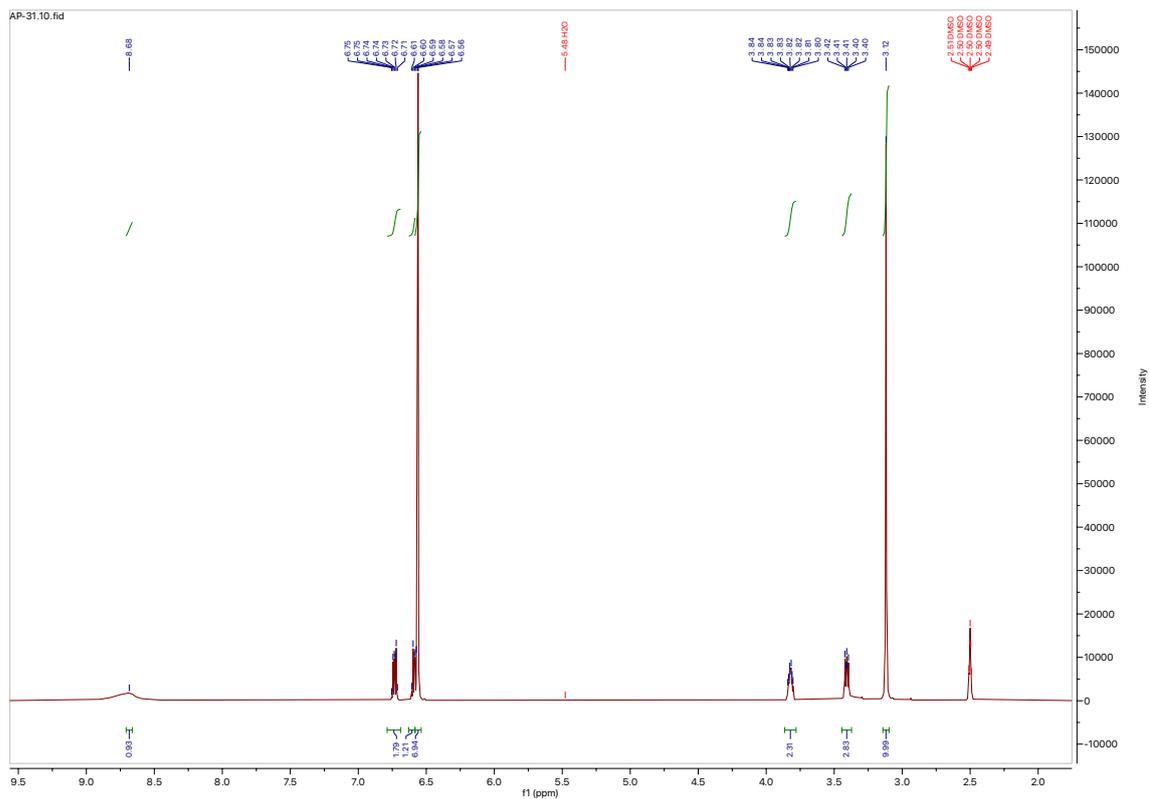
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:2) δ 4.34 (s, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 6H), 3.44 – 3.37 (m, 4H).

ANEXOS

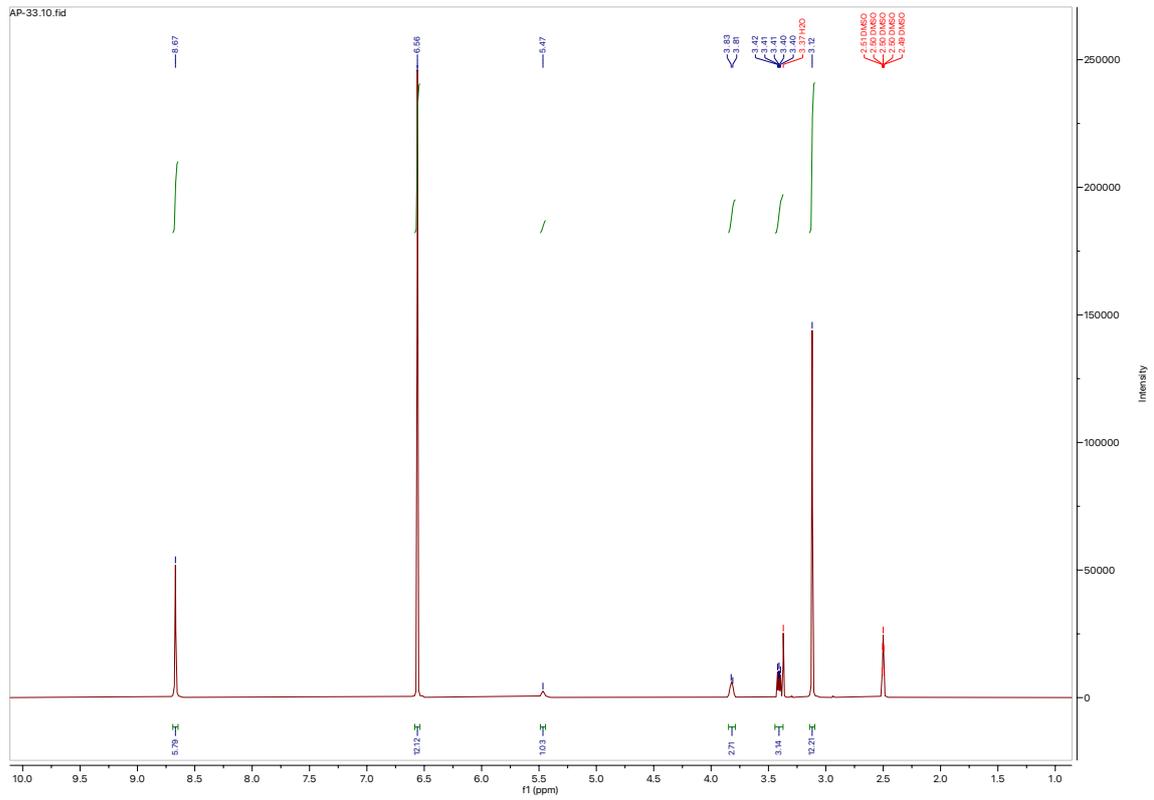
A continuación, se presentan los espectros de RMN-¹H de los eutécticos preparados. Para la representación de los espectros de ¹H, se empleó el programa MestreNova a partir de los archivos fid.

ESPECTROS DE LOS EUTÉCTICOS DE CLORURO DE COLINA.

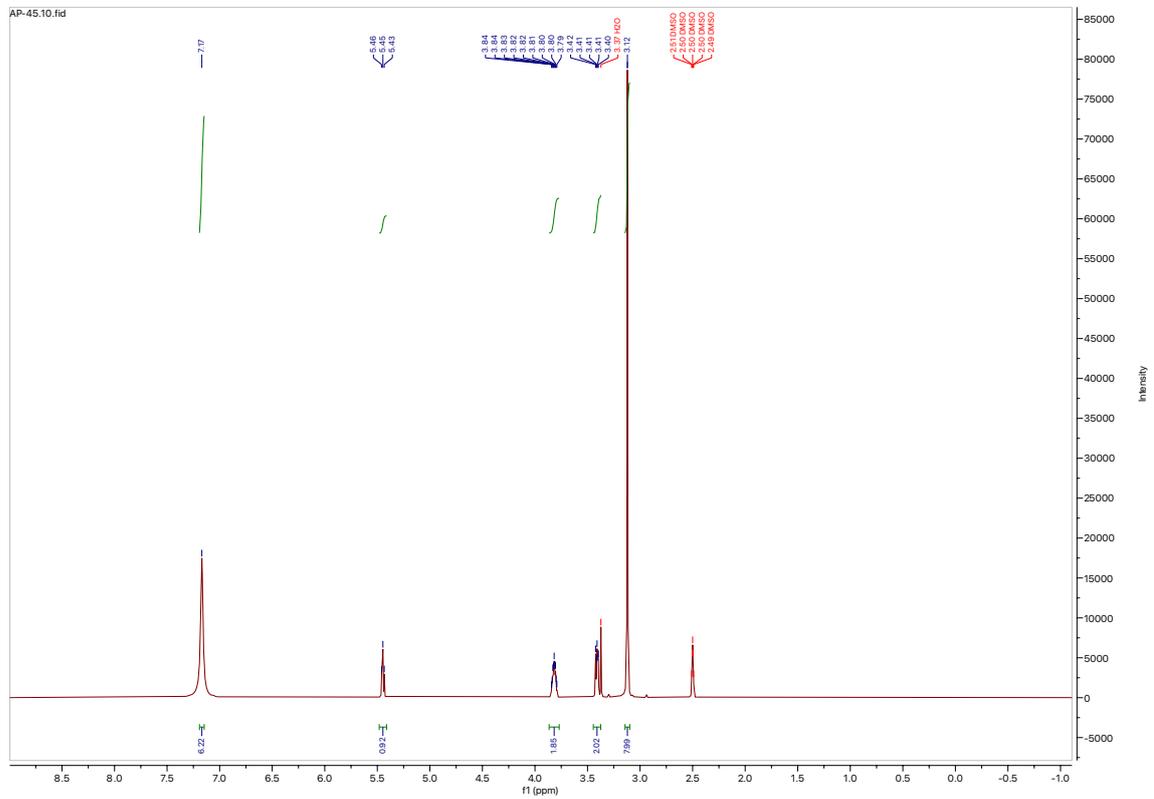
1,2-DIHIIDROXIBENCENO



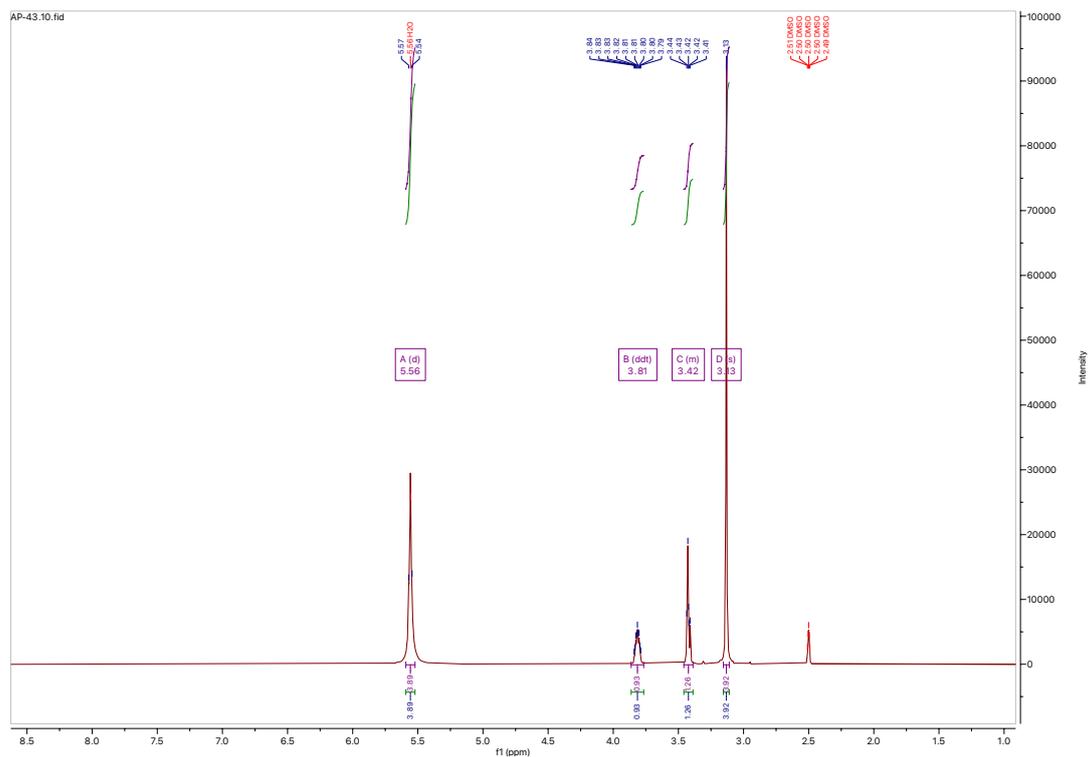
HIDROQUINONA



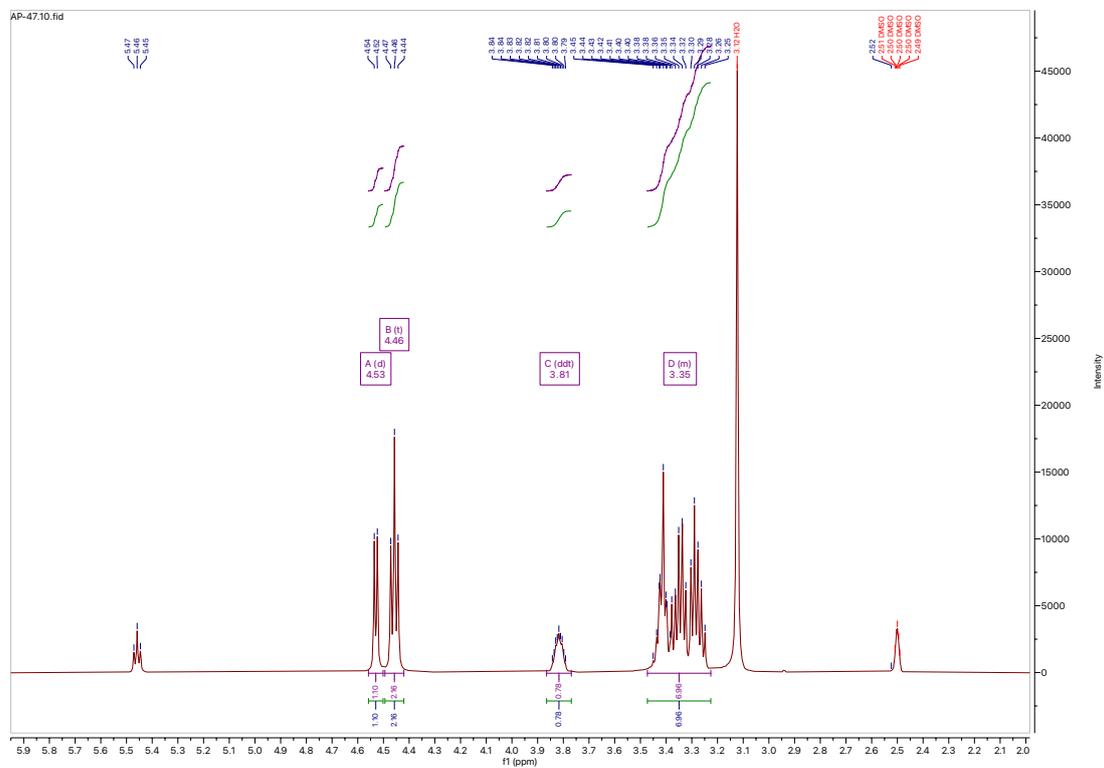
TIOUREA



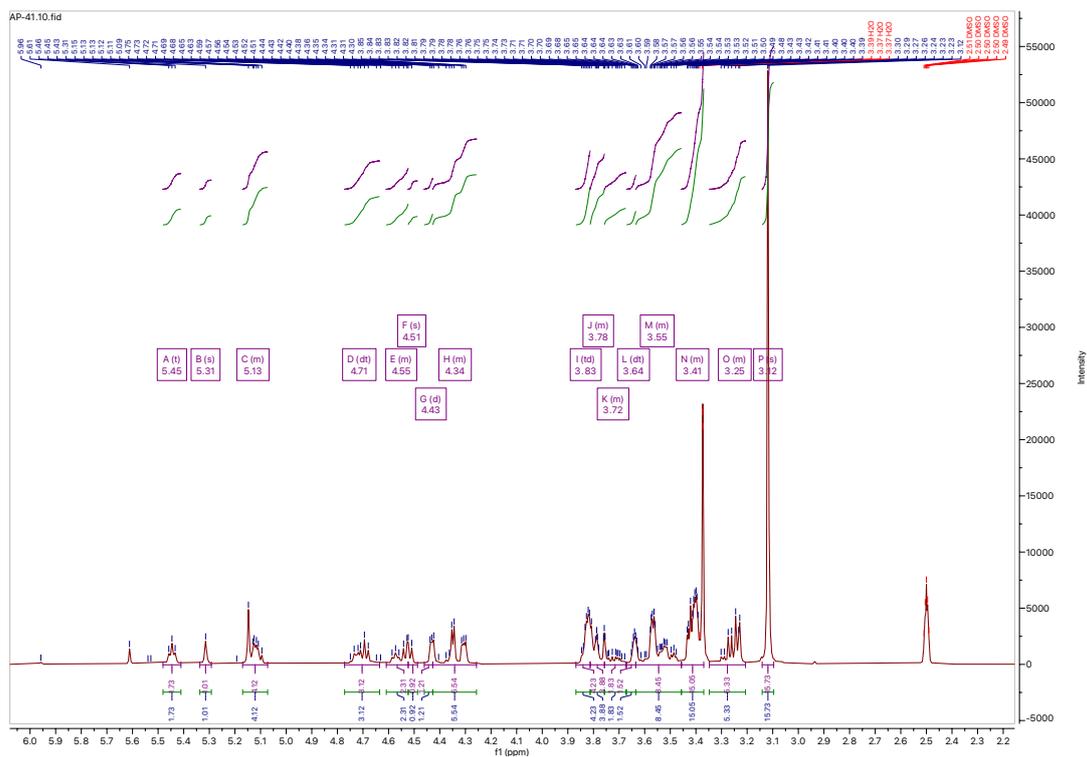
UREA



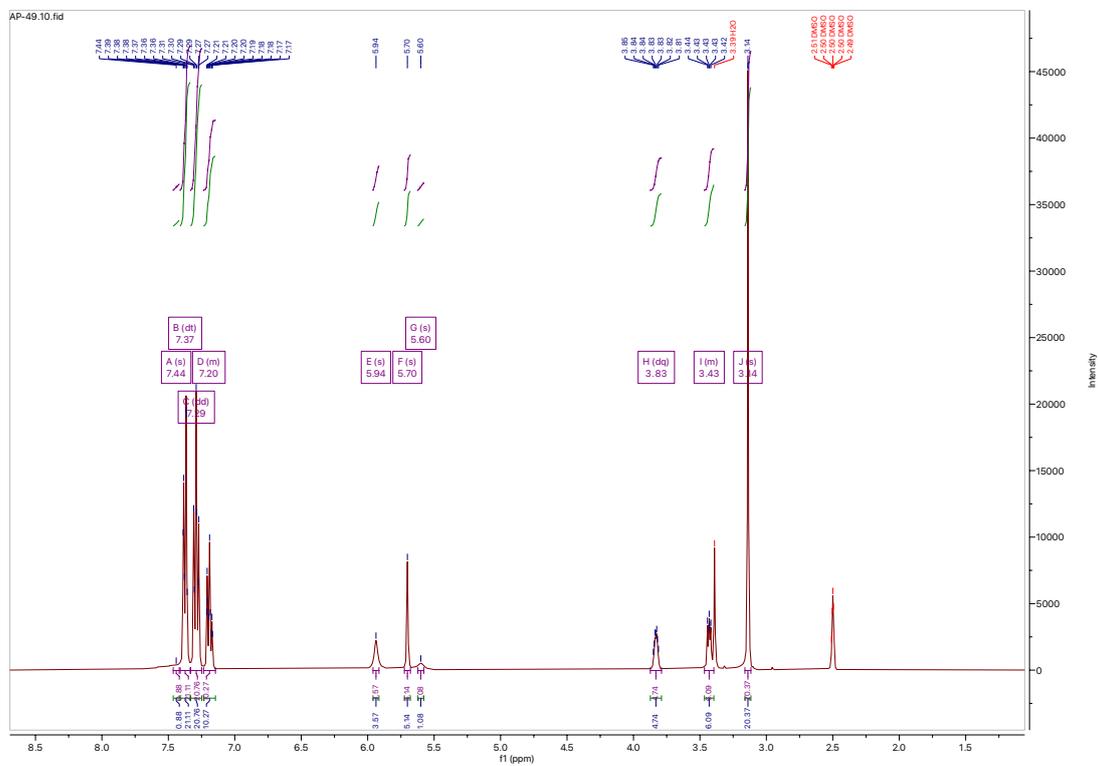
GLICEROL



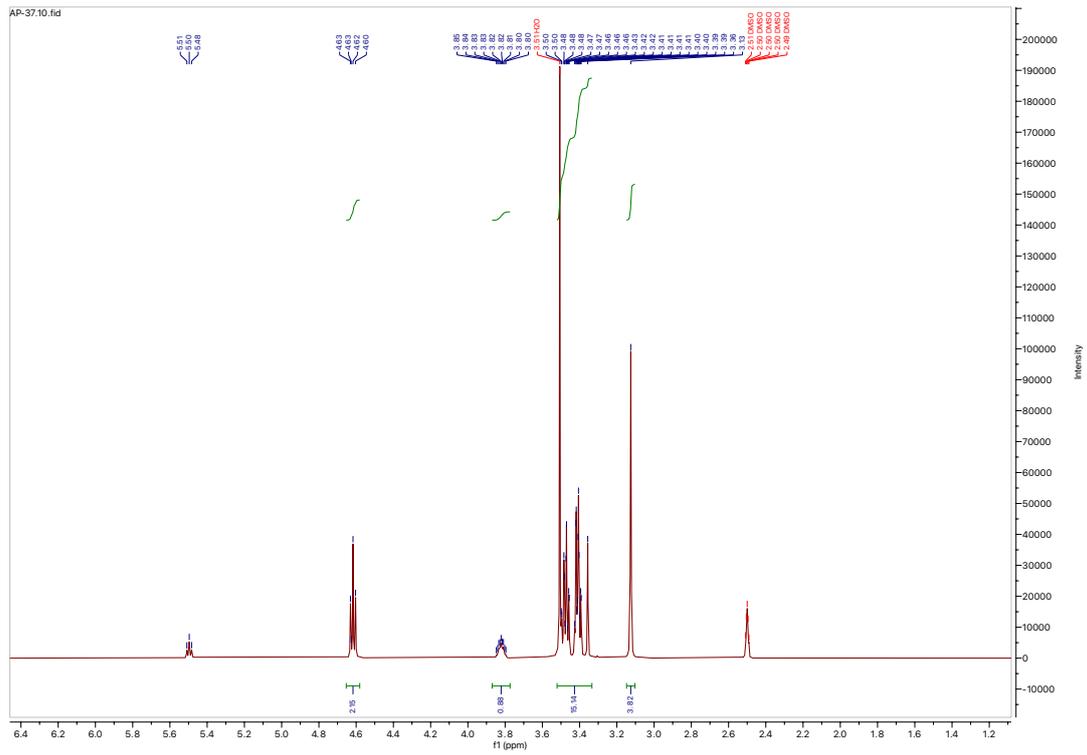
FRUCTOSA



DIFENILCARBINOL

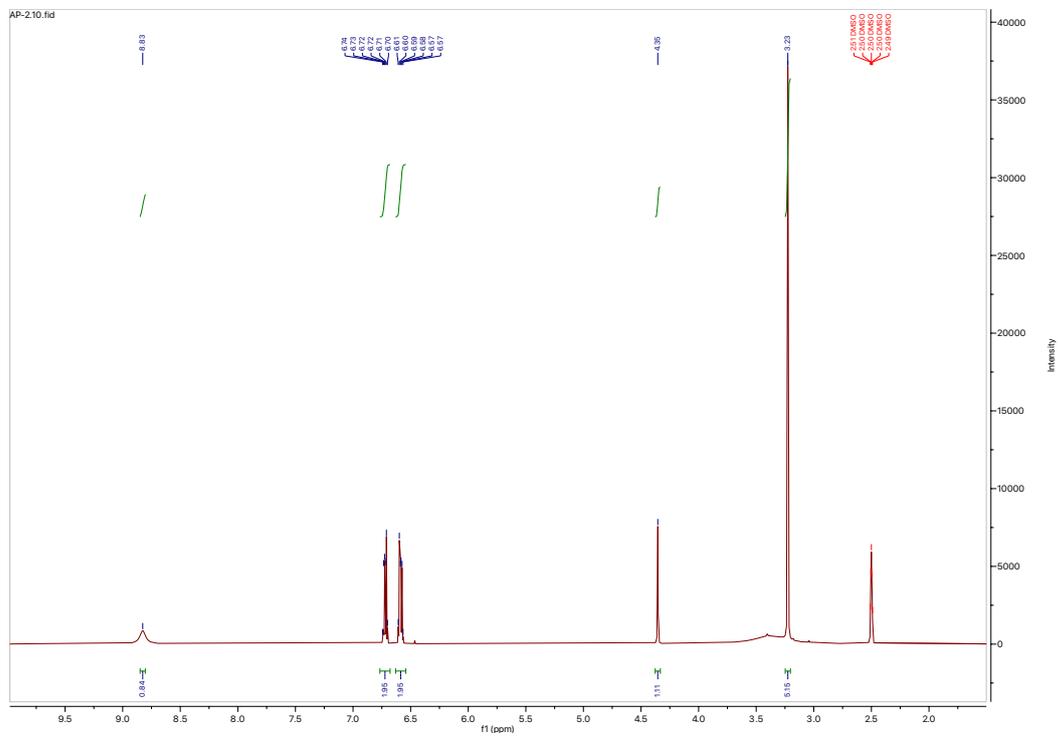


TRITILENGLICOL

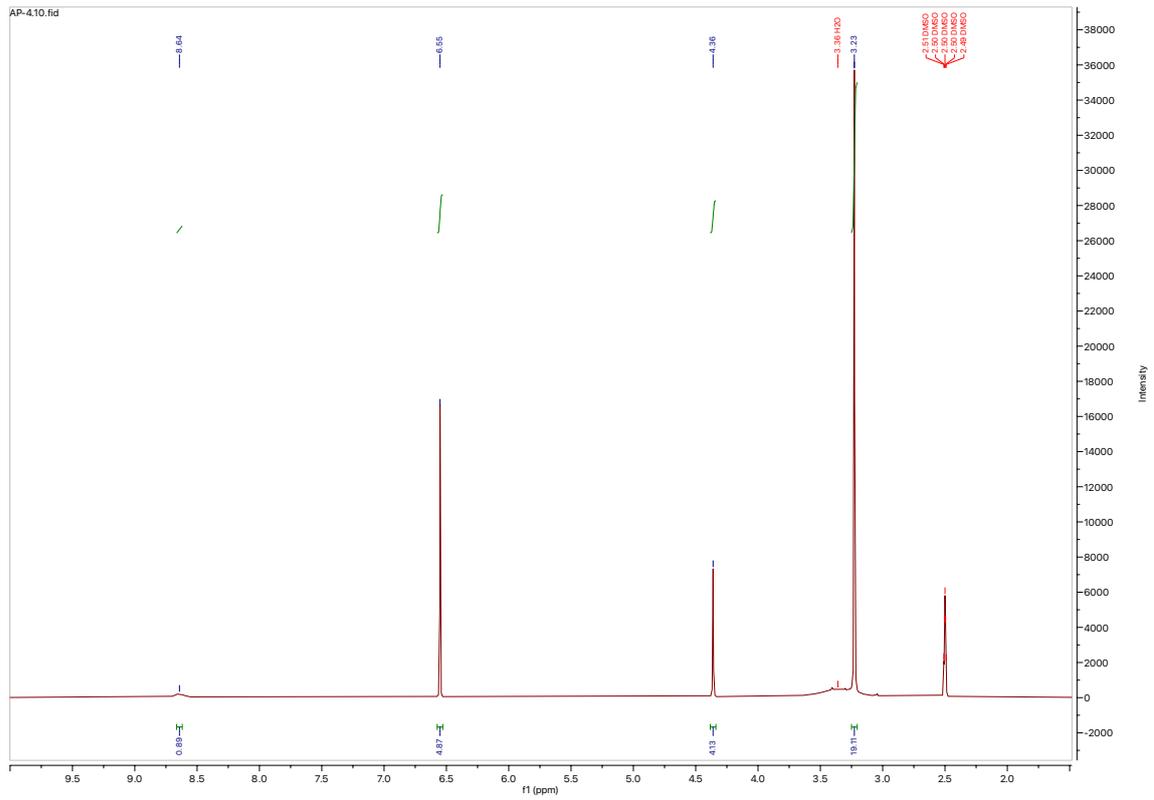


ESPECTROS DE LOS EUTÉCTICOS DE CLORURO DE BETAÍNA.

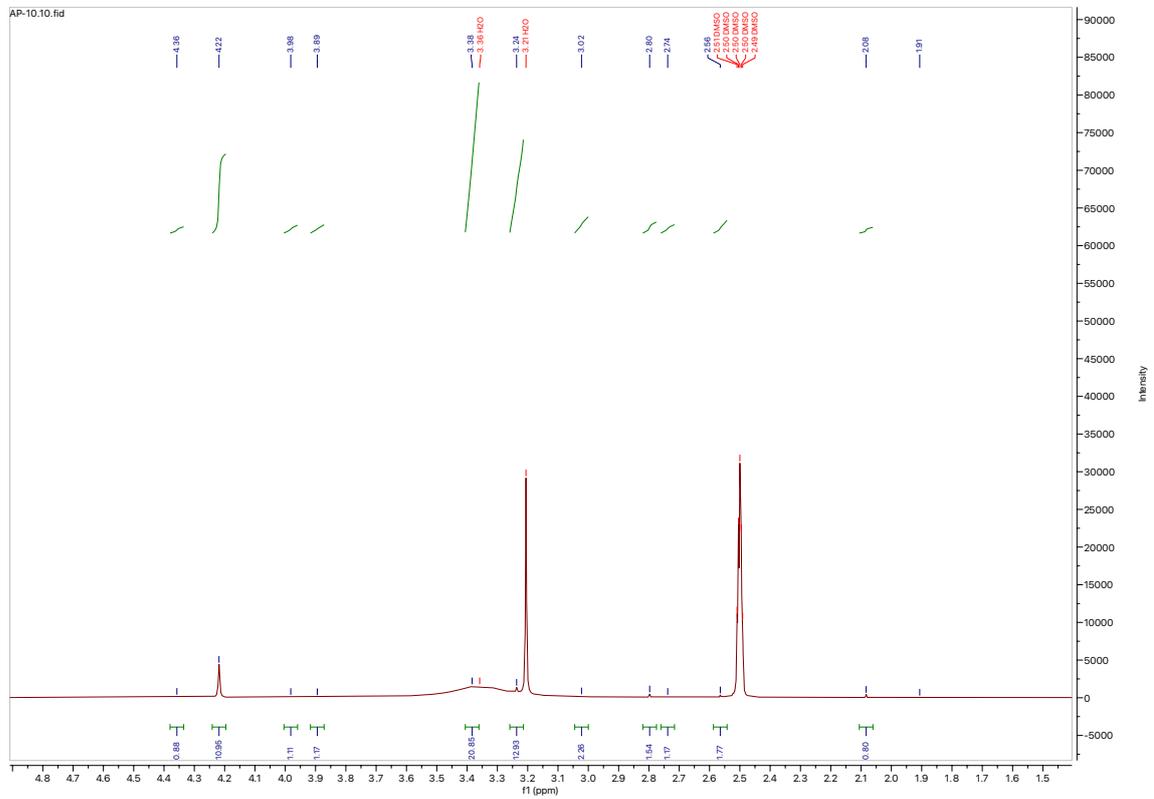
1,2-DIHIDROXIBENCENO



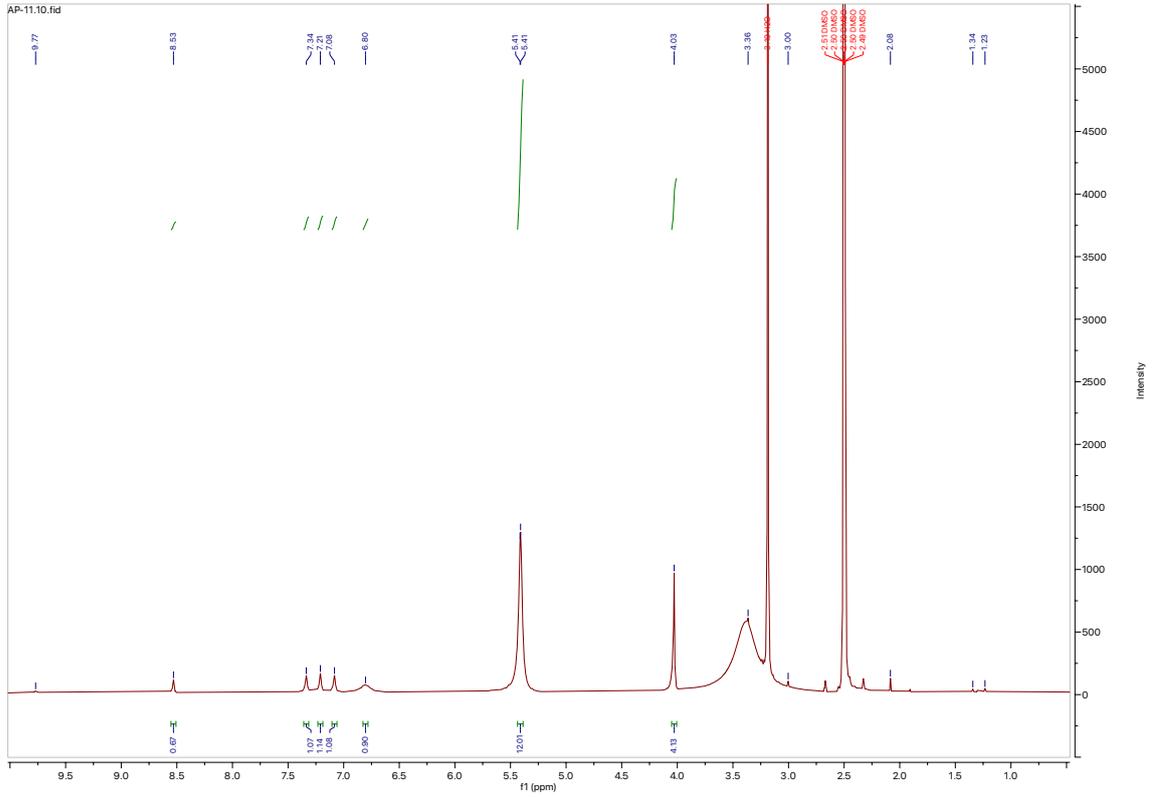
HIDROQUINONA



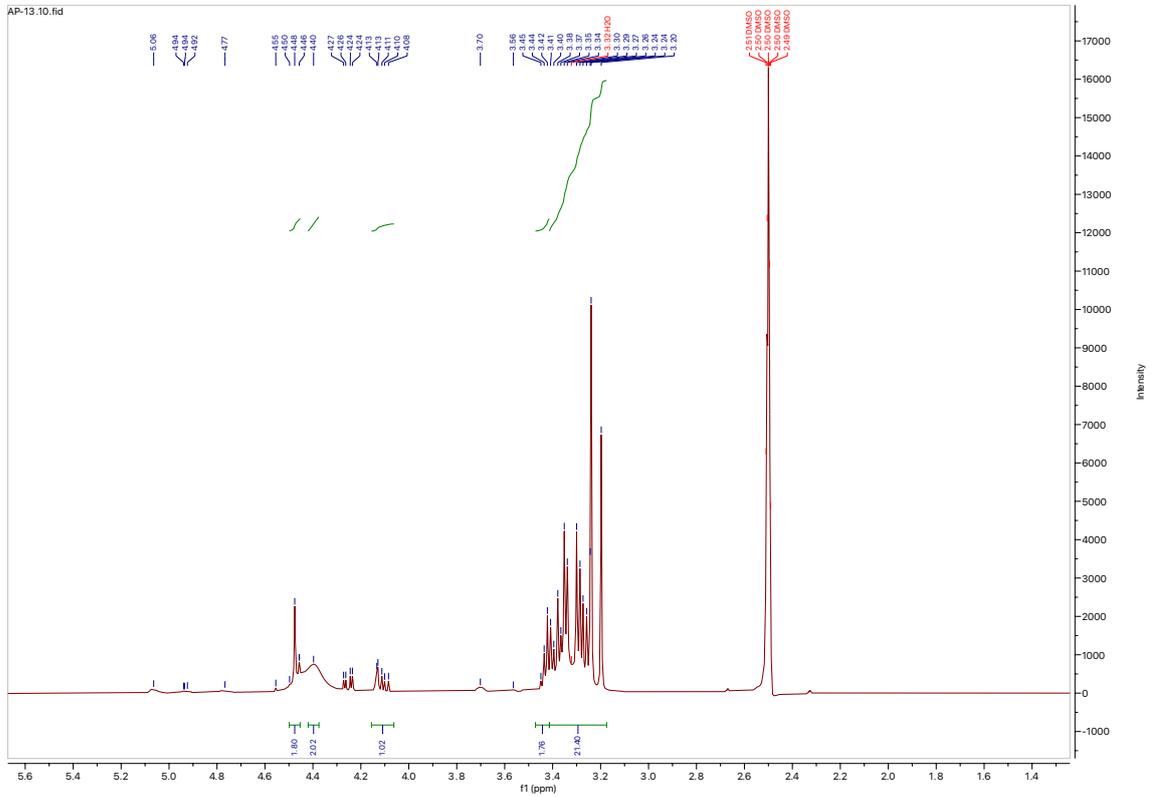
TIOUREA



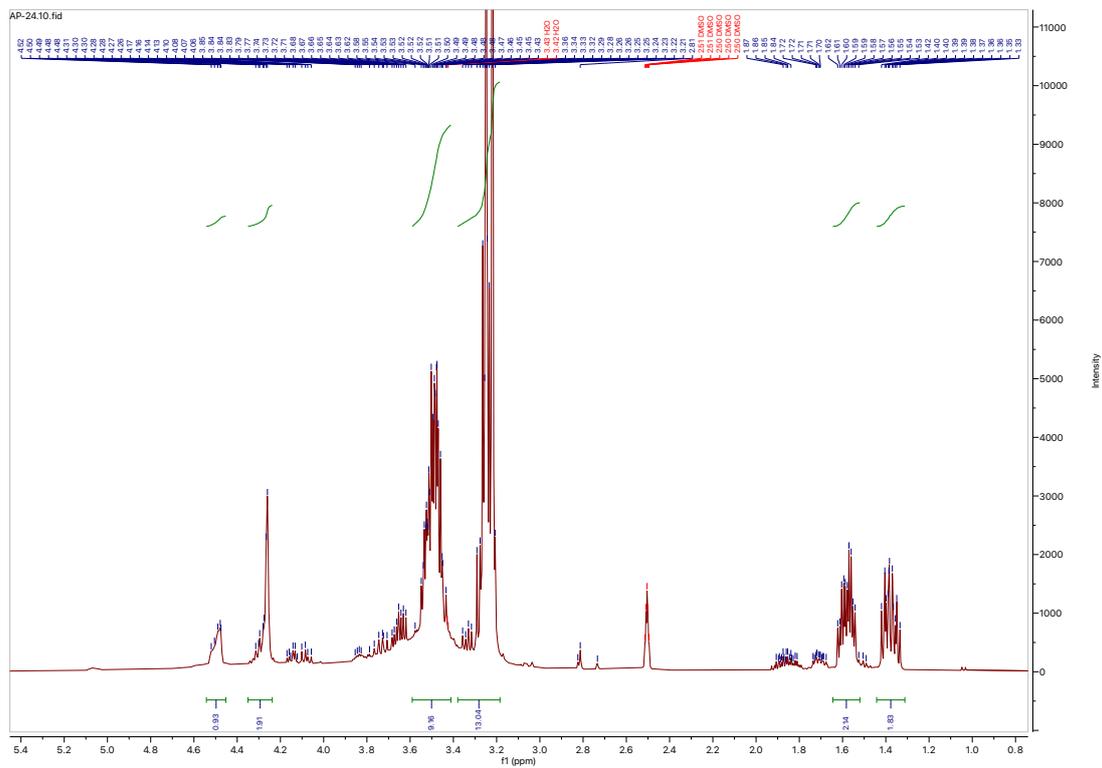
UREA



GLICEROL



1,2,4-BUTANOTRIOL



TRIETILEGLICOL

