



Universitat de Lleida

Síntesis, propiedades, caracterización y aplicaciones químicas de novedosos disolventes eutécticos profundos: DES (Deep Eutectic Solvents)

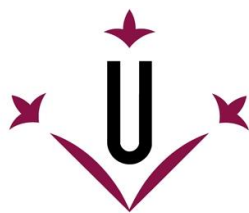
Paulo César Torres Palacio

<http://hdl.handle.net/10803/673075>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida
Departament de Química

TESI DOCTORAL

**Síntesis, propiedades, caracterización y aplicaciones químicas
de novedosos disolventes eutécticos profundos: DES (Deep
Eutectic Solvents).**

Paulo César Torres Palacio

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de
Lleida

Programa de doctorat en Ciència y Tecnologia Agrària y Alimentària

Director y tutor:

Dr. Ramon Canela i Garayoa

Lleida, 2021

En memoria de...

María Ligia Avilés
1933-2020



Agradecimientos.

El autor agradece por la invaluable colaboración prestada a la Universidad de Lleida-campus ETSEA, al Departamento de Química, al Centro de Desarrollos Biotecnológicos y Agroalimentarios (DBA-UDL). Igualmente, al grupo de investigación en uso de material vegetal para la preparación de productos con interés industrial mediante métodos químico-enzimáticos dirigido por los Profesores: Ramon Canela i Garayoa (director de la tesis), Mercè Balcells Fluvia, Jordi Eras Joli y Gemma Villorbina Noguera. Agradecimientos a la profesora Ana Pelacho Aja, coordinadora del programa Ciencia y Tecnología Agraria y Alimentaria; a la profesora Encarna Companys Ferran, y a los profesores del grupo de investigación en electroquímica, dirigido por el profesor Jaume Puy Llorens. Un agradecimiento por su valiosa colaboración a las doctoras Mireia Oromí Farrús responsable del servicio de Resonancia Magnética Nuclear y Espectroscopía y Montserrat Llovera Arcas responsable de la unidad de Técnicas Cromatográficas y de Espectrometría de Masas. A Nancy Ortega y en general a todos los compañeros de estancias y pasantías; predoctoral, doctoral y posdoctoral (especialmente a Enrique Cequier por las contribuciones realizadas al documento de tesis) de los laboratorios de química orgánica, inorgánica y alimentos. Al doctor Paul Christou director del Departamento de Producción Vegetal y Ciencia Forestal de la Universidad de Lleida. Finalmente, a los doctores James Oswaldo Guevara Pulido y Pau Gallart Sirvent por la evaluación y comentarios realizados previamente al documento de tesis. De igual manera, a Carme Guerris, Dolors Morlans y a todo el personal técnico de laboratorio y de servicios auxiliares del campus.

Finalmente, al gobierno catalán por la acreditación de calidad dada a la unidad de biotecnología y bioeconomía (2017 SGR 828). Este trabajo fue parcialmente financiado por la subvención del gobierno español (PID 2019-110735 RB-C21-MINECO/FEDER) y la subvención del gobierno catalán. Además, a sub productos cárnicos Echevarria y Asociados S.L (Cervera, España) por donar las grasas animales no comestibles, empleadas en este trabajo de investigación. Al grupo catalá por el material de poda y agrícola de l'Albi'por proveer el orujo de oliva.

Contenido

Resumen General	1
Abreviaturas	6
Listado de Estructuras	7
Introducción General	8
<i>Generalidades</i>	8
<i>Antecedentes</i>	15
Objetivos de la investigación	21
<i>Objetivo general</i>	21
<i>Objetivos específicos</i>	21
Capítulo 1	22
<i>Obtención de glicerol y de compuestos químicos de valor agregado a partir de desechos de grasas animales no comestibles.</i>	
<i>Introducción</i>	23
<i>Materiales y Métodos</i>	25
<i>Resultados y Discusión</i>	27
Capítulo 2	31
<i>Síntesis, propiedades y caracterización de los disolventes eutécticos (DES).</i>	
<i>Introducción</i>	32
<i>Materiales y Métodos</i>	33
<i>Resultados y Discusión</i>	35
Aplicaciones	41
Capítulo 3	42
<i>Efecto de cuatro novedosos DES (Deep Eutectic Solvents) en el fraccionamiento de material lignocelulósico a partir de fuentes de biomasa de madera dura.</i>	
<i>Introducción</i>	43
<i>Materiales y Métodos</i>	45
<i>Resultados y Discusión</i>	46
Capítulo 4	54
<i>Efecto de los DES (Deep Eutectic Solvents) sobre la estereoselectividad endo:exo de las reacciones de Diels-Alder a temperatura ambiente.</i>	
<i>Introducción</i>	55
<i>Materiales y Métodos</i>	57
<i>Resultados y Discusión</i>	60

Capítulo 5	71
<i>Configuración absoluta de un alcohol ópticamente activo a partir de la reducción asimétrica de cetonas en presencia de NaBH₄, utilizando como medio de reacción diferentes solventes eutécticos pro-quirales.</i>	
<i>Introducción</i>	72
<i>Materiales y Métodos</i>	73
<i>Resultados y Discusión</i>	74
Capítulo 6	83
<i>Fraccionamiento de disolventes eutécticos (DES), mediante resinas de intercambio catiónico en columna.</i>	
<i>Introducción</i>	84
<i>Materiales y Métodos</i>	89
<i>Resultados y Discusión</i>	91
Discusión final y conclusiones	97
Bibliografía	100

Resumen General.

Las mezclas de bajo punto de fusión o mezclas eutécticas denominadas DES por sus siglas en inglés (Deep Eutectic Solvents), son básicamente mezclas preparadas a partir de compuestos aceptores de puentes de hidrógeno llamados HBA, (generalmente sales de amonio cuaternarias) y donantes de puentes de hidrógeno de diferente naturaleza (HBD), por ejemplo, alcoholes, ácidos, aminas y carbohidratos; que forman sistemas que contienen una amplia variedad de especies catiónicas y/o aniónicas regidas por interacciones, principalmente de puentes de hidrógeno, que presentan una baja energía de enlace que causan los bajos puntos de fusión que estas presentan. Precisamente, esta es una de las características importantes a la hora de emplear los diferentes tipos de DES, dependiendo del tipo de reacción y/o proceso sintético. Por ejemplo, estos disolventes eutécticos han sido ampliamente utilizados y estudiados en procesos de extracción de biomasa, síntesis de polímeros, catálisis, electroquímica, síntesis de nanopartículas, entre otros.

En el presente trabajo se presenta la preparación de diferentes novedosos disolventes eutécticos de base biológica, a partir de glicerol (Gly). Este glicerol fue obtenido mediante la hidrólisis y trans-esterificación de grasas animales no comestibles, y luego empleado para sintetizar el alcohol 3-cloro-1,2-propanodiol, que es el precursor del compuesto racémico de interés: el cloruro de *rac*-2,3-dihidroxiopropiltriethylamonio: $[\text{Et}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$, $[\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}^+\text{O}_2]\text{Cl}^-$ o (DPTAC). Dicho compuesto se sintetizó empleando el cloroalcohol obtenido, trietilamina y metanol. El compuesto (DPTAC) que inicialmente fue obtenido en forma de mezcla racémica, fue transformado en un compuesto enantiomericamente enriquecido mediante un proceso de acetilación quimioenzimática y de acetilación directa empleando acetato de isopropileno, con el fin enriquecer enantiomericamente este compuesto racémico. Además, se obtuvo el cloruro de *S*-(-)-2,3-dihidroxiopropiltriethylamonio (*S*)-(-)-(DPTAC), partiendo del alcohol precursor ópticamente puro. Estas sales fueron acetiladas directamente con anhídrido acético y empleadas como componente HBA, en presencia de tres compuestos de base biológica: glicerol (Gly), ácido láctico (LA) y urea que actuaron como compuesto HBD en la formación de cada una de las mezclas eutécticas (DES). Además, el etilenglicol (EG) fue también utilizado para formar otro DES concreto. Es importante tener en cuenta que, el diseño de estos disolventes se realizó empleando la estrategia de “diseño modular” para que cada DES contenga un HBA de naturaleza y propiedades diferentes.

En este trabajo es presentado el estudio de las propiedades físicas (viscosidad, densidad, relación estequiométrica, entre otras) de cada DES. Posteriormente, se estudió su empleo como disolventes en diferentes procesos químicos; donde, los DES preparados fueron utilizados como disolventes en el proceso de fraccionamiento y extracción de material ligno-celulósico en diferentes muestras de biomasa de madera dura como son: el orujo de oliva, y la poda de ramas (de tipo leñoso) de árboles frutales. Los resultados mostraron la obtención de lignina tipo Klasson y de fracciones ricas en holocelulosa utilizando cada uno de los DES.

Asimismo, los DES preparados fueron utilizados para estudiar su influencia sobre la formación de los aductos *endo:exo*, en reacciones típicas de ciclación $[4\pi+2\pi]$ tipo Diels-Alder, entre el ciclopentadieno con acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Por otra parte, con base en los requerimientos del proceso, fueron seleccionados los DES adecuados para ser utilizados como medios de reacción, en la obtención de alcoholes quirales secundarios mediante la reducción de cetonas pro-quirales en presencia de NaBH_4 . La riqueza enantiomérica de los alcoholes producidos se estudió empleando un reactivo de derivatización quiral (reactivo de Mosher). De esta manera se estudió la configuración absoluta del alcohol: 1-feniletanol (12) (obtenido como producto de la reacción anterior).

Finalmente, fueron realizados ensayos preliminares para valorar la opción de reciclar los DES obtenidos. Para ello, los DES iniciales, preparados entre el compuesto racémico (DPTAC) con los cuatro compuestos HBD, fueron fraccionados con el fin comprobar la facilidad con que los DES son separados (además de ser reusables y reciclables), haciendo uso de una resina de intercambio catiónico fuerte. Condiciones necesarias que deben cumplir un solvente para que pueda ser considerado dentro de la categoría “Green Solvents”, teniendo en cuenta que los materiales de partida para la preparación de las mezclas eutécticas, casi en su totalidad son compuestos de base biológica.

Todos los compuestos precursores y los DES preparados fueron caracterizadas por FT-IR y técnicas de espectroscopia de ^1H y ^{13}C RMN; el compuesto racémico fue analizado mediante espectrometría de masas. La proporción entre los aductos formados en las reacciones de Diels–Alder fue estudiada usando cromatografía de gases GC-FID (230°C y 270°C). La actividad óptica y el ángulo de rotación específica fueron medidos en los compuestos enantioméricamente enriquecidos y ópticamente puros. Finalmente, la separación de cada DES, realizada mediante columnas de intercambio catiónico, fue seguida por FT-IR y ^1H RMN.

General Summary.

Low melting mixtures or Deep eutectic mixtures called DES (Deep Eutectic Solvents) are prepared from hydrogen bond acceptors called HBA, (usually a quaternary ammonium salt), and different hydrogen bond donors (HBD) for example alcohols, acid amines, and carbohydrates; form systems that contain a wide variety of cationic and/or anionic species governed by hydrogen bonding interactions that present low binding energy, causing their low melting points. This is one of the important characteristics when using the different types of DES, in terms of the type of reaction and/or synthetic process; for example, these eutectic solvents have been widely used and studied in biomass extraction processes, polymer synthesis, catalysis, electrochemistry, nanoparticle synthesis, among others.

This work presents the preparation of several novel bio-based eutectic solvents from glycerol (Gly), which was obtained by hydrolysis and trans-esterification of inedible animal fats and then used to synthesize alcohol 3-chloro-1,2-propanediol, which is the precursor of the racemic compound: rac-2,3-dihydroxypropyltriethylammonium chloride: $[\text{Et}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$ (DPTAC). This compound was synthesized using the mentioned chloro-alcohol, triethylamine, and methanol. Compound (DPTAC) that was initially obtained as a racemic mixture, was transformed into an enantiomerically enriched compound employing chemoenzymatic acetylation and direct acetylation process using isopropylene acetate to separate the racemic mixture. Similarly, S-(-)-2,3-dihydroxypropyltriethylammonium chloride was obtained starting from the optically pure precursor alcohol. All these salts were acetylated directly with acetic anhydride. All of

them were used as HBA to prepare different eutectic mixtures (DES). Thus, three bio-based compounds were used: glycerol (Gly), lactic acid (LA), and urea as HBD to form each of the mixtures. Finally, ethylene glycol (7) was also used to form a specific DES. It is important to note that the design of these solvents was carried out using the strategy of "modular design" in which each DES contains an HBA of different nature and properties.

Initially, the study of the physical properties (viscosity, density, stoichiometric ratio, among others) of each DES is presented. Subsequently, their use as solvents in different chemical processes is also studied, the DES prepared were used as solvents in the process of fractionation and extraction of lignocellulosic material in different samples of hardwood biomass, such as olive pomace, and pruning of branches (woody type) of fruit trees. Results showed the obtaining of Klasson-type lignin and fractions rich in holocellulose using each of the DES.

DES prepared were used to study their influence on the formation of *endo:exo* adducts, in a typical $[4\pi + 2\pi]$ Diels-Alder type cyclization reactions, between cyclopentadiene with ethyl acrylate and butyl acrylate.

On the other hand, based on the process requirements, suitable DES were selected to be used as reaction media to obtain chiral secondary alcohols by reducing pro-chiral ketones in the presence of NaBH_4 . The enantiomeric richness of the alcohols produced was studied using a chiral derivatization reagent (Mosher's reagent). In this way, the absolute configuration of the alcohol was studied: 1-phenylethanol (12) (obtained as a product of the previous reaction).

In addition, preliminary tests were carried out to assess the possibility of recycling the DES obtained. For this reason, the initial DES prepared between the racemic compound (DPTAC) with the four HBD compounds were fractionated using a strong cation exchange resin to verify the ease with which they are separable; besides, being reusable and recyclable. Conditions that a solvent must meet to be considered within the "Green Solvents" category. Taking into account that the starting materials for the formation of eutectic mixtures are almost entirely bio-based compounds.

All the precursor compounds and DES prepared were characterized by FT-IR and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy techniques; the racemic compound was analyzed by mass spectrometry; the proportion between the adducts formed in the Diels – Alder reactions was studied using GC-FID gas chromatography (230°C and 270°C); Optical activity and specific angle of rotation were measured on enantiomerically enriched and optically pure compounds. Finally, the separation of each DES, carried out using cation exchange columns and followed by FT-IR and ^1H RMN.

Resum General.

Les mesclcs de baix punt de fusió o mesclcs eutèctiques denominades DES per les sigles en anglès (Deep Eutectic Solvents), són bàsicament preparades a partir de compostos acceptors de ponts de hidrogen, els anomenats HBA, (en general una sal d'amoni quaternària), i donadors de ponts d'hidrogen (HBD) com són alcohols, àcids, amines i carbohidrats; que formen sistemes que contenen una àmplia varietat d'espècies catióniques i / o anióniques regides per interaccions de pont d'hidrogen que presenten una

baixa energia d'enllaç, causant dels baixos punts de fusió que aquestes presenten. Aquesta és una de les característiques importants a l'hora d'emprar els diferents tipus de DES, pel que fa a el tipus de reacció i / o procés sintètic; per exemple, aquests dissolvents eutèctics han estat àmpliament utilitzats i estudiats en processos d'extracció de biomassa, síntesi de polímers, catàlisi, electroquímica, síntesi de nano partícules, entre d'altres.

En el present treball, es presenta la preparació de nous solvents eutèctics de base biològica a partir de glicerol (Gly), el qual va ser obtingut mitjançant la hidròlisi de greixos animals no comestibles i després emprat per sintetitzar l'alcohol 3- cloro-1,2-propanodiol, que és el precursor del compost racèmic: clorur de rac-2,3-dihidroxi-propiltriethylamonio: $[\text{Et}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$ (DPTAC). Dit compost es va sintetitzar emprant el 3-cloro-1,2-propanodiol, trietilamina i metanol. El compost (DPTAC), que inicialment va ser obtingut en forma de barreja racèmica, va ser transformat en un compost enantiomèricament enriquit mitjançant un procés d'acetilació quimioenzimàtica i d'acetilació directa emprant acetat d'isopropilè, per tal de separar la mescla racèmica. De la mateixa manera, es va obtenir el clorur de S - (-) 2,3-dihidroxi-propiltriethylamoni, partint de l'alcohol precursor òpticament pur (2a). Totes aquestes sals van ser acetilades directament amb anhídrid acètic. Tots ells van ser emprats com HBA per preparar diferents mescles eutèctiques (DES). Així, es van emprar tres compostos de base biològica: glicerol (Gly), àcid làctic (LA) i urea com HBD per formar cadascuna de les mescles. Finalment, l'etilenglicol (7) va ser també utilitzat per formar un DES concret. És important destacar que el disseny d'aquests dissolvents es va dur a terme utilitzant l'estratègia de "disseny modular" en què cada DES conté un HBA de diferent naturalesa i propietats.

Inicialment, es presenta l'estudi de les propietats físiques (viscositat, densitat, relació estequiomètrica, entre d'altres) de cada DES. Posteriorment, s'estudia la seva funció com a dissolvents en diferents processos químics. Els DES preparats van ser utilitzats com a dissolvents en el procés de fraccionament i extracció de material ligno-cel·lulòsic en diferents mostres de biomassa de fusta dura, com són la sansa, i la poda de branques (de tipus llenyós) d'arbres fruiters. Els resultats van mostrar que es pot extreure lignina tipus Klasson i es recuperen fraccions riques en holocel·lulosa utilitzant cada un dels DES.

Els DES preparats van ser també utilitzats per estudiar la seva influència sobre la formació dels adductes *endo:exo*, en reaccions típiques de ciclació $[4\pi + 2\pi]$ tipus Diels-Alder, entre el ciclopentadiè i acrilat d'etil o acrilat de butil.

D'altra banda, amb base en els requeriments del procés, van ser seleccionats els DES adequats per ser utilitzats com a mitjans de reacció en la reacció d'obtenció d'alcohols quirals secundaris mitjançant la reducció de cetones pro-quirals en presència de NaBH_4 . La riquesa enantiomèrica dels alcohols produïts es va estudiar emprant un reactiu de derivatització quiral (reactiu de Mosher). D'aquesta manera es va estudiar la configuració absoluta de l'alcohol: 1-feniletanol (12) (obtingut com a producte de la reacció anterior).

A més, van ser realitzats assajos preliminars per valorar la possibilitat de reciclar els DES obtinguts. Per a això, els DES inicials, preparats entre el compost racèmic (DPTAC) amb els quatre compostos HBD van ser fraccionats, fent ús d'una resina de bescanvi catiònic fort, per tal de comprovar que la facilitat amb què aquests són separables; a més de ser reusables i reciclables. Condicions que ha de complir un solvent perquè pugui ser

considerat dins de la categoria "Green Solvents"; tenint en compte que els materials de partida per a la formació de les mescles eutèctiques gairebé són íntegrament compostos de base biològica.

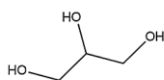
Tots els compostos precursors i els DES preparats van ser caracteritzades per FT-IR i tècniques d'espectroscòpia de ^1H i ^{13}C RMN; el compost racèmic va ser analitzat mitjançant espectrometria de masses; la proporció entre els adductes formats en les reaccions de Diels-Alder, va ser estudiada utilitzant cromatografia de gasos GC-FID (230 ° C i 270 ° C). L'activitat òptica i l'angle de rotació específica van ser mesurats en els compostos enantiomèricament enriquits i òpticament purs. Finalment, la separació de cada DES, realitzada mitjançant columnes de bescanvi catiònic, va ser seguida per FT-IR i ^1H RMN.

Abreviaturas.

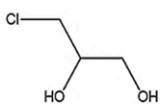
ATH:	Transferencia de hidrogenación asimétrica
BADES:	Brønsted acidic deep eutectic solvents
ChCl:	Cloruro de colina
DES:	Deep Eutectic Solvents
DPTAC:	Cloruro de 2,3-dihidroxiopropiltriethylamonio
EG:	Etilenglicol
E S-L:	Equilibrio sólido-líquido
FT-IR:	Fourier Transformation-Infrared
GC-FID:	Gas Chromatography- Flame Ionization Detector
GPC:	Cromatografía por Permeación en Gel
Gly:	Glicerol
HBA:	Hydrogen Bond Acceptor
HBD:	Hydrogen Bond Donor
IL:	Líquido iónico
LA:	Ácido láctico
LADES:	Lewis acidic deep eutectic solvents
LTTM:	Low Transition Temperature Mixtures
MS:	Mass Spectrometry
NADES:	Natural Deep Eutectic Solvents
OAc:	Grupos acetyl
Rac:	Compuesto racémico
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
VOC:	Compuestos orgánicos volátiles

Listado y numeración de estructuras empleadas

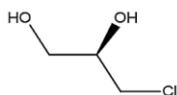
Glicerol: (1)



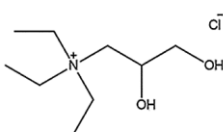
3-Cloro-1,2-propanodiol: (2)



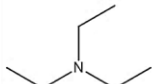
(R)-(-)-3-Cloro-1,2-propanodiol: (2a)



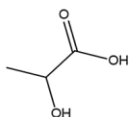
rac-Cloruro de 2,3-dihidroxiopropiltriethylamonio ó [DPTAC]: (3)



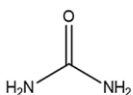
Trietilamina: (4)



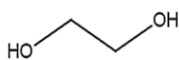
Ácido láctico: (5)



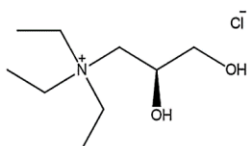
Urea: (6)



Etilenglicol: (7)



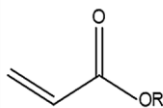
(S)-(-)-Cloruro de 2,3-dihidroxiopropiltriethylamonio ó (S)-(-)-[DPTAC]: (8)



Ciclopentadieno: (9)

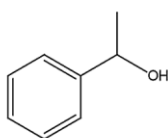


Acrilato de etilo: (10) y Acrilato de butilo: (11)

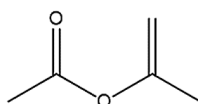


10 R=C₂H₅
11 R=C₄H₉

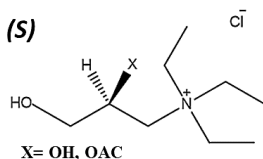
1-Feniletanol: (12)



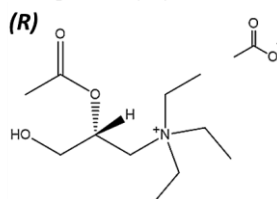
Acetato de isopropileno: (13)



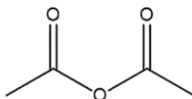
[DPTAC]^{ee}: 31%: (14)



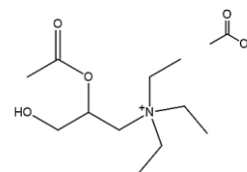
[DPTA]^{ee}: 48%: (15)



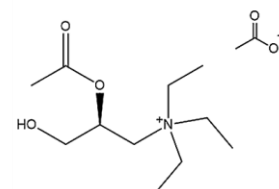
Anhidrido acético: (16)



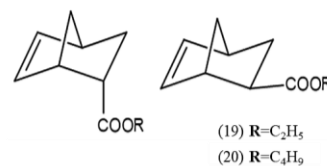
[DNTPAOAc]^{rac}: (17)



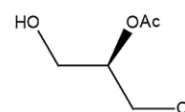
(S)-(-)-[DNTPAOAc]: (18)



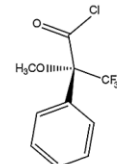
Aductos endo: (19a) y (20a) y exo: (19b) y (20a)



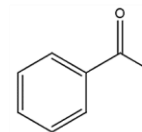
(S)-(+)-Acetato de 1-cloro-3-hidroxiopropil-2-ilo (21)



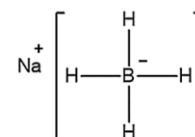
Reactivo de Mosher: (S)-MTPA-Cl: (22)



Acetofenona: (23)



Borohidruro de sodio: (24)



Introducción.

1. Generalidades.

Un **solvente** o **disolvente** es generalmente definido como una sustancia que permite la dispersión de otra sustancia en este a nivel molecular o iónico. De todas las sustancias conocidas, el agua fue la primera en ser considerada como disolvente y en ocasiones es conocida como el “disolvente universal” por ser uno de los líquidos que más sustancias puede disolver. Es decir, el disolvente es el componente mayoritario en un sistema llamado disolución.¹ Los disolventes son de vital importancia en cualquier proceso sintético, no solo actúan como medio en una reacción, también pueden ejercer como catalizador, ligante e incluso acorde a su naturaleza (prótico o aprótico) pueden ser usados en procesos de cristalización.²

En la actualidad, casi todos los procesos industriales dependen fuertemente del uso extensivo de disolventes. A pesar del amplio uso dado y, que cada año son producidos billones de kilogramos de solventes orgánicos y halogenados, estas sustancias presentan ciertas desventajas al ser agentes altamente contaminantes, tóxicos, volátiles, algunos difíciles de colectar y reutilizar, además de ser costosos y poco sostenibles en términos ambientales.³ Por lo tanto, como alternativa a estos disolventes tradicionales, surgió una serie de disolventes conocidos como sales fundidas o líquidos iónicos (IL). Desde sus inicios, estos fueron catalogados como una alternativa ambientalmente amigable y han sido ampliamente empleados como medios alternos de reacción en diferentes procesos químicos.⁴ Estos líquidos iónicos, fueron definidos como mezclas que pueden ser compuestas por una solución de iones; por lo general, un catión orgánico y un anión inorgánico/orgánico débilmente nucleófilo.

Los líquidos iónicos generalmente son líquidos a temperatura ambiente, presentan una baja volatilidad, bajo contenido de agua, alta estabilidad química y térmica, y no son inflamables, usualmente presentan una buena conductividad eléctrica y temperaturas de fusión inferiores a los 100°C.; están formados por iones muy asimétricos y de gran tamaño, donde las fuerzas de atracción catión-anión son más débiles que las fuerzas que intervienen en las sales iónicas convencionales (sales fundidas). Además, gracias al número de combinaciones anión/catión, estos presentan un amplio rango de usos y aplicaciones.⁵

Dentro de los primeros líquidos iónicos reportados como medios de reacción se encuentran: [EtNH₃][NO₃], [bmim][BF₄] y [bmim][ClO₄], los cuales han sido ampliamente reportados.⁶ En la figura 1 se observan los cationes y aniones que comúnmente son usados para obtener líquidos iónicos.⁷

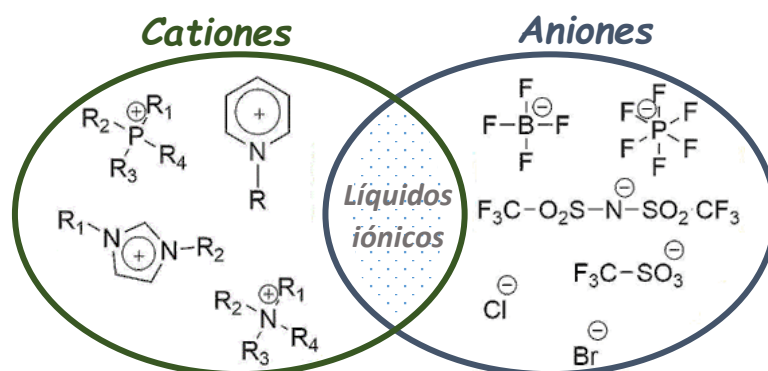


Figura 1. Cationes y aniones comunes utilizados para formar líquidos iónicos.

A pesar de sus óptimas características, los líquidos iónicos presentan ciertas desventajas ambientales, por las que no pueden ser categorizados como “*green solvents*” debido a su alta toxicidad y precio, baja biodegradabilidad y la necesidad en muchos casos de utilizar solventes orgánicos al final de las reacciones. Además, su impacto depende en gran medida del tipo de anión y/o catión usado. Asimismo, la baja economía atómica en su síntesis hacen que su evaluación sea negativa.⁸

Por lo tanto, considerando los “principios de la química verde” para que un solvente pueda ser catalogado como tal, sus componentes de partida (precursores) deben de tener las siguientes características: disponibilidad o fácil adquisición, bajo precio, no ser inflamables, deben poder ser reciclados al final del proceso, preferiblemente ser de grado técnico, su proceso de síntesis debe ser rápido y sin un alto gasto de energía, poseer baja toxicidad, ser biodegradables, no producir metabolitos tóxicos, presentar rendimientos superiores a los disolventes convencionales, y una buena estabilidad térmica y química. Además, se debe utilizar para su producción materias primas renovables, fáciles de almacenar y transportar, y en lo posible los procesos químicos deben ser realizados a temperatura ambiente (o cercana a ella)⁹.

Por otra parte, existe un tipo de disolventes (muchos de ellos también iónicos como los IL), llamados DES (por su sigla en inglés: Deep Eutectic Solvents), que también son considerados como una alternativa a los disolventes que contienen compuestos orgánicos volátiles (VOC).¹⁰ Por consiguiente, mientras los líquidos iónicos (IL) están formados a partir de sistemas que contienen básicamente iones asimétricos y voluminosos, los DES son sistemas formados por una mezcla eutéctica, entre ácidos de Lewis o de Brønsted y bases que contienen una variedad de especies aniónicas y/o catiónicas, que presentan enlaces tipo puente de hidrógeno entre sus componentes. En la tabla 1 se muestra la comparación básica descrita por Satlewal *et al.*¹¹ entre los IL y los DES con relación a algunos de sus parámetros.

Tabla 1. Comparación IL vs DES.

<i>Parámetro</i>	<i>Líquidos Iónicos (IL)</i>	<i>Solventes Eutécticos (DES)</i>
Síntesis	Reacciones multipasos y purificación necesaria	Preparación sencilla sin reacción química ni pasos de purificación
Estabilidad térmica	Temperaturas de descomposición entre 300°C y 400°C	Temperaturas de descomposición inferiores a los 200°C
Densidad	Poseen bajas densidades entre 0,8 g·cm ⁻³ - 1,6 g·cm ⁻³	Mayores valores de densidad >1 g·cm ⁻³
Viscosidad	Bajas viscosidades (10 mPa·s – 726 mPa·s)	Altas viscosidades (>100 mPa·s)
Toxicidad	Baja biodegradabilidad, toxicidad aumenta con el aumento en la cadena alquílica del catión	No tóxico, biodegradable y considerados como solventes verdes
Reciclabilidad	Dificultad de reciclarse	Reciclables y reusables
Costo	Altamente costosos	Menos costosos que los IL

Cabe resaltar que, la interacción por puentes de hidrógeno es la fuerza que rige al interior de una mezcla eutéctica entre el compuesto aceptor (HBA) y el compuesto dador (HBD). La fuerza del enlace de hidrógeno en los DES, se ubica en algún lugar intermedio entre un enlace covalente y una fuerza de Van der Waals. Por lo tanto, la fuerza física clave que conduce a la formación del DES, está relacionada con el proceso de deslocalización de carga resultante por la formación del enlace de hidrógeno intermolecular. Es decir, el componente aceptor (HBA) y el donante de enlaces de puente de hidrógeno (HBD) se autoasocian, generando una deslocalización de carga que disminuye la fuerza del enlace iónico, causando que el punto de congelación de la mezcla sea mucho menor comparado con cada uno de sus componentes individuales; donde, la fuerza de este enlace depende de en gran medida de la estructura de los componentes de la mezcla.¹² Por lo tanto, una de las características más relevantes en este tipo de disolventes, es el inusual comportamiento que presentan en la región cercana al punto eutéctico.¹³

Los sistemas conocidos como LTTM (por sus siglas en inglés *Low Transition Temperature Mixtures*),¹⁴ fueron inicialmente incluidos dentro de la categoría de los disolventes eutécticos. Estas mezclas se obtienen calentando dos o más sólidos inmiscibles en una proporción definida que, experimentan un cambio de fase sólido-líquido a una temperatura determinada llamada punto eutéctico, comportándose como si fuera un líquido puro. Es decir, para ellos el punto eutéctico es definido como la temperatura más baja a la cual puede fundir una mezcla de dos compuestos con una composición fija (figura 2a).

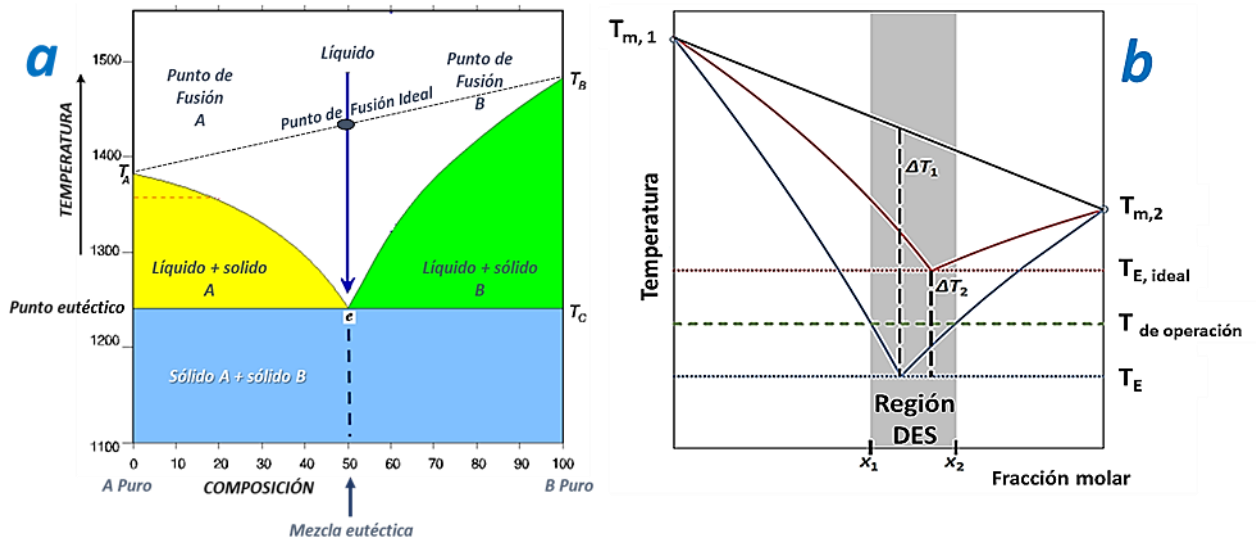


Figura 2. a) Diagrama de fase de cualquier mezcla eutéctica ideal. b) Región DES del diagrama de fase del equilibrio sólido-líquido de una mezcla eutéctica ideal (línea roja) y un DES (línea azul).

No obstante, una definición más precisa (o menos ambigua) para describir lo que es un “Deep Eutectic Solvent”, es en cierto modo ambivalente, ya que la existencia de un punto eutéctico en una mezcla no es una condición suficiente para definir un DES, debido a que toda mezcla en que sus componentes sean completa o parcialmente inmiscibles en la fase sólida puede presentar un punto eutéctico. Por ejemplo, una mezcla ideal de ácidos grasos o alcoholes puede presentar la formación de puentes de hidrógeno entre sus componentes; es decir, toda mezcla que presente interacción por puentes de hidrógeno entre sus componentes no define precisamente lo que es un DES.

Por lo tanto, una definición de DES debe ser lo suficientemente concreta para poder diferenciarla de una mezcla eutéctica. Con base en lo anterior, Martins *et al.*¹⁵ propuso una definición desde el punto de vista termodinámico, con base en el diagrama de fase y de las interacciones presentes en la fase líquida de los DES (figura 2b). Un DES es entonces definido como una mezcla conformada por dos o más compuestos puros, donde la temperatura de la región cercana al punto eutéctico es inferior a la temperatura de una mezcla líquida ideal, presentando desviaciones negativas significativas de la idealidad ($\Delta T_2 > 0$). Además, la depresión de la temperatura debe ser tal que la mezcla sea líquida en la temperatura de operación del sistema para un cierto rango de composición (figura 2b). Asimismo, cabe resaltar que la composición eutéctica de un DES, se presenta principalmente como resultado de la intersección de las curvas del punto de fusión de sus componentes, más que por las interacciones presentes en la mezcla.¹⁵

En síntesis, para que el término DES pueda ser otorgado, la depresión de la temperatura de fusión no debe definirse solo como la diferencia (ΔT_1) entre la combinación lineal de los puntos de fusión de los componentes puros y el punto eutéctico real, sino como la diferencia (ΔT_2) entre el punto eutéctico ideal (T_i) y el punto eutéctico real (T_r) (región DES, figura 2b). Es decir, para el DES se debe observar una desviación de la curva ideal, de lo contrario se obtiene simplemente una mezcla eutéctica. Con base en lo anterior, estudios previos han determinado que, al emplear sales de amonio cuaternario para preparar mezclas eutécticas con diferentes compuestos dadores de enlaces tipo puentes

de hidrógeno, estos son capaces de cumplir con esta condición termodinámica y, por lo tanto, pueden catalogarse como DES. ^{6, 12, 15.}

Con base en lo anterior, se han establecido cuatro categorías o tipos generales para clasificar los disolventes eutécticos DES con base en su composición (figura 3),¹⁶ de la siguiente manera:

- 💧 *DES tipo I:* Son preparados al mezclar un halógeno metálico con un ácido de Lewis o de Brønsted, los cuales son conocidos como LADES y BADES (por sus siglas en inglés), respectivamente ¹⁷.
- 💧 *DES tipo II:* contienen halogenuros metálicos hidratados. Son mezclas eutécticas que se pueden obtener a baja temperatura.
- 💧 *DES tipo III:* Estas son tal vez de las mezclas eutécticas más útiles desde los puntos de vista de la sostenibilidad ambiental y de la síntesis orgánica. Están formadas por una sal de amonio cuaternaria con compuestos que actúan como dadores de puentes de hidrógeno.
- 💧 *DES tipo VI:* Contienen generalmente un halogenuro metálico anhidro, por lo que en términos económicos su obtención es costosa.

Los DES aquí descritos y empleados podrían corresponder con aquellos clasificados dentro del tipo I, pero principalmente dentro del grupo tipo III.

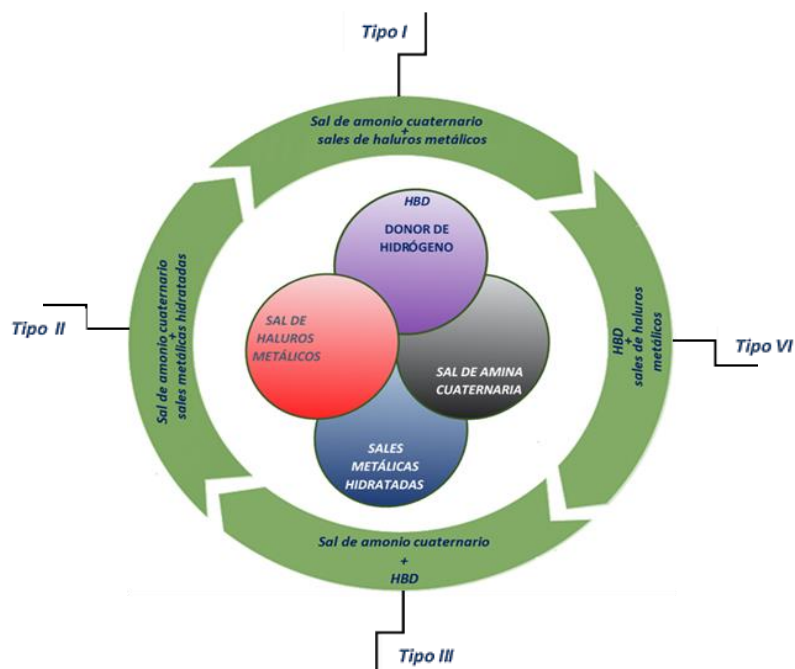


Figura 3. Diferentes tipos de DES.

Con el fin de evidenciar las aplicaciones y el impacto actual de estas mezclas, se puede analizar la evolución desde el punto de vista del número de publicaciones relacionadas. Así, cabe resaltar el aumento en la cantidad de artículos publicados en la última década (figura 4) sobre investigaciones realizadas utilizando disolventes eutécticos DES. Donde han sido aplicados principalmente en áreas como la electroquímica, producción de biodiésel, industria de comida y piensos, extracción de material ligno-celulósico, catálisis bio-orgánica,¹⁸ entre muchas otras.

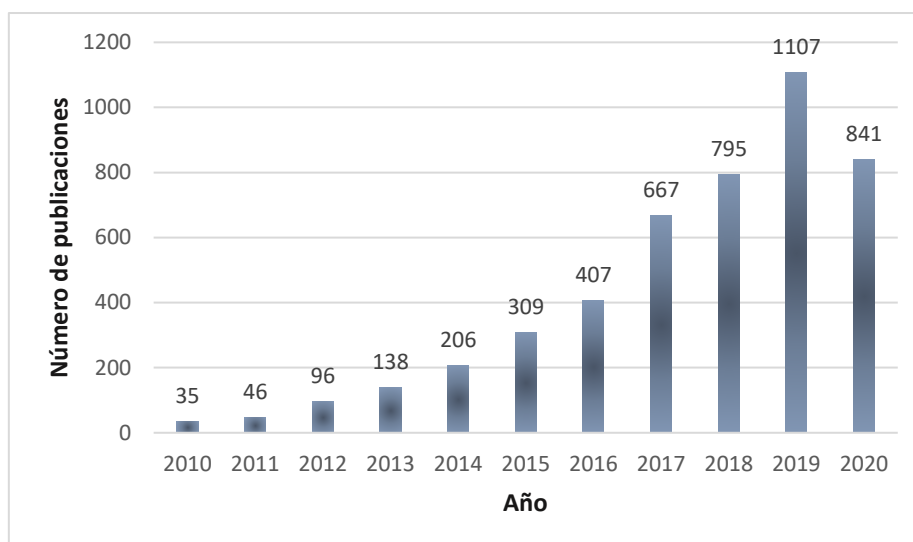


Figura 4. Análisis del número de publicaciones realizadas por año, en la última década con relación al uso de disolventes eutécticos DES (reporte actualizado a diciembre de 2020, vía Scifinder) ¹⁹.

Por otra parte, las propiedades fisicoquímicas son aspectos muy relevantes que se deben tener en cuenta a la hora de prediseñar un DES, debido a la incidencia directa que estas presentan sobre el comportamiento y el rendimiento como disolventes. Entre las principales propiedades se encuentran:

💧 Polaridad: es la propiedad que define la capacidad de solubilidad que presentan este tipo de mezclas. La polaridad en los DES es principalmente afectada por el contenido de agua que pueda contener la mezcla. La presencia de agua provoca cambios en la estructura del DES, como consecuencia de la ruptura del puente de hidrógeno entre los componentes dador y aceptor.²⁰ En cuanto a su polaridad, los DES de base orgánica son de las mezclas eutécticas más polares que se conocen, seguidos por los DES que contienen aminoácidos y carbohidratos, que poseen una polaridad similar al valor de la polaridad del agua. Mientras, los DES que contienen polialcoholes son los menos polares, contando con valores apenas comparables con la polaridad del MeOH.

💧 Punto de congelación: una nueva fase se genera cuando se forma una mezcla eutéctica, la cual es caracterizada por presentar un punto de congelación menor al que presentan cada uno de sus componentes individuales. En el caso de los solventes eutécticos del grupo III, esta fase se presenta como resultado de la interacción por puentes de hidrógeno entre el anión del HBA con el componente HBD. Es decir, el punto de congelación depende de la relación molar entre la sal y el donante de puentes de hidrógeno (HBD).²¹ La elección del HBA es entonces un factor relevante para definir este valor. De esta manera, al emplear sales de amonio cuaternarias ha sido posible obtener puntos de congelación (dependiendo de la relación molar *HBA: HBD*), en un rango de -38°C a 113°C ; mientras que, las mezclas eutécticas que contienen aminas presentan puntos de congelación $\leq 100^{\circ}\text{C}$.

Notablemente, el número de solventes eutécticos (DES) que son líquidos a temperatura ambiente no suele ser muy amplio, ya que se necesita que entre sus componentes se presenten interacciones por puente de hidrógeno mucho más fuertes. Por lo tanto, cuando

se eligen ácidos carboxílicos o polioles derivados de azúcares, existe una mayor posibilidad de obtener DES líquidos a temperatura ambiente. Es decir, el punto de congelación depende de las energías de enlace que se establezcan al interior de la mezcla; de la forma en que se acoplan el anión del HBA con el HBD, y de sus cambios de entropía: la depresión del punto de congelación es también una medida del cambio de entropía del sistema.²²

💧 **Densidad:** es otra de las propiedades físicas relevantes en el momento de diseñar una mezcla eutéctica. Generalmente los DES presentan valores de densidad mayores que la densidad del agua. Por ejemplo, los DES pertenecientes al grupo IV presentan densidades $\geq 1,3 \text{ g cm}^{-3}$ (que son valores similares a las densidades de los IL y mayores que los DES de carácter hidrofóbico). Esta propiedad depende principalmente del tamaño, la forma y la disposición “packing” de las moléculas al interior de la mezcla eutéctica. Asimismo, la densidad es altamente dependiente de la temperatura y del contenido de agua del DES, ya que un incremento en la temperatura o en el contenido de agua causa una disminución del valor de la densidad.²³ También se ha observado que este valor disminuye al tiempo que aumenta la cadena alquílica en alguno de los componentes del DES. Finalmente, la relación molar sal orgánica:HBD es un factor que incide sobre la densidad de la mezcla.²⁴

💧 **Viscosidad:** los DES y los líquidos iónicos IL, poseen valores de viscosidades mayores que los disolventes orgánicos comunes, debido a la extensiva red de enlaces tipo puentes de hidrógeno y a la fuerza de las interacciones electrostáticas de Van der Waals presentes en las mezclas eutécticas. El valor de la viscosidad en los DES es afectado por numerosos factores, incluyendo: la naturaleza química y la relación molar entre los componentes HBA y HBD, la temperatura y el contenido de agua. Además, la viscosidad ejerce una influencia sobre el transporte, mezcla, extracción, fraccionamiento y reciclaje del DES. Así, como en el curso de la reacción química y los procesos de disolución y separación de compuestos. La viscosidad de los DES generalmente aumenta cuando se incrementa el tamaño y/o el peso molecular del anión, presentando una menor movilidad de especies libres al interior del DES.²⁵ Lo anterior puede explicarse desde el punto de vista de la teoría del agujero (*hole theory*). De acuerdo con esta teoría cuando el radio medio del agujero disminuye la viscosidad aumenta; de esta manera, se pueden entender aquellos fenómenos que ocurren al interior del disolvente como son el transporte de carga y la movilidad iónica.²⁵ En otras palabras, la viscosidad del fluido en los DES es afectada por la relación ion-tamaño de agujero y por la energía de activación para el líquido viscoso (figura 5). En los DES, estos agujeros tienen tamaños y ubicaciones aleatorias bajo flujo constante.²⁵ Por lo cual, la teoría del agujero es una herramienta útil para diseñar DES con baja viscosidad.²³ Generalmente, se prefiere que las mezclas eutécticas sean de baja viscosidad.

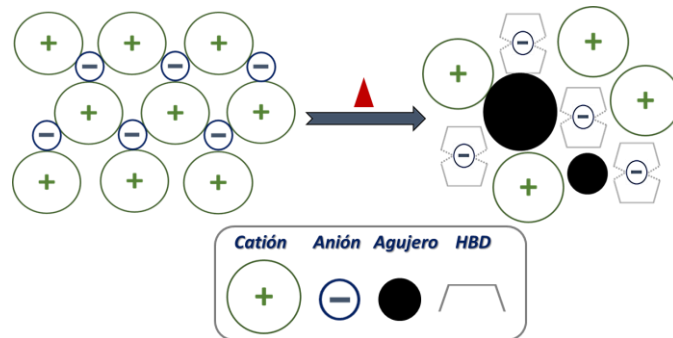


Figura 5. relación ion-tamaño de agujero en la estructura de una mezcla eutéctica.

pH: es una propiedad física que tiene un impacto en las reacciones químicas. El efecto del pH en los DES ha demostrado ser de gran utilidad en áreas como la catálisis, reacciones bioquímicas, extracción de material en biomasa, entre otras. Generalmente, el comportamiento del valor del pH en las mezclas eutécticas disminuye al aumentar la temperatura y al disminuir la concentración del componente HBD. De esta manera, la acidez y la basicidad de un DES es regida por las constantes de acidez/basicidad del dador y del aceptor de puentes de hidrógeno usados en su formación, donde la naturaleza del dador de puentes de hidrógeno tiene un efecto determinante en la acidez del DES.²⁶ Por ejemplo, las mezclas eutécticas DES formadas con polioles como dadores de puentes de hidrógeno HBD, tienden a formar mezclas con valores de pH cercanos a 7, dependiendo de la naturaleza del HBA usado.²³ Por lo tanto, los DES de carácter ácido son clasificados de acuerdo a la diversidad de su carácter: en DES ácidos de Brønsted y DES ácidos de Lewis.¹⁷

2. Antecedentes.

Los reportes de estudios empleando DES en diferentes áreas son muy amplios y diversos. Por lo tanto, en este apartado son descritas algunas de las aplicaciones más relevantes que presentan los disolventes eutécticos (DES). Asimismo, durante el desarrollo del documento se profundizará sobre las aplicaciones relacionadas, con base en los temas de investigación propuestos.

El término DES fue utilizado por primera vez por Abbott *et al.* en el año 2003,²⁷ en un reporte sobre la síntesis y estudio de las viscosidades, conductividades y puntos de congelación de varias mezclas eutécticas formadas con urea ((NH₂)₂CO) y diferentes sales cuaternarias de amonio en relación (2:1). En este estudio se concluyó que, en la formación de mezclas eutécticas, el aumento de la conductividad en función de la temperatura y la depresión del punto de fusión, se presentan como consecuencia de la interacción entre las moléculas de urea y el anión del cloruro de colina (C₅H₁₄NOCl). Además, la disminución de las interacciones electrostáticas entre el amonio y el cloruro provoca la disminución del punto de fusión. Estas mezclas demostraron ser biodegradables y ambientalmente sostenibles.

Aunque, los primeros DES fueron preparados a partir de una sal de amonio cuaternaria junto con polialcoholes como el glicerol, amidas y ácidos carboxílicos;¹¹ actualmente, la síntesis de solventes eutécticos se realiza disponiendo de un amplio rango de compuestos: “librería molecular”, empleados para ajustar las propiedades físicas y químicas del DES acorde a las características requeridas. Demostrando tal grado de versatilidad de este tipo

de solventes eutécticos, a partir del año 2011 surgieron numerosos estudios empleando una amplia variedad de mezclas eutécticas, obtenidas únicamente a partir de componentes de base biológica (HBA y HBD) conocidos como **NADES**, por sus siglas en inglés (Natural Deep Eutectic Solvents). En un estudio sobre la obtención y caracterización de NADES, fueron preparadas diferentes mezclas eutécticas naturales a diferentes relaciones molares, entre la que se encuentra aquella formada, por ejemplo, con carbohidratos como la sucrosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) y el ácido málico ($C_4H_6O_5$) (2:1). Desde entonces, el desarrollo de estos disolventes naturales se ha ampliado y han sido aplicados en un gran número de campos, entre ellos el tratamiento de biomasa de origen vegetal,²⁸ y la solubilización de una gama de biomoléculas como productos naturales bioactivos no solubles en agua, gluten, almidón y ADN, entre otras.²⁹ En la figura 6 se presentan algunos de los componentes HBA y HBD utilizados inicialmente en la formación de NADES.

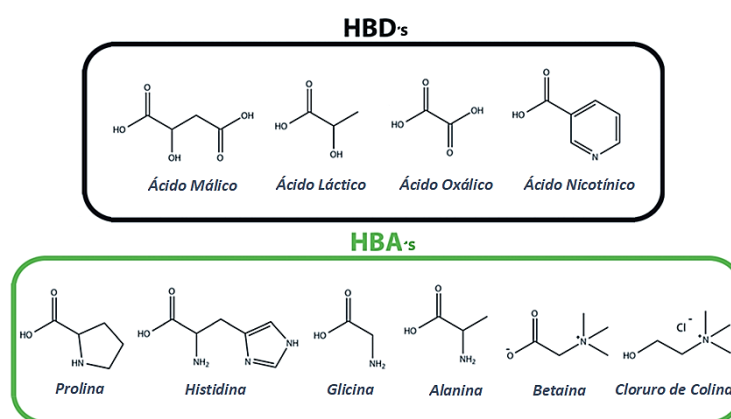


Figura 6. Aceptores y donantes de hidrógeno empleados para la formación de mezclas eutécticas naturales NADES.

Generalmente, los DES son solventes hidrofílicos, altamente eficaces en medios acuosos debido a su capacidad dador-aceptor de puentes de hidrógeno. No obstante, Van Osch *et al.*³⁰ presentó por primera vez la síntesis y el estudio de las propiedades físicas de diferentes disolventes eutécticos con carácter hidrofóbico (no miscibles en H_2O), utilizando como HBD un ácido graso saturado (ácido decanoico), con una serie de sales de amonio cuaternario en relación molar HBA (2:1). Estos nuevos DES fueron aplicados en la solubilización y procesos de extracción líquido-líquido de ácidos grasos volátiles en diluciones acuosas, y en la eliminación de iones de metales alcalinos y de transición presentes en muestras de agua, entre otras.³¹

En cuanto a su uso como disolventes en diferentes procesos de solvatación y separación; a continuación, se señalan algunas de las principales aplicaciones que los DES presentan debido a la capacidad de disolver una amplia variedad de moléculas:

Las mezclas eutécticas (ChCl:Urea) obtenidas a diferentes relaciones molares, fueron empleadas para disolver CO_2 variando la temperatura, con el objetivo de estudiar fenómenos como la absorción de este dióxido y, el comportamiento de ciertas reacciones químicas en mezclas bifásicas que contienen CO_2 . Por esta razón, inicialmente fueron calculadas las entalpias de disolución con base en la relación solubilidad-temperatura; observándose que, la solubilidad de CO_2 en estas mezclas eutécticas disminuye cuanto más contenido de agua esté presente en la estructura de los DES. De igual manera, se

estableció que la relación DES:H₂O es un factor determinante para que este proceso se presente de manera exotérmica o endotérmica.³²

En el área farmacéutica y de toxicología han sido desarrollados estudios, con el fin de obtener una mayor biodisponibilidad de diferentes compuestos activos de baja solubilidad como el compuesto *N*-[4-[[6-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-pirimidinil]oxi]-2-benzotiazolil]acetamida (C₂₀H₁₃F₃N₄O₂S), utilizando las mezclas eutécticas ChCl:Urea y ChCl:ácido malónico. La solubilidad de estos compuestos en los DES es aproximadamente de 5 a 22,000 veces mayor que la solubilidad que presentan en agua. Por lo tanto, los DES son exitosamente empleados como vehículos para aumentar la exposición de compuestos poco solubles en estudios pre-clínicos.³²

Mjali *et al.*³³ empleó DES como disolventes en la aplicación de un novedoso método de purificación de biodiesel a partir de aceite de palma (el cual cuenta con una muy baja cantidad de glicerol como impureza). Los disolventes eutécticos ChCl:2,2,2-trifluoroacetamida (1:1) y ChCl:etilenglicol (1:1) fueron empleados en procesos de extracción líquido-líquido, y en la separación del glicerol para la producción de biodiesel, con el fin de estudiar la influencia de propiedades como el radio estequiométrico, la viscosidad y el punto de congelación sobre estas reacciones.

En segundo lugar, los DES presentan una amplia gama de aplicaciones en el área de la catálisis. Por lo tanto, serán considerados algunas de las más relevantes:

En uno de los primeros reportes realizado por Konig *et al.*³⁴ se obtuvo un método para la síntesis de HMF, a partir de la deshidratación catalizada en medio ácido de carbohidratos, utilizando como catalizador FeCl₃ o ZnCl₂ y, empleando como medio de reacción el DES inulina:ChCl (2:3). Este proceso presentó rendimientos entre 40% y 60%.

Otra de las aplicaciones con una amplia utilidad, son las reacciones catalizadas por enzimas en presencia de DES. En 2008 se publicó por primera vez una reacción de alcoholisis y aminólisis de ésteres alifáticos en presencia de la enzima CALB y el DES: ChCl:Gly. Estas reacciones presentaron mayores rendimientos cuando se emplearon DES en lugar de IL o disolventes orgánicos comunes. Además, en las reacciones catalizadas por esta enzima tipo lipasa, se reportó un efecto positivo del uso de los DES como co-disolventes en la hidrólisis de un epóxido catalizado por esta enzima, donde las mayores velocidades de reacción fueron alcanzadas empleando mezclas H₂O:DES.³⁵

En la figura 7 se ilustra el estudio realizado por Azizi *et al.*³⁶ donde se reportó la síntesis ácido-catalizada a temperatura ambiente de una serie de compuestos bis(indolil)metanos, mediante la reacción de sustitución electrofílica de diferentes indoles y carbonilos (derivados de aldehídos), empleando el DES ChCl:SnCl₂ con una relación molar 1:2 en presencia de polietilenglicol (PEG). Como resultado del proceso sintético se alcanzaron rendimientos entre el 70 y el 97%; incluso al ser utilizados en la reacción derivados de aldehídos que contienen tanto grupos extractores como donantes de electrones.

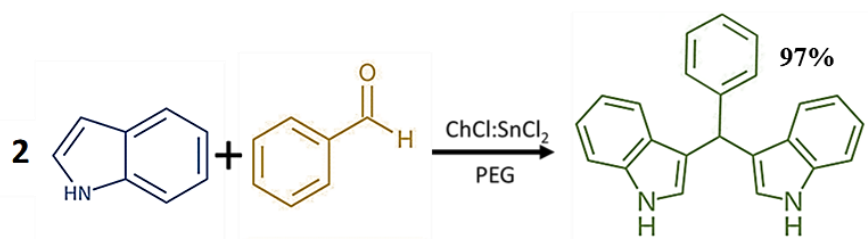


Figura 7. Síntesis acido-catalizada en presencia del DES *ChCl:SnCl₂*.

En otro estudio fue presentado el uso de DES como catalizadores homogéneos, durante la conversión de ácido levulínico en levulinato de etilo en presencia de etanol. Estos DES fueron preparados utilizando ChCl y varios ácidos carboxílicos (seleccionados como HBD, con el objetivo de modificar la naturaleza ácida del DES), para ser utilizados como catalizadores en la síntesis de levulinato de etilo. La conversión máxima de ácido se logró usando el DES ChCl:ácido para-toluenosulfónico (99,8% a 353 K durante 1 h). Mientras, la mayor selectividad de levulinato de etilo se logró en un 99,9% a 353 K. Entre los parámetros más importante para llevar a cabo este tipo de reacciones se encuentran la acidez del DES, la temperatura y la relación etanol:ácido levulínico-catalizador.³⁷

Una de las áreas actuales donde se han venido empleando Deep Eutectic Solvents, es el área de ciencia y tecnología de materiales. Donde se ha llevado a cabo la síntesis de una amplia variedad de materiales inorgánicos, que tradicionalmente eran obtenidos en presencia de medios acuosos o solventes orgánicos; ya que estos sistemas alternativos presentan propiedades como la baja presión de vapor, alta polaridad y conductividad iónica, que son siempre características favorables en la producción de nuevos materiales inorgánicos.²³

En el año 2004, Cooper *et al.*³⁸ reportó la obtención de materiales porosos o zeolitas inorgánicas de base aluminio-fosfato utilizando un enfoque “ionotérmico”, el cual se basa en el uso de líquidos iónicos o DES que actúan a la vez, como disolvente y como agente plantilla para dirigir la formación de la arquitectura molecular deseada. De esta manera, empleando el DES: ChCl:Urea, se obtuvieron zeolitas microporosas cristalinas gracias a este “efecto plantilla”, ocasionado por la descomposición parcial de la urea y la subsecuente liberación de los iones de amonio que equilibran las cargas generadas por el enlace P-O terminal en la estructura de la zeolita.³⁸ La arquitectura autoensamblada del poro en las zeolitas obtenidas, consiste en tres canales de tamaño pequeño que se interceptan (como se observa en la figura 8). La ventaja de este proceso es la formación de las zeolitas a presión atmosférica debido a la baja volatilidad del DES.

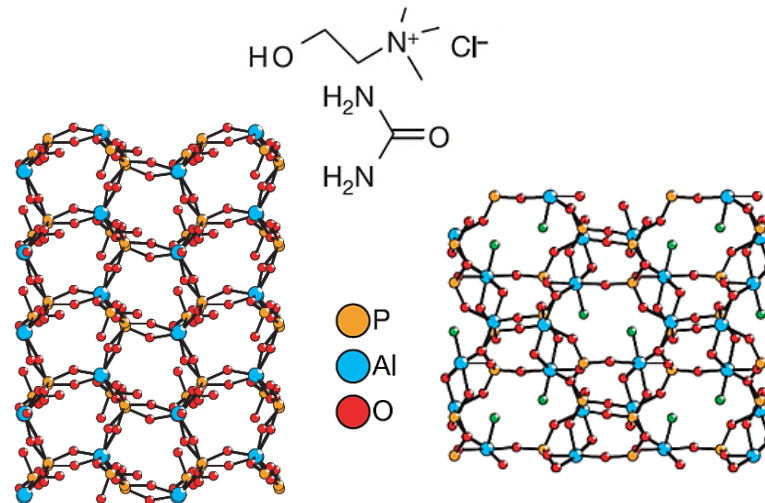


Figura 8. Arquitectura molecular de las zeolitas obtenidas por Cooper *et al.* utilizando el DES ChCl:Urea, que actúa como medio de reacción y plantilla.³⁸

Otra área relevante en el campo de la ciencia y tecnología de materiales es la construcción de polímeros de coordinación, denominados también como MOF por sus siglas en inglés (Metal Organic Frameworks); los cuales, han sido motivo de una extensa investigación en la última década, debido su aplicación principalmente en áreas como la separación y almacenamiento de gases, catálisis, sensores químicos, entre otras. Recientemente, Zhao *et al.*³⁹ sintetizó MOF a partir de metales de transición, utilizando DES de base cloruro de colina formados con HBD como la urea, e-urea (etilenurea) y m-urea (N,N-dimetilurea). En este estudio se observó la incidencia directa que el dador de puentes de hidrógeno del DES presenta en el ensamblaje de la estructura final. Es decir, la urea y sus derivados se coordinaron de forma diferente al metal a través de los átomos de oxígeno de la estructura, variando la manera en que se produce el ensamblaje entre los metales y los ligantes y, por consiguiente, las diferentes arquitecturas del MOF. (Figura 9).

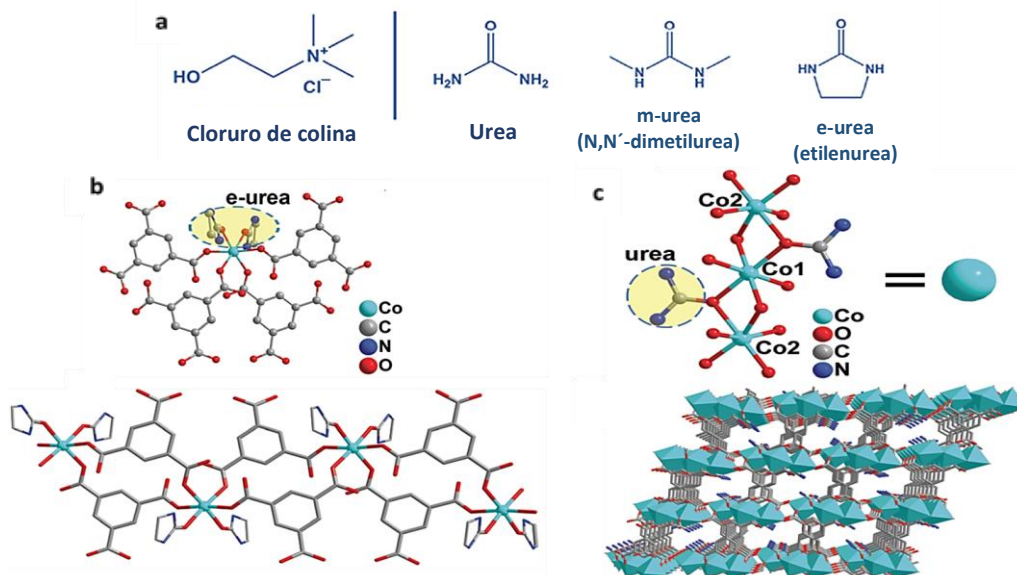


Figura 9. a) Deep Eutectic Solvents formados entre el ChCl y diferentes derivados de la urea (HBD). b) Estructura unidimensional del MOF formada por la coordinación de la e-urea al cobalto a través de los átomos de oxígeno. Red tridimensional del MOF formada por la coordinación de la urea al metal a través de sus átomos de oxígeno.

Por otra parte, gracias a los principios de sostenibilidad que sustentan los DES, estos han ido desplazando a los reactivos volátiles tradicionales, incrementando su uso en la industria y la investigación. Un ejemplo de esto, lo constituye el número considerable de nanopartículas y materiales nanoestructurados, que han sido ensamblados empleando en sus síntesis disolventes eutécticos (DES). En el año 2020 se reportó la síntesis de nanopartículas de ferrita de magnesio ($MgFe_2O_4$) en estado sólido, usando como medio de reacción los DES: ChCl:ácido malónico (1:1); ChCl:ácido oxálico (1:1); ChCl:Urea (1:2); ChCl:Etilenglicol (1:2) y ChCl:Fructosa (2:1) (figura 10). Donde la variación del componente HBD y sus relaciones molares en el DES, afectan directamente la morfogénesis de las nanoestructuras finales. Estas nanopartículas de $MgFe_2O_4$ fueron empleadas en la fabricación de sensores electroquímicos para la detección de nitrofurantoína (NFT) y 4-nitrofenol (4-NP); teniendo en cuenta que, estos compuestos que se encuentran presentes en pesticidas y herbicidas son resistentes a la degradación, y por lo tanto son agentes altamente contaminantes.⁴⁰



Figura 10. Ruta de síntesis de nanopartículas de $MgFe_2O_4$ utilizando como medio de reacción diferentes DES.⁴⁰

Con base en lo anterior, en el presente trabajo de investigación fueron preparados diferentes y novedosos DES, entre una sal de amonio cuaternaria sintetizada a partir de glicerol purificado llamada: cloruro de 2,3-dihidroxi-propil-trietilamonio [$C_9H_{22}N^+O_2$]Cl⁻ ó [DPTAC] (3), que actúa como compuesto aceptor de puentes de hidrógeno en la mezcla y diferentes dadores de puentes hidrógeno (HBD), que mayoritariamente tienen un origen natural como son: el glicerol (1), ácido láctico (5), y la urea (6). Además, fue preparado un DES adicional utilizando el etilenglicol (7). Intentos para obtener otros DES utilizando ácido cítrico y ácido benzoico, no fueron exitosos debido a la descomposición de la mezcla al aumentar la temperatura. Adicionalmente, se emplearon técnicas quimio-enzimáticas y de acetilación directa, durante la acetilación gradual y total de derivados de (3), con el fin de estudiar su incidencia sobre la selectividad de aductos endo en las reacciones de Diels-Alder.

Como se indicará más adelante, algunos de estos DES fueron prediseñados y aplicados en estudios de disolución de material lignocelulósico (lignina, celulosa y holocelulosa) en diferentes muestras de residuos de origen vegetal. Asimismo, en la obtención de aductos en reacciones de Diels-Alder, determinación de la configuración absoluta alcoholes, y separación y fraccionamiento de estos; lo que se constituye en una primera aproximación al estudio de las mezclas eutécticas (DES) preparadas. De igual manera, los compuestos precursores sintetizados, las mezclas eutécticas y los productos obtenidos,

se caracterizaron con el fin de proporcionar información, que aporte al estudio de estos disolventes acorde con el tipo de aplicación.

Objetivos de la investigación.

Objetivo general.

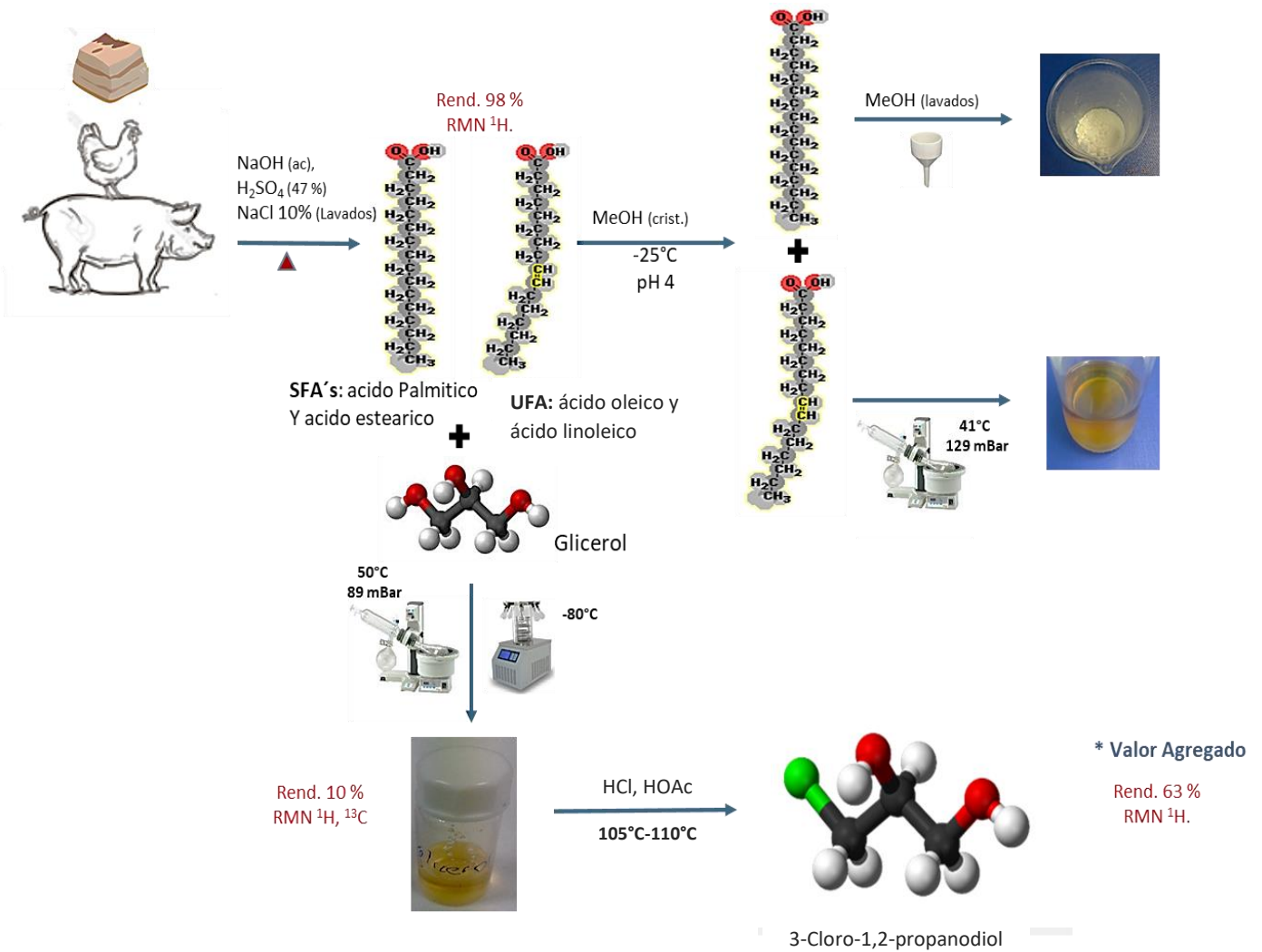
- 🔹 Obtener y desarrollar un conjunto de compuestos, disolventes y procesos que añadan valor a la biomasa de origen agroalimentario.

Objetivos específicos.

- 🔹 Utilizar grasas de bajo valor para la recuperación de glicerol y preparación de 3-cloro-1,2-propanodiol.
- 🔹 Preparar disolventes eutécticos (DES) a partir de un derivado de glicerol y estudiar sus propiedades.
- 🔹 Aplicar métodos quimio-enzimáticos para obtener precursores enantioméricamente enriquecidos para preparar DES quirales.
- 🔹 Estudiar varias posibilidades de aplicación de dichos DES
- 🔹 Estudiar la posibilidad de reutilizar los DES obtenidos a partir de su fraccionamiento en cada uno de sus componentes precursores, empleando columnas de intercambio iónico.

Capítulo 1.

**Obtención de glicerol y de compuestos químicos de valor agregado a partir de desechos de grasas animales no comestibles.*



1.1. Introducción.

La conversión de materias primas de base biológica en biodiésel se ha constituido en uno de los enfoques principales para afrontar los retos energéticos actuales. Para garantizar la sostenibilidad de esta tecnología emergente, se requiere la valorización del glicerol que es obtenido como el principal subproducto en la producción de biodiésel (100 kg de glicerol por cada tonelada de biodiésel producido);⁴¹ y de su uso como precursor de productos químicos de valor agregado siguiendo el concepto de biorrefinería en cascada.⁴²

El glicerol crudo, principal subproducto en la producción de biodiésel es una sustancia abundante, económica, biodegradable, no tóxica (por lo que es considerado un buen ejemplo de un solvente verde), que por sus características químicas, al ser empleado como disolvente forma redes fuertes de puentes de hidrógeno altamente polares, que poseen la capacidad de disolver muchos compuestos inorgánicos y orgánicos (generalmente inmiscibles con agua), incluyendo complejos que contienen metales de transición. Por otra parte, es inmisible en ciertos solventes orgánicos hidrocarbonados, ésteres y éteres, lo que permite la fácil separación de los productos formados y la posibilidad de ser reutilizado en otras reacciones. En comparación con el agua, el glicerol tiene la ventaja de presentar un punto de ebullición más alto y una presión de vapor más baja.⁴³ Además, su alta viscosidad es comúnmente superada a temperaturas superiores a 60°C, lo que favorece la transferencia de masa y la cinética de las reacciones.⁴⁴ Por lo tanto, ha sido establecido como un medio de reacción muy versátil en síntesis orgánica, ya que permite llevar a cabo reacciones con y sin la presencia de catalizadores. El glicerol también es empleado como co-disolvente (cumpliendo la doble función de solvente-reactivo), y en la preparación de disolventes eutécticos. Por esta razón, presenta un amplio rango de aplicaciones y ha sido objeto de un gran número de estudios.⁴⁵

El glicerol crudo también presenta gran utilidad en la fabricación y comercialización de sus derivados químicos como son el ácido glicólico, ácido láctico, ácido acrílico, propanodiolos, epíclorhidrina y alcohol alílico, entre otros (ver figura 11). La optimización en los procesos de obtención de los derivados del glicerol presenta la ventaja de contribuir con las métricas ambientales y de costos actuales, y de contribuir a la disminución en la utilización de disolventes de alta volatilidad. De hecho, un estudio reveló que desde el año 2015 la cantidad de glicerol presenta una tasa de crecimiento anual de ca. 10–20% hasta 3,5 Mt·año⁻¹; ⁴⁶ ya que su uso como materia prima en la preparación de productos químicos con valor agregado, se presenta como una estrategia que se puede enmarcar dentro del concepto de la economía circular.⁴⁷

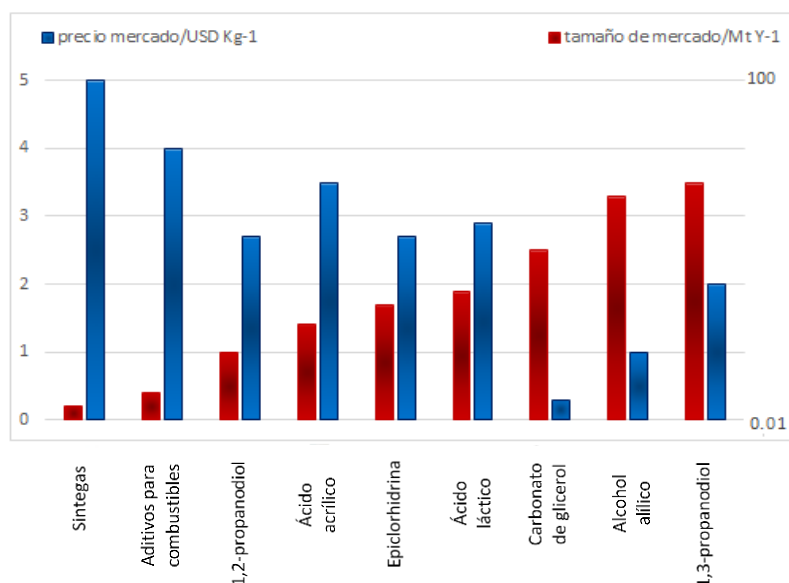
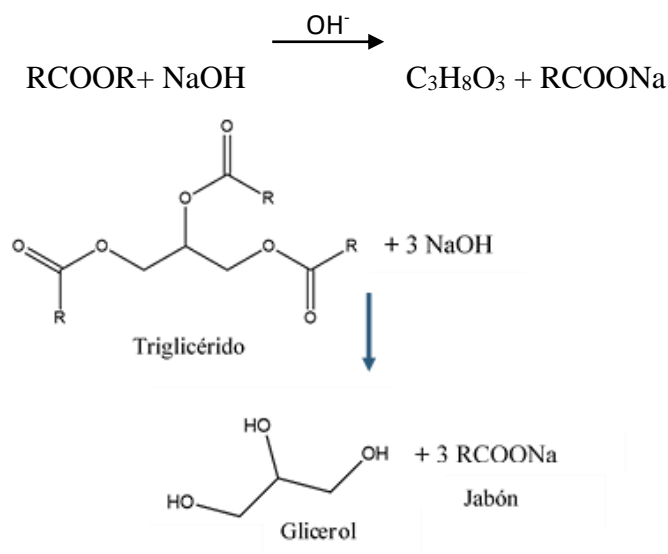


Figura 11. Tamaño de mercado (barra roja) y precio de los derivados de glicerol (barra azul).⁴²

En el año 2016 S. Konstantinović *et al.*⁴⁸ presentó un amplio reporte de algunas de las aplicaciones más importantes, que a la fecha han sido dados al glicerol crudo. Entre estas se encuentra su uso como medio en reacciones orgánicas catalizadas y no catalizadas; como reactivo y fuente de carbono en la fermentación microbiana para la producción de alcoholes y ácidos orgánicos; bio-surfactantes; antibióticos; bio-gas y producción de hidrógeno; en la obtención de catalizadores de base glicerol para procesos de transesterificación; entre otros.⁴⁸ En la preparación de disolventes eutécticos (DES) también ha sido empleado como componente dador de puentes hidrógeno.

En el presente capítulo se muestra el proceso de obtención del glicerol crudo (el cual es uno de los compuestos base para la obtención de nuestras mezclas eutécticas (DES)), a partir de la hidrólisis de grasas animales no comestibles. Este proceso también conocido como saponificación, es una hidrólisis de éster en medio básico donde un cuerpo graso unido a una base (NaOH) y agua, da como resultado jabón y glicerina (esquema 1). En esta reacción se llaman jabones a las sales sódicas y potásicas derivadas de los ácidos grasos.⁴⁹



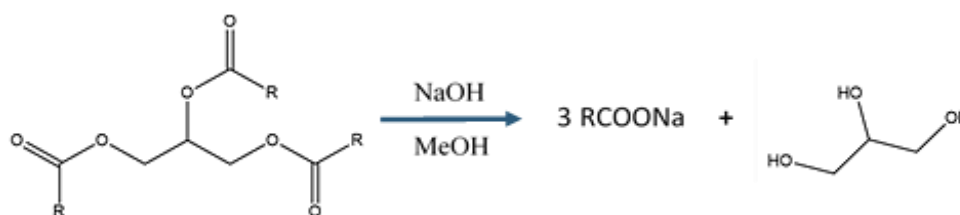
Esquema 1. Proceso esquemático de hidrólisis de la grasa animal no comestible.

De igual manera, se presenta el proceso de purificación y caracterización del glicerol crudo (1), y su uso como reactivo en la posterior obtención del 3-cloro-1,2-propanodiol (α -monoclorohidrina (2)), como compuesto de valor agregado. Este compuesto ha sido principalmente estudiado, por encontrarse presente en cierto tipo de alimentos de origen industrial como las proteínas vegetales hidrolizadas, condimentos, y aceites y grasas refinadas (cuyo límite de ingesta diaria tolerable es de $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).⁵⁰ Además de otras áreas de la industria en la que posee un gran número de aplicaciones. Recientemente, ha sido utilizado en la síntesis de policarbonatos de azida mediante la polimerización de dioles clorados,⁵¹ en el aumento de resistencia térmica de cierto tipo de poliuretanos⁵² y en la obtención de ésteres glicidílicos,⁵³ entre otras.

1.2 Materiales y métodos.

Las grasas animales fueron proporcionadas por ‘Subproductos Cárnicos Echevarria y Asociados S.L’ (Cervera, España); ácido acético glacial ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 99%, Fisher); ácido clorhídrico (HCl , 36-38%, Baker); ácido fosfórico (H_3PO_4 , $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich); ácido sulfúrico (H_2SO_4 , $>95\%$, Fischer); agua desionizada; 3-cloro-1,2-propanodiol ($\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$, 98%, Sigma-Aldrich); cloruro de calcio anhidro (CaCl_2 , grado químicamente puro, Panreac); cloruro de sodio (NaCl , para análisis, Panreac; hidróxido de sodio (NaOH , grado técnico, Panreac); metanol (CH_3OH , extra puro, Scharlau); dimetilulfoxido- d_6 (para RMN, 99,9% D, Acros).

La hidrólisis de la grasa animal se realizó según el procedimiento reportado por Browse *et al.*⁵⁴ acorde al siguiente proceso:



Esquema 2. Reacción general descrita por Browse *et al.* para la obtención de glicerol.⁵⁴

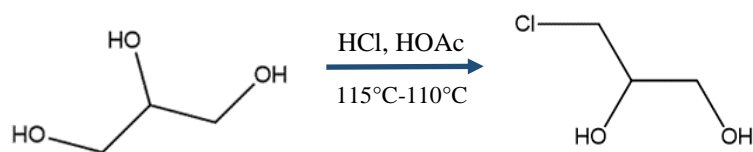
El tratamiento de las grasas animales no comestibles se realizó tomando 500 g de grasas, dispuestas a reflujo en un reactor de chaqueta de 5 L a una temperatura de 80°C y agitación mecánica (400 rpm). Luego fueron adicionados gota a gota 500 mL de una solución al 28% p/p de NaOH , utilizando un embudo de adición (proceso de hidrólisis). Al transcurrir 1 h de reacción se acidificó la mezcla de reacción adicionando lentamente una solución de H_2SO_4 al 23%, hasta que alcanzó un pH cercano a 2. Después de un poco más de 3 h de reacción, se separó la fase inferior (acuosa) de la fase orgánica. Esta última fue lavada a 60°C con una solución de NaCl al 10% hasta obtener un pH de ≈ 5 . Este proceso presentó un rendimiento del 97% (calculado como mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados presentes).

La cristalización y separación de la mezcla de ácidos grasos se realizó acorde con lo reportado por Gallart *et al.*⁵⁵ En un matraz Erlenmeyer, la mezcla de ácidos grasos obtenida se diluyó con metanol al 96% en una relación 1:6 p/v a 20°C y bajo agitación magnética, para obtener una disolución que se dispuso a una temperatura de -25°C por 24 h., obteniéndose una fase sólida (cristales blancos) que corresponde a los ácidos grasos

saturados, y una fase líquida que corresponde a los ácidos grasos insaturados disueltos en el metanol. Los cristales formados fueron separados por filtración, lavados con MeOH frío y secados en alto vacío. Mientras, la remoción del solvente en la fase líquida se realizó a presión reducida. Finalmente, la recuperación de ácidos grasos saturados fue de 79%, la relación de masa de los ácidos grasos saturados palmítico:esteárico fue del 61%:39%. Mientras, el porcentaje de la fracción de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados fue del 21% del total de los ácidos grasos. La relación ácidos oleico:linoleico es 3:1. Estas relaciones fueron determinadas empleando los espectros de ^1H RMN, teniendo en cuenta la señal característica para los ácidos grasos saturados e insaturados. Por lo tanto, la relación entre el valor de la integral de esas señales se utiliza para cuantificar dichos productos.

La separación y purificación del glicerol crudo se realizó neutralizando la fase acuosa proveniente de la hidrólisis de las grasas animales no comestibles, adicionando lentamente una solución de NaOH al 10%, hasta alcanzar un valor de pH de 7. Entonces, las sales formadas se dejan precipitar a baja temperatura y son separadas por filtración; seguido de la evaporación de agua a 110°C durante 2 h y su posterior filtración, para obtener un líquido viscoso de color amarillo oscuro (glicerol crudo). Cabe resaltar que teóricamente, el contenido de glicerol crudo total en la muestra corresponde al 10% p/p del proceso de hidrólisis de las grasas animales no comestibles realizado previamente.⁵⁶ De esta manera, el proceso de purificación del glicerol crudo fue realizado acorde con los procedimientos reportados por Nanda *et al.*: el glicerol crudo se calienta en un matraz de fondo plano a una temperatura de $\approx 55^\circ\text{C}$ bajo agitación suave; luego, se acidifica usando ácido fosfórico (hasta pH ≈ 1) y se dejó reaccionar hasta que la formación de tres capas separadas fue observada.⁵⁷ La capa superior es una fase compuesta principalmente de ácido graso, la media es la fase rica en glicerol, y la fase minoritaria o inferior corresponde a ciertas sales inorgánicas formadas. La fase inferior se separó por filtración, la fase superior rica en ácidos grasos se separó de la fase rica en glicerol usando un embudo de separación. La fase rica en glicerol se neutralizó usando solución de KOH 12 M; esta fase fue congelada a -80°C y liofilizada posteriormente para eliminar la cantidad de agua presente. El glicerol crudo fue redisoluto en MeOH, pasado a través de una columna de carbón activado para decolorar y eliminar el olor y algunos iones metálicos presentes. Finalmente fue rotaevaporado para obtener un líquido viscoso color amarillo claro. El glicerol purificado fue caracterizado por ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) y comparado con las señales ^1H RMN, obtenidas para el glicerol comercial. Con relación al total de glicerol purificado en este apartado, este presentó un rendimiento del 80 % p/p. Es decir, el glicerol purificado presenta un porcentaje de rendimiento (% p/p) del 8% con respecto a la cantidad de grasa animal no comestible hidrolizada.

La síntesis del compuesto 3-cloro-1,2-propanodiol (2), se realizó acorde con lo reportado por Conant *et al.*⁵⁸



Esquema 3. Reacción para la obtención del compuesto (2).

82 mmol de glicerol crudo $C_3H_8O_3$ (obtenido en el procedimiento anterior) se disponen en un sistema a reflujo, sumergido en un baño de aceite calentado a $110^{\circ}C$ - $130^{\circ}C$, bajo agitación magnética con 4,98 mmol de ácido acético glacial (CH_3COOH) en 12 mL de ácido clorhídrico al 36% (HCl). La mezcla se deja reaccionar por una noche. Al final de la reacción se observa una fase líquida con una coloración café tenue y un precipitado café oscuro. Luego, se filtró al vacío para separar el precipitado. La fase líquida resultante que contiene principalmente el producto y agua fue destilada a $140^{\circ}C$ para obtener un líquido residual color amarillo pálido. Este líquido obtenido es luego re-destilado a presión reducida (11 mm Hg), en un rango de temperaturas de $115^{\circ}C$ a $170^{\circ}C$. La fracción colectada entre $115^{\circ}C$ y $118^{\circ}C$ contiene el compuesto de interés: el 3-cloro-1,2-propanodiol (**2**) fue caracterizado por 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) y comparado con las señales 1H RMN, obtenidas para el producto comercial (CAS: 96-24-2). Rendimiento del 69%.

1.3 Resultados y discusión.

En el proceso de preparación de derivados de ácidos grasos mediante el proceso de hidrólisis, se obtuvo un rendimiento del 97% (mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados). Mediante la cristalización se recuperó un 79% de ácidos grasos saturados. De este total la relación de masa entre los ácidos grasos saturados palmítico: esteárico corresponde a un 61%: 39%, respectivamente (figura 12). Mientras, el porcentaje en la fracción de ácidos grasos insaturados monoinsaturados:poliinsaturados corresponde al 21% del total de los ácidos grasos (la relación presentada entre los ácidos oleico: ácido linoleico es 3:1 (Figura 13)).

Las señales empleadas en el espectro de RMN para la cuantificación de los ácidos grasos insaturados, son aquellas correspondientes a los protones olefínicos ubicados en 5,3-5,4 ppm; a los protones unidos a carbonos bis-alílicos 2,7-2,8 ppm; a protones unidos a carbonos alílicos 2,0-2,1 y a grupos CH_3 terminales. Mientras que para los ácidos saturados son utilizadas las señales de los grupos CH_2 , ubicadas en 1,2-1,4 ppm. De esta forma, al analizar los ácidos grasos por medio de 1H RMN, es posible identificar las proporciones entre los diferentes ácidos grasos formados en las diferentes fracciones, y las señales de los diferentes tipos de hidrógenos como se señalan en las figuras 12 y 13 que pertenecen a los espectros de las fracciones correspondiente a los ácidos grasos saturados e insaturados, respectivamente. Los ácidos grasos presentes en las grasas animales se caracterizan por presentar varias regiones salientes de las cadenas de ácidos grasos que contienen las señales de tipos específicos de protones (tabla 2).⁵⁹

Tabla 2. Protones característicos en 1H RMN para las fracciones de ácidos grasos saturados en insaturados ⁵⁹.

<i>Desplazamiento (δ): ppm</i>	<i>Tipo de hidrógeno</i>	<i>Grupo funcional</i>
0,83-0,93	CH_3	Protones metílicos
0,93-1,03	CH_3	Protones metílicos del ácido linoleico
1,22-1,42	$(CH_2)_n$	Protones metilénicos (aciclicos)
1,52-1,70	$-OCO-CH_2-CH_2-$	Protones β -carboxílicos
1,94-2,14	$-CH_2-CH=CH$	Protones alílicos externos
2,23-2,36	$-OCO-CH_2-$	Protones α -carboxílicos
5,26-5,40	$-CH=CH$	Protones olefínicos

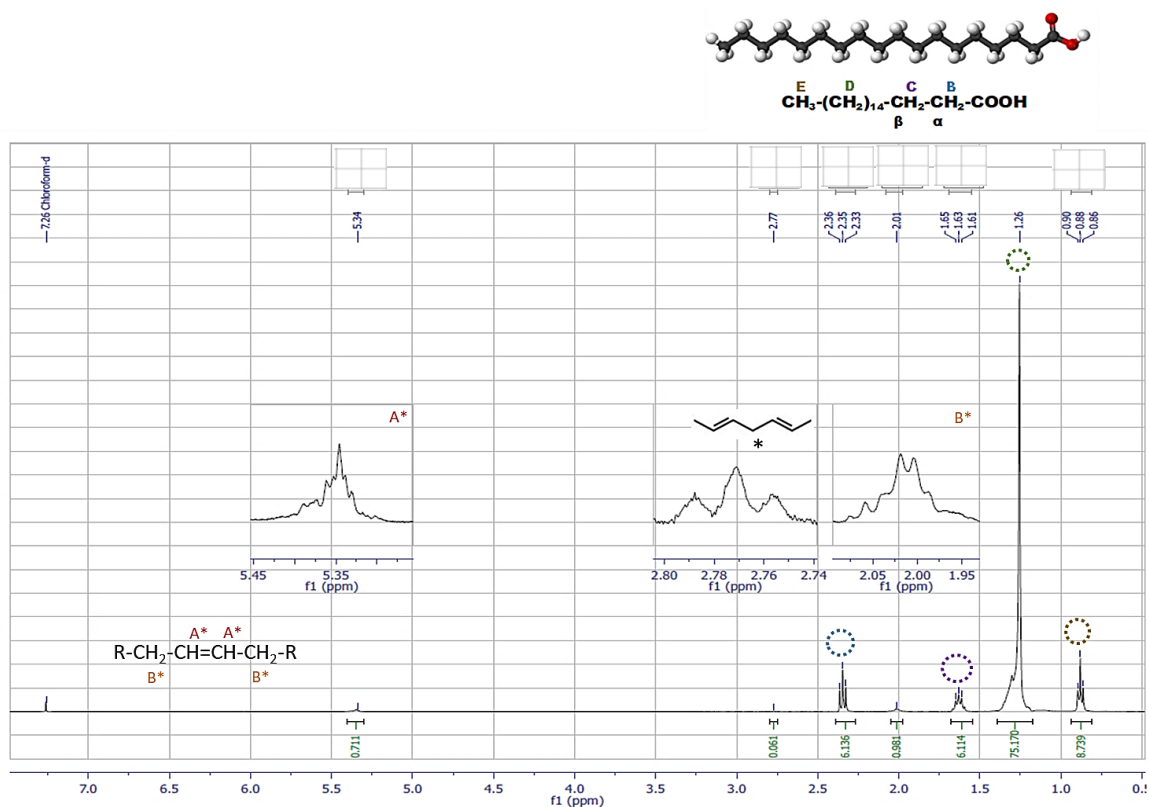


Figura 12. Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) de la fracción de ácidos grasos saturados compuesta mayoritariamente por ácido palmítico (C16:0) y ácido esteárico (C18:0).

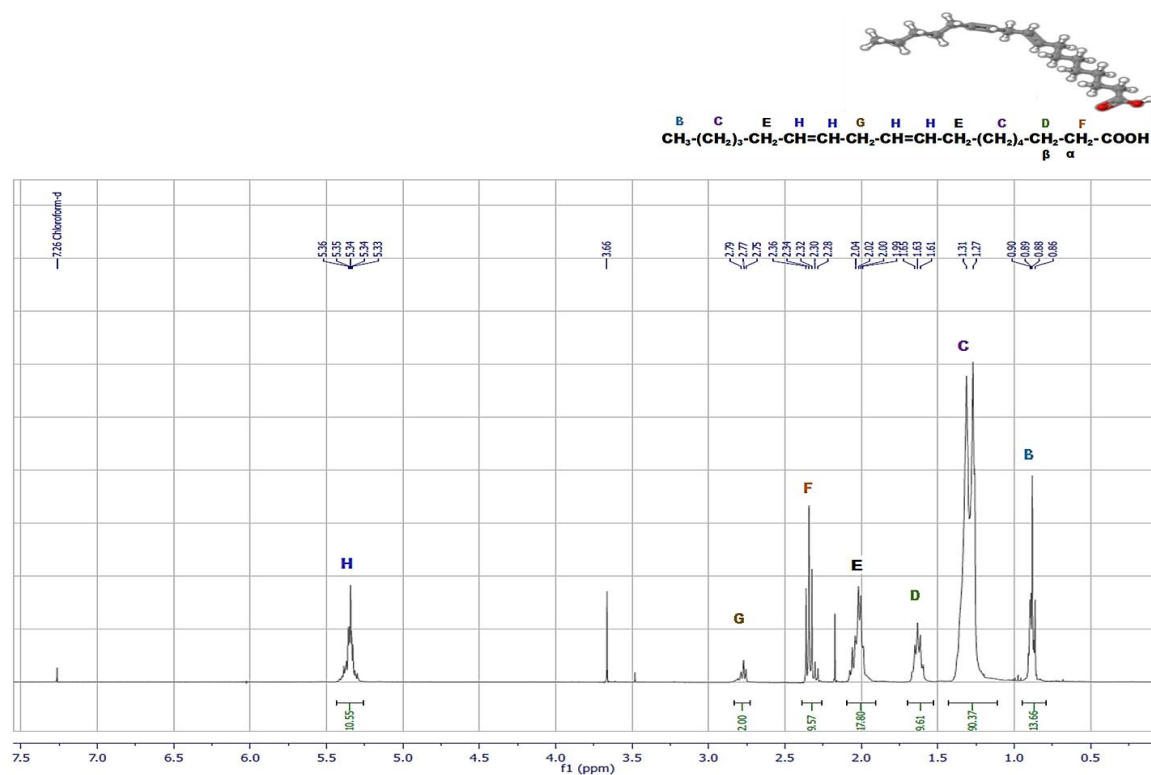


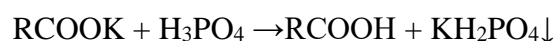
Figura 13. Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) de la fracción de ácidos grasos insaturados compuesta mayoritariamente por ácido oleico (C18:1) y ácido linoleico (C18:2).

El glicerol purificado (1) presenta un aspecto amarillo claro, muestra un pH aparente de 8,7 y una densidad de 1,15 g/mL. Estos valores fueron comparados con los valores del glicerol comercial (pH: 6,97; ρ : 1,26 g/mL), al igual que los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H RMN para su caracterización (ver espectros sección: anexos). De esta manera, las similitudes entre las propiedades físicas y los desplazamientos químicos con relación al glicerol comercial en los espectros de ^1H RMN, confirman el proceso de obtención y purificación del glicerol crudo (tabla 3), el cual fue utilizado en la síntesis del compuesto 3-cloro-1,2-propanodiol (2); que, como se verá más adelante, fue el compuesto precursor en la síntesis de la sal de amonio cuaternario [DPTAC] (3) utilizada como componente principal HBA de todos los DES preparados.

Tabla 3. Desplazamientos químicos ^1H RMN (400 MHz, DMSO, d_6) del glicerol crudo obtenido vs glicerol comercial.

Glicerol crudo purificado (1)		Glicerol comercial		
Desplazamiento (δ : ppm)	multiplicidad	Desplazamiento (δ : ppm)	multiplicidad	Protón
3,28	(m, 2H)	3,30	(m, 2H)	-CH ₂ -
3,35	(m, 2H)	3,37	(m, 2H)	-CH ₂ -
3,42	(t, 1H)	3,44	(t, 1H)	-CH-
4,53	(bs, 3H)	4,41	(bs, 3H)	-OH

En cuanto al proceso de purificación este se basó en una disminución del pH, para obtener como resultado un menor contenido de impurezas orgánicas en el glicerol. Con base en reportes previos se estableció que, utilizando ácido fosfórico como acidificante se obtienen mejores porcentajes de purificación en un menor tiempo, debido a la muy baja solubilidad que presentan las sales formadas en la fase rica en glicerol. Cabe resaltar que una pequeña fracción de algunos ácidos grasos de cadena corta y cadena media, aún permanecen solubles en la fase de glicerol; por lo tanto, el mejor porcentaje de glicerol crudo puro en esta fase se obtiene empleando este ácido,⁶⁰ acorde con la reacción general:



Durante el proceso de acidificación se formaron tres fases distintas, siendo la fase intermedia aquella que corresponde a la fase rica en glicerol, la cual se aisló luego de decantar un residuo sólido formado y de la separación de la fase de ácido graso.

Por otra parte, se realizó la síntesis del compuesto 3-cloro-1,2-propanodiol (α -monoclorohidrina de glicerol) (2) a partir de una serie de reacciones químicas, con el objetivo de sintetizar compuestos químicos de valor agregado partiendo de grasas animales no comestibles. Este compuesto es soluble principalmente en CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ y DMSO. Los espectros de ^1H RMN (400 MHz, DMSO, d_6) fueron usados para confirmar la formación del producto. En estos espectros se observó la correspondencia entre los desplazamientos químicos de los protones del compuesto (2) con relación al compuesto comercial (ver espectros sección: anexos): Cl-CH₂ (3,37 ppm; m; 2 H), CH (3,49 ppm; dd; 1 H), OH-CH₂ (3,62 ppm; m; 2 H) y O-H (4,81 ppm; s; 2 OH).

El aprovechamiento de biomasa de origen animal en la obtención del compuesto (2), es de gran importancia por su amplio espectro industrial. En la figura 14 se presentan los

valores comerciales del compuesto (2) disponible en algunas casas comerciales de reactivos químicos.

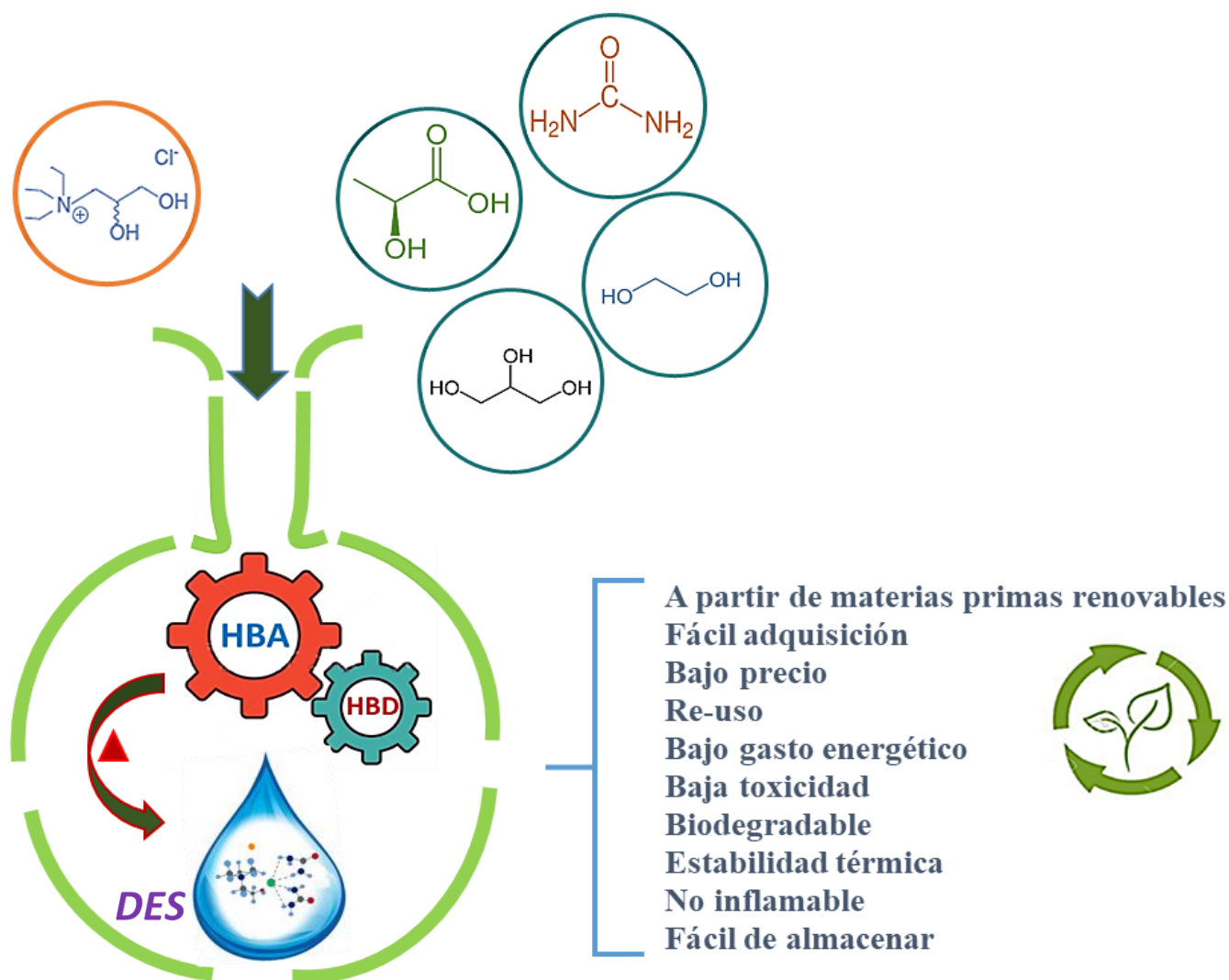
COMMERCIAL SOURCES						
Analyze						
Sort by: Commercial Source						
0 of 80 Commercial Sources Selected						
Display Options						
Page: 1 of 4						
Commercial Source	Substance	Purity	Quantity	Purchasing Details	Stock Status	Ships Within
1. 1717 ChemMall Product List United States Set Preference	96-24-2 A CHLOROHYDRIN	95-98%	Grams	100g, USD 388 250g, USD 945.75 500g, USD 1843 Bulk	Intermittently available	4 weeks
2. 5A Pharmatech Product List China Set Preference	96-24-2 3-Chloro-1,2-propanediol	95-98%			Typically in stock	
3. A Chemtek Product List United States Set Preference	96-24-2 3-chloro-1,2-propanediol	95-98%			Intermittently available	2 weeks
4. abcr GmbH Product List Germany Set Preference	96-24-2 3-Chloro-1,2-propanediol	95-98%	Grams	250.0 g, EUR 36.00 500.0 g, EUR 41.90		
5. abcr GmbH Product List Germany Set Preference	96-24-2 3-Chloro-1,2-propanediol	95-98%	Kilograms or greater	2.5 kg, EUR 93.90 10.0 kg, EUR 330.00		
6. Advanced Organic Synthesis Product List United States Set Preference	96-24-2 1-chloro-2,3-dihydroxypropane	95-98%	Milligrams	Bulk		4 weeks
7. Advanced Organic Synthesis Product List United States Set Preference	96-24-2 1-chloro-2,3-dihydroxypropane	95-98%	Grams	Bulk		4 weeks
8. AK Scientific AK Scientific Product Catalog United States Set Preference	96-24-2 alpha-Chlorohydrine	95-98%	Grams	Order from Source 100g, USD 15 500g, USD 25 Bulk Screening	Synthesis on demand	4 weeks

Figura 14. Precios del reactivo 3-cloro-1,2-propanodiol (2).¹⁹

Finalmente, en el siguiente capítulo se presentará la síntesis y obtención del compuesto de interés (3), el cual es uno de los precursores de las mezclas eutécticas (DES) utilizadas durante el presente trabajo de investigación. De igual manera, el uso de (1) como componente HBD en las mezclas mencionadas.

Capítulo 2.

**Síntesis, propiedades y caracterización de los disolventes eutécticos (DES).*



2.1. Introducción.

Desde los primeros estudios realizados, las sales de amonio cuaternario han sido empleadas como uno de los precursores más populares para la obtención de mezclas eutécticas DES (principalmente de aquellas clasificadas dentro del tipo I y III).²⁷ Estas sales actúan al interior de la mezcla como compuesto aceptor de enlaces de puentes de hidrógeno (HBA), en combinación con una amplia gama de compuestos con la capacidad de donar puentes de hidrógeno.⁶¹ La elección de estas sales se realiza con base a la conveniencia de poseer un catión orgánico versátil, que a su vez, permita estudiar las propiedades de los donantes de aniones nucleofílicos, en cuanto a su interacción al interior de la mezcla eutéctica; además, de su mayor disponibilidad y su fácil caracterización por métodos espectroscópicos.

En la mayoría de las mezclas eutécticas (DES) que contienen sales de amonio se prefieren las sales cuaternarias, ya que para muchos usos la presencia de protones ácidos de NH^+ es indeseable.⁶² Una de estas sales más empleada en la preparación de diferentes mezclas eutécticas (DES) es el cloruro de colina ($\text{ChCl}:[\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClNO}]$).²² Por otra parte, con respecto al tipo de compuesto utilizado como dador de puentes de hidrógeno (HBD), se tiene a disposición una amplia librería molecular, entre los que principalmente se encuentran alcoholes (dioles y polioles), ácidos carboxílicos, carbohidratos, cloruros inorgánicos, amidas y algunos aminoácidos (betaina, prolina y glicina). Como se indicó anteriormente, las propiedades físicas y químicas de los DES, así como la fortaleza entre los enlaces de puente de hidrógeno presentes, dependen de las propiedades de sus componentes individuales y de la relación molar entre ellos.

Los diferentes HBD (1), (5-7) utilizados en esta investigación, son compuestos que previamente han sido ampliamente reportados formando parte de una gran variedad de mezclas eutécticas (DES). En particular, y debido a su carácter ácido y bajo pH,¹⁷ varios DES de base ácido láctico han sido formados mayoritariamente con aminoácidos a diferentes relaciones molares: alanina (1:9), betaina (1:2), ChCl (1:13), glicina (1:9), histidina (1:5) y prolina (1:4).⁶³ Estos DES, además presentan una amplia gama de aplicaciones debido a su bio-compatibilidad con numerosas biomoléculas.⁶⁴ Asimismo, los DES de base glicerol son ampliamente conocidos por sus convenientes propiedades como disolvente, debido a que la polaridad de las mezclas eutécticas es ligeramente mayor que la polaridad del glicerol puro, lo que conlleva a un aumento en la capacidad de donar enlaces de puente de hidrógeno, ya que las mezclas eutécticas de este tipo son regidas por los puentes de hidrógeno entre glicerol-glicerol. Además, la viscosidad y densidad de estas mezclas son también mucho más bajas que la de su componente individual más denso y, generalmente llevan a obtener mejores rendimientos.⁴⁵

En cuanto al uso de etilenglicol en la preparación de mezclas eutécticas, este ha sido ampliamente empleado debido a que sus propiedades son similares al glicerol, aunque el etilenglicol esté clasificado como un líquido moderadamente tóxico.⁶⁵ Por último, la urea (extensivamente estudiada) fue junto con el ChCl, la estructura utilizada en la preparación de los primeros DES reportados por Abbott,²⁷ debido a los fuertes enlaces de hidrógeno que forma con las sales de amonio, ya que la parte de la molécula rica en electrones donde se encuentra el oxígeno interactúa fácilmente con el catión de la sal.⁶⁵

Por otra parte, aunque los DES son mezclas fácilmente preparadas por el método de calentamiento y agitación, que consiste en mezclar sus componentes acorde con las cantidades calculadas, considerando los diferentes radios molares, y sin realizar procesos de purificación; existen otros métodos reportados para su preparación como son la evaporación en alto vacío, la maceración y la liofilización.⁶⁶

En este capítulo se describe la preparación de un conjunto de DES empleando en todos ellos el compuesto (3), el cual se obtuvo por la cuaternización de una amina (4) con un halo-alcano. El segundo paso consistió en la adición (acorde con la proporción y las características fisicoquímicas requeridas) de los compuestos con capacidad de donar enlaces de puente de hidrógeno. De esta manera, fueron preparadas inicialmente cuatro diferentes mezclas eutécticas (DES), agitando cada uno de sus componentes a 105°C, hasta la formación de un líquido homogéneo entre (3) con glicerol (1), ácido láctico (5), urea (6) y etilenglicol (7) (HBD), con una relación molar de 1:2, respectivamente. Además de estudiar algunas de sus propiedades físicas (a presión atmosférica y generalmente a temperatura ambiente), la estructura de todos los DES sintetizados fue confirmada por técnicas espectroscópicas de FT-IR y RMN.

2.2 Materiales y métodos.

Acetona (C₃H₆O, grado síntesis, Scharlau); DL-ácido láctico (C₃H₆O₃, 90%, Acros); 3-cloro-1,2-propanodiol (C₃H₇ClO₂, 98%, Aldrich); dietil éter (C₄H₁₀O, >99%, Fischer); etanol (C₂H₅OH, grado síntesis, Scharlau); etilenglicol (C₂H₆O₂, grado técnico, Acros); glicerol (C₃H₈O₃, >99%, Acros); metanol (CH₃OH, extra puro, Scharlau); trietilamina (C₆H₁₅N, >99,5%, Sigma-Aldrich); urea (CH₄N₂O, grado reactivo, Fischer).

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un rotavapor *Büchi R-210* (Flawil, Suiza). De igual manera, **las pruebas de solubilidad** para los DES y en general para cada compuesto que lo requirió durante el trabajo de investigación, se realizó empleando un conjunto de once disolventes de diferente carácter polar (ver tabla 6) y en algunos casos mezclas de ellos. En un eppendorf de 5 mL se adicionó una cantidad conocida de muestra y un volumen conocido de disolvente, por lo general empleando una relación 1:3 v/v o m/v respectivamente; agitando con ayuda de un mixer vortex. Luego, en algunos casos y dependiendo de la muestra, para confirmar la solubilidad se separaba la solución resultante mediante filtración en papel, o se separaba con ayuda de un embudo de separación. Esta solución era entonces rota-evaporada y se determinaba la cantidad de muestra disuelta por diferencia de pesos.

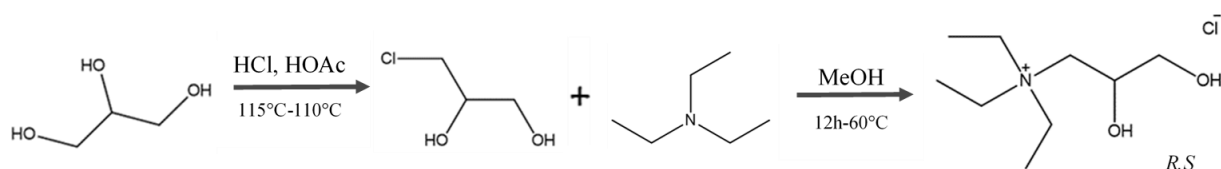
El pH aparente de cada muestra fue determinado empleando un medidor de pH digital. Cada muestra fue diluida en agua en una relación 1:10 v/v muestra:agua y tomadas las lecturas por duplicado.

Los valores de viscosidad se determinaron utilizando un viscosímetro rotacional *J.P. Selecta ST-2001-L* (Barcelona-España) y medido en un vaso de precipitados de 250 mL, donde se colocaron 175 mL de cada DES. Se registraron valores entre 60 y 100 rpm, temperatura entre 80° C a 94° C y el tamaño apropiado de la rotación husillo (L1, L2 y L3) seleccionado según la viscosidad de la muestra.

Los puntos de fusión solo fueron determinados para el DES [DPTAC][urea] (que a temperatura ambiente es sólido). La medición del punto de fusión se realizó en un equipo

"Gallenkamp". Estas medidas se obtuvieron congelando 250 ml de cada muestra a -80°C y luego calentando lentamente hasta que comenzaron a fundirse, este proceso fue controlado con un termómetro (escala de -50°C a 30°C) y repetido al menos tres veces para cada muestra.

La síntesis del cloruro de 2,3-dihidroxipropiltriethylamonio [DPTAC] (3) se realizó acorde al procedimiento reportado por Byrne *et al.*⁶⁷ y Beckett *et al.*⁶⁸ Una solución 4,2 M de trietilamina (4) en etanol (100 mmol) fue enfriada en un baño de hielo, entonces 100 mmoles de 3-cloro-1,2-propanodiol (2) (preparado a partir de glicerol crudo, esquema 4), fueron adicionadas lentamente con ayuda de un embudo de adición, seguido de 60 mL de metanol. La mezcla fue calentada bajo reflujo (65°C) por una noche. El disolvente fue rotaevaporado a presión reducida para obtener un aceite amarillo crudo. Pequeñas porciones de este aceite son tomadas y lavadas con un gran exceso de acetona para obtener un polvo blanco altamente higroscópico (precipitado). Este sólido es separado por filtración, lavado dos veces con éter dietílico y secado al vacío. El compuesto (3) fue caracterizado por RMN y FT-IR. (rendimiento 65%) (**pf: 96°C**).



Esquema 4. Representación esquemática de los pasos de síntesis de (3) a partir de glicerol crudo.⁶⁹

^1H RMN: (400 MHz, DMSO d_6 , δ : ppm) = 1,18 t (9H), 3,03 q (1H), 3,25 dd (1H), 3,39 m (3H), 3,48 dd (3H), 3,56 m (1H), 3,63 q (1H), 3,96 m (1H), 5,28 t (OH), 5,74 d (OH).
 ^{13}C RMN: 7,32 (3C); 52,98 (3C); 59,54 (1C); 63,58 (1C); 65,45 (1C). **FT-IR** (ν Max/ cm^{-1}) = 3284,18 (OH), 3216,68 (OH), 2986,23, 2924,52 (C-H alkyl groups), 2885,92, 2817,49 (N^+CH), 1489,74 ($(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+$), 1398,14 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 1373,07, 1292,07, 1163,83, 1087,66 (C-N), 1150,83 (C-O-C), 1040,00 (CO), 1002,8 ($(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+$), 961,341, 937,235, (C-C), 847,56 (CH), 793,564 (CH_2), 703,89 (CH_2). m/z obs: 176,19 ($\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}^+\text{O}_2$); 158,02 ($\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}+\text{O}_2\text{-H}_2\text{O}$).

La preparación de los DES (1-4) se realizó acorde con la preparación reportada por Abbott *et al.*⁷⁰ La obtención de los cuatro DES se realizó agitando el compuesto (3) con el respectivo HBD: ácido láctico (DES 1: [DPTAC][LA]), urea (DES 2: [DPTAC][Urea]), glicerol (DES 3:[DPTAC][Gly]) o etilenglicol (DES 4:[DPTAC][EG]); en una relación molar 1:2 a 80°C hasta la formación de un líquido transparente homogéneo (4 h aprox.). Intentos para preparar dos DES adicionales entre el compuesto (3) con ácido benzoico y ácido cítrico utilizando las mismas condiciones, fueron improductivos. Además, como se verá más adelante (capítulo 4), utilizando el mismo procedimiento se prepararon diferentes DES con compuestos derivados de (3), cambiando la naturaleza del HBA.

DES 1:

^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6 , δ : ppm) = 1,26 m (12H), 3,34 m (10H), 4,02 m (2H), 4,18 m (1H), 4,91 m (1H), 5,23 bs (OH), 5,65 bs (OH). **FT-IR** (ν Max/ cm^{-1}) = 3331,18

(OH), 2986,23, 1456,96, 1372,1 (CH₃), 1729,83 (C=O), 1203,36, 1124,3, 1042,34 (C-O). Líquido incoloro ligeramente viscoso.

DES 2:

¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,20 t (9H), 3,34 m (18H), 3,95 dd (1H), 5,21 t (1H), 5,51 bs (4H), 5,61 d (OH), 5,93 d (OH). **FT-IR** (ν Max/cm⁻¹) = 3426,89, 3326,61 (N-H), 3255,25, 1154,19 (N-H₂), 1672,95 (C=O), 1457,92, 1089,58, 1001,84 (C-N), 786,81 (H₂N-CO). Sólido amarillo claro a temperatura ambiente (P.f.= > 65°C).

DES 3:

¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,16 t (9H), 3,32 m (22 H), 3,97 m (1H), 4,44 t (3H), 4,51 d (1H), 5,19 dd (OH), 5,59 d (OH). **FT-IR** (ν Max/cm⁻¹) = 3296,71 (OH), 2933,2 (CH₂), 2877,21 (N⁺-CH), 1456,96 (CH₂), 1395,25 (N-CH₃), 1337,39 (CH₂), 1159,97, 1092,48 (C-N), 1110,8, 1035,59 (C-O), 1000,87 ((CH₂)₃-N⁺), 928,55 (C-OH), 845,63 (-O-C₂H₄). Líquido incoloro altamente viscoso.

DES 4:

¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,18 t (9H), 3,29 m (22H), 3,64 m (1H), 3,97 m (1H), 4,51 t (4H), 4,77 t (1H), 5,21 t (OH), 5,61 d (OH). **FT-IR** (ν Max/cm⁻¹) = 3295,75 (OH), 2938,98, 2873,42 (CH), 1456,96 (CH₂), 1395,25 (N-CH₃), 1256,4 (CH₂), 1159,97 (C-N), 1085,73 (-C-O), 1035,59 (O-C-C-O), 882,27 (CH₂), 861,06 (C-C). Líquido incoloro viscosidad media.

2.3 Resultados y discusión.

La sal (3) que es el componente en los DES que actúa como compuesto aceptor de puentes de hidrógeno (HBA), se sintetizó mediante la alquilación de la correspondiente trialquilamina (4) con (2) para producir un sólido blanco altamente higroscópico que presenta un rango de rendimientos del 63-65 %. Debido a la naturaleza higroscópica de estas sustancias es complicado tener datos de análisis elemental fiables, aunque valores muy cercanos se encuentran reportados. No obstante, los espectros de ¹H y ¹³C RMN obtenidos fueron particularmente bien resueltos y las señales se asignaron completamente (figura 15).

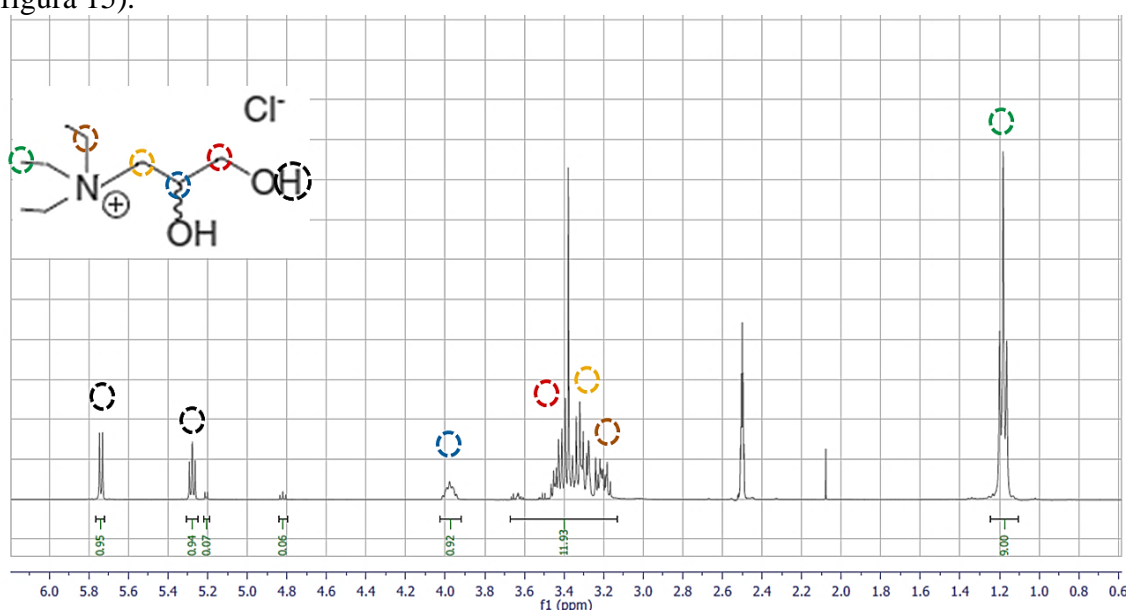


Figura 15. Espectro ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) del compuesto (3).

Los desplazamientos químicos del espectro ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (ver espectro sección: anexos), fueron asignados para confirmar la estructura de (3). De hecho, una señal muy pequeña presente en δ_{H} 2,10 y en δ_{C} 46, atribuidas a la Et_3N (4) sin reaccionar confirman la cuaternización de la sal por el diol, a pesar del impedimento estérico sobre el átomo de nitrógeno. De igual forma, las bandas generadas por técnicas de FT-IR (ver espectro sección: anexos) dan cuenta de dos enlaces principales que corroboran la formación de la estructura. En comparación con el espectro FT-IR de la estructura (4), estas bandas corresponden al enlace $\text{N}^+\text{-CH}$, $\text{N}^+\text{-CH}_2$ y $\text{N}^+\text{-C}$. De hecho, es posible comparar la posición de las bandas pertenecientes a los grupos amina ubicados 3216 cm^{-1} y 3284 cm^{-1} , con la posición de las bandas de los grupos OH del compuesto precursor (2), ubicadas en esta misma zona. En la tabla 4 se presenta una comparación más profunda entre las bandas generadas por los precursores y sus respectivas mezclas eutécticas en FT-IR (La tabla comparativa entre las señales generadas en ^1H RMN es presentada en la sección: anexos).

Tabla 4. Asignación de las bandas de los espectros FT-IR de (3), antes y después de la formación de cada mezcla eutéctica.

Antes de la mezcla eutéctica		Después de la mezcla eutéctica							
(3)		[DPTAC][LA]		[DPTAC][Urea]		[DPTAC][Gly]		[DPTAC][EG]	
cm^{-1}	group	cm^{-1}	group	cm^{-1}	group	cm^{-1}	group	cm^{-1}	group
3284.18	(OH)	3331.18	(OH)	3426.89	(N-H)	3296.71	(OH)	3295.75	(OH)
3216.68	(OH)	2986.23	(CH ₃)	3326.61	(N-H)	2933.20	(CH ₂)	2938.98	(CH)
2986.23	(C-H alkyl)	1456.96	(CH ₃)	3255.25	(N-H ₂)	2877.21	(N ⁺ -CH)	2873.42	(CH)
2924.52	(C-H alkyl)	1372.10	(CH ₃)	1154.19	(N-H ₂)	1456.96	(CH ₂)	1456.96	(CH ₂)
2885.92	(N ⁺ CH)	1729.83	(C=O)	1672.95	(C=O)	1395.25	(N-CH ₃)	1395.25	(N-CH ₃)
2817.49	(N ⁺ CH)	1203.36	(C-O)	1457.92	(C-N)	1337.39	(CH ₂)	1256.40	(CH ₂)
1489.74	((CH ₂) ₃ -N ⁺)	1124.30	(C-O)	1089.58	(C-N)	1159.97	(C-N)	1159.97	(C-N)
1398.14	(CH ₂ -N)	1042.34	(C-O)	1001.84	(C-N)	1092.48	(C-N)	1085.73	(-C-O)
1373.07	(C-N)			786.81	(H ₂ N-CO)	1110.80	(C-O)	1035.59	(O-C-C-O)
1292.07	(C-N)					1035.59	(C-O)	882.27	(CH ₂)
1163.83	(C-N)					1000.87	((CH ₂) ₃ -N ⁺)	861.06	(C-C)
1087.66	(C-N)					928.55	(C-OH)		
1150.83	(C-O-C)					845.63	(-O-C ₂ H ₄)		
1040.00	(CO)								
1002.8	((CH ₂) ₃ -N ⁺)								
961.34	(C-C)								
937.23	(C-C)								
847.56	(CH)								
793.56	(γ CH ₂)								
703.89	(CH ₂)								

LA: ácido láctico; Gly: glicerol; EG: etilenglicol.

Una vez confirmada la formación de estos novedosos DES, los cuales fueron preparados con una relación molar de 2:1, entre el compuesto (3) con cuatro compuestos dadores de enlaces de hidrógeno (HBD) de naturaleza diferente. La elección del componente donador se realizó con el objetivo de variar las características fisicoquímicas y el tipo de puentes de hidrógeno de cada mezcla eutéctica (un ácido carboxílico orgánico, una diamida, un diol y un poliol). Los resultados muestran que fueron obtenidos líquidos viscosos, transparentes, que conservan su estado a temperatura ambiente, excepto la mezcla eutéctica preparada con urea (DES 2); la cual, a esta relación molar, es un sólido higroscópico de color amarillo.

En primer lugar, se estudiaron algunas de sus propiedades más relevantes, ya que como se indicó anteriormente, estas propiedades dependen fuertemente de la naturaleza y de la

relación molar entre sus componentes. Entre las propiedades físicas y químicas aquí presentadas se encuentran: la solubilidad, densidad, punto de fusión, pH y viscosidad. De igual manera, se determinó el contenido de agua en cada una de las mezclas, por ser un factor relevante según el tipo de aplicación deseada. Por lo tanto, en la tabla 5 se presentan los puntos de fusión de los componentes y de cada uno de los DES preparados, con el fin de comprobar una de las características que comúnmente es citada para cualquier mezcla eutéctica. Cabe recordar que autores como Florindo *et al.*⁷¹ describe un disolvente eutéctico con base en el punto de fusión como: “una mezcla homogénea de sólidos íntimamente conectados, que posee un punto de fusión más bajo que el punto fusión que presentan sus compuestos individualmente”. (Aunque, como indican los mismos autores y como se ha descrito aquí, esta definición es por sí, insuficiente para englobar una descripción precisa, si se refiere puntualmente a los DES). Por esta razón, esta propiedad se constituye en el punto de partida, en el estudio preliminar de las propiedades físicas de las mezclas eutécticas DES preparadas (tabla 5).

Tabla 5. Puntos de fusión obtenidos experimentalmente para cada uno de los componentes y de las mezclas eutécticas preparadas

Compuesto	Punto de fusión °C	DES	Punto de fusión °C
AL	17	1	-32
Urea	135	2	75
Gly	22	3	-28
EG	-14	4	≤ -56
(DPTAC) (3)	95-100		

AL: ácido láctico; Gly: glicerol; EG: etilenglicol.

Con respecto a las pruebas de solubilidad realizadas se evidencia que los DES preparados son básicamente mezclas solubles en solventes polares, al igual que los compuestos que los conforman (tabla 6).

Tabla 6. Pruebas de solubilidad realizadas a los DES preparados.

Solvente	(DPTAC) (3)	AL	Urea	Gly	Eg	DES 1-4
CHCl ₃	×	×	×	×	×	×
MeOH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DMSO	✓	✓	✓	✓	✓	✓
(CH ₃) ₂ CO	×	✓	×	✓	✓	×
CH ₂ Cl ₂	Ps	Ps	×	×	×	×
H ₂ O	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hexano	×	×	×	×	×	×
EtOH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AcOEt	×	✓	×	×	×	×
Tolueno	×	×	×	×	×	×
C ₆ H ₆	×	×	×	×	×	×

Ps: Parcialmente soluble. AL: ácido láctico; Gly: glicerol; EG: etilenglicol.

Aunque las pruebas de solubilidad del compuesto precursor (3) presentan resultados similares, es conocido que en los DES generalmente la polaridad es ligeramente mayor que la polaridad de los compuestos HBD que las conforman.⁷² No obstante, la polaridad de una mezcla eutéctica no solo se atribuye a estos factores, también se puede ver afectada por el tamaño del anión, deslocalización de cargas negativas, el contenido de agua, entre otros.⁷² En la tabla 7 se reporta el contenido de agua presente en cada mezcla eutéctica (determinado mediante el método Karl-Fischer), ya que este es un valor que tiene una influencia directa sobre la viscosidad y la conductividad iónica al interior de la mezcla y, por lo tanto, presenta una incidencia directa sobre el resultado de cualquier reacción y/o proceso químico que se produzca al emplear los DES como medio de reacción, o en otro de los roles en que habitualmente son utilizados.

Tabla 7. Contenido de agua en cada mezcla eutéctica DES preparada. (el valor de pK_a de cada compuesto HBD también se proporciona)

DES	Contenido de agua %	HBD	pK _a ^a
1	5,3 +/- 0,5	AL	3,86
2	2,9 +/- 0,6	Urea	14,4 ^b
3	2,2 +/- 0,2	Gly	14,4
4	2,5 +/- 0,2	Eg	15,1

^a pK_a extraído de pubchem ⁷³. ^b pK_a extraído de Makarov *et al.*⁷⁴ AL: ácido láctico; Gly: glicerol; EG: etilenglicol. DES 1: [DPTAC][LA]; DES 2: [DPTAC][Urea]; DES 3: [DPTAC][Gly]; DES 4: [DPTAC][EG].

La densidad (ρ) como se explicó anteriormente, es otra de las propiedades clave. Por esta razón, se realizó la medición de los valores de densidad aparente a tres diferentes temperaturas en todos los DES preparados (tabla 8). Aunque la temperatura tiene un efecto sobre el valor de la densidad (ρ), en la medición realizada a temperatura ambiente no se observó una variación significativa entre los valores obtenidos. Una característica general de todos los disolventes eutécticos DES, es que presentan densidades mayores que la densidad del agua a temperatura ambiente ($1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), y rara vez exceden un valor de $2,4 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$,³⁰ lo que es consistente con los resultados alcanzados, que se encuentran en un rango de $1,07$ a $1,40 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Otro aspecto a tener cuenta es el hecho que el valor de la densidad en este tipo de mezclas es muy cercano al valor de la densidad del compuesto HBD utilizado. Por lo tanto, en estos casos, más que la temperatura, el valor de la densidad es afectado directamente por la diferencia relativa de densidades entre el DES y su componente HBD.⁷⁵

Tabla 8. Densidad (ρ) aparente medida a tres diferentes temperaturas del compuesto (3) y los DES 1-4.

Temperatura °C	(3)	DES 1	DES 2	DES 3	DES 4
85	0,91	1,07	1,07	1,07	1,08
25	0,93	1,08	1,08	1,09	1,08
-2	0,96	1,39	1,09	1,40	1,08

ρ : $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$; Valores ρ a 20°C : $\rho_{\text{Urea}}: 1,32$; $\rho_{\text{AL}}: 1,26$; $\rho_{\text{Gly}}: 1,20$; $\rho_{\text{EG}}: 1,11$

La viscosidad fue medida utilizando un viscosímetro rotacional, empleando diferentes condiciones. Los DES preparados son mezclas con una alta viscosidad, cuyos valores a

temperatura ambiente se encuentran entre 159 y 2146 cP: DES 3 >DES 1 >DES 4 (ver tabla 9). Estos valores fueron obtenidos teniendo en cuenta especificaciones del equipo como: el factor de porcentaje de medida mayor a una temperatura específica (76-93%), el número de revoluciones por minuto (rpm) y el tipo de “husillo” (L_n). Como se indicó anteriormente, el DES 2 que es un sólido blanco a temperatura ambiente; fue calentado a la mínima temperatura para obtener un líquido (78°C). Este calentamiento generó un rompimiento parcial en la red de enlaces de puentes de hidrógeno al interior del DES, logrando el cambio de estado. La viscosidad en estos DES está asociada con la fuerza de interacción entre los enlaces de la sal con el compuesto HBD y la relación molar entre ellos.⁷⁵

Por otra parte, y como se detalló anteriormente, la denominada teoría de agujeros o “hole theory” es una herramienta útil para explicar la viscosidad en estas mezclas. Esta teoría asume que después de la fusión, el material iónico contiene espacios vacíos derivados de fluctuaciones de la densidad local, generadas térmicamente.⁶⁷ Así, un aumento en el valor de la viscosidad del DES, puede afectar algunas propiedades del mismo; debido a que el tamaño de los espacios no es lo suficientemente grande para permitir la circulación de las moléculas del solvente/ion a través de este. Por lo tanto, bajas viscosidades en un DES, pueden ser alcanzadas usando diferentes estrategias como emplear cationes pequeños de amonio cuaternario, que puedan moverse libremente por estos espacios.⁶¹

Los valores de viscosidad para los DES, indican que su energía de enlace es bastante significativa, lo que sustenta la presencia de redes formadas por los enlaces tipo puentes hidrógeno entre los componentes del DES. En este apartado, los DES de base glicerol y etilenglicol presentaron el menor y el mayor valor de viscosidad, respectivamente; hecho que es consistente con los estudios previamente reportados por Zhang *et al.*²³ Además, los DES que contienen urea y ácido láctico como compuestos (HBD), forman una significativa red de enlaces intermoleculares con el compuesto (3), exhibiendo energías cohesivas más fuertes que conllevan a altas viscosidades.³⁰

Tabla 9. Valores de viscosidad y condiciones de adquisición de datos, para cada una de las mezclas eutécticas preparadas.

DES	cP
1 ¹	1357,1
2 ²	382,9
3 ³	2145,66
4 ¹	159,4

¹: husillo L_3 , 25°C; ²: husillo L_2 , 78°C; ³: husillo L_1 , 25°C; cP: mPa·S.

Entre las propiedades fisicoquímicas, el pH aparente es aquella que presenta una incidencia directa sobre las reacciones químicas. Este valor determina el curso de las reacciones, y es importante en procesos que se realizan en presencia de catalizadores, algunas reacciones bioquímicas y en el tratamiento de metales, entre otras.⁷⁶ Aunque no es una regla universal, generalmente al disminuir la cantidad del compuesto HBD al interior de la mezcla eutéctica se suele disminuir su valor de pH aparente.²⁶ Esto es, el tipo de HBD y la naturaleza de su enlace de puente de hidrógeno afectan la acidez del DES, y por lo tanto, tienen una influencia significativa sobre el valor del pH aparente. Así, el DES que contiene urea tiene un pH mayor que el DES preparado con ácido láctico. Los valores de pH presentados en la tabla 10 se encuentran en un rango de 1,79-6,60, y siguen la siguiente tendencia: DES 1 >DES 3 > DES 4 >DES 2. De esta manera, la acidez y la basicidad de un DES está conducida por la constante de acidez/basicidad del HBD y

el HBA, que en la mezcla aumenta, al aumentar la relación molar del compuesto donador.⁷⁷ En nuestro caso, casi la totalidad de los DES fueron preparados en una proporción definida, manteniendo constante la relación molar 2:1 con relación al compuesto HBA.

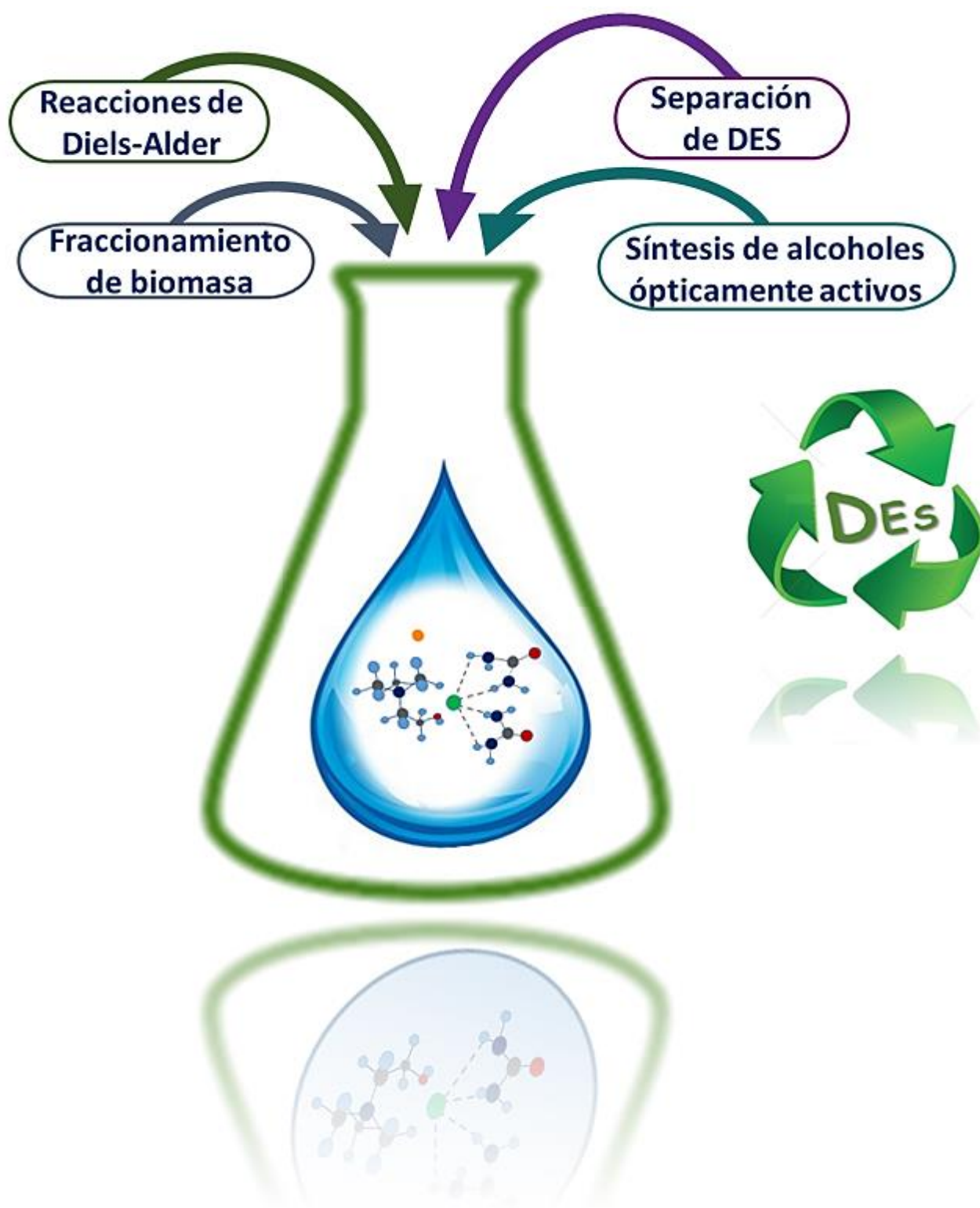
Con respecto a los valores de pH para los DES de base glicerol y etilenglicol preparados, estos son cercanos debido a que el glicerol y el etilenglicol poseen hidrógenos ligeramente ácidos por la presencia de grupos OH en la estructura, y, por lo tanto, su valor será inferior a 7 (ver tabla 10). Mientras, los DES que contienen ácidos orgánicos, como el ácido láctico (ácido de Brønsted) presentan valores de pH entre 1,2 a 2,4 (dependiendo del aceptor usado), lo que prueba el efecto de la naturaleza del HBD sobre el pH de la mezcla eutéctica DES.²⁶ Finalmente, acorde a Kumar *et al.*⁷⁸ y a los valores de pH obtenidos, podrían establecerse para los DES, dos categorías principales: DES ácidos (2,0-3,0) y neutros (6,0-7,0). No obstante, los DES aquí obtenidos pueden ser clasificados como ácidos (1,0-3,0), ligeramente ácidos (4,0-5,0) y neutrales (6,0-7,0).

Tabla 10. valores de pH aparente obtenidos experimentalmente para cada uno de los componentes y de las mezclas eutécticas preparadas.

Compuesto	pH	DES	pH
AL	1,79	1	1,74
Urea	6,60	2	6,86
Gly	4,85	3	3,97
Eg	4,87	4	3,38
(DPTAC) (3)	4,77		

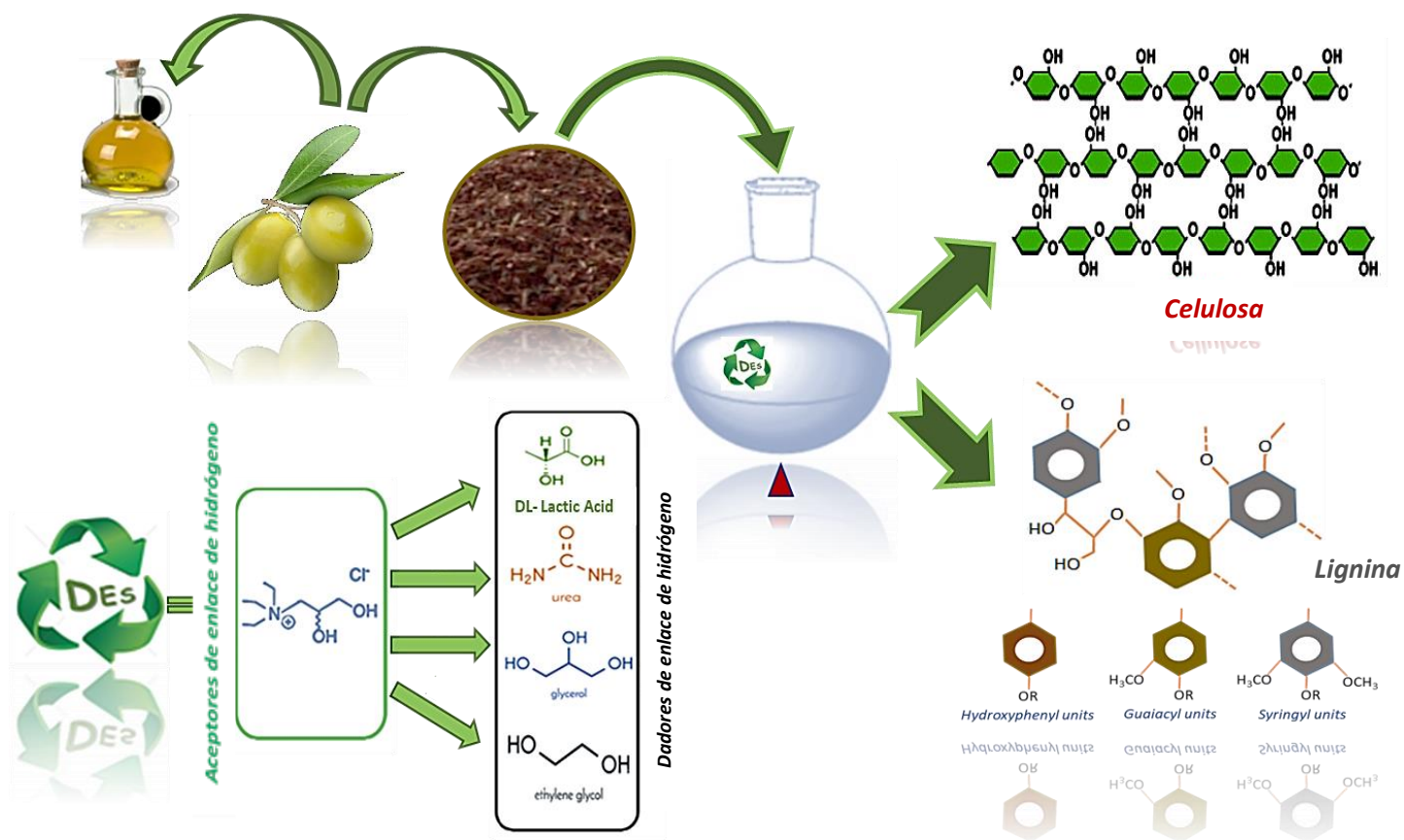
AL: ácido láctico; Gly: glicerol; EG: etilenglicol.

Aplicaciones.



Capítulo 3.

**Efecto de cuatro novedosos DES (Deep Eutectic Solvents) en el fraccionamiento de material lignocelulósico a partir de fuentes de biomasa de madera dura.*



*Este capítulo ha sido extraído del artículo publicado en *Molecules* **2020**, 25(9), 2157. <https://doi.org/10.3390/molecules25092157>. Además, fue presentado como ponencia poster en el 47th IUPAC World Chemistry Congress, París 2019.

3.1. Introducción.

La gran cantidad de biomasa de origen vegetal generada luego de diversos procesos agroindustriales, es mayoritariamente compuesta por material lignocelulósico que representa una fuente rentable y abundante en el mundo de los compuestos orgánicos renovables.⁷⁹ Por ejemplo, a nivel mundial la producción de aceite de oliva para el periodo 2019-2020 fue de aproximadamente 3144 toneladas.⁸⁰ Se debe tener en cuenta que este valor únicamente corresponde al 30% del peso total de oliva producida; así, el reciclaje y tratamiento de este tipo de residuos (orujo de oliva), es importante a fin de reducir su impacto ambiental (generación de lixiviados, emisión de gases, mayores costos, etc.). De esta manera, estos residuos (susceptibles a degradarse biológicamente) generados al final de los procesos de producción y aprovechamiento de un gran número de productos agroalimentarios, se constituyen en una fuente importante de material de partida, para la obtención, por ejemplo, de compuestos químicos de valor agregado que son utilizados en diferentes campos de la industria.⁸¹

La conversión de esta biomasa involucra el pretratamiento y fraccionamiento en sus componentes constituyentes (celulosa, hemicelulosa y lignina). De hecho, este material lignocelulósico ha llamado la atención por su capacidad de conversión en productos químicos de valor agregado, y su uso en la producción de biocombustibles como el bioetanol, el biodiésel y el biogás.⁸² A la fecha, empleando diversos líquidos iónicos y disolventes eutécticos se han realizado un gran número de estudios, basados en el pretratamiento y fraccionamiento de diversas fuentes biomasa de madera dura.¹¹

Con relación al polímero de la lignina, este se encuentra principalmente compuesto por unidades de alcohol p-cumarílico, coniferílico y sinapílico; estas tres unidades polimerizan en múltiples lugares del anillo de fenilo para formar unidades fenilpropanoides llamadas: p-hidroxifenil (H), guaiacil (G), y siringil (S) (Figura 16). Debido a su estructura aromática, la lignina es considerada un recurso natural renovable de mucha versatilidad en la industria de la pulpa, los adhesivos y las resinas. La lignina es el único biopolímero aromático en la naturaleza, mientras la celulosa y la hemicelulosa son polisacáridos.⁸³

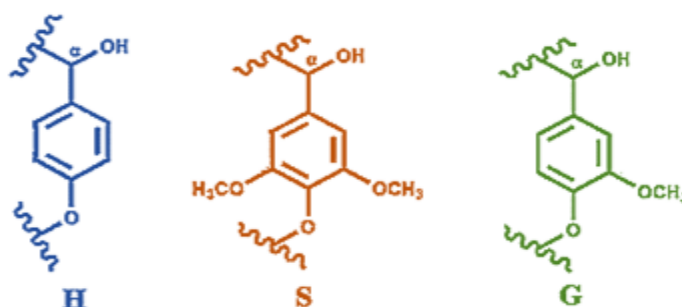


Figura 16. Unidades estructurales de la lignina

La celulosa es la biomolécula orgánica más abundante que conforma la mayor parte de la biomasa terrestre y, cuya estructura polimérica está formada por la unión de moléculas de β -glucosa mediante enlaces β -1,4-O-glucosídico (figura 17). La celulosa es una fibra natural renovable, que ha ganado un gran interés debido a su prometedor uso como un potencial reemplazo de las fibras sintéticas, entre muchos otros. Las diversas fuentes de celulosa que es uno de los recursos de biopolímeros más ubicuos y renovables del mundo, incluyen árboles, plantas, tunicados y bacterias.⁸⁴ Aunque la celulosa generalmente presenta una baja solubilidad en disolventes eutécticos, estos han sido utilizados como

medios verdes para el tratamiento/modificación de la celulosa; siendo posible su modificación química para proporcionar diferentes materiales celulósicos, que cuentan con una amplia gama de aplicaciones industriales.⁸⁵

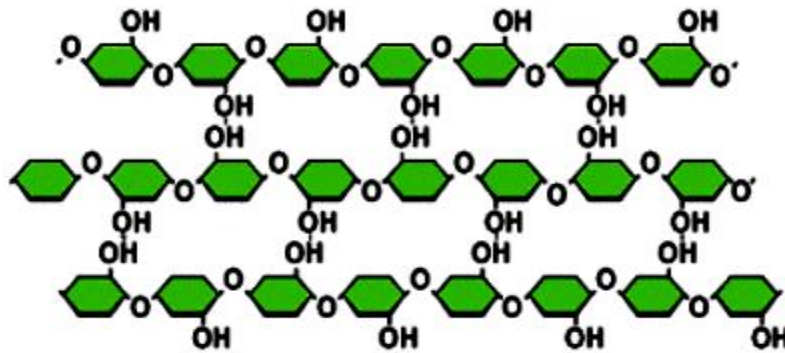


Figura 17. Estructura polimérica de la celulosa.

El segundo polisacárido más abundante en la naturaleza es la hemicelulosa, que se caracteriza por ser una molécula con ramificaciones. Este heteropolisacárido está formado por un conjunto heterogéneo de polisacáridos, que a su vez son formados por dos tipos de monosacáridos unidos por enlaces β (1-4), formando una cadena lineal ramificada.⁸⁶ como se observa en la figura 18 estos monosacáridos pueden ser principalmente xilosa, fructosa, arabinosa, galactosa, manosa, glucosa y ácido glucurónico; aunque, también están presentes otro tipo de constituyentes como la L-ramnosa, L-fucosa y varios azúcares metilados neutros. Este polímero se encuentra formando parte de las paredes de las células vegetales. En la madera dura (angiospermas, de crecimiento lento, que poseen semilla y fruto) la hemicelulosa que forman parte de la matriz, representa entre un 27 y un 29 % de la misma, mientras que en la corteza solo alcanza un 15%.⁸⁷

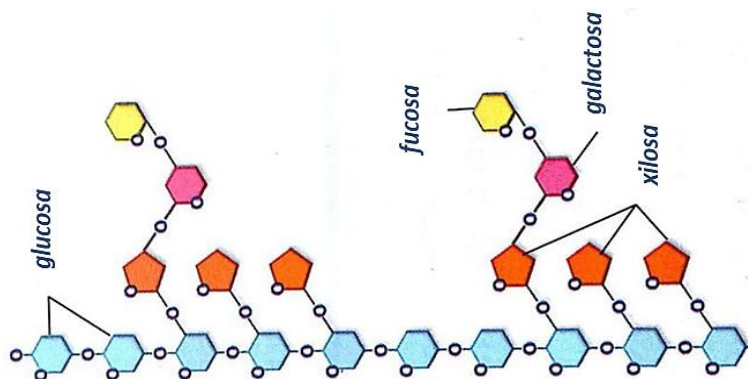


Figura 18. Estructura polimérica de la hemicelulosa en madera dura.

En cuanto a la holocelulosa, esta representa la fracción total de polisacáridos en la muestra después del proceso de delignificación; es decir, está compuesta por hemicelulosas + celulosa, y es obtenida a través de un proceso leve de delignificación que preserva la estructura de la celulosa y mantiene el contenido de la hemicelulosa alto.⁸⁸ La estructura nativa de la holocelulosa presenta ventajas en el diseño de materiales construcción de materiales ecológicos. Además, la formación y estructura de la holocelulosa obtenida durante la delignificación, es dependiente del pH al cual se realice el proceso.⁸⁹ Para el caso particular, los DES utilizados en el fraccionamiento de biomasa presentaron la capacidad de extraer fracciones ricas en holocelulosa. Esto fue demostrado utilizando principalmente técnicas de FT-IR y con base en los estudios realizados por Cheng *et al.*⁹⁰

Por otra parte, durante el proceso de extracción, la lignina puede ser despolimerizada en diferentes unidades (dependiendo del tipo de extracción realizada), afectando su reactividad y posterior procesamiento. Por lo tanto, un proceso de extracción adecuado debería ser aquel que genere lignina de una calidad consistente, y alta reactividad (teniendo en cuenta que la reactividad de la lignina depende del contenido de grupos hidroxilos fenólicos (PhOH)). Por consiguiente, dentro de los métodos más empleados para extraer lignina se incluyen la extracción de lignina tipo kraft, lignina tipo Klason, lignina tipo organosolv y tratamiento con disolventes verdes. Con respecto a la obtención de lignina Klason, este método de determinación se define como el constituyente de la madera insoluble en ácido sulfúrico al 72%; donde, los carbohidratos presentes en la muestra son hidrolizados y solubilizados por el ácido sulfúrico, quedando como remanente la lignina ácido soluble.

Los solventes eutécticos DES también han sido ampliamente usados en el fraccionamiento de biomasa. Recientemente se ha alcanzado valores máximos de lignina extraída de hasta el 14,90% w/t, empleando el DES: ácido málico: prolina (3:1); mientras, un 6,48 % w/t de disolución de celulosa fue alcanzado usando el DES: ácido oxálico: cloruro de aliltriethylamonio (1:1). Además, estos DES han sido usados en procesos como la disolución de quitina, preparación de nanofibras de quitina, procesamiento de almidón, pretratamiento de pajas de arroz, extracciones de aceites de soya, etc.

Con base en lo anterior, en este capítulo fueron empleados los DES 1-4, en el fraccionamiento de material ligno-celulósico de madera dura (la cual contiene está compuesta por aproximadamente un 45% de celulosa, 30% de hemicelulosa, y 25% de lignina) con el fin de aportar en el entendimiento de su comportamiento como disolvente verde, en el fraccionamiento de biomasa. Los resultados obtenidos usando estos DES fueron comparados con aquellos resultados obtenidos utilizando la mezcla eutéctica DES: cloruro de colina: ácido láctico (1:10), y el líquido iónico $[Et_3NH][HSO_4]$ (1:1).

3.2. *Materiales y métodos.*

Análisis de RMN: (cloroformo-d 99,8 atom % D, DMSO-d₆ 99,9 atom % D, metanol-d₄ 99,8 atom % D, acetona-d₆ 99,9 atom % D, Sigma–Aldrich); ácido clorhídrico (HCl, 38%, Baker); ácido acético glacial (99,5%, Labkem). Las podas de residuos de árboles frutales (albaricoque, ciruelo, durazno, nectarina, y paraguay (durazno plano)); fueron proporcionados por el ‘Grupo Catalá’ (La Portella, España).

El contenido total de lignina y celulosa de todas las muestras empleadas, fueron determinados previamente por integrantes del grupo de investigación: **Albaricoque**: 14% lignina, 37% celulosa; **Ciruelo**: 26% lignina, 41% celulosa; **Durazno**: 18% lignina, 40% celulosa; **Nectarina**: 16% lignina, 41% celulosa; y **Paraguay**: 28% lignina 36% celulosa. Las muestras de **orujo de oliva** fueron proporcionadas por ‘Agrícola de l’Albi’ (L’Albi, España) y presentaron un contenido total de 37% lignina, 17% celulosa. La poda de material residual y el orujo de oliva fueron secados, molidos, tamizados (1 mm de tamaño de partícula), y almacenados en un desecador antes de la extracción. En este estudio, cantidades de 0,3 g de muestra fueron usadas para los experimentos preliminares; además, estas extracciones fueron escaladas usando 40 g de muestra.

Todo el material lignocelulósico extraído y tratado se realizó aplicando el protocolo descrito por Cequier E. (figura 19).⁹¹ Las muestras fueron extraídas con cada DES, empleando una relación líquido/sólido de 10:1 o 5:1 (v/p), en un rango de temperaturas de 100°C a 150°C, por 4 h (la extracción de los 0,3 g de cada muestra, se realizó bajo agitación magnética de 650–670 rpm; mientras, para los 40 g de muestra se realizó bajo

agitación mecánica de 500 rpm). Seguido de la adición de etanol en una relación de 1:27 p/v y se centrifugó a 5000 rpm por 10 min. El pellet fue recuperado por filtración y lavado con etanol (4x5 mL), mientras el filtrado fue concentrado en alto vacío y se le adicionó agua en una relación 1:8 (w/v). El filtrado obtenido fue centrifugado a 5000 rpm por 10 min para obtener un precipitado. Este precipitado fue lavado con una solución acuosa de ácido fórmico al 1% (1:17 (p/v)) y centrifugado a 5000 rpm (3780 RCF) por 10 min el producto fue lavado con acetona para remover rastros de ácidos grasos (si estuviesen presentes).

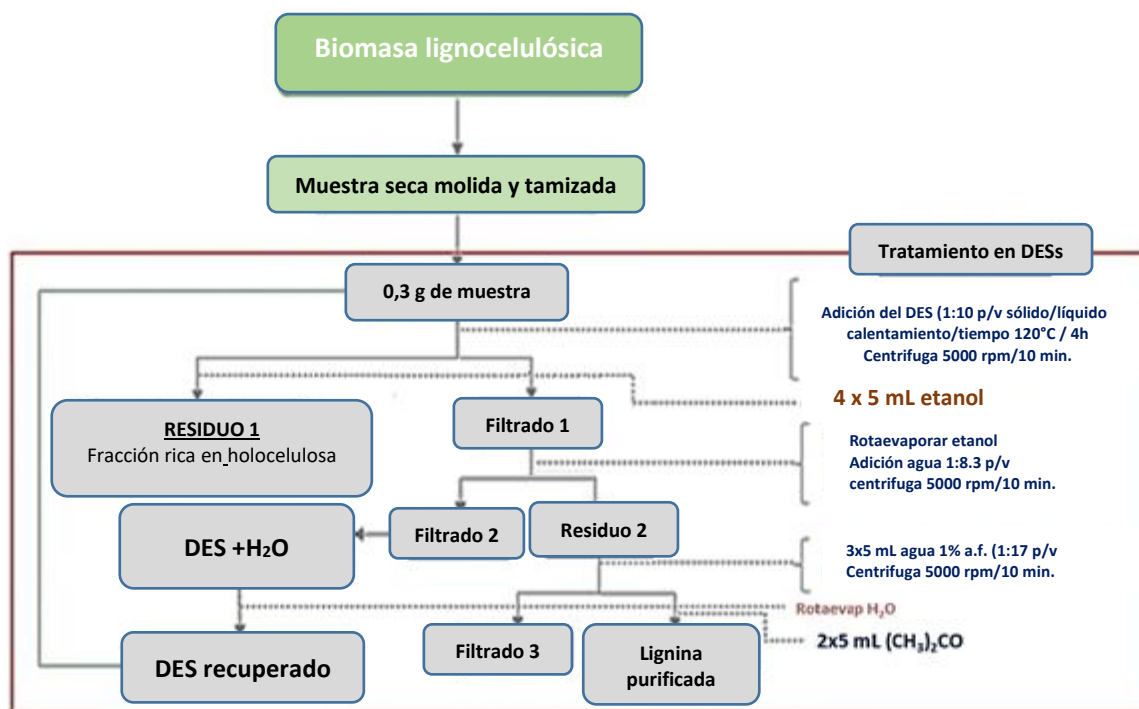


Figura 19. Procedimiento multipasos para el fraccionamiento de biomasa ligno-celulósica.⁹¹

3.3 Resultados y discusión.

La celulosa, hemicelulosa, y lignina son los componentes más comunes en los biopolímeros investigados en la biomasa. El presente capítulo se enfoca en el proceso de fraccionamiento de diferentes fuentes de biomasa ligno-celulósica (orujo de oliva y poda de ramas de árboles frutales (biomasa de madera dura)). Los resultados obtenidos fueron comparados con las extracciones realizadas usando el DES ChCl:LA y con aquellos reportados usando el líquido iónico [Et₃NH][HSO₄]. Los porcentajes de lignina y de la fracción rica holocelulosa recuperada fueron calculados empleando las ecuaciones 1-3:

[1] lc = peso total de la muestra (g) x % de lignina o holocelulosa en cada muestra

$$[2] \% R = \frac{\text{peso del polímero purificado obtenido (g)}}{lc \text{ (g)}} \times 100$$

$$[3] \% T = \frac{\text{peso del polímero purificado obtenido (g)}}{\text{peso total de la muestra (g)}} \times 100$$

Dónde: **lc**= masa total de la lignina cruda o del contenido de holocelulosa en cada muestra. **R**= Porcentaje de lignina o holocelulosa obtenida con respecto al valor de **lc**. **T**= Porcentaje de lignina o holocelulosa obtenida con respecto a la cantidad de muestra usada

(El contenido total de material hemicelulosa, celulosa, y lignina en cada muestra se presenta en la tabla 11).

Tabla 11. Porcentajes del contenido total de materia ligno-celulósico en las muestras estudiadas.

Muestra	% hemicelulosa	% celulosa	% lignina
Albaricoque	27	37	14
Ciruelo	10	41	26
Melocotón	10	40	18
Nectarina	10	41	16
Paraguay	11	36	28
Orujo de oliva	3,4	16	37

El rango de recuperación de lignina utilizando los DES preparados, se encuentra entre el 23% y el 43% (p/p) del total de lignina disponible en la escala mg (teniendo en cuenta que el porcentaje de lignina total en la muestra de oliva seca fue de 37%). El rendimiento de lignina más alto fue alcanzado realizando la extracción por 4h en presencia del DES 1 (43% a 120°C y 38% p/p a 150°C), y seguido por el DES 4 (34% p/p). Por lo tanto, la mayor recuperación de lignina durante la extracción de material ligno-celulósico se alcanzó con el DES que contiene ácido láctico. Lo anterior sugiere que este DES posee una mayor capacidad de donar y aceptar protones (que está relacionado con el pH del DES), mejorando las posibilidades del enlace tipo puente de hidrógeno e incrementando la habilidad de disolver este tipo de compuestos.⁹² Además, una recuperación satisfactoria fue obtenida escalando a 40 g la muestra de orujo de oliva (39% p/p), al igual que en la recuperación de la holocelulosa (44%) (tabla 12). De esta manera, las recuperaciones de lignina y holocelulosa fueron bastante similares a aquellas obtenidas en la escala mg (38% p/p y 39% p/p, respectivamente), incluso empleando un reactor y un sistema de agitación diferente.

Como se observa en la tabla 12, los porcentajes de recuperación de la fracción no soluble de la fracción rica en holocelulosa se encuentran en un rango del 25% al 45% p/p (teniendo en cuenta que el porcentaje del contenido total de celulosa y hemicelulosa en el orujo de oliva es del 17% p/p). Con respecto a estos resultados, los mejores valores de extracción fueron alcanzados usando como medio el DES 2, seguido por los DES 1 (2:1) y DES 3 (2:1) (39% y 38%, respectivamente) y, por último, el DES 4 (2:1) (34% p/p) durante 4h a 120°C. Los resultados obtenidos se encuentran en concordancia con estudios similares realizados por Kroon *et al.*⁵

De igual manera, se realizó el proceso de fraccionamiento en muestras de orujo de oliva utilizando el DES 1, con una relación molar (1:1) (empleando las mismas condiciones de tiempo y temperatura) para determinar si esta relación molar entre sus componentes optimiza los resultados del proceso.²² Sin embargo, las recuperaciones de la fracción rica en holocelulosa y lignina fueron 32% y 26%, respectivamente. La poca eficiencia en esta extracción fue un indicador para utilizar la relación molar (2:1) en todos los DES para los siguientes experimentos de extracción.

Tabla 12. Resultados de la extracción de lignina y de recuperación de la fracción rica en holocelulosa a partir de orujo de olive utilizando los DES y el IL.

Entrada	DES/ IL	Fracción rica en holocelulosa			Lignina			
		peso [mg]	Recuperación ^a [%]	Total ^b [%]	peso [mg]	Recuperación ^a [%]	Total ^b [%]	Klason ^e [%]
1	DES 1	23	39	8	42	38	14	60
2	DES 1 (g scale)	3,02x10 ³	44	7,6	5,6x10 ³	39	14	59
3	DES 1 ^g	13	25	4,3	29	27	10	56
4	DES 1 ^h	15	29	5	34	30	12	52
5	DES 1 ⁱ	18	27	6	9	8	3	
6	DES 1 ^j	19	32	6,5	47	43	16	63
7	DES 2	27	45	9	30	27	10	57
8	DES 3	23	38	8	30	27	10	57
9	DES 4	20	34	7	37	34	12	58
Fracción rica en celulosa								
10	[Et ₃ NH][HSO ₄] ^c	159	N/A ^d	53	67	60	22	98 ^f
11	ChCl:LA	239	N/A ^d	76	26	23	9	--

Nota: ^a % de lignina y fracción rica en holocelulosa calculados a partir de los valores de lignina, celulosa y hemicelulosa disponible en las muestras; ^b % de lignina y celulosa o fracción rica en holocelulosa calculada a partir del peso total; ^c Valor medio (n=6; coeficiente de variación=31%); ^d No aplica (N/A) toda vez que los valores de recuperación fueron >100%, debido a que la fracción rica en celulosa contiene otros componentes. ^e % del valor con respecto a ^a (valores de recuperación). ^f Porcentaje determinado, considerando el total de lignina disponible en la biomasa cruda. ^g Extracción realizada con DES en una relación sólido/líquido (1:5) por 4 h. ^h Tiempo de extracción de 2 h a 120°C. ⁱ Extracción realizada a 100°C por 4 h. ^j Extracción realizada a 150°C por 4 h.

Como se presenta en la tabla 12, la muestra de orujo de oliva fue también extraída usando el líquido iónico (IL) [Et₃NH][HSO₄] y siguiendo el procedimiento descrito en la figura 14. Con relación al concepto de acidez, los IL pueden contener puentes de hidrógeno más fuertes que aquellos contenidos en los DES. Por lo tanto, el proceso de delignificación usando el IL debería ser mayor que aquellos resultantes usando los DES, esto debido al bajo pH del IL.¹⁴ Lo cual es consistente con los resultados indicados en la tabla 12.

Sin embargo, las recuperaciones de lignina considerando solo los DES, muestran que la acidez en el DES es un factor importante en el proceso, pero no es el parámetro central en la delignificación de material ligno-celulósico. Por ejemplo, los DES con valores de pH entre 2-8, pueden producir los mismos e incluso mejores resultados de recuperaciones. Por lo tanto, aunque el DES 1 se constituyó como el DES más ácido preparado, con un valor de pH=1,7, este presentó los peores valores de lignina recuperada (9%) (entrada 5). Esto, puede ser más bien atribuido a que el proceso de extracción se realizó a una menor temperatura (100°C), haciéndose notorio el efecto de la temperatura en la extracción de la lignina.

Por otra parte, la fracción rica en celulosa presenta dos diferentes comportamientos, acorde con el tratamiento empleado. Cuando son empleados DES, el sólido recuperado

es una mezcla de celulosa y hemicelulosa (holocelulosa) con bajos rendimientos (7-9% p/p). No obstante, cuando se emplea el líquido iónico o el DES ChCl:LA, este residuo se encuentra enriquecido con celulosa, lo que es causado por la disolución de la hemicelulosa en el proceso de delignificación. Aunque el mismo tratamiento fue realizado en todas las muestras, fueron observados diferentes comportamientos en la cantidad de material ligno-celulósico disueltos en los DES/IL empleados. Por otra parte, la fracción liofilizada llamada “filtrado 3”, presentó un porcentaje de aproximadamente el 70% p/p del total de biomasa inicial extraída empleando los DES estudiados. Los análisis por medio de FT-IR, RMN, método Bradford y contenido de cenizas sugieren la presencia en esta fracción de compuestos polihidroxilados, carbohidratos, proteínas, sales inorgánicas y presencia de DES residual (ver sección: anexos).

Por lo tanto, el DES 1 que presentó la mayor cantidad de lignina recuperada en orujo de oliva, fue empleado para el fraccionamiento en muestras de residuos de poda de cinco ramas de árboles frutales (albaricoque, ciruelo, melocotón, nectarina y paraguay (durazno plano)). Las extracciones fueron realizadas a 120°C, y no a 150°C, debido a la baja recuperación de la fracción rica en holocelulosa y a los valores de recuperación similares de lignina y lignina Klason. El porcentaje de lignina recuperada fue de 57% (p/p) para albaricoque, 40% (p/p) para nectarina, 25% para melocotón, 20% (p/p) para paraguay y 12% en muestras de ciruelo (tabla 13). Sorpresivamente, la mayor cantidad de lignina recuperada corresponde a la extracción realizada en la poda de residuos que presenta el menor porcentaje de lignina. Por lo tanto, varios factores pueden jugar un rol importante en el proceso de delignificación como son la “hinchazón” del material, el número de carbohidratos enlazados a la lignina y la relación entre las unidades de siringil y guaiacil en la estructura de la lignina.

Resultados similares fueron encontrados en la fracción rica en holocelulosa de la poda de ramas frutales usando el DES 1, donde el porcentaje de recuperación disminuye siguiendo la siguiente tendencia: albaricoque > melocotón > nectarina > paraguay > ciruelo. Los rendimientos para la fracción rica en holocelulosa presentan porcentajes entre 10-27% p/p, como se presenta en la tabla 13. En todo caso, los rendimientos en las muestras de residuos de las ramas de las cinco especies de árboles frutales tratadas con el DES 1, no fueron superiores que aquellos obtenidos en las muestras de orujo de oliva. Finalmente, la lignina recuperada de las diferentes muestras fraccionadas con los DES y el IL fueron tratadas con H₂SO₄ (72%), para determinar la cantidad de lignina ácido-soluble en la fracción (lignina Klason).⁹³ Los porcentajes correspondientes a la lignina Klason son presentados en la tabla 12 y 13.

Por otra parte, el DES 1 puede ser clasificado como un BADES por sus siglas en inglés (Brønsted Acidic Deep Eutectic Solvents o DES ácidos de Brønsted);¹⁷ en el cual, la acidez puede causar la esterificación de los grupos hidroxilos y la hidrólisis de los enlaces ésteres y glicosídico.⁹⁴ Mientras los procesos hidrolíticos necesitan de la presencia de agua, el proceso de esterificación puede ser favorecido a altas temperaturas.⁹⁴ De esta manera, la disolución de celulosa y hemicelulosa en estos DES puede ser promovida durante el proceso hidrolítico.

Aunque, en los DES aquí presentados la cantidad de agua está presente en muy pequeñas cantidades (ya que todas las muestras empleadas fueron previamente secadas y los DES

presentan un bajo contenido de humedad (tabla 7)), su presencia no puede ser descartada en algún proceso hidrolítico; lo que podría explicar la mayor recuperación de lignina y la recuperación ligeramente inferior de holocelulosa empleando el DES 1, en comparación con los otros DES. Asimismo, el proceso de esterificación puede también ser la causa de un mayor rendimiento en las recuperaciones de lignina y holocelulosa, debido al incremento en el peso molecular cuando ocurre la esterificación. Este proceso de esterificación explicaría el incremento de la banda en $\approx 1735 \text{ cm}^{-1}$ encontrada en los espectros de FT-IR. El incremento de esta banda es fácilmente observado en las muestras de nectarina y de orujo de oliva a 150°C , lo que indicaría diferencias en las características estructurales entre las diferentes muestras de madera dura empleadas (ver sección: anexos).

Tabla 13. Resultados de la extracción de lignina y de recuperación de la fracción rica en holocelulosa a partir de desechos de la poda de ramas de cinco árboles frutales utilizando el DES 1.

[DPTAC][LA]	Fracción rica en holocelulosa			Lignina			
	Muestra	Peso [mg]	Recuperación [%]	Total [%]	Peso [mg]	Recuperación [%]	Total [%]
Albaricoque	52	27	17	24	57	8	45
Ciruelo	15	10	5	9	12	3	48
Melocotón	34	23	11	13	25	5	48
Nectarina	27	18	9	19	40	7	45
Paraguay	26	19	9	16	20	6	46

3.3. Caracterización instrumental.

3.3.1. Cromatografía por Permeación en Gel (GPC).

El peso molecular de la lignina extraída fue determinado por GPC (ver tabla 14). Curiosamente, el peso promedio molecular (Mw) en las muestras de orujo de oliva y en los residuos de poda cayó más allá del límite superior del sistema, y por lo tanto estas determinaciones no pueden ser consideradas como cuantitativas. Sin embargo, con fines comparativos, los datos adquiridos son suficientes para sacar conclusiones relevantes. En general, el DES 1 proporciona polímeros de menor Mw que usando líquidos iónicos. En la muestra de orujo de oliva, el Mw de la lignina recuperada usando este DES es de 5 veces menor que la lignina recuperada, usando el líquido iónico. La muestra de albaricoque resultó en la lignina con el menor valor de Mw entre todas las especies de podas estudiadas. Los valores de polidispersidad (PDI) de la lignina obtenida usando el DES 1 (2,3-2,6), también fueron significativamente bajos en comparación con aquellos obtenidos con el líquido iónico, 6,3-6,9). A la luz de estos resultados, el mejor enfoque para obtener de lignina, con los menores valores de Mw y PDI y altos rendimientos es usar el DES 1.

Tabla 14. Determinación del peso molecular de lignina en todas las muestras, usando y GPC (Cromatografía por Permeación en Gel)*.

Muestra	DES/IL	Mw	PDI
Albaricoque	1	30986	2,4
Ciruelo	1	45192	2,5
Melocotón	1	57771	2,6
Nectarina	1	39955	2,3
Paraguay	1	41979	2,3
Orujo de oliva	1	20486	2,4
Orujo de oliva	IL	113677	6,3

* Los estudios complementarios de GPC citados en este documento fueron realizados por Cequier E., en el departamento de química de la Universidad de Lleida.

Es conocido que la lignina sufre en cierta medida, procesos de re-polimerización y condensación cuando es extraída. Estos procesos cambian la estructura química de la lignina y, por lo tanto, su peso molecular. Un ejemplo de esto, lo constituye el estudio reportado por Tan *et al.*⁹⁵ en el cual, la lignina extraída con el líquido iónico [C₂C₁im][ABS], presentó un menor peso molecular que la lignina obtenida en el pretratamiento acuoso auto-catalizado. Para el caso particular, el líquido iónico tiene un pH de 0,5, mientras que el pH del DES 1 es mayor (pH=1,7). Cequier *et al.*,⁹¹ reportó las diferencias entre tres diferentes extracciones de lignina en orujo de oliva: tratamiento usando un líquido iónico, tratamiento alcalino (pH=11 con NaOH) y tratamiento ácido con H₂SO₄ (72%). El menor peso molecular observado correspondió a la lignina extraída usando el líquido iónico, este valor fue de aproximadamente un 40% menor que aquellos obtenidos en los otros dos métodos. Esto es, por tanto, no sorprendente que el peso molecular de la lignina extraída difiera, según si se usa el líquido iónico o el DES (El total de los resultados, son presentados en la sección: anexos).

3.3.2. Espectrometría FT-IR.

La espectroscopia por FT-IR fue empleada para caracterizar la estructura química de la biomasa ligno-celulósica. Los espectros de la figura 20 corresponden a la lignina y a la fracción rica en holocelulosa, extraída con el DES 1 en la muestra de orujo de oliva. De esta manera, las bandas características de sus grupos funcionales son descritos en la tabla 15. Mediante la espectroscopia por infrarrojo se puede observar una alta delignificación de la fracción rica en holocelulosa, obtenida por el tratamiento con todos los DES.

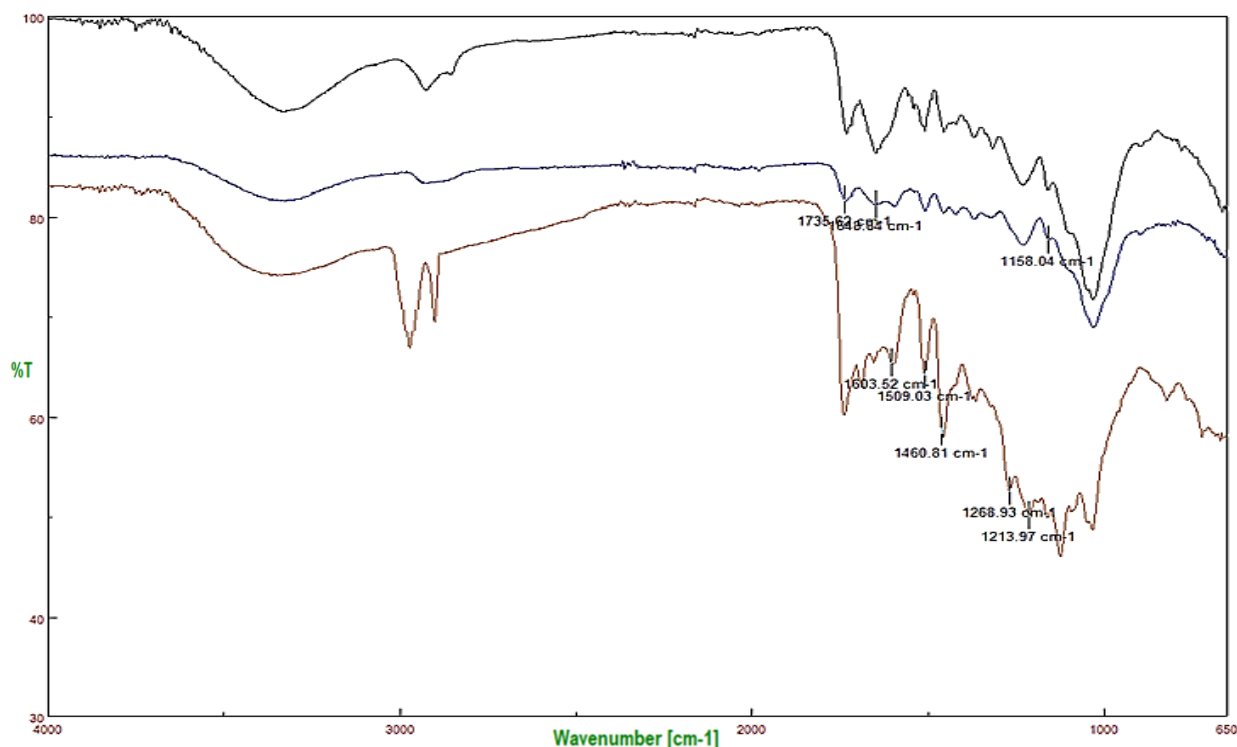


Figura 20. Espectro FT-IR de la muestra cruda de orujo de oliva, antes del tratamiento (línea negra), fracción rica en holocelulosa (línea azul) y lignina extraída (línea roja) usando el DES 1.

Acorde con los espectros de FT-IR, las diferencias entre la lignina cruda y la fracción rica en holocelulosa fueron encontradas en la región de 1650-1720 cm^{-1} (región dactilar). En esta región, fueron encontradas bandas superpuestas correspondientes a carbohidratos y a la estructura de la lignina. El grupo de bandas encontradas en esta región, muestra las vibraciones correspondientes a los grupos $-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ y $\text{C}=\text{C}$, que probablemente indican un alto contenido de los mismos en la estructura de la lignina.⁹⁶ Las bandas ubicadas en 1737-1751 cm^{-1} , disminuyen drásticamente su intensidad después realizar lavados a la muestra con acetona, indicando que estas bandas corresponden a ácidos grasos presentes en las muestras. La ausencia de bandas en 1705-1715 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} , indica que fueron detectadas vibraciones de grupos carboníl-carboníl no conjugados. Además, con respecto al espectro de la fracción rica en holocelulosa, la banda ubicada en 2925 cm^{-1} es atribuida a las vibraciones C-H del metileno en la estructura.

El grupo de bandas anchas localizadas entre 1200-1000 cm^{-1} , están relacionadas con la estructura de la celulosa. Aunque, estas bandas pueden superponer las bandas de las vibraciones del enlace C-O-H de los alcoholes primarios y secundarios, ubicadas en 1061 cm^{-1} . La banda C-O-C del enlace glicosídico aparece en 1161 cm^{-1} y la banda de las vibraciones C-O-C del esqueleto del anillo en 1107 cm^{-1} . Por otra parte, las bandas ubicadas en 1510 y 1490 cm^{-1} fueron usadas para monitorear el proceso de delignificación en todas las muestras. Aunque esta fracción está mayoritariamente compuesta por holocelulosa, fue observada la presencia de una pequeña banda en 1516 cm^{-1} asociada a la lignina que corresponde a las vibraciones del anillo aromático. Finalmente, Las bandas en 2854 cm^{-1} y 1456 cm^{-1} son producidas por la deformación de los grupos metoxilo de la lignina. El total de los espectros FT-IR, de todas las muestras utilizadas se presentan en la sección: anexos.

Los estudios de infrarrojo de las fracciones resultantes de la poda de cinco árboles frutales muestran que las extracciones de lignina siguen el mismo comportamiento que aquellas llevadas a cabo utilizando muestras de orujo de oliva (todas estas tratadas con el DES 1).

3.3.3. Espectros de RMN.

Los espectros de ^1H RMN de la fracción de lignina extraída en muestras de orujo de oliva usando el DES 1 (figura 21), muestran diferentes características estructurales de la lignina incluyendo la señal del hidroxilo fenólico β -5 (δ 8,99 ppm), hidroxilo fenólico (δ 8,1-9,4 ppm) e hidroxilo fenólico C-5 de las unidades de siringil (δ 8,1-8,5 ppm). Además, las señales entre δ 5,3 y δ 7,5 ppm fueron asignadas a los protones aromáticos de las unidades de guaiacil (G) y las señales en δ 3,35-4,06 ppm pueden ser asignadas a los protones de los grupos de los grupos metoxilo ($-\text{OCH}_3$). La fuerte señal en δ 3,35 ppm está estrechamente relacionada con las unidades de guaiacil; mientras, aquellas bandas entre δ 0,5-1,0 ppm corresponden a los protones alifáticos (el total de los espectros ^1H RMN en las muestras estudiadas, se encuentran en la sección: anexos). Estos resultados se encuentran en concordancia con los estudios sobre lignina Kraft, realizados por Diop *et al.*⁹⁷

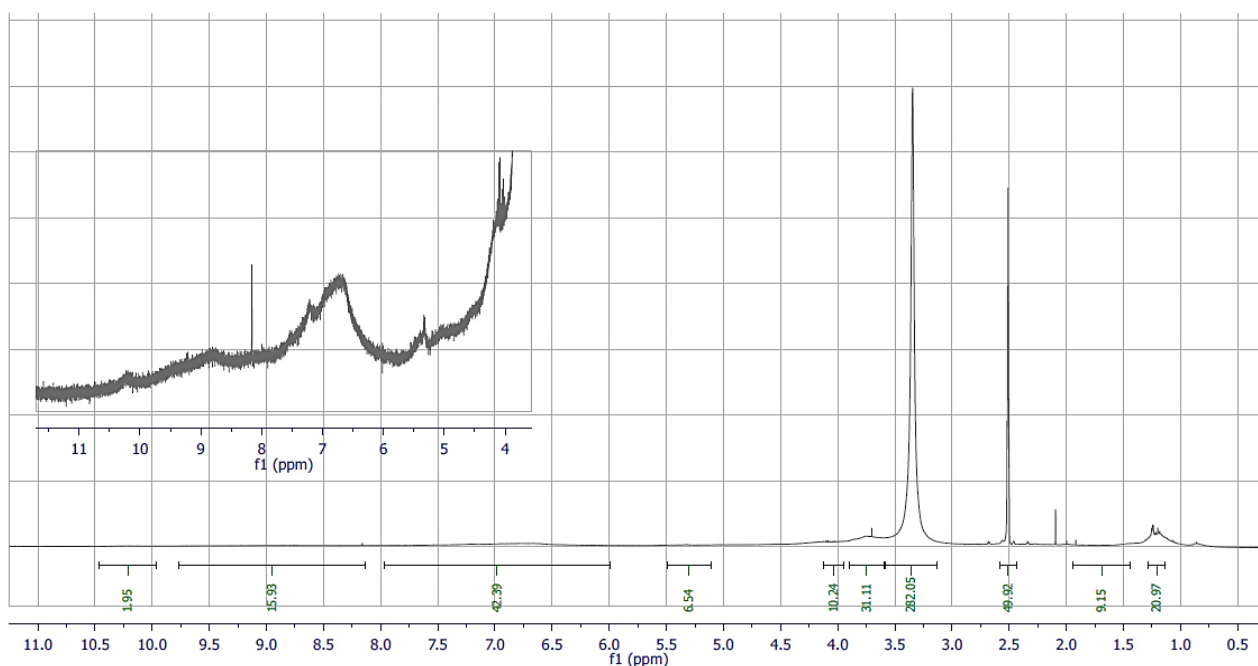
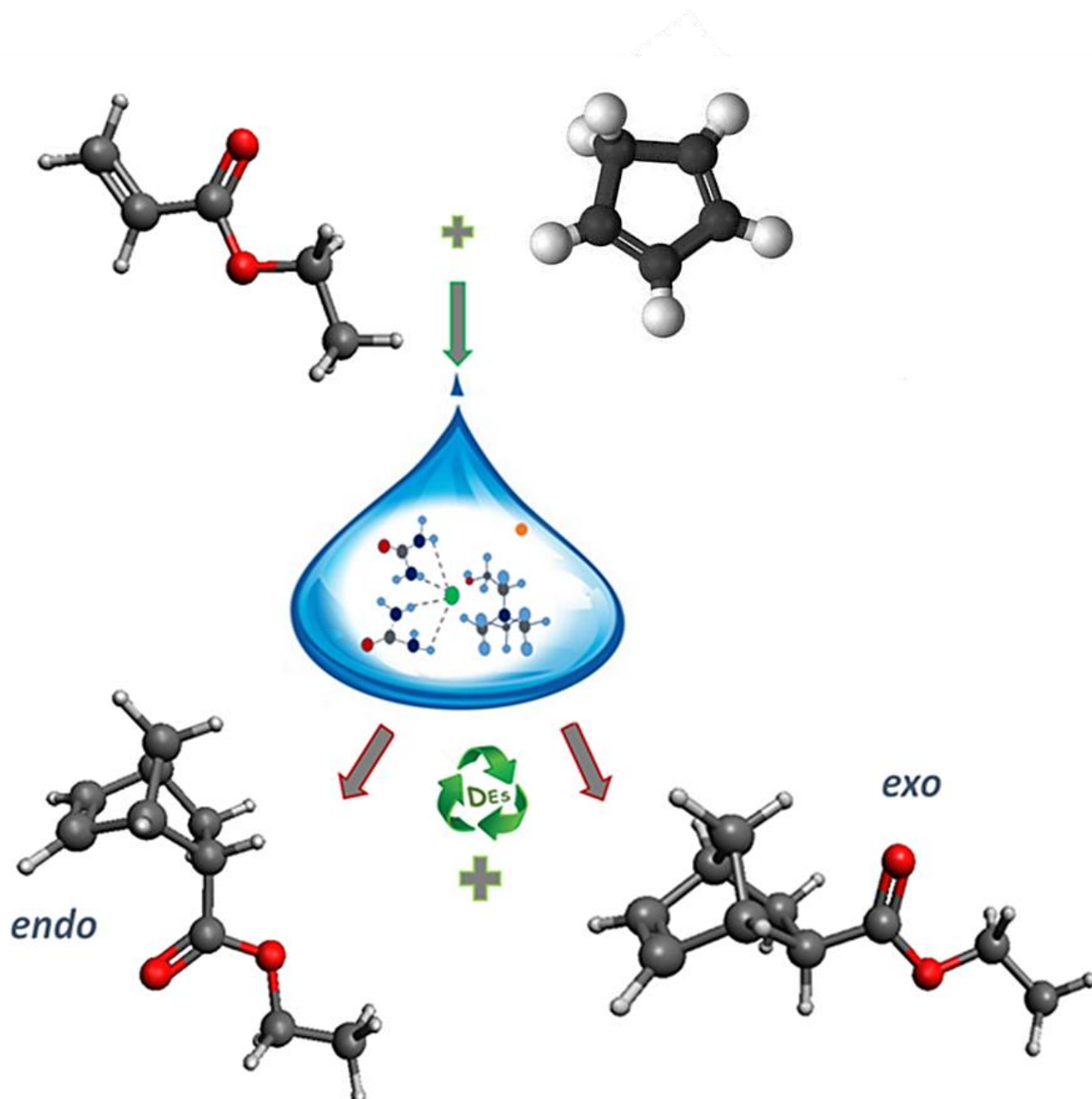


Figura 21. ^1H RMN (DMSO d_6 , 400 MHz) espectro de la fracción de lignina extraída del orujo de oliva usando el DES 1.

Capítulo 4.

**Efecto de los DES (Deep Eutectic Solvents) sobre la estereoselectividad endo:exo de las reacciones de Diels-Alder a temperatura ambiente.*



Rendimientos: 56%-89% y relaciones endo:exo: 2.6:1 a 8.6:1

*Este capítulo ha sido publicado en ACS Omega 2021, 6, 30, 19392-19399, <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00980>

Las reacciones de Diels-Alder son el ejemplo típico de una reacción de cicloadición [4+2] térmicamente permitida, con resultados notables sobre el control de la regio y estereoselectividad. Es decir, en estas reacciones se generan estereocentros adyacentes en los dos extremos de los enlaces simples recién formados; lo que implica dos posibles resultados estereoquímicos diferentes (aductos). Así, en el presente capítulo fueron desarrollados una nueva serie de disolventes eutécticos empleando dadores de hidrógeno (HBA) que poseen un centro quiral. Estos compuestos fueron sintetizados en sus formas racémicas y enantiomericamente enriquecidas, y empleados para preparar DES con ácido láctico (LA) (5), glicerol (Gly) (1) y etilenglicol (EG) (7), los cuales actúan como compuestos dadores de hidrógeno (HBD) en cada mezcla eutéctica. Cabe destacar que, el uso de disolventes eutécticos quirales en síntesis asimétrica, se ha convertido en una herramienta poderosa para mantener la sostenibilidad en los procesos de síntesis orgánica

De esta manera, estos DES fueron usados como medio para estudiar la reacción entre ciclopentadieno (9) con acrilato de etilo (10) y acrilato de butilo (11) en un típica cicloadición [4+2]. Los mejores rendimientos y endo-selectividades fueron alcanzados con los DES que contienen ácido láctico (LA) como HBD. Los resultados obtenidos muestran que estos DES fueron capaces de mejorar tanto los rendimientos de reacción, como la selectividad y las proporciones de aductos, en comparación con los valores reportados en disolventes orgánicos y líquidos iónicos (IL). La relación entre los aductos obtenidos fue determinada usando GC-FID a dos temperaturas de inyección diferentes (230° C y 270° C).

4.1 Introducción.

Las reacciones de Diels-Alder se encuentra entre las reacciones más poderosas y mejor entendidas de la química orgánica, siendo ampliamente utilizadas como una herramienta versátil para la síntesis de materiales funcionales, productos naturales y polímeros de topología única.⁹⁸ En estas reacciones se forma un sustituto derivado de ciclohexeno a través de una reacción pericíclica entre un dieno conjugado y un alqueno sustituido. Como se indicó anteriormente, las reacciones de Diels-Alder dan lugar a dos estructuras con estereoquímicas diferentes llamadas aductos. Esto puede ser explicado mediante la “regla endo” (para los casos en que el dienófilo tiene un solo sustituyente que atrae electrones), que establece que el estado de transición en el que la extracción de electrones en el dienófilo se orienta hacia el sistema π del dieno, es el estado de transición típicamente preferido a pesar de que a menudo está más congestionado estéricamente. No obstante, la explicación más aceptada sobre este efecto, es una interacción favorable entre los sistemas π del dienófilo y del dieno; interacción descrita como un efecto orbital secundario, en el que el disolvente a veces puede marcar una diferencia sustancial sobre la selectividad.⁹⁹

Con respecto al estudio de la selectividad en reacciones de Diels-Alder, se han reportado diferentes estudios buscando mejorar la selectividad *endo:exo*, en presencia de diferentes disolventes.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Una de las investigaciones pioneras en este tipo de reacciones, en que se estudió el efecto de emplear soluciones acuosas en lugar de solventes no polares, fue desarrollada por Breslow *et al.*¹⁰² De manera similar, el grupo de Jaegger *et al.*⁶ presentó el primer estudio que destaca el efecto de los disolventes iónicos en las reacciones de Diels-Alder, empleando el líquido iónico: nitrato de etílamonio $[(C_2H_5)_3NH^+ \cdot NO_3^-]$. Además, un número importante de estudios han sido publicados sobre la selectividad en

reacciones de Diels-Alder, empleando líquidos iónicos de base imidazolio.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Tal es el caso del grupo de Earle *et al.*¹⁰¹ quién inicialmente reportó el uso de líquidos iónicos de base 1-butil-3-metilimidazolio trifluorometanosulfonate: ([bmim][OTf]), hexafluorofosfato ([bmim][PF₆]), tetrafluoroborato ([bmim][BF₄]) y lactato: [bmim][lactato], que fueron empleados como disolventes alternos para realizar estas reacciones. Por lo tanto, el amplio rango de estudios usando líquidos iónicos en reacciones de Diels-Alder, cubre aspectos como: la cinética de reacción,¹⁰⁵ cambios en la selectividad *exo* hacia la selectividad *endo*,¹⁰⁶ mecanismos de asimetría,¹⁰⁷ y efecto de los disolventes hidrofóbicos.¹⁰⁸ Precisamente, en uno de estos reportes se describe el efecto de un líquido iónico dicatiónico, que es empleado como catalizador, con el fin de obtener precursores quirales para aplicarlos en la síntesis de diversos productos naturales y farmacéuticos.¹⁰⁹

Otro estudio destacado fue desarrollado empleando como disolventes una serie de mezclas de bajo punto de fusión: azúcar-urea-sales, preparadas a diferentes relaciones estequiométricas; obteniéndose selectividades *endo:exo* que se encuentran en un rango entre 2.5:1 a 5:1.¹¹⁰ En un reporte reciente sobre el uso de DES como disolvente en reacciones hetero Diels-Alder, se empleó una mezcla eutéctica compuesta de agua-cloruro de colina-glicerol (H₂O-ChCl-Gly), que permitió mejorar la eficiencia y sostenibilidad en la síntesis de compuestos tipo bis(indolil)metano (BIM).¹¹¹ Este tipo de heterociclos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y muestran diversas e interesantes actividades biológicas.⁶⁸

En las reacciones de Diels-Alder, los DES también son considerados como una alternativa novedosa y ambientalmente amigable, frente a los disolventes orgánicos convencionales.^{70,94} De esta manera, en un estudio reciente se presentaron distintas reacciones de Diels-Alder, entre la N-etilmaleimida como dienófilo con varios dienos de diferente naturaleza, empleando principalmente DES que contienen cloruro de colina y etilenglicol.¹¹² Estas reacciones fueron realizadas bajo calentamiento convencional y activación ultrasónica; usando menos cantidad de disolvente, tiempos de reacción más cortos y temperaturas más bajas. Como resultado se obtuvieron rendimientos superiores a los obtenidos con disolventes convencionales. Además, los datos muestran que, el efecto activador del DES puede atribuirse a una acción combinada de polaridad, viscosidad y estructura del disolvente utilizado.¹¹³ Además, los efectos que presentan algunas de sus propiedades físicas (como la viscosidad) sobre las reacciones de Diels-Alder, también fueron ampliamente considerados.¹¹⁴

Aunque el uso del término DES ha sido empleado desde el año 2000,²² estudios sobre la estereoselectividad en reacciones de Diels-Alder empleando mezclas eutécticas, aún son escasos. Por lo tanto, en el siguiente estudio se presenta la preparación de un conjunto de DES de base cloruro de 2,3-dihidropropiltriethylamonio (DPTAC) [C₉H₂₂N⁺O₂]Cl⁻ (3) (el cual fue obtenido a partir del glicerol purificado (1)) para ser empleados como medios en reacciones de Diels-Alder. Cabe resaltar que, el uso de fuentes renovables de biomasa para la producción de disolventes eutécticos que contienen sales de amonio cuaternario no es un concepto nuevo. Sin embargo, en la mayoría de los estudios relacionados con la preparación de DES empleando compuestos de colina como HBA, estos son sintetizados a partir de óxido de etileno. Mientras, el compuesto (3) que posee una estructura similar a

la colina, puede ser fácilmente sintetizado (por ejemplo, a partir de glicerol recuperado de grasas y aceites vegetales).

El compuesto (3), además, posee un carbono asimétrico que permitió la preparación de un conjunto de DES quirales. Estos disolventes eutécticos fueron aplicados en este capítulo, en el estudio de la endo-selectividad de una reacción modelo Diels-Alder, entre el ciclopentadieno (9) con acrilato de etilo (10) y acrilato de butilo (11) a temperatura ambiente (figura 22).

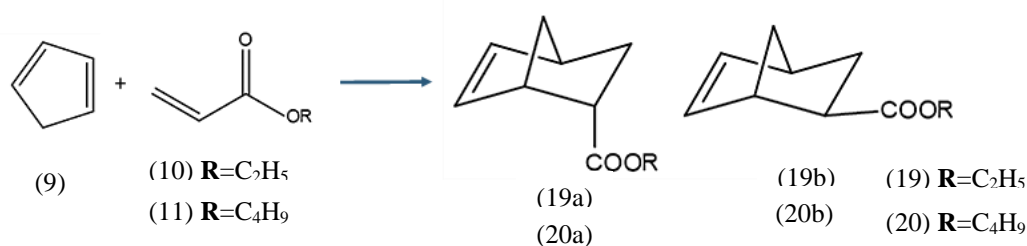


Figura 22. Reacciones de Diels-Alder estudiadas en los DES para producir los aductos *endo* (19a-20a) y *exo* (19b-20b).

4.2 Materiales y métodos.

Todos los experimentos y medidas fueron realizados al menos por duplicado.

Acetato de isopropileno ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 99%, Sigma-Aldrich); acetona ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, grado síntesis, Scharlau); DL-ácido láctico ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, 90%, Acros); anhídrido acético ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, grado síntesis, Merck); (\pm) -3-cloro-1,2-propanodiol ($\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$, 98%, Sigma-Aldrich); (R)-(-)-3-C(loro-1,2-propanodiol ($\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$, ee: 98%, Sigma-Aldrich); etilenglicol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$, grado técnico, Acros); glicerol ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, >99%, Acros); metanol (CH_3OH , extra puro, Scharlau); metil sulfóxido- d_6 (para RMN, 99,9% D, Acros); sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4 , 99%, Acros).

El compuesto (s)-(-)[DPTAC] (8) fue sintetizado siguiendo los mismos pasos descritos para (3), empleando el alcohol (2a). **^1H RMN:** (400 MHz, DMSO d_6 , δ : ppm) = 1,18 t (9H), 3,21 m (1H), 3,36 m (9H), 3,97 m (1H), 5,30 t (OH), 5,77 d (OH). **^{13}C RMN:** (400 MHz, DMSO d_6 , δ : ppm) = 7,2 (CH_3), 52,86 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N}$), 59,51 ($\text{CH}_2\text{-N}$)a, 62,59 ($\text{CH}_2\text{-N}$)b, 63,58 ($\text{CH}_2\text{-N}$)c, 65,45 (CH-OH), 71,29 ($\text{CH}_2\text{-OH}$). **FT-IR:** (ν Max/ cm^{-1}): 3282,258 (OH), 3217,65 (OH), 2987,20, 2926,45 (C-H alkyl groups), 2822,31 (N^+CH), 1489,74 ($(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+$), 1396,21 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 1161,90 (C-N), 1151,01 (C-O-C), 1002,80 ($(\text{CH}_2)_3\text{-N}^+$), 965,30 (C-C), 846,59 (CH), 792,60 (γ CH_2). **$[\alpha]_D^{25}$** = -195. Sólido blanco higroscópico.

Procedimiento general de la acetilación enzimática (procedimiento propio)

En un matraz de fondo plano fueron dispuestos 2,83 mmol del compuesto (3) junto con un exceso molar de acetato de isopropileno (5 mL) (13), estos fueron orbitalmente agitados a 250 rpm y a 80°C en un incubador Lab-net 211DS, en presencia de la enzima tipo-lipasa “Novozyme 435” (10:1 p/p), este proceso fue seguido empleando diferentes tiempos de reacción. La enzima fue recuperada de la mezcla de reacción por filtración al final del proceso y se obtuvo una mezcla líquida heterogénea. Las dos capas de esta mezcla fueron separadas utilizando un embudo de separación, y el exceso de (13) fue

eliminado en alto vacío para obtener dos productos: un líquido anaranjado viscoso (53%) y un sólido amarillo (21%).

Compuesto [DPTAC]^{ee:31%} (14).

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,18 t (9H), 2,05 m (1H), 3,30 m (12H), 3,98 m (1H), 5,30 t (OH), 5,77 d (OH). ¹³C RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 7,24 (CH₃), 52,87 (CH₃CH₂-N), 59,52 (N-CH₂), 63,61 (-CH₂-O), 65,44 (CH). FT-IR: (ν Max/cm⁻¹): 3241,75 (OH), 2989,12, 2947,66, 2871,49 (C-H alkyl groups), 1727,91 (C=O), 1456,96 ((CH₂)³-N⁺), 1394,28 (C-H acetyl), 1240,00 (-CO-), 1160,94 (C-O-C), 1048,12 (CO), 792,60 (γ CH₂). [α]_D=(g⁻¹·mL⁻¹·dm⁻¹): -15,6.

Compuesto [DPTA]^{ee:48%} (15).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 1,37 m (9H), 2,07 m (3H), 2,14 m (6H), 3,10 m (6H), 3,38 td (1H), 3,62 ddd (12H), 3,81 d (1H), 4,07 m (2H), 4,20 d (6H). ¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 8,04 (H₃C-), 8,74 (-CH₃), 20,98 (H₃C- counterion), 45,92 (-CH₂), 65,48 (N-CH₂-), 69,56 (CH), 171,21 (C=O), 175,15 (C=O counterion). FT-IR: (ν Max/cm⁻¹): 2958,77, 2950,55 (C-H alkyl groups), 1724,05(C=O), 1432,85((CH₂)³-N⁺), 1365,35 (C-H acetyl), 1249,65 (-CO-), 1173,47(C-O-C), 1006,30 ((CH₂)₃-N⁺), 842,00 (CH), 801,27 (γ CH₂), 737,69 (CH₂). [α]_D=(g⁻¹·mL⁻¹·dm⁻¹): +41,3

Procedimiento general de la acetilación directa (figura 23).

Los procedimientos de acetilaciones directas empleados para obtener los compuestos (17-18) fueron adaptados de reportes previos realizados por Anbu et al.¹¹⁵ En un balón fondo redondo de 2 mL fueron dispuestos los compuestos (3) o (8) junto con anhídrido acético (16) en una relación molar de 1:1,5 respectivamente (figura 23). La mezcla de reacción fue agitada por 12 h a 60°C. Transcurrido este tiempo, la mezcla fue diluida con un volumen igual de cloroformo y la fase orgánica fue recuperada usando un embudo de separación y secada sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, la fase orgánica fue filtrada y concentrada en alto vacío para obtener un líquido amarillo viscoso. Finalmente, fueron llevados a cabo estudios de resolución óptica en todas las estructuras acetiladas (ver sección:anexos).

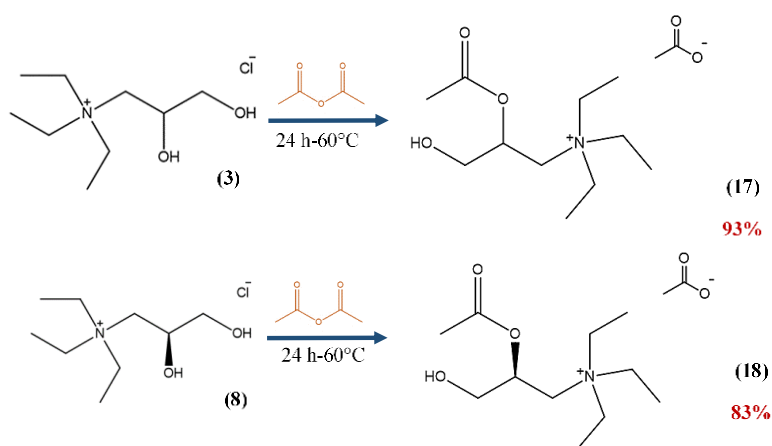


Figura 23. Procesos de acetilación directa de (3) y (8) usando anhídrido acético (16) para obtener los productos (17) y (18) respectivamente.

Compuesto [DNTPAOAc]^{rac}. (17).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 1,30 t (9H), 2,00 dd (9H), 3,38 ddd (6H), 3,70 dd (1H), 3,95 d (1H), 4,08 dd (1H), 4,32 dd (1H), 5,41 dd (1H). **¹³C RMN:** (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 7,46 (H₃C-), 7,62 (H₃C- counterion), 20,39 (H₃C- counterion), 54,18 (-CH₂), 56,58, 63,01 (N-CH₂-), 65,22 (CH), 170,09 (C=O), 173,15 (C=O counterion), **FT-IR:** (ν Max/cm⁻¹): 2983,34 (C-H alkyl groups), 1737,55 (C=O), 1653,66 (C=O), 1455,99 ((CH₂)³-N⁺), 1370,18 (C-H acetyl), 1213,01 (-CO-), 1049,09 (CO), 1012,45 ((CH₂)₃-N⁺), 953,62 (C-C), 873,59 (CH), 795,49 (γ CH₂), 747,28 (CH₂).

Compuesto (S)-(-)[DNTPAOAc] (18).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 1,37 t (9H), 2,04 d (6H), 3,07 m (1H), 3,46 ddt (6H), 3,76 dd (1H), 4,14 dd (2H), 4,39 dd (1H), 5,47 m (1H). **¹³C RMN:** (400 MHz, CDCl₃ d, δ: ppm) = 7,99 (H₃C-), 20,66 (H₃C- counterion), 54,48 (-CH₂), 56,93 63,28 (N-CH₂-), 65,49 (CH), (-CH₂-O), 170,28 (C=O), 172,93 (C=O contraíón). **FT-IR:** (ν Max/cm⁻¹): 2985,27, 2941,88 (C-H alkyl groups), 1736,58 (C=O), 1653,55 (C=O), 1455,99 ((CH₂)³-N⁺), 1371,14 (C-H acetyl), 1213,01, 1123,33 (-CO-), 1094,40 (CO), 953,27 (C-C), 873,59 (CH), 796,00 (γ CH₂). **[α]_D**=(g⁻¹·mL⁻¹·dm⁻¹): -77,1

Preparación general de los DES 5-9 (ver figura 24).

La preparación de estos novedosos DES se realizó con base en los procedimientos reportados por Abbott *et al.*²² en que el compuesto HBA es agitado a 80°C con su correspondiente componente HBD (figura 25) en una relación molar de 1:2 hasta la formación de un líquido transparente y homogéneo. Adicionalmente, los DES 1 y DES 5 fueron preparados usando diferentes relaciones molares (1:1, 1:2 y 1:3), empleando las mismas condiciones de reacción. El DES 2 no fue empleado en este capítulo debido a su estado físico y a las condiciones de temperatura empleadas en las reacciones.

DES 5.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,19 m (9H), 1,35 m (3H), 3,33 m (8H), 4,00 m (2H), 4,17 d (1H), 4,26 d (1H), 4,91 m (1H), 5,66 dd (2 OH). **FT-IR:** (ν Max/cm⁻¹): 3290,93 (OH), 2985,27 (CH₃), 2938,02 (C-H alkyl groups), 1733,69 (C=O), 1456,96 (CH₃), 1194,69 (C-N), 1123,33 (-CO-), 1092,48 (CO), 1042,34 (C-O), 1001,84 ((CH₂)₃-N⁺), 791,63 (γ CH₂). Líquido viscoso incoloro

DES 6.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,20 dd (9H), 1,31m (3H), 2,02 s (3H), 3,32 m (8H), 3,97 d (1H), 4,04 q (1H), 4,18 d (2H) 4,91 m (1H), 5,25 bs (OH), 5,49 bs (OH), 5,64 bs (OH) **FT-IR:** (ν Max/cm⁻¹): 3287,07 (OH), 2985,27 (CH₃), 2940,01 (C-H alkyl groups), 2878,24 (C-H), 1734,66 (C=O), 1647,88 (C-H acetyl), 1455,99, (CH₃), 1395,25 (N-CH₃), 1196,61(C-N), 1124,3 (-CO-), 1093,44 (CO), 1043,30 (C-O), 1001,84 ((CH₂)₃-N⁺), 885,88 (CH), 806,09 (γ CH₂), 738,63(CH₂). Líquido viscoso incoloro

DES 7.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ: ppm) = 1,19 m (9H), 1,34 m (3H), 2,05 m (9H), 3,01 q (2H), 3,33 m (8H), 3,97 m (1H), 4,17 m (2H) 4,86 m (1H). **FT-IR** (ν Max/cm⁻¹): 3385,42 (OH), 2986,23 (CH₃), 2940,91 (C-H alkyl groups), 1718,26 (C=O), 1373,07 (C-

H acetyl), 1233,25, 1123,33 (-CO-), 1042,34 (C-O), 818,63 (γ CH₂). Líquido viscoso incoloro

DES 8.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ : ppm) = 1,18 m (9H), 1,34 m (3H), 2,05 m (9H), 3,01 q (2H), 3,30 ddd d (8H), 3,78 bs (1H), 3,97 m (1H), 4,19 m (1 H) 4,87 ddt (1H) 5,04 m (1H). FT-IR: (ν Max/cm⁻¹): 3396,03 (OH), 2944,39 (C-H alkyl groups), 1730,80 (C=O), 1453,10 ((CH₂)³-N⁺), 1372,10 (C-H acetyl), 1222,65, 1122,37 (-CO-), 1040,41(C-O), 937,23 (C-C), 819,58 (CH), 749,20 (γ CH₂). Líquido viscoso incoloro

DES 9.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO d₆, δ : ppm) =1,18 m (9H), 1,35 m (3H), 2,03 dd (9H), 2,98 m (2H), 3,31 m (8H), 3, bs (1H), 4,22 d (1H), 4,85 m (1H), 5,07 s (1H) FT-IR: (ν Max/cm⁻¹): 3390,10 (OH), 2985,27 (CH₃), 2941,88 (C-H alkyl groups), 1736,58 (C=O), 1647,88 (C-H acetyl), 1455,99 (CH₃), 1394,28 (N-CH₃), 98 1371,14 (C-H acetyl), 1213,01, 1123,33 (-CO-), 1094,40 (CO), 1043,30 (C-O), 953,53 (C-C), 871,66 (CH). Líquido viscoso incoloro

Reacciones de Diels-Alder empleando los DES.

Las reacciones de Diels-Alder fueron realizadas sin utilizar ningún tipo de catalizador y, acorde con lo reportado por Nobuoka *et al.*¹⁰³ 84 μ L de ciclopentadieno recién destilado fueron disueltos en 5 mL de cada DES y dispuestos en un matraz Erlenmeyer. Luego, fueron adicionados 108 μ L de acrilato de etilo o 144 μ L de acrilato de butilo. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente por 72 h. Los productos fueron fácilmente extraídos del DES con éter dietílico, y el disolvente fue removido en alto vacío para obtener las mezclas de aductos *endo:exo* del producto. Los DES empleados fueron lavados con una mezcla hexano/éter para ser reutilizados (los DES pueden ser reutilizados al menos dos veces, sin observarse una pérdida apreciable de eficacia). Los rendimientos de los aductos obtenidos se encuentran en un rango del 56%-89% dependiendo del DES y del dienófilo usado. Las proporciones *endo:exo* fueron determinadas mediante análisis de GC-FID (para más detalles del estudio y la totalidad de los cromatogramas, ver sección: anexos).

Medidas Ópticas. Las medidas de actividad óptica de las estructuras acetiladas fueron realizadas a 23°C, usando un polarímetro digital Shibuya SH450 provisto de una lámpara de halógeno 6V-20W con una luz monocromática de filtro de sodio y, con una escala de polarización de +180° a -179° a 589,3 nm.

4.3 Resultados y discusión.

4.3.1. Estudios sobre endo selectividad.

En la figura 24 se presentan los DES que se emplearon en este capítulo, en el estudio sobre la estereoselectividad en las reacciones de Diels-Alder.

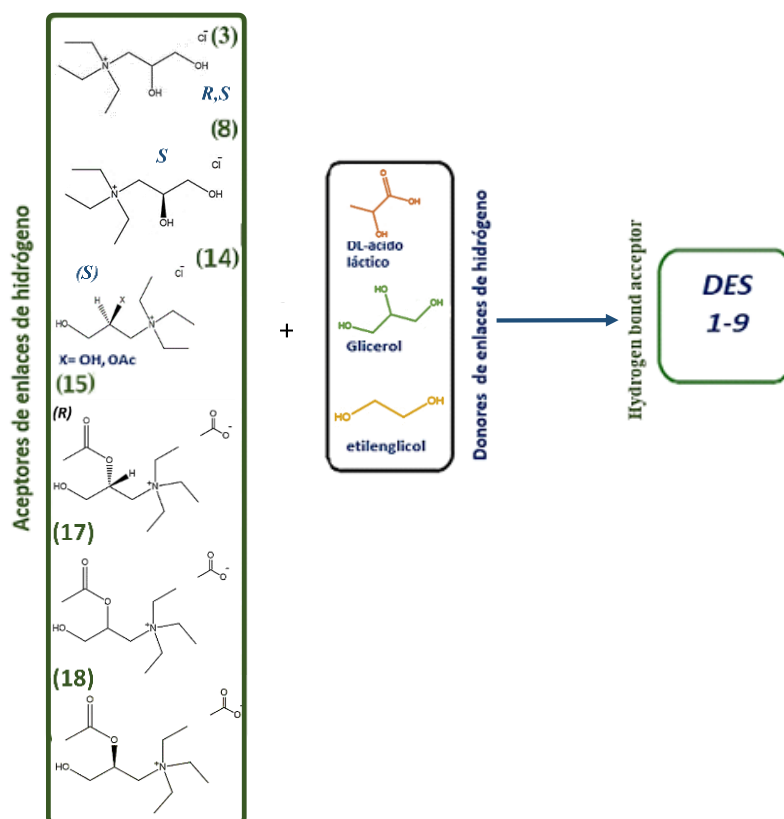


Figura 24. Esquema general de la preparación de los disolventes eutécticos, preparados a partir de los compuestos (3), (8), (14-15), y (17-18), con sus respectivos HBD: [LA], [Gly], y [EG].

Aunque las nuevas mezclas eutécticas fueron preparadas de manera similar a los DES previamente descritos, la síntesis del isómero ópticamente puro (*R*) (8), se realizó a partir del isómero (*S*)(-) del alcohol comercial (2a) (figura 25a); se obtuvieron dos nuevos compuestos aceptores HBA (14-15) a partir del proceso de acetilación enzimática de (3) con acetato de isopropileno y la enzima Novozyme 435.¹¹⁶ Este proceso de acetilación enzimática fue seguido a 12 h, 24 h y 36 h mediante técnicas de FT-IR y RMN (ver sección: anexos). De esta manera, los estudios por FT-IR permitieron observar el progreso de la esterificación de los grupos OH por los grupos acetil. Además, el poder rotatorio específico de estos compuestos, demostró que el compuesto (15) se encuentra mayormente enriquecido enantioméricamente en comparación con el compuesto (14) (figura 25 b). Esta acetilación enzimática fue escalada utilizando 10 g de (3). Los rendimientos para (14) y (15) en la escala gramo, fueron similares a los obtenidos en la escala mg (50% y 19%, respectivamente). Adicionalmente, se sintetizaron dos compuestos completamente acetilados (17-18), a partir de la acetilación de (3) y (8) con anhídrido acético (figura 25 c-d), mediante un enfoque químico convencional (ver sección: anexos).

Finalmente, empleando los compuestos (8), (14) y (15) (derivados del compuesto (3)) fueron preparados tres DES adicionales (DES 5-DES 7) con ácido láctico (5) (ver tabla 15). Todos estos DES fueron utilizados en estudios de *endo*-selectividad en las reacciones de Diels Alder descritas.

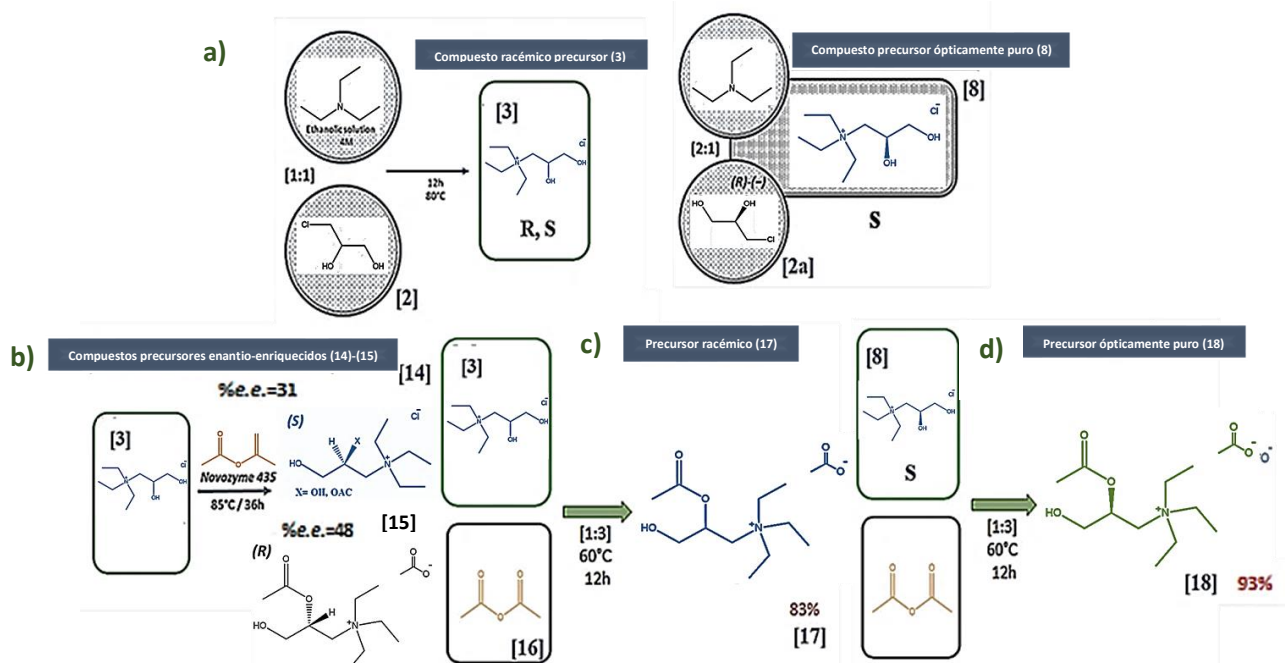


Figura 25. Síntesis de los precursores HBA (3; 8; 14-15; 17-18). X= OH, OAc en la estructura de (14).

Acorde con lo anterior, en la tabla 15 se presentan los compuestos HBA y HBD empleados, y los acrónimos de los correspondientes DES, involucrados en la reacción de Diels-Alder.

Tabla 15. Compuestos HBA y HBD usados para preparar los DES 1-9.

^a DES	HBA	HBD	Acrónimo dado a cada DES
^d 1	3	LA	^b [DPTAC][LA] ^{rac}
3	3	Gly	^b [DPTAC][Gly] ^{rac}
4	3	EG	^b [DPTAC][EG] ^{rac}
5	8	LA	(s)-(-)[DPTAC][LA]
6	14	LA	^c [DPTAC][LA] ^{ee: 31%}
7	15	LA	^c [DPTA][LA] ^{ee:48%}
^d 8	17	LA	^b [DNTPAOAc][LA] ^{rac} .
9	18	LA	(s)-(-)[DNTPAOAc][LA]

^a Todos los DES fueron preparados usando una relación molar de 1:2 HBA:HBD. ^b rac: DES preparados con la forma racémica del componente HBA. ^c %ee: porcentaje del exceso enantiomérico del componente HBA usado para preparar su correspondiente DES. ^d DES preparados empleando diferentes relaciones molares (1:1 y 1:3 HBA:HBD).

Inicialmente, el DES 1 se preparó a diferentes relaciones molares, y se utilizó como disolvente para estudiar la reacción a temperatura ambiente entre el dieno (9) y los dienófilos (10-11). Además, las proporciones entre los aductos (19a:19b) y (20a:20b) se analizaron mediante GC-FID (ver sección: anexos). De esta manera, estos análisis se llevaron a cabo a dos temperaturas de inyección diferentes (230°C y 270°C), donde se observó una mejor selectividad a 230°C (ver sección: anexos), lo que confirma que la temperatura de inyección puede llegar a isomerizar ligeramente los aductos *endo* (19a y 20a) y a los aductos *exo* (19b y 20b) termodinámicamente más estables. El mayor rendimiento fue alcanzado en la relación molar 1:2 (tabla 16); por esta razón, las

relaciones *endo:exo* fueron únicamente determinadas empleando esta relación molar. Estos resultados están en concordancia con aquellos descritos por diferentes autores, que han empleado algunos DES en estas reacciones.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Tabla 16. Efecto de la relación molar del DES 1 sobre el rendimiento de las reacciones de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y los ésteres (10) y (11).

<i>Éster de partida</i> ^a	<i>1:1</i>	<i>1:2</i>	<i>Proporción endo:exo</i> ^b	<i>1:3</i>
(10)	56%	78%	2,8:1	69%
(11)	60%	89%	2,6:1	80%

^a Reacción realizada a 25°C durante 72 h usando DES 1. ^b relación *endo:exo* determinada para el DES 1 con una relación molar de 1:2.

De esta manera, la tabla 17 muestra que los valores de la relación *endo:exo* son similares para los tres DES estudiados. Sin embargo, el DES 1 permitió alcanzar rendimientos mayores que el DES 3 y el DES 4 usando el éster (10). Considerando estos rendimientos y la selectividad obtenida, las reacciones con el éster (11) empleando los DES 3 y DES 4 no fueron realizadas. Por lo tanto, los mayores rendimientos alcanzados con el DES 1, pueden ser explicados por los enlaces de hidrógeno formados entre el HBA y el HBD; ya que el ácido láctico presenta un alto grado de interacciones por puentes de hidrógeno, debido a que sus grupos -OH pueden presentar un doble efecto “donor-aceptor”, gracias a sus átomos de oxígeno e hidrógeno, respectivamente.^{101, 117} Además, en este DES se presenta un acople entre un aceptor de puentes de hidrógeno débil y un dador de puentes de hidrógeno fuerte, tendiendo a ser un disolvente ligeramente más dador que aceptor de puentes de hidrógeno, lo que brinda un medio que es capaz de mejorar los rendimientos de estas reacciones.¹¹⁸ Es decir, la selectividad *endo* en las reacciones de Diels-Alder puede ser atribuida a la acidez de Lewis del enlace de hidrógeno del DES.¹¹⁹

Dicho de otra manera, el aducto *exo* suele disminuir cuando la acidez del medio aumenta.¹⁰⁶ Este comportamiento ha sido ya observado cuando las estructuras que actúan como ácidos de Lewis fueron usadas como co-catalizadores con el objetivo de mejorar la *endo*-selectividad en las reacciones de Diels-Alder.¹¹⁸ Por lo tanto, los resultados aquí presentados están en concordancia con aquellos reportados por Deepa *et al.*¹⁰⁹ en estudios similares usando líquidos iónicos y co-catalizadores con diferentes pH en reacciones de Diels-Alder.

Tabla 17. Selectividad promedio y rendimientos obtenidos para los aductos *endo:exo* (19a:b19b), a partir de la reacción entre el ciclopentadieno (9) con los ésteres 10 y 11 usando los DES 1, 7, y 8.

DES (1:2)	<i>Relación 19a:19b</i> ^a	<i>Rend. %</i> ^b	<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Relación 20a:20b</i> ^a	<i>Rend. %</i> ^b	<i>Tiempo de retención (min)</i>
1	2,7:1	89	15,01:14,91	2,6:1	78	13,50:12,91
^c 3	2,8:1	64	15,26:15,16	---	--	--
^c 4	2,8:1	68	15,26:15,15	--	--	--

^{a, b} Analizados a 230°C. ^c Considerando los resultados obtenidos usando el éster 10, las reacciones de Diels-Alder usando el éster 11 no fueron realizadas empleando los DES 3 y DES 4.

Los resultados de estereoselectividad obtenidos pueden ser, también explicados desde el

punto de vista del “efecto del disolvente”; teniendo en cuenta variables como: el contenido de agua, polaridad (E_T) y polarizabilidad (π^*), las interacciones solvente-solvente y solvente-soluto, la solvatación preferencial y los efectos sinérgicos para solventes binarios.¹²⁰ En un DES la auto-asociación entre los componentes puede aumentar la polaridad, así como la fuerza del enlace de hidrógeno, como se discutió anteriormente. Por lo tanto, cualquier cambio en la naturaleza del HBD podría provocar cambios en la polaridad como en la fuerza del enlace de hidrógeno.¹²¹ Básicamente, los cambios en la polaridad del disolvente afectan la forma en que este rodea al soluto, y por lo tanto, la forma en que interactúan. De igual manera, algunos efectos en las mezclas eutécticas preparadas, también pueden ser atribuidos al enlace de hidrógeno entre el HBD y el anión cloruro, que se estabiliza mediante un enlace complementario entre la sal de amonio cuaternario con el HBD.¹²² Por lo tanto, acorde con Aryafard *et al.*¹²³ un efecto sinérgico mayor es observado en la mayoría de las mezclas eutécticas que contienen glicerol y etilenglicol; lo que proporciona un mejor ambiente, y condiciones ideales para la realización de las reacciones de Diels-Alder.

Los resultados presentados en la tabla 17, se encuentran en concordancia con los presentados por Marullo *et al.*¹²³ quién midió la polarizabilidad y la polaridad de diferentes mezclas eutécticas que contienen glicerol y etilenglicol, y que fueron empleadas como disolventes en reacciones de Diels-Alder; donde, se presentó un mayor efecto *endo* del disolvente sobre las reacciones de Diels-Alder, que fueron realizadas en presencia de mezclas eutécticas que contienen ácido láctico. Estos resultados muy probablemente se atribuyen a que los grupos OH en el HBD, también pueden aumentar la interacción soluto-solvente.¹²⁴⁻¹²⁵ Este fenómeno permite la formación de más especies dipolares en solución, lo que resulta en una dipolaridad mejorada de la región alrededor de los reactivos.¹²⁶ Finalmente, cabe señalar que la mayoría de los DES utilizados tienen la misma relación HBA:HBD (1: 2) y por lo tanto, esta variable no se tendrá en cuenta en la discusión de los resultados.¹²¹

El hecho que la relación *endo:exo* de las reacciones de Diels-Alder (tabla 18) disminuya en orden de DES 7 > DES 6 > DES 5 > DES 1, se debe a que la acetilación de los grupos OH de la sal, lleva a la pérdida de cierta interacción por puentes de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del HBA con el par de electrones solitarios del átomo de cloro.¹¹⁷ Esto permitiría un incremento en la formación de enlaces de hidrógeno fuertes entre los grupos acetilo de la sal con el contraión y el acrilato (dienófilo) durante la reacción. Los cambios en las interacciones de los enlaces de hidrógeno pueden incrementar la selectividad del medio de reacción; lo cual, podría explicar la alta selectividad inducida por el DES 7 que contiene el HBA mayormente acetilado (15). Estos resultados son consistentes con los estudios desarrollados por Nobuoka *et al.*¹⁰³ quién demostró que la preferencia sobre el aducto *endo*, está relacionada con el grupo funcional del disolvente empleado. Por lo tanto, este mejoramiento en la selectividad *endo*, podría también estar relacionado con el cambio del contraión en las estructuras de los HBA (15) y (17-18) de los DES 7-9; que sería capaz de cambiar las interacciones del medio de reacción. Es decir, la selectividad *endo* puede ser principalmente atribuida, a la capacidad de obtener enlaces de hidrógeno fuertes entre el componente HBA del disolvente con el dienófilo.¹¹⁸

Tabla 18. Selectividad *endo:exo* obtenida con las mezclas eutécticas preparadas con diferentes HBA y el ácido láctico.

DES [1:2]	relación 19a:19b	Tiempo de retención (min)	Relación 20a:20b	Tiempo de retención (min)
1	2,7:1	13,03:12,91	2,6:1	15,01:14,91
5	3,1:1	12,81:12,71	2,9:1	14,78:14,69
6 ^a	3,2:1	13,27:13,16	3,4:1	15,25:15,15
7 ^b	4,8:1	13,27:13,15	4,9:1	15,25:15,15

^a Mezclas eutécticas preparadas usando 14 (enantioméricamente enriquecido).^b Mezclas eutécticas preparadas con 15 (compuesto altamente acetilado). Los cuales fueron obtenidos a partir del método enzimático. Todas las muestras fueron inyectadas a 230°C.

Con base en los resultados obtenidos para la selectividad *endo* en presencia de los DES 6 y DES 7 (que contienen HBA con diferente grado de acetilación), se desarrolló un proceso de acetilación directa de (3) y (8) con anhídrido acético (16),¹¹⁵ para sintetizar dos compuestos HBA completamente acetilados: (17) [DNTPAOAc]^{rac.} y (18) (S)-(-)[DNTPAOAc], respectivamente. Estos dos compuestos junto con ácido láctico fueron empleados para preparar los DES 8 [DNTPAOAc][LA]^{rac.} y DES 9 (S)-(-)[DNTPAOAc][LA], respectivamente. Finalmente, estos DES (que contienen las sales completamente acetiladas) fueron empleados para estudiar más a fondo, el efecto del grupo acetilo del DES sobre la selectividad de los aductos *endo*.

La tabla 19 confirma que se obtuvo una mejor selectividad *endo*, cuando en la estructura del componente HBA se encuentran grupos acetilo en lugar de los grupos OH. Notablemente, la reacción con el éster (10) arrojó una mayor selectividad *endo* con el DES 8 (que contiene el compuesto racémico (17), relación *exo:endo* 1:8,6), que aquella obtenida con el DES 9 (preparado con el compuesto acetilado ópticamente puro (18), relación *exo:endo* 1:5,7). Notablemente, usando el éster (10), los resultados fueron opuestos para el DES 1 que contiene el compuesto racémico (3) (relación *exo:endo* 1:2,7); con relación al DES 5 que contiene el compuesto ópticamente puro (8) (relación *exo:endo* 1:3,1).

Por otra parte, con respecto a las diferencias entre la mayor selectividad *endo* obtenida con el DES 9, comparada con la selectividad *endo* presentada con el DES 7, esta podría ser explicada considerando que los compuestos (15) y (18) corresponden a los dos enantiómeros del *acetato de N-(2,3-diacetoxipropan-1-N,il)- N,N,N-trietilamina* (ver sección: anexos). Es decir, mientras que (15) presenta un valor alfa (α) positivo, (18) presenta un valor negativo, que indica que la selectividad *endo* es dirigida por la presencia de un tipo de estructura tipo *S* al interior del DES. Estos mismos efectos, aunque con pequeñas diferencias, pueden ser encontrados usando el éster (11), lo que podría indicar que el efecto estérico del grupo butilo contrarresta parcialmente los efectos de la acetilación. Adicionalmente, el DES 8 fue preparado a diferentes relaciones estequiométricas HBA:HBD (1:1, 1:2 y 1:3), para evaluar el efecto de la relación molar sobre la selectividad de la reacción. En todos los casos, la relación más adecuada fue 1:2, relación que está en concordancia con los resultados presentados por el DES 1 (tabla 16). Por consiguiente, tres efectos parecen estar aquí presentes para definir la variación de la relación *endo:exo*: 1) la capacidad de formar puentes de hidrógeno, 2) la presencia de

grupos voluminosos y 3) la estereoquímica del carbono quiral. Consecuentemente, predecir el comportamiento del DES es difícil considerando sólo una variable.¹²⁷

Tabla 19. Selectividad *endo:exo* de los aductos en reacciones de Diels-Alder usando el DES 8 y DES 9 preparados a diferentes relaciones estequiométricas.

DES 8	19a:19b		20a:20b	
	230°	270°	230°	270°
1:2	8,6:1	8,2:1	3,9:1	3,9:1
1:1	4,0:1	4,0:1	--	--
1:3	5,1:1	5,0:1	--	--
DES 9	19a:19b		20a:20b	
	230°	270°	230°	270°
1:2	5,3:1	5,2:1	3,8:1	3,7:1

Con base en la tabla anterior se puede observar (en la sección: anexos), la comparación entre los cromatogramas GC-FID obtenidos para las relaciones *endo:exo* de los aductos 19a:19b, empleando los DES 1 y DES 5-7.

4.2.3. Estudios de resolución óptica.

4.2.3.1. Estudio de las estructuras acetiladas.

Al estudiar compuestos quirales es bien conocido que los centros estereogénicos influyen en el signo y la magnitud de su actividad óptica. Por lo tanto, fueron estudiadas las actividades ópticas de los derivados quirales acetilados de (3), empleando un polarímetro digital electrónico para determinar el ángulo de rotación específico $[\alpha]$ y los valores de los productos resultantes del proceso de acetilación enzimática. De manera notable, en casi todos los casos, el compuesto (14) (que es una mezcla de enantiómeros parcialmente acetilados) presenta un enriquecimiento mayor. Sin embargo, una mejor des-racemización fue obtenida cuando el proceso enzimático fue llevado a cabo a temperatura ambiente por 24 h. para el compuesto (15). No obstante, el enriquecimiento enantiomérico del enantiómero *S* fue más favorecido cuando en el proceso enzimático, la temperatura y el tiempo de reacción aumentaron. Los valores $[\alpha]$ fueron calculados usando la ecuación 4:

$$[4][\alpha] = \alpha^\circ \text{ Cm} * l$$

α° : plano de rotación de Polarización (α°) medido por el polarímetro.

Cm: concentración de la muestra (g/mL).

l: longitud de tubo del polarímetro (dm).

Tabla 20. Efecto del proceso de acetilación enzimática sobre el valor de $[\alpha]$ para los compuestos (14) y (15).

Tiempo h	14 ^a Rend. % ^c	$[\alpha]$ (g ⁻¹ ·mL ⁻¹ ·dm ⁻¹)	15 ^b Rend. % ^c	$[\alpha]$ (g ⁻¹ ·mL ⁻¹ ·dm ⁻¹)
^d 6	88	-15,6^e	18	7,5
12	94	-20,2	3	18,5
24	94	-8,1	9	41,3^e
36	80	-6,8	11	35,1
^d 36	89	-60,1	6	57,2

^a l= producto levorrotatorio ^b d= producto dextrorrotatorio. ^c % de rendimiento de la reacción. ^d proceso de acetilación realizado a 85°C. ^e $[\alpha]$ valores escogidos para preparar el correspondiente disolvente eutéctico.

A pesar de que el valor mayor de $[\alpha]$ se alcanzó para el producto enzimáticamente acetilado a 36 h, fueron los compuestos con los valores de -15,6 y 41,3 para (14) y (15) los escogidos para preparar los DES 6 y DES 7, respectivamente (tabla 20). Esta decisión resulta luego de considerar, además del valor $[\alpha]$, los rendimientos y la facilidad de obtener altas cantidades del compuesto deseado. Además, en la tabla 21 se presentan los valores de $[\alpha]$ para los compuestos (2a) y (18) (obtenidos a través del proceso de acetilación directa con anhídrido acético (16)), como una manera de compararlos con aquellos valores obtenidos para (9) y (10) obtenidos mediante el método enzimático. Notablemente, fueron alcanzados valores $[\alpha]$ mayores después de realizados los procesos de acetilación directa; también es destacable el cambio del signo de la rotación óptica del cloro alcohol (2) cuando este es acetilado.

Tabla 21. Valor α para los procesos de acetilación directa de (2a), (12), y (14).

Compuesto	Rend. %	$[\alpha]$ (g ⁻¹ ·mL ⁻¹ ·dm ⁻¹)
2a	83	-20,8
18	63	-77,1
21	85	97,5

En la figura 26 se presenta el proceso de acetilación directa del alcohol ópticamente puro (2a) para obtener el compuesto ((S)-(+)-diacetato de 3-cloropropano-1,2-diilo (21).

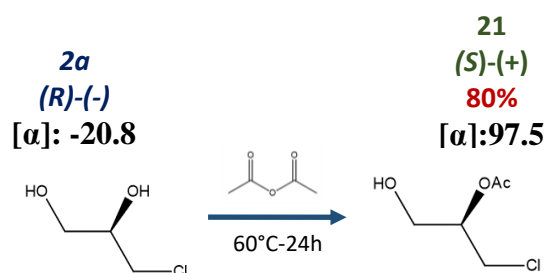


Figura 26. Acetilación directa de (2a) con (16) para obtener el compuesto (21)

4.2.4. Caracterización de los procesos de acetilación.

Espectroscopia FT-IR.

La espectroscopia FT-IR fue empleada para monitorear todos los procesos de acetilación. En los espectros de los compuestos (3), (14-15), y (17) (figura 27); el aumento en la acetilación de los grupos OH de (3) puede ser claramente observado por el aumento en las bandas en $\approx 1724 \text{ cm}^{-1}$, $\approx 1240 \text{ cm}^{-1}$ y en $\approx 1123,33 \text{ cm}^{-1}$, asignadas a la vibración de los enlaces C=O y –CO– del grupo acetyl, respectivamente. La disminución de la banda en $\approx 3240 \text{ cm}^{-1}$ es atribuida al cambio de los grupos hidroxilos por los grupos acetyl. La remoción completa del anhídrido acético en la acetilación del compuesto (18) es confirmada por la ausencia de las bandas en $\approx 1840 \text{ cm}^{-1}$ y $\approx 1700 \text{ cm}^{-1}$.¹²⁸

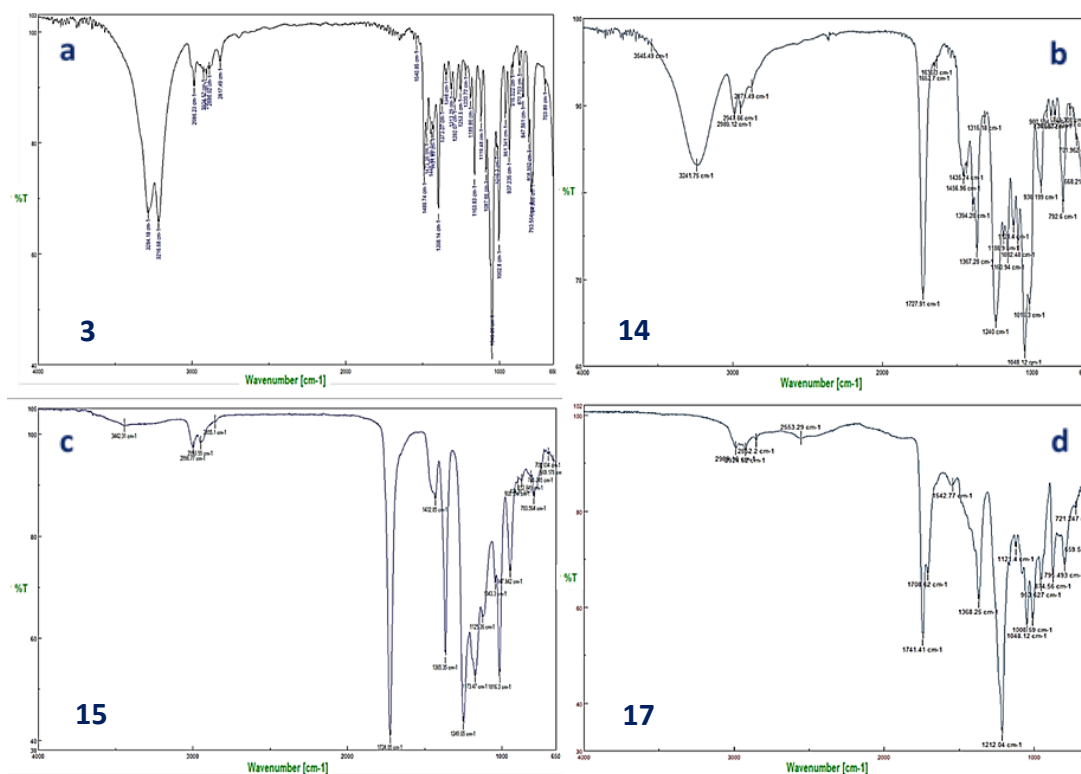


Figura 27. a) FT-IR de (3). b) FT-IR del compuesto parcialmente acetilado (14) y c) FT-IR del compuesto acetilado (15) a partir del proceso enzimático. d) FT-IR del compuesto directamente acetilado (17). (Los espectros de los compuestos (8) y (18) no son mostrados por no presentar diferencias relevantes con los espectros de los compuestos (3) y (17), respectivamente).

Espectroscopia de RMN.

La espectroscopia por ^1H y ^{13}C RMN, fue empleada para determinar la acetilación de los grupos OH de la sal de amonio cuaternaria. Se obtuvieron de esta manera, los espectros para los compuestos (14) y (15) luego del proceso de acetilación quimio-enzimática (ver sección: anexos); asimismo, para los compuestos (17) y (18) obtenidos mediante el proceso de acetilación directa con anhídrido acético. Por lo tanto, las señales ubicadas entre $\approx 2,04 \text{ ppm}$ y $\approx 2,11 \text{ ppm}$ son asignadas al metilo del grupo acetyl y, acorde con las intensidades de estas señales fue posible inferir el grado de acetilación de (14) y (15), al ser seguidos a diferentes tiempos de reacción. Los resultados confirmaron el éxito del proceso de acetilación quimio-enzimática. En los espectros de ^{13}C de los compuestos (15) y (17-18) fue posible observar una señal en 170 ppm, que corresponde a los grupos acetyl

presentes en la estructura; mientras, la señal en 172 ppm fue asignada al grupo acetyl del anión acetato, confirmando el cambio de contraición en estos compuestos (figura 28 b). Los espectros de RMN correspondientes a los diferentes procesos de acetilación realizados, pueden encontrarse en la sección: anexos.

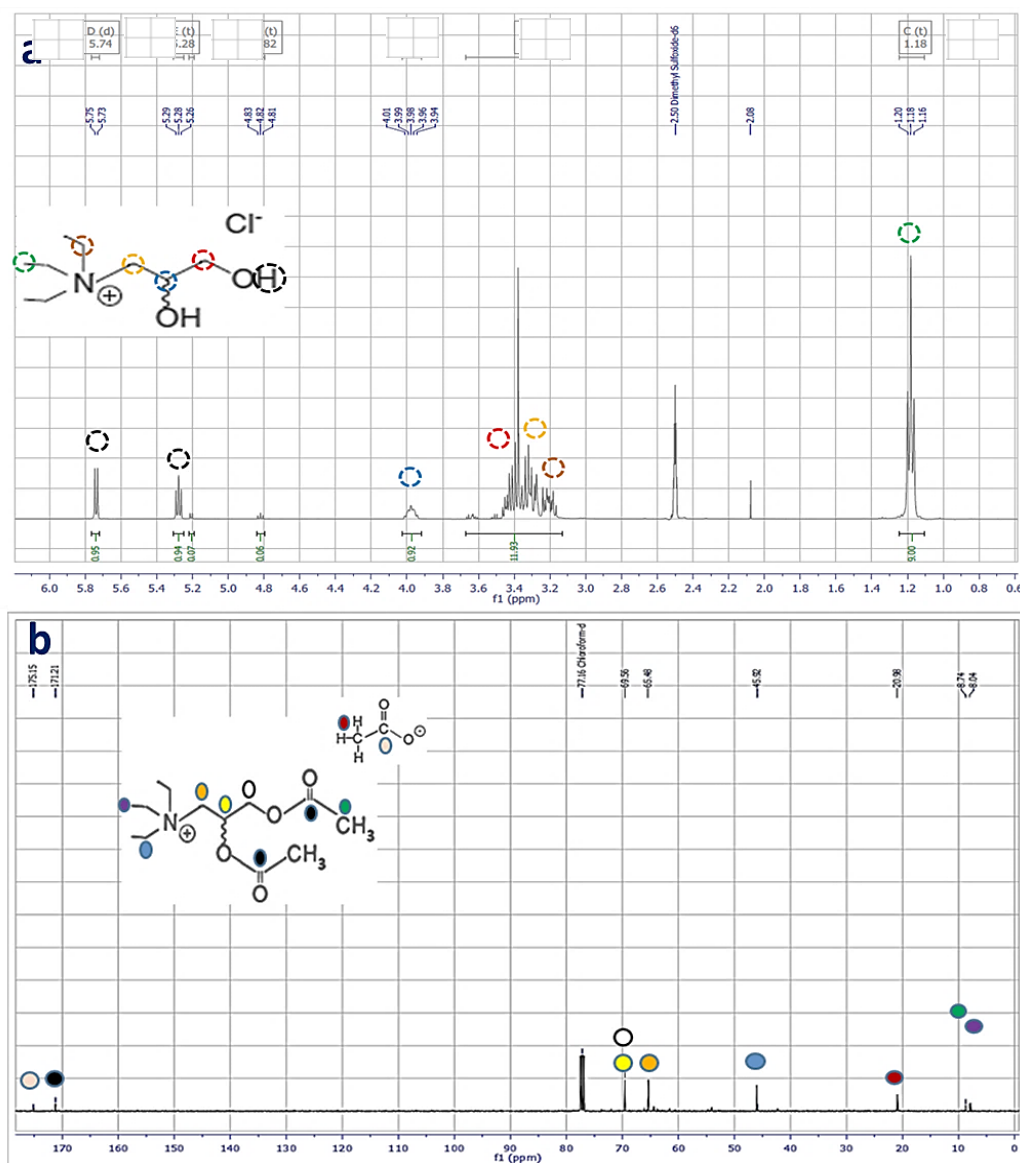


Figura 28. a) ¹H RMN (DMSO d₆, 500 MHz) de (3). b) ¹H RMN (CHCl₃-d, 400 MHz) de (17).

Finalmente, en la tabla 22 se presentan una serie de reacciones entre el dieno (9) con diferentes dienófilos, empleando diferentes condiciones, varios disolventes convencionales y líquidos iónicos.¹²⁹ Un ejemplo de esto es la reacción entre (9) y (10) en presencia de agua, que presenta un rendimiento del 30% y una relación *endo:exo* de 3,5:1, a temperatura ambiente por 1 h (entrada 1); mientras, la reacción en metanol a 30°C de (9) con acrilato de metilo, muestra una relación *endo:exo* de 5,2:1 (entrada 2). Notoriamente fue obtenida una selectividad mayor, cuando los disolventes convencionales fueron reemplazados por DES o IL, ya que estos brindan un medio de reacción rico en enlaces de hidrógeno. De igual manera, es posible observar la influencia del anión del disolvente sobre la estereoselectividad;¹⁰⁴ contraiones o aniones voluminosos (CS⁻, BF₄⁻, Tf₂N⁻) son usualmente empleados para influenciar y direccionar

la selectividad *endo* de las reacciones de Diels-Alder.¹⁰³ Por lo tanto, entre los líquidos iónicos señalados, la selectividad fue mayor cuando fueron preparados disolventes de base imidazolio con aniones voluminosos (entrada 8-9). Además, con relación al NADES (entrada 12), la baja selectividad *endo* podría haberse producido al calentar la mezcla de reacción a 71°C. De esta manera, es posible observar que la selectividad es una variable que es también afectada por la temperatura. En todo caso, la mejor selectividad *endo* fue obtenida en uno de los DES empleados en este estudio (entrada 13); esto fue posible, muy probablemente, debido al carácter ácido de su componente HBD (como se explicó anteriormente). Este DES, además, exhibió una mayor selectividad *endo* y mejores o comparables rendimientos, con aquellos obtenidos en reacciones similares descritas usando líquidos iónicos o disolventes convencionales.

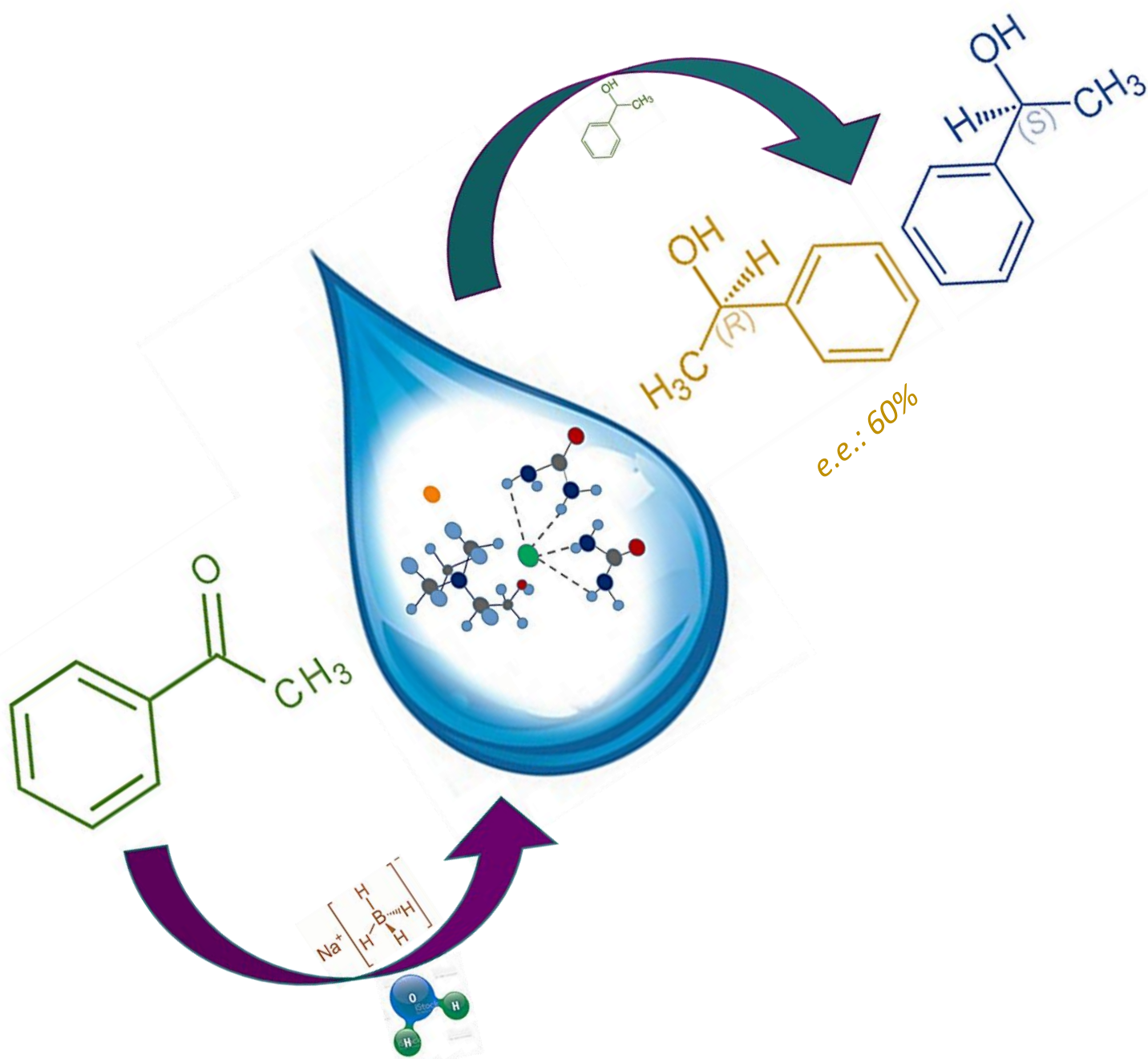
Tabla 22. condiciones de reacción del dieno (9) con diferentes dienófilos empleando varios disolventes, teniendo en cuenta variables de reacción como el tiempo, temperatura, rendimiento y la relación *endo:exo*.

Entrada	DES/IL	Dienófilo	condiciones de reacción	Rend. %	relación <i>endo:exo</i>	Ref.
1	Agua	Etil acrilato	1h, 25°C	30	3,5:1	104
2	MeOH	Metil acrilato	30°C, np	Np	5,2:1	129
3	Dietil eter	Metil acrilato	72°C, 25°C	Np	2,9:1	118
4	[EAN] (0,20M)	Metil acrilato	72 h, 25°C	98	2,9:1	6
5	[AlCl ₃ :BPC] (1,04:1)	Metil acrilato	72 h, 25°C	95	5,2:1	106
6	[AlCl ₃ :BPC] (1,5:1)	Metil acrilato	1,5 h, 25°C	80	3:1	106
7	[GlcO(CH ₂) ₂ N ₁₁₁][Tf ₂ N] (1:1)	Metil vinil cetona	1 h, 25°C	85	8,2:1	130
8	[bmim][CS] (1:1)	Etil acrilato	20 h, -10°C	66	6,1:1	103
9	[bmim][BF ₄] (1:1)	Metil acrilato	72 h, 25°C	85	4,6:1	101
10	[emim][BF ₄] (1:1)	Metil acrilato	2 h, np	50	5,7:1	119
11	[EtNH ₃][NO ₃] (1:1)	Metil acrilato	72 h. 25°C	Np	6,7:1	119
12	[Fructosa:DMU] (2,3:1)	Metil acrilato	8 h, 71°C	79	2,9:1	110
13	[DNTPAOAc][LA]^{rac} (1:2)	Etil acrilato	72h, 25°C	82	8,6:1	

n.p: no provisto, **[GlcO(CH₂)₂N₁₁₁][Tf₂N]:** N-[2-(D-Glucopiranosil)etil]-N,N,N-bis(triflamida) de trimetilamonio. **EAN:** nitrato de etilamonio; **BPC:** cloruro de N-l-Butylpyridinio; **bmim:** 3-Butil-1-metilimidazolio; **emim:** 1-etil-3-metilimidazolio; **DMU:** N, N'-Dimetilurea. **[LA]:** ácido láctico; **[DNTPAOAc]:** 2,3-diacetoxi-N,N,N-trietilpropan-1-amino acetato.

Capítulo 5.

- * *Determinación de la configuración absoluta de un alcohol ópticamente activo a partir de la reducción asimétrica de cetonas en presencia de NaBH₄, utilizando como medio de reacción diferentes solventes eutécticos pro-quirales.*



5.1 Introducción.

Las mezclas eutécticas DES y los líquidos iónicos IL pueden ser obtenidos en forma de disolventes quirales. Es decir, disolventes que poseen un centro estereogénico. Estos son formados a través de diferentes estrategias; una de ellas es utilizar moléculas homoquirales (como es el caso de la sal de amonio (3)).¹³¹ Igualmente, pueden ser formados empleando enantiómeros quirales, que actúan como HBA y/o HBD en los disolventes quirales. Desde finales del siglo pasado, estos disolventes se han empleado como medio en reacciones de síntesis asimétrica de diferente naturaleza. Estos procesos generalmente presentan buenos rendimientos y altas enantioselectividades. En particular, para el proceso presentado en este capítulo, la síntesis asimétrica se da en compuestos orgánicos que presentan un carbono con una geometría plana trigonal, que, una vez realizada la reacción correspondiente da lugar a un átomo de carbono unido a otros cuatro átomos o grupos de átomos diferentes (carbono asimétrico o quiral); en el que el producto de reacción es una mezcla de dos compuestos asimétricos donde predomina uno de ellos.¹³²

Entre los primeros intentos de reacciones de síntesis asimétrica utilizando líquidos iónicos quirales, se encuentra la realizada en reacciones de Diels–Alder por Howarth *et al.*¹³³ en el año 1997. Mientras, el primer estudio que empleó disolventes quirales aplicados a reacciones de síntesis asimétrica, fue realizado por Seebach *et al.*¹³⁴ quién empleó un compuesto de amino-éter como medio de reacción quiral en la reducción electroquímica de cetonas, obteniendo bajas enantioselectividades. Otra de las aplicaciones pionera fue reportada por Vo-Thanh *et al.*¹³⁵ en la reacción asimétrica de tipo Aza-Baylis-Hillman, usando como medio de reacción un líquido iónico quiral de efedrina para obtener un *e.e.* de 44%.

Si bien existe una gran cantidad de publicaciones donde los líquidos iónicos han sido empleados en la obtención de estructuras asimétricas, sus aplicaciones principalmente se presentan en la síntesis de polímeros, cicloadición asimétrica de CO₂ a epóxidos, hidrogenaciones e hidrólisis asimétricas, producción de solventes apróticos, agroquímicos, intermediarios farmacéuticos,¹³⁶ reacciones de Diels-Alder, condensaciones de aminotiofenoles con aldehídos aromáticos, adiciones de Michael, entre otras.⁴¹ Aunque aún son escasos los estudios realizados utilizando disolventes eutécticos (principalmente han sido empleadas mezclas eutécticas del tipo NADES); Martínez *et al.*¹³⁷ presentó el estudio realizado preparando NADES de base D-glucosa con la forma racémica del ácido málico, empleados como medio, en varias reacciones aldólicas enantioselectivas entre cetonas y aldehídos catalizados por L-prolina, alcanzando altos niveles de selectividad en todas las reacciones realizadas.

Asimismo, aunque la quiralidad de la o las moléculas de los componentes de la mezcla eutéctica es una condición necesaria pero no suficiente para obtener excesos enantioméricos; los DES, por ser líquidos altamente estructurados debido a su red supramolecular de enlaces de hidrógeno, permite cierta transferencia de quiralidad en las síntesis asimétricas que permite obtener buenas selectividades.¹³⁸⁻¹³⁹

Por otra parte, los catalizadores comúnmente utilizados en muchos procesos de transferencia asimétrica (principalmente en reacciones del tipo Aza-Baylis-Hillman, oxidaciones de sulfóxidos y reacciones de alquilación, entre otras), son generalmente compuestos de coordinación de metales de transición, donde alguno de los ligandos coordinados al metal son de naturaleza quiral (comúnmente complejos de rutenio II), lo que permite que la actividad del catalizador se ajuste a las condiciones de la reacción.¹⁴⁰

Aunque en las síntesis realizadas durante la presente investigación no se utilizaron catalizadores, es conocido que en este tipo de procesos, el DES puede cumplir de alguna manera la función solvente-catalizador.¹³¹

Por lo tanto, entre las estrategias más empleadas para obtener reacciones enantioselectivas o síntesis asimétrica se encuentran, la quiralidad dinámica, la memoria de quiralidad (MOC),¹⁴¹ la inducción quiral y la transferencia de hidrogenación asimétrica (ATH) (este último es básicamente una reacción química para la hidrogenación enantioselectiva de cetonas, aldehídos e iminas).¹⁴² En los procesos anteriores, la clave para una transferencia de quiralidad eficaz radica en la fuerza de las interacciones moleculares, como la atracción electrostática y los puentes de hidrógeno entre las moléculas del disolvente y los intermediarios del estado de transición, en la etapa enantioselectiva de la reacción.¹⁴³ Particularmente, para el tipo de reacciones asimétricas realizadas en este trabajo de investigación, es posible proporcionar una explicación a los fenómenos presentados desde el punto de vista de los enfoques ATH e inducción quiral.

A continuación, se presenta la obtención de alcoholes secundarios quirales no racémicos, a partir de la reducción asimétrica (estéreo-específica) de cetonas, utilizando diferentes DES que fueron preparados variando la naturaleza óptica del compuesto HBA (ópticamente puros y enantioméricamente enriquecidos. ver capítulo 4), que demostraron tener fuertes interacciones quirales en el proceso de síntesis asimétrica. Por otra parte, debido al carácter ácido del componente HBA, los DES formados con ácido láctico no fueron utilizados como medio de reacción en los siguientes procesos de reducción, con el fin de evitar la presencia de protones ácidos.

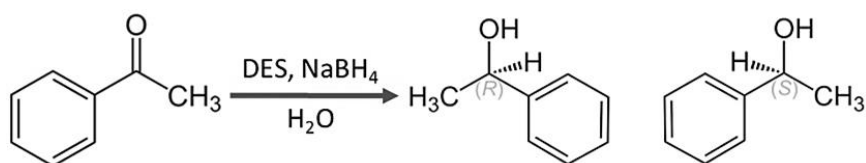
Además, se obtuvo la configuración absoluta de los alcoholes mediante la reacción de derivatización quiral de estos, utilizando el reactivo de Mosher: (*S*)-MTPA-Cl: (*S*)-cloruro de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo (22).¹⁴⁴ Finalmente, se determinó el porcentaje del exceso enantiomérico (% *ee*) mediante técnicas de RMN (principalmente de ¹⁹F).

5.2 Materiales y métodos.

Acetofenona (C₈H₈O, extra pure, Acros); ácido clorhídrico (HCl, 0,1 M, Fischer); bicarbonato de sodio (NaHCO₃, 99+%, Acros); borohidruro de sodio (H₄BNa, \geq 98%, Aldrich); *diclorometano (CH₂Cl₂, grado analítico, Baker); cloruro de sodio (NaCl, grado analítico, Panreac); dietil éter (C₄H₁₀O, >99%, Fischer); etanol (C₂H₅OH, grado síntesis, Scharlau); 1-feniletanol (C₈H₁₀O, 98%, Aldrich); *piridina (C₅H₅N, 99+%, Acros); reactivo de Mosher ((*S*)-(+)-C₆H₅C(OCH₃)(CF₃)COCl, *ee*: 98%, Sigma-Aldrich); sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄, 99%, Acros).

*La piridina y el diclorometano fueron secados por una noche en presencia de NaOH y CaCl₂, respectivamente.

La reacción de reducción asimétrica se realizó acorde con lo reportado por Singh *et al.*¹³¹ según la siguiente reacción:



Esquema 5. Reacción general para la obtención de los enantiómeros *R* y *S*

En un balón fondo plano fueron dispuestos 1,5 mmol de acetofenona (23), 5 mL de H₂O y 0,15 mmol de cada disolvente eutéctico DES (en esta sección fueron empleados seis DES adicionales, preparados entre los HBD: urea, Gly y EG con los derivados de (3): el compuesto enantioméricamente puro (8) y enantioméricamente enriquecido (9); acorde con los procedimientos descritos en el capítulo anterior). La mezcla de reacción fue agitada magnéticamente; luego 2,25 mmol de NaBH₄ (24) fueron lentamente adicionadas (en teoría 4 moles de acetofenona pueden ser reducidos con un mol de (24)). La mezcla de reacción fue agitada continuamente a temperatura ambiente por 2-3 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el producto fue extraído de la mezcla dos veces con éter dietílico, secado sobre Na₂SO₄(anh.) y la disolución filtrada. El disolvente fue evaporado para obtener rendimientos del 45% al 84% (tabla 23), dependiendo del DES utilizado.

La reacción de derivados del (*S*)-(+)-MTPA-Cl (22) se realizó para discriminar los enantiómeros formados por medio de estudios de RMN.¹⁴⁴ Se toman los productos (1-feniletanol (12)) provenientes de las síntesis de reducción realizadas empleando como disolvente los DES (enantioméricamente enriquecido y ópticamente activo). En un vial se adicionan en su orden: 400 µL de piridina seca, 35 µL de (*S*)-(+)-MTPA-Cl, 400 µL de CH₂Cl₂ seco y 16 µL de la mezcla de enantiómeros del alcohol. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Después del tiempo de reacción se adicionó 2,5 mL de Et₃N (4) y se dejó reaccionar por 5 min. Seguidamente, la mezcla de reacción fue diluida con un volumen igual de éter dietílico, transferido a un embudo de decantación y lavado con una solución de HCl diluida y fría, una solución saturada de Na₂CO₃ fría y NaCl saturada. Finalmente, el producto de reacción fue secado sobre Na₂SO₄ y filtrado. El producto obtenido (líquido ligeramente amarillo, 46%) se analizó por RMN.

5.2.2. Resultados y discusión.

Como se indicó anteriormente, el producto (12) fue obtenido empleando como medio de reacción los DES 10-15, que fueron preparados entre las formas enriquecida enantioméricamente (14) y ópticamente pura (8) y los HBD: urea, glicerol y etilenglicol. En la tabla 23 se observan los rendimientos de (12) según el DES utilizado.

Tabla 23. Rendimientos para el 1-feniletanol (12), obtenido con los DES 2-4 y 10-15 empleados en este estudio.

Entrada	DES	% Rend.
1	2	76
2	3	73
3	4	84
4	10	46
5	12	45
6	14	49
7	11	72
8	13	70
9	15	69

DES 10: [DPTAC][Urea]^{ee:31%}, DES 11: (*s*)-(-)[DPTAC][Urea].
 DES 12: [DPTAC][Gly]^{ee:31%}, DES 13: (*s*)-(-)[DPTAC][Gly].
 DES 14: [DPTAC][EG]^{ee:31%}, DES 15: (*s*)-(-)[DPTAC][EG].

Generalmente, los mejores rendimientos fueron alcanzados cuando se emplearon los DES que contienen etilenglicol (entradas 3, 6, 9); mientras que, los rendimientos más bajos se presentaron en los DES que contienen urea (entradas 2, 6 y 8). Estos rendimientos pueden ser explicados desde el punto de vista de la viscosidad. Esto es, la mayor o menor facilidad

con la que transcurre la reacción a través del DES dependiendo de la fluidez del medio.¹³⁸ Así, acorde con los resultados obtenidos, las mezclas que contienen etilenglicol son las que presentan un menor valor de viscosidad; mientras, los DES que contienen glicerol presentan una viscosidad intermedia, y, aquellos que contiene urea presentan una mayor viscosidad.

De igual manera, Garre *et al.*¹⁴⁵ demostró que, cuando estos disolventes poseen un solo centro quiral (mono-estereogénicos), presentan un efecto llamado “solvente-catalizador”. Este efecto es capaz de dirigir ciertos procesos de protonación al interior de las reacciones asimétricas y de acelerar la velocidad de la reacción. Además, la buena selectividad que por lo general se alcanza con estos disolventes, se atribuye probablemente a la diferencia entre la naturaleza de sus componentes (como se explicó previamente).

Por otra parte, los DES empleados en este capítulo, son mezclas que contienen compuestos que actúan como bases de Lewis,¹⁷ poseen un carbono asimétrico (quiral), y pueden funcionar como una especie de “centro catalítico” que hace posible alcanzar una mejora en la selectividad de la reacción.¹⁴⁵

Con base en lo anterior, se presenta la formación del alcohol (12) empleando como medio de reacción el DES 2 (el conjunto de espectros de los productos obtenidos en presencia de los DES se encuentra en la sección: Anexos) y su posterior caracterización mediante las señales del espectro ¹H RMN. Así, en la figura 29 se observa el espectro correspondiente al alcohol (12). Con respecto a la asignación de sus desplazamientos químicos, la señal ubicada en δ 1,33 ppm corresponde a los protones terminales CH₃; las señales de los protones del carbono α al anillo aromático ubicadas en 3,03 ppm y la señales en δ 4,73 ppm corresponden a los protones del protón C-H. En cuanto a las señales en δ 7,20 ppm, estas corresponden a los desplazamientos de los protones aromáticos. Estas señales fueron comparadas con los desplazamientos del 1-feniletanol comercial: (¹H RMN CDCl₃: δ 1,33 ppm, d, 3H; δ 3,07 ppm, bs, 0,97 OH; δ 4,86 ppm, q, 1H; δ 7,39 ppm, m, 4,7 H), para comprobar la formación de los productos obtenidos. Cabe recordar que, las enantioselectividades en estas reacciones también se ven afectadas por factores como la temperatura;¹³² por lo tanto, todas las síntesis se realizaron a temperatura ambiente.

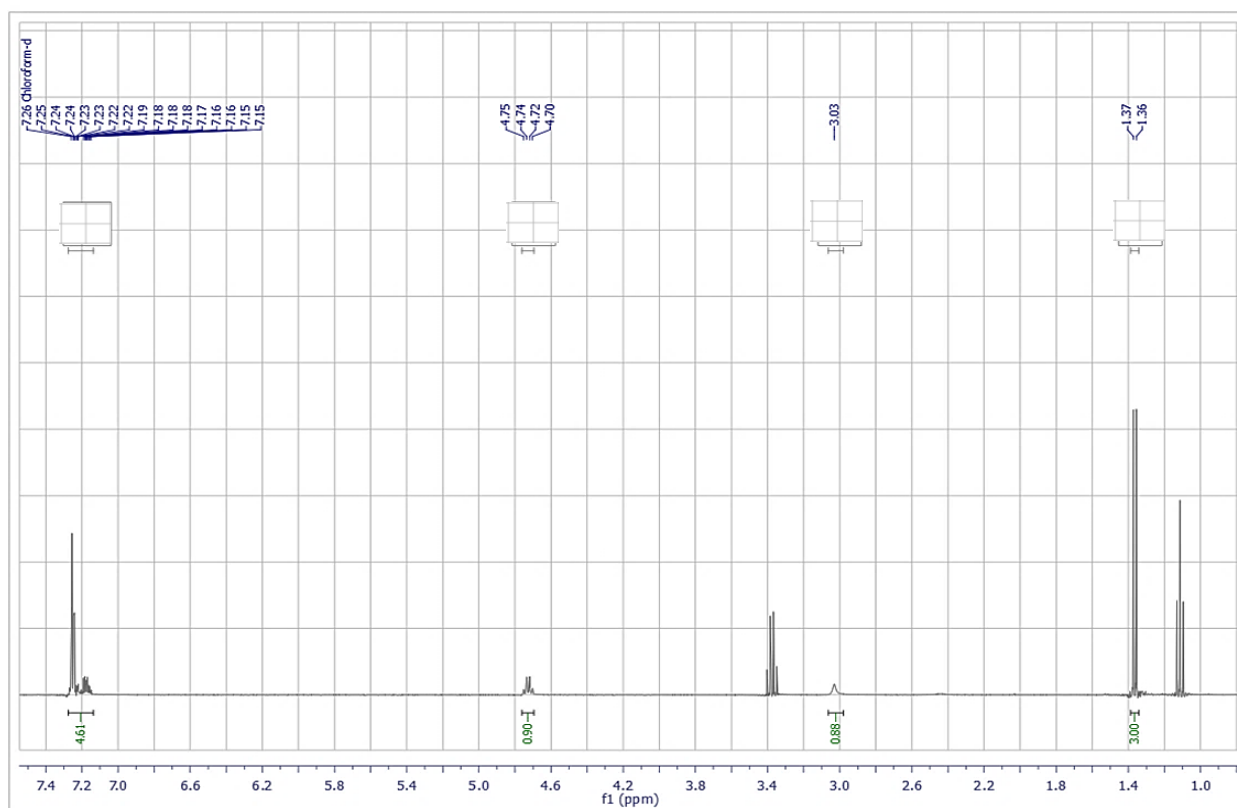


Figura 29. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) de (12) utilizando el DES 2 como medio de reacción.

5.2.3. Estudio sobre la configuración absoluta de los alcoholes obtenidos mediante el empleo del reactivo de Mosher:

Con respecto a la configuración absoluta, los derivados del reactivo de Mosher: ((*S*)-(+)-**MTPA-Cl**; (*S*)-(+)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{CF}_3)\text{COCl}$ (22) (figura 30), pueden ser utilizados para obtener diferentes tipos de información estereoquímica; de esta manera, empleando este reactivo es posible deducir la relación de los enantiómeros de una muestras (r.e. = mayoritario:minoritario) Por lo general, este valor es expresado como el exceso enantiomérico (% *e.e.* = $\frac{a^R - a^S}{a^R + a^S} * 100$), al medir las intensidades relativas en las resonancias análogas de ^1H y ^{19}F RMN.¹⁴⁶ El motivo por el que este es uno de los reactivos de reconocimientos de quiralidad más populares, es muy probablemente por el carácter cuaternario de su centro quiral, lo que suprime el riesgo de racemización.¹⁴⁴

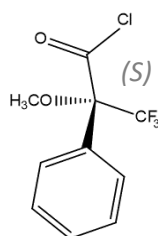


Figura 30. Reactivo de Mosher

Por consiguiente, la configuración absoluta de los correspondientes alcoholes obtenidos con los DES 2-4, fue analizada mediante una reacción de derivatización quiral, teniendo en cuenta que los enantiómeros (*R*:*S*) son moléculas quirales que se comportan de manera diferente al reaccionar con otras moléculas quirales.

El reactivo quiral (Mosher) que se empleó para obtener los correspondientes ésteres diastereoisómeros, reaccionó con el grupo el OH del alcohol aromático dando lugar a una mezcla de dos diastereoisómeros. De esta manera, fue posible realizar la asignación por RMN de ^1H y ^{19}F , para conocer la configuración absoluta de los derivados de los alcoholes obtenidos con el agente asimétrico de Mosher (22),

En las figuras 31 y 33 se presentan los espectros de RMN de ^1H y ^{19}F obtenidos. Así, fue posible confirmar la síntesis del producto, asignar las señales correspondientes, obtener la relación entre las señales y asignar el valor de las áreas correspondiente a los enantiómeros *R* y *S* (figura 33). Con relación a la asignación de las señales en el espectro ^1H RMN para los enantiómeros *R* y *S* producidos (acorde con las leyes de Cahn, Ingold y Prelog), se observa en δ 7,35 ppm el multiplete (m) de los protones aromáticos; las señales del protón enlazado al carbono asimétrico del alcohol ubicado en δ 6,14 y 6,09 ppm (dd, dd) corresponde a los enantiómeros *R* y *S*, donde las señales del protón del isómero *R* se encuentra ligeramente desplazado hacia campo bajo, debido a que espacialmente este se encuentra más cercano al átomo de oxígeno. Las señales en δ 3,56 y δ 3,47 ppm (s, s) corresponden a los protones del grupo metoxilo que se encuentra enlazado al carbono asimétrico de la molécula de Mosher. Finalmente, los dobletes (d, d) ubicados en δ 1,64 y δ 1,58 ppm corresponden a los protones del grupo metilo del carbono asimétrico en los enantiómeros *R* y *S* del 1-feniletanol, donde la señal de los protones del enantiómero *S* se ve menos afectada por el efecto inductivo del grupo arilo. Es bien conocido que este grupo impone un efecto de protección magnética (apantallamiento) sobre los protones que residen por encima o debajo del plano del anillo, que da como resultado un mayor desplazamiento hacia campo alto de los protones más cercanos a este.¹⁴⁶

De igual manera, Latypov *et al.*¹⁴⁷ demostró que el grupo aromático ejerce un mayor efecto de apantallamiento sobre uno de los sustituyentes del carbono anomérico del alcohol (dependiendo de la cercanía, del plano donde se encuentre), lo que conlleva a tener señales diferentes en el espectro de ^1H RMN del enantiómero *S* con respecto al *R*, que son usadas para inferir la configuración absoluta del centro quiral al que están enlazados. Por lo tanto, que la conformación predominante sea la especie *R*, indica que, en cuanto al carbono quiral del alcohol, los protones metilo están relativamente más apantallados (señales en campo más alto) y, a la inversa, el protón del carbono anomérico de la especie *S* se encuentra relativamente más desapantallado.¹⁴⁸

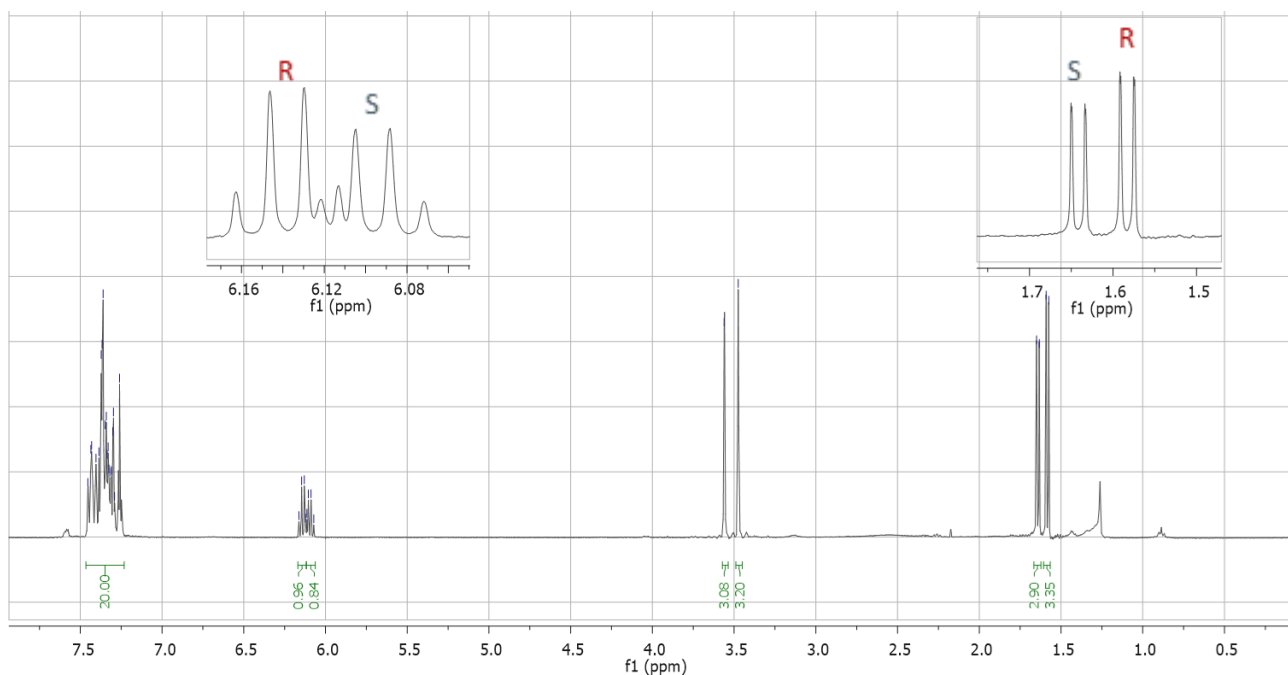


Figura 31. Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) del derivado quiral obtenido entre el reactivo de Mosher y el 1-feniletanol empleando el DES 14.

El espectro de ^{19}F RMN fue empleado para analizar los dos diastereoisómeros (cuando dos diastereoisómeros se diferencian entre sí en un solo estereocentro da lugar a dos configuraciones diferentes).¹⁴⁹ Cabe notar que el cambio del átomo de cloro por el de oxígeno en la estructura del reactivo de Mosher, da lugar a un cambio en la nomenclatura (conformación espacial) del enantiómero de la molécula de *S* a *R*, por el cambio de uno de sus sustituyentes. El diastereoisómero *S,R* puede ser diferenciado del diastereoisómero *R,R* toda vez que el sustituyente trifluorometil (CF_3) del reactivo de Mosher y el protón metino del alcohol secundario, son sin-coplanar (0° ángulo diedro) al grupo carbonilo.¹⁴⁶

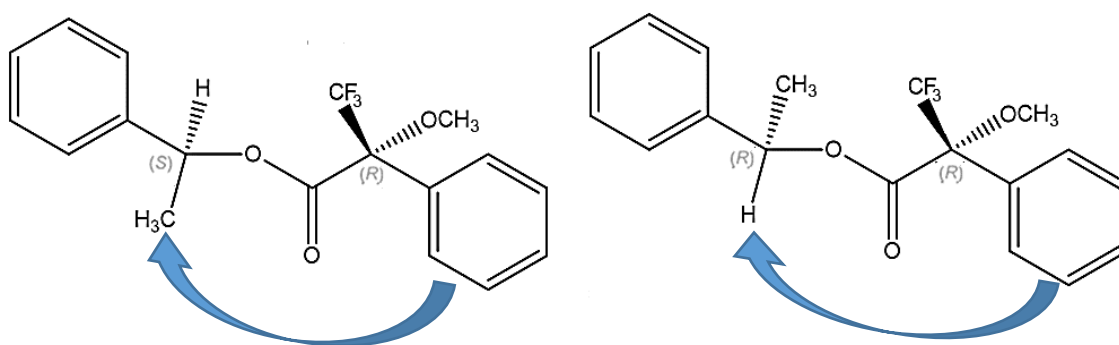


Figura 32. Diastereoisómeros *S,R* y *R,R* obtenidos en la reacción de derivatización quiral entre los enantiómeros del 1-feniletanol con el reactivo de Mosher.

En el espectro de la figura 33 se observan dos señales en δ -71,47 y δ -71,67 ppm, las cuales dan cuenta de los átomos de flúor presentes en cada diastereoisómero. La señal correspondiente a la estructura del diastereoisómero (*R,R*), se presenta en el espectro de ^{19}F a campo más bajo que la señal correspondiente al diastereoisómero (*S,R*); causado por el arreglo espacial de la estructura de la molécula que permite la discriminación de los átomos de flúor por encontrarse en entornos químicos diferentes, siendo el átomo de la estructura (*R,R*) el que pierde una mayor parte de su densidad electrónica. Asimismo, se

realizó la comparación entre las proporciones encontradas en los dos diastereoisómeros, a partir de las integrales de las señales generadas en este espectro. observándose para el alcohol una relación enantiomérica *S*:*R* de 1:1,1 (ecuación 5)

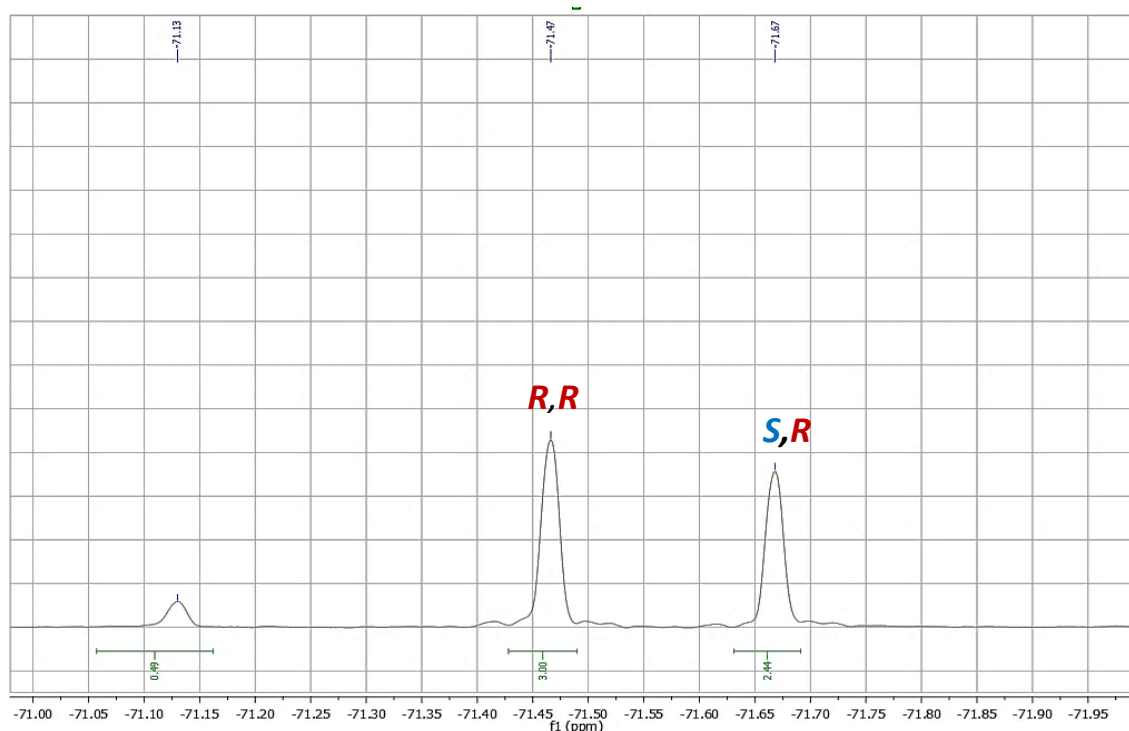


Figura 33. Espectro ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) de los diastereoisómeros obtenidos con el reactivo de Mosher empleando el DES 14.

Los resultados presentados en la tabla 24 muestran la relación enantiomérica (r.e.) entre los enantiómeros *S*:*R* y los porcentajes de exceso enantiomérico (% *e.e.*) de los enantiómeros *R* obtenidos con todos los DES empleados. Los valores de la tabla fueron calculados teniendo en cuenta las áreas (a) de los enantiómeros *R* y *S* en los espectros de resonancia (^1H , ^{19}F), acorde con las ecuaciones 5-6:

$$[5] r.e. = \frac{aR}{aS}$$

$$[6] \%e.e. = \frac{aR - aS}{aR + aS} * 100$$

Estudios de este tipo fueron desarrollados por Wang *et al.*¹⁵⁰ empleando los denominados “disolventes de inducción quiral”, donde se estudió principalmente, la influencia del anión del disolvente sobre la reacción y la relación enantiomérica final. Es decir, durante el proceso de inducción quiral del disolvente, los diferentes aniones presentan diferentes efectos sobre la reacción.

Tabla 24. Excesos enantioméricos obtenidos para la reacción de derivatización quiral del compuesto (23).

DES	r.e.	% e.e.
10	1:1,08	2,4
11	1:1,01	1,06
12	1:1,22	10
13	1:4,10	60
14	1:1,16	7,5
15	1:1,75	27

r.e.= Relación enantiomérica S:R. % e.e.= % del exceso enantiomérico para el enantiómero R.

La evidencia sugiere que, entre los HBD de las mezclas eutécticas empleadas, el mayor porcentaje de exceso enantiomérico (% e.e) fue alcanzado empleando los DES de base glicerol, bien sea con el DES enriquecido o con el DES que contiene la sal (8) obtenida a partir del enantiómero *S* del 3-cloro-1,2-propanodiol (2a) (DES 12 y 13 respectivamente). Es evidente que el mayor porcentaje de exceso enantiomérico se alcanzó empleando el DES 13 (DES con el que se obtuvo el compuesto enantioméricamente más puro), demostrando una mayor inducción de la quiralidad por parte del enantiómero. Este valor de 60% e.e. implica la presencia en la mezcla final de un 80% de enantiómero *R* y un 20% del enantiómero *S*, disminuyendo a un 27% e.e cuando se emplea etilenglicol y a un % e.e de 7,5 cuando se usa urea empleando la misma sal asimétrica (8). El bajo porcentaje de e.e. empleando DES de base urea puede ser justificado (además de la alta viscosidad del solvente, como se indicó previamente) con base en los estudios realizados por Garre *et al.*¹⁴⁵ donde los bajos valores en la enantioselectividad del producto, son atribuidos a las condiciones del medio, que puede promover ciertos procesos de protonación indeseados entre el medio y la urea con el catión del DES, afectando la selectividad (como en efecto ocurre con el DES de base urea, que presentó el valor más básico de los disolventes empleados). Por otra parte, acorde con el estudio realizado por Peng-Liu *et al.*¹⁵¹ en la reducción de cetonas a alcoholes mediante procesos de ATH en presencia de catalizadores de iridio, las condiciones de la reacción cambian, y, al utilizar bases como KOH o K₂CO₃ se favoreció el porcentaje de e.e. del enantiómero *R*. De igual manera, en algunas reacciones la presencia de sustancias que actúan como co-solventes (MeOH, H₂O) pueden competir por los puentes de hidrógeno con el sustrato; si tales interacciones con el sustrato son más fuertes comparadas con aquellas que se dan con el medio, la estereoselectividad también se afecta dando bajos porcentajes de e.e.¹⁴⁵

No obstante, los estudios realizados por Faraone *et al.*¹⁵² y Wang *et al.*¹⁵³ pueden ayudar a explicar los mejores resultados alcanzados con los DES 12-13 que contienen glicerol: por una parte, se observa que al adicionar el agente reductor se disminuye la viscosidad de la mezcla, debido a que la estructura salina del NaBH₄ rompe las interacciones tridimensionales de los puentes de hidrógeno del glicerol, resultando en un sistema menos ordenado, donde la conductividad y el transporte de masa, se realiza de una mejor manera debido a que más especies portadoras de carga están disponibles, en un solvente cada vez más fluido. De manera similar, Diaz *et al.*⁴¹ reportó que en los procesos ATH donde se emplean disolventes de base glicerol, los reactivos poseen un medio de dispersión más efectivo y el paso del aldehído a alcohol se presenta principalmente por la transferencia de hidrógeno de manera asimétrica a la unidad C=O, ya que el glicerol presenta un medio eficaz para la activación electrofílica de compuestos carbonílicos, a través de enlaces de tipo puentes de hidrógeno con grupos carbonilo. Zhang *et al.*¹³⁶ denominó “Fenómeno de

cooperación enantioselectiva”, al fenómeno que se presenta entre el disolvente y el sustrato en el interior de los líquidos iónicos (generalmente de base glicerol), en las reacciones de ATH. Si el valor del *e.e.* es alto, se atribuye a un efecto de cooperación positiva, mientras que un efecto de cooperación negativo indica un bajo valor del *e.e.* De esta manera, la presencia del glicerol en combinación con un catión (preferiblemente ácido), produce que la configuración absoluta del alcohol y las interacciones que establece el glicerol con el medio de reacción, puedan inducir a un mayor valor del *e.e.* del alcohol obtenido.

Lo anterior indica que, explicar la transferencia de quiralidad para la formación de un enantiómero sobre otro, es un proceso complejo que no solo depende del control de una única variable. No obstante, los grupos OH y los grupos NH de la sal en los DES utilizados, son adecuados para la transferencia de quiralidad y, en todos los casos el exceso enantiomérico del enantiómero *R*, se puede atribuir a la transferencia de quiralidad del grupo OH a los sustratos vía puentes de hidrógeno.¹⁴⁵

Finalmente, a modo de comparación, se presentan algunos resultados obtenidos en la reducción asimétrica de acetofenona, empleando DES de base colina y algunos líquidos iónicos IL de diferente naturaleza. En algunos casos (tabla 25, entradas 2 y 3) se observa un medio que presenta sistemas catalíticos y una combinación de líquidos iónicos, para producir la reacción. En el caso de las reacciones de las entradas 4 y 5, estas fueron llevadas a cabo en presencia de diferentes fuentes de hidrógeno.

Tabla 25. Excesos enantioméricos obtenidos para la reducción selectiva de la acetofenona empleando diferentes sistemas y condiciones.

Entrada	DES/IL	Agente reductor	% <i>e.e.</i>	rend.%	ref.
1	[AMeMBI]Cl	NaBH ₄	8	72	131
^a 2	[AMeMBI]Cl + [Ru(<i>p</i> -cimeno)Cl ₂) ₂ (catalizador)	NaBH ₄	40-73	68-75	138
3	[AMeMBI]Cl + líquidos iónicos quirales de base nicotínico	NaBH ₄	27–61	Nd	154
^b 4	LI quiral derivado de la norefedrina	[Ru(<i>p</i> -cimeno)Cl ₂) ₂	40-75	76-97	138
^c 5	ChCl + urea + Gly + EG	Alcohol deshidrogenasa	33-75	Nd	155
^d 6.	[DPTAC][Gly] ^{ee: 31%}	1:1,22	10	63	
^d 7	(<i>s</i>)-(-)[DPTAC][Gly]	1:4,10	60	53	

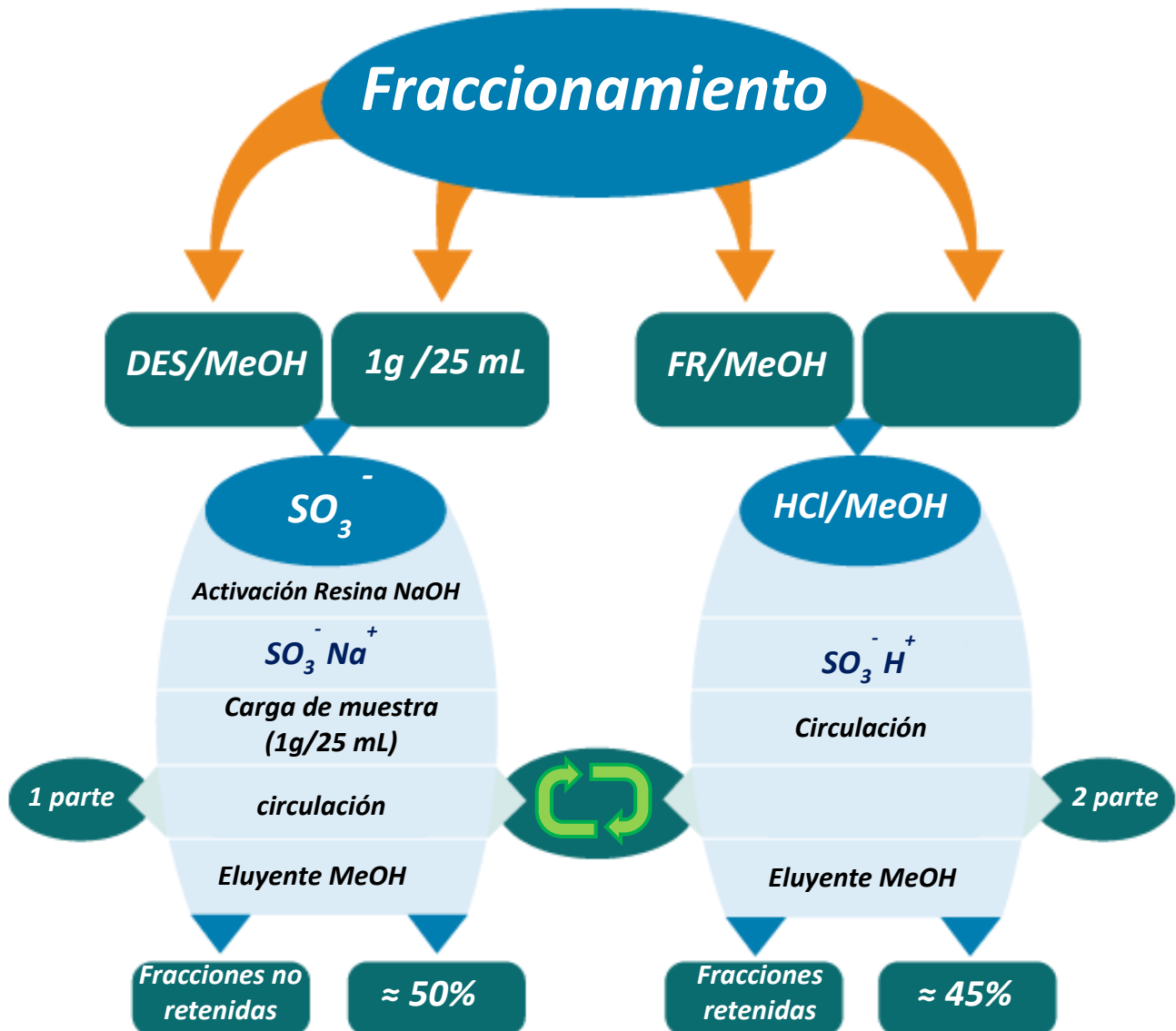
[AMeMBI]Cl: cloruro de 1-[-(-)-mentoxycarbonilmetileno]-3-metilbenzimidazolio. ^a Reacciones realizadas a diferentes temperaturas. ^b Resultados obtenidos empleando diferentes concentraciones molares del líquido iónicos; LI= Bromuro de 1-butyl-3-([(1*R*, 2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il] amino) metil)-1-piridinio. ^c Resultados obtenidos empleando la enzima aislada de diferentes fuentes naturales. ^d Resultados en entradas 6 y 7 extraídas de este capítulo. Nd: no descrita

Con relación a los resultados presentados en la tabla 25, se observa que estas reacciones son estudiadas en sistemas quirales cada vez más complejos, basados en el uso de

enzimas, catalizadores y el diseño modular de los DES con componentes asimétricos para alcanzar un ambiente quiral que permita alcanzar altas selectividades. Con respecto a los resultados obtenidos, cabe resaltar que el porcentaje del exceso enantiomérico alcanzado en la reacción empleando el DES 13, fue obtenido mediante un proceso de síntesis en el que no se emplearon sistemas mixtos de disolventes, enzimas o catalizadores, demostrando la utilidad de este DES quiral en el proceso de reducción selectiva. Con relación al mejor valor del *e.e.* obtenido, este es del mismo orden de magnitud que los mejores valores descritos.

Capítulo 6.

* *Fraccionamiento de disolventes eutécticos (DES), mediante resinas de intercambio catiónico en columna.*



6.1 Introducción.

En este capítulo se abordan los requisitos, principios y/o parámetros necesarios para definir, medir y clasificar (con la mínima ambigüedad posible) lo que es un disolvente y un proceso verde, teniendo como objetivo establecer preliminarmente si las mezclas eutécticas aquí preparadas, y los procesos químicos desarrollados a lo largo del trabajo de tesis, pueden ser incluidos (o catalogados) dentro de esta clasificación. En este sentido, son referidos los principios (en cuanto a su estado actual) y las herramientas más relevantes que han sido desarrolladas para dar una definición y equivalencia real al concepto de “verdor”, con el que usualmente son denominados los disolventes y los procesos químicos que cumplen ciertas condiciones.¹⁵⁶ Cabe recordar que, esta “categorización” sólo es asignada luego de evaluar la *inherencia* del proceso o disolvente.¹⁵⁷ La inherencia es, por tanto, la evaluación de cualquier proceso con respecto a su estado inicial y final (reactivos y productos), en cuanto al gasto de energía, efectividad, eficiencia, control sobre la producción de residuos, costos e impacto ambiental. En otras palabras, esta clasificación se basa en la evaluación de los procesos químicos desde un enfoque holístico, que considera no solo los pasos de reacción, también los impactos ambientales, el tratamiento del producto y la preparación de los reactivos.¹⁵⁸

Aunque el término “*verde*” (que en química, hace referencia a los procesos y procedimientos adecuados para sintetizar sustancias químicas de manera ambientalmente sostenible, sin ocasionar perjuicio para la salud) fue indirectamente propuesto en el año 1978 por Kletz *et al.*¹⁵⁹ al plantear la necesidad de buscar nuevas formas de realizar procesos sostenibles haciendo uso responsable de los procedimientos químicos; este es atribuido principalmente a Anastas *et al.*¹⁶⁰ por ser quién lo formuló por primera vez en la agencia de protección ambiental de los estados unidos (EPA), y también, por ser quién enunció al inicio de la década de los 90, los llamados doce principios de la química verde (tabla 26).¹⁶¹ Los cuales son una serie de pautas que deben ser incorporadas en todos los procesos y productos químicos. No obstante, a finales de la década de los 80’s, C. G. Brundtland relacionó, propuso y definió el término desarrollo sostenible como “la manera de satisfacer las necesidades de la generación actual, sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para satisfacer sus propias necesidades”, donde la sostenibilidad es el objetivo común y la química verde es el medio.¹⁶⁰

Tabla 26. Doce principios de la química sostenible (verde).¹⁶¹

	Principio	Descripción
1	Prevención	Evitar la formación de desechos químicos.
2	Eficiencia atómica	Incorporar la máxima cantidad de material usado en el proceso al interior del producto.
3	Síntesis segura	Generar sustancias con toxicidad humana y ambiental nula
4	Productos seguros	Diseñar productos químicos con alta eficacia y baja toxicidad
5	Disolventes seguros	El uso de sustancias auxiliares como los agentes de separación o disolventes, debe ser evitado en lo posible.
6	Eficiencia energética	Los métodos sintéticos preferiblemente deben ser realizados a presión y a temperatura ambiente.
7	Fuentes renovables	Los materiales de partida deben provenir de fuentes renovables y no extinguibles.
8	Evitar derivados innecesarios	El uso de grupos de bloqueo, protección, desprotección, o de modificación temporal deben ser evitados.
9	Catalizadores selectivos	El uso de catalizadores es superior al uso de reactivos estequiométricos
10	Biodegradabilidad	los productos químicos al final de su función no deben persistir en el ambiente o deben ser fragmentado en productos inertes.
11	Contaminación	Vigilar el total del proceso y controlar la generación de residuos peligroso mediante técnicas analíticas.
12	Prevención de accidentes	Las sustancias químicas y el proceso empleado deben minimizar el riesgo potencial de cualquier accidente químico.

Analógicamente, este autor citó los llamados “doce principios de la ingeniería verde”¹⁶² que brindan criterios más explícitos a los científicos e ingenieros, para tener en cuenta al momento de diseñar nuevos materiales, productos y procesos que sean benignos para la salud y el ambiente. Dentro de estos criterios se encuentran: la inherencia del proceso, la evaluación del ciclo de vida o la posibilidad de recuperación del calor de una reacción exotérmica o de integración de calor.¹⁶² Recordando que, la ingeniería verde se enfoca en cómo alcanzar la sostenibilidad a través de la ciencia y la tecnología, teniendo como objetivos específicos minimizar los desechos e incrementar el reciclaje y la sostenibilidad. Aunque el concepto de química verde ha estado fijado firmemente en los círculos académicos e industriales desde hace un largo tiempo, cabe resaltar que estos protocolos, normas y demás, no siempre son aplicables dentro de la escala de laboratorio (más pequeña) por ser pensadas, planeadas y reguladas a una escala industrial.

Con relación al trabajo aquí desarrollado y, como se indicó anteriormente, debido a las diferencias entre la escala industrial con relación a la escala laboratorio; algunos de estos principios no aplican para la preparación de nuestros disolventes eutécticos (DES), como lo es, por ejemplo, el principio 8 que trata sobre los procesos de derivatización.

Tabla 27. Doce principios de la ingeniería sostenible (verde).

Principios	
1	Diseñar procesos para diseñar procesos inherentemente seguros y no peligrosos.
2	Prevenir en lugar de realizar tratamientos y limpieza.
3	Los procesos de separación y purificación deben estar incluidos en el diseño.
4	Uso eficiente de masa, energía, espacio y tiempo.
5	Los procesos deben ser diseñados para la extracción de todos los componentes del sistema.
6	Evaluar el ciclo de vida del diseño
7	Asegurar la sostenibilidad a lo largo del ciclo de vida del producto.
8	Conocer las necesidades del proceso
9	Minimizar la diversidad de materiales en un proceso.
10	El diseño debe estar interconectado con la energía disponible y el flujo de masa (redes para el intercambio de masa local y energía).
11	El diseño debe plantearse para obtener buenos rendimientos.
12	El diseño debe basarse en el uso de recursos y energías renovables.

De esta manera, los procesos verdes buscan utilizar eficientemente los materiales provenientes de fuentes renovables, minimizar los desechos desde su fase inicial (prevenir, mejor que tratar), evitar el uso de reactivos tóxicos y/o peligrosos en la producción y aplicación de productos químicos; es decir, el objetivo clave de cualquier proceso químico, debe ser la utilización de materias primas renovables en lugar de fuentes fósiles. Un ejemplo de esto es la producción de compuestos de valor agregado a partir de biomasa, generando la menor cantidad posible de residuos (capítulo 1). Está claro que el material ligno-celulósico disponible en forma de desechos agrícolas, es ampliamente usado como materia prima para biocombustibles de segunda generación y productos químicos de base biológica (bioeconomía). Además, como se presentó en el capítulo 2, una alternativa a los procesos industriales tradicionales de refinería, lo constituye la hidrolización del material lignocelulósico (en un enfoque biotecnológico), que libera la lignina para que pueda ser utilizada como fuente de energía, y en la fabricación de composites y de polisacáridos, los cuales son depolimerizados hasta azúcares fermentables. Los monosacáridos conformantes pueden ser convertidos en compuestos químicos de valor agregado mediante procesos catalíticos de deshidratación y/o hidrogenación.

Otra consecuencia directa del aumento en la producción de biodiésel es la obtención del glicerol (como subproducto), que se constituye en el precursor de otros compuestos químicos de interés como el ácido acrílico y el 1,2- y 1,3-propanodiol, obtenidos mediante procesos eficientes sin generación de residuos. Es importante considerar que, aunque típicamente las reacciones en medio acuoso están consideradas como uno de los procesos químicos más “limpios” que habitualmente son realizados; esto se debe a que el agua desde el punto vista ambiental, es un disolvente ideal debido a que no es inflamable ni tóxico; no obstante, cuenta con la limitación de no disolver compuestos orgánicos no polares, lo cual limita el rango de aplicaciones. El problema actual de los disolventes no es tanto su rango de aplicaciones, sino las ineficiencias asociadas con la contención, recuperación y reutilización de sus residuos.

Por otra parte, la evaluación del término “verde” empleado para calificar un disolvente, líquido iónico IL, DES o cualquier proceso químico, no ha estado libre de discusiones y refutaciones. Tal es el caso de Ferguson *et al.*¹⁵⁷ quién destacó que aunque los líquidos iónicos IL no son explosivos y presentan una baja presión de vapor,¹⁵⁶ estos no son intrínsecamente “verdes” teniendo en cuenta la fuente de estos (inherencia), ya que una de las rutas convencionales para su síntesis conlleva el uso de sustancias nocivas como los cloroalcanos, e involucra la formación de un cloruro intermediario, seguido por una reacción con ácido o con un compuesto tipo metálico de Li, Na o K, con la respectiva generación del residuo de cloruro de hidrógeno. De esta manera, la síntesis de un líquido iónico puede generar contaminación por cloruros. Aquí, se constituyen dos alternativas particulares aplicando los requerimientos de la química verde: en primer lugar, eliminar el uso de iones haluro y con esto, el uso de disolventes orgánicos, y en segundo lugar obtener soluciones acuosas de hidróxidos de cationes orgánicos (formados por la hidrólisis de una sal de alquilsulfato intermedia, seguida por la reacción con un hidróxido o un óxido acuoso metálico del grupo 2, generando desechos metal-sulfatos de este mismo grupo. Los sulfatos de metales del grupo 2 se encuentran como minerales naturales), que luego son neutralizadas con ácidos orgánicos, formando agua. No obstante, aunque, en este caso la inherencia del proceso no permita clasificar estos disolventes como verdes, estos sí pueden ser diseñados para funcionar como disolventes verdes en diferentes aplicaciones.¹⁵⁷ Es decir, si un producto es ambientalmente benigno, pero fue obtenido empleando sustancias peligrosas o no renovables, el impacto negativo que este genera sólo ha sido desplazado hacia otra parte del ciclo, y no puede ser clasificado como verde.¹⁵⁶

Otra medida que se ha propuesto para medir la aceptabilidad ambiental de los procesos, fue realizada por Hudlicky *et al.*¹⁶³ quién planteó medir el rendimiento de la masa efectiva, definida como el porcentaje del producto de todos los materiales usados en su obtención. Aunque no tuvo mayor aceptación, al no poder medir el impacto que algunos de los denominados “compuestos ambientalmente benignos”, ocasionan cuando se manejan en volúmenes muy grandes. Se debe tener en cuenta que el ciclo de los materiales y de la energía dentro un proceso, comienza generalmente con su generación (minería, perforación, agricultura, etc.) y continúa con la manufactura, distribución, uso y la evaluación del fin de su vida útil.¹⁶⁰ Aplicando los principios de la ingeniería verde es posible manejar la inherencia de los procesos, empleando dos enfoques: cambiando la naturaleza inherente del sistema o cambiando las condiciones del sistema, con la finalidad de reducir la toxicidad intrínseca, y controlar la exposición y la liberación de sustancias nocivas.¹⁶¹

Para tal fin, han sido desarrollados diferentes software para guiar y vigilar el proceso de selección-reemplazo de disolventes adecuados y potencialmente peligrosos, valorando aspectos como el factor de costo CF (por sus siglas en inglés), que evalúa variables como el precio de los insumos químicos, la energía requerida durante todo el proceso, el uso de equipos, la disposición de personal, y el costo del proceso relativo a la masa del o de los productos (variables no muy relevantes para la escala de laboratorio).¹⁶⁴

Actualmente, dos de las medidas más útiles y reconocidas que se suelen emplear para la aceptabilidad ambiental de los procesos químicos a cualquier escala, son el factor E y la eficiencia atómica.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ El primero de estos, es definido como la relación másica de los

residuos generados con respecto al producto deseado; mientras, la segunda es calculada dividiendo el peso molecular del producto deseado por la suma de los pesos moleculares de todas las sustancias producidas en la ecuación estequiométrica.¹⁶⁵

La denominada eficiencia atómica es calculada por la relación entre la masa de los átomos que componen el producto y la masa de los átomos que son incorporados durante todo el proceso químico. Utilizando esta variable se pretende que, el máximo número de átomos de los reactivos aparezcan en los productos: la reacción ideal debe incorporar en el producto todos los átomos incluidos en los reactivos. Los beneficios que derivan de estos procesos, son el uso efectivo de materias primas renovables, disminución de emisiones, y depósito de desechos.¹⁶⁶ El punto clave de este enfoque es la eficiencia sintética para transformar las materias primas (fácilmente disponibles) en el producto; donde la quimio-, regio-, diastereo- y la enantioselectividad, son el punto focal principal para definir la longitud total de una secuencia de reacciones que constituyen una estrategia sintética, ya que toda reacción química involucra la adición de reactivos que se combinan para formar producto(s). Así, cualquier reactivo adicional se debe usar sólo en cantidades catalíticas para que funcionen como catalizadores verdaderos (sustancias que promueven el cambio químico sin ser alteradas a sí mismas).¹⁶⁷ Este es otro aspecto importante para tener una buena eficiencia atómica. De esta manera, siempre es preferible emplear catalizadores y procesos de catálisis heterogénea (sobre los catalizadores homogéneos), por ser estos fácilmente separables por filtración o centrifugación.

En este sentido, la biocatálisis con relación al uso de enzimas como catalizadores (capítulo 4), presenta ciertas características afines al concepto “verde”: son ambientalmente compatibles, son biodegradables, y presentan altas quimio-, regio- y estereoselectividades en reacciones que involucran moléculas multifuncionales.¹⁶⁸ Además, el uso de enzimas evita la necesidad de emplear grupos de activación, protección y desprotección (tabla 27-principio 9), que permite a los procesos ser más cortos, y realizarse bajo condiciones suaves, generar menos desechos y tener resultados ambiental y económicamente favorables. Los procesos donde son empleadas enzimas como catalizadoras de las reacciones, no generan desechos y no causan un impacto ambiental debido a la especificidad de la enzima y su fácil recuperación. En resumen, el objetivo último de la eficiencia atómica, debe ser construir cualquier molécula mediante una serie de pasos, en los que simplemente se agrega un bloque de construcción a otro hasta que toda la reacción se haya completado.¹⁶⁶

Debido a que la evaluación mediante el concepto de eficiencia atómica se queda corta al no tener en cuenta reacciones estequiométricamente favorables, excesos de reactivos y bajos rendimientos, fue introducido (a modo de complemento) el denominado factor E que considera que todo compuesto generado en el proceso, diferente al producto, es clasificado como un desecho de la reacción.¹⁶⁹ De este modo, todo proceso verde debe tener un factor E cercano a cero (0), ya que todo desecho generado es susceptible de ser contabilizado. Entonces, un proceso es realmente verde cuando todos los materiales usados en el proceso están contenidos en el producto, esto dará como resultado un factor E de cero (Un factor E mayor significa más desechos generados y, por consiguiente, mayor impacto ambiental negativo mayor). En segundo lugar, desde que el concepto del factor E fue introducido por primera vez por Sheldon en 1992,¹⁶⁰ este enfoque ha sido empleado principalmente, para regular los procesos en la industria química y

farmacéutica; actuando especialmente sobre el problema de la generación de desechos en la fabricación de productos químicos. Buscando la viabilidad económica y ambiental, todo proceso químico necesita ser atómicamente eficiente y tener un valor bajo de factor E, empleando metodologías y/o procedimientos catalíticos sin generar desechos. Con respecto a los desechos generados en cualquier proceso, no solo es importante tener en cuenta la cantidad producida, también la naturaleza de estos debe ser considerada para su tratamiento. Por ejemplo, una cantidad de reacciones como sulfonaciones, nitraciones, halogenaciones, entre otras, son una fuente importante de desechos; mientras, los desechos generados en la producción de compuestos orgánicos consisten mayoritariamente en sales inorgánicas.

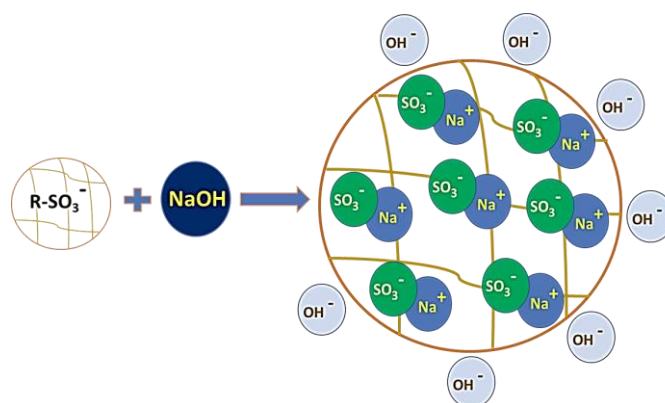
Como se indicó en secciones anteriores, las mezclas eutécticas preparadas y empleadas fueron fácilmente separadas de los productos de reacción, y, por lo tanto, pudieron ser recicladas y reutilizadas. En este capítulo, además, se comprueba (mediante técnicas espectrofotométricas de FT-IR y RMN), que estos disolventes pueden ser también fraccionados en sus componentes iniciales (faltando aún mayores procesos de purificación), mediante técnicas de intercambio iónico en columna, más exactamente empleando resinas de intercambio catiónico fuerte. Lo anterior, se suma al hecho que estos disolventes no generaron ningún tipo de residuos o desechos, al ser empleados en los diferentes procesos químicos presentados a lo largo del documento. Adicionalmente, logran cumplir con los principios de sostenibilidad y eficiencia propuestos por la química y la ingeniería verde.

Finalmente, cabe destacar que las resinas intercambiadoras de iones son sustancias sólidas, granulares e insolubles que tiene dentro su estructura iones moleculares (radicales ácidos o básicos), capaces de intercambiar iones positivos o negativos de la muestra (generalmente en solución) al entrar en contacto con la resina, sin que esto cause ninguna alteración física o deterioro sobre su insolubilidad. Este proceso conocido como intercambio de iones, permite una composición iónica del líquido que es tratado, siendo modificado sin cambiar el número total de iones antes del intercambio.

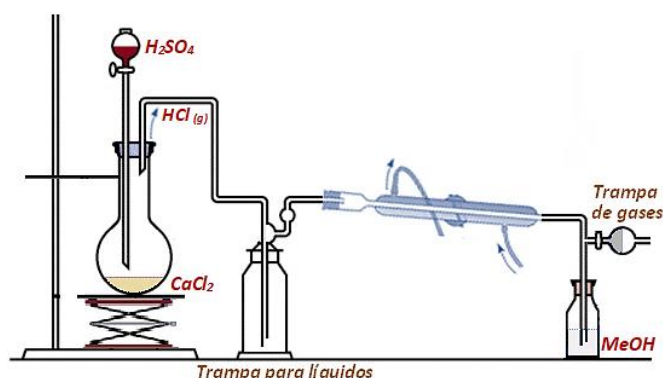
6.2 Materiales y métodos.

Ácido clorhídrico (HCl, 0,1 M, Fischer); ácido sulfúrico (H₂SO₄, >95%, Fischer); cloruro de calcio anhidro (CaCl₂, grado químicamente puro, Panreac); metanol (CH₃OH, extra puro, Scharlau); resina de intercambio iónico: cambiador catiónico fuerte-capacidad de intercambio de 190 eq/L (Amberlite IR-120 Na^{RS}, matriz: estireno-DVB, forma iónica Na, Carlo Erba,).

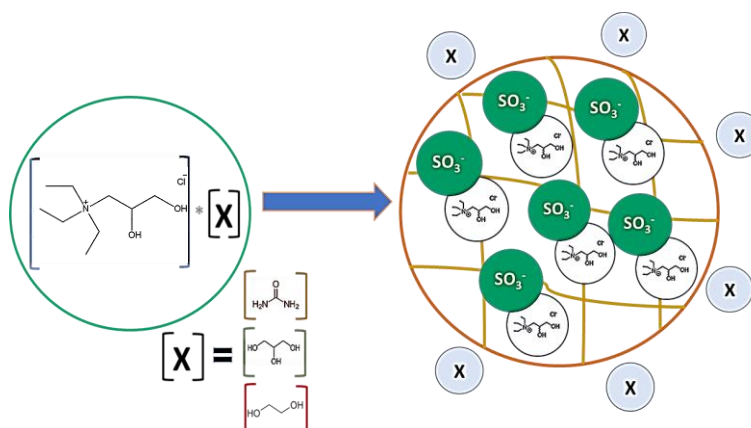
La activación de la resina se realizó hidratando 4 g de la resina con agua y dejándola en reposo en un vaso de precipitados durante 30 min. Transcurrido este tiempo se filtró cuidadosamente el agua y, se adicionó 2 mL de una solución 1M de NaOH a la resina dejando agitar lentamente durante 10 min.



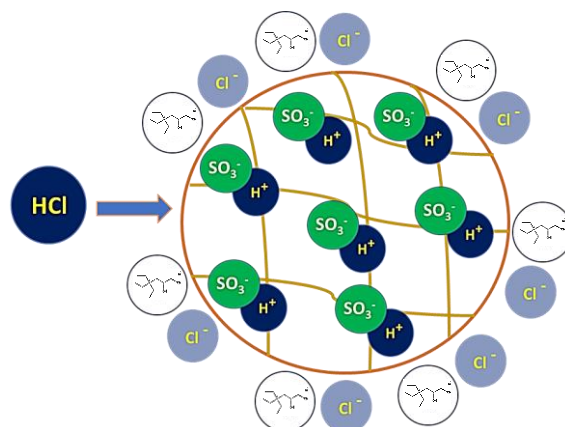
La preparación de la solución saturada de HCl en metanol se realizó empleando el montaje ilustrado. Se dispone en un balón CaCl₂ y se deja caer gota a gota H₂SO₄ concentrado con ayuda de un embudo de adición y bajo agitación magnética. El HCl_(g) producido es burbujeadado en metanol hasta obtener una solución saturada.



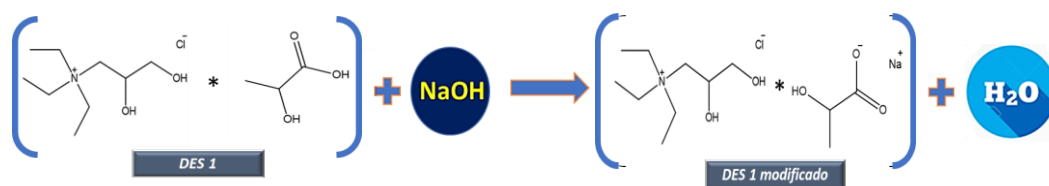
El fraccionamiento de los DES 2-4. Se realizó adaptando el procedimiento reportado por Ferguson *et al.*¹⁵⁷ empleando una columna de vidrio (10 x 400 mm) y siguiendo dos fases de separación: la primera parte se realizó agitando en un vaso de precipitados aproximadamente 35 mL de la resina activada junto con metanol y 1 g del correspondiente DES a 50°C y 100 rpm en un agitador orbital tipo shaker por una noche. Luego se transfiere esta mezcla a la columna adicionando suficiente metanol (fase eluyente) hasta cubrir la superficie de la resina. Después de 12 h se colectó la fracción mediante la adición sucesiva de metanol. Este proceso finaliza cuando al ir rotaevaporando se obtiene un peso constante de la fracción obtenida después de filtrar un precipitado blanco que se forma durante el proceso, rotaevaporar y recuperar todo el eluyente proveniente de las fracciones colectadas de la columna. Finalmente, se deja secar el sólido en alto vacío. El sólido recuperado corresponde a la fracción no retenida (FnR) del proceso de fragmentación.



La segunda fase corresponde al proceso de recuperación de la fracción retenida (FR) en el interior de la columna. 25 mL de una solución saturada de HCl en MeOH recién preparada se adiciona a la fase estacionaria, permitiendo a la fase móvil interactuar con esta por 12 h. Al igual que en la primera parte, el procedimiento de recolección del eluyente se realizó empleando adiciones sucesivas de metanol y luego rotaevaporado las fracciones, hasta que el peso del sólido obtenido fue constante. Cabe resaltar que, empleando la misma metodología se realizaron ensayos infructuosos empleando una solución saturada de NH_4^+Cl^- en metanol, para recuperar las fracciones retenidas (FR) en la columna.



El fraccionamiento del DES 1 requirió un paso previo antes realizar el procedimiento en columna descrito para los DES 2-4. En ese sentido, fue necesario convertir el grupo carboxilo del ácido láctico al correspondiente grupo carboxílico (lactato) del HBD del DES, mediante la reacción directa del DES 1 con hidróxido de sodio sólido en una relación molar 1:1. El proceso se realizó disponiendo en un vaso de precipitados 1 g de DES y 5 mL de metanol en presencia de una pequeña cantidad resina activada, bajo agitación magnética. Luego se adicionan lentamente 0,34 g de $\text{NaOH}_{(s)}$ hasta que se formó una solución homogénea y se alcanzó un pH cercano a 8 (pH inicial 1,74).



Esta solución se adicionó a la columna de intercambio catiónico, siguiendo el mismo procedimiento realizado para el fraccionamiento de los DES 2-4.

6.3 Resultados y discusión.

El intercambio en columna es una técnica poderosa para la separación de compuestos iónicos; en este caso la resina empleada en forma sódica posee iones de SO_3^- enlazados al esqueleto de la resina y los iones móviles son cationes Na^+ ; siendo los grupos sulfónicos los encargados de interactuar o retener a los cationes de la muestra.¹⁷⁰ Las resinas de intercambio iónico son generalmente polímeros, en que los grupos funcionales están unidos con un esqueleto constituido por monómeros de estireno, donde el doble enlace del vinilo permite su polimerización.¹⁶⁷ Para el caso particular, la resina empleada es de intercambio catiónico fuerte, donde los cationes de sodio unidos al grupo sulfónicos se pueden intercambiar fácilmente. De esta manera, durante la separación de los

componentes de cuatro de los DES empleados en el trabajo de investigación, se obtuvo una fracción inicial que no presenta interacción con la resina catiónica y, por lo tanto, no fue retenida (“fracción no retenida: (FnR)”). Acorde con los resultados esperados y los análisis realizados, las fracciones no retenidas en todos los casos correspondían al componente HBD de los DES.

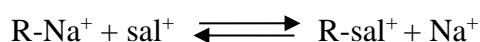
Con relación a la cantidad en masa empleada en los fraccionamientos de cada DES, el porcentaje de masa recuperada del componente HBD (fracción no retenida (FnR)) correspondió entre el 19 y el 31% (tabla 28) de la masa inicial. Mientras, que el porcentaje de fracción retenida (FR) recuperada luego del proceso de fraccionamiento, corresponde entre el 50% y el 70% de la masa inicial empleada. Durante el proceso se forma un precipitado blanco insoluble que corresponde al 6%-8% del total de la masa; el cual es fácilmente separado por filtración.

Tabla 28. % de fracción no retenida en el fraccionamiento de los DES 1-4

<i>DES</i>	% (<i>FnR</i>)	% (<i>FR</i>)
1*	31	50
2	19	66
3	24	70
4	27	68

* valores para el DES 1 modificado.

Con respecto al comportamiento de los DES 1-4 al interior de la columna; mientras se van obteniendo fracciones de la muestra, el equilibrio inicial resina-muestra tiende a desplazarse permanentemente a la derecha (comportamiento esperado).¹⁷¹ Entonces, la solución inicial (muestra) es separada y se sustituye por una solución, en la que los iones de Na⁺ tienen una concentración baja, mientras que la concentración de los cationes de la sal de amonio es mayor. Esto permite que la resina enlace mayoritariamente los cationes de la muestra, debido al desplazamiento del equilibrio hacia la derecha:¹⁷²



Con base en los estudios realizados para monitorear el proceso de separación de los componentes de las mezclas eutécticas empleadas, se presenta a modo de ejemplo el análisis realizado para el DES 2 (el total de los espectros FT-IR y RMN de los DES fraccionados puede encontrarse en la sección: anexos). En la figura 34 A-B se presentan los espectros FT-IR que corresponden a la fracción no retenida y a la urea empleada en la preparación del DES 2, respectivamente. Donde se observa la similitud y la correspondencia de la fracción no retenida (FnR), con la posición de las principales bandas de absorción encontradas para el espectro de la urea. Esta fracción fue colectada sucesivamente y seguida por FT-IR.

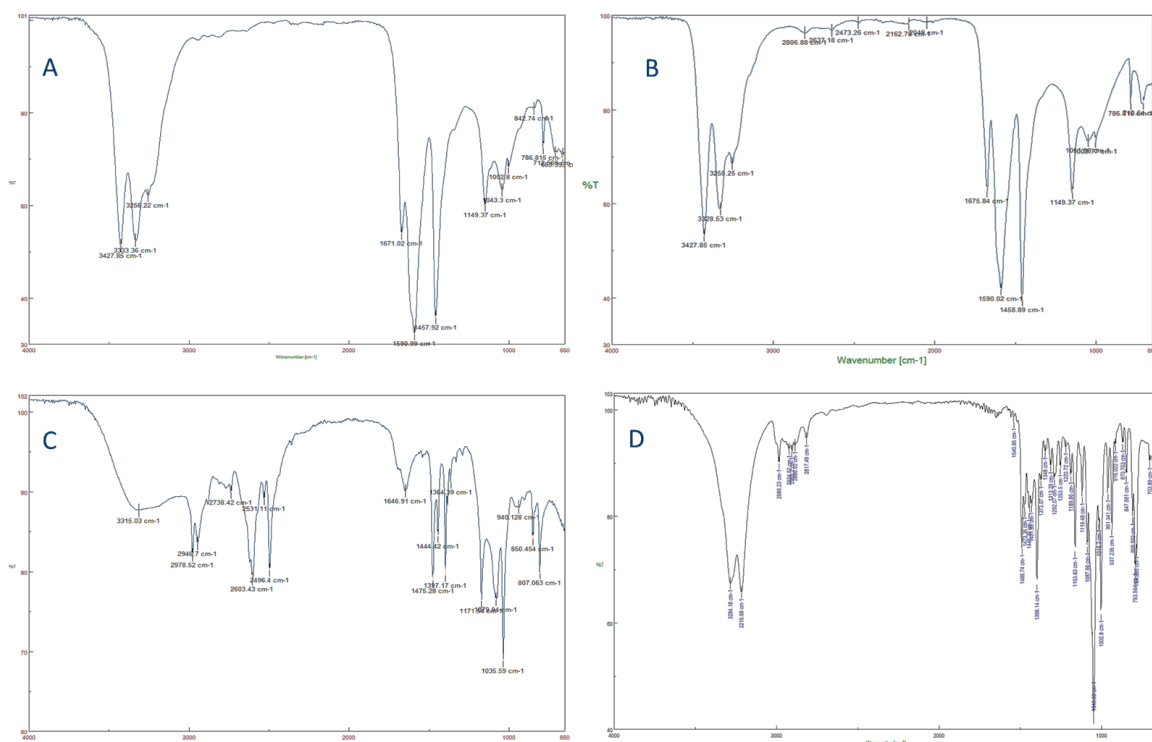


Figura 34. A) Espectro FT-IR correspondiente a la (FnR) del DES 2. B) Espectro FT-IR de la urea. C) Espectro FT-IR de la FR del DES 2. D) Espectro del compuesto HBA (3).

En cuanto a la fracción retenida (FR), se procedió al intercambio de esta al aumentar la concentración de protones en el medio, mediante la adición de una solución saturada de HCl en metanol, con el fin desplazar los cationes del componente HBA retenido, por los hidrógenos ácidos de esta solución; teniendo en cuenta que, los grupos sulfónicos de la resina presentan una alta afinidad por los protones ácidos, ya que estos grupos son iones derivados del ácido sulfónico; por lo que dicho desplazamiento ocurre con cierta facilidad. Esto también explicaría el hecho que, los resultados no fueran satisfactorios al emplear previamente soluciones de NH_4^+OH^- y NH_4^+Cl^- , para intercambiar los cationes del DES que habían sido retenidos en la columna. Este hecho se presenta muy probablemente, debido al mayor tamaño de los iones amonio respecto a los protones, lo que provocaría que la resina perdiera afinidad hacia ellos.¹⁷³

En la figura 34 C-D se presentan los espectros de FT-IR de la FR del DES 2 y de (3). Como se indicó anteriormente, este capítulo corresponde únicamente al estudio preliminar de la separación de los componentes de los disolventes eutécticos, que requieren a futuro mayores procesos de purificación de las fracciones obtenidas. Por lo tanto, en el espectro de la fracción retenida aún se observan las bandas correspondientes a una parte muy pequeña del DES que no se fragmentó (acorde con el balance de masas). No obstante, al comparar los espectros A y C, es posible observar la ausencia de las bandas de la urea (componente HBD); además, se observan las bandas características anteriormente descritas para el compuesto (3), principalmente aquellas que se encuentran en 2978 y 2946 cm^{-1} , 2603 y 2496 cm^{-1} , 1475 cm^{-1} , 1035 cm^{-1} y 807 cm^{-1} .

De manera similar se realizó el análisis por ^1H RMN, para monitorear el fraccionamiento de los DES con base en las dos fracciones obtenidas en cada columna de intercambio. En la figura 35 se presentan los espectros de RMN de la (FnR) (figura A), la FR (figura B),

la urea (figura C) y el DES (figura D), para corroborar los resultados obtenidos por FT-IR. Así, la correspondencia entre las señales de los espectros ^1H RMN de la urea y la (FnR) (figuras C y A) ubicadas en 5,52 ppm y 5,49 ppm, respectivamente, pertenecen a los protones NH_2 de la estructura; lo que constituye una evidencia sólida para validar el proceso de fraccionamiento. En una primera aproximación, la semejanza entre el espectro de la sal empleada y el espectro de la FR del DES (figuras D y B) es bastante alta. Por lo tanto, se puede observar la similitud que se presenta entre los desplazamientos químicos del precursor (descritas en el capítulo 2) y del producto de la separación de los componentes (1,19 ppm, 2,08 ppm, 3,29 ppm, 7,26 ppm, y 7,97 ppm). Aunque en este caso, la intensidad de las señales y el valor de sus integrales pueden verse afectadas por la presencia de alguna impureza en la fracción correspondiente.

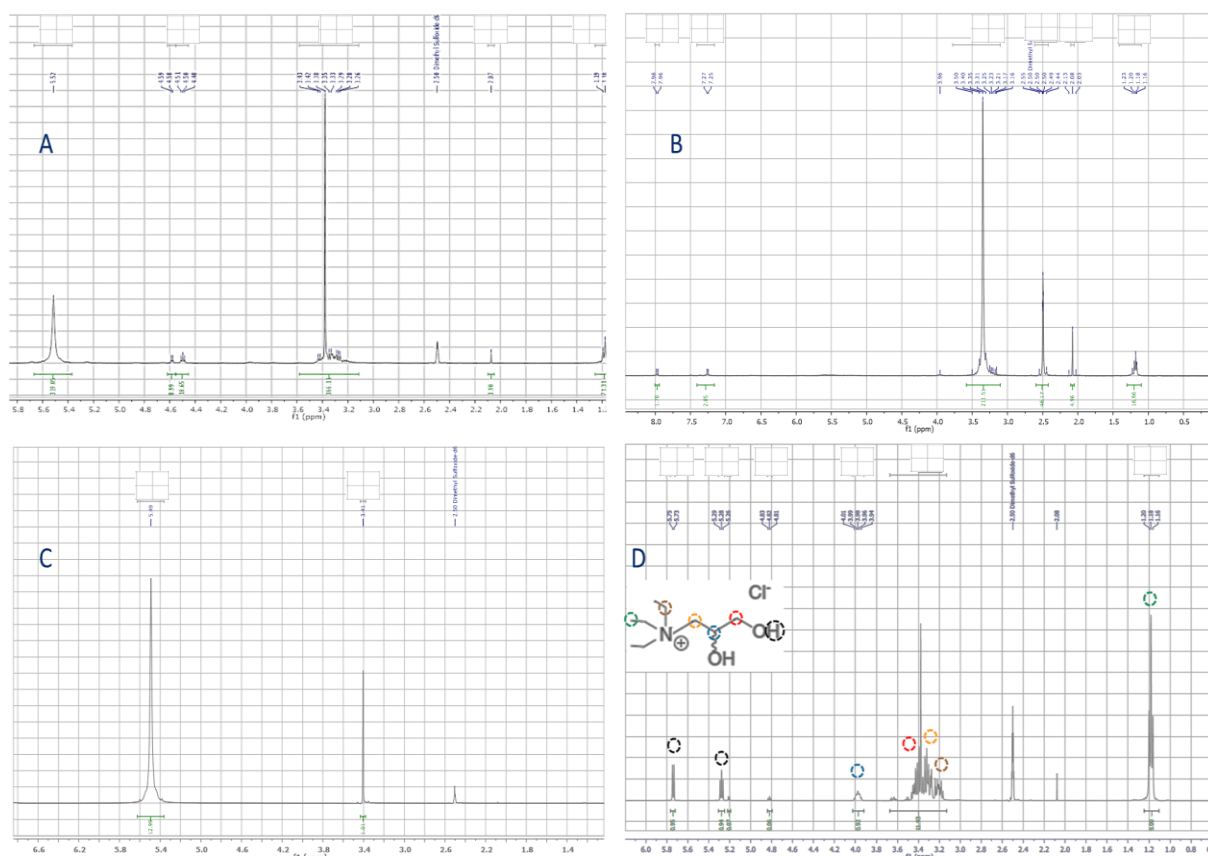


Figura 35. A) Espectro ^1H RMN (400 MHz, DMSO, d_6) de la (FnR) del DES 2. B) Espectro ^1H RMN de la FR del DES 2. C) Espectro ^1H RMN (400 MHz, DMSO, d_6) de la urea D) Espectro ^1H RMN (400 MHz, DMSO, d_6) del compuesto HBA (3).

Por otra parte, para el caso del DES 1, al emplear el procedimiento anteriormente descrito para la separación en columna, los resultados obtenidos al estudiar las fracciones retenida y no retenida no fueron satisfactorios, muy probablemente, debido a la presencia de una doble competencia al interior de la resina, entre el catión de la sal y el protón del carboxilo del D-L ácido láctico, formándose el anión lactato; lo que no permitiría un intercambio efectivo, ya que cada ión que entra en la resina está condicionado a producir la salida de otro ión de la misma carga para mantener la neutralidad eléctrica; es decir, realizar el intercambio iónico ¹⁵⁷ (los estudios de IR y RMN correspondiente a los fraccionamiento del DES 1 que no fueron exitosos, pueden ser referenciados en la sección: anexos).

Lo anterior, podría explicarse teniendo en cuenta varios factores, entre ellos están los sitios activos de la resina que, dependiendo su naturaleza, presentan diferente fuerza atractiva para diversos iones; esta atracción selectiva sirve como medio para la separación del ión. Dicha selectividad también depende de la afinidad que se presente entre la resina y la naturaleza de la muestra que interactúa con esta. De esta manera, ante grupos ácidos fuertes, las resinas que contienen cationes de sodio no presentan una buena selectividad (interacciones electrostáticas que se establecen entre el ión y el intercambiador y de la formación de enlaces con el grupo iónico).¹⁷⁴ Por regla general se tiene que, el intercambiador prefiere aquellos iones con los que forme enlaces más fuertes. Otro factor que influye es la preferencia que presenta la resina hacia los contraiones con una valencia mayor y por contraiones de menor tamaño. Por tal razón, fue necesario realizar un proceso alternativo para variar la naturaleza del componente HBD del DES 1 (descrito en la sección materiales y métodos), para mejorar el proceso de separación sin necesidad de cambiar la resina.¹⁷³

En los espectros de la figura 36 se muestra el resultado del proceso de modificación del componente del DES 1 (figura A-B), y las dos fracciones correspondientes al proceso de separación de los componentes en columna empleando el DES 1 modificado (figura C-D). En los espectros A-B es posible ver la disminución de la banda ubicada en 3266 cm^{-1} , producto de la modificación (disminución) de un grupo OH en la estructura del ácido láctico. Además, la ausencia de las bandas en 1729 cm^{-1} y 1124 cm^{-1} y la aparición de las bandas en 1586 cm^{-1} (estiramientos C=O) y 1029 cm^{-1} (estiramientos C-O) confirman la transformación del grupo ácido en acetato. Por otra parte, en los espectros de las figuras C y D, que corresponden a la (FnR) y la FR del DES 1 modificado, es posible evidenciar la separación de los componentes de la mezcla eutéctica en cada uno de sus dos componentes iniciales.

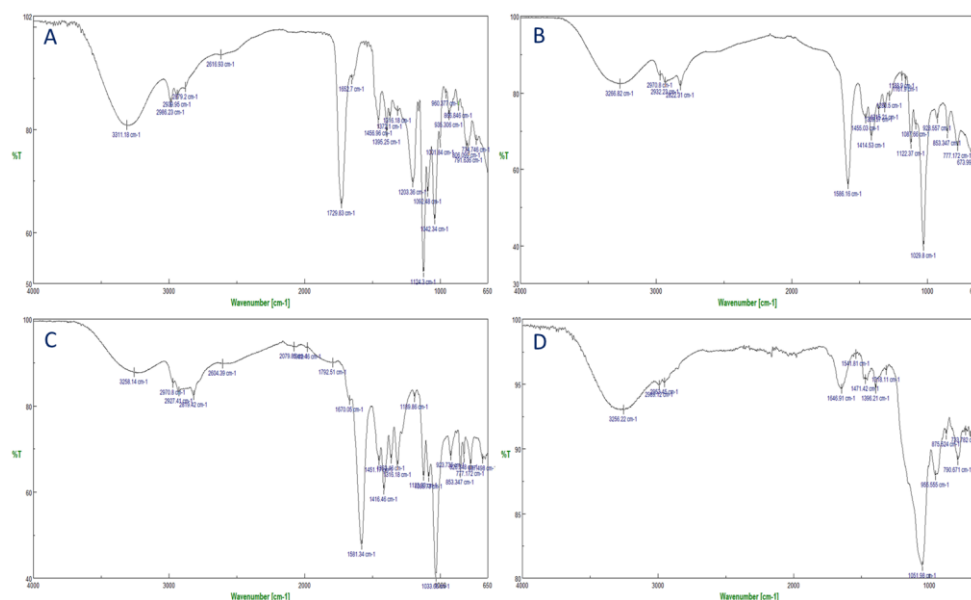


Figura 36. A) Espectro FT-IR del DES 1. B) Espectro FT-IR del DES 1 modificado. C) Espectro FT-IR de la fracción no retenida. D) Espectro FT-IR de la fracción retenida.

De igual manera, en la figura 37 se presentan los espectros de ^1H RMN de las dos fracciones obtenidas durante el proceso de separación de los componentes del DES modificado. Los desplazamientos químicos y las señales del espectro de la figura B que

corresponden a la FR, se encuentran en concordancia con el espectro de la sal (3) del DES mostrado en la figura 35-D. Mientras, el espectro de la figura A presenta las señales propias del lactato de sodio: la señal en 1,17 ppm corresponde a los carbonos CH₃, la señal en 4,10 ppm corresponde a la señal CH, y la señal en 2,55 ppm corresponde al protón del grupo OH. Por otra parte, el grupo de señales ubicadas entre 3,7 ppm y 3,9 ppm que suelen aparecer al emplear DMSO-d₆, se presentan debido a la presencia de los grupos OH. Una vez más, las integrales en el espectro se pueden ver afectadas debido a la falta de pureza de la fracción. De todas maneras, y como se observa en la tabla 28, los valores de recuperación más bajos después del proceso de fraccionamiento para la fracción retenida se presentaron empleando el DES 1 modificado.

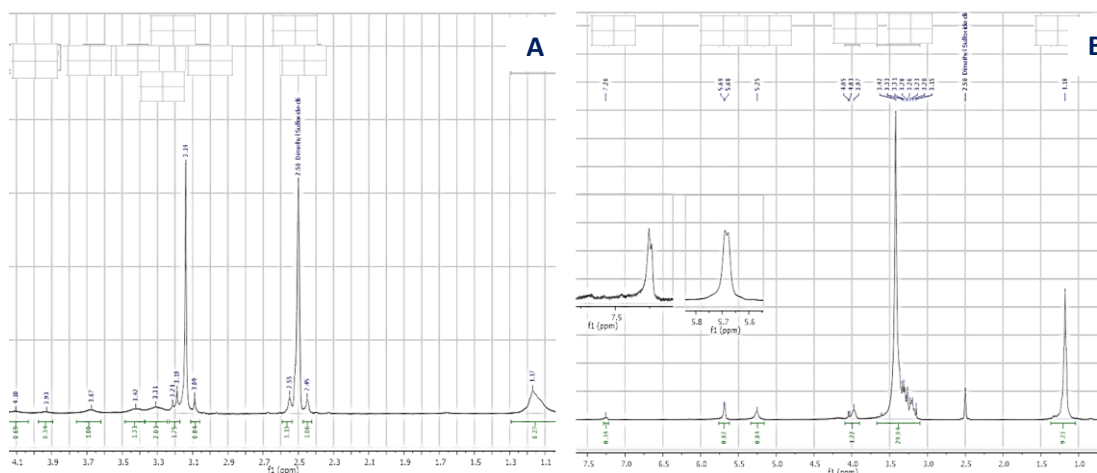


Figura 37. A) Espectro ¹H RMN (400 MHz, DMSO, d₆) correspondiente a la (FnR) del DES 1 modificado. B) Espectro ¹H RMN (400 MHz, DMSO, d₆) de la FR del DES 1 modificado.

Finalmente, una vez agotada la resina después del proceso de separación de los DES, esta fue fácilmente regenerada a su forma inicial, realizando lavados con metanol para extraer algún residuo de la muestra que permanezca presente y, luego adicionando iones de sodio mediante una solución de cloruro de sodio. Así, este intercambio iónico fue un proceso cíclico y no continuo, que presentó un rendimiento de regeneración superior al 75%.

Discusión final.

Se prepararon cuatro novedosos DES empleando la relación molar más adecuada para, entre otros factores, obtener disolventes con una viscosidad adecuada, que permita ser empleados como medios de reacción en los diferentes procesos químicos propuestos como objetivos de la presente tesis. Así, el compuesto (3) que es una sal de amina cuaternaria (comúnmente empleadas como compuestos aceptores de enlaces tipo puentes de hidrógeno), fue mezclado con cuatro donantes de enlaces de hidrógeno HBD (ácido láctico, urea, glicerol y etilenglicol) de naturaleza química diferente, con el objetivo de ajustar las propiedades fisicoquímicas de cada DES. De esta manera, estos DES permitieron realizar procesos químicos de manera ambientalmente sostenibles, debido a la baja toxicidad y la mínima huella ambiental que presentan.

Inicialmente, estos DES se emplearon en el fraccionamiento de biomasa lignocelulósica de orujo de oliva y poda de ramas de varios árboles frutales. Los resultados mostraron que los DES (principalmente el DES 1, donde se empleó ácido láctico como HBD) fueron más efectivos que el DES [ChCl:LA] (ampliamente utilizado), en el fraccionamiento del material lignocelulósico. Por medio de la espectroscopia de FT-IR y RMN, fueron caracterizadas las fracciones de los diferentes constituyentes lignocelulósicos. Los análisis demostraron que no hubo cambios notables en la estructura original de la lignina y la holocelulosa después del tratamiento con las mezclas eutécticas. La cromatografía por permeación por gel (GPC) fue usada para determinar el peso molecular y el índice de polidispersidad (PDI) de la lignina extraída y aislada.

En segundo lugar, tomando como base el HBA empleado en la preparación de los DES iniciales, se sintetizaron compuestos HBA quirales y acetilados. Estos nuevos componentes fueron empleados en la preparación de cinco DES adicionales; los cuales, juntamente con los cuatro DES iniciales, fueron empleados en dos reacciones de Diels-Alder, obteniéndose rendimientos desde moderados a altos. La introducción de los grupos acetyl y de quiralidad en los componentes HBA, brinda una visión del rol de las interacciones del enlace de hidrógeno sobre el comportamiento del DES en este tipo de reacciones; observándose que, la selectividad de las reacciones de Diels-Alder en presencia de mezclas eutécticas, parece ser principalmente dependiente de la capacidad de formar enlaces de hidrógeno del DES, y del efecto sinérgico entre los componentes de la mezcla eutéctica, entre otros. De esta manera, el reemplazo total o parcial de los grupos OH por grupos OAc junto con la substitución del contraión (anión), mejora la selectividad y especificidad en las reacciones de Diels-Alder en comparación con los disolventes comunes y líquidos iónicos. Es decir, la presencia de un grupo carbonil aceptor en los acrilatos empleados como dienófilos, permite que las interacciones por puentes de hidrógeno con los DES, mejore la selectividad *endo* y la especificidad de los aductos (19) y (20). Además, se ha observado cierta influencia de la quiralidad sobre la selectividad de dicha reacción, si bien la selectividad varía cuando los sustituyentes OH del HBA del DES se encuentran parcial o totalmente reemplazado por grupos OAc.

Posteriormente, los DES quirales obtenidos también se emplearon en la reducción de acetofenona a 1-feniletanol. Donde se observó que dichos disolventes quirales transfieren quiralidad a los productos de reacción. Los resultados de esta reducción enantioselectiva, dependen de factores como la viscosidad del medio o la presencia de catalizadores, y de otras variables que puedan influir en la formación de un enantiómero sobre otro. Así, los

mayores porcentajes de exceso enantiomérico se obtuvieron empleando los DES 13 y 15. Mientras, valores menores se presentaron empleando los DES 10 y 11. Lo que indica que los DES que contienen urea como componente HBD, no son una alternativa óptima para realizar este tipo de procesos. Además, con relación a los rendimientos de reducción obtenidos, estos fueron similares empleando las mezclas eutécticas que contienen el componente ópticamente puro, con respecto a aquellos preparados con los componentes enantioméricamente enriquecidos. La configuración absoluta de los alcoholes obtenidos se realizó empleando el reactivo de derivatización quiral de Mosher, con el interés de conocer el diastereoisómero mayoritario, que para este caso fue la especie (*R,R*), lo que indica que en el medio de reacción predomina el isómero *R* del 1-feniletanol.

Finalmente, y acorde con los preceptos de la química verde, se pudo demostrar que las mezclas eutécticas preparadas fueron empleadas satisfactoriamente como disolventes alternativos y ambientalmente sostenibles, en lugar de los disolventes orgánicos volátiles. Además, pudieron ser fraccionadas en sus constituyentes iniciales una vez agotado su uso, mediante el empleo de columnas de intercambio iónico. Tal fraccionamiento ha de poder permitir la purificación de cada uno de los dos constituyentes de la mezcla eutéctica, y de su empleo en la preparación de un nuevo DES con las propiedades equivalentes al DES inicial. Por otra parte, es posible también reutilizar las resinas de separación.

Conclusiones.

- 1.- Partiendo del glicerol obtenido a partir de grasas animales no comestibles, se ha preparado una disal de trietilamina, que ha actuado como HBA en la preparación de un conjunto de nuevos DES.
- 2.- los cuatro DES iniciales, preparados con cuatro donantes de enlaces de hidrógeno de naturaleza química diferente HBD (ácido láctico, urea, glicerol y etilenglicol), han mostrado capacidad para fraccionar biomasa lignocelulósica de orujo de oliva y de poda de varios árboles frutales.
- 3.- Los resultados han mostrado que estos DES (principalmente el DES 1, donde se empleó ácido láctico como HBD), han sido más efectivos en el fraccionamiento del material lignocelulósico que el DES comercial y ampliamente utilizado: [ChCl:LA].
- 4.- Tomando como base el HBA empleado en la preparación de los cuatro DES iniciales, se han sintetizado varios compuestos HBA quirales y acetilados. El conjunto de nuevos DES preparados fueron empleados en dos reacciones de Diels-Alder, obteniéndose rendimientos satisfactorios.
- 5.- La introducción de los grupos acetilo y de quiralidad en los componentes HBA, ha permitido estudiar la selectividad de las reacciones de Diels-Alder. De esta manera, el reemplazo total o parcial de los grupos OH por grupos OAc, junto con la sustitución del contraión (anión) permite mejorar la selectividad y especificidad en las reacciones de Diels-Alder estudiadas, en comparación con disolventes comunes y líquidos iónicos.
- 6.- Los DES quirales obtenidos también se emplearon en la reducción de acetofenona a 1-feniletanol. Se observó que dichos disolventes quirales transfieren quiralidad a los productos de reacción. Los mayores porcentajes de exceso enantiomérico (hasta un 60% *e.e.*) se alcanzaron empleando los DES 13 y 15.

7.- Se ha demostrado que las mezclas eutécticas que fueron preparadas y empleadas satisfactoriamente, pueden fraccionarse una vez agotado su uso, en sus componentes iniciales mediante el empleo de columnas de intercambio iónico. Propiedad que ha de permitir mejorar la circularidad de todo el proceso.

Bibliografía.

- (1) Goldsby, Kenneth A. Chang, R. *Chemistry*, 11th ed.; McGraw Hill: china, 2013.
- (2) Li, C. P.; Du, M. Role of Solvents in Coordination Supramolecular Systems. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (21), 5958–5972. <https://doi.org/10.1039/c1cc10935a>.
- (3) DeSimone, J. M. Practical Approaches to Green Solvents. *Science* (80-.). **2002**, 297 (5582), 799–803. <https://doi.org/10.1126/science.1069622>.
- (4) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. Ionic Liquids. *Clean Technol. Environ. Policy* **1999**, 1 (4), 223–236. <https://doi.org/10.1007/s100980050036>.
- (5) Van Osch, D. J. G. P.; Kollau, L. J. B. M.; Van Den Bruinhorst, A.; Asikainen, S.; Rocha, M. A. A.; Kroon, M. C. Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents for Lignocellulosic Biomass Fractionation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19 (4), 2636–2665. <https://doi.org/10.1039/c6cp07499e>.
- (6) Jaeger, D. A.; Tucker, C. E. Diels-Alder Reactions in Ethylammonium Nitrate, a Low-Melting Fused Salt. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (14), 1785–1788. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99579-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99579-0).
- (7) Davris, P.; Balomenos, E.; Pnias, D.; Paspaliaris, I. Leaching of Bauxite Residue Using Task Specific Ionic Liquid HbetTf2N. *Proc. - Eur. Metall. Conf. EMC 2015* **2015**, 1 (June), 325–336.
- (8) Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (4), 612–632. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501197>.
- (9) Şahin, S. Tailor-Designed Deep Eutectic Liquids as a Sustainable Extraction Media: An Alternative to Ionic Liquids. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, 174, 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.059>.
- (10) Joshi, D. R.; Adhikari, N. An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity. *J. Pharm. Res. Int.* **2019**, 28 (3), 1–18. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v28i330203>.
- (11) Satlewal, A.; Agrawal, R.; Bhagia, S.; Sangoro, J.; Ragauskas, A. J. Natural Deep Eutectic Solvents for Lignocellulosic Biomass Pretreatment: Recent Developments, Challenges and Novel Opportunities. *Biotechnol. Adv.* **2018**, 36 (8), 2032–2050. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.009>.
- (12) Migliorati, V.; Sessa, F.; D'Angelo, P. Deep Eutectic Solvents: A Structural Point of View on the Role of the Cation. *Chem. Phys. Lett. X* **2019**, 2 (December 2018), 100001. <https://doi.org/10.1016/j.cpletx.2018.100001>.
- (13) Pincock, R. E. Reactions in Frozen Systems. *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2 (4), 97–103. <https://doi.org/10.1021/ar50016a001>.
- (14) Francisco, M.; Van Den Bruinhorst, A.; Kroon, M. C. New Natural and Renewable Low Transition Temperature Mixtures (LTTMs): Screening as Solvents for Lignocellulosic Biomass Processing. *Green Chem.* **2012**, 14 (8), 2153–2157. <https://doi.org/10.1039/c2gc35660k>.
- (15) Martins, M. A. R.; Pinho, S. P.; Coutinho, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *J. Solution Chem.* **2019**, 48 (7), 962–982.

- <https://doi.org/10.1007/s10953-018-0793-1>.
- (16) Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DES) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11060–11082. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.
- (17) Qin, H.; Hu, X.; Wang, J.; Cheng, H.; Chen, L.; Qi, Z. Overview of Acidic Deep Eutectic Solvents on Synthesis, Properties and Applications. *Green Energy Environ.* **2019**, *5* (1), 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.03.002>.
- (18) Mbous, Y. P.; Hayyan, M.; Hayyan, A.; Wong, W. F.; Hashim, M. A.; Looi, C. Y. Applications of Deep Eutectic Solvents in Biotechnology and Bioengineering—Promises and Challenges. *Biotechnol. Adv.* **2017**, *35* (2), 105–134. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.11.006>.
- (19) scifinder.cas.org
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (accessed Jun 17, 2020).
- (20) Gutiérrez, M. C.; Ferrer, M. L.; Mateo, C. R.; Monte, F. Del. Freeze-Drying of Aqueous Solutions of Deep Eutectic Solvents: A Suitable Approach to Deep Eutectic Suspensions of Self-Assembled Structures. *Langmuir* **2009**, *25* (10), 5509–5515. <https://doi.org/10.1021/la900552b>.
- (21) Alomar, M. K.; Hayyan, M.; Alsaadi, M. A.; Akib, S.; Hayyan, A.; Hashim, M. A. Glycerol-Based Deep Eutectic Solvents: Physical Properties. *J. Mol. Liq.* **2016**, *215*, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.11.032>.
- (22) Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (29), 9142–9147. <https://doi.org/10.1021/ja048266j>.
- (23) Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F. Deep Eutectic Solvents: Syntheses, Properties and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7108–7146. <https://doi.org/10.1039/c2cs35178a>.
- (24) García, G.; Aparicio, S.; Ullah, R.; Atilhan, M. Deep Eutectic Solvents: Physicochemical Properties and Gas Separation Applications. *Energy and Fuels* **2015**, *29* (4), 2616–2644. <https://doi.org/10.1021/ef5028873>.
- (25) Wang, H.; Jia, Y.; Wang, X.; Ma, J.; Jing, Y. Physico-Chemical Properties of Magnesium Ionic Liquid Analogous. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, *57* (3), 1208–1212. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072012000300003>.
- (26) Skulcova, A.; Russ, A.; Jablonsky, M.; Sima, J. The PH Behavior of Seventeen Deep Eutectic Solvents. *BioResources* **2019**, *13* (3), 5042–5051. <https://doi.org/10.15376/biores.13.3.5042-5051>.
- (27) Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Novel Solvent Properties of Choline Chloride/Urea Mixtures. *Chem. Commun.* **2003**, *9* (1), 70–71. <https://doi.org/10.1039/b210714g>.
- (28) Kumar, A. K.; Parikh, B. S.; Pravakar, M. Natural Deep Eutectic Solvent Mediated Pretreatment of Rice Straw: Bioanalytical Characterization of Lignin Extract and Enzymatic Hydrolysis of Pretreated Biomass Residue. *Environ. Sci.*

- Pollut. Res.* **2016**, *23* (10), 9265–9275. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4780-4>.
- (29) Dai, Y.; van Spronsen, J.; Witkamp, G. J.; Verpoorte, R.; Choi, Y. H. Natural Deep Eutectic Solvents as New Potential Media for Green Technology. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *766*, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.019>.
- (30) Van Osch, D. J. G. P.; Zubeir, L. F.; Van Den Bruinhorst, A.; Rocha, M. A. A.; Kroon, M. C. Hydrophobic Deep Eutectic Solvents as Water-Immiscible Extractants. *Green Chem.* **2015**, *17* (9), 4518–4521. <https://doi.org/10.1039/c5gc01451d>.
- (31) Van Osch, D. J. G. P.; Parmentier, D.; Dietz, C. H. J. T.; Van Den Bruinhorst, A.; Tuinier, R.; Kroon, M. C. Removal of Alkali and Transition Metal Ions from Water with Hydrophobic Deep Eutectic Solvents. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (80), 11987–11990. <https://doi.org/10.1039/c6cc06105b>.
- (32) Li, X.; Hou, M.; Han, B.; Wang, X.; Zou, L. Solubility of CO₂ in a Choline Chloride + Urea Eutectic Mixture. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, *53* (2), 548–550. <https://doi.org/10.1021/je700638u>.
- (33) Shahbaz, K.; Mjalli, F. S.; Hashim, M. A.; Al Nashef, I. M. Using Deep Eutectic Solvents for the Removal of Glycerol from Palm Oil-Based Biodiesel. *Journal of Applied Sciences*. 2010, pp 3349–3354. <https://doi.org/10.3923/jas.2010.3349.3354>.
- (34) Ilgen, F.; Ott, D.; Kralisch, D.; Reil, C.; Palmberger, A.; König, B. Conversion of Carbohydrates into 5-HydroxyMethylfurfural in Highly Concentrated Low Melting Mixtures. *Green Chem.* **2009**, *11* (12), 1948–1954. <https://doi.org/10.1039/b917548m>.
- (35) Gorke, J. T.; Srienc, F.; Kazlauskas, R. J. Hydrolase-Catalyzed Biotransformations in Deep Eutectic Solvents. *Chem. Commun.* **2008**, No. 10, 1235–1237. <https://doi.org/10.1039/b716317g>.
- (36) Azizi, N.; Manocheri, Z. Eutectic Salts Promote Green Synthesis of Bis(Indolyl) Methanes. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38* (7), 1495–1500. <https://doi.org/10.1007/s11164-011-0479-4>.
- (37) Sert, M. Catalytic Effect of Acidic Deep Eutectic Solvents for the Conversion of Levulinic Acid to Ethyl Levulinate. *Renew. Energy* **2020**, *153*, 1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2020.02.070>.
- (38) Cooper, E. R.; Andrews, C. D.; Wheatley, P. S.; Webb, P. B.; Wormald, P.; Morris, R. E. Ionic Liquids and Eutectic Mixtures as Solvent and Template in Synthesis of Zeolite Analogues. *Nature* **2004**, *430* (7003), 1012–1016. <https://doi.org/10.1038/nature02860>.
- (39) Zhao, M. Y.; Zhu, J. N.; Li, P.; Li, W.; Cai, T.; Cheng, F. F.; Xiong, W. W. Structural Variation of Transition Metal-Organic Frameworks Using Deep Eutectic Solvents with Different Hydrogen Bond Donors. *Dalt. Trans.* **2019**, *48* (27), 10199–10209. <https://doi.org/10.1039/c9dt01050e>.
- (40) Baby, J. N.; Sriram, B.; Wang, S.; George, M. E. Effect of Various Deep Eutectic Solvents on the Sustainable Synthesis of MgFe₂O₄ Nanoparticles for

- Simultaneous Electrochemical Determination of Nitrofurantoin and 4 - Nitrophenol. **2020**. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b05755>.
- (41) Díaz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Croche, P.; Cadierno, V. Recent Advances in the Use of Glycerol as Green Solvent for Synthetic Organic Chemistry. *Curr. Green Chem.* **2013**, *1* (1), 51–65. <https://doi.org/10.2174/221334610101131218094907>.
- (42) Papadokonstantakis, S.; Mondelli, C.; Pérez-ramírez, J. Environmental. *Energy Environ. Sci.* **2018**, *11* (5), 1012–1019. <https://doi.org/10.1039/c7ee03116e>.
- (43) Gu, Y.; Jérôme, F. Glycerol as a Sustainable Solvent for Green Chemistry. *Green Chem.* **2010**, *12* (7), 1127–1138. <https://doi.org/10.1039/c001628d>.
- (44) Leal-Duaso, A.; Pérez, P.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; García, J. I. Glycerol as a Source of Designer Solvents: Physicochemical Properties of Low Melting Mixtures Containing Glycerol Ethers and Ammonium Salts. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (41), 28302–28312. <https://doi.org/10.1039/c7cp04987k>.
- (45) García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. Glycerol Based Solvents: Synthesis, Properties and Applications. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1007–1033. <https://doi.org/10.1039/c3gc41857j>.
- (46) OECD-FAO. OECD-FAO Agricultural Outlook 2016–2025, OECD Publishing, Paris, 2014, DOI: 10.1787/Agr_outlook-2016-En.; 2016.
- (47) Markus ZIL. Moving toward a circular economy | McKinsey <https://www.mckinsey.com/business-functions/sustainability/our-insights/moving-toward-a-circular-economy> (accessed Jun 3, 2020).
- (48) Sandra, S.; Ćirić, J. T.; Ilić, S. B.; Savić, D. S.; Veljković, V. B. Valorization of Crude Glycerol. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* **2016**, *22* (4), 461–489. <https://doi.org/10.2298/CICEQ160303019K>.
- (49) Schuchardt, U.; Sercheli, R.; Matheus, R. Transesterification of Vegetable OIL : A Review General Aspects of Transesterification Transesterification of Vegetable Oils Acid-Catalyzed Processes Base-Catalyzed Processes. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1998**, *9* (1), 199–210. <https://doi.org/10.1590/S0103-50531998000300002>.
- (50) Brereton, P.; Kelly, J.; Crews, C.; Honour, S.; Wood, R.; Davies, A. Determination of 3-Chloro-1,2-Propanediol in Foods and Food Ingredients by Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection: Collaborative Study. *J. AOAC Int.* **2001**, *84* (2), 455–465.
- (51) St-Charles, J. C.; Dubois, C. Preparation of Azido Polycarbonates via Bulk Polymerization of Halogenated Diols. *Propellants, Explos. Pyrotech.* **2020**, *45* (6), 889–897. <https://doi.org/10.1002/prop.202000005>.
- (52) Pielichowski, K.; Slotwinska, D. Flame-Resistant Modified Segmented Polyurethanes with 3-Chloro-1,2- Propanediol in the Main Chain - Thermoanalytical Studies. *Thermochim. Acta* **2004**, *410* (1–2), 79–86. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(03\)00374-5](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(03)00374-5).
- (53) Gómez-Jiménez-Aberasturi, O.; Ochoa-Gómez, J. R.; Pesquera-Rodríguez, A.; Ramírez-López, C.; Alonso-Vicario, A.; Torrecilla-Soria, J. Solvent-Free

- Synthesis of Glycerol Carbonate and Glycidol from 3-Chloro-1,2-Propanediol and Potassium (Hydrogen) Carbonate. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2010**, 85 (12), 1663–1670. <https://doi.org/10.1002/jctb.2478>.
- (54) Browse, J.; McCourt, P. J.; Somerville, C. R. Fatty Acid Composition of Leaf Lipids Determined after Combined Digestion and Fatty Acid Methyl Ester Formation from Fresh Tissue. *Anal. Biochem.* **1986**, 152 (1), 141–145. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(86\)90132-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(86)90132-6).
- (55) Gallart-Sirvent, P.; Martín, M.; Villorbina, G.; Balcells, M.; Solé, A.; Barrenche, C.; Cabeza, L. F.; Canela-Garayoa, R. Fatty Acid Eutectic Mixtures and Derivatives from Non-Edible Animal Fat as Phase Change Materials. *RSC Adv.* **2017**, 7 (39), 24133–24139. <https://doi.org/10.1039/c7ra03845c>.
- (56) Ooi, T. L.; Yong, K. C.; Dzulkefly, K.; Wan Yunus, W. M. Z.; Hazimah, A. H. Crude Glycerine Recovery From Glycerol Residue Waste From a Palm Kernel Oil Methyl Ester Plant. *J. Oil Palm Res.* **2001**, 13, 16–22.
- (57) Nanda, M.; Yuan, Z.; Qin, W. Purification of Crude Glycerol Using Acidification: Effects of Acid Types and Product Characterization. *Austin J. ...* **2014**, 1 (1), 1–7.
- (58) Quayle, J. B. C. and O. R. Glycerol α,γ -Dichlorohydrin. *Org. Synth.* **1922**, 2 (September), 29. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.002.0029>.
- (59) Knothe, G.; Kenar, J. A. Determination of the Fatty Acid Profile by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2004**, 106 (2), 88–96. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200300880>.
- (60) Hunsom, M.; Autthanit, C. Adsorptive Purification of Crude Glycerol by Sewage Sludge-Derived Activated Carbon Prepared by Chemical Activation with H_3PO_4 , K_2CO_3 and KOH . *Chem. Eng. J.* **2013**, 229, 334–343. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.05.120>.
- (61) Abbott, A. P.; Capper, G.; Gray, S. Design of Improved Deep Eutectic Solvents Using Hole Theory. *ChemPhysChem* **2006**, 7 (4), 803–806. <https://doi.org/10.1002/cphc.200500489>.
- (62) Gordon, J. E. Fused Organic Salts. IV. Characterization of Low-Melting Quaternary Ammonium Salts. Phase Equilibria for Salt-Salt and Salt-Nonelectrolyte Systems. Properties of the Liquid Salt Medium. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (19), 4347–4358. <https://doi.org/10.1021/ja00947a023>.
- (63) Castro, V. I. B.; Mano, F.; Reis, R. L.; Paiva, A.; Duarte, A. R. C. Synthesis and Physical and Thermodynamic Properties of Lactic Acid and Malic Acid-Based Natural Deep Eutectic Solvents. *J. Chem. Eng. Data* **2018**, 63 (7), 2548–2556. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b01037>.
- (64) Georgantzi, C.; Lioliou, A. E.; Paterakis, N.; Makris, D. P. Combination of Lactic Acid-Based Deep Eutectic Solvents (DES) with β -Cyclodextrin: Performance Screening Using Ultrasound-Assisted Extraction of Polyphenols from Selected Native Greek Medicinal Plants. *Agronomy* **2017**, 7 (3). <https://doi.org/10.3390/agronomy7030054>.
- (65) Troter, D. Z.; Todorović, Z. B.; Đokić-Stojanović, D. R.; Đorđević, B. S.;

- Todorović, V. M.; Konstantinović, S. S.; Veljković, V. B. The Physicochemical and Thermodynamic Properties of the Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents. *J. Serbian Chem. Soc.* **2017**, *82* (9), 1039–1052. <https://doi.org/10.2298/JSC170225065T>.
- (66) Florindo, C.; Oliveira, F. S.; Rebelo, L. P. N.; Fernandes, A. M.; Marrucho, I. M. Insights into the Synthesis and Properties of Deep Eutectic Solvents Based on Cholinium Chloride and Carboxylic Acids. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2* (10), 2416–2425. <https://doi.org/10.1021/sc500439w>.
- (67) Byrne, E. L.; Holbrey, J. D. Phenol Recovery from Aromatic Solvents by Formation of Eutectic Liquids Chloride Salts. *Sus. Chem.* **2020**, *1*, 49–61. <https://doi.org/10.3390/suschem1010004>.
- (68) Beckett, M. A.; Bland, C. C.; Sukumar Varma, K. A ¹¹B NMR Study of Zwitterionic and Cationic Monoborate Complexes with Cationic 1,2-Diol Ligands. *Polyhedron.* **2008**, *27*, 2226–2230. **2008**, *27*, 2226–2230.
- (69) Torres, P.; Balcells, M.; Cequier, E.; Canela-Garayoa, R. Effect of Four Novel Bio-Based DES (Deep Eutectic Solvents) on Hardwood Fractionation. *Molecules* **2020**, *25* (9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092157>.
- (70) Abbott, A. P.; Harris, R. C.; Ryder, K. S.; D'Agostino, C.; Gladden, L. F.; Mantle, M. D. Glycerol Eutectics as Sustainable Solvent Systems. *Green Chem.* **2011**, *13* (1), 82–90. <https://doi.org/10.1039/c0gc00395f>.
- (71) Florindo, C.; Branco, L. C.; Marrucho, I. M. Quest for Green-Solvent Design: From Hydrophilic to Hydrophobic (Deep) Eutectic Solvents. *ChemSusChem* **2019**, *12* (8), 1549–1559. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900147>.
- (72) Ogihara, W.; Aoyama, T.; Ohno, H. Polarity Measurement for Ionic Liquids Containing Dissociable Protons. *Chem. Lett.* **2004**, *33* (11), 1414–1415. <https://doi.org/10.1246/cl.2004.1414>.
- (73) PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed Jun 30, 2020).
- (74) Makarov, A.; Lobrutto, R.; Karpinski, P.; Kazakevich, Y.; Christodoulatos, C.; Ganguly, A. K. Investigation of the Effect of Pressure and Liophilic Mobile Phase Additives on Retention of Small Molecules and Proteins Using Reversed-Phase Ultrahigh Pressure Liquid Chromatography. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2012**, *35* (3), 407–427. <https://doi.org/10.1080/10826076.2011.601494>.
- (75) Shahbaz, K.; Mjalli, F. S.; Hashim, M. A.; Alnashef, I. M. Prediction of Deep Eutectic Solvents Densities at Different Temperatures. *Thermochim. Acta* **2011**, *515* (1–2), 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2010.12.022>.
- (76) Hayyan, A.; Mjalli, F. S.; Alnashef, I. M.; Al-Wahaibi, T.; Al-Wahaibi, Y. M.; Hashim, M. A. Fruit Sugar-Based Deep Eutectic Solvents and Their Physical Properties. *Thermochim. Acta* **2012**, *541*, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.04.030>.
- (77) Kareem, M. A.; Mjalli, F. S.; Hashim, M. A.; Alnashef, I. M. Phosphonium-Based Ionic Liquids Analogues and Their Physical Properties. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55* (11), 4632–4637. <https://doi.org/10.1021/je100104v>.
- (78) Kumar, A. K.; Parikh, B. S.; Shah, E.; Liu, L. Z.; Cotta, M. A. Cellulosic Ethanol

- Production from Green Solvent-Pretreated Rice Straw. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2016**, *7*, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2016.04.008>.
- (79) Zhu, S.; Wu, Y.; Chen, Q.; Yu, Z.; Wang, C.; Jin, S.; Ding, Y.; Wu, G. Dissolution of Cellulose with Ionic Liquids and Its Application: A Mini-Review. *Green Chem.* **2006**, *8* (4), 325–327. <https://doi.org/10.1039/b601395c>.
- (80) <https://www.internationaloliveoil.org/wp-content/uploads/2020/04/HO-W901-29-11-2019-P.pdf> <https://www.internationaloliveoil.org/wp-content/uploads/2020/04/HO-W901-29-11-2019-P.pdf> (accessed Aug 23, 2020).
- (81) Mamilla, J. L. K.; Novak, U.; Grilc, M.; Likozar, B. Natural Deep Eutectic Solvents (DES) for Fractionation of Waste Lignocellulosic Biomass and Its Cascade Conversion to Value-Added Bio-Based Chemicals. *Biomass Bioenerg.* **2019**, *120* (November 2018), 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2018.12.002>.
- (82) Xu, H.; Peng, J.; Kong, Y.; Liu, Y.; Su, Z.; Li, B.; Song, X.; Liu, S.; Tian, W. Key Process Parameters for Deep Eutectic Solvents Pretreatment of Lignocellulosic Biomass Materials: A Review. *Bioresour. Technol.* **2020**, *310* (April). <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123416>.
- (83) Yu, Q.; Qin, L.; Liu, Y.; Sun, Y.; Xu, H.; Wang, Z.; Yuan, Z. In Situ Deep Eutectic Solvent Pretreatment to Improve Lignin Removal from Garden Wastes and Enhance Production of Bio-Methane and Microbial Lipids. *Bioresour. Technol.* **2019**, *271* (July 2018), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.09.056>.
- (84) Bhat, A. H.; Khan, I.; Usmani, M. A.; Umapathi, R.; Al-Kindy, S. M. Z. Cellulose an Ageless Renewable Green Nanomaterial for Medical Applications: An Overview of Ionic Liquids in Extraction, Separation and Dissolution of Cellulose. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *129*, 750–777. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.190>.
- (85) Tang, X.; Zuo, M.; Li, Z.; Liu, H.; Xiong, C.; Zeng, X.; Sun, Y.; Hu, L.; Liu, S.; Lei, T.; et al. Green Processing of Lignocellulosic Biomass and Its Derivatives in Deep Eutectic Solvents. *ChemSusChem* **2017**, *10* (13), 2696–2706. <https://doi.org/10.1002/cssc.201700457>.
- (86) Saha, B. C. Hemicellulose Bioconversion. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30* (5), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s10295-003-0049-x>.
- (87) Malaeke, H.; Housaindokht, M. R.; Monhemi, H.; Izadyar, M. Deep Eutectic Solvent as an Efficient Molecular Liquid for Lignin Solubilization and Wood Delignification. *J. Mol. Liq.* **2018**, *263*, 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.05.001>.
- (88) Yang, X.; Berglund, L. A. Structural and Ecofriendly Holocellulose Materials from Wood: Microscale Fibers and Nanoscale FibrIL. *Adv. Mater.* **2020**, *2001118*, e2001118. <https://doi.org/10.1002/adma.202001118>.
- (89) Nelson, R. The Use of Holocellulose to Study Cellulose Supermolecular Structure. *J. Polym. Sci.* **1961**, *51* (155), 27–58. <https://doi.org/10.1002/pol.1961.1205115504>.

- (90) Cheng, S.; Huang, A.; Wang, S.; Zhang, Q. Effect of Different Heat Treatment Temperatures on the Chemical Composition and Structure of Chinese Fir Wood. *Bioresources*. **2016**, *11* (2), 4006–4016. <https://doi.org/10.15376/biores.11.2.4006-4016>.
- (91) Cequier, E.; Aguilera, J.; Balcells, M.; Canela, R. Extraction and Characterization of Lignin from Olive Pomace : A Comparison Study among Ionic Liquid , Sulfuric Acid , and Alkaline Treatments. *Biomass. Convers. Bior.* **2019**, *9*, 241–252.
- (92) Gilli, P.; Pretto, L.; Bertolasi, V.; Gilli, G. Predicting Hydrogen-Bond Strengths from Acid-Base Molecular Properties. the PKa Slide Rule: Toward the Solution of a Long-Lasting Problem. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (1), 33–44. <https://doi.org/10.1021/ar800001k>.
- (93) Varanasi, P.; Singh, P.; Auer, M.; Adams, P. D.; Simmons, B. A.; Singh, S. Survey of Renewable Chemicals Produced from Lignocellulosic Biomass during Ionic Liquid Pretreatment. *Biotechnol. Biofuels* **2013**, *6* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-6-14>.
- (94) Sirviö, J. A.; Visanko, M.; Liimatainen, H. Acidic Deep Eutectic Solvents As Hydrolytic Media for Cellulose Nanocrystal Production. *Biomacromolecules*. **2016**, *17* (9), 3025–3032. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b00910>.
- (95) Tan, S. S. Y.; MacFarlane, D. R.; Upfal, J.; Edye, L. A.; Doherty, W. O. S.; Patti, A. F.; Pringle, J. M.; Scott, J. L. Extraction of Lignin from Lignocellulose at Atmospheric Pressure Using Alkylbenzenesulfonate Ionic Liquid. *Green Chem.* **2009**, *11* (3), 339–34. <https://doi.org/10.1039/b815310h>.
- (96) Yang, H.; Yan, R.; Chen, H.; Lee, D. H.; Zheng, C. Characteristics of Hemicellulose, Cellulose and Lignin Pyrolysis. *Fuel* **2007**, *86* (12–13), 1781–1788. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2006.12.013>.
- (97) Diop, A.; Jradi, K.; Daneault, C.; Montplaisir, D. Kraft Lignin Depolymerization in an Ionic Liquid without a Catalyst. *Bioresources*. **2015**, *10* (3), 4933–4946. <https://doi.org/10.15376/biores.10.3.4933-4946>.
- (98) Funel, J. A.; Abele, S. Industrial Applications of the Diels-Alder Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (14), 3822–3863. <https://doi.org/10.1002/anie.201201636>.
- (99) Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Diels – Alder Reactions in Water. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (7), 1365–1372.
- (100) Canela-Xandri, A.; Balcells, M.; Villorbina, G.; Christou, P.; Canela-Garayoa, R. Preparation and Uses of Chlorinated Glycerol Derivatives. *Molecules* **2020**, *25* (11), 1–39. <https://doi.org/10.3390/molecules25112511>.
- (101) Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. Diels-Alder Reactions in Ionic Liquids: A Safe Recyclable Alternative to Lithium Perchlorate-Diethyl Ether Mixtures. *Green Chem.* **1999**, *1* (1), 23–25. <https://doi.org/10.1039/a808052f>.
- (102) Ronald Breslow, Uday Maitra, D. R. Selective Diels-Alder Reactions in Aqueous Solutions and Suspensions. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (18), 240.
- (103) Nobuoka, K.; Kitaoka, S.; Kunimitsu, K.; Iio, M.; Harran, T.; Wakisaka, A.;

- Ishikawa, Y. Camphor Ionic Liquid: Correlation between Stereoselectivity and Cation-Anion Interaction. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (24), 10106–10108. <https://doi.org/10.1021/jo051669x>.
- (104) Kumar, S. T. A.; Shraeddha Tiwari; Kumar, A. Diels-Alder Reactions Are Faster in Water than in Ionic Liquids at Room Temperature. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **2006**, *45*, 4824–4825.
- (105) Lee, C. W. Diels-Alder Reactions in Chloroaluminate Ionic Liquids: Acceleration and Selectivity Enhancement. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2461–2464. [https://doi.org/PII_S0040-4039\(99\)00249-X](https://doi.org/PII_S0040-4039(99)00249-X).
- (106) Kumar, A.; Pawar, S. S. Converting Exo-Selective Diels-Alder Reaction to Endo-Selective in Chloroaluminate Ionic Liquids. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (4), 1419–1420. <https://doi.org/10.1021/jo035038j>.
- (107) Ruiz-López, M. F.; Assfeld, X.; Garica, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Solvent Effects on the Mechanism and Selectivities of Asymmetric Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (19), 8780–8787. <https://doi.org/10.1021/ja00072a035>.
- (108) Rideout, D. C.; Breslow, R. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (26), 7816–7817. <https://doi.org/10.1021/ja00546a048>.
- (109) Deepa.; Yadav, G. D.; Chaudhary, P.; Aalam, M. J.; Meena, D. R.; S. Singh. Chiral Imidazolidin-4-One with Catalytic Amount of Dicationic Ionic Liquid Act as a Recoverable and Reusable Organocatalyst for Asymmetric Diels-Alder Reaction. *Chirality* **2020**, *32* (1), 64–72. <https://doi.org/10.1002/chir.23137>.
- (110) Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; König, B. Low-Melting Sugar-Urea-Salt Mixtures as Solvents for Diels-Alder Reactions. *Chem. Commun.* **2005**, *9*, 1170–1172. <https://doi.org/10.1039/b414515a>.
- (111) Grosso, C.; Brigas, A.; de los Santos, J. M.; Palacios, F.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Natural Deep Eutectic Solvents in the Hetero-Diels–Alder Approach to Bis(Indolyl)Methanes. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150* (7), 1275–1288. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02421-7>.
- (112) Marullo, S.; Meli, A.; D’Anna, F. A Joint Action of Deep Eutectic Solvents and Ultrasound to Promote Diels–Alder Reaction in a Sustainable Way. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (12), 4889–4899. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c00193>.
- (113) Ramesh, K.; Siboro, S. A. P.; Kim, D. W.; Lim, K. T. Ultrasound-Accelerated Covalent-Functionalization of Reduced Graphene Oxide with Imidazolium-Based Poly(Ionic Liquid)s by Diels-Alder Click Reaction for Supercapacitors. *React. Funct. Polym.* **2020**, *152* (January), 104605. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104605>.
- (114) Nagare, A. S.; Kumar, A. Eutectic Mixture-Directed Kinetics of Diels-Alder Reaction. *Indian J. Chem.* **2011**, *50A*, 788–792.
- (115) N. Anbu; K. Jacob, J. V. M. K. K.; A. Dhakshinamoorthy; Anbu; Nagarjun; Jacob; Kalaiarasi; Dhakshinamoorthy. Acetylation of Alcohols, Amines, Phenols,

- Thiols under Catalyst and Solvent-Free Conditions. *Chemistry (Easton)*. **2019**, *1* (1), 69–79. <https://doi.org/10.3390/chemistry1010006>.
- (116) Ortiz, C.; Ferreira, M. L.; Barbosa, O.; Dos Santos, J. C. S.; Rodrigues, R. C.; Berenguer-Murcia, Á.; Briand, L. E.; Fernandez-Lafuente, R. Novozym 435: The “Perfect” Lipase Immobilized Biocatalyst? *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (10), 2380–2420. <https://doi.org/10.1039/c9cy00415g>.
- (117) López-Porfiri, P.; Brennecke, J. F.; Gonzalez-Miquel, M. Excess Molar Enthalpies of Deep Eutectic Solvents (DES) Composed of Quaternary Ammonium Salts and Glycerol or Ethylene Glycol. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, *61* (12), 4245–4251. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.6b00608>.
- (118) Aggarwal, A.; Lancaster, N. L.; Sethi, A. R.; Welton, T. The Role of Hydrogen Bonding in Controlling the Selectivity of Diels-Alder Reactions in Room-Temperature Ionic Liquids. *Green Chem.* **2002**, *4* (5), 517–520. <https://doi.org/10.1039/b206472c>.
- (119) Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J. Diels-Alder Reactions in Room-Temperature Ionic Liquids. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (4), 793–796. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02415-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02415-0).
- (120) Amenta, V.; Cook, J. L.; Hunter, C. A.; Low, C. M. R.; Vinter, J. G. Influence of Solvent Polarity on Preferential Solvation of Molecular Recognition Probes in Solvent Mixtures. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116* (49), 14433–14440. <https://doi.org/10.1021/jp310379h>.
- (121) Bosch, E.; Rosés, M. Relationship between ET Polarity and Composition in Binary Solvent Mixtures. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88* (24), 3541–3546. <https://doi.org/10.1039/FT9928803541>.
- (122) Hammond, O. S.; Bowron, D. T.; Edler, K. J. Liquid Structure of the Choline Chloride-Urea Deep Eutectic Solvent (Reline) from Neutron Diffraction and Atomistic Modelling. *Green Chem.* **2016**, *18* (9), 2736–2744. <https://doi.org/10.1039/c5gc02914g>.
- (123) Aryafard, M.; Karimi, A.; Harifi-Mood, A. R.; Minofar, B. Molecular Dynamics Simulations, Solvatochromic Parameters, and Preferential Solvation in Aqueous Solutions of Ethaline, Ethylene Glycol, and Choline Chloride. *J. Chem. Eng. Data* **2020**, *65* (9), 4556–4566. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.0c00381>.
- (124) Smith, P. E.; Mazo, R. M. On the Theory of Solute Solubility in Mixed Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (26), 7875–7884. <https://doi.org/10.1021/jp712179w>.
- (125) Marullo, S.; D’Anna, F.; Campodonico, P. R.; Noto, R. Ionic Liquid Binary Mixtures: How Different Factors Contribute to Determine Their Effect on the Reactivity. *RSC Adv.* **2016**, *6* (93), 90165–90171. <https://doi.org/10.1039/c6ra12836j>.
- (126) Salari, H.; Khodadadi-Moghaddam, M.; Harifi-Mood, A. R.; Gholami, M. R. Preferential Solvation and Behavior of Solvatochromic Indicators in Mixtures of an Ionic Liquid with Some Molecular Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (29), 9586–9593. <https://doi.org/10.1021/jp103476a>.
- (127) Ruß, C.; König, B. Low Melting Mixtures in Organic Synthesis - An Alternative

- to Ionic Liquids? *Green Chem.* **2012**, *14* (11), 2969–2982.
<https://doi.org/10.1039/c2gc36005e>.
- (128) Nu, D. T. T.; Hung, N. P.; Van Hoang, C.; Van der Bruggen, B. Preparation of an Asymmetric Membrane from Sugarcane Bagasse Using DMSO as Green Solvent. *Appl. Sci.* **2019**, *9* (16). <https://doi.org/10.3390/app9163347>.
- (129) Berson, J. A.; Hamlet, Z.; Mueller, W. A. The Correlation of Solvent Effects on the Stereoselectivities of Diels-Alder Reactions by Means of Linear Free Energy Relationships. A New Empirical Measure of Solvent Polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (2), 297–304. <https://doi.org/10.1021/ja00861a033>.
- (130) Erfurt, K.; Wandzik, I.; Walczak, K.; Matuszek, K.; Chrobok, A. Hydrogen-Bond-Rich Ionic Liquids as Effective Organocatalysts for Diels-Alder Reactions. *Green Chem.* **2014**, *16* (7), 3508–3514. <https://doi.org/10.1039/c4gc00380b>.
- (131) Singh, A.; Chopra, H. K. New Benzimidazolium-Based Chiral Ionic Liquids: Synthesis and Application in Enantioselective Sodium Borohydride Reductions in Water. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2016**, *27* (11–12), 448–453.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.04.004>.
- (132) Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. Recent Developments in Asymmetric Reduction of Ketones with Biocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14* (18), 2659–2681. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00526-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00526-3).
- (133) Howarth, J.; Hanlon, K.; Fayne, D.; McCormac, P. Moisture Stable Dialkylimidazolium Salts as Heterogeneous and Homogeneous Lewis Acids in the Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (17), 3097–3100.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00554-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00554-6).
- (134) Seebach, Dieter; Oei, H. A. Mechanism of Electrochemical Pinacolization. The First Asymmetric Synthesis in a Chiral Medium. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **2017**, *42* (13), 1–14.
- (135) Pégot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy, A. First Application of Chiral Ionic Liquids in Asymmetric Baylis-Hillman Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (34), 6425–6428. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.134>.
- (136) Zhang, S.; Huang, Y.; Jing, H.; Yao, W.; Yan, P. Chiral Ionic Liquids Improved the Asymmetric Cycloaddition of CO₂ to Epoxides. *Green Chem.* **2009**, *11* (7), 935–993. <https://doi.org/10.1039/b821513h>.
- (137) Martínez, R.; Berbegal, L.; Guillena, G.; Ramón, D. J. Bio-Renewable Enantioselective Aldol Reaction in Natural Deep Eutectic Solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (6), 1724–1730. <https://doi.org/10.1039/c5gc02526e>.
- (138) Vasiloiu, M.; Gaertner, P.; Zirbs, R.; Bica, K. Coordinating Chiral Ionic Liquids: Design, Synthesis, and Application in Asymmetric Transfer Hydrogenation under Aqueous Conditions. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (11), 2374–2381.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201403555>.
- (139) Palomba, T.; Ciancaleoni, G.; Del Giacco, T.; Germani, R.; Ianni, F.; Tiecco, M. Deep Eutectic Solvents Formed by Chiral Components as Chiral Reaction Media and Studies of Their Structural Properties. *J. Mol. Liq.* **2018**, *262*, 285–294.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.04.096>.

- (140) Lundberg, H.; Adolfsson, H. Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones in Ethanol. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (21), 2754–2758. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.098>.
- (141) Zhao, H.; Hsu, D. C.; Carlier, P. R. Memory of Chirality: An Emerging Strategy for Asymmetric Synthesis. *Synthesis (Stuttg.)*. **2005**, No. 1, 1–16. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834931>.
- (142) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Ruthenium(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (28), 7562–7563. <https://doi.org/10.1021/ja00133a037>.
- (143) Gausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Bruckmann, A.; Lehmann, C. W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. Highly Enantioselective Aza-Baylis-Hillman Reaction in a Chiral Reaction Medium. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (22), 3689–3692. <https://doi.org/10.1002/anie.200600327>.
- (144) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Regents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, O-Metilmandelate, and α -Methoxy- α -TrifluoroMetilphenylacetate (MTPA) Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 512–519. <https://doi.org/10.1021/ja00783a034>.
- (145) Garre, S.; Parker, E.; Ni, B.; Headley, A. D. Design and Synthesis of Bistereogenic Chiral Ionic Liquids and Their Use as Solvents for Asymmetric Baylis-Hillman Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (17), 3041–3043. <https://doi.org/10.1039/b808502a>.
- (146) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. Mosher Ester Analysis for the Determination of Absolute Configuration of Stereogenic (Chiral) Carbinol Carbons. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (10), 2451–2458. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.354>.
- (147) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. MTPA vs MPA in the Determination of the Absolute Configuration of Chiral Alcohols by ^1H NMR. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (24), 8569–8577. <https://doi.org/10.1021/jo960719i>.
- (148) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. α -Methoxy- α -TrifluoroMetilphenylacetic Acid, a Versatile Reagent for the Determination of Enantiomeric Composition of Alcohols and Amines. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (9), 2543–2549. <https://doi.org/10.1021/jo01261a013>.
- (149) Jayachandra, R.; Reddy, S. R. A Remarkable Chiral Recognition of Racemic Mosher's Acid Salt by Naturally Derived Chiral Ionic Liquids Using ^{19}F NMR Spectroscopy. *RSC Adv.* **2016**, *6* (46), 39758–39761. <https://doi.org/10.1039/c6ra02792j>.
- (150) Wang, Z.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Bao, W. Synthesis of New Chiral Ionic Liquids from Natural Acids and Their Applications in Enantioselective Michael Addition. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (27), 4657–4660. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.04.134>.
- (151) Liu, W. P.; Yuan, M. L.; Yang, X. H.; Li, K.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. Efficient Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones in Ethanol with Chiral Iridium Complexes of SpiroPAP Ligands as Catalysts. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (28),

- 6123–6125. <https://doi.org/10.1039/c5cc00479a>.
- (152) Faraone, A.; Wagle, D. V.; Baker, G. A.; Novak, E. C.; Ohl, M.; Reuter, D.; Lunkenheimer, P.; Loidl, A.; Mamontov, E. Glycerol Hydrogen-Bonding Network Dominates Structure and Collective Dynamics in a Deep Eutectic Solvent. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (3), 1261–1267. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b11224>.
- (153) Wang, H.; Liu, S.; Zhao, Y.; Wang, J.; Yu, Z. Insights into the Hydrogen Bond Interactions in Deep Eutectic Solvents Composed of Choline Chloride and Polyols. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7* (8), 7760–7767. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b06676>.
- (154) Hajipour, A. R.; Karimi, F. Synthesis of Novel Chiral Ionic Liquid and Its Application in Reduction of Prochiral Ketones to the Corresponding Chiral Alcohols Using NaBH₄. *Synth. Commun.* **2010**, *40* (12), 1784–1793. <https://doi.org/10.1080/00397910903161801>.
- (155) Gotor-Fernández, V.; Paul, C. E. Deep Eutectic Solvents for Redox Biocatalysis. *J. Biotechnol.* **2019**, *293* (December 2018), 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.12.018>.
- (156) Deetlefs, M.; Seddon, K. R. Assessing the Greenness of Some Typical Laboratory Ionic Liquid Preparations. *Green Chem.* **2010**, *12* (1), 17–30. <https://doi.org/10.1039/b915049h>.
- (157) Ferguson, J. L.; Holbrey, J. D.; Ng, S.; Plechkova, N. V.; Seddon, K. R.; Tomaszowska, A. A.; Wassell, D. F. A Greener, Halide-Free Approach to Ionic Liquid Synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84* (3), 723–744. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-11-07-21>.
- (158) Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Wells, A. Water in Organocatalytic Processes: Debunking the Myths. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (21), 3798–3800. <https://doi.org/10.1002/anie.200604952>.
- (159) Vaughen, B. K.; Klein, J. A. What You Don't Manage Will Leak: A Tribute to Trevor Kletz. *Process Saf. Environ. Prot.* **2012**, *90* (5), 411–418. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2012.03.006>.
- (160) Sheldon, R. A. The E Factor: Fifteen Years On. *Green Chem.* **2007**, *9* (12), 1273–1283. <https://doi.org/10.1039/b713736m>.
- (161) Anastas, Paul. Zimmerman, J. Through the 12 Principles Green Engineering. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *6* (8), 95–101. <https://doi.org/10.1039/b411954c>.
- (162) Tang, S. Y.; Bourne, R. A.; Smith, R. L.; Poliakoff, M. The 24 Principles of Green Engineering and Green Chemistry: “IMPROVEMENTS PRODUCTIVELY.” *Green Chem.* **2008**, *10* (3), 268–26. <https://doi.org/10.1039/b719469m>.
- (163) Hudlicky, T.; Frey, D. A.; Koroniak, L.; Claeboe, C. D.; Larry, E. Toward a ‘ Reagent-Free ’ Synthesis. **1999**, No. April, 57–59.
- (164) Reinhardt, D.; Ilgen, F.; Kralisch, D.; König, B.; Kreisel, G. Evaluating the Greenness of Alternative Reaction Media. *Green Chem.* **2008**, *10* (11), 1170–1181. <https://doi.org/10.1039/b807379a>.

- (165) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to “green” Chemistry - Which Are the Best? *Green Chem.* **2002**, *4* (6), 521–527. <https://doi.org/10.1039/b206169b>.
- (166) Trost, B. M. The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency. *Science* (80-.). **1991**, *254* (5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/science.1962206>.
- (167) Sheldon, R. A. Enzyme Immobilization: The Quest for Optimum Performance. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (8–9), 1289–1307. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700082>.
- (168) Powell, K. A.; Ramer, S. W.; Del Cardayr, S. B.; Stemmer, W. P. C.; Tobin, M. B.; Longchamp, P. F.; Huisman, G. W. Directed Evolution and Biocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40* (21), 3948–3959. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011105\)40:21<3948::AID-ANIE3948>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011105)40:21<3948::AID-ANIE3948>3.0.CO;2-N).
- (169) Sheldon, R. A. Selective Catalytic Synthesis of Fine Chemicals: Opportunities and Trends. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1996**, *107* (1–3), 75–83. [https://doi.org/10.1016/1381-1169\(95\)00229-4](https://doi.org/10.1016/1381-1169(95)00229-4).
- (170) Leaković, S.; Mijatović, I.; Cerjan-Stefanović, Š.; Hodžić, E. Nitrogen Removal from Fertilizer Wastewater by Ion Exchange. *Water Res.* **2000**, *34* (1), 185–190. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(99\)00122-0](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(99)00122-0).
- (171) Fonseca, A. D.; Crespo, J. G.; Almeida, J. S.; Reis, M. A. Drinking Water Denitrification Using a Novel Ion-Exchange Membrane Bioreactor. *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34* (8), 1557–1562. <https://doi.org/10.1021/es9910762>.
- (172) van, J.; Robb, W.; Jacobs, J. J. Cation Exchange on Ammonium Molybdophosphate-I. The Alkali Metals. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1959**, *12* (1–2), 104–112. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(59\)80099-3](https://doi.org/10.1016/0022-1902(59)80099-3).
- (173) Karim, K. J. B. A.; Jin, J. Y.; Takeuchi, T. Simultaneous Separation of Inorganic Anions and Cations by Using Anion-Exchange and Cation-Exchange Columns Connected in Tandem in Ion Chromatography. *J. Chromatogr. A* **2003**, *995* (1–2), 153–160. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(03\)00523-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(03)00523-5).
- (174) Scobell, H. D.; Brobst, K. M. Rapid High-Resolution Separation of Oligosaccharides on Silver Form Cation-Exchange Resins. *J. Chromatogr. A* **1981**, *212* (1), 51–64. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)80546-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)80546-4).