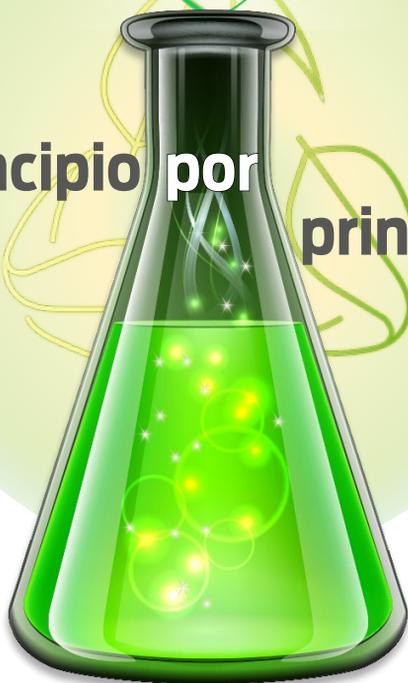


QUÍMICA VERDE

Principio por principio



René Miranda Ruvalcaba COORDINADOR

Karina Cid Del Prado Mejía

María Olivia Noguez Córdova

René Gerardo Escobedo González

Joel Omar Martínez

José Francisco Cortés Ruíz Velasco

David Morales Morales

Laura Bertha Reyes Sánchez

QUÍMICA VERDE

Principio por principio



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Química verde. Principio por principio

Primera edición: enero de 2024.

D.R. © René Miranda Ruvalcaba

D.R. © Karina Cid del Prado Mejía

D.R. © María Olivia Noguez Córdova

D.R. © René Gerardo Escobedo González

D.R. © Joel Omar Martínez

D.R. © José Francisco Cortés Ruíz Velasco

D.R. © David Morales Morales

D.R. © Laura Bertha Reyes Sánchez

ISBN: 978-607-30-8720-9

D.R. © UNAM 2024, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, CDMX.

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Insurgentes Sur y Circuito Escolar, Ciudad Universitaria,

México, C.P. 04510, CDMX.

www.ccb.unam.mx

Esta edición y sus características son propiedad
de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio,
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Hecho en México - *Made in México*.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| PRÓLOGO | 11 |
| PREFACIO | 19 |
| INTRODUCCIÓN | 21 |
| GENERALIDADES | 25 |
| Química en la vida cotidiana | 25 |
| La Química Verde | 27 |
| Protocolo de la Química Verde | 34 |
| Sostenibilidad | 37 |
| I. PRINCIPIO 1 | 46 |
| 1.- Prevención o minimización de residuos | 46 |
| 1.2.- Descripción | 46 |
| 1.3.- Factor E (E) | 47 |
| 1.4 Microescala | 51 |
| II. PRINCIPIO 2 | 58 |
| II.1 Economía atómica | 58 |
| II.2 Descripción | 58 |
| II.3 Tipos de reacción y sus economías atómicas | 59 |
| III. PRINCIPIO 3 | 73 |
| III.1 Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida | 73 |
| III.2 Descripción y ejemplos | 73 |
| IV. PRINCIPIO 4 | 78 |
| IV.1 Diseño de químicos seguros | 78 |
| IV.2 Descripción | 78 |

| | |
|---|------------|
| IV.3 Sustancias tóxicas | 79 |
| IV.4 ¿Cómo evitar el final tóxico? | 83 |
| IV.5 Ejemplos de productos tóxicos | 84 |
| V. PRINCIPIO 5 | 88 |
| v.1 Reducir el uso de sustancias auxiliares | 88 |
| v.2 Descripción | 88 |
| v.3 Sustancias líquidas auxiliares | 91 |
| v.4 Sustancias sólidas auxiliares | 106 |
| v.5 Fluidos supercríticos | 108 |
| v.6 Polímeros líquidos como disolventes | 112 |
| v.7 Disolventes eutécticos profundos | 113 |
| v.8 Disolventes en la industria | 115 |
| VII. PRINCIPIO 6 | 117 |
| VII.1 Eficientizar el consumo energético | 117 |
| VII.2 Descripción | 117 |
| VII.3 Métodos para la generación de corriente eléctrica | 119 |
| VII.4.- Energía mecánica | 121 |
| VII.5 Ondas electromagnéticas | 133 |
| VII.7 <u>Química</u> de flujo continuo | 145 |
| VII. PRINCIPIO 7 | 148 |
| VII.1 Uso de materias primas renovables | 148 |
| VII.2 Descripción | 148 |
| VII.3 Las materias primas no renovables | 150 |
| VII.4 Las materias primas renovables y sus ventajas | 150 |
| VII.5 Reacciones y productos comerciales que utilizan materias primas renovables | 152 |
| VII.5.3 Síntesis de ácido adípico | 159 |
| VII.5.4 Síntesis de derivados de indol-quinona | 159 |
| VII.5.5 Materias primas renovables como ingredientes en cosméticos | 160 |
| VIII. PRINCIPIO 8 | 163 |
| VIII.1 Evitar las <i>derivatizaciones</i> | 163 |
| VIII.2 Descripción | 163 |

| | |
|---|-----|
| IX. PRINCIPIO 9 | 169 |
| IX.1 Potenciación de la catálisis | 169 |
| IX.2 Descripción | 169 |
| IX.3 Diferentes tipos de catálisis | 172 |
| X. PRINCIPIO 10 | 186 |
| x.1.- Generar productos biodegradables | 186 |
| x.2.- Descripción | 186 |
| x.3.- ¿Cómo prevenir el daño al ambiente? | 189 |
| x.4.- Herramientas para la consulta y predicción de la biodegradabilidad de los productos | 195 |
| XI. PRINCIPIO 11 | 198 |
| XI.1 Desarrollar metodologías analíticas para el seguimiento de un proceso químico en tiempo real. | 198 |
| XI.2 Descripción | 198 |
| XI.3.- Métodos para el seguimiento de las reacciones y del control de la extracción de un metabolito | 199 |
| XI.4.- Resonancia Magnética Nuclear | 214 |
| XII. PRINCIPIO 12 | 222 |
| XII.1 Prevención de accidentes | 222 |
| XII.2 Descripción | 222 |
| XII.3.- Desastres químicos | 224 |
| XII.4 Formas de incidir sobre el Principio 12 | 228 |
| APÉNDICE | 231 |
| Métricas verdes | 231 |
| Métricos ambientales-salud humana | 239 |
| Métricos que emplean programas computacionales (hojas de cálculo o software) | 245 |
| Métricos holísticos | 257 |
| EVALUACIÓN FINAL TOTAL DEL PROCESO | 269 |
| RESÚMENES CURRICULARES DE LOS AUTORES | 275 |

Agradecimientos

A la **DGAPA UNAM PROYECTO PAPIME 209919**, “Atendiendo el llamado de la **UNESCO** para educar en la sostenibilidad: Mejoramiento de la enseñanza de los doce principios de la **Química Verde**”.

Al **CONACyT**, por el apoyo económico brindado por concepto de: Ayudante de Investigador Nacional **SN1 III** con número de **CVU 1,018,787**.

Prólogo

La publicación del libro *Green Chemistry* de Anastas y Warner en 1998 (Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998) y su enorme impacto tuvo como consecuencia un aumento exponencial en el interés y las publicaciones sobre esta materia.

La química verde es por tanto un tema relativamente reciente, una filosofía de la química que intenta eliminar o al menos reducir el impacto de los productos químicos en el medio ambiente desde el diseño de síntesis y no tanto desde la eliminación de contaminantes. En consecuencia, se encuadraría dentro de los objetivos de desarrollo sostenible enunciados por Naciones Unidas (*Objetivos y Metas de Desarrollo Sostenible-Desarrollo Sostenible* [un.org]) y que intentan el uso de los recursos naturales sin comprometer su legado a las generaciones futuras.

Desde entonces se han desarrollado programas de master, doctorado, redes e instituciones públicas y privadas relacionadas con la química verde a lo largo del mundo y encargadas de su difusión. Se crearon los Presidential Green Chemistry Awards en Estados Unidos con el fin de potenciar esta filosofía en tanto en la industria como en los centros públicos. Asimismo, se han introducido conceptos de química verde en el currículo docente a todos los niveles.

El impacto de los productos químicos en el medio ambiente ha tenido como consecuencia una “mala fama” de la química y que a veces esta disciplina se vea como una ciencia contaminante. Sin embargo, es

la mala *praxis* y las malas decisiones políticas y empresariales las que producen los accidentes y la contaminación. A pesar de ello, la química está presente en todos los aspectos de nuestra existencia, de manera que puede decirse que sin sus beneficios la vida moderna no sería posible.

En cualquier caso, tal y como plantea Colin Baird en su libro *Environmental Chemistry* (MacMillan, 2012), “la mayoría de los problemas medioambientales de las décadas pasadas, como la contaminación biológica del agua, se resolvieron sólo cuando se aplicaron los métodos de la ciencia en general y de la química en particular... El aumento espectacular que ha ocurrido en las últimas décadas, en la expectativa de vida humana y en la calidad material de la vida es debido en gran medida a los productos químicos y a la química”.

Los términos sostenible, sustentable o verde a menudo se utilizan con fines publicitarios sin el menor rigor. Incluso muchas publicaciones científicas utilizan estos términos con el objetivo de conseguir una mejor valoración sin estar su uso plenamente justificado.

Sin embargo, tal y como indica R. Noyori, premio Nobel de Química en 2001, “*Green Chemistry is not a mere catch phrase; it is the key to the survival of mankind*” (La química verde no es solamente un eslogan, es la llave para la supervivencia de la humanidad). (*Synthesizing our future. Nature Chem* 1, 5–6, 2009).

Por ello debemos ser muy cuidadosos con el uso del término *química verde* y exigir pruebas cuantitativas de la sostenibilidad de un proceso químico que se califique como tal.

Cabe decir que la sostenibilidad, la protección del medio ambiente, de los animales y de las personas está en la esencia de la química verde y por tanto de los profesionales que la ejercen. El código de conducta de la American Chemical Society recoge algunos puntos directamente relacionados con ella:

1. “Chemical professionals should be actively concerned with the health and safety of co-workers, consumers, and the community. Professionals have a responsibility to serve the public interest and to further advance scientific knowledge. This includes ensuring that public comments are made with care and accuracy to avoid unsubstantiated, exaggerated, or premature statements”. (Los profesionales de la química deben preocuparse activamente por la salud y la seguridad de sus compañeros de trabajo, de los

consumidores y de la comunidad. Los profesionales tienen la responsabilidad de servir al interés público y hacer avanzar el conocimiento científico. Esto incluye garantizar que los comentarios públicos se realicen con cuidado y precisión para evitar declaraciones infundadas, exageradas o prematuras.)

2. “Chemical professionals should strive to do their work in ways that are safe and sustainable for the environment. This includes continuing to work to develop sustainable products and processes that protect the health, safety, and prosperity of future generations”. (Los profesionales de la química deben esforzarse por realizar su trabajo de forma segura y sostenible para el medio ambiente. Esto incluye seguir trabajando para desarrollar productos y procesos sostenibles que protejan la salud, la seguridad y la prosperidad de las generaciones futuras.)

Por tanto, es responsabilidad de los profesionales de la química aplicar los conocimientos adquiridos con una conciencia medioambiental y de protección de las personas.

Los doce principios de la química sostenible que se recogen en el libro de Anastas y Warner han marcado claramente los objetivos y los pasos a seguir para prevenir, reducir y eliminar la producción de residuos, aumentar la seguridad y prevenir los accidentes y las enfermedades laborales.

Posteriormente y siguiendo la misma estrategia y los mismos objetivos se han postulado los doce principios de varias disciplinas, especialmente de la ingeniería química sostenible.

Es por ello muy interesante la publicación de este libro que describe capítulo a capítulo los doce principios de la química verde. El grupo del Dr. René Miranda Ruvalcaba, uno de los pioneros en la aplicación de la química verde en México y coordinador del presente libro, es uno de los grupos más activos tanto en la investigación como en la difusión en este rubro.

En diciembre de 2020 los doctores Miranda y María Olivia Noguez Córdova, coautora de este volumen, coordinaron el curso “Química verde, principio por principio” que se celebró en Chihuahua y en el que tuve el honor de ser invitado a participar como conferenciante.

Dicho curso mostró el enorme potencial de la química verde en México y sirvió para formar en esta filosofía de la química a una gran

remesa de nuevos investigadores. Por ello, es natural que de ese curso surja en gran medida el libro que ahora el lector puede consultar: *Química verde. Principio por principio*.

Tal y como indica el título se estructura en doce capítulos, cada uno dedicado a un principio además de un capítulo de introducción, donde se destaca la importancia de la química en la vida cotidiana, el concepto de sostenibilidad, de la química verde en particular y su situación actual en México.

Los siguientes capítulos se dedican a cada uno de los principios, incidiendo en su descripción y en los aspectos más relevantes de aplicación de todos ellos. Así del principio 1 se resalta la prevención y minimización de residuos, el Factor E como medida de sostenibilidad, así como las técnicas de microescala que facilitan la minimización de residuos. En el principio 2 se subraya la economía atómica, su definición e impacto y se repasan las reacciones empleadas en síntesis orgánica de acuerdo con su economía atómica.

En el principio 3 se destaca la reducción de la toxicidad de los productos finales mientras que en el principio 4 se hace énfasis en el diseño de productos seguros, con nula toxicidad. En el tema dedicado al principio 5 se profundiza en la reducción de disolventes y el empleo de disolventes benignos, uno de los pilares de la química verde, que presenta gran interés en la industria química y sobre todo farmacéutica.

Del principio 6 se describen métodos alternativos de activación que permiten el ahorro energético, así como resultados no accesibles mediante calefacción convencional, así como un apartado dedicado a la química en flujo, de gran importancia y crecimiento en la industria y que incide en todos los principios de la química verde. En el principio 7 se analizan las materias primas renovables, así como las reacciones que parten de estas materias.

Del principio 8 se destaca la reducción de uso de grupos protectores y activantes, y por tanto, la reducción del número de etapas de síntesis y consecuentemente de residuos. En el principio 9 se aborda otro de los pilares de la química sostenible, la catálisis. Se describen los principales tipos de catálisis y sus aplicaciones.

El principio 10 se centra en la biodegradabilidad de los productos obtenidos con ejemplos de diferentes tipos de productos y se ofrece un apartado sobre las herramientas que ayudan a predecir la biodegradabilidad. En el principio 11 se recopilan las principales técnicas de análisis

y determinación estructural que permiten el análisis *in situ* de las reacciones y con ello evitar la descomposición de los productos obtenidos.

Finalmente, del principio 12 se describen algunos accidentes importantes a lo largo de la historia, y la conocida como pirámide de control.

El libro finaliza con un amplio capítulo que trata de manera muy sistemática sobre los métodos de cuantificación de la sostenibilidad, cada vez más necesarios y requeridos a la hora de reclamar si un proceso es verde o no.

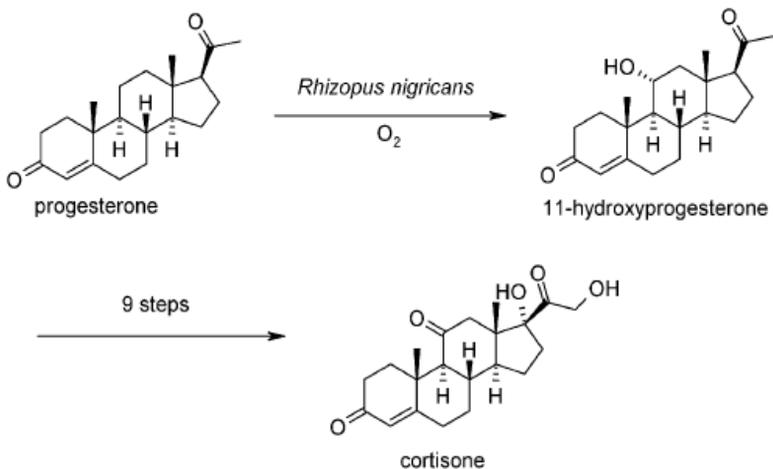
Este volumen está escrito con un estilo muy didáctico, fácil de leer y entender. Asimismo, tiene un especial cuidado en la terminología, lo que es muy destacable ya que es un aspecto característico del grupo del Dr. Miranda, pero que en la actualidad se descuida en muchos textos y cursos.

En mi opinión este libro constituye una herramienta notable que contribuirá a difundir y a formar profesores a todos los niveles, químicos industriales e investigadores sobre la filosofía de la química verde, que debe ser cada vez más extendida y cotidiana.

Quiero finalizar con un ejemplo sintético y una reflexión. A finales de los años cuarenta, Merck fue la primera compañía en sintetizar la cortisona en una carrera entre las empresas que querían comercializar este grupo de esteroides de gran importancia farmacológica. La síntesis constaba de 31 etapas sintéticas.

En 1952 la compañía Upjohn describió la hidroxilación indicada en el esquema por fermentación de la progesterona con el hongo *Rhizopus nigricans*, lo que redujo notablemente el número de etapas de síntesis. Aunque esta no era el primer ejemplo de oxidación microbiológica, sí suponía la primera oxidación en una posición no activada. El programa de investigación de Upjohn sobre esteroides cambió totalmente el campo de la síntesis orgánica.

Si nos fijamos en el proceso, podemos ver que se aplican dos principios de la química verde: la biocatálisis y la reducción del número de etapas de síntesis. Todo ello cuarenta años antes de que se lanzara su filosofía. Esto nos hace pensar que en realidad sus doce principios podrían resumirse en uno solo: la aplicación del sentido común en la química.



La reflexión se refiere a la responsabilidad de los químicos. Fritz Haber consiguió el premio Nobel de Química en 1918 por “la síntesis de amoníaco a partir de sus elementos”. El proceso Haber-Bosch para la síntesis de amoníaco redujo la dependencia de fertilizantes, como ejemplo, el nitrato de Chile, que abrió una nueva vía para la síntesis de estos productos.

Hoy en día se considera que una parte importante del nitrógeno que contienen nuestras proteínas y ácidos nucleicos proviene del proceso Haber-Bosch. También es responsable de que se pueda alimentar a una humanidad que crece exponencialmente con menos terreno cultivado.

Así, con gran probabilidad, un 30% de la población actual no existiría sin el proceso Haber-Bosch. Sin embargo, Fritz Haber era también militar y fue el responsable del diseño de las armas químicas que utilizó Alemania en la Primera Guerra Mundial y supusieron la pérdida de cientos de miles de vidas.

Haber nunca se arrepintió ya que consideraba que si no era él otro las habría utilizado. La tragedia de Haber está muy bien descrita en el libro de B. Labatut, *Un verdor terrible*; por ejemplo, su esposa, que no compartía sus ideas, se suicidó. Después de la guerra, Haber fue degradado y enviado al departamento de agricultura donde diseñó el Zyklon B para el control de plagas, llamado así por su rapidez y eficacia. El Zyklon B, utilizado en las cámaras de gas en la Segunda Guerra Mundial acabó

con la vida de millones de personas, entre ellas varios miembros de su familia ya que él, aunque católico por conversión, era de origen judío.

La ciencia tiene una doble cara y somos los científicos los que debemos utilizar nuestros descubrimientos para el bien de la humanidad y para la protección del medio ambiente, evitando en la medida de nuestras posibilidades que se empleen con fines nocivos.

Este libro es una excelente guía para transitar por el buen camino.

Antonio de la Hoz Ayuso

*Catedrático de Química Orgánica
Universidad de Castilla-La Mancha
Responsable del grupo Microwaves in Sustainable Organic Synthesis.*

Prefacio

La Química no es una ciencia estática o agotada sino que es una ciencia dinámica, cuyo desarrollo es continuo, al generar conocimiento que busca mejorar la calidad de nuestra vida diaria. En este contexto, la búsqueda de soluciones para los requerimientos de salud y confort que son esenciales para la humanidad han implicado también riesgos y peligros, que en algunos casos han provocado un daño al medio ambiente. Además, hasta tiempos recientes se asumía que los recursos naturales eran infinitos y que en consecuencia podrían ser utilizados de forma indiscriminada.

Por fortuna se tiene ahora conciencia de la gravedad que representa el deterioro del medio ambiente y por ende se han generado esfuerzos muy significativos, tanto por parte de la industria química como por la academia, para desarrollar procesos más eficientes, así como sustancias que no presenten toxicidad.

Es así que uno de los temas más relevantes y que se encuentra en pleno desarrollo en el siglo XXI es la Química Verde, que tiene como meta eliminar la producción y el uso de compuestos que sean dañinos para el medio ambiente y/o tóxicos para hombres, mujeres y animales. La relevancia de esta nueva manera de hacer química no puede soslayarse; en el año 2010 Ryoji Noyori (Premio Nobel 2001 de Química) declaró enfáticamente que la sobrevivencia de la humanidad depende de la capacidad de químicos y químicas para dominar los principios de la Química Verde, propuestos por Paul Anastas y John Warner en 1998 para prevenir la producción de contaminantes y optimizar la eficiencia de las reacciones químicas.

En el libro *Química Verde. Principio por Principio*, los autores abordan aspectos fundamentales e inherentes al paradigma que significa la Química Verde. En efecto, la parte central aborda sus protocolos asociados, es decir con *los doce principios* enunciados por Anastas y Warner. En particular, esta monografía describe los puntos centrales que llevaron a dicho concepto, desde sus albores, hasta el punto donde

se encuentra hoy en día. La estructura de *Química Verde. Principio por Principio* se resume a continuación.

En las secciones introductorias se enfatiza que personas que no necesariamente pertenecen a la comunidad científica culpan a la Química de los grandes problemas que aquejan a la humanidad, así como de los desastres ambientales registrados al paso de los años. Aquí, los autores hacen ver que esas personas ignoran de inicio los grandes beneficios proporcionados por la Química, los cuales han repercutido en el buen estado de la sociedad actual.

Posteriormente, se destaca el desarrollo que ha experimentado la Química Verde para llegar a ser como la conocemos en la actualidad, y así mismo, se comenta acerca de lo que se espera de este campo en el futuro.

A continuación, se presentan los protocolos seguidos para la implementación de la Química Verde, es decir se dan a conocer “Los Doce Principios” de manera clara y concisa para hacer más accesible estos conceptos a aquellos que nunca han tenido un acercamiento con esta estrategia química.

En este sentido, los capítulos I al XII hacen una descripción detallada de cada uno de “Los Doce Principios” de la Química Verde; desde el acuñamiento del concepto, hasta la comprensión de sus aspectos clave. Con el objeto de reforzar los conocimientos adquiridos sobre cada uno de los *Principios*, se presentan-estudian-discuten varios ejemplos extraídos de la literatura reciente donde se abordan desde el punto de vista de la investigación, la docencia y la industria química.

Adicionalmente, se explica qué es la *sostenibilidad*, enfatizando el papel central que juega en ella la química. Al respecto, se destaca la relevancia que tiene para el desarrollo de la sociedad, resaltando también su importancia para la Organización de las Naciones Unidas, desde la trinchera de la UNESCO.

Finalmente, se presenta un apéndice en el que se lleva a cabo el desglose de las métricas que han surgido para poder determinar de una manera cuantitativa qué tan verde es un proceso químico.

Eusebio Juaristi Cossío
Ciudad de México
28 de septiembre de 2023.

Introducción

La apreciación de la Química se manifiesta mediante dos vertientes: para aquellos vinculados con la ciencia y la industria, su perspectiva es la solución a los problemas de requerimiento de confort, es decir, el camino para alcanzar desarrollo y por ende la ruta de acceso a los bienes de uso diario; sin embargo, para la gente común, la química implica riesgo y peligro. Ninguna de estas consideraciones es completamente adecuada o inexacta; al respecto es muy importante tener comprensión de que el desarrollo tecnológico implica un costo (daño-beneficio) ambiental.

Por otro lado, en la época de la revolución industrial se especulaba que los recursos naturales eran infinitos y que en consecuencia estos deberían utilizarse indiscriminadamente mediante el recurso de la tecnología.

Afortunadamente se empezó a tener sensatez sobre el deterioro del ambiente, concientizando a los gobiernos de todos los países al reconocimiento de la problemática citada; en consecuencia, se promovió a forjar una normatividad y se generaron los primeros esfuerzos tanto por la industria como por la academia para desarrollar procesos nuevos y sustancias con toxicidad más baja, con la finalidad de reducir la emisión de contaminantes.

Es obligado hacer resaltar que de manera precedente al arribo de una reglamentación eco-amigable, se efectuaba inapropiadamente la liberación de contaminantes en el aire, agua y suelo (Anastas y Warner, 1998).

Posteriormente, con el avance en la normatividad y el conocimiento de los mecanismos de acción de los contaminantes en el medio, se generaron límites para su emisión al ambiente. La solución más adecuada para esto parecía ser el uso de equipos de control de emisiones que sirvieran como barreras para cumplir con los requerimientos de la ley.

Una consecuencia importante fue la instauración de la “Pollution Prevention Act” en los Estados Unidos de América en 1990; así se inició la inserción de recursos diversos para prevenir la producción de contaminantes. Ejemplos de lo mencionado son controles de ingeniería, control de inventarios, optimización de procesos, y deseando hacer sobresalir, por la importancia de este libro, el surgimiento y perseverante desarrollo de una manera nueva de hacer química, la *Química Verde* (Yarto Ramírez *et. al.*, 2009).

Como parte del movimiento preventivo de la contaminación antes señalado se efectuó el diseño y adquisición, previa revisión profunda en la literatura, de información adecuada y actualizada y en consecuencia se realizó la edición de este libro en el que se abordan diversos aspectos relevantes y actuales inherentes al paradigma que significa la *Química Verde*, principalmente para su mejor inserción en el ámbito del idioma español.

Desde este punto de vista, el trabajo está pensado de tal manera que comprenda primero los puntos sustanciales que llevaron a la *Química Verde* desde sus albores hasta donde se encuentra hoy en día; además, es importante mencionar, que se aborda el Protocolo de la *Química Verde*-Los 12 Principios. Esto último con la siguiente estructura:

En primera instancia se enfatiza que la *Química*, vista por personas que no necesariamente pertenecen a la comunidad científica, es culpable de muchos de los grandes problemas que aquejan a la humanidad, así como de múltiples desastres químicos acontecidos; sin embargo, se resalta que en lo general no se observan sus grandes ventajas en cuanto a comodidades cotidianas, que sin la química no se hubieran desarrollado en el mundo, y por ende, su repercusión conveniente en la sociedad actual.

Posteriormente, se destaca el desarrollo que ha asumido la *Química Verde* para ser como la conocemos en la actualidad y qué se espera en el futuro.

Acto seguido, se realiza la presentación del protocolo de la *Química Verde*, es decir, se dan a conocer los 12 Principios de manera concisa para hacer más accesible los conceptos a aquellos que nunca han tenido un acercamiento con esta química.

Posteriormente, se explica qué es la sostenibilidad realzando el papel relevante que juega en ella la química y su repercusión antropogénica; al respecto, se destaca la jerarquía que tiene para el desarrollo de las

sociedades, resaltando la importancia dada por la Organización de las Naciones Unidas desde la trinchera de la UNESCO.

A su vez, desde el capítulo I y XII, se lleva a cabo una descripción detallada de cada uno de los 12 Principios de la Química Verde; desde el acuñamiento del concepto, hasta los puntos clave que tiene cada uno de Los Principios y para reforzar los conocimientos adquiridos sobre cada uno de Los Principios, se presentan-estudian-discuten varios ejemplos de la literatura desde el punto de vista de la investigación, la docencia y la industria.

Finalmente se presenta un apéndice, en el que se lleva a cabo el desglose de las métricas que han surgido alrededor del mundo, para poder medir qué tan verde es un proceso.

Dra. María Olivia Noguez Córdova
Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México,
5 de diciembre de 2023

Generalidades

QUÍMICA EN LA VIDA COTIDIANA

Durante la prehistoria, la actividad humana se limitaba a obtener de la naturaleza todo aquello que pudiera contribuir a satisfacer sus necesidades inmediatas. Sin embargo, la población mundial ha aumentado considerablemente, los países han adquirido un nivel de desarrollo cada vez mayor y el hombre hace uso no sólo de lo que le es necesario sino de todo aquello que puede contribuir a aumentar su nivel de bienestar, sin importarles el deterioro de los ecosistemas y por ende del planeta.

Gracias a la Industria Química se han producido muchos artículos que han mejorado nuestra calidad de vida y de los que difícilmente se pudiese prescindir (Imagen 1). Entre otros muchos ejemplos se encuentran: los antibióticos y otros medicamentos, los fertilizantes y pesticidas, los plásticos, las fibras sintéticas como el nylon, el rayón y el poliéster, la gasolina y otros combustibles, los detergentes y los productos para el tratamiento y purificación del agua.

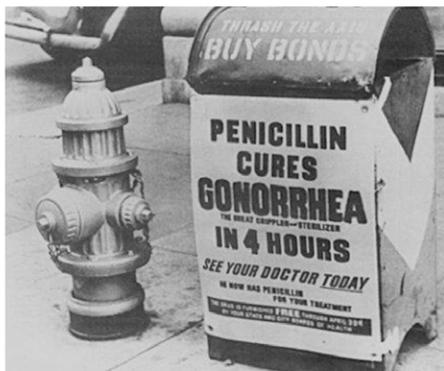


Imagen1.- Anuncio sobre la penicilina, para militares de la Segunda Guerra Mundial, c. 1944.

Fuente: Washington Post.

También es indudable que muchos de los problemas de muchas décadas e inclusive de siglos pasados se han resuelto gracias a la aplicación de los métodos científicos y particularmente de la Química y que con ello se ha logrado una mayor calidad y expectativa de vida de los seres humanos. Sin embargo, la sociedad de consumo en la que hoy se vive, ha provocado una producción cada vez más grande de residuos de origen industrial ocasionado accidentes y generando problemas de contaminación, que han tenido un fuerte impacto en el deterioro ambiental y que han afectado la vida de los ecosistemas y de miles de seres humanos (Baird and Cann, 2005).

Si bien es cierto que la Química ha dado grandes soluciones a problemas importantes de la humanidad, también es un hecho indudable que es parcialmente causante de la problemática ambiental que vivimos. En este contexto, el reto consiste en seguir apoyando el progreso de la humanidad, pero hacerlo con responsabilidad, procurando evitar los efectos negativos al respecto.

En la revista *Chemical & Engineering News A.*, se informó en el año 2001, (**Imagen 2**), que la contaminación causada por la industria química de los Estados Unidos y Canadá era del 16%, y ocupaba el tercer lugar, frente a un 29 % causado por la industria eléctrica y un 17 % causado por la industria de metales primarios (Hogue, 2004).

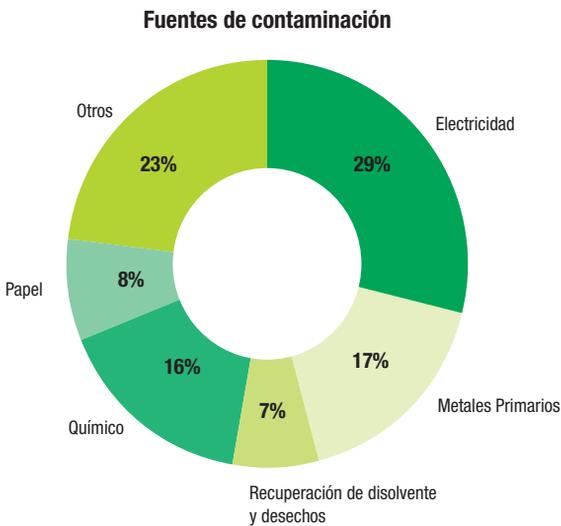


Imagen 2.- Algunas fuentes importantes de contaminación. (Hogue, 2004).

Es conveniente señalar, que algunos de los problemas que han sido atribuidos a la Química son accidentes causados por falta de ética y malos manejos de los productos y procesos, y como ciudadanos del mundo, es importante reflexionar que la solución no se encuentra únicamente en la promulgación de leyes que frenen o limiten la actividad química sino en propuestas que la misma Química haga para el desarrollo de una Química Sostenible y para las condiciones de seguridad y control que los productos y procesos requieran.

LA QUÍMICA VERDE

Origen y desarrollo de la Química Verde

El evidente incremento de contaminantes en el planeta, así como los múltiples problemas que se derivan de ello, han obligado al ser humano a preocuparse por la conservación ambiental. A este respecto, a partir de los años sesenta, se han implementado una serie de leyes relacionadas con su protección, lo que ha despertado un gran interés por el tema.

La idea de la Química Verde (QV) se desarrolló inicialmente como respuesta al Acta de Prevención de la Contaminación de los Estados Unidos de América (EUA) en el año 1990, declarando que la política nacional de ese país debía eliminar la contaminación mediante un diseño mejorado, incluidos cambios rentables en productos, procesos, uso de materias primas y reciclaje en lugar de tratamiento y eliminación. Aunque la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) es conocida como una agencia reguladora, se alejó del enfoque de “comando y control” o “fin de tubería” para implementar lo que eventualmente se llamaría su programa de “Química Verde”.

Para 1991, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Tóxicos de la EPA había lanzado un programa de becas de investigación que fomentaba el rediseño de los productos y procesos químicos existentes para reducir los impactos en la salud humana y el medio ambiente. La EPA, en asociación con la Fundación Nacional de Ciencia de los Estados Unidos (NSF), luego procedió a financiar la investigación básica en QV a principios de los años noventa (History of Green Chemistry: <https://greenchemistry.yale.edu/about/history-green-chemistry>).

La introducción de los premios anuales “Presidential Green Chemistry Challenge” en 1996 atrajo la atención sobre las historias de éxito tanto de la qv industrial como de la académica. El programa de premios y las tecnologías que destaca son ahora una piedra angular del currículo educativo.

Entre mediados y finales de la década de 1990 se registró un aumento en el número de reuniones internacionales dedicadas a la sostenibilidad, como las Conferencias de Investigación Gordon sobre qv, así como sus redes desarrolladas en los Estados Unidos, el Reino Unido, España e Italia.

El libro *Green Chemistry: Theory and Practice* que incluye los 12 Principios de la Química Verde se publicó en 1998 (*vide supra*), proporcionando al nuevo campo un conjunto claro de pautas para un mayor desarrollo. En el año de 1999, la Royal Society of Chemistry lanzó su revista *Green Chemistry* (Anastas, 2018).

Lo anterior, puede resumirse apropiadamente mediante la línea de tiempo mostrada en la **Imagen 3**.

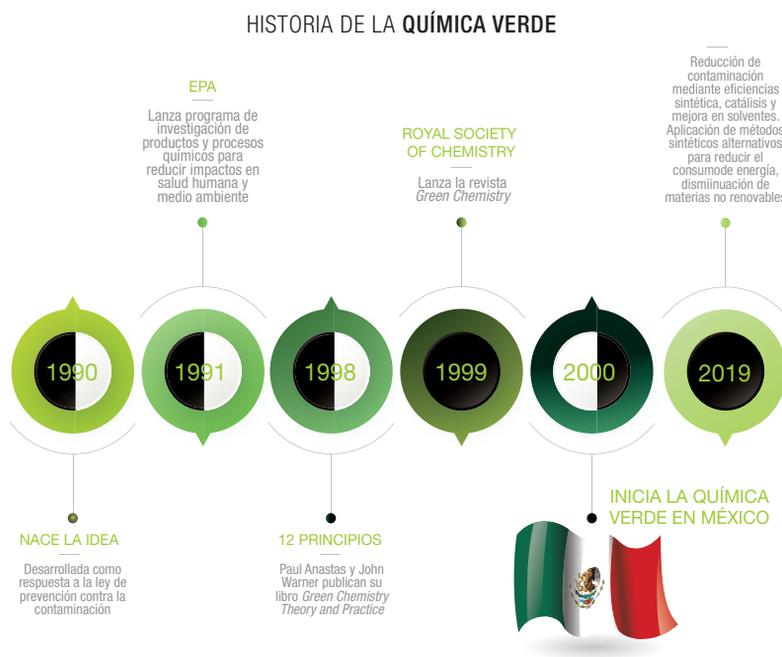


Imagen 3.- Línea de tiempo de la Química Verde.

Estado actual

La Química Verde es el diseño de productos químicos y procesos que reducen o eliminan el uso y la generación de sustancias peligrosas, teniendo como enfoque la búsqueda al rediseñar los materiales que constituyen la base de la sociedad y la economía, incluidos los materiales que generan, almacenan y transportan la energía, en formas que son benignas para los seres humanos y el medio ambiente y poseen una sostenibilidad intrínseca.

Los conceptos y la práctica de la qv se han desarrollado durante casi 22 años, en un esfuerzo global para que esta sea una vía que contribuya con los requerimientos (pilares: económico, social y ambiental) que conllevan al Desarrollo Sostenible (Sostenibilidad) (Doxsee y Hutchison, 2003). (**Imagen 4**).

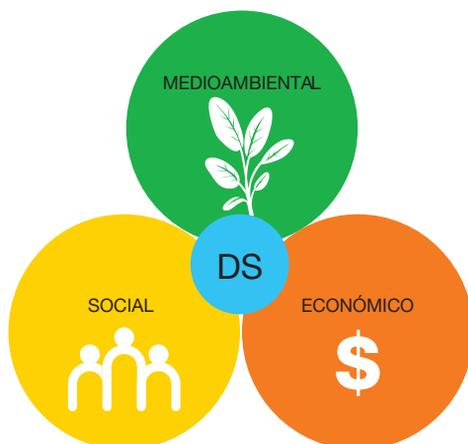


Imagen 4.- Desarrollo sostenible.

El aforismo “una onza de prevención vale una libra de cura” está en el corazón del Principio 1, y del protocolo que implica directamente a los “12 Principios de la Química Verde”, el cual es un conjunto de pautas para el diseño de procesos que han guiado su desarrollo durante muchos años. El costo de manejo, tratamiento y eliminación de productos químicos peligrosos es tan alto que necesariamente frena la innovación: los fondos deben desviarse de la investigación y el desarrollo (soluciones científicas) a la gestión de peligros (soluciones normativas y políticas).

Las revisiones de accidentes con productos químicos muestran que si bien la industria química es más segura que otros trabajos de fabricación, los controles de exposición pueden fallar y lo hacen. La consecuencia es la lesión e inclusive la muerte de los trabajadores que podrían haberse evitado al trabajar con una química menos peligrosa. Los impactos en la salud humana y el medio ambiente por la dispersión de desechos peligrosos son igualmente sombríos, y se enfrentan problemas monumentales de limpieza como resultado del enfoque de “tratamiento” en lugar del enfoque de “prevención”.

En la QV debe resaltarse que la prevención es rumbo inobjetablemente instruido para lograr la eliminación o en última instancia la reducción de residuos, lo que ha sido tremendamente exitoso, ya que como resultado de su implementación, se han generado formas importantes para reducir la contaminación; por ejemplo, a través de la eficiencia sintética, la catálisis y las mejoras en la tecnología de disolventes. Asimismo, es conveniente hacer énfasis en que también se han aplicado métodos sintéticos alternativos para reducir el consumo de energía en la industria química, por lo que las materias primas están disminuyendo nuestra dependencia de los recursos fósiles prácticamente agotados.

Actualmente, se imparten cursos en lo largo y ancho del mundo, dedicados a enseñar tanto a docentes, investigadores y alumnos la filosofía de la QV y su implementación en la investigación, de tal manera que se fomente el diseño de productos y procesos más limpios. Se publican cientos, sino es que miles de artículos sobre diversas investigaciones cuyos desarrollos se basan en “los 12 Principios” de la Química Verde, los cuales son publicados en diversas revistas, o *journals*, que se dedican exclusivamente a este ámbito en lo particular; por mencionar las más importantes se tiene de primera mano al *Journal Green Chemistry* de la Royal Society of Chemistry de Reino Unido que cuenta con un factor de impacto de 11.034, posicionándose como la revista de mayor relevancia, mientras que la *Sustainable Chemistry & Engineering* de la American Chemical Society de Estados Unidos tiene un factor de impacto de 9.224, en tanto que la Sociedad Química de México tiene el *Journal of the Mexican Chemical Society*, con un factor de impacto de 0.78.

En cuanto a investigación, los países que se mantienen en la vanguardia son EUA, India, Japón, Brasil, Canadá y España, siendo este último

poseedor de la Red Española de Química Sostenible (REQS), que ha desarrollado varias iniciativas educativas siendo lo más importante los estudios de posgrado en Química Verde (Doctorado y Maestría) que relacionan investigadores de quince universidades y cuatro institutos públicos.

De igual manera desde hace varios años la American Chemical Society en el Green Chemistry Institute ha intentado reconocer contribuciones sobresalientes en qv en un esfuerzo por aumentar la implementación de estas tecnologías, de tal manera que sus beneficios sean visibles para informar a los químicos y a la sociedad en general.

Momento en México

En México, distintas universidades comenzaron a desarrollar programas para difundir los ideales de la qv, para diseñar productos o procesos que reduzcan o eliminen el uso o la producción de sustancias peligrosas, ofreciendo alternativas de mayor empatía ambiental. El inicio de la qv en México es relativamente incierto. Si bien varios investigadores ya trabajaban en algunos aspectos relacionados con su protocolo, aún no se definía como tal.

De acuerdo con la investigación relacionada, en la **Tabla 1**, se presentan de forma resumida las instituciones que a través de sus grupos de trabajo se encuentran inmersos en la filosofía de la Química Verde. Asimismo, para tener información amplia, y sobre todo muy reciente, se recomienda la lectura de un artículo de divulgación (Noguez y Miranda, 2023) intitulado “La Química Verde: una historia reciente”, en él se presenta el recuento de instituciones que han participado en su desarrollo en México, descripción por demás interesante y pertinente (**Tabla 1**).

Tabla 1.- Recuento de instituciones que han participado en el desarrollo de la Química Verde en México (Noguez y Miranda, 2023).

| INSTITUCIÓN | AÑO | GRUPO DE TRABAJO | OBSERVACIONES |
|--|------|---|--|
| Universidad Iberoamericana. | 1990 | Carmen Doria Serrano, Arturo Fregoso Infante, Rosa María Mainero Mancera, Margarita Hernández Esparza, Jorge Ibáñez Cornejo, Guadalupe Castañeda Ramos, María Teresa Morán, Margarita del Valle Méndez, Elizabeth García Pintor, Virginia Cervantes Nemer, Martha Rangel, Mercedes Gómez Álvarez y Martha Elena Ibarguengoitia. | Inicio en Microescala en 1990; en el 2010, Centro Mexicano de Química Verde y Microescala. |
| Universidad Nacional Autónoma de México. | 2003 | María Olivia Noguez Córdova, Gabriel Arturo Arroyo Razo, Yolanda Marina Vargas Rodríguez, Eduardo Adolfo Obaya Valdivia, Benjamín Velasco Bejarano, José Guillermo Penieres Carrillo, Joel Omar Martínez, Bernardo Francisco Torres, René Miranda Ruvalcaba. | Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. |
| | 2003 | Manuel, Salmón Salazar, Cecilio Alvares Toledano, Armando Cabrera Ortiz, Alfredo Ortega, Emma Maldonado, David Morales Morales. | Instituto de Química. |
| | 2008 | Bernardo Antonio Frontana Uribe. | Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. |
| | 2003 | Fernando León Cedeño, Helio Flores Ramírez, Cristina del Carmen Jiménez Curiel, Martha Menes Arzate, Juan Gómez Dueñas, Margarita Romero Avila, Oscar González Antonio. | Facultad de Química. |
| | 2015 | José Francisco Cortés Hernández. | Colegio de Ciencias y Humanidades. |
| | 2015 | | Posgrado en Ciencias de la Sostenibilidad. |
| | 2019 | Gema Luz Andraca Ayala. | Centro de Ciencias de la Atmósfera. |

| INSTITUCIÓN | AÑO | GRUPO DE TRABAJO | OBSERVACIONES |
|--|------|---|---|
| Instituto Politécnico Nacional. | 2006 | Francisco Delgado Reyes. | Escuela Superior de Ciencias Biológicas. |
| | 2010 | Eusebio Juaristi Cossío. | Centro de Investigación y Estudios Avanzados. |
| | 2019 | María Antonieta Fernández Herrera. | CINVESTAV, Unidad Mérida. |
| Universidad Autónoma de Nuevo León. | 2010 | | Secretaría de Sustentabilidad. |
| Universidad Anáhuac México. | 2019 | Sergio Barrientos Ramírez, Georgina Montes de Oca Ramírez, Pablo Aarón Anistro Jiménez, Cecilia Ximena Villegas Pañeda, Víctor Hugo del Valle Méndez y Martín Hernández Valdez. | |
| Universidad Autónoma de Yucatán (UADY). | 2006 | Curso de Ingeniería Verde y Curso optativo de Química Verde. | Facultades de Ingeniería Química y Química. |
| Universidad Autónoma de Ciudad Juárez y Universidad Autónoma de Chihuahua- | 2013 | René Gerardo Escobedo. | Estado de Chihuahua. |

Química Verde en el futuro

Debido a que la Química aporta una incuestionable mejora en la calidad de vida y en el bienestar estará presente en tanto exista la humanidad; sin embargo, es considerada como generadora principal del daño al ambiente, por lo que hoy en día se siguen desarrollando medidas para la conservación del medio, así para todos los vinculados con el ámbito químico debe ser ya un compromiso tener presente las particularidades múltiples de la qv: desde los principios que la rigen, las diferentes áreas que permiten aplicarla y, sobre todo, la necesidad de implantar esta nueva metodología para beneficio del planeta tierra.

Asimismo, es importante resaltar que es ya obligado tener conocimiento claro de que el objetivo primordial de esta nueva manera de hacer química es la prevención de la contaminación más no remediar los daños.

Los esfuerzos en innovación que viene realizando el sector químico van dirigidos hacia lograr una industria más sostenible. Las empresas

químicas dedican gran parte de sus recursos en buscar fórmulas y procesos más respetuosos con el medio ambiente, así como disminuir los gastos al generar los diversos productos, lo que se sugiere como tendencia a mantener en los próximos años.

Como ejemplos tenemos la fabricación de agroquímicos y fitosanitarios, cuyos fabricantes recomiendan buscar nuevas moléculas específicas para una acción y cultivo determinado de manera que sean lo más respetuosas posible con la salud de las personas y el medio ambiente. En esta línea también se observa la necesidad de reformular las moléculas existentes para hacerlas más sostenibles (Yarto Ramírez *et al.*, 2009).

De igual manera, el sector cosmético y el de productos de limpieza encaminan su investigación al desarrollo sostenible. El primero apunta hacia una nueva cosmética verde con certificados como USDA Organic en Estados Unidos, Ecocert en Francia, o Ecolabel en la Unión Europea (*Guía de etiquetas para un consumo sustentable*, 2017). Por su parte, el ámbito de la limpieza se ocupa en buscar nuevos tratamientos de eliminación de productos en los vertidos y nuevos materiales “verdes”.

La búsqueda de recursos alternativos al petróleo, la reducción de subproductos y el gasto energético y el análisis del ciclo de vida del producto como herramienta para la medida del impacto ambiental son otras de las áreas en las que la industria química tiene que continuar innovando (Yarto Ramírez *et al.*, 2009).

PROTOCOLO DE LA QUÍMICA VERDE

En 1994, Paul Anastas y John Warner postularon los 12 Principios de la Química Verde, los cuales fueron dados a conocer en 1998 en su obra *Green Chemistry Theory and Practice* (Anastas y Warner, 1998). Mediante el adecuado uso de estos principios, Imagen 5 y Tabla 2, se dan instrucciones apropiadas para contar con resultados ambientalmente favorables, desde la planificación del producto, transitando por su ruta de síntesis, procesamiento, análisis y su destino después de haber sido utilizado.

PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE

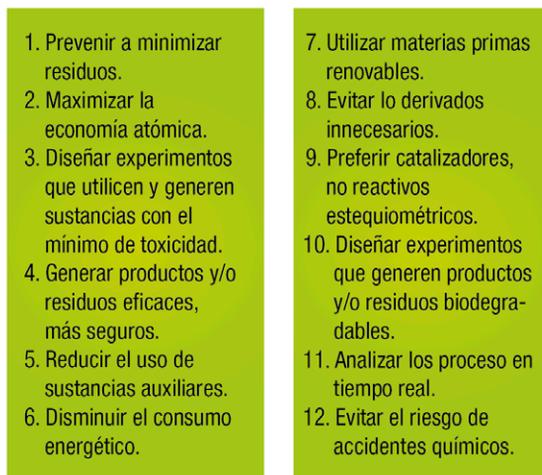
- 
1. Prevenir a minimizar residuos.
 2. Maximizar la economía atómica.
 3. Diseñar experimentos que utilicen y generen sustancias con el mínimo de toxicidad.
 4. Generar productos y/o residuos eficaces, más seguros.
 5. Reducir el uso de sustancias auxiliares.
 6. Disminuir el consumo energético.
 7. Utilizar materias primas renovables.
 8. Evitar lo derivados innecesarios.
 9. Preferir catalizadores, no reactivos estequiométricos.
 10. Diseñar experimentos que generen productos y/o residuos biodegradables.
 11. Analizar los proceso en tiempo real.
 12. Evitar el riesgo de accidentes químicos.

Imagen 5.- Los 12 Principios de la Química Verde.

Fuente: Anastas, P. T. & Warner, J. C. (1998) *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: NewYork, p. 30

Más tarde, Paul Anastas discutió la importancia de utilizar los 12 Principios en el desarrollo de metodologías y técnicas analíticas nuevas, a efecto también, de minimizar sus impactos ambientales; en este sentido se hace importante resaltar, disculpando lo reiterativo del comentario que una de las áreas más activas de investigación y desarrollo en Química Verde es la de metodologías analíticas verdes. Al respecto, Galuszka *et al.*, en 2013 adaptaron los 12 Principios de la Química Verde para que se ajusten convenientemente a una necesaria Química Analítica Verde (Prat *et al.*, 2014).

Tabla 2.- Descripción breve de los 12 Principios de la Química Verde (Anastas y Warner, 1998).

| NÚMERO | PRINCIPIO | DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO |
|--------|--|---|
| 1 | Prevención. | Se trata de la prevención de la generación de residuos. Es mejor evitar generar residuos que tratarlos después de su generación. |
| 2 | Economía atómica. | Los métodos sintéticos se deben planificar para que el producto final incorpore la mayor cantidad posible de reactivos utilizados durante el proceso. Así, se minimizará la generación de residuos. |
| 3 | Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida. | Los métodos sintéticos deben diseñarse para usar y generar sustancias con baja o ninguna toxicidad ocupacional y ambiental. Por lo tanto, se recomienda el reemplazo de disolventes tóxicos con disolventes de baja o nula toxicidad. |
| 4 | Generar productos eficaces, pero no tóxicos. | Debe darse gran importancia a la toxicidad de los productos químicos diseñados. Cumplir sus funciones, pero también presentar la menor toxicidad posible. |
| 5 | Reducir el uso de sustancias auxiliares. | El uso de disolventes y otros reactivos debe evitarse en la medida de lo posible. Cuando no sea así, estas sustancias deben ser lo más inocuas posibles. |
| 6 | Eficienzar el consumo energético. | Los requerimientos de energía de los procesos químicos deben ser reconocidos por sus impactos ambientales y económicos, por lo que deben minimizarse. Si es posible, los métodos sintéticos deben realizarse a temperatura y presión ambiente. |
| 7 | Uso de materias primas renovables. | Siempre que sea económica y técnicamente viable, se deben utilizar materias primas renovables. |
| 8 | Reducción de las derivatizaciones. | Los procesos de derivación innecesarios deben evitarse o minimizarse, ya que requieren el uso adicional de reactivos y, por lo tanto, generan residuos. |
| 9 | Potenciación de la catálisis. | El uso de reactivos catalíticos (lo más selectivo posible) es mejor que el uso de reactivos estequiométricos. |
| 10 | Generar productos biodegradables. | Los productos químicos deben diseñarse de modo que al final de su función se descompongan en productos de degradación inocuos y no se conserven en el medio ambiente. |
| 11 | Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real. | Los métodos analíticos deben ser monitoreados en tiempo real para evitar la formación de sustancias peligrosas. |
| 12 | Prevención de accidentes. | Tanto las sustancias como la forma en que se utilizan en un proceso químico deben elegirse considerando la minimización de posibles accidentes, como fugas, explosiones e incendios, con el objetivo de lograr una mayor seguridad laboral y ambiental. |

SOSTENIBILIDAD

“Garantizar las necesidades del presente sin comprometer a las futuras generaciones”. Al respecto, en el **Esquema 1**, se ilustra a manera de resumen histórico una línea de tiempo sobre la sostenibilidad (desarrollo sostenible), y posteriormente se insertan comentarios apropiados, en ese contexto.



Esquema 1.- Línea del tiempo sobre la sostenibilidad.

Producción maderera sostenible

Las primeras ideas expresadas sobre el concepto de sostenibilidad corresponden a las escritas por Carl Von Carlowitz en 1713 en su libro *Silvicultura económica-Producción maderera sostenible*, cuyo planteamiento era “No obtener más árboles del bosque de los que pueden crecer en un mismo tiempo” (Reyes-Sánchez, 2012), pero no es sino hasta después que se pudo observar que construir la verdadera sostenibilidad demandaría aún de mayores esfuerzos, tanto de los científicos como de los ciudadanos. Y para contribuir con ello y lograrlo se requerirá

optar por una química cuyos productos y procesos busquen alcanzar el equilibrio ambientalmente vivible, socialmente viable, económicamente redituable y éticamente aceptable, a efecto de asegurar la existencia de la vida en el planeta.

Raquel Carson

En el año 1962, en el libro *Primavera silenciosa* de la autora Rachel Carson, se documentó ampliamente los pesticidas-químicos en relación con el impacto-negativo que estos tienen sobre el ambiente, ya que causan más daños que las plagas que intentan erradicar (Reyes-Sánchez, 2012 y 2018). Este libro fue tan bien recibido como controversial, dando finalmente origen a que tanto en EUA como en Europa de iniciaran procesos de regulación del uso de este tipo de químicos.

Atendiendo al llamado de la UNESCO para educar en la sostenibilidad (2005-2014)

Es de suma importancia tener claro que el término Desarrollo Sostenible (DS) fue definido por primera vez por la Comisión Mundial para el Ambiente y Desarrollo de las Naciones Unidas en 1987 como “el desarrollo que satisface las necesidades de la generación presente sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras, para satisfacer sus propias necesidades”.

En consecuencia, se hizo necesario aplicar y fortalecer una educación encaminada al DS. En este contexto, en el marco de la conferencia mundial sobre educación para el Desarrollo Sostenible realizado por la UNESCO en Nagoya, Japón, en noviembre del 2014, en donde se analizó de fondo al llamado de la Década de la Educación para la Sostenibilidad, en la que se urgió tanto a las instituciones de educación superior como aquellos cuerpos, académicos, de investigación y a todo aquel organismo que se encargue de generar nuevo conocimiento para continuar educando en la sostenibilidad, enseñando, investigando y difundiendo. (Agenda para el Desarrollo Sostenible, <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>).

En esencia se propone impulsar una educación solidaria-superadora de la tendencia a orientar el comportamiento en función de intereses particulares a corto plazo, o de la simple costumbre- que contribuya a una correcta percepción del estado del mundo, genere actitudes y comportamientos responsables y prepare para la toma de decisiones

fundamentadas dirigidas al logro de un desarrollo culturalmente plural y físicamente sostenible (Reyes-Sánchez, 2012/UNESCO Science Report: Toward 2030, 2015).

Definición de sostenibilidad

¿Sostenible o sustentable? La cuestión está en el vocabulario cotidiano, como puede observarse en la **Tabla 3**.

Sostenible se refiere al aspecto *endo* estructural del sistema de que se trate, la que ha de permanecer firmemente establecida, asentada, fija, inalterable, inamovible sosteniendo el sistema gracias a la firmeza de su estructura interna y con base a ella (Reyes-Sánchez, 2012), que se puede mantener durante largo tiempo sin agotar los recursos o causar grave daño al medio ambiente. Desarrollo, economía sostenible.

Sustentable es lo supra o superestructural de ese mismo sistema, lo que requiere que se lo esté alimentando, proporcionándole los medios de sobrevivencia y persistencia, a fin de que pueda extender su acción, no sólo en su ámbito (espacio) sino también a través del tiempo.

Un sistema sustentable es aquel que requiere ser alimentado; que necesita que se le proporcionen los medios a partir de los que persista sin deterioro –o con una mínima disminución- a través del tiempo. Se alimenta de los recursos de otros sistemas para crecer a costa del obvio deterioro de aquellos sistemas de los cuales importa la energía que requiere para sostenerse.

En esencia, la condición de sustentable es el siguiente: los sistemas económico-sociales han de ser reproducibles –más allá del corto plazo- sin deterioro de los propios ecosistemas sobre los que se desarrollan. Para ello, hay que alimentarlos o proporcionarles los medios de persistencia de forma exógena: extrayendo la materia y la energía de la que se alimentan para desarrollarse de otros sistemas y a costa de esos otros sistemas (Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, 2022).

Tabla 3.- La Real Academia de la Lengua Española (Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, 2022).

| PALABRA | SIGNIFICADO |
|-----------------|---|
| Sostener | Mantener firme algo, mantenerse en un medio o en un lugar sin caer o haciéndolo muy lentamente. Conservar una cosa en su ser o estado. |
| Sustentar | Proveer a alguien del alimento necesario; conservar algo en su ser o estado. |
| Sostenible | “Adj. Dicho de un proceso. Que puede mantenerse por sí mismo, p.ej., un desarrollo económico sin ayuda exterior ni merma de los recursos existentes”. |
| Sustentable | “Adj. Que se puede sustentar o defender con razones”. |
| Sostenibilidad | “F. Cualidad de sostenible”. |
| Sustentabilidad | “La palabra sustentabilidad no existe en el diccionario”. |

Historia del concepto sostenibilidad

El concepto *sostenibilidad* aparece por primera vez en el Informe Brundtland, también llamado *Nuestro Futuro Común*, publicado en 1987, el cual fue un documento elaborado para Naciones Unidas que alertó por primera vez sobre las consecuencias medioambientales negativas del desarrollo económico y la globalización, tratando de ofrecer soluciones a los problemas derivados de la industrialización y el crecimiento poblacional.

Décadas después, la sostenibilidad trata de garantizar las necesidades del presente sin comprometer a las futuras generaciones. ¿Cómo? Sin renunciar a ninguno de los tres pilares esenciales: la protección medioambiental, el desarrollo social y el crecimiento económico (**Imagen 6**), procurando evitar consecuencias por su ausencia (**Imagen 7**). (¿Qué es la sostenibilidad?, <https://www.sostenibilidad.com/desarrollo-sostenible/que-es-la-sostenibilidad/>).



Imagen 6.- Imágenes sobre los tres pilares esenciales: la protección medioambiental, el desarrollo social y el crecimiento económico.



Imagen 7.- Consecuencias de la falta de sostenibilidad en un mundo industrializado.

De acuerdo con el punto anterior a continuación, se hace un recuento de los acontecimientos que llevaron a la concepción actual de sostenibilidad:

- a) Hace más de cinco décadas, los académicos franceses L. J. Lebret (1959) y F. Perroux (1963), plantearon que “sólo se puede hablar de desarrollo si se satisfacen las necesidades fundamentales de la sociedad, incluyendo la educación, necesidades culturales, espirituales etc., y no sólo las económicas”. Es decir, un desarrollo que incluye a los seres humanos en todas sus dimensiones.
- b) El Desarrollo Sostenible fue por primera vez definido por la Comisión Mundial para el Ambiente y Desarrollo de las Naciones Unidas en 1987, como “el desarrollo que satisface las necesidades de la generación presente sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras, para satisfacer sus propias necesidades” (ONU, 2018).
- c) En 1992, Río de Janeiro, durante la Conferencia de la ONU sobre Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente se reconoce la naturaleza integral e interdependiente de la Tierra (ONU, 1992).
- d) La Carta de la Tierra vincula claramente el logro de la sostenibilidad a una educación formadora de la conciencia necesaria al cambio a fin de comprender la necesidad de establecer formas diferentes de vivir la vida: respetuosas de la naturaleza y cuidadosas del equilibrio planetario, en el cual nos encontramos inmersos nosotros mismos (La Carta de la Tierra, https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/566769/4-CartaDeLaTierra_v1.pdf).
- e) En septiembre del 2000, todos los países pertenecientes a la ONU acordaron la implementación de los 8 Objetivos del Milenio, los cuales serían revisados y evaluados para el 2015 (ONU, 2000).
- f) La ONU hace un llamado a trabajar de forma urgente y desde el ámbito educativo para el logro de la sostenibilidad planetaria, instituyendo la Década de la Educación por el Desarrollo Sostenible: 2005-2014 (Educación para el desarrollo sostenible, <https://www.unesco.org/es/education/sustainable-development>).
- g) El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española en su vigésima segunda edición (2011), define la existencia de los verbos sostener y sustentar, así como sus adjetivos y los términos sustentabilidad y sostenibilidad según se transcribe textualmente (Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, 2022).
- h) Posteriormente, en el año 2015, tras revisar los 8 Objetivos del Milenio, (Imagen 1.4.5.3), se implementaron los 17 Objetivos del

Desarrollo Sostenible (Agenda 2030), Imagen 9 y Tabla 4 (ONU, 2018, Sustainable Development Goals, 2023).



Imagen 8.- Los 8 objetivos del Milenio.

Fuente: <https://onu.org.gt>



Producido en colaboración con TROLLBÄCK + COMPANY | TheGlobalGoals@trollback.com | +1 212 628 5119
Para cualquier duda sobre la información, por favor comuníquese con: dlcompt@trollback.org

Imagen 9.- Los 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible.

Fuente: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es>

Tabla 4.- Los 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible (ONU, 2018).

| | OBJETIVO | DESCRIPCIÓN |
|----|--|---|
| 1 | Fin de la pobreza. | Poner fin a la pobreza en todas sus formas en todo el mundo. |
| 2 | Hambre cero. | Asegurar una alimentación sana, nutritiva y suficiente para personas pobres y vulnerables todo el año. |
| 3 | Salud y bienestar. | Garantiza una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. |
| 4 | Educación de calidad. | Garantizar una educación inclusiva, equitativa y de calidad, así como promover oportunidades de aprendizaje durante toda la vida para todos. |
| 5 | Igualdad de género. | Lograr la igualdad entre los géneros y empoderar a todas las mujeres y las niñas. |
| 6 | Agua limpia y saneamiento. | Garantizar la disponibilidad de agua y su gestión sostenible; asegurar el saneamiento para todos. |
| 7 | Energía asequible y no contaminante. | Garantizar el acceso a una energía asequible, segura, sostenible y moderna. |
| 8 | Trabajo decente y crecimiento económico. | Promover el crecimiento económico inclusivo y sostenible, el empleo y el trabajo decente para todos. |
| 9 | Industria, innovación e infraestructura. | Construir infraestructuras resilientes, promover la industrialización sostenible y fomentar la innovación. |
| 10 | Reducción de las desigualdades. | Reducir la desigualdad en y entre los países. |
| 11 | Ciudades y comunidades sostenibles. | Lograr que las ciudades sean más inclusivas, seguras, resilientes y sostenibles. |
| 12 | Producción y consumo responsables. | Garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles. |
| 13 | Acción por el clima. | Adoptar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus efectos. |
| 14 | Vida submarina. | Conservar y utilizar sosteniblemente los océanos, los mares y los recursos marinos. |
| 15 | Vida de ecosistemas terrestres. | Gestión sostenible de los bosques, luchar contra la desertificación, detener e invertir la degradación de las tierras, detener la pérdida de biodiversidad. |
| 16 | Paz, justicia e instituciones sólidas. | Promover sociedades justas, pacíficas e inclusivas. |
| 17 | Alianzas para lograr los objetivos. | Revitalizar la Alianza Mundial para el Desarrollo Sostenible. |

Asimismo, es importante resaltar que la UNESCO utiliza diversos idiomas oficiales, mediante los cuales se emiten los documentos informativos de las Naciones Unidas para los diversos países del mundo que pertenecen a dicha organización, lo que les permite tener una comunicación clara y concisa en los asuntos de importancia mundial; dichos idiomas son: árabe, chino, inglés, francés, ruso y español (Idiomas oficiales, <https://www.un.org/es/our-work/official-languages>).

Derivado de lo anterior, uno de los errores más comunes en español es el uso incorrecto de “sustentabilidad” y “sostenibilidad”, como se mencionó. Una explicación de dicho error se deriva del idioma utilizado durante la Cumbre de La Tierra en Río de Janeiro en 1992, donde se discutió el hecho de que se debe tener un desarrollo sostenible (Declaración de Río sobre el Medio Ambiente, <https://www.un.org/spanish/esa/sustdev/documents/declaracionrio.htm>).

Debido a que el idioma utilizado en dichas conferencias fue portugués (“sustentabilidade”) y el segundo idioma más utilizado es el inglés (“sustainability”) se entiende que la palabra *sustentabilidad* se emplea como referente de sostenibilidad en el idioma español, y aún después de tantos años se siga utilizando a pesar de tener una indicación clara por parte de la RAE (Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, 2022).

I. Principio 1

I.1.- PREVENCIÓN O MINIMIZACIÓN DE RESIDUOS

Fundamento: “*Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado*”.

Del inglés: “*It is better to prevent waste than to treat or clean up waste after it is formed*” (Anastas y Warner, 1998).

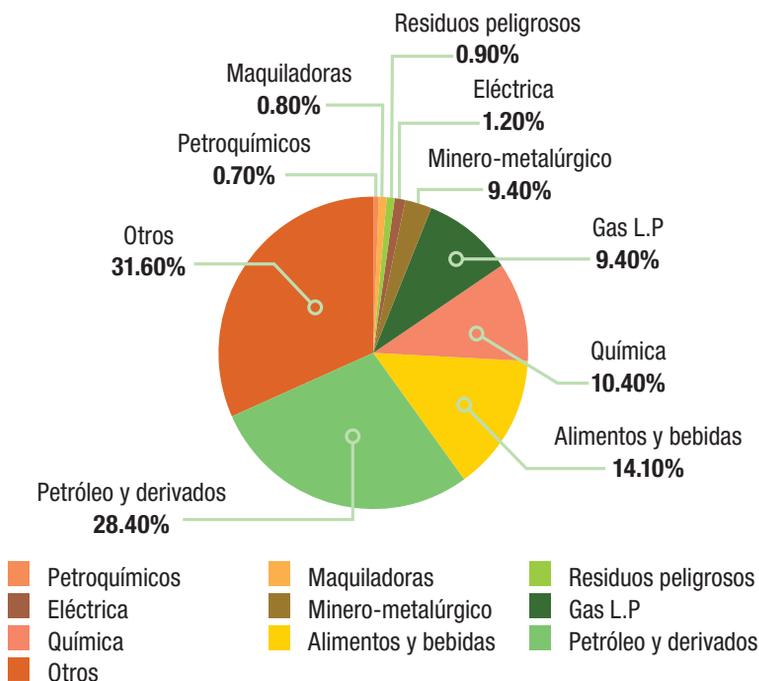
I.2.- DESCRIPCIÓN

En un ámbito como individuos o sociedad, los residuos se pueden delimitar como la generación de basura o desperdicios, en cuyo caso se puede hacer una disminución con diferentes acciones, mientras que en el ámbito químico, un residuo se refiere a todo aquello que no es el producto objetivo y que está implicado en el diseño de un proceso químico.

Para ello, identificar y clasificar los residuos es primordial, ya que con esto se puede analizar la forma de reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas, en un primer acercamiento se podría identificar cuáles industrias son las más contaminantes como se muestra en la Gráfica 1.2.1 en la que se puede ver el porcentaje de contaminación generado por distintas industrias.

En cuanto a la industria química, esta ha ido creciendo conforme a la demanda del crecimiento poblacional. Asimismo han aumentado sustancialmente los costos del tratamiento de las sustancias peligrosas, ya sea a través del manejo, tratamiento o disposición.

Estos costos podrían alcanzar fácilmente el precio de fabricación del producto a menos que sean prevenidos, y una manera de ello es evitar el uso o la generación de las sustancias peligrosas, rediseñando los procesos o las metodologías empleadas o generando nuevos, los cuales deben estar regidos por la QV, y con ello dando un paso hacia el Principio 1.



Gráfica I.2.1.- Estudios de riesgo ambiental ingresados por tipo de industria, 1992-2015.

A diferencia de los principios sucesores, que explican un “cómo” en un proceso químico, este principio nos dicta que antes de enfrentarnos a una problemática, ya sea sobre cómo tratar un residuo o en cuyo caso reciclarlo, es preferible evitar su producción como tal, esto incluyendo que se debe usar la mínima cantidad de materia requerida para poder llevar a cabo el trabajo, de tal manera que se reduzcan los subproductos y los productos secundarios; una manera de medirlos es mediante el Factor E.

I.3.- FACTOR E (E)

El Factor E (llamado así por su traducción del inglés “E-nvironmental”), es una forma de medir los desechos que relaciona el peso de los productos utilizados en una síntesis con el peso del producto deseado (kg de desecho/kg del producto deseado), el cual se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación donde se deben considerar las masas molares de las sustancias involucradas:

$$\text{Factor } E (E) = \frac{\text{kg de desecho}}{\text{kg de producto deseado}}$$

Este concepto fue introducido en la década de 1980 para evaluar el impacto ambiental de los procesos de fabricación, dando a conocer la “Tabla de Factores E” que se utilizó para ilustrar el problema de los desechos en diferentes ámbitos de la Industria Química (Sheldon, 2007).

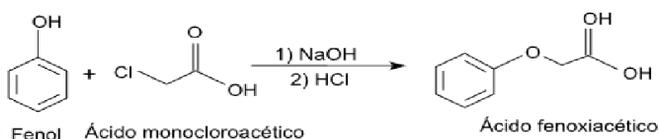
Tabla I.3.1- El factor E en la Industria Química (Sheldon, 2007).

| SECTOR INDUSTRIAL | TONELAJE DEL PRODUCTO | FACTOR E (kg de desecho/kg del producto deseado) |
|------------------------------|-----------------------|--|
| Refinación del petróleo. | 10^6 - 10^8 | <0.1 |
| Productos químicos a granel. | 10^4 - 10^6 | <1-5 |
| Productos químicos finos. | 10^2 - 10^4 | 5-50 |
| Productos farmacéuticos. | 10 - 10^3 | 25-100 |

A un mayor E significa más desperdicio, y en consecuencia, un mayor grado de impacto ambiental negativo; por esta razón se pretende que el valor ideal sea de 0.

1.3.1- Ejemplos del E

Para una práctica de Química Orgánica, en la obtención de ácido fenoxiacético por síntesis de Williamson (**Esquema 1**), se utiliza fenol y ácido monocloroacético en presencia de hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.



Esquema I.3.1.1.- Obtención de ácido fenoxiacético mediante el protocolo de Williamson.

Para calcular el Factor E se tienen que considerar las masas molares:

$$E = \frac{\text{kg de desecho}}{\text{kg de producto deseado}}$$

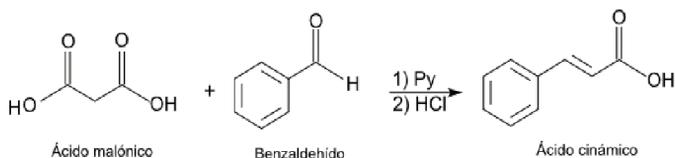
$$\begin{aligned} \text{kg desecho} = & ((1\text{ mol fenol}) + (1\text{ mol de \acute{a}c. monocloroac\acute{e}tico)) \\ & + (1\text{ mol de HCl}) + (1\text{ mol de NaOH})) \\ & - (1\text{ mol de \acute{a}c. fenoxiac\acute{e}tico}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{kg de desecho} & = ((0.9411\text{kg}) + (0.945\text{ kg}) + (0.03646\text{kg}) + (0.039997\text{kg})) \\ & - 0.15214\text{ kg} \end{aligned}$$

$$\text{kg de desecho} = 1.810417\text{kg}$$

$$\text{Factor E} = \frac{1.810417\text{ kg}}{0.15214\text{ kg}} = 11.8996$$

Otro ejemplo es el de la síntesis del ácido cinámico utilizando ácido malónico, piridina y benzaldehído en presencia de ácido clorhídrico como se muestra en el **Esquema 1.3.1.2.**



Esquema 1.3.1.2.- Síntesis de ácido cinámico por condensación de Knoevenagel.

$$\begin{aligned} \text{kg desecho} = & ((1\text{ mol \acute{a}c. mal\acute{o}nico}) + (1\text{ mol de piridina})) \\ & + (1\text{ mol de benzaldeh\acute{i}do}) + (1\text{ mol de HCl})) \\ & - (1\text{ mol de \acute{a}c. cin\acute{a}mico}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{kg de desecho} & = ((0.10406\text{kg}) + (0.0791\text{ kg}) + (0.10613\text{kg}) + (0.039997\text{kg})) \\ & + (0.1481586\text{kg}) \end{aligned}$$

$$\text{kg de desecho} = 0.1811284\text{kg}$$

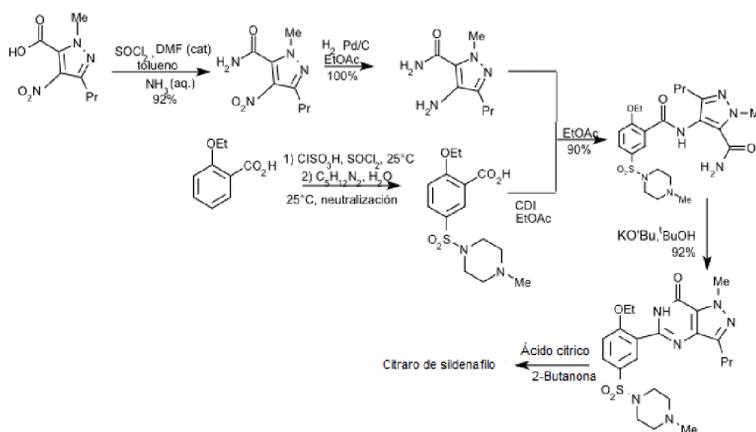
$$E = \frac{0.1811284\text{ kg}}{0.1481586\text{ kg}} = 1.2225$$

1.3.2 Alternativas verdes para evitar los residuos

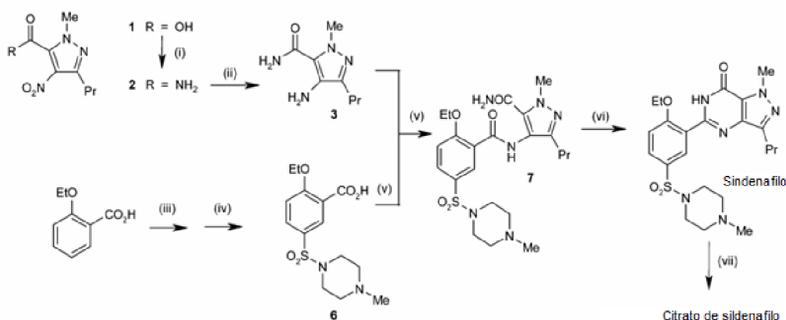
En la industria farmacéutica existe un ejemplo importante, la síntesis del citrato de sildenafilo (Viagra®), el cual es un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa 5 (PDE5) y fue el primer agente con este modo de acción para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Es un fármaco que con el paso de los años su E ha ido disminuyendo, ya que en las síntesis típicas se veían involucradas moléculas complejas con estándares de calidad muy altos, lo que requería muchos procesos por lotes de producto.

En 1990, la producción contenía un proceso de 8 pasos, como se muestra en el **Esquema 1.3.2.1**, el cual contaba con un rendimiento general del 9.8%, en tanto que el E era de 25, mientras que en la ruta comercial (**Esquema 1.3.2.2**), el rendimiento general aumento a un 75%, mientras que el E disminuyo a valor de 4 (Dunn *et al.*, 2004).



Esquema 1.3.2.1.-Síntesis de Viagra® (Dunn *et al.*, 2004).



Esquema I.3.2.2.- Síntesis comercial de citrato de sildenafilo (Dunn *et al.*, 2004).

I.4 MICROESCALA

I.4.1 ¿Qué es la microescala?

De acuerdo con la *IUPAC*, la microescala se conoce como la química en pequeña escala en la que se busca la reducción de la cantidad de reactivos químicos utilizados a su mínima expresión, es decir, la cantidad suficiente para que los experimentos puedan ser efectivamente realizados, con un impacto mínimo en el ambiente, a través de la generación de residuos en cantidades mínimas.

Singh, Szafran y Pike, definen como *Química a Microescala* aquella que sigue métodos ambientalmente seguros en los cuales se previene la contaminación y se realizan procesos químicos usando cantidades pequeñas de sustratos, reactivos y disolventes, sin comprometer la calidad y los estándares tanto de la educación como de la investigación (Singh *et al.*, 1999).

La microescala consiste en llevar a cabo diferentes procesos con las cantidades mínimas requeridas o en unidades micro, estas siendo generalmente en referencia a litros o gramos:

$$1\text{L}=1000000\ \mu\text{L}$$

$$1\text{g}=1000000\ \mu\text{g}$$

Como ejemplo de lo anterior se tienen las Imágenes 1.4.1.1 y 1.4.1.2 en donde se muestran las cantidades “micro” en relación con masa y volumen, respectivamente.

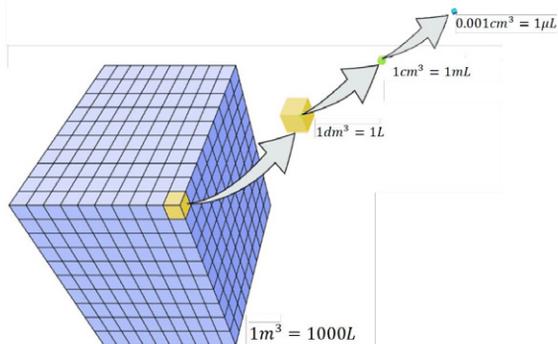


Imagen 1.4.1.1.- Microescala en relación con el volumen.



Imagen 1.4.1.2.- Microescala en relación con la masa.

1.4.2 Los inicios

El uso de la técnica de microescala surgió por el trabajo Fritz Pregl, Premio Nobel en 1923 (The Nobel Prize Internet Archive, <http://almaz.com/nobel/chemistry/1923a.html>), por su trabajo en la transformación de métodos de análisis cuantitativo por métodos microanalíticos, en los que la masa requerida era reducida a varios miligramos.

Sus nuevos métodos tenían la misma precisión que los métodos macroanalíticos y además permitían ahorrar tiempo, trabajo, dinero e incluso hacían posible el análisis de compuestos que sólo se podían

conseguir en pequeñas cantidades (Stock, 1954).

Poco después de la Segunda Guerra Mundial, la técnica fue ganando terreno como semi microescala y microescala en diferentes facultades y escuelas de Estados Unidos: Colegio Cheronis, MA at Brooklin, Benedetti Pichler y el Schneider en Queens, así como en la Universidad de Connecticut.

Por su parte, J. T. Stock de la Universidad de Connecticut, reunió sus investigaciones en la publicación del libro *Small-Scale Inorganic Qualitative Analysis* en el año de 1954 (Stock, 1954).

Posteriormente, como un esfuerzo por la salud de las personas de una pequeña universidad de Nueva Inglaterra, EUA. Esto revolucionó a la química, pues permitió utilizar técnicas y equipo de manera económica y segura con cantidades mínimas de productos químicos, como una forma de trabajo en la industria, investigación y durante varios niveles de enseñanza.

En 1980, cuando en la Universidad de Browdoin se necesitaba cambiar el sistema de ventilación en todos los laboratorios de Química Orgánica, ya que habían comenzado a notar que los estudiantes padecían de dolores de cabeza, y a menudo náuseas a causa de los humos químicos, se dieron cuenta de que era indispensable renovarse.

Sin embargo, el fondo de la universidad no eran suficientes para cubrir gastos de \$250,000 USD para instalar un sistema completamente nuevo de campanas de extracción y respiraderos (Andrews, 1990), por lo que los profesores de Browdoin, Mayo y Butcher, y el Dr. Ronald Pike de la Universidad de Merrimack, desarrollaron una forma revolucionaria de hacer química en pregrado, ya que discutieron la posibilidad de emplear la microescala.

Los primeros ensayos de esta técnica se llevaron a cabo en diferentes laboratorios de enseñanza experimental de química orgánica fueron dirigidos por las instituciones Merrimack y Bowdoin en 1983. Los estudiantes lograron sobrepasar las dudas de si podrían trabajar con cantidades de 50mg a 150mg o si podrían adaptarse a las nuevas metodologías, por lo que en poco tiempo la técnica se implementó en los laboratorios de química orgánica, y en algunos años, diversas instituciones se habían unido a este tipo de enseñanza, tanto así que en 1993 se estableció en la Universidad de Merrimack el Centro Nacional de Química a Microescala (NMCC por sus siglas en inglés) con el propósito de poder capacitar a personal docente e industrial (Mayo *et al.*, 2005).

1.4.3 La microescala y la Química Verde

La Química a Microescala es un método de prevención de contaminación ambiental, ya que es seguro realizar procesos químicos utilizando pequeñas cantidades de reactivos, disolventes o cualquier otra sustancia involucrada, así como la energía empleada de activación será menor, sin comprometer la calidad del experimento al mismo tiempo que se reducen los residuos. Las cantidades empleadas en este tipo de técnica son menores a 1 gramo o 2 mililitros.

Este tipo de química se lleva a cabo utilizando cristalería especial (**Imagen 1.4.3.1**) que se puedan acoplar a las cantidades mencionadas anteriormente.



Imagen 1.4.3.1.- Material de laboratorio para microescala elaborado por estudiantes de la Facultad de Química de la FES Cuautitlán.

Debido a que esta técnica se popularizó desde 1980 es ampliamente recomendada para la enseñanza química ya que muestra diversas ventajas, entre ellas:

- Dar pauta a costos menores por experimento debido a las cantidades empleadas.
- Reducir los tiempos de reacción, lo que implica la disminución en cuanto la relación a la exposición de los estudiantes con las sustancias peligrosas.
- Reducir a su mínima expresión la cantidad de residuos y por ende se minimiza el impacto en el medio ambiente.
- Reducir la cantidad usada de reactivos y por lo tanto los costos de cada experimento.
- Posibilitar el aumento del repertorio de experimentos con un mismo presupuesto.
- Minimizar la exposición a sustancias tóxicas y los riesgos de explosión o incendio.
- Reducir los residuos generados.
- Dedicar más tiempo al análisis de la actividad experimental y de los resultados.
- Optimizar recursos.
- Permitir el desarrollo de nuevas técnicas manipulativas.
- Involucra un menor espacio de almacenamiento de reactivos y materiales y facilidad para reacondicionar el laboratorio.
- Promover el principio de las 3R: Reducir, Reciclar, Recuperar (reusar).
- Mejorar la formación de los alumnos, induciéndolos a ser más cuidadosos en todas las etapas.

Sin embargo, de acuerdo con (Soptrajanov *et. al.*, 2009) también se deben de considerar una serie de desventajas como:

- Manipulación de material a microescala (micropipetas, microburetas, microespátulas, tubos de ensayo y matraces volumétricos de pequeña capacidad, etcétera).
- Requerimientos de máxima pureza en los reactivos y escrupulosa limpieza del material (cantidad de un contaminante es mucho más significativa).

- Soptrajanov et. al consideran que en algunas ocasiones la microescala no es la manera más adecuada para las demostraciones clásicas de ciertos fenómenos (sublimación, destilación, precipitaciones, cambios de coloración etcétera).

Además, es importante resaltar, que la microescala no es por si sola Química Verde, sino que ambas comparten el propósito de reducir los impactos nocivos de la química en la salud humana y el medio ambiente, y por lo tanto, es de esperar que estos enfoques se puedan usar juntos para alcanzar este propósito, los cuales se indican en la **Tabla 1.4.2.1.** (Duarte *et al.*, 2017).

Tabla I.4.2.1.- Correlación de la microescala con el Protocolo de la Química Verde (Duarte *et al.*, 2017).

| PRINCIPIO | ASOCIACIÓN CON LA QUÍMICA VERDE |
|--|---|
| 1) Prevenir o minimizar la generación de residuos. | La microescala disminuye en forma significativa el uso de reactivos en general, lo que implica menor generación de residuos. |
| 2) Maximizar la economía atómica. | Se asocia en forma relativa, ya que adecua la escala a los límites de detección que se vayan a utilizar y a la reacción. |
| 3) Diseñar experimentos que utilicen y generen sustancias con el mínimo de toxicidad. | La dosis de exposición es un factor de la toxicidad, si se trabaja en microescala los posibles efectos tóxicos se minimizan. |
| 4) Generar productos y/o residuos más seguros. | La justificación está en el mismo sentido que el principio anterior. La seguridad en el laboratorio mejora al haber menor exposición. |
| 5) Reducir el uso de sustancias auxiliares. | No está directamente relacionado con el uso de la microescala, se reduce la cantidad pero no el uso en sí. |
| 6) Disminuir el consumo energético. | Los cambios de temperatura necesarios tanto en enfriamiento como en calentamiento dependen de la cantidad de masa, por lo tanto, la energía involucrada en microescala se minimiza. |
| 7) Utilizar materias primas renovables. | No está directamente relacionado con el uso de microescala. |
| 8) Evitar los derivados innecesarios. | No está directamente relacionado con el uso de microescala. |
| 9) Preferir catalizadores, no reactivos estequiométricos. | Si se ocuparan catalizadores sería en menor cantidad y se requeriría menos manipulación de residuos y lo mismo sucedería con los reactivos estequiométricos. |
| 10) Diseñar experimentos que generen productos biodegradables y/o residuos biodegradables. | No está directamente relacionado con el uso de microescala, pero reducirían el impacto negativo si se usasen. |
| 11) Analizar los procesos en tiempo real. | Se facilitaría la toma de muestra y su procesamiento, ya que generalmente este tipo de procesos analíticos requieren mínimas cantidades para su análisis. |
| 12.- Evitar el riesgo de accidentes químicos. | Al trabajar con pequeñas cantidades, se minimiza la exposición a sustancias tóxicas y los riesgos de explosión o incendio. |

II. Principio 2

II.1 ECONOMÍA ATÓMICA

Fundamento: “Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos, lo que favorece también al Principio 1”.

Del inglés: “*Synthetic methods should be designed to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product*” (Anastas y Warner, 1998).

II.2 DESCRIPCIÓN

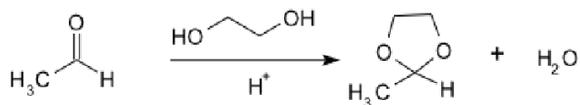
El Principio 2 de la Química Verde implica la economía atómica (EA) de una reacción, o bien, la eficiencia de conversión de un proceso químico. Este Principio es indicativo de que átomos de los sustratos y de los reactivos se incorporan al producto deseado; por ende, cuáles son los que no se ocupan.

En la literatura química se encuentra descrito el cálculo de la EA de la siguiente manera:

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto deseado}}{\text{Sumatoria de peso molecular todos los sustratos y reactivos}} \times 100$$

Un ejemplo sencillo de lo antes expresado es la reacción de los 1,2- y 1,3-dioles que reaccionan con aldehídos y cetonas formando acetales cíclicos, **Esquema II.2.1:**



Esquema II.2.1. Formación de acetales.

Se deben considerar estequiométricamente todos los átomos, tanto del sustrato (aldehído) como del reactivo (diol) contra los átomos del producto deseado, como se muestra a continuación:

Economía atómica

$$= \frac{(4 \text{ átomos de carbono}) (2 \text{ átomos de oxígeno}) (8 \text{ átomos de hidrógeno})}{(4 \text{ átomos de carbono}) + (3 \text{ átomos de oxígeno}) + (10 \text{ átomos de hidrógeno})}$$

$$= \frac{(4 \times 12.011g) + (2 \times 15.999g) + (8 \times 1.0079g)}{(4 \times 12.011g) + (3 \times 15.999g) + (10 \times 1.0079g)} \times 100$$

Economía atómica=83.02%

También, simplemente se divide el peso molecular del producto entre la sumatoria de los pesos moleculares de los sustratos y reactivos (No-catalizadores, No disolventes). En consecuencia, es importante resaltar que la economía se refiere a la cantidad de átomos involucrados en el producto deseado, mientras que el Factor E se enfoca en el desperdicio generado al obtener el producto.

II.3 TIPOS DE REACCIÓN Y SUS ECONOMÍAS ATÓMICAS

Es importante resaltar, que la economía atómica es en lo general dependiente con el tipo de reacción involucrada; es decir depende de la clasificación de cada una de ellas; así para mayor objetividad, en los reordenamientos generalmente se obtendrá una economía del 100% ya que sólo es un reacomodo de los átomos dentro de la misma molécula, mientras que en las eliminaciones, por más pequeña que sea la parte que se pierde, esto siempre implicara una EA relativamente baja.

11.3.1 Reordenamientos

También denominados transposiciones o reacomodos, este tipo de reacciones ocurren cuando se reorganiza la conectividad entre los átomos involucrados en una molécula.

Al ser una reacción de reorganización, la económica deberá en lo general ser del 100%, ya que todos los reactivos se han de incorporar al producto.

Ejemplo 1:

Reordenamiento Cloke-Wilson (Dzhemilev *et al.*, 1990).

Este tipo de reacción se lleva a cabo cuando se reacomoda la conectividad atómica de ciclopropilcetonas a dihidrofuranos o de ciclopropiliminas a dihidropirroles, lo anterior de manera térmica o fotoquímica, en presencia de diversos ácidos de Lewis, **Esquema 11.3.1.1.**



Esquema 11.3.1.1.- Reordenamiento Cloke-Wilson (Dzhemilev *et al.*, 1990).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto deseado}}{\text{Peso molecular del sustrato}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{182.2176 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{182.2176 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 100\%$$

Ejemplo 2:

Reordenamiento de Beckman (De Luca *et al.*, 2002).

Reacción inducida por ácidos para el reacomodo de oximas a amidas cuando es una molécula lineal, y cuando es de carácter cíclico, pasa de oxima a lactama, **Esquema 11.3.1.2.**



Esquema II.3.1.2.– Reordenamiento de Beckman (De Luca *et al.*, 2002).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto deseado}}{\text{Peso molecular del sustrato}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{101.1469 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{101.1469 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 100\%$$

II.3.2 Condensaciones

Una condensación suele ser, en lo general, la reacción entre un compuesto que contenga metilenos o metinos activos (para favorecer se generen los respectivos enolatos o enoles) con otra molécula que regularmente presenta un grupo carbonilo, implicando normalmente la pérdida de una molécula de agua. Debido a que existe una pérdida de agua de (bajo peso molecular) en la reacción, las EAs de este tipo de procesos tienen una tendencia del 100%.

Ejemplo 1:

Condensación de Claisen (Claisen y Lowman, 1887).

Es la reacción de una cetona, que contiene cuando menos un hidrógeno en posición α , con un éster. Esta clase de reacción se ve favorecida tanto en medio básico como ácido, formándose una β -dicetona

Esquema II.3.2.1.



Esquema II.3.2.1.- Condensación de Claisen (Claisen y Lowman, 1887).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (aldehído) y del reactivo (cetona)}} \times 100$$

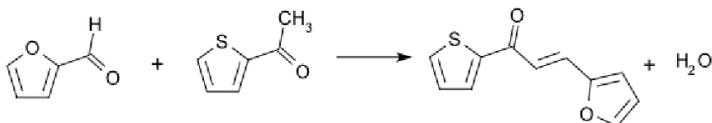
$$\text{Economía atómica} = \frac{162.187 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{150.176 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 58.0794 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 46.07 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 63.7714\%$$

Ejemplo 2:

Condensación de Claisen-Schmidt (Schmidt, 1881).

Reacción que implica un aldehído que no contenga hidrógenos en posición a, el cual se condensa con una cetona, **Esquema II.3.2.2.**



Esquema II.3.2.2.- Condensación de Claisen-Schmidt (Schmidt, 1881).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (aldehído) y del reactivo (cetona)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{204.2462 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{96.0846 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 126.1764 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

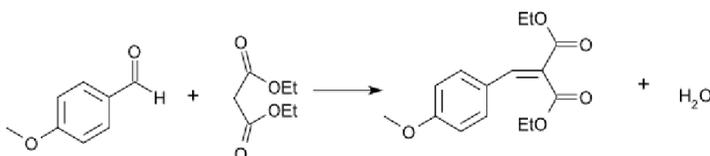
$$EA = 85.0047\%$$

Ejemplo 3:

Condensación de Knoevenagel (Knoevenagel, 1898).

Reacciones donde se llevan a cabo interacciones de compuestos con metilenos activos, regularmente con aldehídos sin hidrógenos en posición α , lo anterior comúnmente en presencia de una base débil,

Esquema II.3.2.3.



Esquema II.3.2.3.- Condensación de Knoevenagel (Knoevenagel, 1898).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (aldehído) y del reactivo (diéster)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{278.3022 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{136.1493 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 160.1678 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 88.5375\%$$

II.3.3 Adiciones

Las reacciones de adición, por lo general, son típicas de compuestos orgánicos insaturados, ya que suelen presentarse escisiones en enlaces dobles o triples, insertándose átomos a la molécula que actúa como sustrato.

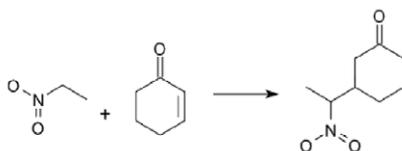
Debido a que las reacciones de adición, en lo general, agregan los átomos del reactivo a un sustrato casi siempre con inclusión total, estas suelen tender a una EA del 100%.

Ejemplo 1:

Adición de Michael (Michael, 1887).

Adición (1,4) de un nucleófilo a un sistema carbonílico α , β -insaturado,

Esquema II.3.3.1.



Esquema II.3.3.1.- Adición de Michael (Veldurthy *et al.*, 2005).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (nitroetano) y del reactivo (ciclohexenona)}} \times 100$$

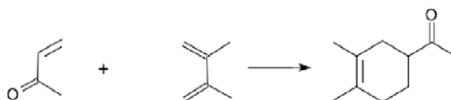
$$\text{Economía atómica} = \frac{171.1937 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{75.0655 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 96.1282 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 100\%$$

Ejemplo 2:

Cicloadición Diels-Alder (Diels y Alder, 1928).

Reacción pericíclica (4+2), entre un dienófilo y un dieno conjugado para dar origen a anillos de seis miembros-insaturados, **Esquema II.3.3.2.**



Esquema II.3.3.2.- Cicloadición Diels-Alder (Matsuo *et al.*, 2000).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (cetona) y del reactivo (dieno)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{152.2354 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{70.0904 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 82.145 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 100\%$$

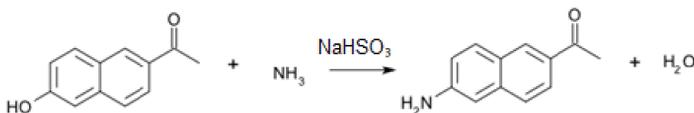
II.3.4 Sustituciones

En lo general, cuando se efectúa una reacción de sustitución, un grupo entrante desplaza a un grupo saliente; al respecto, de lo anteriormente mencionado es importante resaltar que el grado de EA depende de la naturaleza atómica relativa del grupo entrante y del grupo saliente, **Esquemas II.3.4.1- II.3.4.5.**

Ejemplo 1:

Sustitución Buchere-Lepetit (Bucherer, 1904).

Reacción de conversión de un naftol a la correspondiente naftilamina en presencia de amoníaco y bisulfito de sodio.



Esquema II.3.4.1.- Sustitución Buchere-Lepetit (Kim *et al.*, 2008b).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (naftol) y del reactivo (amoníaco)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{185.2239 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{186.209 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 17.031 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 83.7150\%$$

Ejemplo 2:

Sustitución nucleofílica aromática, vía eliminación-adición, bencino (Orchin *et al.*, 1980).

Una sustitución nucleofílica sobre un carbono aromático en condiciones fuertemente básicas mediante un mecanismo de eliminación-adición con un intermediario de tipo bencino.



Esquema II.3.4.2.- Obtención de anilina (Małozosa *et al.*, 2000).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (clorobenceno) y del reactivo (amoníaco)}} \times 100$$

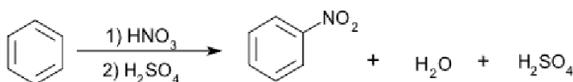
$$\text{Economía atómica} = \frac{93.1273 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{112.5585 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 17.0297 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 36.458 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 56.0851\%$$

Ejemplo 3:

Sustitución electrofílica aromática (Orchin *et al.*, 1980).

Un electrófilo (E^+) reacciona con un sustrato aromático. En particular para una nitración se lleva a cabo mediante la generación *in situ* del ion nitrenio (NO_2^+) a partir de ácido nítrico y ácido sulfúrico; que fungirá como electrófilo (reactivo), **Esquema II.3.4.3.**



Esquema II.3.4.3.- Nitración del benceno

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular del producto (nitrobenceno)}}{\text{Peso molecular del sustrato (benceno) y reactivos (ac. nítrico y ac. sulfúrico)}} \times 100$$

Economía atómica

$$= \frac{123.1095 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{78.1134 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 63.0109 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 98.0758 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 98.0758 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 34.6503\%$$

Se hace importante resaltar que en el caso de una sustitución, el porcentaje de EA se verá directamente afectado tanto por el grupo saliente como por el entrante. Si el grupo saliente es grande y el grupo entrante es pequeño, la EA se verá disminuida, mientras que si el grupo entrante es voluminoso y el saliente no lo es, la EA será más grande. Lo antes mencionado presenta objetividad mediante los ejemplos 3 y 4, que implican casos de sustituciones nucleofílicas alifáticas.

Ejemplo 3:

Sustitución nucleofílica alifática bimolecular (SN₂) (Orchin *et al.*, 1980).

Donde el yodo actúa como nucleófilo sobre el 2-bromobutano, **Esquema II.3.4.4.**



Esquema II.3.4.4.- Sustitución nucleofílica alifática bimolecular.

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (2 - bromobutano) y del reactivo (ion yoduro)}} \times 100\%$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{184.015 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{137.0182 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 126.9044 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100\%$$

$$\text{EA} = 69.7230\%$$

Ejemplo 4:

Sustitución nucleofílica bimolecular con intermediario tetraédrico (SN₂^T) (Orchin *et al.*, 1980).

La hidrólisis de un halogenuro de ácido



Esquema II.3.4.5.- Sustitución nucleofílica bimolecular con intermediario tetraédrico.

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto (ácido carboxílico)}}{\text{Sumatoria del peso molecular del sustrato (cloruro de ácido) y del reactivo (agua)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{88.109 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{106.556 + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 36.458 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 54.7161\%$$

II.3.5 Eliminaciones

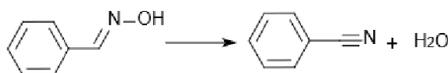
Las reacciones de eliminación implican que un grupo de átomos son excluidos de una molécula, generalmente a través de ácidos, bases, metales o en algunos casos por calentamiento a altas temperaturas. Ordinariamente, compuestos saturados se transforman a moléculas con enlaces dobles o triples.

En otras palabras, en este tipo de reacciones, en el sustrato se efectúa una disminución del número de átomos para generar el producto final; por consecuencia, la EA en estos eventos suele ser de un porcentaje bajo, ejemplos en **Esquemas II.3.5.1- II.3.5.3**.

Ejemplo 1:

Eliminación de Beckmann (Beckmann, 1886).

Durante la reacción se lleva a cabo la deshidratación de una oxima para dar paso al nitrilo correspondiente.



Esquema II.3.5.1.- Eliminación de Beckmann (Zhang *et al.*, 2015).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Peso molecular del sustrato (oxima)}} \times 100$$

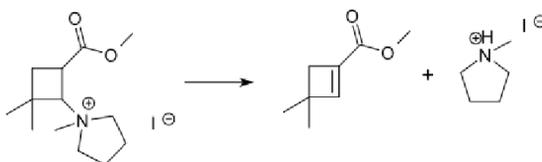
$$\text{Economía atómica} = \frac{103.1225 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{121.1373 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 18.0152 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 74.1075\%$$

Ejemplo 2:

Eliminación de Hofmann (Hofmann, 1881).

Reacción donde se forma una olefina, a partir de una amina vía su correspondiente sal cuaternaria de metil amonio (formada por un exceso de yoduro de metilo), implicando en una segunda etapa un tratamiento térmico en condiciones básicas, **Esquema II.3.5.2**.



Esquema II.3.5.2.- Eliminación de Hofmann (Fleming y Rowley, 1986).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Peso molecular del sustrato (yoduro de amonio)}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{140.1808 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{225.3287 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 126.9044 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 71.12006 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 33.11202\%$$

Ejemplo 3:

Deshidrohalogenación (Orchin *et al.*, 1980).

Reacción, ampliamente conocida, que implica la pérdida de HX a partir de un haluro de alquilo por tratamiento con una base fuerte, para dar paso a una olefina, **Esquema II.3.5.3**



Esquema II.3.5.3.- Deshidrohalogenación.

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Peso molecular del sustrato}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{140.1808 \frac{g}{mol}}{221.0977 \frac{g}{mol} + 80.9119 \frac{g}{mol}} \times 100$$

$$EA = 46.416\%$$

11.3.6 Oxidaciones y Reducciones

En general, el concepto de oxidación se define como la pérdida de electrones o el aumento del número de oxidación para un átomo en particular, por ende, la reducción queda definida como la ganancia de electrones o disminución del número de oxidación.

Sin embargo, en la Química Orgánica es más difícil incluir este concepto, puesto que en ella se trata de moléculas con multicomponentes, lo cual dificulta percibir si se ganan o pierden electrones; por lo que se aprecia mejor el hecho de que una oxidación implica que la parte que se sustituye sea menos electronegativa (EN) que la que está sustituyendo, y viceversa para la reducción. En otras palabras, el sustituyente requiere tener menor electronegatividad que aquel que está sustituyendo. A forma de simplificar lo antes dicho se muestra la relación siguiente:

Oxidación

Poco EN → Muy EN

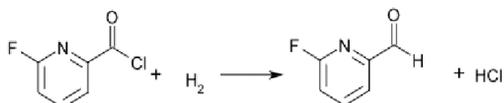
Reducción

Muy EN → Poco EN

Ejemplo 1:

Reducción de Rosenmund (Rosenmund, 1918).

Reacción donde se lleva a cabo la hidrogenación catalítica de cloruros de ácido aromáticos, teniendo como consecuencia la formación del aldehído correspondiente; regularmente se emplea como catalizador BaSO_4 -Pd, **Esquema II.3.6.1.**



Esquema II.3.6.1.- Reducción de Rosenmund (Timperley *et al.*, 2011).

Economía atómica

$$= \frac{\text{Peso molecular de producto}}{\text{Peso molecular del sustrato (cloruro de ácido) + peso molecular del reactivo (H}_2)} \times 100\%$$

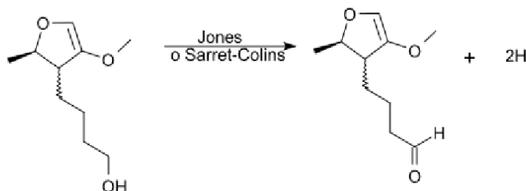
$$\text{Economía atómica} = \frac{125.1006 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{159.5457 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 2.01588 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 36.458 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100\%$$

$$\text{EA} = 63.1758\%$$

Ejemplo 2:

Oxidación de Corey-Kim (Corey y Kim, 1972).

Oxidación de alcoholes primarios y secundarios, mediante sales de alcoxisulfonio, para la producción de aldehídos o cetonas de manera correspondiente. Análogamente, se pueden sustituir las sales por el reactivo de Jones (CrO_3 - H_2SO_4) y el reactivo de Sarret-Collins (CrO_3 /Py), que son más comúnmente conocidos para la oxidación de alcoholes.



Esquema II.3.6.2.- Oxidación de Corey-Kim (Tang y Moeller, 2007).

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular de producto deseado}}{\text{Peso molecular sustrato}} \times 100$$

$$\text{Economía atómica} = \frac{183.2255 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{185.2413 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 2.0155 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100$$

$$EA = 97.8471\%$$

III. Principio 3

III.1 USO DE METODOLOGÍAS QUE GENEREN PRODUCTOS CON TOXICIDAD REDUCIDA

Fundamento: *“Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente”.*

Del inglés: *“Wherever practicable, synthetic methods should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment”* (Anastas y Warner, 1998).

III.2 DESCRIPCIÓN Y EJEMPLOS

La tecnología contemporánea, las políticas y el conocimiento de los impactos a largo plazo en la salud y en el ambiente a menudo son factores limitantes para determinar qué tan seguro es un proceso químico, por lo que se requiere cambiar las metodologías (Chen y Reyes, 2014).

El diseño debe tener como objetivo comprender las vías que vinculan las propiedades químicas fundamentales de los elementos comprendidos en el proceso con los efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente en plazos de tiempo diferentes.

En un proceso químico, cualquiera que sea, se debe detectar primordialmente la toxicidad de:

- Reactivos en uso.
- Intermediarios de reacción.
- Productos y subproductos.

Esto con la finalidad de conocer la toxicidad no sólo de los productos obtenidos al final de una síntesis, una reacción o una extracción cualquiera que sea, sino también de todos los materiales involucrados,

ya que la mayor parte de la contaminación proviene no sólo de los productos finales.

Como ejemplo tenemos el desastre de Minamata (Japón), donde la fabricación de cloro alcalino provocó la llamada “enfermedad de Minamata” que devastó a dos comunidades nativas de la región a mediados de la década de 1950. Esta se describió como una enfermedad peculiar en la Bahía de Minamata con signos y síntomas neurológicos característicos (alteración sensorial, ataxia cerebelosa y constricción del campo visual). Posteriormente, se descubrió que estaba relacionada con el efluente de mercurio de una planta de acetaldehído en la bahía (Dos Santos *et al.*, 2018).

Otro ejemplo del pasado corresponde a un proceso en el que se empleaban celdas de mercurio para la producción industrial de cloro, ello por la Compañía Chisso (Japón). Como puede verse en la **Imagen III.2.1**, el mercurio se depositaba tanto en el río como en la bahía.



Imagen III.2.1.- Rutas de contaminación de la fábrica de Chisso a Minamata.

Al respecto, es conveniente hacer del conocimiento que muchos bebés nacidos después de 1955 desarrollaron síntomas neurológicos característicos, retraso mental y parálisis cerebral. En la **Imagen III.2.2** se ilustra de manera objetiva el daño cerebral de distintas edades provocados por el envenenamiento de mercurio en la población.

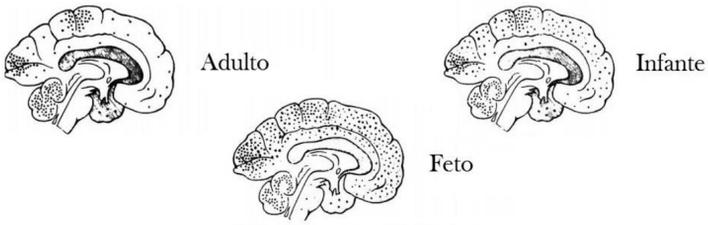


Imagen III.2.2.- Distribución de lesiones en el sistema nervioso central en diferentes edades (Dos Santos *et al.*, 2018).

La obtención de cloro alcalino, anteriormente se llevaba a cabo por un proceso de electrolisis, en donde las reacciones ocurrían en una celda de mercurio **Imagen III.2.3:**

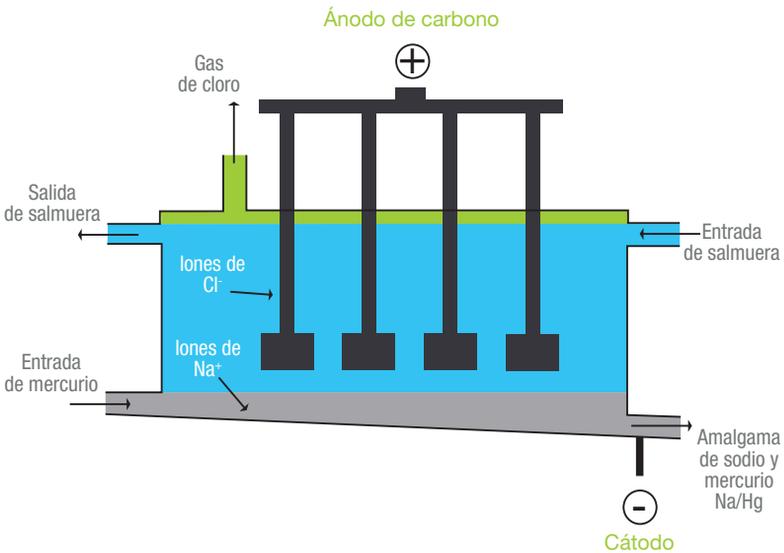


Imagen III.2.3.- Proceso de obtención de cloro alcalino.

Fuente: https://www.123rf.com/photo_54962059_labelled-diagram-of-the-industrial-manufacture-of-sodium-hydroxide-in-the-flowing-mercury-cell.html

En la actualidad, como consecuencia de solucionar el problema de Minamata, las celdas de membrana son la opción preferida para el proceso de cloro alcalino, lo que prácticamente disminuye el uso de la celda de mercurio y ayuda a obtener hidróxido de sodio e hidrógeno gaseoso sin la deposición de mercurio al ambiente, **Imagen III.2.4.**

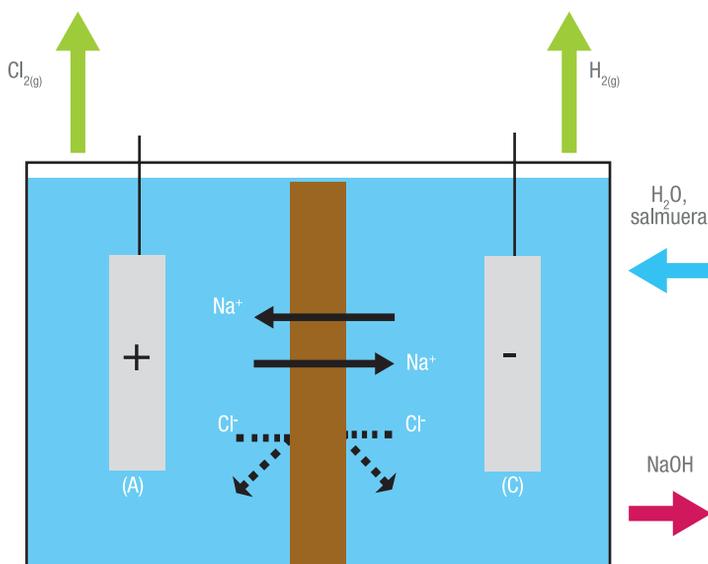
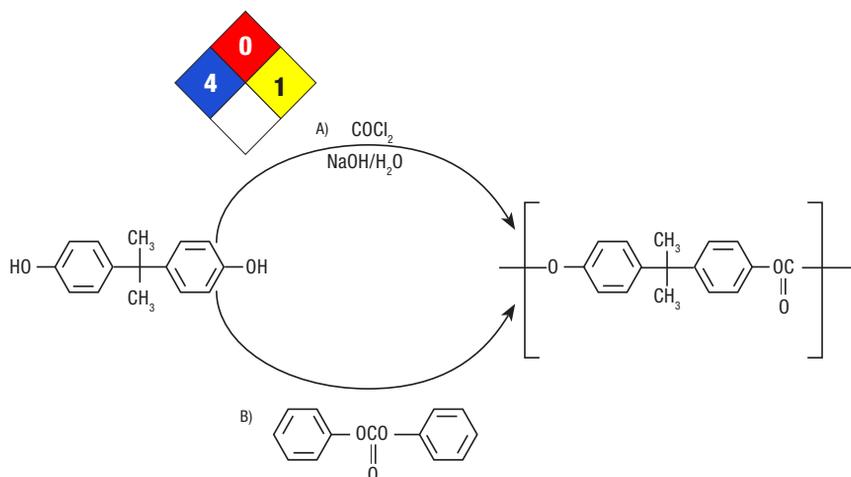


Imagen III.2.4.-Electrólisis de salmuera en una celda de membrana.

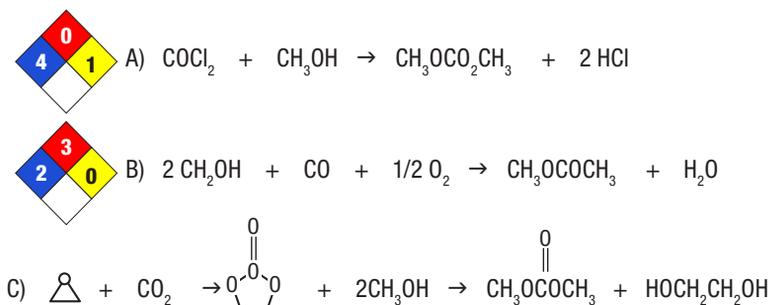
Fuente: <https://www.lenntech.com/applications/membrane-cell-process-for-chlor-alkali-production.htm>

Otro ejemplo, de relevancia industrial, corresponde a la síntesis de policarbonato, que tradicionalmente se lleva a cabo a partir de bisfenol A, en presencia de fosgeno altamente tóxico (ruta A). En la actualidad la propuesta verde (aplicación del Principio 3) sustituye al fosgeno por carbonato de difenilo (ruta B) (Doria Serrano, 2009), **Esquema III.2.1.**



Esquema III.2.1.- Síntesis mediante el empleo de fosgeno (A) y la opción verde (B) (Doria Serrano, 2009).

Otro caso interesante, sobre la inserción a nivel industrial del Principio 3, se hace objetivo mediante la síntesis tradicional del carbonato de dimetilo, ampliamente utilizado como agente alquilante, proceso en el que también se emplea fosgeno (A), para lo cual se oferta las siguientes opciones verdes: (B) metanol/ co, (C) óxido de etileno/ CO_2 , **Esquema III.2.2.**



Esquema III.2.2.- Síntesis mediante carbonato de dimetilo (Doria Serrano, 2009).

v. Principio 4

IV.1 DISEÑO DE QUÍMICOS SEGUROS

Fundamento: “*Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad*”.

Del inglés: “*Chemical products should be designed to preserve efficacy of function while reducing toxicity*” (Anastas y Warner, 1998).

IV.2 DESCRIPCIÓN

La importancia de este Principio radica en el análisis de los componentes de la molécula para así poder identificar las partes activas (fragmentos de la molécula que posean actividad biológica) que caracterizan al mecanismo de acción sobre los seres vivos, es decir, identificar las partes que le otorgan la toxicidad o peligro. Cuando hablamos de un producto tóxico se puede referir a la toxicidad aguda y crónica, carcinogenicidad y toxicidad ecológica, además que para los fines de esta definición, los riesgos deben incluir amenazas globales como el calentamiento global, el agotamiento del ozono estratosférico, el agotamiento de los recursos y la bioacumulación, así como los productos químicos persistentes (Tundo *et al.*, 2000).

En general, que un producto sea más seguro significa que es menos tóxico. Sin embargo, en el diseño de la funcionalidad de un producto debe incluirse su facilidad y rapidez de degradación, ya que los productos químicos no siempre se degradan totalmente hasta CO₂, agua y sales inorgánicas. Si una sustancia llega al medio ambiente con una rapidez mayor que la de su rapidez de degradación, habrá una cierta cantidad presente y el compuesto será pseudo-persistente. Los productos que resisten la biodegradación permanecen disponibles a la biota para ejercer su acción tóxica, no siempre de forma conocida o predecible. Los compuestos químicos persistentes que se bioacumulan causan mayor preocupación porque los niveles de concentración que se consideran

no riesgosos desde el criterio de una toxicidad aguda resultan en una toxicidad crónica. Por lo tanto, la tratabilidad de los efluentes que contienen los productos que pueden llegar al medio ambiente se mejorarán con un diseño molecular responsable.

IV.3 SUSTANCIAS TÓXICAS

Se puede establecer la diferencia entre tóxico, toxicidad y sustancia tóxica (*Curso de toxicología para comunidades*, 2019) de la siguiente manera:

- a) **Tóxico.** Término relacionado a los efectos causados en el cuerpo por alguna sustancia, ya sea inhalada, comida, absorbida, o simplemente por algún contacto directo.
- b) **Toxicidad.** Grado en la cual una sustancia es venenosa o puede causar una lesión; depende de diferentes factores (dosis, duración, exposición, forma y estructura de la sustancia química).
- c) **Sustancia tóxica.** Toda sustancia química que provoca lesiones o incluso la muerte a una persona, animal, o planta.
- d) Una vez sabiendo esto, se podrá avanzar hacia el diseño de productos más seguros, ya que cuando se conoce el mecanismo de acción existe mayor conocimiento para reducir la toxicidad, y así se podrá modificar algún paso dentro de ese camino de tal manera que se evite el final tóxico.

En general, los productos químicos se clasifican según los peligros para la salud humana, tales como los efectos neurológicos, de crecimiento, reproductivos, respiratorios, cardiovasculares y cancerígeno, mientras que la relativa gravedad del efecto tóxico depende del grado de exposición a la sustancia, ya sea el contacto con la piel, la boca o las fosas nasales, pasando por su biodisponibilidad en el cuerpo y la importancia del proceso fisiológico que la sustancia puede llegar a interrumpir (OMS, 2017).

Algunas sustancias contienen características estructurales que no son directamente tóxicas pero que experimentan conversión metabólica (activación) para producir un toxicóforo (característica dentro de una estructura química que se cree aporta el carácter tóxico al entrar en contacto con células) (DeVito, 1996).

Acorde con la OMS, existen 10 sustancias químicas que son de preocupar para la salud pública que se muestran en la **Imagen IV.3.1**.

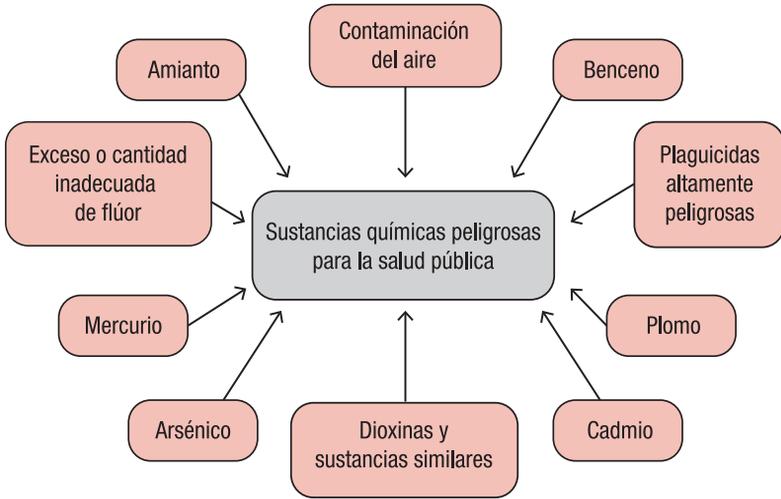


Imagen IV.3.1- Sustancias químicas de preocupación para la salud pública (OMS, 2017).

Debido a que los efectos tóxicos se producen cuando el agente químico ha alcanzado el receptor apropiado en una concentración suficiente para producir un efecto nocivo, se tienen ciertos valores orientativos o de referencia que a veces se establecen para las exposiciones químicas que se considera que tienen una relación de caracterización del peligro continua y existe un riesgo teórico de que aparezca un efecto en cualquier nivel de exposición. Esta se mide dependiendo de la vía de contacto, ya sea oral (dosis letal o DL₅₀, se mide en mg de sustancia/Kg de masa corporal), cutánea (DL₅₀) o por inhalación (Concentración letal, o CL₅₀, que se mide en mg o mL de sustancia/litro de aire) (Curso de toxicología para comunidades, 2019).

Un ejemplo es la exposición de media a largo plazo al arsénico en el agua potable que puede ser equivalente a un riesgo de cáncer de por vida de 1 entre 100.000 (OMS, 2017). En la **Tabla IV.3.1** se muestran las dosis de DL₅₀ y CL₅₀ y su clasificación desde prácticamente no tóxico hasta súper tóxico, mientras que en la **Tabla IV.3.2** se muestran algunos datos reportados de dosis letales de sustancias químicas conocidas.

Tabla IV.3.1.- Grados de toxicidad (Introducción a la toxicología. Aspectos básicos, http://www4.ujaen.es/~ajmoya/material_docente/Tema1.pdf, ¿Qué es un LD50 y LC50?, 1999).

| CLASIFICACIÓN DE TOXICIDAD | DL ₅₀ | CL ₅₀ |
|----------------------------|------------------|------------------|
| Prácticamente no tóxico. | 15 g/Kg | 1200mL/L |
| Ligeramente tóxico. | 5-15g/Kg | 600-1000mL/L |
| Moderadamente tóxico. | 0.5-5g/Kg | 30mL/L |
| Muy tóxico. | 50-500mg/KG | 4mL/L |
| Súper tóxico | 5mg/Kg | 1mL/L |

Tabla IV.3.2.- Grados de toxicidad para algunas sustancias químicas (Introducción a la toxicología. Aspectos básicos, http://www4.ujaen.es/~ajmoya/material_docente/Tema1.pdf).

| SUSTANCIA QUÍMICA | DL ₅₀ , rata macho, vía oral; mg/Kg de peso corporal |
|-------------------|---|
| Etanol | 7000 |
| Cloruro de sodio | 3000 |
| Sulfato de cobre | 1500 |
| DDT | 100 |
| Nicotina | 60 |
| Tetradotoxina | 0.02 |
| Dioxina (TCDD) | 0.02 |

En cuanto a los productos químicos y sus peligros, se pueden identificar con varias fuentes internas y externas. Las fuentes internas incluyen los documentos corporativos y las personas que trabajan con el producto químico.

Por lo general, en los casos en que se identifica fácilmente la fuente del producto químico, se cataloga como un ingrediente en el envasado de dicho producto, en la ficha de seguridad química vinculada o en la hoja de datos de seguridad del material o en una lista empleada en el proceso industrial, **Imagen IV.3.2.**

Los siguientes son los pictogramas utilizados para dicho caso:

Peligros físicos



Explosivos



Líquidos inflamables



Líquidos comburentes



Gases comprimidos



Corrosivo para los metales

Peligros para la salud humana



Toxicidad aguda



Corrosión cutánea



Irritación cutánea



CMR, STOT
Peligro por aspiración



Peligroso para el medio ambiente acuático

Peligros para el medio ambiente

Imagen IV.3.2.- Pictogramas de peligro (Normas de Laboratorio).

(imagen obtenida de: <http://aprenderfisicayquimica.weebly.com/sustancias-peligrosas-pictogramas.html>)

O bien, existe el rombo de seguridad, **Imagen iv.3.3**, donde en cada color se coloca un número del 1 al 4 dependiendo del nivel de peligro o riesgo que el producto represente:



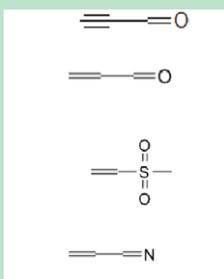
Imagen IV.3.3.- Rombo de seguridad.

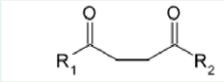
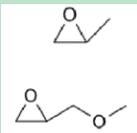
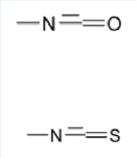
IV.4 ¿CÓMO EVITAR EL FINAL TÓXICO?

Existen varios enfoques generales que proporcionan un marco para modificar a nivel molecular las sustancias químicas de tal manera que sean más seguros. Estos enfoques generales son:

- **Absorción en el cuerpo.**
Se refiere a la entrada de la sustancia en el torrente sanguíneo desde el sitio de exposición.
- **Uso de relaciones estructura-actividad (toxicidad).**
Se revisará la actividad que tienen las diversas estructuras para evitarlas en el producto final, **Tabla IV.4.1.**
- **Uso de reemplazos isostéricos.**
Interacción con su objetivo biológico.
- **Uso del diseño retrometabólico.**
Metabolismo de las sustancias en el cuerpo.
- **Identificación de sustitutos químicos de diferentes clases, preferentemente menos tóxicos.**
Eliminación de la necesidad de sustancias tóxicas asociadas.

Tabla IV.4.1.- Sustituyentes electrofílicos comúnmente encontrados en sustancias comerciales y su toxicidad (DeVito, 1996).

| ELECTRÓFILO | ESTRUCTURA GENERAL | REACCIÓN NUCLEOFÍLICA | EFECTO TÓXICO |
|--|---|-----------------------|---|
| Halogenuros de alquilo. | R-X X= Cl, Br, I, F | Sustitución | Cáncer, granulocitopenia. |
| á, ß-carbonilo insaturado y grupos relacionados. |  | Adición de Michael. | Cáncer, mutaciones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hematotoxicidad. |

| ELECTRÓFILO | ESTRUCTURA GENERAL | REACCIÓN NUCLEOFÍLICA | EFECTO TÓXICO |
|------------------------|---|------------------------------|--|
| α- dicetonas. |  | Formación de base de Schiff. | Neurotoxicidad |
| Epóxidos (terminales). |  | Adición. | Mutagenicidad, lesiones testiculares. |
| Isocianatos. |  | Adición. | Cáncer, mutagenicidad, inmunotoxicidad (p. ej., sensibilización pulmonar, asma). |

IV.5 EJEMPLOS DE PRODUCTOS TÓXICOS

El diseño de productos químicos tiene como prioridad su desempeño en diversas aplicaciones, sin embargo en los últimos años se ha comenzado a considerar en gran medida su impacto potencial en la salud humana y ambiental, de la misma manera en que se debe seguir manejando en un aspecto económicamente favorable.

Un ejemplo del rediseño de un producto químico que cuente con las características anteriores es el óxido de tributil estaño (**Imagen iv.5.1**), un producto antiadherente utilizado en pinturas para evitar la incrustación de organismos en superficies metálicas, por ejemplo, en los barcos. Es un compuesto con vida media mayor a seis meses en el agua de mar, con capacidad de bioconcentración (es decir, la capacidad de incrementar progresivamente la cantidad que se acumula en los tejidos de algún organismo vivo sin causarle un daño) alta y que causa toxicidad crónica, por lo que afecta mucho a la fauna marina.

El compuesto que lo ha sustituido es Sea-Nine® (4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona) (**Imagen iv.5.1**), que no provoca toxicidad crónica y sufre una rápida biodegradación para generar productos no tóxicos (Vida media < 1 h) y que tiene una capacidad de bioconcentración baja (Jacobson y Willingham, 2000). Esta sustancia fue desarro-

llada por Rohm and Haas y fue ganadora del Programa Presidencial de Premios a los Retos de la Química Verde en 1996.

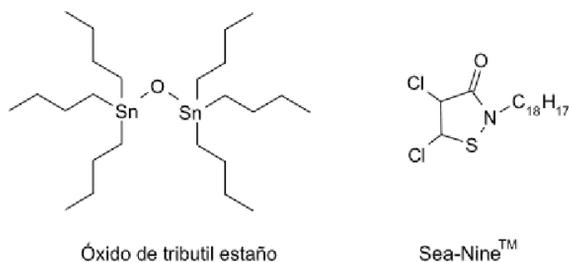
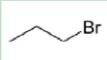
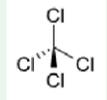
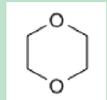
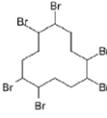
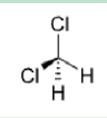
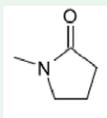


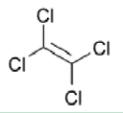
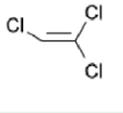
Imagen IV.5.1.- Estructuras del óxido de tributil estaño y Sea-Nine® (Jacobson y Willingham, 2000).

Otro ejemplo, es el que encontramos en la **Tabla iv.5.1**, donde nos indican diversos compuestos encontrados en productos de uso cotidiano que pueden llegar a ser dañinos para la salud dado por la EPA (Lipton, 2017).

Tabla IV.5.1.- Las 10 principales amenazas tóxicas de acuerdo con la E.P.A. y el rechazo de la industria (Lipton, 2017).

| COMPUESTO | ¿DÓNDE SE ENCUENTRA? | TOXICIDAD |
|--|---|--|
|  Asbesto | Se usan en ciertos sistemas de frenos de vehículos, revestimientos de asfalto y juntas. También es comúnmente utilizado por los fabricantes de cloro. | Está asociado con el cáncer de pulmón y el mesotelioma, una forma rara de cáncer que se encuentra en el revestimiento delgado del pulmón, el corazón, el pecho y el abdomen. |

| COMPUESTO | ¿DÓNDE SE ENCUENTRA? | TOXICIDAD |
|--|--|--|
|  <p>1-Bromopropano</p> | <p>Se usa como refrigerante, lubricante, desengrasante y disolvente en adhesivos en aerosol y limpieza en seco. También se ha informado de su uso en la fabricación de productos químicos agrícolas y la fabricación de almohadillas de espuma.</p> | <p>Puede causar mareos, dolores de cabeza, dificultad para hablar, confusión, espasmos musculares, dificultad para caminar y pérdida del conocimiento. Los estudios en animales sugieren que la exposición también se asocia con un recuento reducido de células sanguíneas junto con toxicidad para el hígado y los sistemas reproductivo y nervioso.</p> |
|  <p>Tetracloruro de carbono</p> | <p>Anteriormente se utilizaba en máquinas de refrigeración, propulsores de aerosoles, pesticidas, fluidos de limpieza, quitamanchas y agentes desengrasantes. La mayoría de esos usos han sido prohibidos, pero todavía tiene aplicaciones industriales, como la fabricación de productos petroquímicos.</p> | <p>Puede causar lesiones en el hígado y los riñones y, a niveles altos, puede provocar daños fatales en el cerebro y el sistema nervioso.</p> |
|  <p>1,4-Dioxano</p> | <p>Se utiliza en la fabricación de adhesivos y selladores y otros productos químicos. Es encontrado en decapantes, tintes, grasas, barnices y ceras, así como en anticongelantes, líquidos para descongelar aviones, desodorantes, champús y cosméticos.</p> | <p>Es probable que sea cancerígeno para los humanos y puede causar daño renal y hepático.</p> |
|  <p>Hexabromociclo de-canos (HBCD)</p> | <p>Se encuentran en retardantes de llamas, aditivos plásticos y ciertas espumas de poliestireno utilizadas en la industria de la construcción para paneles de aislamiento térmico.</p> | <p>Los resultados de las pruebas en animales sugieren posibles efectos reproductivos, de desarrollo y neurológicos.</p> |
|  <p>Cloruro de metileno</p> | <p>Se usa en la fabricación de fármacos y espuma de poliuretano. También se encuentra en decapantes, adhesivos, limpiadores de metales y disolventes en aerosol.</p> | <p>Puede dañar el sistema nervioso central, con efectos que incluyen mareos, incapacidad y, a veces, la muerte. También está relacionado con la toxicidad hepática, el cáncer de hígado y el cáncer de pulmón.</p> |
|  <p>N-Metilpirrolidona</p> | <p>Es un disolvente utilizado en el procesamiento petroquímico. Se puede encontrar en plásticos, pinturas, tintas, esmaltes, productos electrónicos, productos de limpieza industrial y de consumo y materiales de artesanía.</p> | <p>Puede representar un riesgo particular para las mujeres embarazadas o en edad de procrear, según estudios en animales que sugieren un retraso en el desarrollo fetal.</p> |

| COMPUESTO | ¿DÓNDE SE ENCUENTRA? | TOXICIDAD |
|--|--|--|
|  <p data-bbox="199 409 315 433">Percloroetileno</p> | <p data-bbox="378 287 628 420">Disolvente ampliamente utilizado en productos químicos utilizados en la limpieza en seco, cuidado de automóviles, limpieza y cuidado de muebles, lubricantes, grasas, adhesivos, selladores, pinturas y recubrimientos.</p> | <p data-bbox="677 278 938 429">Exposición por inhalación de alto nivel se asocia con disfunción renal, mareos, dolor de cabeza, somnolencia e inconsciencia, mientras que la exposición por inhalación a largo plazo puede afectar el hígado, los riñones y los sistemas inmunitario y reproductivo.</p> |
|  <p data-bbox="199 593 315 616">Tricloroetileno</p> | <p data-bbox="378 507 628 567">Precursor para la fabricación de un químico refrigerante y eliminar la grasa de las partes metálicas.</p> | <p data-bbox="703 516 904 558">Se asocia con cánceres de hígado, riñones y sangre.</p> |

v. Principio 5

V.1 REDUCIR EL USO DE SUSTANCIAS AUXILIARES

Fundamento: “*El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etcétera) debe ser eliminado de los procesos cuando sea posible, si el uso es necesario estos deberán ser inocuos.*”

Del inglés: “*The use of auxiliary substances (e.g. solvents, separation agents, etc.) should be made unnecessary whenever possible and, when used, innocuous*” (Anastas y Warner, 1998).

V.2 DESCRIPCIÓN

En la fabricación, procesamiento, extracción, purificación y procesos de limpieza dependen de sustancias auxiliares con grandes excesos de estos para lograr una alta pureza en los productos. Una sustancia auxiliar se puede definir como aquella que ayuda en la manipulación de un producto o productos químicos, pero no es una parte integral de la molécula en sí. El uso de estas sustancias está diseñado para superar obstáculos específicos en la síntesis o producción de una sustancia nueva (Anastas y Warner, 1998). Sin embargo, la pérdida de dicha sustancia o disolventes, a lo largo de los procesos, representa una gran contaminación. Asimismo, su eliminación una vez utilizadas dentro de las reacciones implica un gran reto ya que significa un gran consumo energético en el proceso así como más pasos dentro de la reacción, y por ende, mayor cantidad de productos químicos involucrados.

La mayoría de los disolventes son altamente volátiles, causando fácilmente la contaminación del aire, además de que muchos de ellos son inflamables y tóxicos, por lo tanto, siempre que sea posible, los disolventes orgánicos deben reemplazarse por compuestos inocuos o no tóxicos para el ambiente, lo cual no es una tarea fácil de lograr, ya que los compuestos orgánicos no son solubles en agua (disolvente verde por excelencia).

Sin embargo, existen otras opciones, siendo llamados disolventes neotéricos que conllevan ventajas a los disolventes orgánicos comunes o el empleo de agua como lo son el CO₂ supercrítico, el cual no es tóxico y no contribuye al cambio climático, disolventes eutécticos profundos, polímeros líquidos y líquidos iónicos que sufren muy poca evaporación y, por lo tanto, no se pierden en la atmósfera, ya que en el caso de los disolventes que se usan comúnmente, y que son importantes como medio de reacción y en los procesos de purificación, hay una serie de inquietudes asociadas ya que los hay halogenados como el cloruro de metileno, el cloroformo, el percloroetileno y el tetracloruro de carbono han sido identificados como sospechosos de carcinógenos humanos así como daño al medio ambiente.

Por ello, una de las áreas de trabajo más importantes de la Química Verde es la eliminación o reemplazo por disolventes no peligrosos que tengan un impacto ambiental limitado (Anastas y Warner, 1998). En relación con la toxicidad de los disolventes, existen varias guías al respecto, realizadas por muchas instituciones y empresas; sin embargo, Prat y colaboradores, en dos artículos publicados (Prat *et al.*, 2014 y 2016), hicieron una comparación y elaboraron una tabla con la compilación de estas, en la que dividieron los disolventes en seis categorías: “recomendado”, “¿recomendado o problemático?”, “Problemático”, “¿problemático o peligroso?”, “Peligroso” y “altamente peligroso”. En la **Tabla v.2.1**, se ilustra esta clasificación.

Tabla V.2.1.- Clasificación de disolventes (Prat *et al.*, 2014 y 2016).

| RECOMENDADO | ¿RECOMENDADO O PROBLEMÁTICO? | PROBLEMÁTICO | ¿PROBLEMÁTICO O PELIGROSO? | PELIGROSO | ALTAMENTE PELIGROSO |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------|
| I.- Agua | I.- Metanol | I.- 2-Metil-tetrahidrofurano | I.- Metil tertbutil éter | I.- Diisopropil éter | I.- Éter dietílico |
| II.- Metanol | II.- Tertbutanol | II.- Heptano | II.- Tetrahidrofurano | II.- 1,4-Dioxano | II.- Benceno |
| III.- Alcohol isopropílico | III.- Alcohol bencílico | III.- Me-ciclohexanona | III.- Ciclohexano | III.- Dimetoxietano | III.- Cloroformo |
| IV.- n-butanol | IV.- Etilenglicol | IV.- Tolueno | IV.- Diclorometano | IV.- Pentano | IV.- Tetracloruro de carbono |
| V.- Acetato de etilo | V.- Acetona | V.- Xilenos | V.- Ácido fórmico | V.- Hexano | V.- Dicloroetano |

| RECOMENDADO | ¿RECOMENDADO O PROBLEMÁTICO? | PROBLEMÁTICO | ¿PROBLEMÁTICO O PELIGROSO? | PELIGROSO | ALTAMENTE PELIGROSO |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| V.- Acetato de isopropilo | V.- Butanona | V.- Clorobenceno | V.- Piridina | V.- N,N'-dimetil formamida | V.- Nitrometano |
| VII.- Acetato de butilo | VII.- Metil isobutil cetona | VII.- Acetonitrilo | | VII.- N,N'-dimetil acetamida | |
| VIII.- Anisol | VIII.- Ciclohexanona | VIII.- Dimetil-propilurea | | VIII.- Metilpirrolidona | |
| IX.- Sulfolano | IX.- Acetato de metilo | IX.- Dimetilsulfóxido | | IX.- Metoxietanol | |
| | X.- Ácido acético | | | X.- Trietanolamina | |
| | XI.- Anhidro acético | | | | |

Un ejemplo claro de la aplicación de este Principio se presenta en la **Imagen v.2.2**, donde se destaca que a lo largo de los años, se ha logrado disminuir la cantidad y calidad de disolventes utilizados para la síntesis del citrato de sildenafilo (Viagra®) (Dunn *et al.*, 2004).

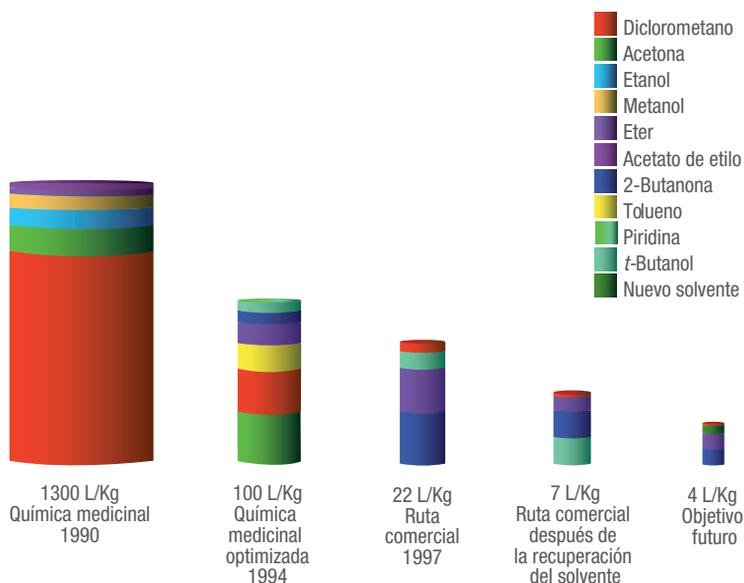


Imagen V.2.2.- Cantidad de desechos orgánicos producidos por los procesos de producción del citrato de sildenafilo en varios momentos (Dunn *et al.*, 2004).

V.3 SUSTANCIAS LÍQUIDAS AUXILIARES

Muchas sustancias-disolventes como la acetona, etanol, metanol, isopropanol, hexano, ácido acético y acetato de etilo son sustancias comúnmente empleadas en los procesos químicos. Sin embargo, se han desarrollado transformaciones químicas que se llevan a cabo sin disolventes, así también algunos alternativos como los siguientes:

- **Agua**

El agua es llamada “disolvente universal” gracias a su disposición polar que le facilita disolver diversas sustancias a las que puede sentirse atraída.

- **Compuestos fluorados**

La mayoría de los disolventes fluorados tienen una alta termoestabilidad y quimioestabilidad y son de baja toxicidad, por lo cual son considerados disolventes verdes.

- **Fluidos supercríticos**

Son disolventes en función de la temperatura y presión, que pueden actuar como líquido y gas, de tal manera que pueden disolver gran cantidad de sustancias químicas tanto orgánicas como inorgánicas.

- **Líquidos iónicos**

Los líquidos iónicos están compuestos completamente de iones. Debido a la amplia gama de posibles líquidos iónicos binarios y ternarios, ofrecen una gama potencialmente amplia de propiedades como disolventes (Rogers y Seddon, 2003a y b).

- **Disolventes renovables**

Son disolventes que se derivan del procesamiento de biomasa.

- **Polímeros líquidos**

Se refiere a dos clases de polímeros que se utilizan como sustituto a algunos disolventes comunes como el hexano.

- **Disolventes eutécticos profundos**

Son disolventes que resultan de la mezcla de ácidos y bases de Brønsted o Lewis.

Entre algunos otros.

v.3.1 Agua como disolvente

A pesar de su impacto ambiental indiscutiblemente bajo, el agua no se emplea de manera común en las transformaciones orgánicas debido al hecho de que muchos reactivos son insolubles en esta. Sin embargo, se han publicado un número amplio de reacciones en solución acuosa (Bailie *et al.*, 2001), algunos de los múltiples ejemplos corresponden a las reacciones mostradas en la **Imagen v.3.1.1.**

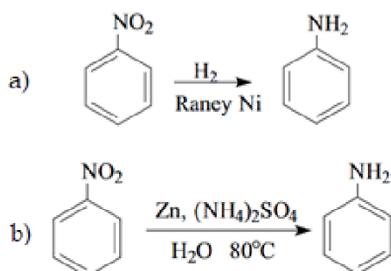


Imagen V.3.1.1.- Reducción catalítica del nitrobenceno a anilina con a) níquel y b) sulfato de amonio y zinc, ambas en medio acuoso (Bailie *et al.*, 2001).

Con el paso del tiempo el agua se ha convertido en un disolvente versátil para la química orgánica en los últimos años. Como disolvente no sólo es económicamente viable, sino que también es benigno para el ambiente. Los tipos de reacciones orgánicas en el agua son amplios, incluyendo reacciones pericíclicas, reacciones de equivalentes de carbaniones, reacciones de equivalentes de carbocatión, reacciones de radicales y carbenos, catálisis de metales de transición, así como en procesos redox.

Las reacciones orgánicas acuosas tienen amplias aplicaciones, como la síntesis de compuestos biológicos a partir de carbohidratos y la modificación química de biomoléculas (Li y Chen, 2006).

Por otro lado, Butler y Coyne (2010) en su publicación mencionan los términos “In water” y “On water” para describir las diferencias de trabajar con agua como medio de reacción. Al respecto, Narayan *et al.*, (2005) ha definido como reacciones “sobre agua” al grupo de reacciones orgánicas que ocurren como una emulsión, y que exhiban una marcada aceleración en la velocidad de misma en comparación con el mismo proceso llevado a cabo en disolventes orgánicos.

Hayashi (2006), ha ampliado la terminología, incluyendo el concepto de las reacciones “en agua” cuando los reactivos participantes están disueltos homogéneamente en ella.

Mientras que los procesos “en presencia de agua” hacen alusión a las reacciones que proceden en una fase orgánica concentrada, donde existe una segunda fase acuosa que tiene grande influencia sobre la reacción que ocurre en la fase orgánica.

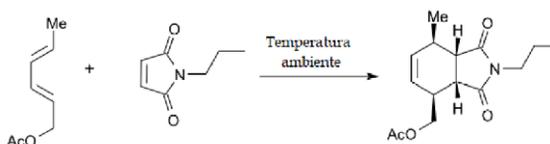
v.3.1.1 Reacciones pericíclicas

Las reacciones pericíclicas son procesos importantes en la síntesis orgánica para construir estructuras cíclicas, en muchos casos con un estereocontrol relevante.

Una molécula de agua, por su pequeño tamaño y la alta polaridad, así como un sistema tridimensional de red de agua a granel unida por hidrógeno, proporcionan algunas propiedades únicas que incluyen una gran densidad de energía cohesiva, una alta tensión superficial y un efecto hidrofóbico. Se opina que estas propiedades únicas son responsables de la rapidez y las mejoras de selectividad de las reacciones pericíclicas y el efecto “en el agua”.

También se cree que el enlace de hidrógeno entre el agua y las moléculas orgánicas juega un papel importante en la aceleración de la rapidez de algunas reacciones orgánicas en el agua. Vale la pena mencionar que, en muchos casos, tanto los reactivos solubles en agua como los insolubles pueden acelerarse en ella y, a veces, se encuentran mayores aumentos de rapidez con sustratos insolubles.

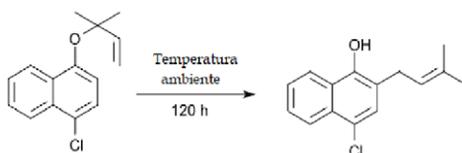
Por ejemplo, en la reacción Diels-Alder mostrada en el **Esquema V.3.1.1.1**, se muestra un incremento notable de la rapidez en suspensión acuosa en un buen tiempo.



Esquema V.3.1.1.1.- Aceleración de reacción Diels-Alder con agua como disolvente (Li y Chen, 2006).

| DISOLVENTE | CONCENTRACIÓN (M) | TIEMPO DE REACCIÓN (H) | RENDIMIENTO (%) |
|--------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| Tolueno | 1 | 144 | 79 |
| CH ₃ CN | 1 | >144 | 43 |
| MeOH | 1 | 48 | 82 |
| Sin disolvente | 3.7 | 10 | 82 |
| H ₂ O | 3.7 | 8 | 81 |

Igualmente, en el **Esquema v.3.1.1.2**, se presenta a manera de ejemplo, un reordenamiento de Claisen donde hay un incremento en el rendimiento cuando el disolvente es agua.



Esquema V.3.1.1.2.- Reordenamiento de Claisen (Li y Chen, 2006).

| DISOLVENTE | RENDIMIENTO (%) |
|--------------------|-----------------|
| Tolueno | 16 |
| CH ₃ CN | 27 |
| MeOH | 56 |
| DMF | 21 |
| Sin Disolvente | 73 |
| H ₂ O | 100 |

V.3.2 Compuestos fluorados

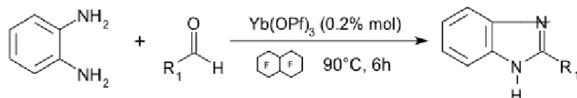
El término de disolvente fluoroso implica que una de las fases de un sistema bifásico es más abundante en fluorocarbonos que la otra. Dicho de otra manera, la reacción involucra una fase fluorosa conteniendo un

Los disolventes fluorosos tienen propiedades discutibles aun cuando se han desarrollado perfluorocarbonos cíclicos como sustitutos de sangre pues no son tóxicos, tienen alta estabilidad y capacidad de disolver oxígeno y dióxido de carbono, sin embargo, muchos son persistentes y a los de bajo punto de ebullición se les ha responsabilizado por la destrucción de la capa de ozono y el calentamiento global.

Para enfrentar estas críticas, se ha reducido significativamente la cantidad de flúor en las moléculas con el desarrollo conocido como “química fluorosa ligera” en donde las cadenas agregadas como marcadores son C8F17 o C6F13. La extracción fluorosa en fase sólida utilizando sílica gel modificada con cadenas C8F17 es una forma de separar compuestos fluorosos ligeros. Estas adaptaciones eliminan el uso de disolventes fluorosos en el medio de reacción y en los pasos de separación, llevándose a cabo en disolventes habituales (Zhang, 2009).

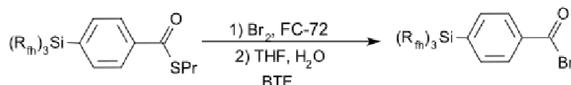
Algunos ejemplos son mostrados en los siguientes esquemas: **v.3.2.2** y **v.3.2.3**, donde encontramos:

La síntesis catalizada por Yb(OPf)₃, de derivados de bencimidazol, por condensación de *o*-fenilendiamina con aldehídos (Shen y Cai, 2007).



Esquema V.3.2.2. Síntesis catalizada de perfluorooctanosulfonato en disolventes fluorados (Shen y Cai, 2007).

La escisión oxidativa del enlace azufre-carbono, de un tioéster, con bromo en FC-72, creando el correspondiente bromuro de acilo (Studer *et al.*, 1997).



Esquema V.3.2.3.- Producción de un bromuro de acilo (Studer *et al.*, 1997).

v.3.3 Líquidos iónicos

Los líquidos iónicos (LI) son sales cuyo punto de fusión es bajo, por lo que son líquidos a temperatura ambiente. La definición más generalizada de un LI es la de “compuesto constituido enteramente por iones” (Rogers y Seddon, 2003b), generalmente formado por un gran catión orgánico y un anión inorgánico, que se encuentra en estado líquido a temperaturas inferiores a 100 °C, sin embargo, en la literatura se pueden encontrar valores reportados mayores al mencionado anteriormente.

En relación con la nomenclatura de los líquidos iónicos, se escribe, en primera instancia, entre corchetes y en minúscula, la primera letra del o los radicales alquilo. Si hay mayor número de ellos, se emplean los prefijos anteponiéndose su letra inicial y de forma alfabética; seguido, se escriben las dos primeras letras del nombre del catión; en consecuencia, el acrónimo [emim] será indicativo del etilmetilimidazolona y [bmim] corresponderá a butilmetilimidazolona. Dichos cationes son de los más frecuentes en la composición de los LI, pero existen una gran variedad de alternativas como los *N*-alquilisotiazolona, tetraalquilfosfonona y trialquilfosfona (**Imagen v.3.3.1.**) A su vez, para los aniones también existe una amplia variedad de estos: nitratos, halogenuros, triftalatos, tetrafluoroboratos, cloroaluminatos y clorometalatos entre otros. (**Esquema v.3.3.1**) (Mishra *et al.*, 2015).

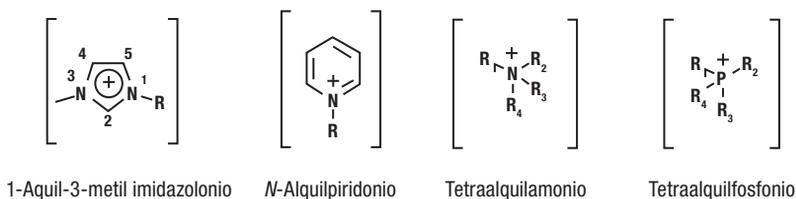


Imagen V.3.3.1.- Cationes frecuentes para LI (Mishra *et al.*, 2015).

| | | |
|-------------------|--|--|
| BF_4^- | PF_6^- | SbF_6^- |
| NO_3^- | $(\text{CF}_3\text{SO}_3)^-$ | $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{N}^-$ |
| ArSO_3^- | CF_3CO_2^- Al_2Cl_7^- | $(\text{CH}_3\text{CO}_2)^-$ |

Esquema V.3.3.1.- Aniones comunes para líquidos iónicos (Mishra *et al.*, 2015).

Es conveniente mencionar, que también se han diseñado LI con cationes orgánicas grandes, como anillos imidazolonio y piridinonio con cadenas N, N'-alquilo modificándose la respectiva hidrofobicidad, teniendo un coeficiente de distribución favorable en ácidos orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, antioxidantes y compuestos neutros (Carda-Broch *et al.*, 2003), **Imagen v.3.3.2.**



Imagen V.3.3.2.- Líquidos iónicos modificados para disminuir hidrofobicidad (Carda-Broch *et al.*, 2003).

Entre las propiedades de los LI esta ser buenos disolventes para un rango amplio de compuestos orgánicos, inorgánicos, organometálicos y también para gases; su estabilidad térmica, no volatilidad y no inflamabilidad en condiciones de operación diversas, permite clasificarlos como disolventes verdes y como una alternativa a los disolventes orgánicos volátiles comunes. Al variar los cationes y aniones de su estructura se pueden diseñar LI con las características de solvatación adecuadas para procesos específicos, incluyendo electrolitos en baterías, catálisis por metales de transición, disolventes en extracciones líquido-líquido y muchos tipos de reacciones orgánicas e inorgánicas, desde hidrogenaciones catalíticas e hidroformilación, hasta reacciones Friedel-Crafts y Diels-Alder (Ranke *et al.*, 2007).

Los más comunes, como [bmim][BF₄] y [bmim][PF₆], que muestran una biodegradabilidad mínima. Sin embargo, se ha confirmado que la presencia de un enlace éster en la cadena alquilo aumenta la biodegradabilidad, igual que el anión alquilsulfato, en especial el octilo. La degradación observada es consistente con el ataque a la parte de la molécula que proviene de un alcohol, además de que el ion octilsulfato es muy biodegradable. El anillo imidazol es resistente al ataque biológico debido a la sustitución de ambos átomos de nitrógeno del anillo (Morrissey *et al.*, 2009).

La conductividad de los líquidos iónicos es una propiedad interesante en las reacciones electroquímicas y abarca de 0.1 a 20 iS/cm , ya que esto influye directamente en los procesos. Muchos factores como la viscosidad, la densidad, el tamaño de iones, la deslocalización de carga aniónica, las agregaciones, los movimientos iónicos, etcétera pueden afectar directamente la conductividad de los líquidos iónicos. Por ejemplo, las asociaciones de pares de iones fuertes son responsables de la baja conductividad de los líquidos iónicos basadas en $[\text{NTf}_2]$ en comparación con los líquidos iónicos que contienen $[\text{BF}_4]$.

En términos de densidad, exhiben una densidad más alta (de 1 a 1.6 g/cm^3) que los disolventes orgánicos y el agua. Poseen una elevada viscosidad que se puede considerar como una de sus desventajas ya que dificulta su manejo. Existen dos opciones para disminuir este inconveniente: la primera es hacer una dilución con disolventes orgánicos comunes, lo que disminuiría las ventajas de su uso, ya que lo que se quiere evitar es el uso de disolventes tóxicos; la segunda estrategia sería emplear a los líquidos iónicos inmovilizados o soportados sobre soportes sólidos, lo que permitiría un manejo más cómodo y una reducción en el volumen empleado, factor importante si se considera que algunos de los líquidos iónicos tienen un costo elevado.

Poseen tensiones superficiales relativamente moderadas en comparación con los disolventes orgánicos. Sin embargo, la miscibilidad al agua es una propiedad sintonizable que se puede encender y apagar de acuerdo con los requisitos del proceso. Esto se puede lograr modificando la estructura catiónica o cambiando su anión, por ejemplo, $[\text{PF}_6]^-$ y $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$ son aniones generalmente inmiscibles en agua, mientras que $[\text{CH}_3\text{COO}]^-$, $[\text{CF}_3\text{COO}]^-$, $[\text{NO}_3]^-$, Br^- , I^- y Cl^- son generalmente aniones miscibles en agua (**Imagen v.3.3.2**). Dado que la propiedad de miscibilidad de los líquidos iónicos difiere significativamente en función de su estructura, los productos de muchas reacciones a menudo se pueden recuperar mediante extracción.

Los métodos de purificación incluyen la extracción de una solución acuosa de los líquidos iónicos con un disolvente orgánico inmiscible (por ejemplo, diclorometano), la cromatografía instantánea en columna de una solución en un disolvente orgánico o tratamiento con carbón activado (Mishra *et al.*, 2015).

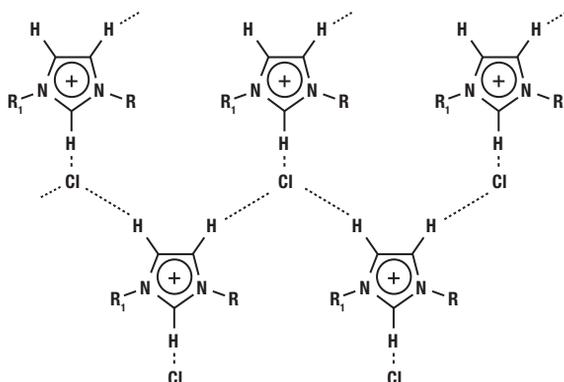
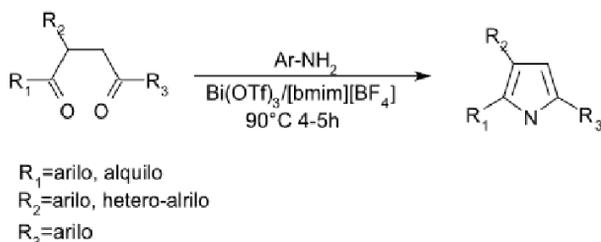


Imagen V.3.3.2.- Enlace en H de líquidos iónicos [emim][Cl] (Mishra *et al.*, 2015).

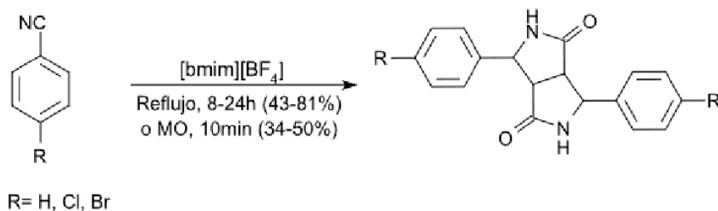
Los líquidos iónicos se han reivindicado enormemente como disolventes biodegradables y menos tóxicos. Estas primeras afirmaciones a menudo se han reducido a su presión de vapor insignificante, que por supuesto no es realista. Se ha confirmado que los que son utilizados comúnmente no son fácilmente biodegradables y, por lo tanto, se espera que persistan en el ambiente durante largos periodos. Por lo tanto, para futuras aplicaciones industriales, se requerirán LI mejorados, que ahora están en desarrollo, por ejemplo, catión de colina, que es un derivado de imidazolio de grado alimenticio diseñado para biodegradabilidad, y LI basados en aminoácidos. Algunos ejemplos de reacciones con líquidos iónicos son las mostradas en los **Esquemas v.3.3.2 y v.3.3.3:**

La síntesis de pirroles mediante un método más eficiente y rápido utilizando $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ al 5% mol, inmovilizado en [bmim] $[\text{BF}_4]$.



Esquema V.3.3.2.- Síntesis de pirrol sustituido con N-aril-2,3,5 (Mishra *et al.*, 2015).

En la síntesis de pigmentos de dicetopirrolpirrol (DDPs), utilizando succinato de dietilo bajo irradiación de microondas en presencia de [bmim] [BF₄] como medio de reacción.



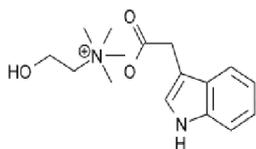
Esquema V.3.3.3.- Síntesis del pigmento dicetopirrolpirrol (Mishra *et al.*, 2015).

v.3.3.1 Líquidos iónicos renovables

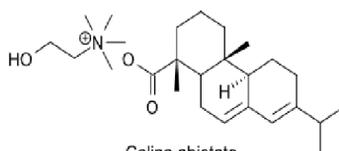
Una amplia gama de líquidos iónicos, de base biológica, se encuentra resumida en 2016 por Hulsbosch *et al.*, quienes examinaron su aplicación como disolvente en el procesamiento de la lignocelulosa, algunos de ellos son mostrados en la **Imagen v.3.3.1.1**.

v.3.4 Disolventes renovables

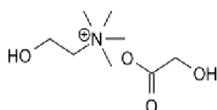
Son disolventes, comúnmente de origen vegetal, que pueden llevar a cabo la biodegradación a menudo hasta la conversión completa de la sustancia orgánica en productos orgánicos (por ejemplo, dióxido de carbono y agua). El desglose completo a menudo se denomina “degradación final” o “mineralización”. Alternativamente, una sola alteración del compuesto original es suficiente para la “degradación primaria”. Debido a que la biodegradación en ambientes naturales se debe a las acciones concertadas de múltiples poblaciones microbianas con diferentes capacidades metabólicas, la degradación completa es a menudo el resultado final (Sheldon, 2005, Clarke *et al.*, 2018).



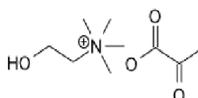
Colina indol-3-acetato
(Cho-IA)



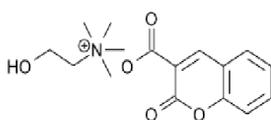
Colina abietate
(Cho-Abt)



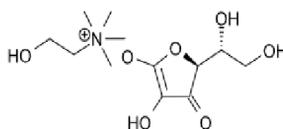
Glicolato de colina
(Cho-Gly)



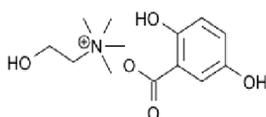
Piruvato de colina
(Cho-Pyr)



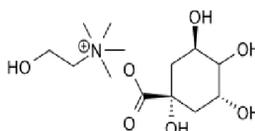
Colina cumarina-3-carboxilato
(Cho-C3C)



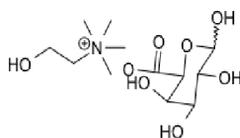
Colina-L-ascorbato
(Cho-Asc)



Gentisato de colina
(Cho-Gen)



Colina-D-(-)-quinato
(Cho-Qui)



Colina-D-galacturonato
(Cho-D-Gal)

Imagen V.3.3.1.1.- Los líquidos iónicos derivados de la biomasa (Clarke *et al.*, 2018).

Para la fabricación de disolventes biodegradables se reemplaza la sustancia contaminante como el benceno o el dióxido de carbono. Otra opción ha sido sustituir los disolventes derivados del petróleo por algunos que se produzcan por la fermentación o esterilización (Bergez-Lacoste *et al.*, 2014).

La biomasa vegetal se considera como una de las principales fuentes de productos renovables, siendo el maíz, la caña de azúcar, residuos agrícolas u productos agroforestales, como la madera, **Imagen V.3.4.1**, materias primas que se consideran de disolventes renovables, así como algunos biocombustibles como el bioetanol (Clarke *et al.*, 2018).

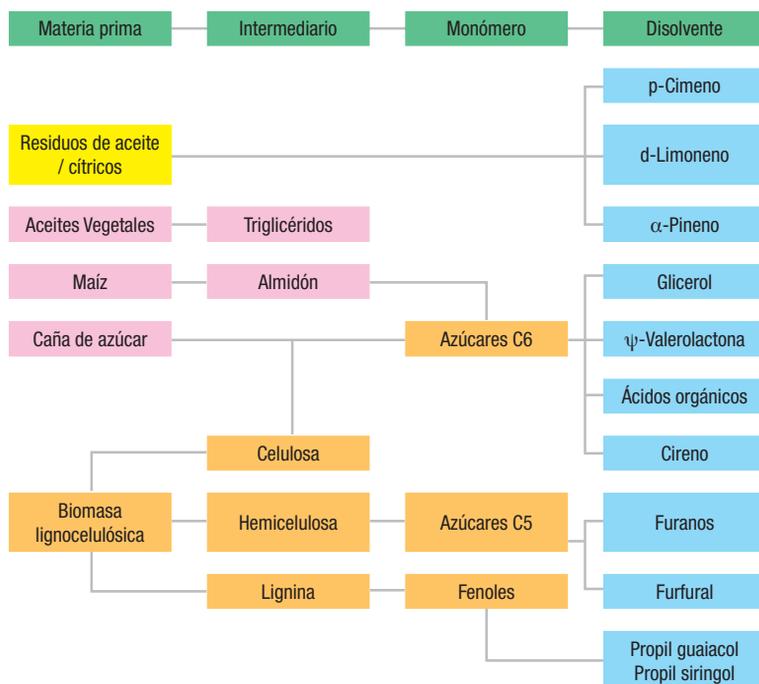
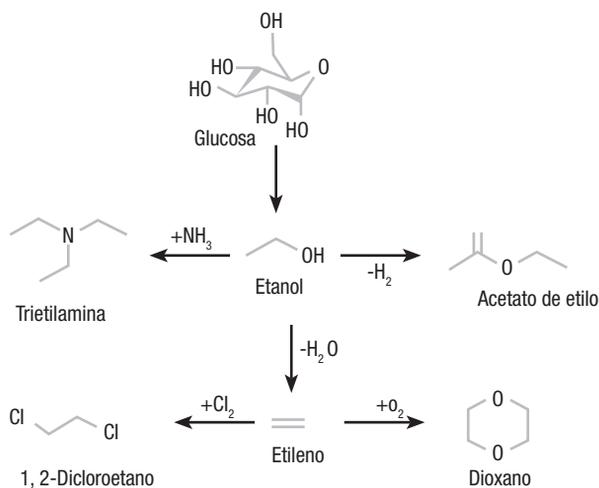


Imagen V.3.4.1.- Diferentes disolventes que pueden ser derivados de biomasa (Clarke *et al.*, 2018).

Los disolventes convencionales basados en combustibles fósiles producidos en las refinerías tradicionales se enfrentan a crecientes desafíos ambientales y sociales que han llevado a la búsqueda de nuevos disolventes de base biológica ambientalmente sostenibles. Estos disolventes son producidos a partir de fuentes de biomasa tales como cultivos energéticos (maíz), productos forestales (madera), biomasa acuática (microalgas) y materiales de desecho (desechos urbanos). Se producen en una biorrefinería que combina procesos de conversión de biomasa y equipos para producir combustibles, energía y productos

químicos a partir de biomasa como se muestra en el **Esquema v.3.4.1**. Los disolventes de base biológica también tienen la ventaja de ser biodegradables (Bandres *et al.*, 2011).



Esquema V.3.4.1.- Algunos disolventes de base biológica obtenidos por la fermentación de glucosa (Bandres *et al.*, 2011).

Los disolventes de base biológica tienen el potencial de reemplazar los disolventes a provenientes de combustibles fósiles que se usan actualmente en muchos sectores industriales, incluyendo pinturas, recubrimientos, productos farmacéuticos, adhesivos, tintas de impresión, cosméticos y cuidado del hogar (Novo, 2006).

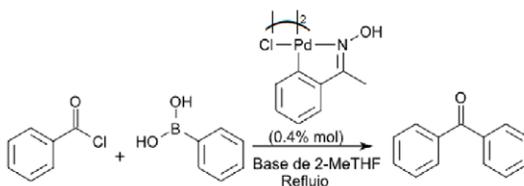
Debido a que la elección del disolvente depende en una variedad de factores específicos de la aplicación, como la solubilidad, significa que se necesitará una variedad de disolventes de base biológica para reemplazar los tradicionales basados en combustibles fósiles, aunque existen muchas ventajas ambientales asociadas con el uso de derivados biológicos. Los requisitos específicos y los desafíos asociados con el uso de estos disolventes en procesos de separación específicos como la extracción, aún están por explorarse (Bandres, 2011). De manera resumida, se muestra en la **Imagen v.3.4.2** el proceso desde la biomasa hasta llegar al disolvente.



Imagen V.3.4.2.- Conversión básica de biomasa a disolvente.

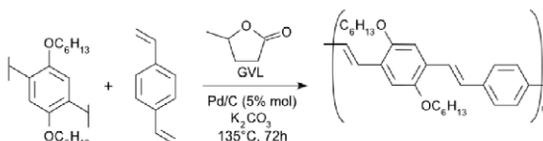
Otros ejemplos, en Síntesis Orgánica, donde se usa este tipo de disolventes son los siguientes: **Esquema v.3.4.2** y **Esquema v.3.4.3**.

Producción de cetonas aromáticas vía Suzuki-Miyaura utilizando como catalizador el paladaciclo de una oxima, en el disolvente-biodegradado 2-MeTHF. En un inicio se pensó como biocombustible, ahora se utiliza como alternativa al THF, cuyo empleo funcionó de mejor manera que al de acetona, tolueno, DMF (2,5-dimetilfurano), THF (tetrahidrofurano), acetonitrilo, diclorometano, PEG-400, isopropanol y una mezcla 3: 1 de 2-MeTHF / agua (Clarke *et al.* 2018).



Esquema V.3.4.2. – Producción de cetonas aromáticas vía Suzuki-Miyaura (Clarke, Tu, Levers, Bröhl, & Hallett, 2018)

Para la producción de p-fenilenovinileno (PPV), se empleó α -valerolactona (GVL) que puede utilizarse como combustible o disolvente renovable producido a partir de la celulosa, estable a temperatura ambiente.



Esquema V.3.4.3.- Producción de PPV con α -valerolactona y disolvente bioderivado de celulosa (Clarke *et al.*, 2018).

V.4 SUSTANCIAS SÓLIDAS AUXILIARES

Las sustancias sólidas auxiliares se pueden catalogar como catalizadores, ya que estos pueden cambiar la rapidez de reacción en las reacciones químicas, minimizando el uso de disolventes, así como la composición y la calidad del catalizador pueden mantenerse constantes después de la reacción. El catalizador que acelera la reacción se llama catalizador positivo; aquel que retrasa la reacción es llamado catalizador negativo o agente lento. Existen catalizadores inorgánicos, así como enzimas, que son catalizadores naturales muy importantes (*Catalyst and auxiliary*, https://www.chemicalbook.com/ProductCatalog_EN/22.htm).

El catalizador positivo es un catalizador para una definición general. Este tipo de catalizador en la industria, especialmente la de la química orgánica cada vez es más usada y tiene una gran importancia, como el ácido sulfúrico preparado por contacto, amoníaco, hidrólisis del éster y polisacárido, hidrogenación de aceites, etcétera. Los catalizadores más comúnmente utilizados son principalmente metales, óxido de metal y ácidos inorgánicos.

Los catalizadores son generalmente selectivos, pues sólo puede hacer una reacción o acelerar un cierto tipo de reacción sin la necesidad de un disolvente. Pero una reacción puede usarse para una variedad de distintos catalizadores. El catalizador debe elegirse cuidadosamente como en la reacción de hidrogenación que a menudo puede usarse platino, paladio, níquel, por lo que es importante tener presente que la composición y el peso del catalizador, ya que el co-catalizador no pueden cambiar antes y después de la reacción.

V.4.1 Sólidos como soportes-disolventes de reacción

Los soportes sólidos se refieren a una gran diversidad de sólidos pulverizados que se utilizan como catalizadores en diversas reacciones químicas, sobre los cuales, desde hace algunas décadas, se han utilizado para depositar sobre su superficie reactivos inorgánicos, a los que se les llama reactivos soportados; estos se han utilizados para ampliar el espacio intercapa o interlaminar, que dan como resultado nuevos catalizadores, a los cuales se les nombra como sistemas reactivos y, más recientemente, se han utilizado como medios de reacción, es decir, los sustratos, reactivos y el sólido a emplear se colocan de forma independiente sin necesidad de un tratamiento previo y se hacen reaccionar.

La efectividad de los reactivos soportados se explica con base a la combinación de dos factores: el incremento del área superficial efectiva (Laszlo, 1987a) y la presencia de poros, que permiten una mayor interacción entre sustrato y reactivo. Esto quiere decir que las colisiones entre ellos se limitan a dos dimensiones de la superficie del soporte, repercutiendo en una disminución de la energía de activación del proceso.

Para que un sólido pueda fungir como soporte, uno de los reactantes debe interactuar con la superficie de dicho sólido, por lo cual deberá poseer un área superficial extensa donde el reactante pueda adsorberse; en otras palabras, tendrá que ser un sólido poroso además de tener una estructura adecuada, siempre y cuando tomando en cuenta la composición, ya que la interacción será de tipo químico de tal manera que será específico (Laszlo, 1987b).

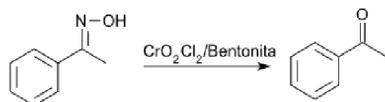
La alúmina es el soporte comercial más usado ya que tiene una buena estabilidad térmica y por su amplio espectro de propiedades físicas y químicas; sin embargo, existen gran cantidad de sustancias que se usan con dicho propósito (Izquierdo *et al.*, 2004) como se muestran en la **Tabla v.4.1.1.**

Tabla V.4.1.1.- Soportes comunes (Izquierdo *et al.*, 2004).

| SOPORTE | SUPERFICIE ESPECÍFICA m ² /g | VOLUMEN DE POROS cm ³ /g | TAMAÑO MEDIO DE PORO/nm |
|------------------|--|--|----------------------------|
| Alúmina | 100 – 300 | 0.4 - 0.5 | 6 – 40 |
| Sílice | 200 – 600 | 0.4 | 3 – 20 |
| Zeolitas | 400 – 1000 | 0.5 – 0.8 | 0.4 - 1.8 |
| Carbón activado | 500 – 1500 | 0.6 – 0.8 | 0.6 – 2 |
| Montmorillonitas | 23 | 0.0781 | 2.20-10 |
| Bentonitas | 198 | 0.3535 | 0.778-1.5 |

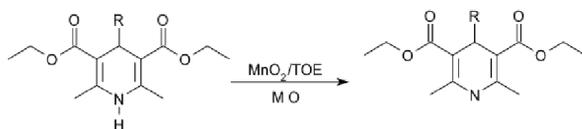
Algunos ejemplos que implican el empleo de soportes sólidos, para diferentes transformaciones químicas son los siguientes:

La escisión oxidativa de aldo y ceto oximas con cloruro de cromilo adsorbido sobre sílice o bentonita (Salmón *et al.*, 1986), **Esquema V.4.1.1.**



Esquema V.4.1.1. - Escisión oxidativa de aldo y ceto oximas (Salmón *et al.*, 1986).

El sistema MnO_2 /bentonita fue convenientemente empleado para la oxidación de una serie de 1,4-dihidropiridinas. Con rendimientos buenos y tiempos relativamente cortos de reacción (Delgado *et al.*, 1991), **Esquema v.4.1.2.**



Esquema V.4.1.2. Oxidación de ésteres de Hantzsch mediante el sistema MnO_2 /TOE (Delgado *et al.*, 1991).

V.5 FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

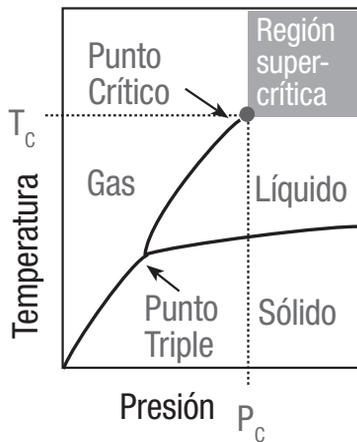
En la naturaleza existen diversos tipos de estados de agregación con los que se está en contacto día a día: sólidos cristalinos, sólidos amorfos, líquidos y gases, siendo los últimos dos referidos comúnmente como “fluidos” ya que están sujetos a flujo bajo ciertas circunstancias de estrés o fuerzas. Dependiendo de condiciones externas de temperatura y presión, una sustancia puede existir en diferentes estados de agregación al mismo tiempo. Este punto es llamado *punto crítico*.

El punto crítico se refiere a cuando la temperatura y presión de un fluido incrementan. Un punto es alcanzado donde las dos fases, de líquido y vapor, se unen en una sola fase. La densidad del líquido disminuye a lo largo de la línea de saturación, mientras que la del vapor aumenta a medida que aumenta su presión, hasta que finalmente se vuelven iguales en el punto crítico. Esto se caracteriza por una temperatura crítica T_c , una presión crítica P_c y una densidad crítica

ñc (Voguel, 2012). Bajo estas condiciones, la sustancia es capaz de fluir como un gas, así como puede disolver sustancias como un líquido.

En un diagrama de fases clásico, las curvas de fusión, sublimación y vaporización muestran las zonas de coexistencia de dos fases. Tan sólo hay un punto de coexistencia de tres fases, el llamado *punto triple*. Un fluido supercrítico es aquel que se encuentra por encima de dicho punto (**Esquema V.5.1**) general para cualquier fluido.

Modificando las condiciones de temperatura y presión pueden llegar a fungir como tales debido a que pueden ser inertes y no tóxicos además de reutilizables, siendo tal vez el único inconveniente su precio, ya que suele ser elevado mantener dichas condiciones.



Esquema V.5.1.- En el gráfico se muestra el punto triple, donde una sustancia puede estar en estado sólido, líquido y gaseoso, así como el punto crítico, donde las densidades del líquido y del vapor son iguales (Chaitanya et al., 2015).

- Alta capacidad disolvente además de selectiva.
- No inflamable.
- Pureza elevada.
- Precio bajo.
- Toxicidad baja.
- No agresivo con el medio.
- No corrosivo.
- Condiciones críticas moderadas.
- Gas en condiciones ambientales normales.

Dadas las características antes mencionadas, resalta como lógico el hecho de que los fluidos supercríticos en lo general se consideren como disolventes verdes; al respecto, los más conocidos o empleados son el agua y el CO₂ (Machida *et al.*, 2011).

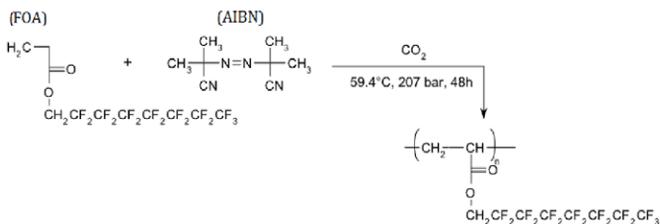
En la **Tabla v.5.1**, se presenta de manera resumida un enlistado de fluidos supercríticos con sus correspondientes parámetros de presión y temperatura requeridos (Chaitanya *et al.*, 2015).

Tabla V.5.1.- Fluidos supercríticos (Chaitanya *et al.*, 2015).

| FLUIDO SUPERCRÍTICO | TEMPERATURA CRÍTICA (OK) | TEMPERATURA CRÍTICA (°C) | PRESIÓN CRÍTICA (atm) | DENSIDAD CRÍTICA (g/cm ³) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Dióxido de carbono | 304.1 | 30.95 | 7.38 | 0.469 |
| Agua | 647.096 | 373.946 | 22.064 | 0.322 |
| Metano | 190.4 | -82.75 | 4.60 | 0.162 |
| Etano | 305.3 | 32.15 | 4.87 | 0.203 |
| Propano | 369.8 | 96.65 | 4.25 | 0.217 |
| Etileno | 282.4 | 9.25 | 5.04 | 0.215 |
| Propileno | 364.9 | 91.75 | 4.60 | 0.232 |
| Metanol | 512.6 | 239.45 | 8.09 | 0.272 |
| Etanol | 513.9 | 240.75 | 6.14 | 0.276 |
| Acetona | 508.1 | 234.95 | 4.70 | 0.278 |

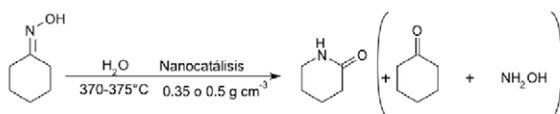
Algunos ejemplos de reacciones con fluidos supercríticos son los siguientes:

Síntesis de fluoropolímeros con CO₂ supercrítico, resultando en una alternativa verde para la síntesis, ya que el tipo de reactivos utilizados son generalmente insolubles en la mayoría de los disolventes, excepto los clorofluorocarbonos, que son extremadamente dañinos para el ambiente (DeSimone *et al.*, 1992).



Esquema V.5.2.- Homopolimerización de FOA en CO₂ (DeSimone *et al.*, 1992).

Reordenamiento tipo Beckman para la obtención de la ε-caprolactama en agua supercrítica, alternativa verde a la síntesis clásica, que requiere grandes cantidades de ácido sulfúrico (Sato *et al.*, 1998).



Esquema V.5.3. Reordenamiento de Beckman para obtener ε-caprolactama (Sato *et al.*, 1998).

Asimismo, se puede encontrar en la literatura que la producción de varios fármacos, **Tabla v.5.2**, que se pueden sintetizar mediante el uso de CO₂ supercrítico (Chattopadhyay y Gupta, 2001, Kim *et al.*, 2008a, Lee *et al.*, 2008).

Tabla V.5.2.- Fármacos preparados mediante CO₂ supercrítico.

| |
|--------------------------|
| Fármacos. |
| Griseofulvina. |
| Sulfato de dexametasona. |
| Atorvastatina. |
| Paclitaxel. |

| |
|------------------|
| Puerarina. |
| siRNA. |
| Sirolimus. |
| Camptotecina. |
| 5-Fluorouracilo. |
| Indinavir. |
| Quercetina. |

V.6 POLÍMEROS LÍQUIDOS COMO DISOLVENTES

Existen dos polímeros líquidos (PL) ampliamente estudiados que son el polietilenglicol (PEG) y el polipropilenglicol (PPG), que son estructuralmente similares (**Imagen v.6.1**). Existen otros PL, más hidrófobos como el poli dimetilsiloxano (PDMS) y el poli tetrahydrofurano (PTHF), utilizados como alternativas de disolventes de baja volatilidad para el *n*-hexano, con el inconveniente de ser altamente inflamables y que son excesivamente len

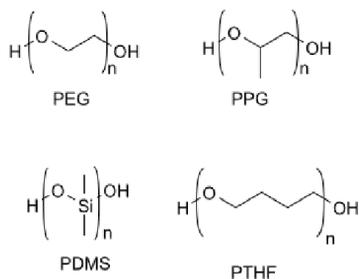
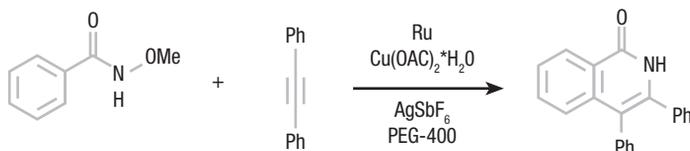


Imagen V.6.1.- Estructuras químicas para algunos polímeros líquidos que son utilizados como disolventes (Clarke *et al.*, 2018).

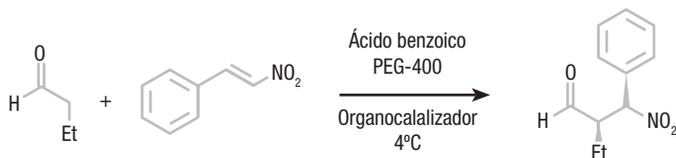
El PEG se ha utilizado exitosamente como sustituto de disolventes convencionales en síntesis orgánica en condiciones ácidas y básicas, ayudando a aumentar el rango de sustratos disponibles para reacciones en fase acuosa; en muchos casos, puede ser superior a los disolventes convencionales en las reacciones de formación de enlaces carbono-car-

bono, como las reacciones de acoplamiento de Suzuki, Heck, Stille y Sonogashira (Clarke *et al.*, 2018).

Algunos ejemplos corresponden a: la síntesis de una isoquinolina usando rutenio como catalizador en PEG-400, **Esquema v.6.1**; así como, la adición asimétrica de Michael para transformar butiraldehído a *trans*- β -nitroestireno usando un organocatalizador hidrófobo en PEG, dando como resultado una alta selectividad enantiomérica, **Esquema v.6.2**.



Esquema V.6.1.- Síntesis de isoquinolina en PEG-400 (Clarke *et al.*, 2018).



Esquema V.6.2.- Adición asimétrica de Michael en PEG-400 (Clarke *et al.*, 2018).

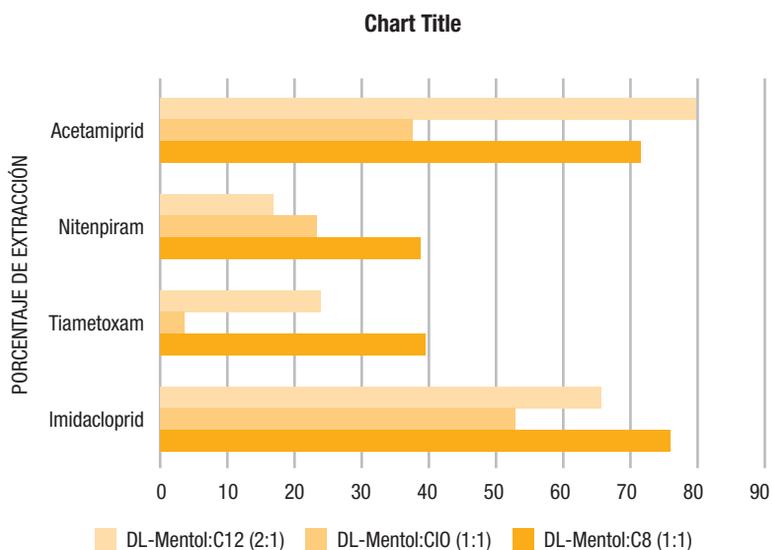
V.7 DISOLVENTES EUTÉCTICOS PROFUNDOS

Los disolventes eutécticos profundos (DES) se forman a partir de mezclas de ácidos y bases Brønsted o Lewis, cuyos puntos de fusión son más bajos que los de los componentes por separado, los cuales son normalmente sólidos que al ser mezclados dan como resultado un producto líquido. La mayoría de estos disolventes contienen enlaces aceptores de hidrógeno (HBA), como el cloruro de colina, y donantes de enlace hidrógeno (HBD), como la urea. Son considerados excelentes disolventes para una amplia variedad de procesos químicos como las extracciones, catálisis, síntesis orgánica y electrodeposición.

Este tipo de disolventes pueden estar hechos de fuentes renovables, siendo aquellos formados meramente por metabolitos de plantas, como sales de amonio, azúcares y ácidos orgánicos, que se etiquetan como disolventes eutécticos profundos naturales (NADES) y que han sido llamados los disolventes de las futuras generaciones junto a los DES, ya que se preparan simplemente calentando y mezclando dos o más componentes sin pasos adicionales de purificación, incluyendo entre ellos al glicerol, azúcares y ácidos naturales.

Son considerados mejores disolventes verdes a los líquidos iónicos, ya que estos no requieren las medidas de ambientes neutros.

Las aplicaciones más comunes de los DES son las extracciones y separaciones, como se muestran en la **Gráfica v.7.1**, ejemplo de extracción de algunos pesticidas y medicamentos, donde se utilizó DL-mentol como HBA ante diferentes ácidos grasos como HBD (ácido octanoico, decanoico y dodecanoico). Se puede observar que la eficiencia de extracción sigue el orden inverso de solubilidad en agua, pero esto no garantiza una tendencia clara para la eficiencia de extracción de los DES (Clarke *et al.*, 2018).

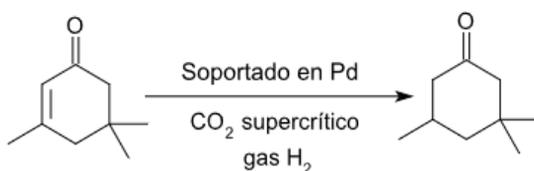


Gráfica V.7.1. – Extracción de diversas sustancias utilizando diferentes mezclas de disolventes eutécticos profundos (Clarke *et al.*, 2018).

V.8 DISOLVENTES EN LA INDUSTRIA

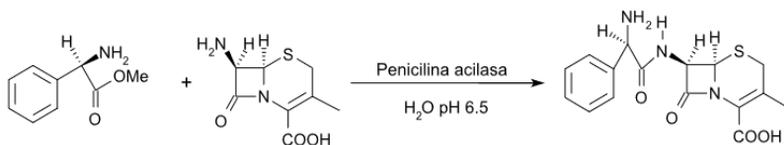
Los disolventes juegan un papel importante en la industria química, ya que son esenciales para muchas aplicaciones como la limpieza, pesticidas y en recubrimientos, por mencionar algunos además de su uso para investigación. Su mercado es tan amplio que se llegan a producir hasta 18 millones de toneladas por año en todo el mundo, siendo los más utilizados derivados de hidrocarburos, que representan un gran daño por lo que en los últimos años los procesos libres de disolventes, con líquidos iónicos, disolventes fluorados, fluidos supercríticos y agua como medio de reacción, han surgido como alternativas interesantes, como el lactato de etilo que es un disolvente verde derivado del procesamiento del maíz pues es un éster del ácido láctico. Este tipo de disolventes son de uso común en la industria de pinturas y recubrimientos, ya que tienen ventajas atractivas que incluyen ser 100% biodegradables, fáciles de reciclar, no corrosivos, no cancerígenos y no agonizantes. Han logrado reemplazar a los disolventes como el tolueno, la acetona y el xileno. Otras aplicaciones del lactato de etilo incluyen el de ser un excelente limpiador para la industria del poliuretano (Vovers *et al.*, 2017).

Uno de los ejemplos de disolventes verdes en la industria es para la obtención de isoforeno que se utiliza para descafeinar el café, que es obtenido por CO₂ supercrítico (Doble y Kruthiventi, 2007), presentado en el **Esquema v.8.1.**



Esquema V.8.1.- Hidrogenación de isoforeno en CO₂ supercrítico (Vovers *et al.*, 2017).

Por otro lado, se tiene la producción del antibiótico cefalexina, que se sintetiza en agua con penicilina acilasa como catalizador (**Esquema v.8.2**).



Esquema V.8.2.- Obtención del antibiótico cefalexina (Doble y Kruthiventi, 2007).

VI. Principio 6

VI.1 EFICIENTIZAR EL CONSUMO ENERGÉTICO

Fundamento: “Los requerimientos de energía en los procesos químicos deben ser reconocidos por su impacto ambiental y económico. Por lo que deben de ser minimizados, así mismo se preferirá el uso de presión y temperatura ambiente”.

Del inglés: “*Energy requirements should be recognized for their environmental and economic impacts and should be minimized, and the use of ambient pressure and temperature will also be preferred*” (Anastas y Warner, 1998).

VI.2 DESCRIPCIÓN

Toda reacción química requiere de condiciones determinadas para llevarse a cabo, entre ellas: presión, tiempo, temperatura, pH, concentraciones de sustratos y reactivos, disolvente, catalizador, inhibidor entre las más frecuentes; sin embargo, un punto clave es la energía requerida para que el proceso se lleve a cabo, la transferencia desde una fuente externa, a la mezcla de reacción, promueve la escisión de los enlaces de sustratos y reactivos y en consecuencia la formación de enlaces nuevos (productos).

Para que una reacción se efectúe, termodinámicamente requiere alcanzar su correspondiente energía de activación, siendo esta tradicionalmente de carácter calorífico. En los albores de la química se aplicó energía, de manera directa, por medio de fuego. Posteriormente hubo evolución transitando por los mecheros (Bunsen el más común) después empleando baños de aceite o arena, mantillas de calentamiento hasta en la actualidad contar con muy diversas fuentes para la activación, **Imagen VI.2.1**; principalmente con el propósito de disminuir el consumo energético en las reacciones e incidir favorablemente a la protección del ambiente.

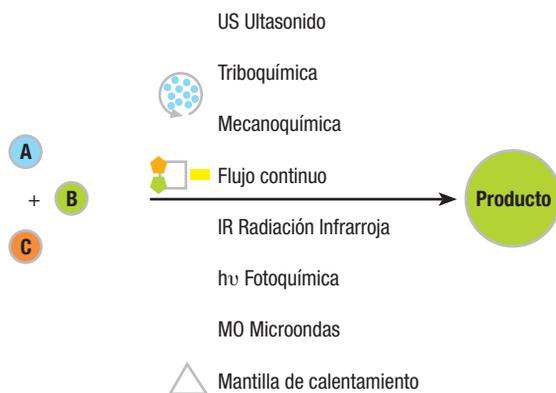


Imagen VI.2.1.- Diversos métodos de activación para una reacción química.

De la misma manera se sabe desde hace tiempo que la generación y el consumo de energía constituyen un importante efecto ambiental, y que la química, así como las transformaciones que esta conlleva, consume gran parte de dicha energía. Por supuesto, debe haber un compromiso continuo para que ese proceso tenga un perfil sostenible (*Chemical Industry Analysis Brief*, 2018).

Con el propósito de reducir el consumo energético, además de disminuir y de ser posible eliminar el impacto negativo al ambiente, los químicos principalmente los involucrados con el Protocolo de la Química Verde han desarrollado técnicas nuevas y alternas que permiten la activación de reacciones sin necesidad del calentamiento considerado como convencional como lo es la mantilla de calentamiento (MC); lo anterior para abatir tiempos de reacción, aumentar el rendimiento, evitar la formación de productos secundarios, suavizar las condiciones de reacción y sobre todo para impactar de manera conveniente al ambiente.

Sin embargo, hay que reconocer que en la actualidad todos los métodos de activación en química implican el uso de energía eléctrica, independientemente del método que se utilice, y que dicha energía eléctrica, en un grado alto, se origina a partir de combustibles fósiles.

VI.3 MÉTODOS PARA LA GENERACIÓN DE CORRIENTE ELÉCTRICA

La generación de corriente eléctrica se conoce desde 1800 gracias al físico italiano Alessandro Volta quien inventó la primera pila eléctrica. Desde entonces, la generación de corriente ha evolucionado poco a poco hasta los diversos métodos de obtención que se tienen actualmente. El que predomina hasta el día de hoy implica el uso de combustibles fósiles desde el siglo xx; sin embargo, el uso de esta fuente es cuestionado duramente. Lo anterior debido a la gran cantidad de contaminación emitida al entorno, así como por su marcada contribución a la acumulación de gases de efecto invernadero. En México la mayor parte de energía eléctrica ($\approx 80\%$) es obtenida a partir de combustibles fósiles (González-Santaló, 2013).

Por lo anterior, la humanidad ha desarrollado métodos de obtención de energía eléctrica a partir de fuentes reconocidas como renovables; al respecto es inobjetable resaltar que a diferencia de los combustibles fósiles, estos no se agotan o pueden reponerse en el transcurso de la vida de un ser humano. Es muy importante resaltar que ellas son las obtenidas a partir del aire, sol, agua, de la biomasa por el calor interno de la corteza terrestre, sin omitir de sistemas atómicos-nucleares. Dichas energías se encuentran descritas de manera resumida en la **Tabla vi.3.1.**

Tabla VI.3.1.- Energías renovables y limpias.

| TIPO DE ENERGÍA | DESCRIPCIÓN |
|--|--|
|  <p data-bbox="258 1534 300 1557">Solar</p> | <p data-bbox="418 1288 941 1385">La energía solar es la fuente de energía renovable más abundante del mundo. Los sistemas que captan el sol convierten el calor o la luz en energía. Hay dos categorías de tecnologías que aprovechan la energía solar, la energía solar fotovoltaica y la energía solar térmica.</p> <p data-bbox="418 1397 941 1516">Solar fotovoltaica (o PV) es aquella que convierte la luz solar en electricidad de corriente continua mediante el uso de semiconductores. Por el contrario, la tecnología que aprovecha la energía solar térmica utiliza el calor proveniente del sol para la calefacción o la producción de electricidad (<i>What is solar?</i>, 2022).</p> <p data-bbox="418 1528 941 1597">En México hay 63 centrales eléctricas que aprovechan este valioso recurso, entre ellas, las más nuevas se encuentran en San Luis Potosí y Hermosillo.</p> |

| | |
|---|---|
|  <p>Bioenergía</p> | <p>Este tipo de energía se refiere a la que es obtenida por medio de materia orgánica denominada <i>biomasa</i>, siendo encontrada principalmente en forma de plantas y desechos biológicos de uso industrial y doméstico. La energía se libera cuando se quema o descompone la biomasa (<i>What is biomass?</i>, 2022).</p> <p>Por el momento en México no se cuenta con plantas de energía que aprovechen este recurso.</p> |
|  <p>Hidroeléctrica</p> | <p>Es el tipo de energía eléctrica derivada de la caída del agua (energía potencial) o de agua corriente (energía cinética). El movimiento del agua hace girar las aspas de una turbina, que está conectada a un generador, y esto convierte la energía mecánica en electricidad.</p> <p>Existen dos tipos de tecnologías principales para energía hidroeléctrica: represas e hidroeléctrica fluvial (<i>What is water?</i>, 2022).</p> <p>Existen cinco centrales hidroeléctricas en México, de las cuales, las tres más grandes se encuentran en: Chiapas, Michoacán y Nayarit.</p> |
|  <p>Eólica</p> | <p>La energía eólica captura el viento en el entorno y convierte el movimiento del aire en energía mecánica.</p> <p>El mecanismo utilizado para convertir el movimiento del aire en electricidad se denomina <i>turbina</i>, que es estructura grande con varias palas giratorias. Estas palas están conectadas a un generador electromagnético que genera electricidad cuando el viento hace que giren las palas (<i>What is wind?</i>, 2022).</p> <p>En México, algunos de los estados que cuentan con este tipo de energía son: Oaxaca, Tamaulipas, Nuevo León, San Luis Potosí, entre otros.</p> |
|  <p>Geotérmica</p> | <p>Este tipo de energía se refiere a la que es obtenida a partir del calor interno de la corteza terrestre que proviene de la descomposición radiactiva de los minerales en las diversas capas terrestres que genera desprendimiento de calor.</p> <p>La producción de esta energía implica la perforación de pozos en la corteza terrestre a aproximadamente una profundidad de 3 a 10 km. El calor se extrae con una variedad de métodos, pero en la mayoría de los casos se extrae de la Tierra con agua y vapor.</p> <p>El calor geotérmico se puede utilizar para producir electricidad en una planta de energía, cuya electricidad surge del vapor extraído cuando hace girar las turbinas en un generador, o bien, se extrae agua caliente de la tierra para calentar diversas estructuras (<i>What is geothermal?</i>, 2022).</p> <p>Algunos de los lugares en México que cuentan con este tipo de energía son: Cerro Prieto, Baja California; Los Azufres, Michoacán; Los Humeros, Puebla; y Las Tres Virgenes, Baja California Sur.</p> |

| | |
|--|---|
|  <p data-bbox="250 493 309 515">Nuclear</p> | <p data-bbox="418 225 941 271">La energía nuclear es la energía contenida en el núcleo de un átomo; Se puede obtener a través de dos tipos de reacciones: fisión y fusión.</p> <p data-bbox="418 283 941 424">La <i>fisión nuclear</i> produce energía a través de la división de los átomos que liberan energía térmica que puede generar vapor y luego ser utilizada para hacer girar una turbina para producir electricidad. La <i>fusión nuclear</i> es una reacción en la que dos o más núcleos atómicos chocan a velocidades muy altas y se unen para formar un nuevo tipo de núcleo atómico.</p> <p data-bbox="418 438 941 578">El poder de la energía nuclear abre la posibilidad de una fuente de energía casi inagotable para las generaciones futuras, ya que utiliza cantidad de materia muy pequeña; el combustible más utilizado es el uranio, aunque pueden usarse elementos adicionales como el plutonio o el torio (<i>What is nuclear?</i>, 2022). En México existe una única planta nuclear ubicada en Laguna Verde, Veracruz.</p> |
|--|---|

Fuente: studentenergy.org

Es importante resaltar, que los términos “energía renovable”, “energía verde” y “energía limpia” no siempre se pueden utilizar como sinónimos; un ejemplo de esto es una planta de carbón “limpia”, lo cual se referirá a que es una planta con tecnología que ayuda a reducir las emisiones de dióxido de carbono, pero esta no será “energía renovable”, mientras que la “energía verde” es aquella que cuenta con bajas emisiones además de bajo impacto ambiental en tierra y agua (*What is renewable energy?*, 2022).

VI.4.- ENERGÍA MECÁNICA

La energía mecánica es la capacidad de un cuerpo tiene por el movimiento, ya sea inmediato o mediano, por lo que es la suma de las energías potenciales y cinéticas (este tipo de energía implica oscilaciones mecánicas y desplazamiento es por ondas mecánicas, siendo los casos clásicos las vibratorias, las acústicas y las ultrasónicas, entre otras (Barchers, 2018)). Al respecto, es adecuado comentar que la manifestación de esta energía se da en diversas reacciones químicas mediando diversas formas de fricción, manifestándose de manera térmica.

VI.4.1 Espectro sonoro

El oído humano es sensible a las vibraciones del aire que se encuentran entre los 20 y los 20,000 Hz de frecuencia. Por debajo de esta frecuencia se encuentran los llamados infrasonidos, y por encima de 20 kHz los ultrasonidos. El espectro de sonidos audibles depende no tanto de la frecuencia del sonido como de la intensidad con que se percibe. Así, para cada frecuencia existe un umbral de audición como se muestra en la **Imagen VI.4.1.1**; dependiendo de las condiciones de la onda y frecuencia será una temperatura a la que podrá llegar.

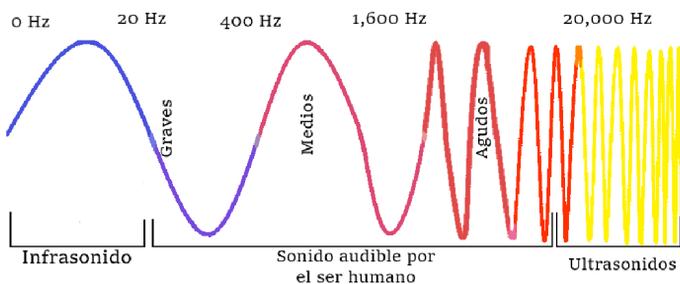


Imagen VI.4.1.1.- Espectro audible.

Los ultrasonidos se pueden usar como alternativa a otras técnicas para activar reacciones químicas para sustituir el calentamiento convencional, mejorando los tiempos de reacción y los rendimientos.

VI.4.1.1. Sonoquímica

La sonoquímica, es una rama de la Química que se ocupa de investigar los efectos químicos y las aplicaciones de los ultrasonidos (US) u ondas, es decir, el sonido a altas frecuencias que al oído humano no son audibles, lo anterior para lograr diversos tipos de transformación química (Baird y Cann, 2005).

Dicho de otra manera y como complemento, la aplicación del ultrasonido para mejorar los procesos químicos se conoce con el nombre general de sonoquímica, en la cual se utilizan frecuencias de entre 20 y 40 kHz. Los ultrasonidos de frecuencias más altas no tienen utilidad en química, pero sí en aplicaciones médicas diversas, utilizando alrededor de 5 MHz.

Cuando se somete un líquido a ultrasonido de alta intensidad, provocándose vibraciones mecánicas que constituyen cavidades (gotas) llenas de gas o vapor en el líquido, que crecen, se contraen, vuelven a crecer y contraerse por *n*-ocasione; hasta finalmente colapsar (implotando), fenómeno conocido como “cavitación” (Riesz, 1985).

Las cavidades se forman cuando la presión del líquido se ha reducido a su presión de vapor; se expanden a medida que la presión se reduce aún más junto con el flujo y colapsan-implotando al adquirir regiones de mayor presión (Britannica, 2023). Es decir, y en otros términos, las ondas ultrasónicas que se propagan en el medio generan ciclos oscilantes de presiones altas y de presiones bajas. Finalmente, las burbujas se han expandido hasta un volumen donde ya no se absorbe más energía, implotando violentamente liberando temperaturas y presiones elevadas: 5000 °C y 2000 atm (Schiel *et al.*, 2015), **Imagen VI.4.1.1.1.**

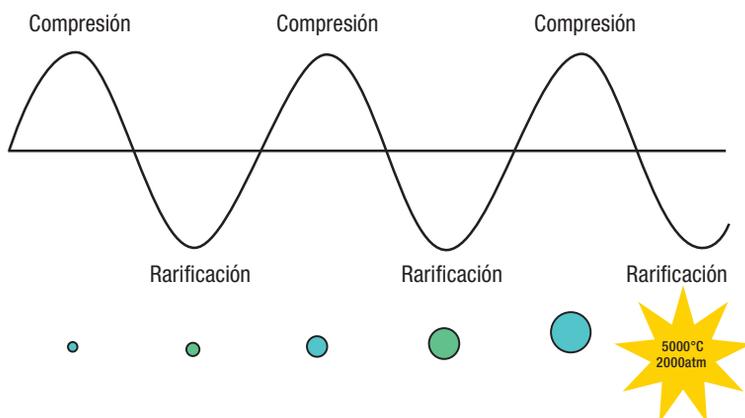
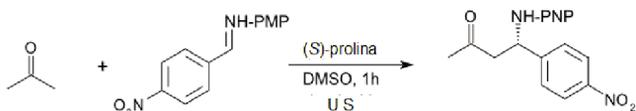


Imagen VI.4.1.1.1.- Fenomeno de cavitación del ultrasonido.

La relevancia y pertinencia de la sonoquímica se pone de manifiesto por el hecho de que cuenta con un *Journal* internacional intitulado *Ultrasonics Sonochemistry*, donde se publican cientos de investigaciones al año sobre reacciones químicas y reactores inducidos por ondas ultrasónicas (*Ultrasonics Sonochemistry*, 2023).

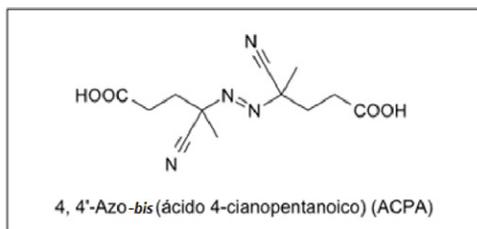
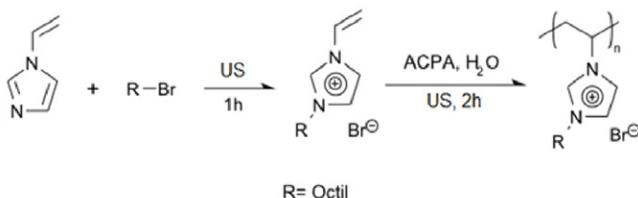
A manera de realzar la actualidad de la sonoquímica, a continuación, se presenta una serie de cinco ejemplos de actualidad sobre el empleo de este método de activación en una reacción.

En el **Esquema VI.4.1.1.1** se muestra la Reacción de Mannich que se lleva a cabo con irradiación de ultrasonido en 1 h; al respecto, es importante resaltar que cuando utilizan condiciones “comunes”, la reacción requiere de un tiempo de 24 horas (Bruckmann *et al.*, 2008).



Esquema VI.4.1.1.1.- Reacción de Mannich catalizada por S-prolina (Bruckmann *et al.*, 2008).

Síntesis de un poli-líquido iónico a base de imidazolonio en medio acuoso, reacción inducida por ondas ultrasónicas (Zaoui *et al.*, 2019), **Esquema VI.4.1.1.2.**



Esquema VI.4.1.1.2.- Ruta sintética para obtener poli (bromuro de 3-octil-1-vinilimidazolonio) con ultrasonido (Zaoui *et al.*, 2019).

El ultrasonido también se ha empleado favorablemente para realizar extracciones de muy diversos productos fenólicos, como se presenta en la **Tabla VI.4.1.1.1.** (Al Jitan *et al.*, 2018).

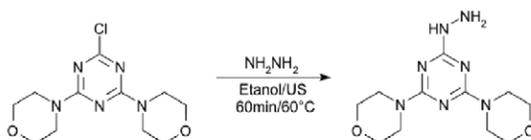
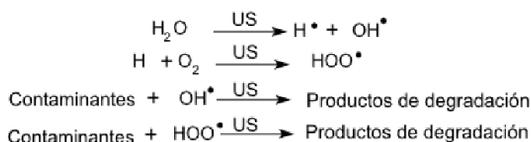


Tabla VI.4.1.1.1.- Extracción de ácido gálico en varios especímenes vegetales utilizando ultrasonido como método de activación (Al Jitan *et al.*, 2018).

| ESPÉCIMEN VEGETAL | TEMPERATURA (°C) | TIEMPO; FRECUENCIA DE ULTRASONIDO (min; kHz) | ÁCIDO GÁLICO EQUIVALENTE / BIOMASA SECA (mg/g) |
|-----------------------------|------------------|--|--|
| <i>Cynara scolymus</i> | 25 | 60; 20 | 300 |
| <i>Phaseolus vulgaris</i> | 60 | 60; 25/45 | 13 |
| <i>Solanum melogena</i> | 70 | 58; 38 | 296 |
| <i>Hypericum perforatum</i> | 20-25 | 15; 35 | 6 |

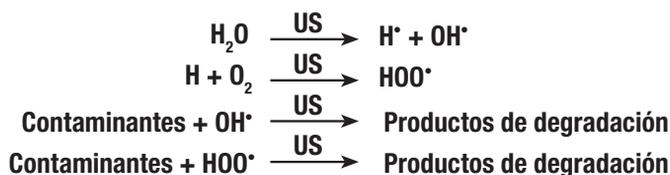
Síntesis de derivados de 2-hidrazino-4,6-disustituido-1,3,5-triazina por ultrasonido (Al-Rasheed *et al.*, 2016) en el **Esquema VI.4.1.1.3.**



Esquema VI.4.1.1.3- Síntesis de derivados de 2-hidrazino-4,6-disustituido-1,3,5-triazina por ultrasonido (Al-Rasheed *et al.*, 2016).

En cuanto a la industria, el ultrasonido es utilizado adecuadamente en diversas aplicaciones como disrupción celular, cristalización, atomización, desgasificación, polimerización, emulsificaciones, nanotecnología, tratamiento de aguas residuales, reacciones químicas, conservación de alimentos, suministro de medicamentos, limpieza, perforación, corte, soldadura, mediciones de flujo, falla detección, imágenes ultrasónicas, detección de sonar y muchos más. Relevante

es el hecho que durante los últimos años se ha utilizado ultrasonido como un proceso de oxidación avanzado para tratamiento de aguas residuales. Esto se debe a la producción de radicales OH^\bullet en soluciones acuosas y la posterior oxidación de contaminantes en presencia de ultrasonido como se muestra en el **Esquema VI.4.1.1.4.** (Mahamuni y Adewuyi, 2010).



Esquema VI.4.1.1.4.- Uso del ultrasonido en contaminantes (Mahamuni y Adewuyi, 2010).

VI.4.2 Triboquímica y Mecanoquímica

La capacidad del ser humano para *cambiar* la materia por medio de molienda-fricción ha sido conocida desde que utilizó la fricción para producir fuego hace aproximadamente 1,000,000 años. Este tipo de reacciones se refiere al comportamiento químico de los compuestos sólidos cuando son expuestos a fuerzas externas, por lo cual, se desprenden dos subdisciplinas: la Mecanoquímica y la Triboquímica:

Los dos términos mencionados anteriormente estudian el comportamiento químico de los materiales, ya sea de sólidos mediante la Mecanoquímica o MQ, o de cualquier tipo de sistemas, ya sea líquidos o gases: Triboquímica o TQ (Guo *et al.*, 2010). Si bien las dos se emplean como sinónimos, muchas personas han intentado diferenciarlas.

La ciencia que estudia fenómenos de superficie, como la fricción, el desgaste y la lubricación es la tribología (del griego *tribō* que significa frotar o rozar), cuyo objetivo es estudiar los tribosistemas (aquellos que usan a la fricción como funcionamiento) y sus comportamientos en la ciencia y vida cotidiana, la cual está siendo utilizada principalmente en grandes sistemas industriales. Esta ciencia contribuye a una gran variedad de áreas tales como del diseño de sólidos, mecánica de fluidos, metalurgia, nanotecnología, entre otros, siendo referida hacia los procesos manuales principalmente.

Posteriormente, a raíz de la necesidad de estudiar a profundidad el fenómeno de las transformaciones por fricción en piezas mecánicas, surgió una nueva área llamada **Mecanoquímica**.

A manera de facilitar la diferencia entre MQ y TQ, se tiene la **Imagen VI.4.2.1** donde se dividen distintas maneras de aplicar cada una de ellas.

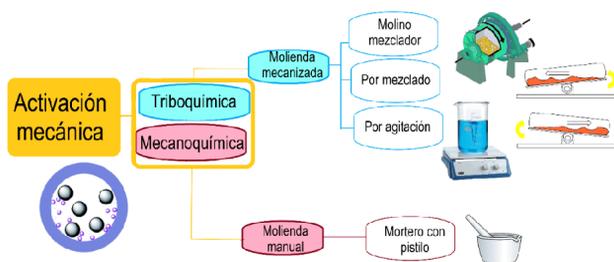


Imagen VI.4.2.1.- Activación mecánica de una reacción.

Es importante resaltar que esta manera de generar productos químicos, de carácter industrial -farmacéutico, sería muy conveniente ya que muchas plantas establecidas cuentan con hornos y molinos que pueden fungir como morteros a gran escala para cantidades en toneladas de reactivos. Es decir, existen varios tipos de molinos en la industria, como el molino de bolas, **Imagen VI.4.2.2**, molino de rodillos, **Imagen VI.4.2.3**, molino de martillos, **Imagen VI.4.2.4**, entre otros.

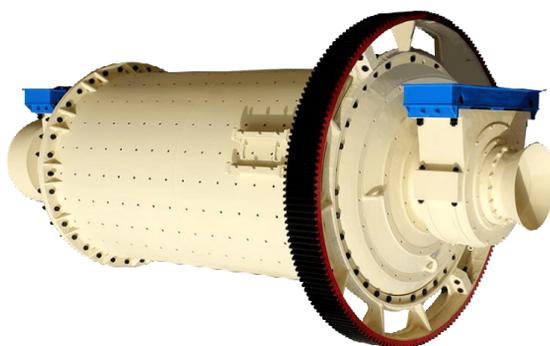


Imagen VI.4.2.2.- Molino de bolas.
Fuente: spanish.alibaba.com



Imagen VI.4.2.3.- Molino de rodillos.
Fuente: brewmasters.com.mx



Imagen VI.4.2.4.- Molino de martillos.
Fuente: www.interempresas.net

De manera muy simple suele explicarse el fundamento de la Triboquímica, como un reacomodo de conectividad vía la red cristalina del sistema de reacción sustrato-reactivos-catalizador, es decir, hay afectación a nivel de la cristalinidad simplemente por la mezcla y molienda de los reactantes como se muestra resumidamente en la **Imagen VI.4.2.5**.

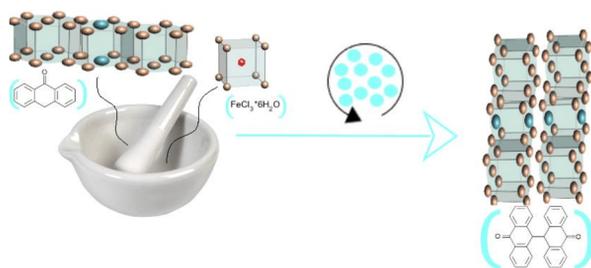


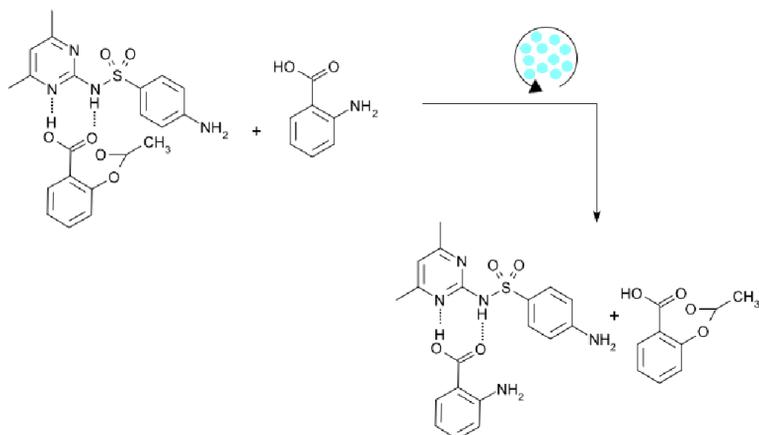
Imagen VI.4.2.5.- Reacción de acoplamiento oxidativo de fenoles promovido por FeCl_3 (Wang, 2013).

Durante la segunda mitad del siglo xx, se comenzó a dar una difusión importante a la MQ y TQ en congresos, simposios y conferencias, los cuales lograron aumentar el conocimiento sobre estas importantes áreas de la química. En consecuencia, durante el siglo XXI, se llevaron a cabo innumerables investigaciones que ven reflejadas en el *Journal Chemical Society Reviews*, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- “Review of mechanochemistry applications in waste management” en cuyo contenido se ve una revisión general de las aplicaciones de la MQ en los residuos, su gestión y los mecanismos relacionados (Guo *et al.*, 2010).
- “Mechanochemical approaches to synthesize layered double hydroxides: a review”, trabajo en el que se habla sobre la preparación por MQ de LDHs, y en cuyo método se cree puede mejorar las problemáticas en la síntesis clásica (Qu *et al.*, 2016).
- “A Review on mechanochemical syntheses of functional materials”, en donde se revisa la síntesis Mecanoquímica de materiales funcionales mediante molienda en fase sólida, así como se revisa la importancia de la estructura de los reactivos y sustratos (Zhang y Saito, 2012).

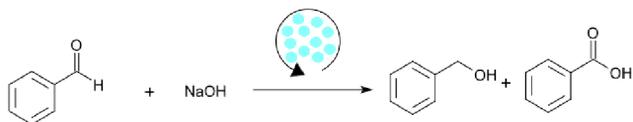
Para la Mecanoquímica, el método de activación más socorrido se realiza a través del uso de un mortero y su pistilo, que puede provocar un gran número de reacciones que no presentan energías de activación grandes. Por otro lado, para la Triboquímica, la “molienda con bolas” o Molienda con Bolas de Alta Velocidad, HSBM por sus siglas en inglés (High-Speed Ball Milling), es la más usada (Fernández-Bertran, 1999). A continuación, se presentan varios ejemplos de dichas técnicas:

Como ejemplo de la Mecanoquímica, en el **Esquema VI.4.2.1** la reacción de co-cristal de sulfadimidina-ácido salicílico que es molido en mortero en presencia de ácido antranílico para dar paso una mezcla de sulfadimidina-ácido antranílico y ácido salicílico (Braga *et al.*, 2013).



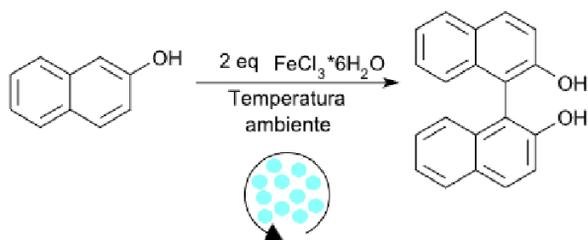
Esquema VI.4.2.1.- Mezcla de los cocrystalos de sulfadimidina-ácido antranílico y ácido salicílico (Braga *et al.*, 2013).

Un ejemplo de la Triboquímica es la reacción de Cannizzaro para pasar de benzaldehído a alcohol bencílico y ácido benzoico sin presencia de disolventes como se muestra en el **Esquema VI.4.2.2** al poner en contacto intenso las fases inmiscibles (Melgar *et al.*, 2010).



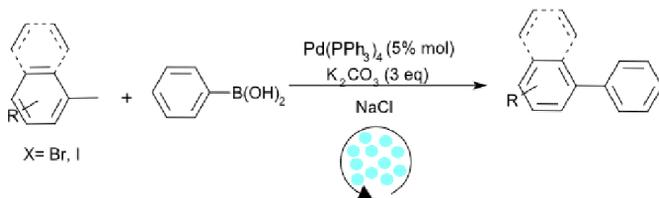
Esquema VI.4.2.2.- Reacción de Cannizzaro (Melgar *et al.*, 2010).

En el **Esquema VI.4.2.3** se muestra la síntesis de 1,10-*bis*-2-naftol a partir de una mezcla de 2-naftol y 2 equivalentes de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ de una molienda manual, sin disolvente a temperatura ambiente (Wang, 2013).



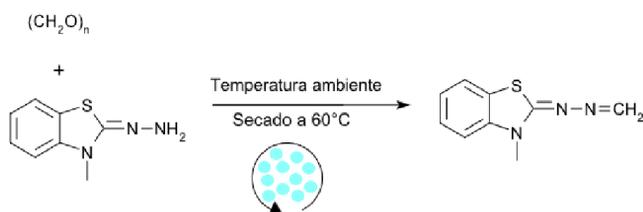
Esquema VI.4.2.3.- Síntesis de 1,10-*bis*-2-naftol a partir de 2-naftol y $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Wang, 2013).

En la reacción de Suzuki presentada en el **Esquema VI.4.2.4** se muestra una reacción de acoplamiento promovida por Pd utilizando el método de HSBM, en donde se muestra una disminución en la pegajosidad del producto al agregar cloruro de sodio a la mezcla.



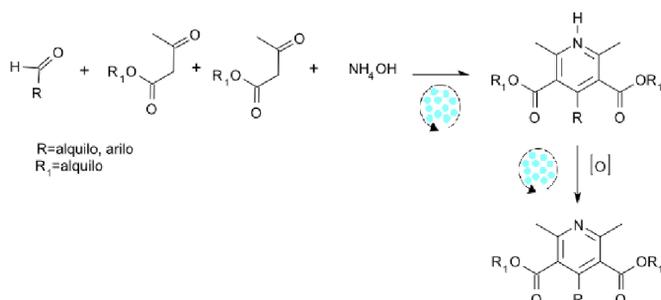
Esquema VI.4.2.4.- Reacción de Suzuki en HSBM (Wang, 2013).

En el **Esquema VI.4.2.5**- se muestra la formación de metilenzina que fue obtenida a partir de hidrazona sólida mediante HSBM por (Wang, 2013).



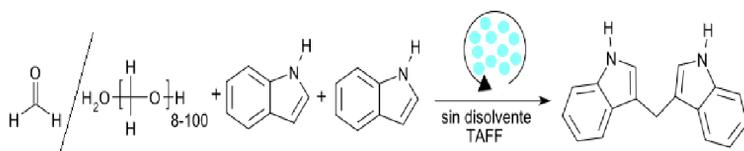
Esquema VI.4.2.5.- Formación de metilenzina (Wang, 2013).

La reacción de Hantzsch se presenta en la primera etapa del **Esquema VI.4.2.6** donde se forma un éster de Hantzsch, el cual se forma a partir de dos moles de un compuesto 1,3-dicarbonílico y un mol de un aldehído en presencia de una fuente de amoníaco (Jiang *et al.*, 2019).



Esquema VI.4.2.6.- Reacción de Hantzsch (Jiang *et al.*, 2019).

Por otro lado, se tiene la formación de diindolilmétano (DIM®) donde se utilizó como sustrato formaldehído en disolución acuosa y paraformaldehído (Fragoso-Medina, 2020) como se muestra en el **Esquema VI.4.2.7**.



Esquema VI.4.2.7.- Obtención de DIM® a partir de formaldehído y paraformaldehído (Fragoso-Medina, 2020).

Finalmente es necesario resaltar que a pesar de que la mecanoquímica se conoce desde hace mucho tiempo, no ha recibido la atención conveniente, por las comunidades científicas, como un método apropiado para la preparación de compuestos químicos. Sin embargo, es importante comentar que la metodología inherente a la mecanoquímica conlleva a una importancia seria desde el punto de vista de la Química Verde, ya que las reacciones pueden llevarse a cabo implicando obviamente al Principio 6; sin soslayar la gran factibilidad de insertar muchos más de los Principios de la qv (Muñoz *et al.*, 2022).

VI.5 ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS

Se llama espectro electromagnético al conjunto de todas las radiaciones electromagnéticas ordenadas y diferenciadas por orden de frecuencia (f) o longitud de onda (λ), ya que ambas están relacionadas por la ecuación:

$$\lambda \cdot f = \text{velocidad de propagación}$$

Teniendo en cuenta que el medio de propagación es el vacío, entonces la ecuación resultante sería:

$$\lambda \cdot f = c$$

Tomando en consideración la ecuación:

$$EA = 56.0851\%$$

Resultará en una determinada radiación electromagnética donde la energía pueda ser elevada cuanto más grande sea su frecuencia o menor sea su longitud de onda y viceversa, como se muestra en la **Imagen VI.5.1**.

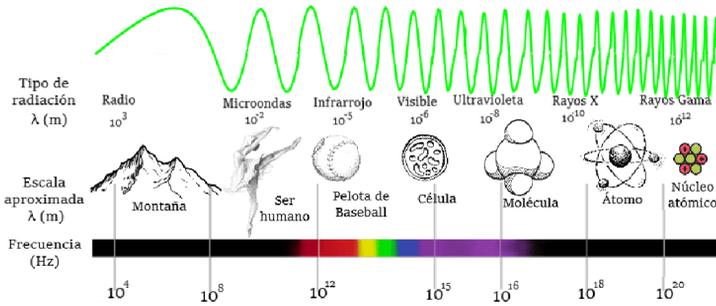


Imagen VI.5.1.- Espectro electromagnético.

La zona del espectro en la que es sensible el ojo humano se denomina como “luz visible” que abarca entre $4 \times 10^{-7} \text{ m}$ a $7 \times 10^{-7} \text{ m}$, mientras que a su izquierda (radiación infrarroja, microondas, ondas de radio) se encuentran las energías no ionizantes, cuya energía es muy baja para arrebatar un electrón del átomo con el que interactúan; y a la derecha (luz ultravioleta, rayos X y rayos γ) están las energías ionizantes, las cuales corresponden a las radiaciones de mayor energía y menor longitud de onda, capaces de arrebatar electrones de los átomos con los que interactúan (Radiaciones ionizantes, usos y riesgos, 2018).

VI.5.1 Infrarrojo y fotoquímica

VI.5.1.1 Infrarrojo

La radiación infrarroja (IR) presenta longitudes más largas que las de la luz visible, pero más cortas que las microondas y, por tanto, sus frecuencias son menores que las de la luz visible y mayores que las de las microondas. La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Cualquier objeto que tenga una temperatura superior al cero absoluto ($-273.15 \text{ }^\circ\text{C}$ o 0 K), irradia ondas infrarrojas; el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas señaladas en la **Tabla VI.5.1.1**.

Tabla VI.5.1.1.- División del infrarrojo.

| INFRARROJO | TIPO DE ONDA | LONGITUD DE ONDA (Å) |
|------------|------------------------------------|----------------------|
| IR cercano | Onda corta O alta intensidad | 760 – 2000 nm |
| IR medio | Onda media | 2000 – 4000 nm |
| IR lejano | Onda larga O de baja intensidad | 4000 – 10000 nm |

El IR medio ha sido el más utilizado en la identificación de químicos, ya que en ella la mayor parte de los grupos funcionales presentan vibraciones a ese nivel de energía. La absorción de radiación infrarroja se limita en gran parte a las moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales u oscilaciones como se muestra en la **Imagen VI.5.1.1**. Así, una molécula que absorbe este tipo de radiación experimenta un cambio importante como consecuencia de sus deformaciones (Noguez *et al.*, 1979).

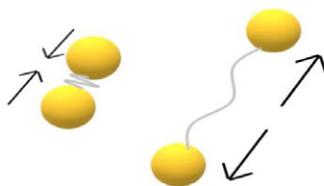


Imagen VI.5.1.1.- Deformaciones entre dos átomos enlazados para identificación de compuestos.

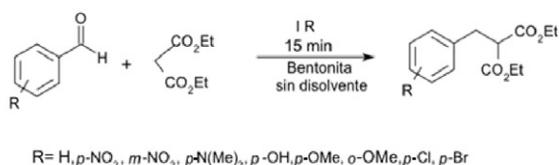
Con el empleo del infrarrojo cercano, se ofrecen condiciones importantes para llevar a cabo una reacción; debido al tiempo de respuesta inmediato hace que la convección sea eficiente.

La irradiación infrarroja, como un modo alternativo para activar reacciones químicas, además de demostrar su invaluable aportación, se utiliza para realizar convenientemente la extracción de interesantes me-

tabolitos secundarios (Escobedo *et al.*, 2016; Martínez y Miranda, 2019).

La irradiación infrarroja se dispersa desde un emisor de infrarrojo (filamento) y, en consecuencia, expone las superficies de los reactivos sobre los que se desea realizar la reacción, los cuales absorben fácilmente la energía y se calientan. Por lo tanto, la efectividad del calentamiento está relacionada con la línea de división entre la fuente y los reactivos; en otras palabras, la irradiación infrarroja es una forma directa de calentamiento.

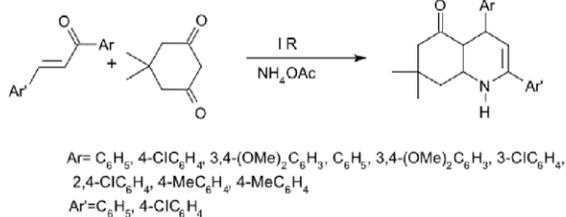
Como algunos ejemplos se tienen las reacciones de condensación aldólica, en este caso, la condensación de Knoevenagel en el **Esquema VI.5.1.1.** (Miranda *et al.*, 2009).



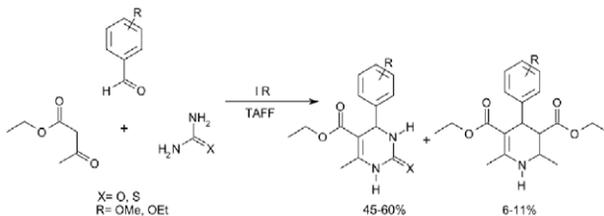
Esquema VI.5.1.1.- Síntesis de malonato de bencilideno (Miranda *et al.*, 2009).

Por la parte de investigación, la energía infrarroja se utiliza para una cantidad diversa de reacciones como las que se muestran en el **Esquema VI.5.1.2** en la obtención de derivados de quinolina, mientras que en el **Esquema VI.5.1.3** podemos ver una reacción multicomponente de Biginelli y Hantzsch para la formación de los productos correspondientes, en tanto, en el **Esquema VI.5.1.4** se observa la obtención de ϵ -caprolactama, monómero del nylon-6, en un solo paso a partir de ciclohexanona e hidroxilamina, empleando energía de microondas, infrarrojo, térmica o ultrasonido, en presencia de una arcilla bentonítica natural como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción, en ausencia de disolventes.

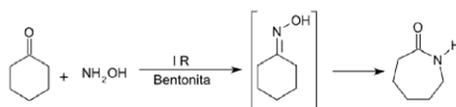
Por otro lado, en el **Esquema VI.5.1.5** se puede ver la formación de ésteres tipo *bis*-Biginelli en ausencia de disolvente y sin uso de catalizador, solamente utilizando la irradiación infrarroja.



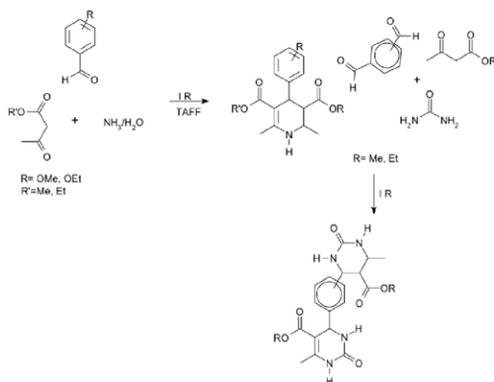
Esquema VI.5.1.2.- Síntesis de derivados sustituidos de quinolina por condensación (Miranda *et al.*, 2009).



Esquema VI.5.1.3.- Reacción de multicomponentes para la obtención de dihidropirimidin-2-onas (ésteres de Biginelli) y 1,4-dihidropiridinas (ésteres de Hantzsch) (Miranda *et al.*, 2009).



Esquema VI.5.1.4.- Síntesis de ε-caprolactama (Penieres *et al.*, 1997).



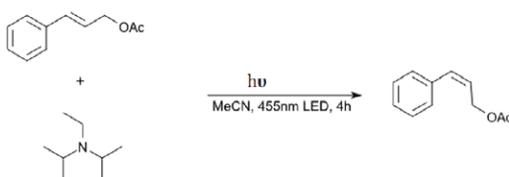
Esquema VI.5.1.5.- Formación de ésteres tipo *bis*-Biginelli (Miranda *et al.*, 2009).

VI.5.1.1 Fotoquímica

La fotoquímica implica el estudio de interacciones entre átomos o moléculas pequeñas y la luz; esto implica que la luz, de la región visible (V) o ultravioleta (UV), debe ser absorbida por una sustancia química para que dé lugar a una reacción inducida por la absorción de luz por una sustancia a método de energía de activación.

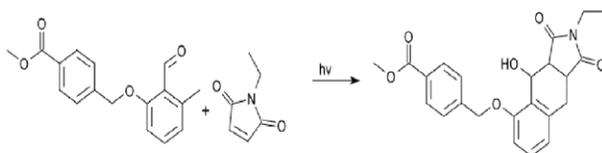
Para un mejor entendimiento, por cada fotón absorbido corresponde una molécula descompuesta o combinada, siendo el fotón proporcionado por luz V a 400-700 nm o luz UV a 100-400 nm (Gerischer, 1985).

Un ejemplo de esta técnica, relativamente nueva, es el mostrado en el **Esquema VI.5.1.1**, donde se exploró el uso del complejo *fac*-Ir(ppy)₃ para la isomerización de *Z*-alquenos a *E*-alquenos (Akwi y Watss, 2018).



Esquema VI.5.1.1.- Isomerización fotocatalítica de *Z*-alquenos a *E*-alquenos (Akwi y Watss, 2018).

Otro ejemplo es la formación de *o*-quinodimetanose activos a partir de *o*-metilbenzaldehídos por activación fotoquímica, **Esquema VI.5.1.2** (Menzel *et al.* 2017).



Esquema VI.5.1.2.- Formación de *o*-quinodimetanose activos usando luz láser monocromática (Menzel *et al.*, 2017).

Ha sido tal la importancia de este método nuevo para la activación de reacciones, que en la actualidad en la literatura se encuentra infor-

mación vasta al respecto, deseando resaltar algunos inclusive del año 2020 como: “UV/Vis+ photochemistry database: Structure, content and applications” de Noelle *et al.*, 2020, o al artículo: “Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions via Energy Transfer Pathways” de Zhou *et al.*, 2019.

VI.5.2 Microondas

Las microondas (MO) son un tipo de radiación electromagnética no ionizante (que no contiene suficiente energía para provocar cambios químicos por ionización) que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, su intervalo de frecuencia es del orden de 300 MHz a 30 GHz, lo que en términos de longitud de onda equivale de 1 cm a 1 m.

Siendo las microondas de naturaleza electromagnética, estas están constituidas por un campo magnético y otro eléctrico, los cuales son perpendiculares entre sí, como se muestra en la **Imagen VI.5.2.1**.

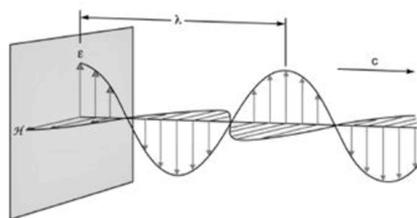


Imagen VI.5.2.1. - Ondas de campo electromagnético (Medina,1992).
En donde e= campo eléctrico, H= campo magnético, λ : longitud de onda (12.2 cm para 2450 MHz) y c: velocidad de la luz (299792458 ms⁻¹).

La radiación de microondas crea un calentamiento interno homogéneo de bajo consumo de energía generado por un campo electromagnético. Este efecto térmico permite aumentar la velocidad de la reacción mediante un aumento rápido de la temperatura debido a (i) rotación dipolar en presencia de un campo eléctrico de radiación de microondas que alterna rápidamente y (ii) conducción iónica por movimientos traslacionales rápidos (Delbecq y Len, 2018).

Las moléculas polares contenidas en los alimentos, incluida el agua, se orientan en el campo eléctrico de las microondas (polarización dipolar), rotando conforme el campo eléctrico cambia de una cresta a un valle a la velocidad de la luz. Así, de acuerdo con la frecuencia empleada en el horno de microondas (2450 MHz), se producen 4.9×10^9 rotaciones por segundo, como se muestra en la **Imagen VI.5.2.2:**

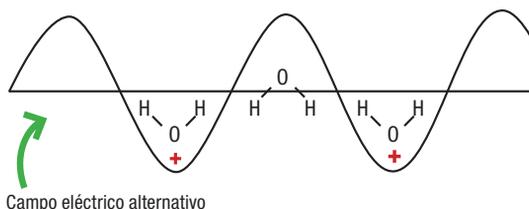
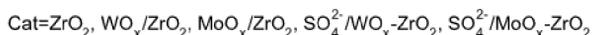
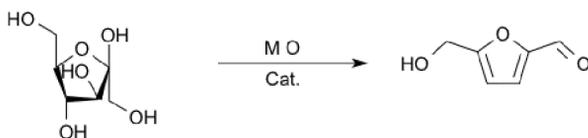


Imagen VI.5.2.2.- Rotación de una molécula de agua por microondas.

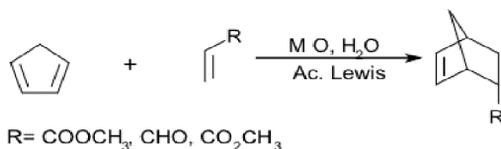
El gran número de rotaciones por molécula y el gran número de moléculas contenidas en el material que es sometido a la irradiación de microondas provoca que las moléculas friccionen entre sí, generándose en consecuencia calor de forma casi instantánea.

Como ejemplo de estas reacciones tenemos la transformación catalítica de fructosa a 5-HMF (5-hidroximetilfurfural), un químico que permite producir una amplia gama de productos químicos con diferentes propiedades y utilidades como disolventes, aditivos de combustible, materiales y múltiples productos químicos finos, utilizando ácido y siendo asistido por diferentes catalizadores con calentamiento por microondas (Wang *et al.*, 2015).



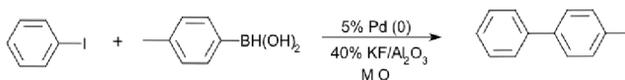
Esquema VI.5.2.1.- Transformación catalítica de fructosa a 5-HMF utilizando HCl en un sistema bifásico con calentamiento por microondas (Wang *et al.*, 2015).

Como otro ejemplo se tiene a la reacción de Diels-Alder, **Esquema VI.5.2.2**, utilizando microondas con tiempos de reacción de hasta 50 segundos, con excelentes rendimientos de reacción y favoreciendo el estereoisómero *endo* de forma específica o selectiva (Chen *et al.*, 2004).



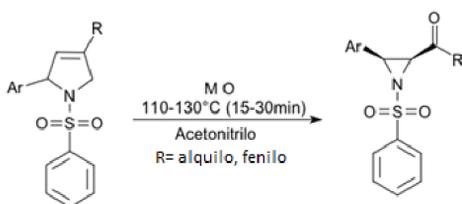
Esquema VI.5.2.2.- Reacción de una serie de dienos con diferentes dienófilos (Chen *et al.*, 2004).

La reacción de Suzuki ilustrada en el **Esquema VI.5.2.3**, es un ejemplo en el que tan sólo requieren dos minutos con radiación microondas, también implica una reacción sin disolvente:



Esquema VI.5.2.3.- Reacción de Suzuki (Chen *et al.*, 2004).

Por otro lado, se muestra de manera objetiva la síntesis de una serie de *cis*-acilaziridinas *N*-bencenosulfonamidas por reordenamiento de Baldwin inducida por microondas, productos que tienen actividad antitumoral, antimicrobiana y antibacteriana (Bandyopadhyay y Banik, 2015), **Esquema VI.5.2.4**.



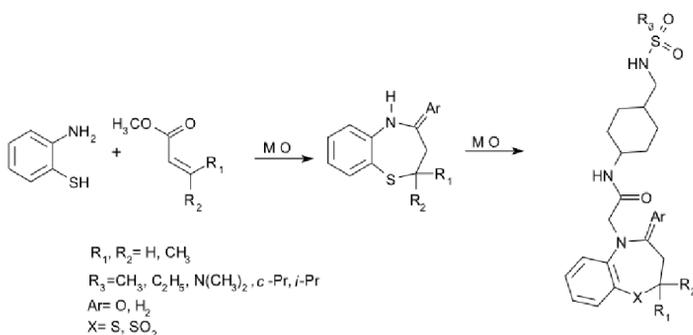
Esquema VI.5.2.4.- Síntesis de *cis*- bencenosulfonamida por reordenamiento de Baldwin (Bandyopadhyay y Banik, 2015).

En el **Esquema VI.5.2.5** se presenta la comparación de energías de activación entre un baño de aceite y microondas para sintetizar *N*-tiazol-3-fenil-4-aryl azetidín-2-ona, apreciándose un intenso abatimiento en el tiempo de reacción.



Esquema VI.5.2.5.- Síntesis de *N*-tiazol-3-fenil-4-aryl azetidín-2-onas (5) a partir de 2-aminotiazol (Bandyopadhyay y Banik, 2015).

A su vez, en el **Esquema VI.5.2.6** se exhibe como un ejemplo más de la literatura, la síntesis de productos obtenidos a partir del 2-amino-tiofenol en presencia de varios metacrilatos. Los productos resultaron antagonistas del neuropéptido Y (NPY), una clase de receptores involucrados en diversas funciones conductuales, tales como la ansiedad, ritmo cardíaco y apetito.



Esquema VI.5.2.6.- Síntesis de derivados de benzotiazepinona (Bandyopadhyay y Banik, 2015).

VI.6 Ejemplos en la industria

Una aplicación del Principio 6, en la industria farmacéutica, donde es utilizada la radiación de microondas implica generar nano matrices para obtener la solubilización de diversos fármacos en estado sólido: Ibuprofeno®, Nifedipino® y Crospovidona® entre otros (Correa y Hernández, 2011).

Existen también sistemas industriales de calentamiento por microondas (**Imagen VI.6.1**) para aplicaciones de pasteurización y procesamiento de alimentos, así como para laboratorios de investigación de biotecnología y tratamiento de residuos. Las frutas y verduras procesadas con la tecnología de microondas han producido una mayor vida útil. Los sistemas industriales de este tipo están diseñados para el calentamiento rápido y eficiente de materiales en un flujo de producción uniforme y constante. Existen también sistemas de secado para reducir el contenido de humedad en las materias primas para poder conservarlas durante un tiempo mayor en almacenamiento (Browne, 2017).



Imagen VI.6.1.- Sistema de calentamiento por microondas industrial.

Fuente: www.interempresas.net

En cuanto a la sonoquímica, el ultrasonido es mejor conocido en la rama medica por las imágenes que se pueden obtener del cuerpo humano, sin embargo, en la industria es ampliamente usado dependiendo del tipo que se utilice, ya sea de baja frecuencia, baja amplitud, alta frecuencia y baja amplitud, o baja frecuencia y alta amplitud. La

mayoría de las aplicaciones de ultrasonido de baja energía utilizan una intensidad inferior a 1 W / cm^2 con una frecuencia superior a 0.1 MHz .

Los ultrasonidos de baja energía se emplean de forma próspera en detecciones no invasivas (en el control del proceso) y para describir los atributos físicos y químicos de los materiales de alimentación, durante la estimación y el control del producto. También es aplicable en la vigilancia de los efectos de las enzimas, la extracción por ultrasonidos y la limpieza de la superficie de los alimentos. Otras aplicaciones incluyen emulsificación, cristalización, filtración, supervisión de las actividades estimulantes de las células vivas, procesos de congelación y secado de alimentos, además de esto también es muy útil en el ablandamiento instantáneo (Ali *et al.*, 2017).

En cuanto a la energía infrarroja, existen hornos infrarrojos que no requieren un tiempo prolongado de calentamiento en preproducción. Si el objetivo es secar o calentar un revestimiento superficial, esta reducción en el tiempo de exposición evita calentar innecesariamente la masa de la pieza que se procesa, ya que la temperatura requerida se alcanza más rápidamente.

Para secar los acabados de pintura, como se muestra en la **Imagen VI.6.2**, la radiación permite que el calor de la pieza se transfiera hacia afuera, lo que evita la formación de una rugosidad superficial y burbujas causadas por la evaporación de los disolventes, un fenómeno visto con los hornos de convección (Énergir, 2018).

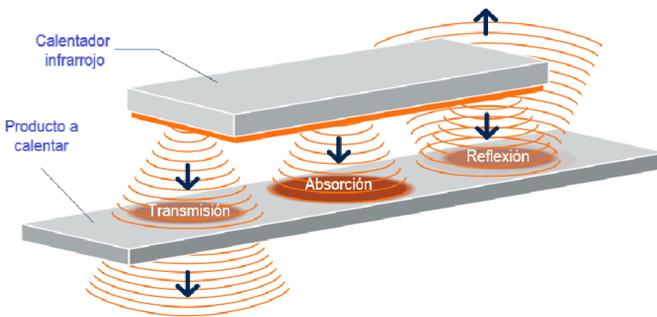
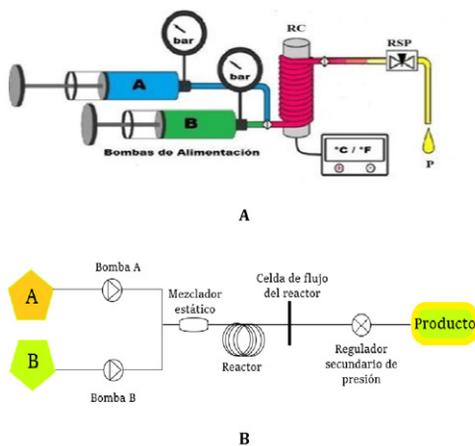


Imagen VI.6.2.-Calentamiento de la superficie de un producto recubierto de pintura.

Fuente: www.energir.com

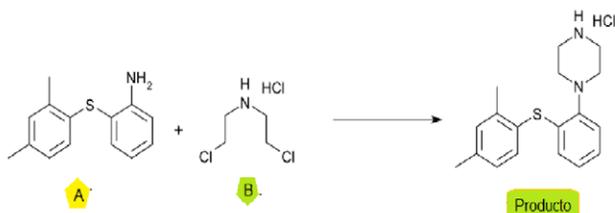
VI.7 QUÍMICA DE FLUJO CONTINUO

Este método de activación, debido a la innegable actualidad del tema se consideró dejarlo al final de este capítulo. Es decir, por separado para una objetividad mayor. La Química de Flujo Continuo se define como una serie de procesos químicos realizados en corrientes de flujo continuo, generalmente utilizada en microescala con sistemas tubulares, ya sea microreactores, tubos o cabina, lo que convierte esta técnica en una de vanguardia por el tipo de maquinaria requerida. El flujo continuo permite el uso de disolventes en condiciones elevadas, ya que pueden presurizarse de manera fácil y segura; los tiempos de reacción se reducen y la selectividad aumenta (Akwi y Watts, 2018), además de que permite el uso de reactivos peligrosos de manera segura por las pequeñas cantidades utilizadas. Asimismo facilita la síntesis continua, lo que descarta la necesidad de aislar intermediarios. Su gran relación superficie/volumen, resultado de las pequeñas dimensiones, proporciona tasas eficientes de transferencia de masa y calor. En esta técnica, el sustrato y el reactivo (A, B), son bombeados de manera separada, combinándose hasta hacer una mezcla de reacción con temperatura controlada, siendo expulsado por un regulador secundario de presión para ser terminado en una colecta de reacción al final (Química de flujo continuo, 2022), como se muestra en el **Esquema VI.7.1.A-B**.



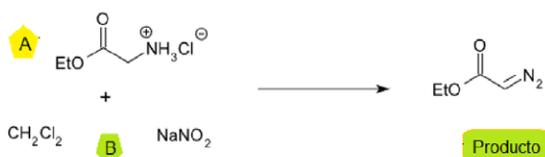
Esquema VI.7.1.- A-B: Funcionamiento general de la Química de Flujo Continuo (Química de flujo continuo, 2022).

Como ejemplos de esta técnica, se tienen los mostrados en los **Esquemas VI.7.2- VI.7.5**, donde se ilustra la síntesis mediante **Química de Flujo Continuo** de Vortioxetina®, un antidepresivo (Boros *et al.*, 2019).

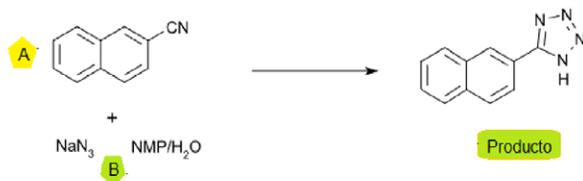


Esquema VI.7.2.- Síntesis por química de flujo continuo de Vortioxetina® (Boros *et al.*, 2019).

Es importante resaltar que el empleo de la **Química de Flujo Continuo** ha adquirido actualidad, comentario que apropiadamente se resalta mediante el *Review* perteneciente al *Chemical Society Reviews*, en el cual se muestra el orden de 50 casos publicados, algunos mostrados previa selección aleatoria en los siguientes esquemas (Movsisyan *et al.*, 2016).

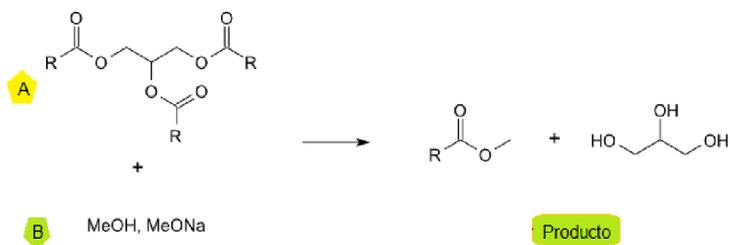


Esquema VI.7.3.- Sistema de microrreactor continuo para la generación y separación de diazoacetato de etilo (Movsisyan *et al.*, 2016).



Esquema VI.7.2.4.- Síntesis por flujo continuo de tetrazol (Movsisyan *et al.*, 2016).

Y por último la producción de biodiésel con ayuda de la técnica de flujo continuo (Zapata *et al.*, 2007) como se muestra en el **Esquema VI.7.2.5.**



Esquema VI.7.2.5.- Producción de biodiesel (Zapata *et al.*, 2007).

VII. Principio 7

VII.1 USO DE MATERIAS PRIMAS RENOVABLES

Fundamento: “Una materia prima debe ser renovable en lugar de agotarse siempre que sea técnica y económicamente posible”.

Del inglés: “A raw material or feedstock should be renewable rather than depleting whenever technically and economically practicable” (Anastas y Warner, 1998).

VII.2 DESCRIPCIÓN

La naturaleza, desde los inicios del ser humano, ha proveído de ropa, comida y refugio la cual, a lo largo de la historia, han ido cambiando drásticamente según la necesidad humana, modificando procesos y utilizando técnicas mucho más sofisticadas, sin embargo, los recursos que se utilizan del espacio ambiental sin comprometer la capacidad para generaciones futuras se han descuidado desde hace muchas generaciones sólo para entrar en crisis en repetidas ocasiones; sumado a esto, los recursos naturales están sujetos a los desperdicios y contaminación que el planeta puede soportar antes de un colapso, lo que significaría una pérdida total de recursos, ya sea por agotamiento de uno, **Imagen VII.2.1.**, por contaminación de químicos, **Imagen VII.2.2.**, o por desperdicios, **Imagen VII.2.3.**



Imagen VII.2.1.- Deforestación en Filipinas.
Fuente: www.bbc.com



Imagen VII.2.2.- Deshechos químicos en el agua.
Fuente: edu.glogster.com



Imagen VII.2.3.- Contaminación por desperdicios.
Fuente: www.britannica.com

Los países más industrializados, o de primer mundo, representan menos de una quinta parte de la población mundial, pero consumen más de la mitad de la energía utilizada en el planeta y producen más del 80% del PIB global. Esta región también es la que genera mayor parte de la contaminación, ya que en un país industrializado una persona en promedio emite 10 veces más CO₂ que una persona en un país en desarrollo (Hen y Quynh, 2008). Debido al actual pensamiento consumista del capitalismo, las personas se ven en la necesidad de renovar sus aparatos electrónicos y su vestimenta, lo que provoca un frenesí en la obtención de los recursos, ya sean renovables o no renovables.

La principal meta hoy en día es dejar de usar materias primas no renovables y usar las renovables con conciencia de no agotarlas o sobreexplotarlas poniendo en riesgo al ecosistema. Para dicho propósito se considera que la naturaleza produce alrededor de 170 mil millones de toneladas de biomasa (materia prima de origen animal o vegetal renovable) vegetal anualmente, de las cuales se utilizan alrededor del 3.5% para las necesidades humanas. Se estima que se necesitarían al-

rededor de 40 mil millones de toneladas de biomasa, o alrededor del 25% de la producción anual, para generar por completo una economía basada completamente en ello.

VII.3 LAS MATERIAS PRIMAS NO RENOVABLES

Una materia prima se refiere a toda aquella sustancia o material que no ha sido sometido a un proceso, el cual se utiliza para suministrar un proceso de fabricación. En química, como en la industria, el gas natural, el carbón y el petróleo son una materia prima para una gran cantidad de procesos y precursores de productos químicos, incluidos metano, propileno y butano; los cuales son la base de las principales economías mundiales.

Lo antes mencionado se refiere a materias primas no renovables, los cuales no se reponen naturalmente una vez usados. Estos se pueden emplear por completo o consumirse hasta tal punto que se vuelvan económicamente inaccesibles, ya sean combustibles fósiles, minerales o metales.

La disponibilidad de combustibles fósiles es difícil de evaluar con precisión, sin embargo, se estima que las reservas de carbón son las más grandes ya que pueden durar hasta 2146, según las tasas de producción de 2013. En cuanto a petróleo y gas natural, su disponibilidad es mucho más limitada (Anastas y Warner, 1998).

De las más grandes desventajas de las materias primas no renovables se encuentra su existencia finita, los procesos extremadamente contaminantes de extracción que estos requieren, y la notable emisión de CO₂ al momento de utilizarlos.

VII.4 LAS MATERIAS PRIMAS RENOVABLES Y SUS VENTAJAS

Una materia renovable se refiere a toda aquella materia que se repone naturalmente una vez que fue utilizada. De entre sus principales ventajas, si es que se extrae de la vegetación de manera sostenible, estas pueden ayudar a la disminución de CO₂ así como ayudar a la población a tener una economía de dónde apoyarse. Además de lo anterior, y a diferencia del petróleo, las plantas que se utilizan para la biomasa se

pueden cultivar nuevamente con mayor facilidad y se podría llegar a mantener un suministro constante.

Los materiales de biomasa más comunes utilizados para la energía, así como precursores de otros materiales, son: zacate, copra (coco), algodón, jatropha o girasoles, nueces de palma, canola, trigo, caña de azúcar, madera y arroz, como se muestran en la **Imagen VII.4.1** (Turgeon y Morse, 2022).



Imagen VII.4.1.- Materiales comúnmente usados como biomasa (Turgeon y Morse, 2022).

Las maneras de conversión de la biomasa a diferentes suplementos son (Yarto Ramírez *et al.*, 2009) los siguientes:

- **Combustión directa.** Es un proceso de conversión termoquímica en la que se utiliza madera, residuos agrícolas, residuos sólidos y residuos de combustibles residenciales para calor, vapor o electricidad.
- **Gasificación.** Tipo de proceso de conversión termoquímica donde se gasifica con una cantidad de oxígeno controlada.

- **Descomposición anaeróbica.** En este tipo de ambiente de biomasa específica se puede descomponer y producir metano, el cual puede reemplazar a los combustibles fósiles.
- **Pirólisis.** Es un tipo de proceso de conversión termoquímica que utiliza como materia prima de biomasa madera, agricultura, residuos municipales y residuos sólidos para combustible sintético (biocrudo) y carbón vegetal.

Por otra parte, algunos de los materiales que se pueden obtener a partir de la biomasa (Yarto Ramírez *et al.*, 2009) son:

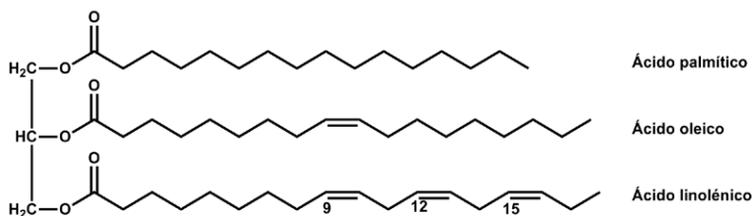
- **Biocombustible.** La biomasa es la única fuente de energía renovable que se puede convertir en biocombustible líquido como el etanol y el biodiésel.
- **Biochar o carbón vegetal.** Producido durante la pirólisis de la biomasa, es valioso en el uso agrícola y ambiental.
- **Licor negro.** Cuando la madera se procesa en papel produce una sustancia tóxica de alta energía que puede “alimentar el molino” donde se produce dicho papel. Más recientemente, Suecia experimentó gasificando licor negro para producir gas de síntesis, que luego puede usarse para generar electricidad.
- **Pilas de combustible de hidrógeno.** La biomasa es rica en hidrógeno, que puede extraerse químicamente y usarse para generar energía y alimentar distintos vehículos.

VII.5 REACCIONES Y PRODUCTOS COMERCIALES QUE UTILIZAN MATERIAS PRIMAS RENOVABLES

VII.5.1. Transesterificación e interesterificación de aceites y grasas

Los aceites, de origen vegetal, y grasas, de origen animal, están constituidos por diversas mezclas de triglicéridos con diferentes estructuras químicas, los cuales se encuentran la naturaleza en estados de agregación diferentes dependiendo de la temperatura a la que estén sometidos, así como dependerá de los ácidos grasos de los que estén constituidos y en qué cantidad (10 aceites vegetales para formulación de

cosmética natural, 2022, Bitman, 1976) **Tabla VII.5.1.1** y **Tabla VII.5.1.2**, algunos de ellos esenciales, y que el cuerpo no puede producir o produce en cantidades muy pequeñas. Los ácidos grasos están formados por cadenas hidrocarbonadas de longitudes diversas, en cuyo extremo se encuentra un grupo carboxilo (-COOH); estos pueden ser saturados (sin dobles enlaces en la cadena) e insaturados (con dobles enlaces) **Esquema VII.5.1.1.**



Esquema VII.5.1.1.- Diferentes cadenas de ácidos grasos.

Tabla VII.5.1.1.- Algunos ácidos grasos.

| | ÁCIDO GRASO | NÚMERO DE CARBONOS | NÚMERO DE DOBLES ENLACES |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| Saturados | Ácido láurico | 12 | 0 |
| | Ácido mirístico | 14 | 0 |
| | Ácido palmítico | 16 | 0 |
| | Ácido esteárico | 18 | 0 |
| | Ácido lignocérico | 24 | 0 |
| Insaturados | Ácido palmítoleico | 16 | 1 |
| | Ácido oleico | 18 | 1 |
| | Ácido linoleico | 18 | 2 |
| | Ácido linoléico | 18 | 3 |
| | Ácido araquidónico | 20 | 4 |

Tabla VII.5.1.2.- Porcentaje de ácidos grasos presentes en diversos aceites y grasas.

| FUENTE | ÁCIDO PALMÍTICO (%) | ÁCIDO MIRÍSTICO (%) | ÁCIDO OLEICO (%) | ÁCIDO LINOLEICO (%) | ÁCIDO LÁURICO (%) | OTROS (%) |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------|-----------|
| Aceite de palma | 43.5 | | 36.6 | 9.1 | | 10.8 |
| Aceite de coco | 9.5 | 16 | 6.5 | | 48 | 20 |
| Aceite de soya | 10 | | 23 | 51 | | 16 |
| Aceite de oliva | 20 | | 58 | 19 | | 3 |
| Aceite de canola | | | 61.8 | 18 | | 20.2 |
| Aceite de girasol | 6.5 | | 19.5 | 65.7 | | 8.3 |
| Aceite de maíz | | | 27.3 | 58 | | 14.7 |
| Manteca de cerdo | 25 | 1 | 47 | 8 | | 19 |
| Manteca de vaca | 26 | 3 | 47 | 3 | | 21 |
| Manteca de aves de corral | 25 | 1 | 43 | 18 | | 13 |

Estas grasas pueden ser sometidas a procesos de transesterificación, de intercambio de un éster con un alcohol, o interesterificación, proceso en el que existe un intercambio de posición de ácidos grasos entre los triglicéridos. Estos procesos son ampliamente utilizados para fabricar biodiesel y margarina.

VII.5.1.1 Transesterificación de triglicéridos para la producción de biocombustible y su contraste con la obtención de combustible original

El combustible diésel se usa en los motores especiales que se encuentran en la mayoría de los camiones de carga y entrega, trenes, autobuses, embarcaciones y vehículos agrícolas, de construcción y militares, por lo que su demanda actual es muy alta.

Este combustible se obtiene del petróleo crudo en las refinerías, de donde un barril de petróleo de 42 galones produce en promedio de 11 a 12 galones de diésel (*What is diesel fuel?*, 2022), dentro los productos que se muestran en la **Imagen VII.5.1.1.1.**

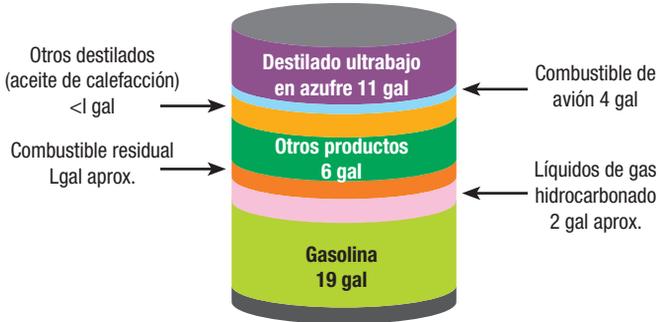
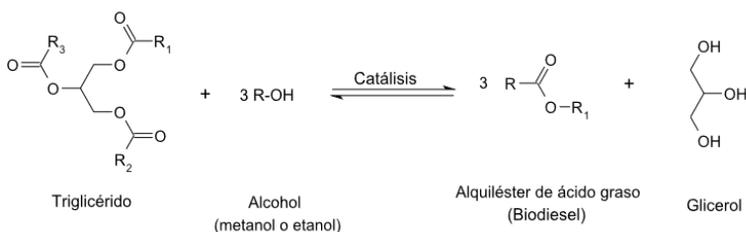


Imagen VII.5.1.1.1.- Productos de un barril de 45 galones de petróleo.

Fuente: www.eia.gov

Por otra parte, el biodiésel es un combustible amigable con el medio ambiente a diferencia de los combustibles fósiles, ya que es biodegradable, utiliza materias primas renovables, reduce las emisiones de CO₂ al ambiente, da una mayor lubricación al motor y la inflamabilidad se reduce (Moreira, 2010).

En el proceso para obtener el biodiésel, sintetizado bajo las normas de la QV, se realiza una mezcla de ésteres alquílicos de ácidos grasos. Estos pudiendo ser colza, residuos de soja, aceite vegetal o grasa animal usado o sin usar, promovidos por nanocatalizadores como se muestra en el **Esquema VII.5.1.1.1** a partir de diversos tipos de triglicéridos, ya sea obtenidos de aceites vegetales o grasas animales, los cuales modifican las propiedades del biodiésel (Demirbas y Karşlioglu, 2007), lo que se muestra en la **Tabla VII.5.1.1.1.**



Esquema VII.5.1.1.1.- Transesterificación de triglicéridos (Moreira, 2010).

Tabla VII.5.1.1.1.- Propiedades del biodiésel dependiendo de la fuente de triglicéridos (Demirbas y Karslioglu, 2007).

| FUENTE (ACEITE) | ÁCIDO GRASO PRINCIPAL | VISCOSIDAD (g/mL a 288.7 K) | DENSIDAD (cSt a 313.2K) |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Girasol | Ácido linoleico | 4.6 | 0.880 |
| Soya | Ácido linoleico | 4.1 | 0.884 |
| Cacahuete | Ácido oleico | 4.9 | 0.876 |
| Sebo/manteca animal | Ácido oleico | 4.1 | 0.877 |
| Palma | Ácido palmítico | 5.7 | 0.880 |
| Babasú | Ácido láurico | 3.6 | -- |

VII.5.1.2 Interesterificación de triglicéridos para la producción de margarina

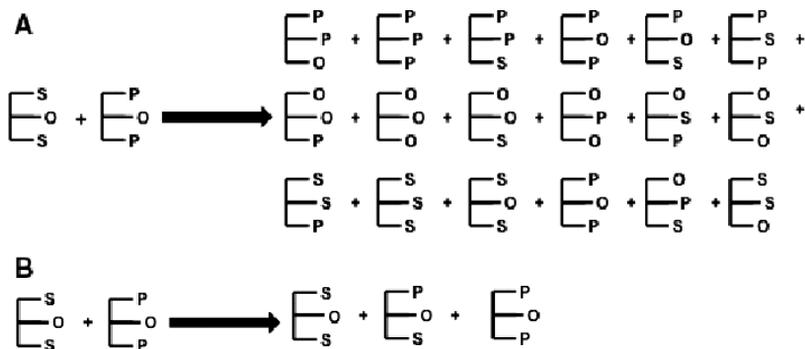
La producción de margarina data de 1813, cuando el químico francés Michael Eugène Chevreul tras tres años de investigación después de que Napoleón III hubiera ofrecido fondos para desarrollar un sustituto a la mantequilla, **Imagen VII.5.1.2.1**, cara y difícil de conservar, desarrolló un producto parecido, pero que fue fabricado a partir de grasas de distintas fuentes a la leche, principalmente de sebo de res. Algunos años más tarde otros investigadores ampliaron el tipo de grasas naturales que podían usarse para la fabricación de dicho alimento a partir de la interesterificación.



Imagen VII.5.1.2.1

Fuente: Freepik

Este proceso químico implica el intercambio de ácidos grasos entre o dentro de los glicéridos para la obtención de nuevos triglicéridos. Este intercambio ya había sido demostrado por Friedel y Crafts en 1865, pero debido a las condiciones de reacción eran muy elevadas (> 200 °C y varias horas de reacción), por lo que no fue hasta que se introdujeron catalizadores que se vio una viabilidad industrial al catalizar la reacción con sales de metales pesados como cloruro de estaño (II) (Freeman y Melkinov, 2000). Se muestra una representación de este proceso en el **Esquema VII.5.1.2.1**. El método enzimático para la interesterificación se lleva a cabo con una lipasa (Wisdom *et al.*, 1984).



Esquema VII.5.1.2.1.-Representación de interesterificación basada en información de Freeman (Freeman y Melkinov, 2000).

VII.5.2 Producción de metano

Para la producción de metano, un biocombustible, se puede llevar a cabo por medio de digestión anaerobia de residuos orgánico, entre ellos se puede considerar desechos agrícolas, desechos alimenticios y lodos de aguas residuales, ya que estos, al terminar el proceso, son ricos en biogás (60-70% de metano) y en nitrógeno, lo que puede ser muy bien aprovechado en diversas áreas (Li *et al.*, 2011). El proceso de degradación de material orgánico a través de digestión anaerobia se muestra en la **Imagen VII.5.2.1**.

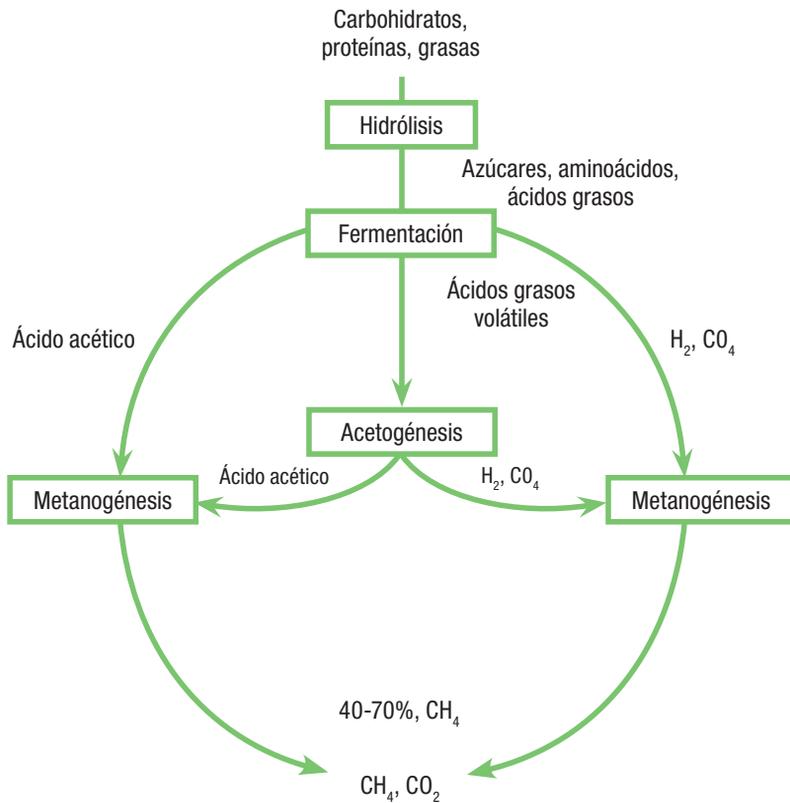
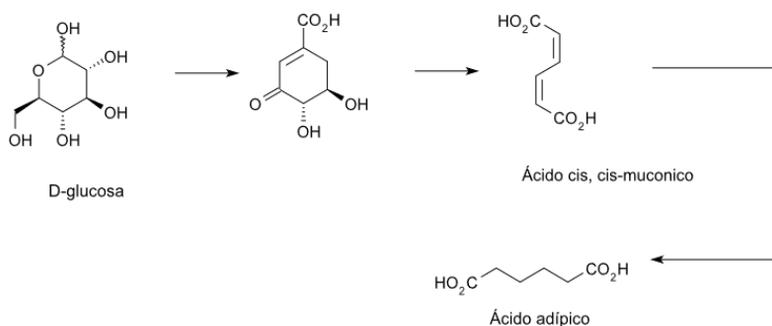


Imagen VII.5.2.1.- Proceso de flujo de la degradación de material orgánico a través de la digestión anaerobia (Li *et al.*, 2011).

VII.5.3 SÍNTESIS DE ÁCIDO ADÍPICO

Para la fabricación del Nylon®, uno de los sustratos mayormente usados es el ácido adípico, monómero que se obtiene tradicionalmente de la oxidación de ciclohexano con ácido nítrico/V₂O₅, produciendo como subproducto óxido nitroso, material altamente tóxico. En esta síntesis se utiliza como disolvente benceno, materia prima no renovable ya que se obtiene del petróleo que es cancerígeno, además de que se lleva a cabo bajo condiciones muy elevadas, tanto la temperatura como la presión.

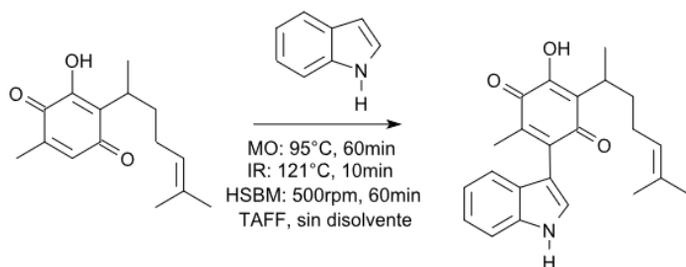
Sin embargo, existe la ruta verde de obtención de ácido adípico por síntesis verde a partir de glucosa (Draths y Frost, 1994), mostrado en el **Esquema VII.5.3.1**.



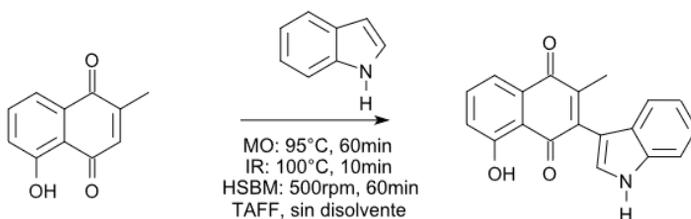
Esquema VII.5.3.1.- Obtención de ácido adípico por síntesis verde (Draths y Frost, 1994).

VII.5.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE INDOL-QUINONA

La materia prima con la que se trabajaron las síntesis de los **Esquemas VII.5.4.1** y **VII.5.4.2** son de origen vegetal, de los cuales el plumbago tiene actividad antineoplásica mientras que la perezona es usada como pigmento y tiene varios usos farmacológicos, sobre los cuales se obtuvieron derivados de indolilo por métodos de activación verde como microondas, triboquímica, irradiación infrarroja y en ausencia de disolventes (Escobedo-González *et al.*, 2016).



Esquema VII.5.4.1.- Derivado de indolilo de perezona
 (Escobedo-González *et al.*, 2016).



Esquema VII.5.4.2.- Derivado de indolilo de plumbagina
 (Escobedo-González *et al.*, 2016).

VII.5.5 MATERIAS PRIMAS RENOVABLES COMO INGREDIENTES EN COSMÉTICOS

La producción de maquillaje utiliza diversos productos que resultan altamente tóxicos tanto para el ser humano como para la naturaleza, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- **BHA y BHT.** Hidroxianisol Butilado (BHA) e Hidroxitolueno Butilado (BHT) son antioxidantes sintéticos utilizados como conservantes, y son más comunes usados en lápices labiales y cremas hidratantes. La Comisión Europea ha publicado evidencia de que BHA y BHT interrumpen el sistema endocrino.
- **Tintes de alquitrán de hulla.** En las etiquetas se encuentran como *p*-fenilendiamina o colores titulados “CI” y seguidos de un número de cinco dígitos. Estos colorantes son mezclas de productos petroquímicos y se han relacionado con el cáncer en humanos.

- **Conservantes liberadores de formaldehído.** Estos conservantes están presentes en una amplia gama de cosméticos, así como en productos limpieza de inodoros.
- **Aluminio.** Comúnmente utilizado en antitranspirantes, el aluminio ingresa al cuerpo a través del tejido de las axilas y bloquea los conductos de sudor. Sin embargo, también se ha relacionado con el cáncer de mama, la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis.
- **Ftalato de dibutilo (DBP).** A menudo se encuentra en productos para uñas; es un disolvente para tintes. Considerado tóxico para la reproducción humana, mejora la capacidad de otras sustancias químicas para causar mutaciones genéticas.

Cuando se utilizan materias primas renovables en la producción de maquillajes, se puede evitar varios finales tóxicos, además que se ha demostrado que tiene menos probabilidades de irritar la piel o causar reacciones alérgicas. Sin las materias primas sintéticas, los productos finales dependen en gran medida de las propiedades de las plantas y de los animales. Algunos de los ingredientes utilizados en “el maquillaje verde” (*Green cosmetics: the push for sustainable beauty*. Disponible en: <https://www.acme-hardesty.com/green-cosmetics-sustainable-beauty/>) son:

- **Ácidos grasos.** Son utilizados como lubricantes, adhesivos y agentes de liberación, así como emulsionantes y productos base. Puede incorporar en una amplia gama de productos cosméticos, incluidos jabones, lociones y cremas.
- **Aceite de ricino.** Ingrediente que tiene una gama de propiedades antiinflamatorias y analgésicas que se utiliza en una diversa gama de productos para el cabello ya que aclara el cuero cabelludo y limpia las impurezas.
- **Aceite de coco MCT.** Extraído del grano de cocos maduros, se utiliza como transportador altamente especializado y versátil. Al ser ligero, suave y de fácil absorción en la piel, resulta útil en productos para cuidado de la piel al no dejar residuos aceitosos.
- **Fenoxietanol.** Conservador que inhibe el crecimiento de bacterias y moho, utilizado desde lociones y cremas hasta maquillaje y geles.

Una de las marcas que ha implementado el uso materias primas, así como de la Química Verde en general, es L'Oréal, ya que el 59% de las materias primas (por volumen) se derivan de fuentes renovables, principalmente de origen vegetal. Este grupo industrial utiliza aproximadamente 1,600 materias primas de casi 340 especies de plantas originarias de cien países (Philippe y Marat, 2017), **Imagen VII.5.5.1.**



Imagen VII.5.5.1.- Materias primas vegetales del mundo (Philippe y Marat, 2017).

VIII. Principio 8

VIII.1 EVITAR LAS DERIVATIZACIONES

Fundamento: “Se evitará en lo posible la formación de derivados que impliquen sistemas de bloqueo temporal es decir de protección/desprotección para evitar el desperdicio y uso adicional de sustratos-reactivos-disolventes”.

Del inglés: “*Unnecessary derivatization (use of blocking groups, protection/deprotection, temporary modification of physical/chemical processes) should be minimized or avoided, if possible, because such steps require additional reagents and can generate waste*” (Anastas y Warner, 1998).

VIII.2 DESCRIPCIÓN

La *derivatización-química* se refiere a toda acción que implica modificar una molécula, con la que se trabaja, por medio de: grupos de protección, también llamados de bloqueo, que ayudan a evitar que una reacción ocurra sobre cierta parte de la molécula al cambiar su reactividad, con el fin de transformar algún grupo funcional determinado, haciendo quimioselectiva la reacción, y su posterior eliminación mediante la adición de otro reactivo o cambio en las condiciones fisicoquímicas de la reacción.

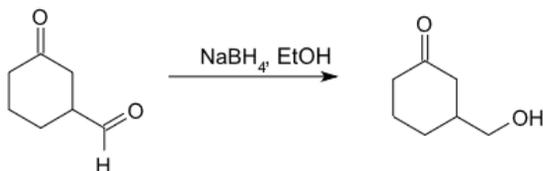
En la **Tabla VIII.2.1** se muestran algunos grupos protectores con sus respectivas acciones sobre diversos grupos funcionales (*Introducción a la síntesis orgánica*, <https://www.monografias.com/trabajos69/introduccion-sintesis-organica/introduccion-sintesis-organica2.shtml>).

Tabla VIII.2.1.- Sistemas diversos de protección-desprotección (Wingrove y Caret, 1981).

| GRUPO FUNCIONAL | CLASE DE MOLÉCULA | PROTECCIÓN A | CONDICIONES DE PROTECCIÓN | CONDICIONES DE DESPROTECCIÓN |
|-----------------|----------------------|--|--|--|
| Carbonilo | Aldehídos | Acetal | R'OH, H+ | H ₂ O, H+ |
| | Cetonas | RCH(OR) ₂ | R'OH, H+ | H ₂ O, H+ |
| | Ácidos carboxílicos | (Ar)RCOOMe' (Ar)RCOOEt (Ar)RCOOBn (Ar)RCOOt-Bu Anión: (Ar)RCOO- | CH ₂ N ₂ EtOH, H+ EnOH, H+ BuOH, H+ Base | H ₂ O, OH- H ₂ O, HBr H+ Ácido |
| Oxidrilo | Alcoholes | Acetales: THP | DHP, H+ | H ₂ O, H+ |
| | | Ésteres: ROBn ROTr | BnBr, NaH TrCl, base | H ₂ o HBr H ₂ O, H+ |
| | | Silésteres TES TBDMS TBDPS | TESCI TBDMSCI TBDPSCI | F, o H ₂ O, H+ |
| | | Ésteres: R'COOR | R'COCl, piridina | H ₂ O, H+ o H ₂ O, OH- |
| | Dioles | Acetales | | |
| Sufridrhilo | Tioles o mercaptanos | Acetales | | |
| Amino | Aminas | Amidas: R'CONHR Uretanos: R'OCONHR | R'COCl, base R'OCOCi, base | H ₂ O, OH- o H ₂ O, H+ SiR'=Bn: H ₂ , cat, o HBr SiR'=t-Bu H ₂ O, H+ |

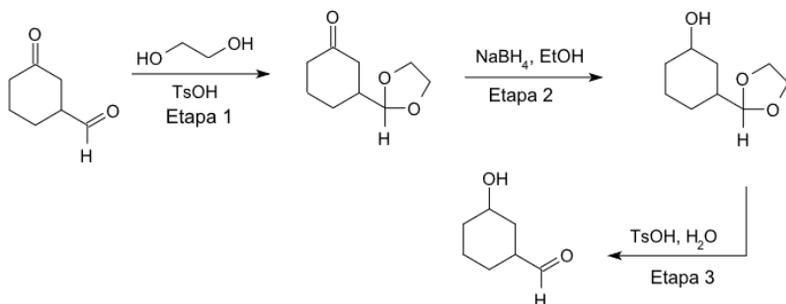
Sin embargo, es importante resaltar que la desventaja principal del uso de la estrategia de protección-desprotección, implica incrementar en cada etapa el número y por ende cantidades de reactivos, disolventes durante las correspondientes transformaciones, así como para los requerimientos de purificación; generándose en consecuencia una cantidad amplia de residuos. En consecuencia, también disminuye la economía atómica y además se manifiesta un requerimiento energético mayor.

Un primer ejemplo para objetivar la estrategia sintética de protección-desprotección se presenta a continuación: el NaBH_4 reduce de forma quimio selectiva a un ceto-aldehído a una hidroxiketona aprovechando que el grupo carbonilo de un aldehído tiene una reactividad superior al de una cetona, como se muestra en el **Esquema VIII.2.1.** (Baxter y Reitz, 2002).



Esquema VIII.2.1.- Reducción quimio selectiva de un aldehído a un alcohol mediante NaBH_4 (Baxter y Reitz, 2002).

En consecuencia, para llevar a cabo la reducción de la cetona sin modificar el aldehído es necesario el empleo de la estrategia antes referida, siendo inevitable llevar a cabo una serie etapas, como las mostradas en el **Esquema VIII.2.2.**



Etapa 1: Protección quimioselectiva del grupo carbonilo del aldehído para la conversión a acetal cíclico.

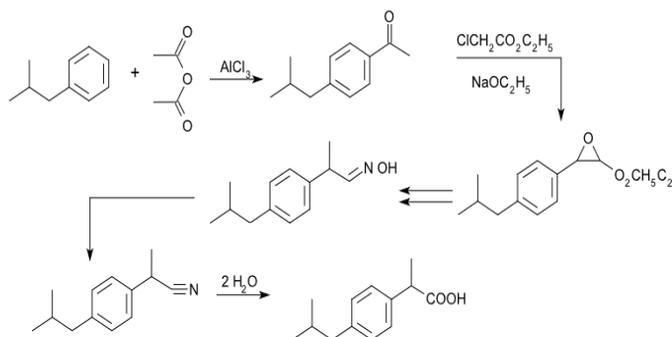
Etapa 2: Reducción del grupo carbonilo de la cetona a alcohol.

Etapa 3: Desprotección del carbonilo del aldehído en medio ácido.

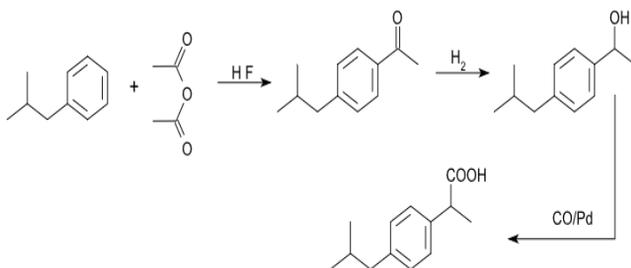
Esquema VIII.2.2.- Protección-desprotección quimioselectiva del grupo carbonilo (Baxter y Reitz, 2002).

El aldehído al ser más reactivo en comparación con la cetona se protege, para luego dar lugar a la reducción de la cetona; concluyendo con la desprotección del aldehído. Una de las formas más sencillas de evitar la estrategia protección-desprotección implica el uso de enzimas específicas o modificando los reactivos utilizados en las síntesis para que estos sean más selectivos.

Un caso relevante para evitar la estrategia objetivo de este capítulo, a nivel industrial, es la síntesis de Ibuprofeno®, uno de los analgésicos más empleados a nivel mundial en la actualidad. Al respecto, en su síntesis clásica se emplean seis etapas de reacción incorporándose $\approx 40\%$ de los átomos involucrados (**Esquema VIII.2.3**), baja economía atómica. Sin embargo, una ruta comercial nueva, fue dada a conocer en 1992 por la BHC-Company, mucho más amigable con el ambiente, la cual requiere únicamente de tres pasos, con $\approx 80\%$ de economía atómica: **Esquema VIII.2.4** (Ibanez *et al.*, 2007).



Esquema VIII.2.3.- Síntesis clásica de Ibuprofeno® (Ibanez *et al.*, 2007).

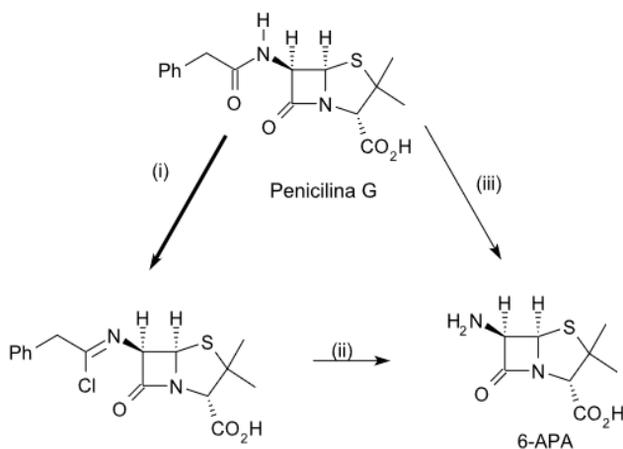


Esquema VIII.2.4.- Síntesis verde de Ibuprofeno® por BHC Company (Ibanez *et al.*, 2007).

Un ejemplo interesante, que implica el recurso de una enzima co-responde a la síntesis tanto de la Ampicilina® como la Amoxicilina®, evitándose el uso de grupos protectores y su posterior eliminación.

En la primera síntesis industrial, la penicilina G se protege primero como su sililéster, luego reacciona con pentacloruro de fósforo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar el clorimidato, la hidrólisis posterior proporciona el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) deseado de qué penicilinas semisintéticas se fabrican como se muestra en el **Esquema VIII.2.5**.

Esta síntesis ha sido reemplazada por un método verde, que implica un proceso enzimático usando una penicilina-acilasa (Dunn, 2012).

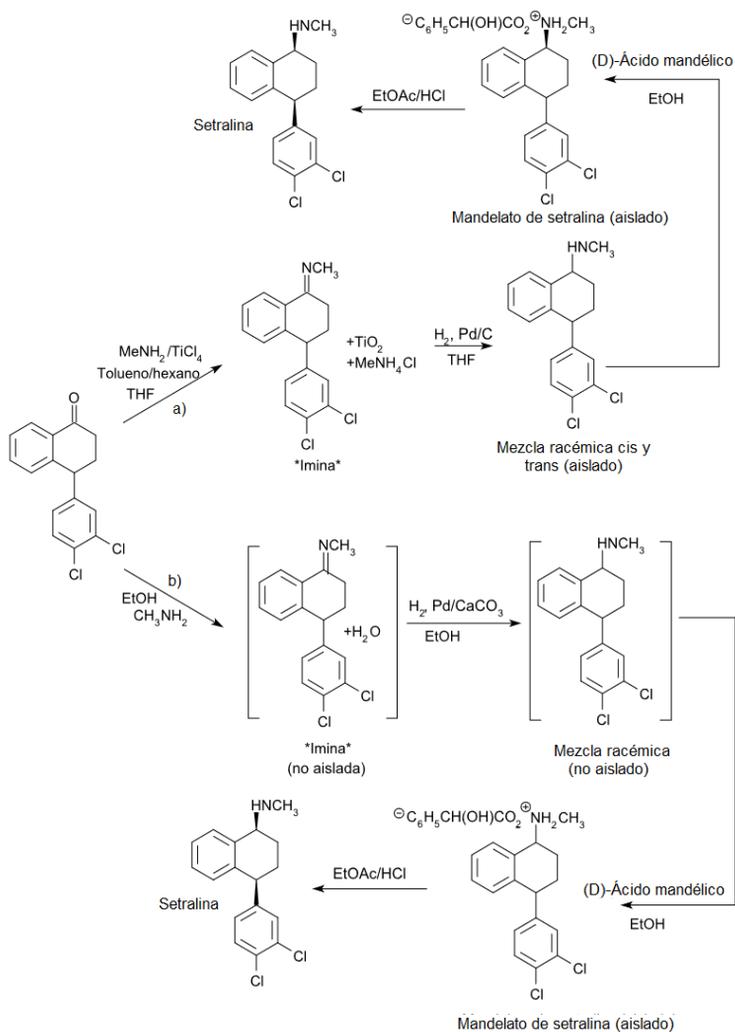


(i) TMSCL, PCl₅, PhNMe₂, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, (ii) *n*-BuOH, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, (iii) penicilina-acilasa, H₂O, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$

Esquema VIII.2.5.- Síntesis de penicilinas (Dunn, 2012).

Finalmente se presenta otro ejemplo importante de carácter industrial, la síntesis de sertralina, fármaco encargado para tratar la depresión, así como es útil para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno del estrés postraumático en pacientes que han sufrido infartos, reduciendo así los riesgos para el enfermo, siendo vendido bajo el nombre de Zoloft® por los laboratorios Pfizer desde 1991; al respecto, la metodología original (a), contempla una síntesis de seis pasos, mientras que con un método verde nuevo, desarrollado por Pfizer, las primeras tres etapas de la reacción se llevan a cabo en un evento único (b), sin aislar los productos intermedios utilizando

etanol como disolvente como se puede observar de manera resumida en el **Esquema VIII.2.6** (Cabildo *et al.*, 2012).



Esquema VIII.2.6.- Diferencias entre la síntesis-verde de Setralina® y su versión original (Cabildo *et al.*, 2012).

IX. Principio 9

IX.1 POTENCIACIÓN DE LA CATÁLISIS

Fundamento: “Se emplearán catalizadores (los más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.”

Del inglés: “*Catalytic reagents (as selective as possible) are superior to stoichiometric reagents*” (Anastas y Warner, 1998).

IX.2 DESCRIPCIÓN

Como ya ha quedado establecido, uno de los objetivos principales de la Química Verde es la disminución de los residuos en la elaboración de productos químicos. Así, al realizar una síntesis en varias etapas, se procurará reducir su número y en consecuencia reducir gastos energéticos, además de minimizar la cantidad de reactivos y de auxiliares utilizados. Al respecto, una de las estrategias más efectivas para lograrlo implica el uso de catalizadores. Es tan importante este campo que cuenta con distintos *journals*, entre ellos: *Applied Catalysis B: Environmental*, *Applied Catalysis*, *Advances in Catalysis*, entre otros. La importancia de lo anterior ha sido adecuadamente resaltado en el artículo “*Catalysis as a foundational pillar of green chemistry*” escrito por Anastas *et al.* (2001), en el *Journal of Applied Catalysis A: General*, donde también se destaca la importancia de la catálisis, además de alentar a recurrir en su empleo en alto grado.

Los catalizadores químicos son cualquier sustancia capaz de incrementar la rapidez de una reacción, disminuyendo la energía de activación en el proceso y por ende minimizando los consumos energéticos requeridos, como se muestra en la **Imagen IX.2.1**. La mayoría de los catalizadores sólidos son metales diversos (hierro, níquel, platino, paladio, entre otros) y en ocasiones sus respectivos óxidos, sulfuros y haluros, así como de distintos elementos metaloides: boro y silicio, entre otros (Britannica, 2022).

Existen otro tipo de catalizadores versátiles como las enzimas, las cuales en lo general poseen una selectividad muy alta, estas además regularmente no requieren condiciones de reacción extremas. Otra importante clase relevante de catalizadores son los aluminosilicatos, siendo conveniente resaltar a las arcillas zeolíticas (Pidko y Santen, 2010) y bentoníticas (Miranda *et al.*, 2003).

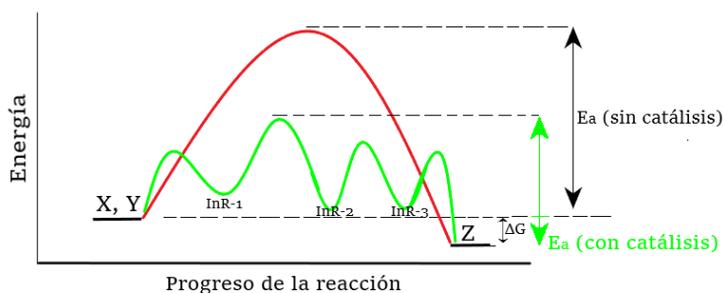


Imagen IX.2.1.- Energía utilizada durante una reacción con y sin catalísis.

En la **Imagen IX.2.1** se presenta en lo general el proceso de una reacción sin catalizador (línea roja), en el cual se resalta el requerimiento de mayor cantidad de energía de activación para llevar a cabo la transformación química de “X” y “Y” a “Z”, mientras que en el evento sugerido con catalizador (línea verde), se efectúa con una energía menor, siendo los valles de la línea lo correspondiente a los intermediarios de reacción (InR).

De acuerdo con el tipo de reacción será el catalizador que se deberá involucrar, debido a que en el diseño de la reacción siempre se buscará optimizar la estabilidad, la solubilidad y la facilidad de la separación del producto del catalizador, además de que deben ayudar a la selectividad entre reactivos ya que el proceso de reacción está facilitado por un catalizador, el cual está condicionado por su propia química de superficie. Entonces los productos de reacción dependerán de él (Kakaei *et al.*, 2019).

En la **Imagen IX.2.2** se visualiza el ciclo catalítico donde en diversos pasos, los reactivos “X” y “Y” se adsorben y reaccionan con el catalizador de tal forma para producir “Z”, que se libera de tal manera que el catalizador esté libre y se pueda utilizar en un nuevo ciclo o reacción.

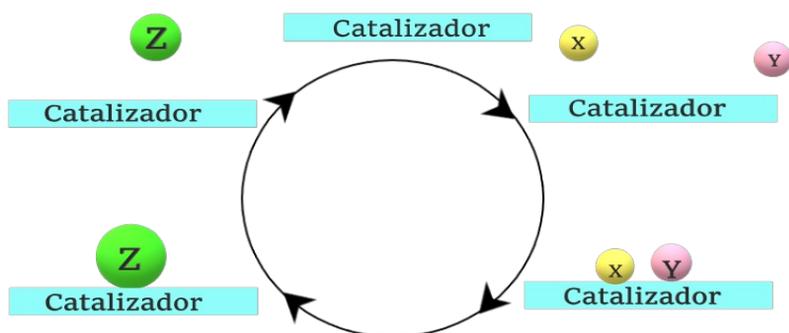


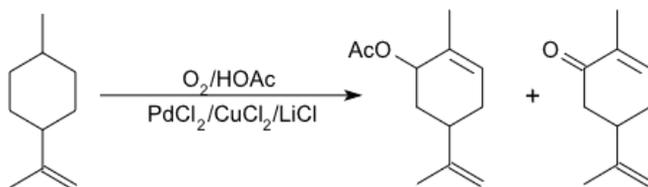
Imagen IX.2.2.- Ciclo catalítico.

La catálisis ofrece numerosos beneficios de la **QV**, que incluyen menores requisitos de energía, cantidades catalíticas frente a estequiométricas de materiales, mayor selectividad y menor uso de agentes de procesamiento y separación, y permite el uso de materiales menos tóxicos. Además, los catalizadores ambientalmente benignos, como las arcillas y las zeolitas, pueden reemplazar a los catalizadores más peligrosos actualmente en uso, por lo cual se considera este **Principio** como un pilar de la **Química Verde** (Yarto Ramírez *et al.*, 2009).

Un ejemplo sobresaliente de los beneficios de la Catálisis es la Síntesis de citrato de sildenafilo (Viagra®) donde la reacción de reducción que implicaba cloruro de estaño, según la ruta médica mostrada en la **Imagen VI.2.2** en el apartado VI, se sustituyó por una simple reacción de hidrogenación catalítica, donde el único subproducto es el agua y existen opciones de recuperación para el disolvente y el catalizador, por lo que los deshechos que se implicaban en esta síntesis se vieron enormemente reducidos, así como los disolventes empleados ahora son menos agresivos con el medio ambiente (Dunn *et al.*, 2004).

Otro ejemplo claro de las ventajas de la catálisis se puede observar en la síntesis del Ibuprofeno®, donde se muestra la síntesis clásica en el **Esquema IX.2.3** del apartado X, la cual requiere de seis pasos, entre los cuales se llevan a cabo derivatizaciones, mientras que la síntesis verde, que requiere solamente de tres pasos como se muestra en el **Esquema IX.2.4** (Ibanez *et al.*, 2007), lo que vuelve más eficiente y amigable con el medio; también puede ser llevada por catálisis asimétrica por carbonilación, cuya reacción fue empleada por la compañía Hoechst (Ramírez-Sanabria y Rodríguez-Pérez, 2015).

Como ejemplo convenientemente representativo, a continuación, se presenta la oxidación de limoneno, un monoterpreno, que emplea cloruro de paladio como catalizador en presencia de oxígeno molecular, promoviendo una oxidación alílica, generándose acetato de carveilo y carvona como se muestra en el **Esquema IX.2.1**. (Gusevskaya, 2003).



Esquema IX.2.1.- Oxidación del limoneno por oxígeno molecular (Gusevskaya, 2003).

IX.3 DIFERENTES TIPOS DE CATÁLISIS

Debido a que los diferentes tipos de catalizadores se emplean en diferentes fases o entornos (líquidos, gases, superficie de sólidos), las reacciones-catalíticas se clasifican de acuerdo con las siguientes ramas:

- **Catálisis heterogénea.** Son aquellos catalizadores que actúan en una fase diferente a los reactivos, para reacciones en superficies. Esta, en particular, ya que proporciona facilidad de separación del producto y el catalizador.
- **Catálisis homogénea.** Los catalizadores están disueltos con los reactivos.
- **Organocatálisis.** A diferencia de la catálisis clásica (con metales), esta se basa en compuestos químicos-orgánicos como catalizadores.
- **Nanocatálisis.** En esta rama se emplean catalizadores a nano escala.
- **Catalizadores enzimáticos o biocatálisis.** Son aquellos que proceden de las enzimas, son altamente específicos y comúnmente utilizados en la industria.

IX.3.1 Catálisis heterogénea

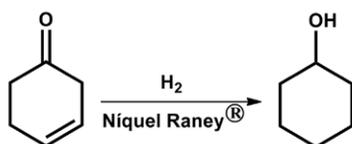
Esta catálisis, en particular, sigue el protocolo de la Química Verde del Principio 9, ya que proporciona una facilidad en la separación del

producto y el catalizador, de tal manera que elimina el paso de separación, ya sea por destilación o extracción (Hernández y Juaristi, 2013).

Dicho lo anterior, en la catálisis heterogénea, los catalizadores suelen encontrarse en forma sólida mientras que las reacciones se producen en fase líquida o gaseosa. Los catalizadores heterogéneos pueden ser sólidos con área superficial alta ($1-300 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) que aumentan las tasas de equilibrio; este tipo de catálisis conlleva un área importante tanto en el entorno académico como industrial, y la caracterización del proceso catalítico sigue siendo un tema de considerable interés (Mile, 2000).

El primer factor que debe tenerse en cuenta en la selección de un soporte es la naturaleza de la reacción química que se cataliza, ya que puede usarse para determinar la porosidad del material de soporte; las zeolitas son excelentes candidatos para soportes catalíticos debido a su estabilidad, alta área superficial y probablemente lo más importante, la regularidad de su estructura de poros (Baillie *et al.*, 2001).

Como ejemplos de este tipo de reacciones se tiene la hidrogenación de aldehídos y cetonas, donde se utiliza níquel; los cuales entre más activa (con una mayor superficie de contacto), puede reducir las condiciones drásticas necesarias como temperatura y presión, donde con el níquel comercial W2 Raney®, se requieren una temperatura cercana a los 100°C y 50 atmósferas, mientras, que al ser más activo el níquel W2 Raney®, las condiciones disminuyen a temperatura ambiente y presión atmosférica, además que promueve el ataque primeramente al alqueno antes que al carbonilo, como se muestra en el **Esquema IX.3.1.1.** (Mebane y Mansfield, 2005).

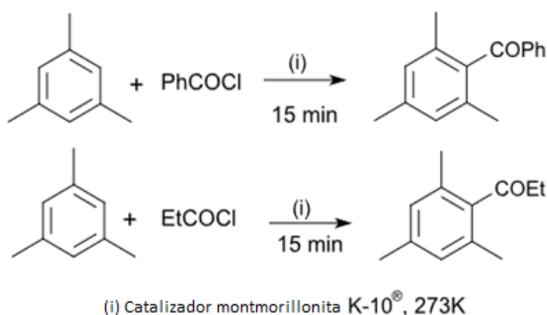


Esquema IX.3.1.1.- Catálisis promovida por níquel (Mebane y Mansfield, 2005).

Las arcillas, tanto naturales como modificadas, son ampliamente utilizadas como catalizadores en diversos tipos de reacciones, ya que pueden brindar una cantidad necesaria de sitios activos.

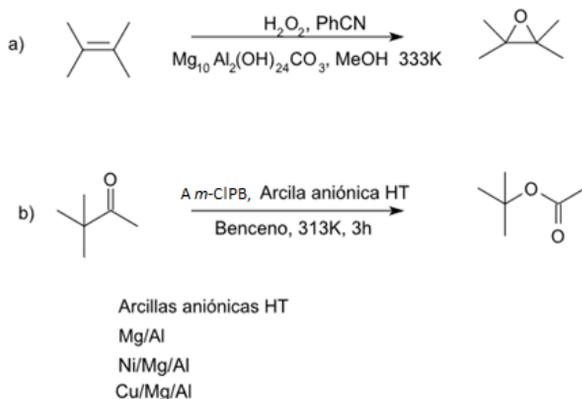
Este tipo de catalizadores son excelentes para la qv, debido a los medios naturales de obtención, que las hace de un costo económico, relativamente, bajo del mismo modo que algunas modificaciones no son costosas; su uso sencillo, manipulación, separación del medio de reacción y por el hecho de que pueden ser reutilizables (Rangel-Rivera *et al.*, 2019).

Una de las aplicaciones para las arcillas como catalizadores es en las reacciones de Diels-Alder. Como se ve en el **Esquema IX.3.1.2**, las caolinitas catalizan eficazmente la demanda normal de electrones para este tipo de reacciones (Vaccari, 2010).



Esquema IX.3.1.2.- Reacción de cloruro de acilo con mesitileno (montmorillonita K-10[®], temperatura= 473K, tiempo de reacción= 15min) (Vaccari, 2010).

Asimismo, se encuentra la actividad de arcillas aniónicas HT en la reacción de (a) epoxidación de olefinas usando H₂O₂, y (b) la oxidación de cetonas de Baeyer-Villiger mostrada en el **Esquema IX.3.1.3**. (Vaccari, 2010).

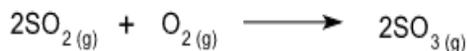


Esquema XI.3.1.3.- Ejemplos de a) epoxidación y b) oxidación (Vaccari, 2010).

xi.3.2 Catálisis homogénea

En la catálisis homogénea, tanto el catalizador como los reactivos se unen en la misma fase. Se puede aplicar a reacciones en fase gaseosa o fase líquida, siendo la segunda mucho más común.

La primera reacción catalizada homogéneamente, de manera industrial, fue realizada en 1750; se trata de la oxidación de SO_2 a SO_3 usando la molécula de NO como catalizador homogéneo, que ocurre en la fase gaseosa (**Esquema IX.3.2.1**). Dicha reacción se utiliza en la fabricación de ácido sulfúrico (Pernett-Bolaño *et al.*, 2016).



Esquema IX.3.2.1.- Oxidación de dióxido de azufre a trióxido de azufre (Pernett-Bolaño *et al.*, 2016).

Otro ejemplo clásico de catálisis homogénea son las reacciones de esterificación; en este tipo de reacciones, el ácido sulfúrico se disuelve en etanol/ácido etanoico. Aunque en esta catálisis hay un buen contacto con los reactivos, la separación del catalizador después de la reacción es difícil.

Por otra parte, es conveniente mencionar que el término “catálisis homogénea” se suele utilizar para referirse a catalizadores de origen organometálico o de coordinación; este tipo de catalizadores cuentan con la ventaja de una gran selectividad y sitios activos únicos, sin embargo, su estabilidad térmica es deficiente y los costos son elevados (Baird y Cann, 2005).

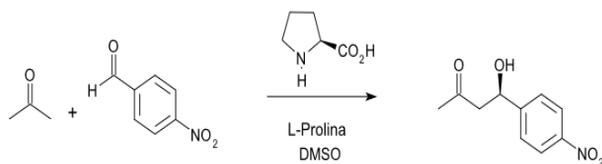
xi.3.3 Organocatálisis

En la organocatálisis, los catalizadores son moléculas orgánicas pequeñas, predominantemente compuestas por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, sulfuro y flúor. Estas moléculas son usualmente ácidos o bases de Lewis; este tipo de catalizadores presentan varias ventajas: por lo general son baratos, de fácil disponibilidad y muchos de ellos son estables en contacto con aire y agua, aunado a eso, el hecho de que no contengan metales en su estructura representa una ventaja ya que no hay necesidad de separación y recuperación de metales al final de la reacción (Rothenberg, 2017).

El hecho de que los procesos organocatalíticos empleen moléculas orgánicas para favorecer la activación de sustratos sin que se involucre un átomo metálico en el núcleo activo del catalizador, convierte a la organocatálisis en una opción “verde” para llevar a cabo transformaciones químicas.

Entre los organocatalizadores más comunes se encuentran los materiales que incorporan metales como el rodio, rutenio y titanio (Juaristi, 2011), o que son de tipo amina (Vizcaíno-Milla, 2015), tioureas (Madarász *et al.*, 2016), y prolina entre muchos otros (List, 2002).

El primer ejemplo reportado de un organocatalizador fue dado por List en el 2002. Esta fue una reacción aldólica intermolecular organocatalizada por L-prolina (**Esquema IX.3.3.1**) que presenta ventajas como economía atómica alta, una metodología libre de metales, uso de materiales renovables (List, 2002).



Esquema IX.3.3.1.- Aldólica asimétrica organocatalizada por la L-prolina (Hernández y Juaristi, 2013).

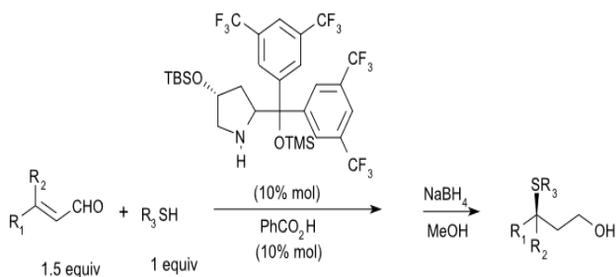
XI.3.3.1 Organocatálisis asimétrica

En este tipo de catálisis, se utiliza un catalizador con carácter de inductor quiral que realiza un adecuado estereocontrol sobre el correspondiente producto; dicho de otra manera, se favorece la formación de un estereoisómero en lo particular (*Asymmetric catalysis*, 2023). Al respecto es importante tener conocimiento de que existen tres columnas de la catálisis asimétrica: catálisis organometálica, biocatálisis y la organocatálisis como se muestra en la **Imagen IX.3.3.1.1**.



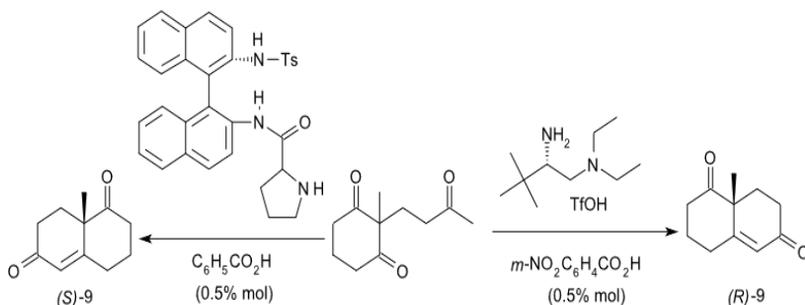
Imagen IX.3.3.1.1.- Pilares de la catálisis asimétrica (Hernández y Juaristi, 2013).

De manera lógica resalta el hecho que para aumentar el aspecto verde de un proceso catalítico es complementar las reacciones en ausencia de disolventes; como ejemplo de ello se tiene la adición conjugada de tioles a aldehídos α,β -insaturados, **Esquema IX.3.3.1.1**. (Hernández y Juaristi, 2013).



Esquema IX.3.3.1.1.- Adición conjugada asimétrica en ausencia de disolvente (Hernández y Juaristi, 2013).

Complementariamente, como ejemplo, en el **Esquema IX.3.3.1.2** se muestra una reacción aldólica asimétrica intramolecular, organocatalizada y en ausencia de disolvente (Hernández y Juaristi, 2013).



Esquema IX.3.3.1.2.- Reacción aldólica asimétrica intramolecular organocatalizada en ausencia de disolvente (Hernández y Juaristi, 2013).

IX.3.4 NANOCATÁLISIS

Como condición, para estar dentro del nivel de la norma de nano, las dimensiones de las estructuras-moleculares, se debe tener presente que estas deben contar con dimensiones inferiores a los 100 nm.

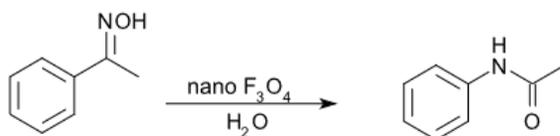
Esto es útil ya que los nanocatalizadores tienen como característica principal el incremento en el área superficial específica en una reacción, y por ende, actividad catalítica mayor; esto se debe a que cuando una partícula disminuye su tamaño, una mayor proporción de átomos se hallan en la superficie en comparación con los átomos internos (Edelstein y Cammarata, 1998).

Los nanocatalizadores pueden variar desde derivados de aminoácidos (Bahrami *et al.*, 2016), organocatalizadores (Zalesskiy y Ananikov, 2012), metales de transición (Roucoux *et al.*, 2002), así como materiales basados en grafeno (Li y Chen, 2013), todo siempre y cuando se cumplan con las normas de las medidas.

Este tipo de catálisis representa una ventaja sobre la catálisis convencional debido a que tienen una dispersión muy alta y una gran concentración de sitios activos, sin embargo, al ser convencionalmente nanopartículas metálicas, esto suele implicar para la reacción temperaturas muy altas: $>500\text{ }^\circ\text{C}$ (Kwak *et al.*, 2018); además, es conveniente resaltar que los nanocatalizadores, al tener dimensiones tan pequeñas,

resulta difícil su aislamiento de la mezcla de reacción. Una solución que se ha implementado para este problema es el uso de nanopartículas magnéticas, ya que resultan insolubles y de carácter paramagnético, lo que permiten una separación fácil y eficiente.

Como ejemplo se tiene que las nanopartículas de Fe_3O_4 pueden llevar a cabo reordenamientos de Beckmann de cetoximas: **Esquema IX.3.4.1** (Mostafa y Bagheri, 2017).



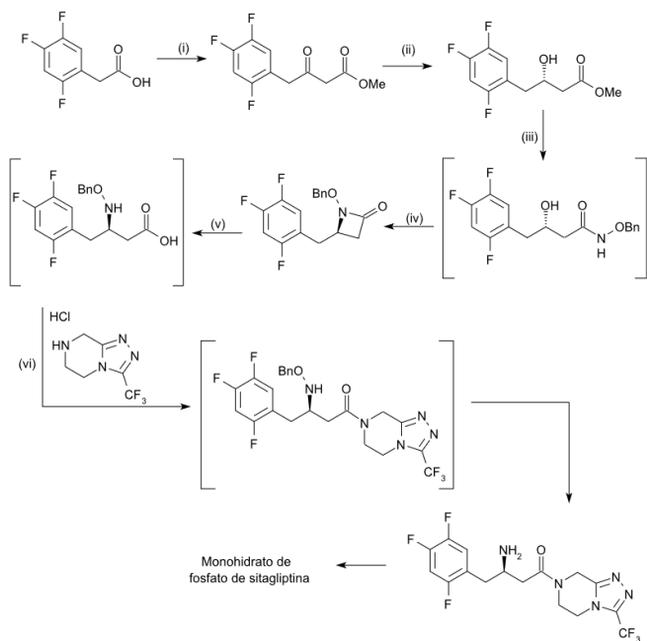
Esquema IX.3.4.1.- Reordenamiento de Beckman utilizando nanopartículas (Mostafa y Bagheri, 2017).

IX.3.5 CATÁLISIS ENZIMÁTICA O BIOCATÁLISIS

La biocatálisis tiene muchas características atractivas en el contexto de la **Química Verde**: las reacciones a menudo se realizan en agua en condiciones suaves de temperatura, presión y pH. Además, el catalizador (una enzima) es biodegradable y derivado de materias primas renovables. La enzima a menudo ofrece valores de quimio, regio y estereoselectividades altas, evitándose la necesidad de secuencias de protección y desprotección que se requieren en las síntesis tradicionales.

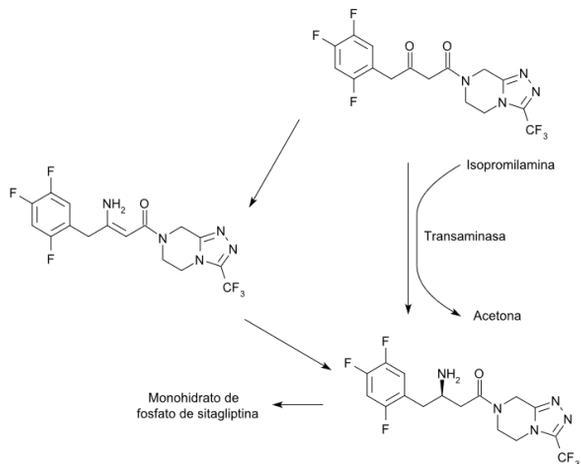
Como ejemplo del empleo de un catalizador enzimático se contrasta comparativamente el **Esquema IX.3.5.1** vs el **Esquema IX.3.5.2** la primera síntesis comercial de Sitagliptina® (ruta de hidrogenación asimétrica) contra la síntesis que implica el empleo de una transaminasa, minimizándose de manera sobresaliente el número de etapas y en consecuencia de residuos, además del incremento de la economía atómica global del proceso (Dunn, 2012).

Al respecto de lo antes mencionado, es conveniente recalcar que la Sitagliptina®, es el ingrediente activo en Januvia® y Janumet®, medicamentos útiles en el tratamiento para la diabetes tipo II, ya sea sola o en conjunto con dosis fija de metformina, reduciendo el daño renal.



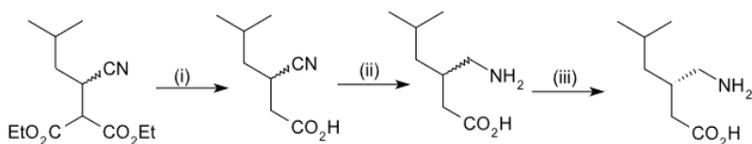
(i) CDI, metil malonato de potasio, $MgCl_2$, Et_3N (86%), (ii) (*S*)-binapRuCl₂, 90psi H_2 , MeOH, 80°C, después NaOH MeOH/ H_2O (83%), (iii) $BnONH_2 \cdot HCl$, EDC, LiOH, THF/ H_2O , (iv) DIAD, PPH_3 , THF (81%), (v) LiOH, THF/ H_2O (25°C), (vi) EDC, *N*-metilmorfolina, CH_3CN , 0°C, (vii) $H_2/Pd/C$ y después H_3PO_4

Esquema IX.3.5.1.- Síntesis comercial de Sitagliptina® a gran escala (ruta de hidrogenación asimétrica) (Dunn, 2012).

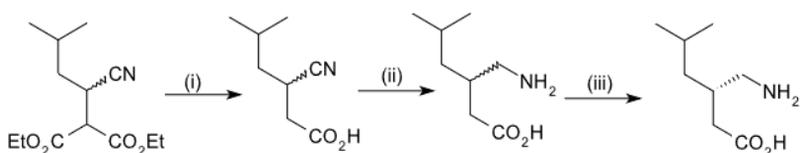


Esquema IX.3.5.2.- Ruta de transaminasa a Sitagliptina® (Dunn, 2012).

Otro ejemplo por demás importante implica la producción de Pregabalina® un análogo lipofílico del ácido g-aminobutírico (GABA), molécula empleada para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso: epilepsia, dolor neuropático, ansiedad y fobia social. En la síntesis clásica el rendimiento era del 30%, lo que no resultaba económicamente conveniente (ONU, 2018).



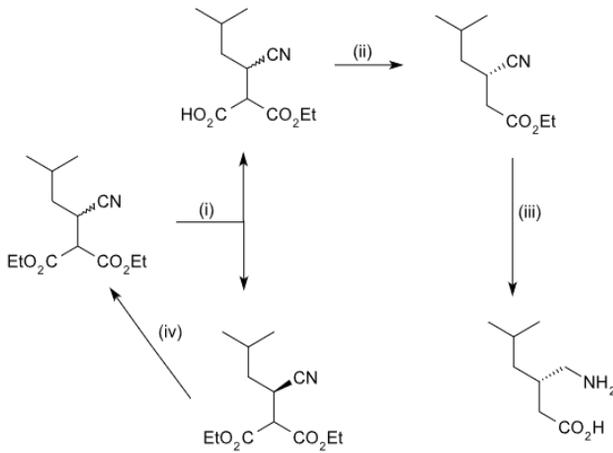
(i) KOH, MeOH, H₂O, reflujo, (ii) H₂ Raeny® níquel, EtOH H₂O;
después HOAc: lavado IPA, (iii) (S)-ácido mandélico



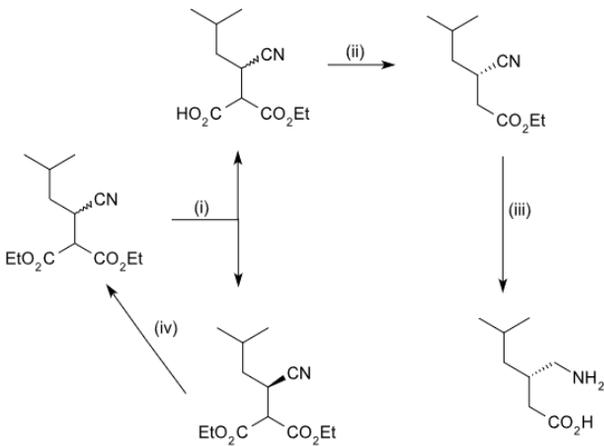
(i) KOH, MeOH, H₂O, reflujo, (ii) H₂/níquel Raeny®, EtOH H₂O;
después HOAc: lavado IPA, (iii) (S)-ácido mandélico

Esquema IX.3.5.3.-Síntesis clásica de Pregabalina® (Dunn, 2012).

En consecuencia, la Compañía Pfizer realizó un examen enzimático en el cianodiestéer encontrándose una opción biocatalítica excelente, la cual implica una ruta sintética que utiliza lipasa como catalizador.



- (i) Resolución enzimática catalizada por lipolasa en agua, (ii) descarboxilación térmica e agua, (iii) hidrólisis (KOH) e hidrogenación (H₂ Raney[®] níquel), (iv) epimerización catalizada con base



- (i) Resolución enzimática catalizada por lipolasa en agua, (ii) descarboxilación térmica e agua, (iii) hidrólisis (KOH) e hidrogenación (H₂/níquel Raeny[®]), (iv) epimerización catalizada con base

Esquema IX.3.5.4.- Síntesis biocatalítica de Pregabalin[®] (Dunn, 2012).

Es importante resaltar que este proceso nuevo genera menor cantidad de residuos además de proceder con un rendimiento general mayor con respecto a la síntesis clásica; complementariamente sobresale que la mayoría de los pasos durante su producción son llevados en agua. A

consecuencia de lo antes mencionado la FDA aprobó la síntesis el 9 de diciembre de 2009 para la producción del medicamento (Stock, 1954).

Otro ejemplo interesante fue recientemente publicado (Gamboa-Velázquez y Juaristi, 2022), el cual implica el uso de la mecanoquímica para activar la biotransformación de *Candida antarctica lipasa B*, para llevar a cabo la separación de precursores de propranolol mediante una esterificación enantioselectiva. En un trabajo similar (Pérez-Venegas *et al.*, 2020), se reporta la resolución racémica de (\pm) ketorolaco implicando varios de los Principios de la Química Verde.

XI.3.6 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA

La química organometálica, definida por síntesis química y la reactividad de moléculas con enlaces metal-carbono, tiene una amplia área de investigación ya que cuenta con aplicaciones variadas, siendo la principal, o la que a este capítulo compete, la catálisis (Pike y Weller, 2015).

Los metales de transición, involucrados en los compuestos organometálicos, se han convertido en una herramienta importante en síntesis debido a su capacidad para activar sustratos orgánicos y promover diversas interacciones entre ellos.

Algunos de los catalizadores más comúnmente utilizados, se destacan aquellos que involucran en su estructura paladio, platino, rodio, o bien, que tengan metales de transición (Gusevskaya, 2003).

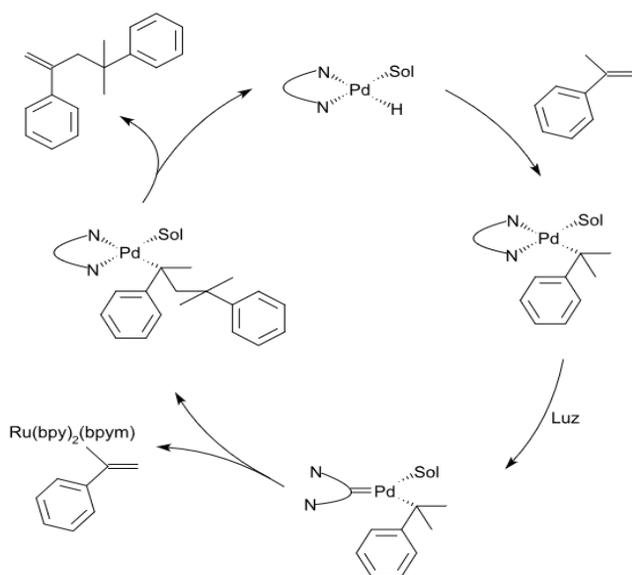
Debido al progreso en los estudios de estos compuestos, han llevado al desarrollo y aplicaciones a la industria de manera exitosa. La principal ventaja de este tipo de catálisis es debido a su selectividad, su capacidad de dar productos puros y con alto rendimiento.

Los metales de transición contribuyen a la catálisis principalmente por lo siguiente:

- **Capacidad de enlace.** Se refiere a la formación de enlaces p y s con otros compuestos.
- **Amplia selección de ligantes.** Los elementos de transición forman enlaces químicos con casi cualquier otro elemento y casi cualquier molécula orgánica.
- **Efectos del ligante.** El ligante en si puede influir en el comportamiento de un catalizador de metal de transición variando el entorno estérico o electrónico en el sitio activo.
- **Estado de oxidación y número de coordinación variables.**

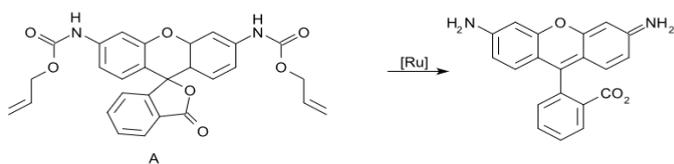
- **Capacidad de intercambio de estados de oxidación durante la reacción.** Los metales de transición pueden participar en procesos redox fácilmente.

En el **Esquema IX.3.6.1** se muestra el ciclo catalítico de la dimerización fotocatalítica de 1-metilestireno, donde la luz logra excitar a una parte esencial del ciclo, para después cerrar el ciclo mediante la eliminación térmica del β -hidruro que desemboca en el producto deseado, así como la regeneración del catalizador (Rau *et al.*, 2007).

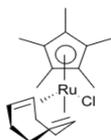


Esquema IX.3.6.1.– Mecanismo de la dimerización fotocatalítica de α -metilestireno (Rau *et al.*, 2007).

El rutenio ha sido ampliamente considerado en sistemas de química bioinorgánica, especialmente por su potencial anticancerígeno, por lo que en el **Esquema IX.3.6.2** se observa una liberación promovida por el metal en grupos protectores de carbamato de alilo en el interior de las células HeLa: células utilizadas en laboratorios para diversos experimentos (Martínez-Calvo y Mascareñas, 2018).

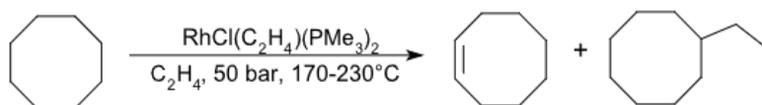


Complejo de rutenio (II)



Esquema IX.3.6.2.- Representación del desencadenamiento de A promovido por $\text{RuCp}^*(\text{COD})\text{Cl}$ (Martínez-Calvo y Mascareñas, 2018).

Finalmente, se exhibe la conversión térmica de ciclooctano a etilciclooctano y cicloocteno, aunque en condiciones drásticas, **Esquema IX.3.6.3** (Twigg, 1994).



Esquema IX.3.6.3.- Conversión de ciclooctano a etilciclooctano y cicloocteno por catálisis organometálica (Twigg, 1994).

X. Principio 10

X.1. GENERAR PRODUCTOS BIODEGRADABLES

Fundamento: “Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medioambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos”.

Del inglés: “**Chemical products would be designed so that at the end of their function they do not persist in the environment and instead break down into innocuous degradation products**” (Anastas y Warner, 1998).

X.2.- DESCRIPCIÓN

Este Principio, es una guía al diseño de productos que se puedan degradar después de su función académico-comercial para evitar el riesgo de que ocurra un daño a todo lo inherente con el entorno (ambiente, el medio). Es obligado resaltar, el riesgo inherente en el contacto con los productos de desecho. En consecuencia, se presenta como relevante resaltar el hecho de que la degradación puede eliminar en gran medida una exposición significativa, de tal manera que minimiza el riesgo del peligro ambiental-social-químico involucrado (*12 Principles of green chemistry*, 2022).

A pesar de que el diseño de productos estables que funcionen de manera eficiente para su posterior deshecho de manera eficiente puede ser difícil, se puede incluir la biodegradación, la hidrólisis y la fotólisis en el diseño; del mismo modo, el conocimiento toxicológico es esencial para identificar y diseñar las características de las moléculas, que son la base de los peligros (Anastas y Warner, 1998).

Una de las principales aplicaciones de este principio implica el desarrollo de polímeros biodegradables, diseñados con el anhelo de sustituir los plásticos o polímeros tradicionales, cuya peculiaridad plenamente conocida es que persisten en el ambiente; lo anterior, con un

legado histórico negativo dado que desde su descubrimiento en 1869 por John Wesley Hyatt, inspirado por una firma en Nueva York que ofrecía 10,000 dólares. La firma ofrecía dicho premio para quien generase cualquier opción que proporcionara un sustituto al marfil debido a la creciente popularidad, y que por ende, estaba causando una baja alarmante en el número de elefantes salvajes (Britannica, 2020).

Unas décadas más tarde apareció el primer plástico completamente sintético, en 1907. Leo Baekeland inventó la baquelita, plástico que pretendía sustituir el *shellac*, un aislante eléctrico natural, para satisfacer las necesidades de los Estados Unidos que se electrificaban rápidamente. La baquelita no sólo era un buen aislante; también era duradero, resistente al calor, y a diferencia del celuloide, ideal para la producción mecánica en masa (Harford, 2017). Después de ello, se instauró la *fiebre del plástico*, que pretendía erradicar la dependencia del ser humano hacia la naturaleza y los recursos que esta ofrecía, sin considerar el daño que causaría a largo plazo.

Sin embargo, es necesario resaltar que hasta 1960 los norteamericanos comenzaron a notar el creciente volumen de plásticos en el océano (botellas, ropa, material industrial o incluso el utilizado durante la Segunda Guerra Mundial). En consecuencia, la reputación del plástico decayó aún más entre 1970 y 1980 debido a que se convirtió en la materia prima de productos desechables difíciles de degradarse (promedio 400-500 años) (Beall, 2009).

Con el paso del tiempo se fueron creando “islas basura de plástico” en el Océano Pacífico, conocida en el idioma inglés como “The great Pacific garbage patch”, indicadas 1-5, en la **Imagen X.2.1**.

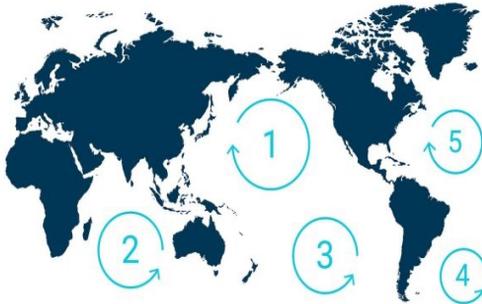


Imagen X.2.1.-. “Islas basura de plástico”.

Fuente: theoceancleanup.com

Desde 1970 se tiene conciencia de las grandes cantidades de basura que existen en los océanos, y hoy en día sabemos que en el mar existen alrededor de 80,000 toneladas de plásticos entre otras cosas que se acumulan día con día, representando un grave problema para diversos ecosistemas y vida en el mundo, ya que dichas islas impiden el paso de la luz solar, por lo que la vida marina dependiente de ella se ve afectada.

La acumulación de basura en los océanos no sólo afecta a la vida marina (**Imagen X.2.2**), sino también a los seres humanos y a la economía, ya que impacta en el turismo, la pesca y la agricultura (*The great Pacific garbage patch*, 2021).



Imagen X.2.2.- Afectación marina por los plásticos.

Fuente: theoceancleanup.com

Al respecto es necesario conocer que la gran mayoría de los plásticos o productos poliméricos que se utilizan hoy en día son a base de petróleo (material fósil y próximo a extinguirse).

Entre los materiales que dañan al medioambiente, también se encuentran los insecticidas, pesticidas y herbicidas, que vuelven infértil a la tierra y provocan retraso en el crecimiento de las plantas, aparte de su bioacumulación (Nicolopoulou-Stamati *et al.*, 2016).

Los lubricantes, sustancias que reducen fricción y desgaste entre dos cuerpos en movimiento, son otras fuentes de contaminación a suelos y ríos, por el descontrol hacia normas más puntuales de cómo tratarlo (*Effects of oil pollution on waterways*, 2012).



Imagen X.2.3.- Contaminación de agua por lubricantes.
Fuente: www.aquasentry.co.uk

X.3.- ¿CÓMO PREVENIR EL DAÑO AL AMBIENTE?

Entre las muchas medidas que los seres humanos pueden adoptar para mitigar el impacto ambiental que se deja en este mundo están el dejar de consumir frutas y verduras cuando no es su temporada; optar por telas naturales como el lino, algodón y cuero en lugar de telas sintéticas como el poliéster, nylon o spandex y utilizar bolsas o contenedores reutilizables en lugar de bolsas o paquetes de un solo uso. Sin embargo, como parte de la comunidad química se puede atacar el problema desde el origen del problema.

En los capítulos anteriores se ha visto cómo puede reducirse la contaminación ambiental mediante metodologías a seguir durante los procesos de síntesis. En este otro capítulo se mostrarán algunos de los procesos para sustituir a los plásticos existentes de tal manera que en el futuro la única preocupación sea cómo eliminar la basura existente y no la que se pueda llegar a generar en los años venideros.

A efecto de hacer más objetivos los comentarios generados anteriormente, a continuación, se presentan una serie de ejemplos por demás relevantes.

X.3.1. Diseño de polímeros biodegradables

El panorama actual en uso de polímeros es poco alentador al observar las consecuencias negativas generadas en el ambiente. Sin embargo, desde la perspectiva de la Química Verde es posible plantear desde el diseño y la síntesis la producción de compuestos que sean menos persistentes al ambiente y con productos de su degradación con carácter inocuo.

La biodegradación de un producto depende principalmente del ambiente y la estructura de las moléculas. En esta última es donde se puede hacer incidencia desde la Química Verde al diseñar compuestos que presenten mayores posibilidades de ser transformados en el ambiente, por lo cual es necesario establecer que existen varios grupos en cadenas orgánicas que disminuyen la biodegradabilidad aeróbica (Boethling *et al.*, 2007), encontrándose entre ellos los presentados en la **Imagen X.3.1**.

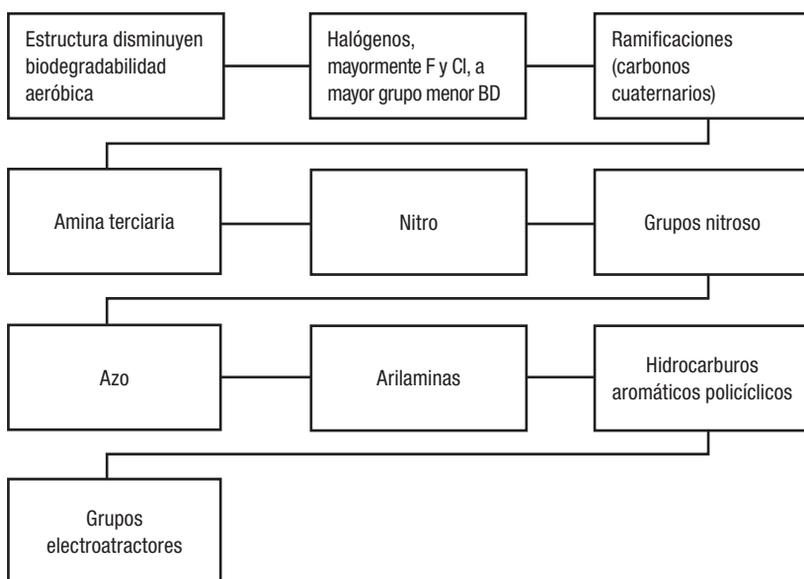


Imagen X.3.1- Grupos que disminuyen la biodegradabilidad (Boethling *et al.*, 2007).

Entre las consideraciones estructurales se encuentra la presencia de grupos electroattractores; es decir, grupos que remueven densidad electrónica y que en los compuestos aromáticos son denominados

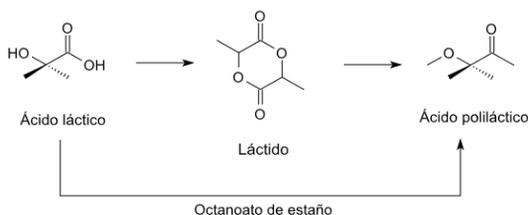
desactivadores. Otro rasgo estructural que hace más persistente ambientalmente el compuesto es la presencia de varios anillos aromáticos. Finalmente, la presencia de estructuras cuaternarias ya sean carbonos o aminas, así como azocompuestos. Por otro lado, también existen funciones químicas que son más fáciles de ser metabolizadas, tales como los ésteres y las amidas.

En este punto y previo a mostrar algunos ejemplos de diseños biodegradables resulta importante clarificar y diferenciar algunos conceptos como son *material biodegradable* y *biomaterial*, siendo el primero una la capacidad de una molécula para descomponerse en energía y componentes más elementales como el dióxido de carbono, el metano y el agua a través de la acción de microorganismos como levaduras, bacterias y algas dentro de un período de tiempo razonable (Dube y Salehpour, 2014).

Por su parte, un *biomaterial* es una molécula diseñada para interactuar con un sistema biológico con fines terapéuticos o diagnósticos y que no sólo tiene la propiedad de degradarse a condiciones fisiológicas sino que también debe ser biocompatible y bioinerte (Vert *et al.*, 2012).

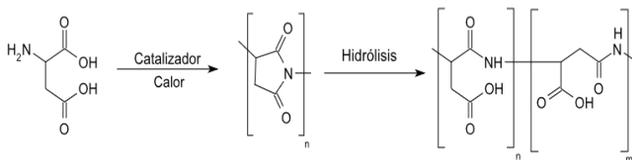
Asimismo, es importante aclarar que a pesar de que se señale que estas consideraciones hacen menos persistente el compuesto en el ambiente, no indican que sean más tóxicos y viceversa. En ese sentido, la incidencia del principio 10 está centrada en la biodegradabilidad por lo que es importante evaluar con detenimiento y comparar con el Principio 4 para hacer un balance entre la toxicidad y la biodegradabilidad del material.

Se han diseñado productos a partir de biomoléculas, abundantes en la naturaleza, como el ácido láctico para generar polímeros como se muestran en el **Esquema x.3.1.1**, que a diferencia de los plásticos convencionales no son persistentes en el entorno. Gracias a que el polímero está hecho a partir de monómeros, se llega a formar un producto no tóxico y de degradación relativamente fácil, al ser hidrolizado por los sistemas enzimáticos de los microorganismos presentes en el suelo (Doria Serrano, 2009).



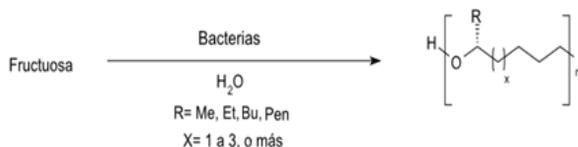
Esquema X.3.1.1.- Síntesis de ácido poliláctico (Doria Serrano, 2009).

Otro plástico biodegradable es el ácido poliaspártico (que puede sustituir a los poliácridatos), un superabsorbente utilizado por su alta capacidad de absorción de agua, además empleado como dispersante, antiincrustante o superabsorbente. Fue desarrollado por la empresa Donlar Corporation, la cual recibió el premio EPA-Industrial en 1996 por su notable descubrimiento (*Production and use of termal polyaspartic acyd*, 1996).



Esquema X.3.1.2.- Síntesis de ácido poliaspártico (Doria Serrano, 2009).

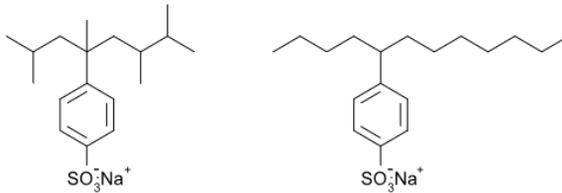
Los polihidroxicanoatos naturales (PHAs) representan una clase de polímeros biodegradables, **Esquema x.3.1.3**. Estos poliésteres naturales pueden obtenerse directamente de sistemas recombinantes de vegetales o de la fermentación bacteriana en medios acuosos de los recursos renovables. La materia prima principal es la fructosa y se utiliza agua como medio de reacción con bacterias como catalizadores (Shi *et al.*, 1998).



Esquema X.3.1.3.- Biosíntesis de polihidroxicanoatos (Shi *et al.*, 1998).

X.3.2. Detergentes biodegradables

Los detergentes son de uso común en el hogar y de los cuales las personas no suelen detenerse a pensar qué es lo que se vierte hacia el drenaje una vez que fueron utilizados. Si bien, con el paso del tiempo se han llegado a diseñar detergentes biodegradables gracias a que presentan una descomposición sencilla en comparación a los análogos. Las dos moléculas presentadas en el **Esquema x.3.2.1** representan dos detergentes comunes: el izquierdo es el dodecilmecenosulfonato de sodio ramificado, que es menos tóxica que la versión lineal pero que se acumula en el medio, mientras que a la derecha es la versión lineal que se descompone con una mayor facilidad, y por lo tanto, es el detergente que se pretende utilizar (Fogh, 2018).



Esquema X.3.2.1.- Diferentes tipos de detergentes (Fogh, 2018).

Otros productos ampliamente utilizados como surfactantes son las sales de amonio cuaternarias, las cuales hasta 1990 fueron empleadas de tal manera que grandes cantidades de ellas fueron liberadas al ambiente. Sin embargo, se ha descubierto que estos compuestos presentan ecotoxicidad y una baja biodegradabilidad en sedimentos acuosos, por lo cual han sido modificadas para generar estructuras que presenten grupos amida y éster que les confieren mayor biodegradabilidad (Anastas y Eghbali, 2010).

X.3.3. Pesticidas y bactericidas biodegradables

El gorgojo del arroz (*Sitophilus oryzae* L.) (Coleoptera: Curculionidae), es la principal plaga de insectos más extendida y destructiva de los cereales almacenados en todo el mundo, siendo una amenaza a uno de los principales alimentos para la humanidad. Además, se sabe que el *S. oryzae* ha desarrollado resistencia a los insecticidas sintéticos, por lo que se ha desarrollado un insecticida basado en extractos de las hojas de *Clerodendrum inerme* L. (Verbenaceae), *Withania somnifera* L.

(Solanaceae), *Gliricidia sepium* L. (Fabaceae), *Cassia tora* L. (Caesalpinia-
ceae) y *Eupatorium odoratum* L. (Asteraceae) para combatir al gorgojo,
encontrando un aumento en la mortalidad del animal del 5% en un
entorno controlado (Yankanchi y Gadache, 2010).

En cuanto a los bactericidas, se sabe que aquellos que se utilizan
actualmente consisten en sustancias orgánicas persistentes. Estos re-
presentan un riesgo para la salud ambiental y humana. Entre algunos
materiales encontrados en los bactericidas agrícolas para la protección
de cultivo son el cobre, ditiocarbamatos y las amidas, que no son
biodegradables.

Conforme a lo anterior, se han hecho estudios centrados en la pro-
ducción, extracción y aplicación de biosurfactantes, que son menos
tóxicos y más eficientes; entre ellos se encuentra el agua escarpada
de maíz, parte de una corriente residual de la industria de molienda
húmeda de maíz, que es fermentada espontáneamente por bacterias
probióticas de ácido láctico que poseen la capacidad de producir bio-
surfactantes, el cual demostró que puede inhibir el crecimiento de
bacterias patógenas como *P. aeruginosa* y *E. coli*, generalmente asocia-
dos con el deterioro de los alimentos en la industria agroalimentaria
(Yarto Ramírez *et al.*, 2009).

X.3.4. Lubricantes biodegradables

Debido a que los lubricantes causan un gran daño ambiental, se ha op-
tado por investigar medios alternativos que puedan ser utilizados para
cubrir la gran demanda; entre ellos se encontró que la monoricinoleína
y la diricinoleína son componentes menores naturales en el aceite de
ricino y que pueden usarse como lubricante a base de aceite vegetal.
Bajo diferentes condiciones de reacción, en China lograron producir
lubricantes renovables y biodegradables por glicolisis enzimática (Sun
et al., 2018) en un sistema libre de disolventes como se muestra en el
Esquema x.3.4.

eawag aquatic research 000 **Biocatalysis/Biodegradation Database**

Home
Search
About
EAWAG-BBD | PPS | BPT
What's New
FAQs
Join E-mail List
Contributors
Publications
Links
Acknowledgements
Contact Us

Pathway Prediction System | PredictBT Workshops | Biochemical Periodic Tables

Microbial biocatalytic reactions and biodegradation pathways.

- [What's New?](#) Last updated January 18, 2016.
- [Search](#) the EAWAG-BBD for compound, enzyme, microorganism, pathway, or BT rule name; chemical formula; chemical structure; CAS Registry Number; or EC code.
- [Pathways and Metapathways](#) in the EAWAG-BBD

- Select a Pathway -

- Lists of [212 pathways](#); [1503 reactions](#); [1296 compounds](#); [993 enzymes](#); [543 microorganism entries](#); [245 biotransformation rules](#); [50 organic functional groups](#); [76 reactions of naphthalene 1,2-dioxygenase](#); [109 reactions of toluene dioxygenase](#); [Graphical EAWAG-BBD Overview](#); and [Other Graphics](#) (Metapathway and Pathway Maps and Reaction Mechanisms).
- Derivative work: [xenobiotic pathways in KEGG](#).
- [cite using:](#) Gao J, Ellis LBM, Weckett LP (2010) "The University of Minnesota Biocatalysis/Biodegradation Database: improving public access" *Nucleic Acids Research* **38**: D488-D491. [Abstract](#) | [Full Text](#)
- For more information [join our email list](#). Comments related to the database are appreciated; [contact us](#):

© 2020 Regents of the EAWAG. All rights reserved. [Contact Us](#) | [Privacy](#)
Last modified on May 10, 2017

Imagen X.4.1.- Base de datos Biocatalysis/Biodegradation Database (Ellis y Wackett, 2012).
(imagen obtenida de: <http://eawag-bbd.ethz.ch/>).

La segunda base de datos es la Pesticide Properties DataBase es un compendio completo de datos que incluye las propiedades químicas, físicas y biológicas asociadas a diversos plaguicidas, **Imagen x.4.2.** Esta base permite, además, acceder a dos bases adicionales que son: la Base de Datos de Bioplaguicidas (BPDB) y la Base de Datos de Sustancias Veterinarias (VSDB) (PPDB: *Pesticide Properties Database*, 2023), siendo la dirección electrónica para su acceso: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/search.htm>.

PPDB: Pesticide Properties DataBase University of Hertfordshire **UH**

Home
A to Z: All
A to Z: Insecticides
A to Z: Herbicides
A to Z: Fungicides
A to Z: Other product constituents
Search
Support information
Purchasing and licensing

THE PPDB
Pesticide Properties Database

The PPDB is a comprehensive relational database of pesticide chemical identity, physicochemical, human health and ecotoxicological data. It has been developed by the Agriculture & Environment Research Unit (AERU) at the University of Hertfordshire for a variety of end users to support risk assessments and risk management.

This is the core PPDB website, an alternative gateway to the PPDB is available through the [IUPAC website](#). Copies or sub-data sets of the offline MS Access version of the database for use with external third party applications is available for use under licence.

For advice on purchasing the PPDB [click here](#)
4,961,130 Visitors since: 02/03/2007

© University of Hertfordshire **ALSO AVAILABLE: THE VSDB THE BPDB** www.herts.ac.uk/aeru

Imagen X.4.2.- Base de Datos Pesticide Properties Database (PPDB: *Pesticide Properties Database*, 2023).

Fuente: sitem.herts.ac.uk

La tercera base svm-Biodegradability Predictor es un sistema que permite la predicción de la biodegradabilidad y la toxicidad, tomando como referencia los resultados de otras bases de datos. Esta base de datos realiza sus análisis usando la nomenclatura SMILE, la base y los resultados son mostrados en la **Imagen x.4.3.** (Pazos y Chagoyen, 2019), siendo la dirección electrónica para su acceso: <https://sysbiol.cnb.csic.es/BiodegPred/>.

[Computational Systems Biology Group @CNB-CSIC]

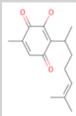
SVM Biodegradability predictor

Welcome to SVM Biodegradability predictor. This is a tool for predicting biodegradability and/or toxicity, based on the different definitions provided for some of the most popular compound databases. It is easy to use, just introduce a compound in [SMILES](#) format or design it with the JSME applet, select the databases that you want to obtain a prediction for and press GO button.

Input compound in [SMILES](#) format or use [JSME](#) editor: [Use sample](#)

Available databases: UM-BBD PPDB NITE PPDB_TOXICITY

OC1=C(C)C(C)C=C(C)C(C)C(=O)C=C(C)C1=O



[UM-BBD](#): Biodegradable (Reliability:91.90%, Score:0.247)

[PPDB](#): Non persistent (Reliability:100.00%, Score:1.618)

[NITE](#): Non-ready biodegradable (Reliability:87.13%, Score:0.206)

[PPDB_TOXICITY](#): Low toxicity (Reliability:76.26%, Score:-0.515)

Imagen X.4.3.- SVM-Biodegradability predictor (Pazos y Chagoyen, 2019).
Fuente: sysbiol.cnb.csic.es

XI. Principio 11

XI.1 DESARROLLAR METODOLOGÍAS ANALÍTICAS PARA EL SEGUIMIENTO DE UN PROCESO QUÍMICO EN TIEMPO REAL.

Fundamento: “*Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el seguimiento y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios*”.

Del inglés: “*Analytical methodologies need to be further developed to allow for real-time in-process monitoring and control prior to the formation of hazardous substances*” (Anastas y Warner, 1998).

XI.2 DESCRIPCIÓN

Entre las tareas principales de los químicos está la realización de experimentos con alguno de los siguientes objetivos: buscar la síntesis de un compuesto de interés, diseñar procesos nuevos o simplemente para estudiar las propiedades y reactividad de una molécula de utilidad particular, así como para la extracción de un metabolito de un espécimen vegetal. Al respecto, en el caso de una reacción simple (**Esquema XI.2.1**) los reactivos A y B se mezclan para producir C, pero ¿cómo saber cuándo se ha completado la reacción?

La respuesta a la pregunta anterior está implícita en el Principio 11, mediante el cual se instruye a establecer el avance (inicio-fin) de la reacción, obviamente con el propósito de no generar productos innecesarios, además de evitar tiempos y gastos energéticos sobrados; al respecto, es importante resaltar que el análisis del progreso de la reacción se lleve a cabo sin afectar la rapidez y eficiencia para llegar al producto final.



Esquema XI.2.1.- Representación básica de una reacción.

XI.3. MÉTODOS PARA EL SEGUIMIENTO DE LAS REACCIONES Y DEL CONTROL DE LA EXTRACCIÓN DE UN METABOLITO

En el ámbito académico (enseñanza e investigación) existen diferentes metodologías para realizar el seguimiento del avance de una reacción o de la extracción de un metabolito (producto natural de origen vegetal). Todas ellas con diferente enfoque hacia el objetivo primordial. Estas, suelen ser catalogadas según el momento en el cual se lleva a cabo el análisis del proceso. Así, en relación con el instante en el que se desarrolla el análisis, la terminología anglosajona ha establecido cuatro términos particulares: “*In-line*”, “*On-line*”, “*At-line*” y “*Off-line*” (**Esquema XI.3.1**), los cuales se consideró pertinente emplearlos, “tal cual” para no perder la esencia de estos (Tobiszewski *et al.*, 2010).



Esquema XI.3.1.- Categorías de los análisis, para evaluar el avance de una reacción (Tobiszewski *et al.*, 2010).

En el caso de un análisis “*In-Line*”, este se realiza directamente sobre la reacción, para lo cual se cuenta con un instrumento de medición directamente conectado al seno de la reacción efectuándose los controles en todo momento, consecuentemente los análisis se realizan en cuestión de segundos.

En los procedimientos “*On-line*”, se toma la muestra, y la lectura se ejecuta en el mismo lugar donde se consuma la reacción, sin embargo, es necesario transportar la muestra para consumir el estudio, el tiempo requerido es de minutos.

Para un proceso “*At-Line*”, es necesario tomar una muestra, acto seguido darle una preparación adecuada y posteriormente llevarla a otro lugar (un laboratorio generalmente) y que sea examinada dentro del mismo plantel donde se está efectuando el proceso, requiriéndose de horas para la evaluación total (Tobiszewski *et al.*, 2010).

Por último, en un evento “*Off-line*” se recolectan distintas muestras del proceso, las cuales son enviadas para su estudio a un laboratorio externo, puede tardar días.

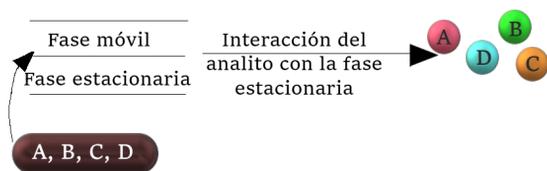
Una segunda categorización de las técnicas queda en función del tipo de análisis a efectuar, las categorías más comunes son tanto las técnicas cromatográficas como las espectroscópicas, siendo las de mayor aplicación las mostradas de forma resumida en el **Esquema XI.3.2** (Gałuszka *et al.*, 2013).

| MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS | MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Capa fina • Gases • HPLC | <ul style="list-style-type: none"> • UV-Vis • IR • CG-EM • RMN ¹H |

Esquema XI.3.2 -Clasificación de los métodos de análisis según el tipo de técnica empleada.

XI.3.1 Cromatografía de partición

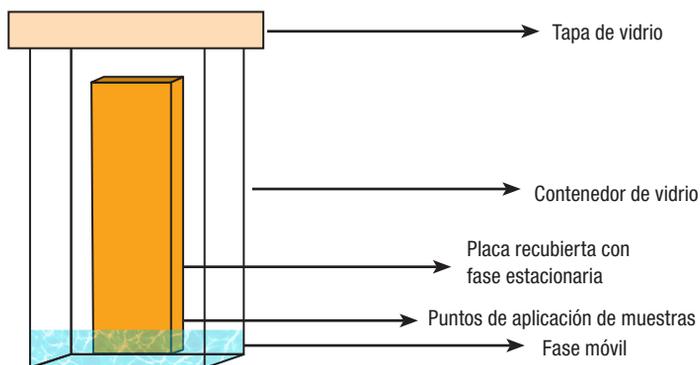
La cromatografía se basa en la diferencia de distribución en dos fases diferentes, donde una sea móvil, que puede ser líquida o gaseosa, y la otra estacionaria, siendo un sólido o un líquido. Dependiendo de la naturaleza del analito será la respuesta que la cromatografía dé debido a los tiempos de retención que se presenten.



Esquema XI.3.1.- Separación de un analito en sus diferentes compuestos por sus tiempos de retención con la fase estacionaria.

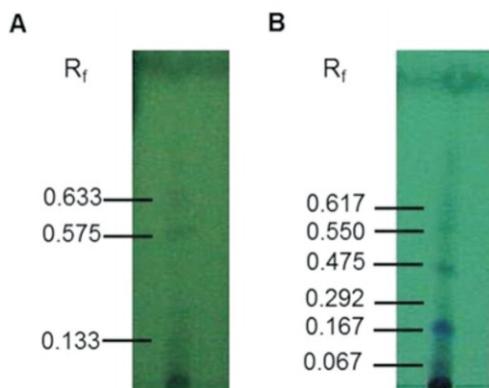
xi.3.1.1 Cromatografía en capa fina

Es la técnica más sencilla y conocida en los laboratorios de Química Orgánica (Miranda Ruvalcaba *et al.*, 2004) debido a su facilidad y economía. Se basa en la inmersión de una placa recubierta con la fase estacionaria, generalmente de sílice, en un sistema de elusión que funge como fase móvil; con esta manera se evalúa el avance en la reacción al aplicar muestras puntuales de los reactivos utilizados y una pequeña muestra disuelta de la reacción que se está llevando a cabo.



Esquema XI.3.1.1.1.- Cromatografía en capa fina.

Por ejemplo, en el **Esquema XI.3.1.1.2**, se exhibe como ejemplo, un seguimiento, relacionado con la extracción de metabolitos de poda de vid y paja de trigo por maceración, revelado con luz UV ($\lambda=260\text{nm}$); en ambas placas se muestran distintas subfracciones, que según el estudio realizado, pueden ser parte de nutrientes para especies de hongo que se hallan en las especies recolectadas para el estudio (Cabrera *et al.*, 2013).



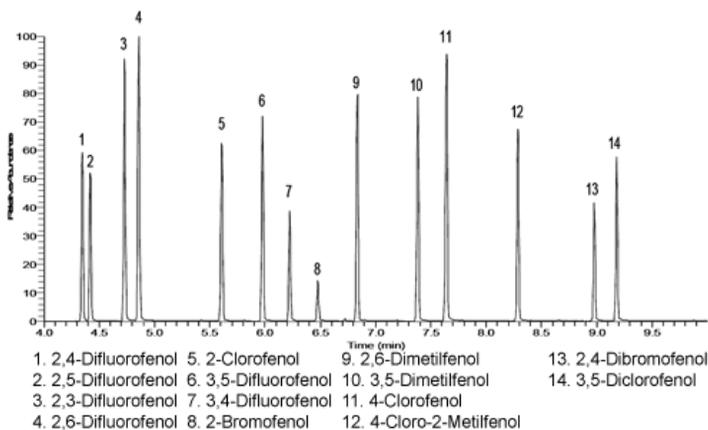
Esquema XI.3.1.1.2.- Placas de cromatografía en capa fina. A) extracto de paja de trigo B) extracto de poda de vid, revelado luz UV ($\lambda=260\text{nm}$).

XI.3.1.2 Cromatografía de gases

La cromatografía de gases es una técnica instrumental en la cual la fase móvil es un gas en movimiento a través de la fase estacionaria, ya sea un sólido o un líquido adsorbido sobre una capa sólida contenida en una superficie que comúnmente se conoce como columna cromatográfica (Willard *et al.*, 1991).

Los componentes de la muestra, líquida o sólida disuelta en un disolvente, se van separando gradualmente a través de la fase móvil según su afinidad con la fase estacionaria de forma creciente.

La muestra pasa y se separan sus componentes a lo largo de la columna, se genera la representación gráfica de dicha separación y que recibe el nombre de cromatograma donde se presentan: tiempos de retención-correlacionados de sustratos-reactivos-productos (t_r), presentándose una serie de picos representativos de los componentes de la mezcla a separar que en función de las áreas comparativas de estos se establece un porcentaje de formación o transformación o concentración en la mezcla, *vg.* **Esquema XI.3.1.2.2.**

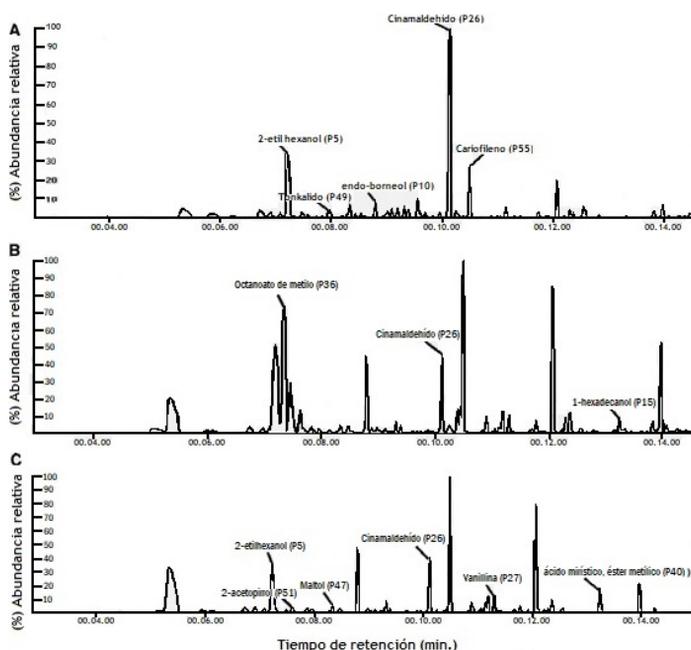


Esquema XI.3.1.2.2.- Resultado de un análisis de cromatografía de gases (Willard *et al.*, 1991).

Del cromatograma anterior, se pueden observar diferentes componentes representados por picos a lo largo del eje de las abscisas (14 compuestos químicos), en donde se representa el tiempo de retención durante el análisis cromatográfico, es decir, el tiempo que tardaron su estadía en la columna para ser separados. Los compuestos isómericos, así como la diferencia en tiempos de retención de los compuestos de hidroxibenceno, di o trisustituidos con halógenos, se encontrarán relativamente cercanos y mostrando su área bajo la curva, lo que correspondería a la concentración de estos en la mezcla. Es necesario hacer notar que la sustitución sobre el anillo de benceno es de importancia estructural. De ahí el tiempo que pasan a través de la columna. Con respecto al área bajo la curva, este dato, el equipo ya lo proporciona, no siendo así en el pasado, donde se determinaba manualmente el área bajo la curva de cada pico presentado en el cromatograma, se sumaba todo para corresponder al 100 % y después obtener el porcentaje de cada pico cromatográfico en proporción al total de la mezcla a separar.

Por otro lado, y en relación con nuevas tecnologías en técnicas analíticas de separación y caracterización de compuestos, se encuentra TIC CG-EM. Al respecto, se denomina TIC al cromatograma de iones totales que es una expresión más que un cromatograma que se crea al sumar todas las intensidades de los fragmentos de masas adquiridos en el mismo análisis.

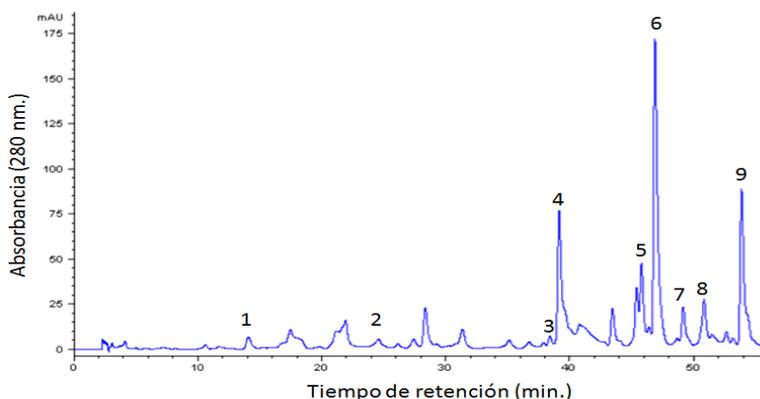
Una vez generado el TIC, se compara con el cromatograma adquirido por Cromatografía de Gases, con su correspondiente acoplamiento. En este nuevo cromatograma, se puede encontrar ruido de fondo, así como más componentes presentes en la muestra. A modo de ejemplo de este tipo de análisis encontramos el trabajo sobre la elaboración de perfiles comparativos de metabolito integrado mediante RMN Y CG-EM de Tongka Ali (*Eurycoma longifolia*) análisis por huellas dactilares y de control de calidad (Serag *et al.*, 2023).



Esquema XI.3.1.1.3.- Cromatograma de iones totales (TIC) CG-EM de *Eurycoma longifolia* de productos (Tongkat Ali) muestra el % de abundancia relativa de cada uno de los picos identificados de los especímenes de: a) polvo de raíz original, b) Nu-prep LELAKI®, y c) Naturelle® destacando el componente principal del aroma en cada espécimen.

Podemos observar que el componente predominante es el cinnaldehído, por supuesto en diferentes porcentajes de abundancia relativa, tanto en la muestra natural como en las comerciales. Se observan algunos otros componentes pero resalta el hecho de que un componente se encuentra presente en las tres muestras bajo estudio. Esta es una forma de dar seguimiento de un componente específico en una muestra dada.

XI.3.1.3.- Cromatografía líquida de alta resolución

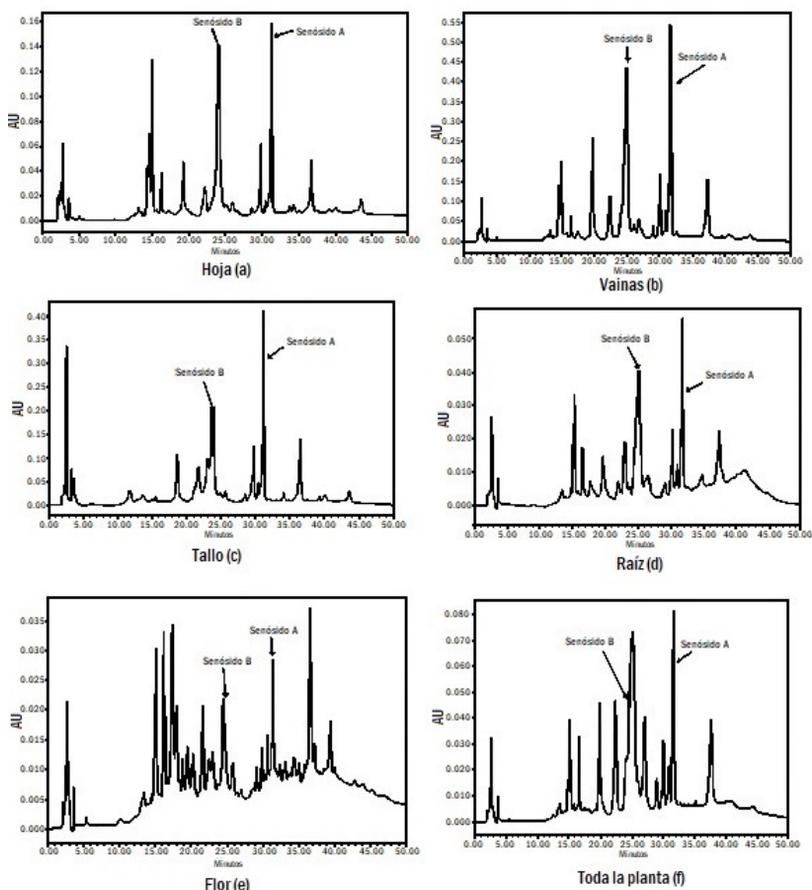


Cromatograma XI.3.1.3.1.- Adquirido mediante HPLC de un extracto vegetal.
Fuente: Kumar *et al.*, 2023.

Una de las cualidades más notables al emplear HPLC, es la versatilidad del detector que puede tener el equipo, no siendo así para cromatografía de gases. Del cromatograma anterior, podemos observar que la mezcla a separar por esta técnica analítica, hay 9 compuestos que han sido registrados mediante su tiempo de retención.

De no tener un estándar del cual se presume se puede encontrar en la mezcla, es difícil saber de qué tipo de compuesto se trata. Al tener una sustancia conocida y la adquisición de su cromatograma, tiempo de retención, se podrá decir que se encuentra dentro de ellos componentes de la sustancia a separar. A menos que se encuentre acoplado a un espectrómetro de masas u otra técnica espectrofotométrica que nos podrá proporcionar la posible identificación del analito, por lo que sólo podemos decir del cromatograma referido que es de interés 10 picos, ya que se puede observar algunos otros picos.

Como se había mencionado anteriormente, la adquisición de cromatogramas mediante HPLC es a consideración del analito a separar y por consiguiente establecer el estudio correspondiente. Otro ejemplo, tenemos un estudio para optimización del tiempo de cosecha y técnicas de secado para senósidos superiores en *Cassia angustifolia Vahl*. Análisis mediante RP-HPLC (Kumar *et al.*, 2023):



Esquema XI.3.1.1.4.- Cromatograma HPLC de SA y SB en diferentes partes de la planta.

En la imagen anterior se muestran los diferentes cromatogramas adquiridos mediante RP HPLC de las diferentes partes del espécimen *Cassia angustifolia* Vahl. Se puede observar que tanto en las hojas como tallo, vainas, raíz, flor y la planta completa se encuentran ambos senósidos (A y B) objeto del estudio comparativo. Algunos de los cromatogramas guardan similitud, y de tener algún estándar de los senósidos, el estudio sería comparativo en tiempo de retención. Se debe considerar para este tipo de estudios, la temporada de recolección de la planta, el tratamiento previo y así poder establecer el tiempo óptimo de cosecha de esta.

En el caso de las técnicas cromatográficas convencionales de gases y líquidos se ha buscado modificar los procedimientos a fin de incidir en los principios 1, 5 y 6 de la **Química Verde** mediante la reducción de cantidades y la disminución en el uso de disolvente, las estrategias asociadas a estos principios para la cromatografía son mostradas en la **Tabla XI.3.1.4.** (Plotka *et al.*, 2013).

Tabla XI.3.1.4.- Acercamiento verde a las cromatografías de gases y líquidos.

| CROMATOGRAFÍA DE GASES | CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Uso de He como gas menos problemático. • Reducción y minimización de pretratamiento. • Reducción del tiempo de análisis que conduce a un mayor rendimiento de la muestra. • Tecnología de baja masa térmica. | <ul style="list-style-type: none"> • La reducción del consumo de disolvente de puede lograr reduciendo el flujo de la fase móvil. • Reducción del diámetro de la columna. • Uso de cromatografía de líquidos capilar y nano-cromatografía de líquidos. |

En el caso de la cromatografía de líquidos de alta resolución, destaca el empleo de columnas de menor diámetro llegando al tamaño de un capilar o rango nanométricos en función de disminuir el consumo de disolvente en el proceso de elución de muestra, mientras que para la cromatografía de gases se ha incidido en la reducción del consumo energético mediante la tecnología de baja masa térmica.

x1.3.2 Espectrofotometría de absorción ultravioleta-visible

La técnica espectrofotométrica UV-Vis está fundamentada en la absorción de radiación de la región ultravioleta-visible (160 - 780 nm) por una molécula; al respecto se manifiesta la promoción de un electrón a un estado excitado. Importante resaltar es el hecho de que los electrones que se excitan al absorber radiación de esta frecuencia corresponden a los enlaces de las moléculas, por lo que las bandas que se presentan están correlacionadas con los distintos tipos de enlace presentes en el analito.

Debido a ello, la espectrofotometría UV-Vis se emplea para la identificación de los grupos funcionales presentes. Las bandas que aparecen en un espectro UV-Vis son anchas debido a la superposición de transiciones vibracionales y electrónicas. Para un resultado, el avance de la reacción se determina confrontando la desaparición de la funcionalidad modificada, en el sustrato, contra la aparición de la

nueva funcionalidad, en el producto

A manera de ejemplo un trabajo de investigación, el descrito por Bukman *et al.*, 2019, en el cual se estudió tanto la degradación del azul de metileno (AM) como la del ácido salicílico (AS), mediante una cinética en tiempo real, empleando un mini-foto reactor (UV-LED/25 °C) a una longitud de onda de 370 nm en un sistema heterogéneo con óxido de zinc. Los seguimientos de las reacciones fueron realizadas a intervalos de un minuto por 1000 minutos, las curvas de la cinética se midieron a absorbancias de 297 y 655 nm para el AS y el AM respectivamente. En la **Imagen XI.3.2.1**, se presentan de forma resumida los datos obtenidos; al respecto, las flechas indican las respectivas tendencias que muestran las bandas que desaparecen durante la irradiación

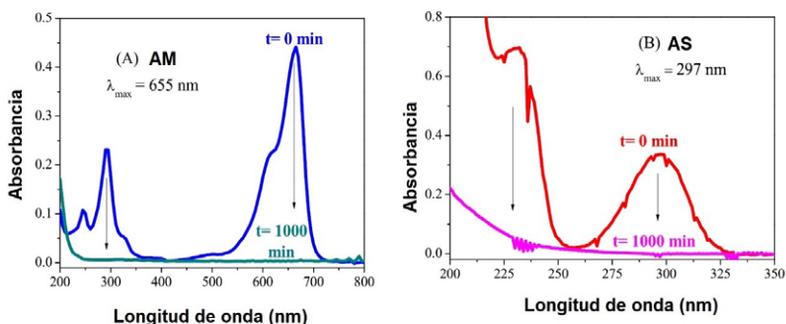


Imagen XI.3.2.1.- Degradación de AM ($4.2 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) y AS ($1.00 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$) a un tiempo inicial ($t = 0$) y final ($t = 1000$) (Bukman *et al.*, 2019).

x1.3.3 Espectrofotometría de Absorción Infrarroja

El análisis por espectrofotometría de absorción infrarroja se basa en la interacción de las moléculas con la energía proporcionada por una fuente de radiación en el espectro electromagnético, específicamente de la región del infrarrojo ($4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$). Esta técnica instrumental es útil al permitir la identificación de grupos funcionales presentes mediante bandas características de las funcionalidades en el espectro correspondiente.

Es factible confirmar la identidad de una molécula por correlación del espectro adquirido con datos ya reportados. En un espectro de

absorción infrarroja las bandas son indicativas de una absorción de energía debida a la deformación de los enlaces presentes en el analito, los cuales son correspondientes a los grupos funcionales. Así un espectro de absorción en la región del infrarrojo presenta en un plano en el eje X, la longitud de onda (λ) y/o el número de onda (ν) de la irradiación absorbida, y en el eje Y, la transmitancia (% transmitancia) de la luz involucrada. Para una sencilla y muy adecuada descripción de esta técnica, se recomienda un trabajo de reciente edición (Mendoza, 2022).

La espectrofotometría de absorción en la región del infrarrojo es una herramienta muy empleada para el seguimiento del avance de una reacción, debido a la información química-evolutiva que proporciona. Los cambios manifestados en el espectro con respecto al tiempo suelen interpretarse como las modificaciones continuas de los grupos funcionales; dicho en otras palabras, el progreso de una reacción se efectúa cotejando la desaparición de la funcionalidad modificada, en el sustrato, contra la aparición de la nueva funcionalidad, en el producto.

Un ejemplo muy ilustrativo es el de una reacción de Paal-Knorr, empleando como sustrato a la hexan-2,5-diona y como reactivo a la butan-1-amina, generándose como producto de reacción el *N*-butil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (Lozeman *et al.*, 2020); al respecto el mecanismo de reacción descrito en la literatura se muestra en la **Imagen XI.3.3.1**. En este caso, los espectros de absorción en el infrarrojo consecutivos se registraron cada 3,5 minutos durante un periodo de 21 minutos. En la **Imagen XI.3.3.2**, se presentan de forma resumida los diversos espectros de la reacción estudiada. En esta imagen se observa una banda ancha e intensa (**a**) centrada en 3300 cm^{-1} , que va disminuyendo en su intensidad conforme avanza el proceso; esta queda asignada a una combinación en primera instancia del grupo amino de la butanamina, así como a los grupos amino, enamino e hidroxilos manifestados en los productos intermedios de la reacción. Complementariamente, resalta la banda semifina e intensa en 1710 cm^{-1} , **Imagen XI.3.3.3 (b)**, perteneciente a los grupos carbonilo que conforme avanza el proceso disminuye hasta su desaparición, indicativo que el sustrato dicarbonílico va y ha reaccionado. Finalmente, la banda en 1300 cm^{-1} , **Imagen XI.3.3.3 (c)**, va aumentando con el tiempo indicando la deformación de un enlace C-N, de una amina terciaria, en este caso el producto de la reacción.

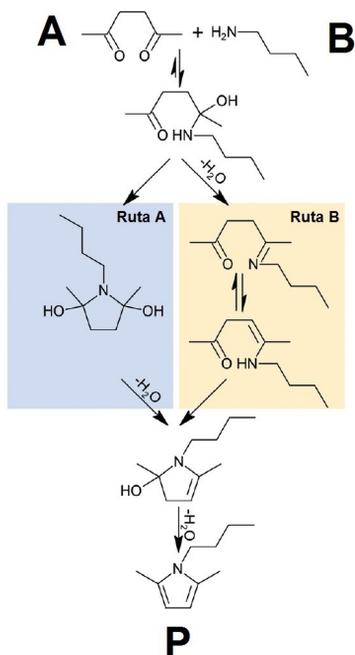


Imagen XI.3.3.1.- Propuesta validada del mecanismo de reacción de la reacción de Paal-Knorr: sustrato, hexan-2,5-diona (**A**), reactivo butan-1-amina (**B**) y producto *N*-butil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**P**) (Lozeman *et al.*, 2020).

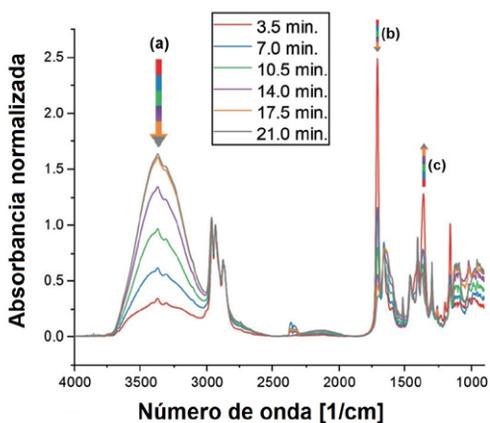


Imagen XI.3.3.2.- Espectro de absorción en la región del infrarrojo para la reacción de Paal-Knorr: Sustrato, hexan-2,5-diona (**A**), reactivo butan-1-amina (**B**) y producto *N*-butil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**P**) (Lozeman *et al.*, 2020).

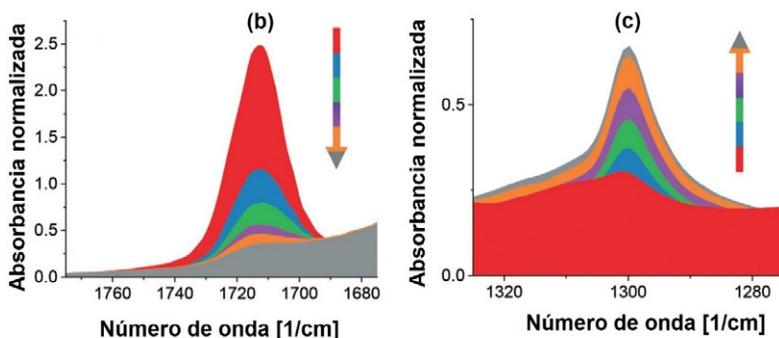
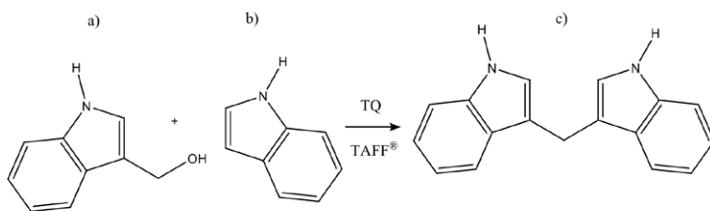


Imagen XI.3.3.3.- Avance de la reacción de Paal-Knorr: (b) Disminución de la banda del grupo carbonilo y (c) incremento de la banda para interacción C-N en una amina terciaria, formación del producto (Lozeman *et al.*, 2020).

xi.3.4. Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas

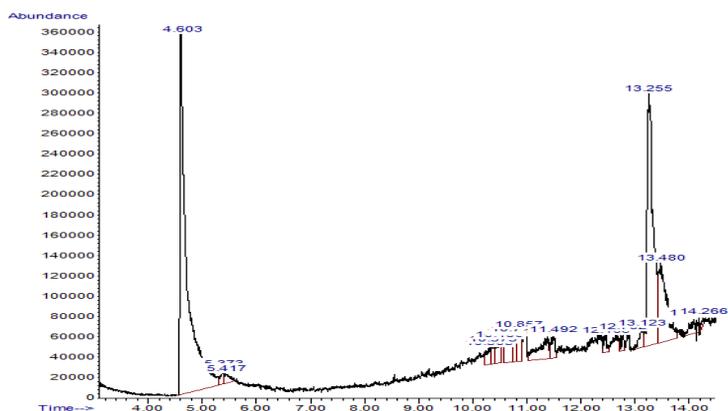
La espectrometría de masas se fundamenta en la generación, separación, detección y graficado de iones-fragmento por su diferente valor de relación masa/carga, —y es *sutilmente una técnica para pesar moléculas y fragmentos iónicos positivos*” de estas (**obviamente esto no es realizado con una balanza**), (Ruiz Burgos, 2019). Nuevos grandes avances para el desarrollo de la espectrometría de masas implicaron la invención de la cromatografía de gases (CG). Esta técnica permitió la separación de mezclas de compuestos volátiles no térmicamente lábiles en compuestos individuales purificados y su inserción dentro del espectrómetro de masas, surgiendo la Espectrometría de Masas acoplada a la Cromatografía de Gases CG-EM. En esta combinación (CG-EM) las áreas de los picos relacionados a sustratos-productos, se correlacionan para establecer los porcentajes de formación del producto o porcentaje e transformación del sustrato, complementando la identificación de las moléculas con los respectivos datos de EM.

Un ejemplo adecuado del seguimiento de una reacción mediante el acopamiento CG-EM, se muestra en el **Esquema xi.3.4.1**, concerniente a la obtención del 3,3'-dindolilmetano (DIM®), empleando una metodología verde: triboquímica, ausencia de disolvente con catálisis asistida con una bentonita (Hernández-Fernández, 2023). Al respecto, es apropiado mencionar que entre los usos terapéuticos de este compuesto se encuentran: la inducción de apoptosis de células cancerígenas, la regulación del ciclo menstrual en mujeres y la atenuación de la presbiacusia en mamíferos, entre otros.



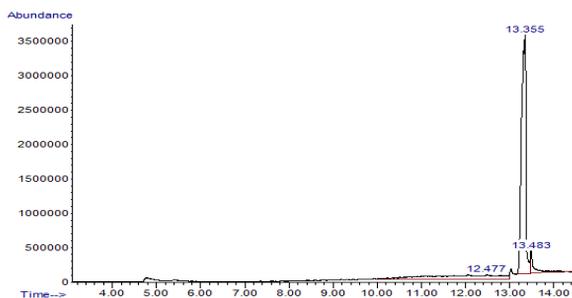
Esquema XI.3.4.1.- Obtención-verde del 3,3'-dindolilmetano
(Hernández-Fernández, 2023).

Al respecto, en el **Esquema XI.3.4.2** (cromatograma de gases) se muestran dos picos, el primero (ancho-complejo) pertenece a los reactivos *a* y *b* de la reacción, mientras que el segundo es el correspondiente al producto. Se observa ya un avance muy considerable de la reacción.



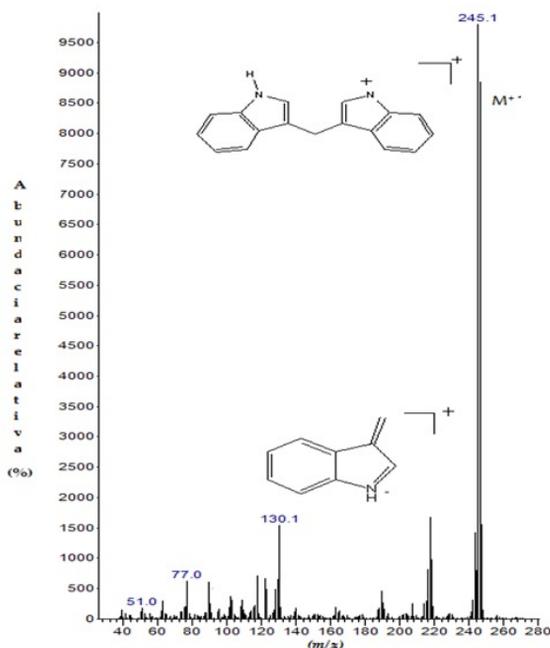
Esquema XI.3.4.2.- Seguimiento de reacción, a los 30 minutos.

En el **Esquema XI.3.4.3**, se muestra gran avance, de reacción después de un determinado tiempo, donde el primer pico del sustrato, tr 4.6 min, prácticamente ha desaparecido, resaltando que para el producto ha aumentado intensamente su área, tr 13,35 min, lo que implica que la reacción prácticamente se ha llevado a cabo.



Esquema XI.3.4.3.- Seguimiento de reacción con un 98% de formación, a los 60 minutos.

Y a su vez, con la información vertida en el **Esquema XI.3.4.4.** se lleva a cabo la identificación del producto obtenido en la reacción, mediante el respectivo espectro de masas, deseado resaltar el pico m/z 246 correspondiente al ion molecular consistente con el referente peso molecular.



Esquema XI.3.4.4.- Espectro de masas del 3,3'-dindolilmetano. DIM®. - EMIE (70 eV) m/z (% a r) [asig]: 246(90)M⁺⁺, 245(100) [M^{+•}], 130 (16.4) [C₉H₈N]⁺, 77(7) [C₆H₅]⁺, 51(2) [C₄H₃]⁺

XI.4. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

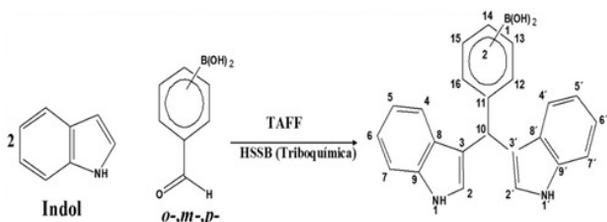
La resonancia magnética nuclear (RMN), representa básicamente otra forma de espectroscopia de absorción; bajo condiciones adecuadas, una muestra (generalmente orgánica) suele absorber radiación electromagnética, específicamente ondas de radiofrecuencia, mediante ciertos núcleos que componen a las moléculas en estudio, sobre todo de manera particular cuando están dentro de un campo magnético intenso. Subjetivamente esta técnica suele proporcionar información como una radiografía molecular carbono-hidrógeno (Stark *et al.*, 2016) ayudando a conocer la estructura de las moléculas que se hayan obtenido durante una experimentación.

XI.4.1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDRÓGENO

En lo particular, la Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H), bajo condiciones adecuadas, es una muestra (generalmente orgánica). Suele absorber radiación electromagnética, específicamente ondas de radiofrecuencia mediante los núcleos de los átomos de hidrógeno presentes en los analitos, sobre todo de manera particular cuando están “dentro” de un campo magnético intenso. *Subjetivamente*, esta técnica permite distinguirla con base al ambiente magnético de cada núcleo de hidrógeno, y por ende, una asignación con base en su desplazamiento químico.

Teniendo en cuenta que por medio de la RMN ^1H es apropiado correlacionar equitativamente los núcleos presentes (**la integración**) en el analito, surge en consecuencia la aplicación de esta técnica para que en tiempo real se pueda efectuar un seguimiento de avance de un proceso (reacciones e inclusive extracciones) hasta el final seleccionando apropiadamente las señales guía en su modificación a través del tiempo. (Sanders y Hunter, 1993).

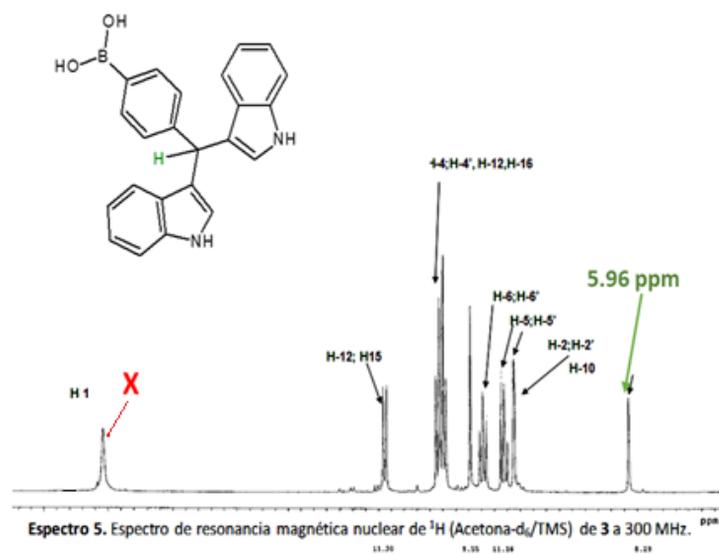
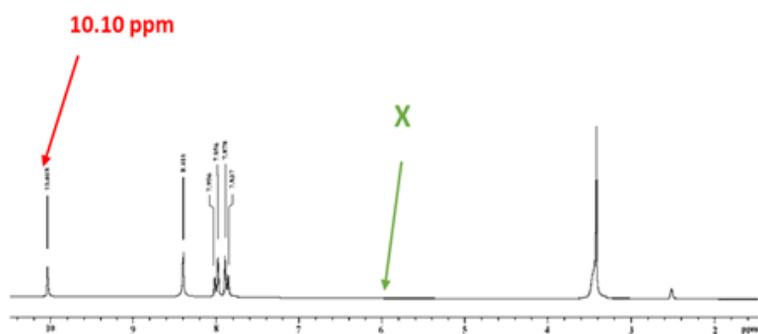
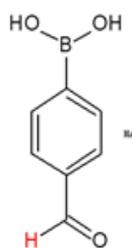
Un ejemplo del seguimiento mediante la resonancia magnética nuclear está relacionado con la síntesis mecanoquímica de diindolilmetanos derivados de ácidos borónicos, la cual se desarrolló tal como se muestra en el **Esquema XI.4.1.1**. (Zarco-Juarez *et al.*, 2013).



Esquema XI.4.1.1.- Obtención de diindolilmetanos derivados de boro (Zarco-Juarez *et al.*, 2013).

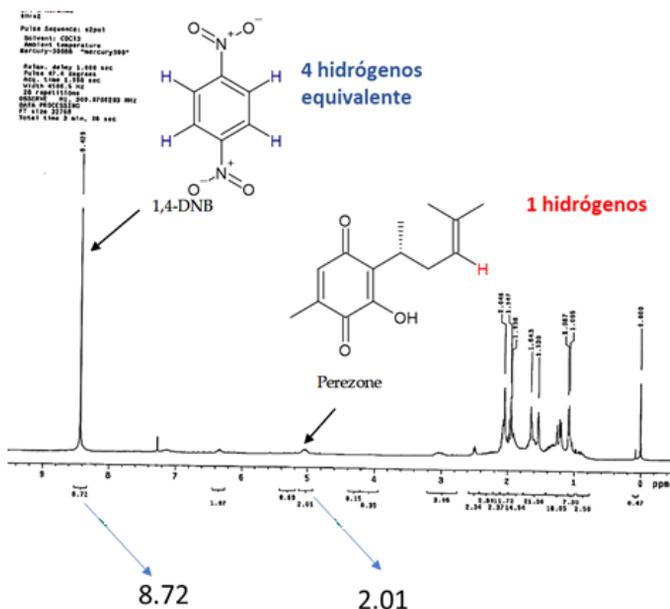
En este proceso verde, la identificación del producto y el seguimiento de su formación fue realizada mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón. Asimismo, para el seguimiento del proceso además se obtuvo el espectro del reactivo ácido formilfenilborónico. Los espectros correspondientes se presentan en el **Esquema XI.4.1.2**

En el espectro se señalan con rojo la señal tomada como referencia para dar seguimiento al consumo del reactivo (hidrógeno del aldehído a 10.10 ppm) y en verde la señal empleada para observar la formación del producto (hidrógeno bencílico H-10 a 5.96 ppm). En relación con el seguimiento, una muestra de la mezcla de reacción se disolvió en el disolvente deuterado apropiado y se analizó en el equipo. Posteriormente a través de la relación entre las integrales de las señales seleccionadas se obtuvo la proporción existente entre reactivos y productos, repitiendo el proceso a diferentes tiempos de la reacción (Zarco-Juárez *et al.*, 2013 y Chávez Guevara, 2016).



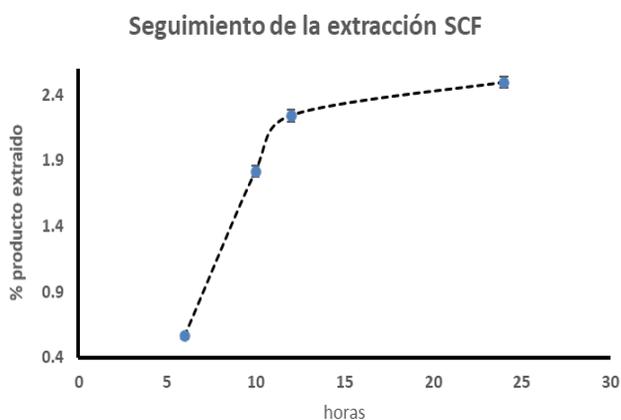
Esquema XI.4.1.2.- Espectro de RMN-1H del reactivo ácido *p*-formilfenilborónico (parte superior) y el correspondiente producto (parte inferior) (Zarco-Juárez *et al.*, 2013 y Chávez Guevara, 2016).

El seguimiento por resonancia magnética nuclear no es exclusivo de reacciones químicas. También puede ser aplicado para procesos de extracción, de tal manera que se determina el momento en que se ha logrado obtener la cantidad máxima del producto reduciendo el tiempo empleado y en consecuencia eficientizar el consumo energético, y en ocasiones evitar la extracción de un mayor número de compuestos no deseados. Un ejemplo de este procedimiento es el seguimiento de la extracción con dióxido de carbono supercrítico de un producto natural (perezona). En relación con el seguimiento del proceso por RMN ^1H , para la cuantificación se recurrió a la adición de un patrón externo al extracto crudo, en este caso *p*-dinitrobenceno **Esquema XI.4.1.3**. La selección del patrón para la cuantificación se hizo considerando que en este compuesto sus 4 hidrógenos son química y magnéticamente equivalentes; además que la señal obtenida se encuentra bien definida a 8.42 ppm. En el caso de la perezona la señal que se eligió correspondió a un hidrogeno vinílico a 5 ppm (Escobedo-González *et al.*, 2019).



Esquema XI.4.1.3.- Espectro de RMN- ^1H del extracto crudo de perezona con 1,4-dinitrobenceno como referencia (Escobedo-González *et al.*, 2019).

El espectro del **Esquema** anterior corresponde a la mezcla cruda de la extracción junto con el patrón, al respecto los valores de las integrales son 8.72 y 2.01 observándose la proporción de la proporción de 4 hidrógenos equivalentes a 1 de la estructura y con base a la cantidad de patrón añadido fue posible cuantificar la concentración del producto natural. Estas determinaciones se hicieron a diferentes tiempos de contacto del material vegetal y el dióxido de carbono supercrítico. Los resultados de estas evaluaciones fueron graficados como se muestran en el **Esquema XI.4.1.4**.



Esquema XI.4.1.4.

En donde se observó que a partir de 12 horas de contacto ya no existía diferencia significativa en la cantidad de producto obtenido, por lo que después de ese tiempo no resultaba conveniente mantener el proceso de extracción (Escobedo-González *et al.*, 2019).

Un ejemplo muy reciente, en el cual se efectuó el seguimiento tanto mediante RMN ^1H , así como vía el acopiamiento CG-EM, fue realizado para la extracción de plumbagina, **Imagen XI.4.1.1**, de la raíz de *Plumbago pulchella* Boiss; es conveniente resaltar que la planta es originaria de México y de acuerdo con una profunda búsqueda bibliográfica, no se encuentra disponible información química de ella (Calzada-González *et al.*, 2023).

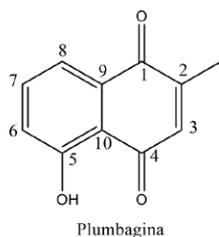


Imagen XI.4.1.1.- Estructura de la plumbagina.

Al respecto, se evaluaron varios disolventes (acetona, metanol, *n*-hexano y acetato de etilo); sin embargo, atendiendo al **Principio 5**, finalmente sólo se consideraron disolventes verdes, por lo que se excluyeron *n*-hexano y metanol. En cuanto al **Principio 6**, se valoraron varios modos alternativos de activación en comparación con el método convencional, la mantilla de calentamiento (MH): (irradiaciones electromagnéticas; microondas (MO) e infrarrojo cercano (IRC); y con ondas mecánicas; ultrasonido (US) y triboquímica-mecanoquímica (TB-MCh) y ultrasonido con calentamiento (US-M).

La cuantificación de plumbagina en todos los ensayos de extracción se ejecutó, tanto mediante RMN ^1H , correlacionando la integral del protón de hidroxilo de sistema fenólico utilizando como estándar interno 4-nitrobenzaldehído (4-NB), como con el acoplamiento de CG-EM, usando 8-hidroxiquinolina (8-HQ) como estándar interno, **Imagen XI.4.1.2. a-b** e **Imágenes XI.4.1.3.** y **XI.4.1.4.**

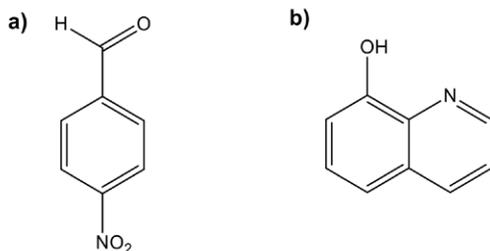


Imagen XI.4.1.2.- Estructuras, a) 4-nitrobenzaldehído y b) 8-hidroxiquinolina.

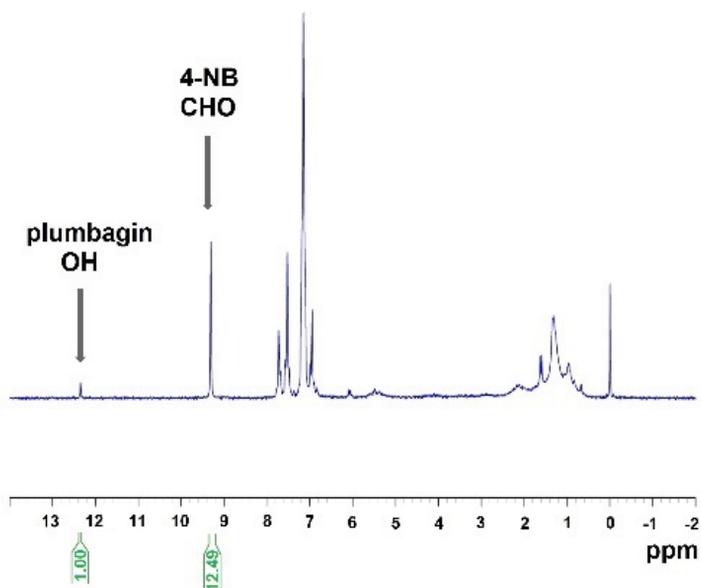


Imagen XI.4.1.3.- RMN 1H (40 MHz, CDCl₃, TMS) de la extracción de plumbagina, usando 50 g de raíz, 7.5 h con US-M (Calzada-González *et al.*, 2023).

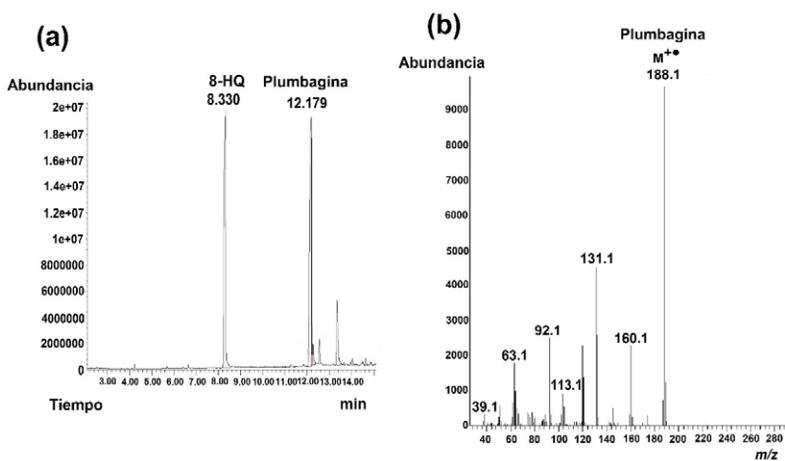


Imagen XI.4.1.4. - Acoplamiento CG-EM de la extracción de plumbagina, usando 50 g de raíz, 5 h con MO; **a)** CG, **b)** EM-IE (Calzada-González *et al.*, 2023).

Con relación a este último ejemplo, en la **Imagen XI.4.1.5**, se presentan de forma resumida los resultados de los muy diversos experimentos de extracción realizados, concluyéndose que el mejor disolvente es el acetato de etilo, y que el método de activación más recomendable es la irradiación con MO compitiendo con el sistema US-M.

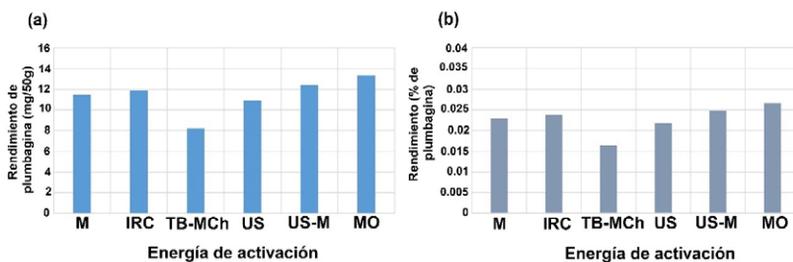


Imagen XI.4.1.5. a) Porcentaje de extracción y b) rendimiento de plumbagina (Calzada-González *et al.*, 2023).

XII. Principio 12

XII.1 PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

Fundamento: “Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.”

Del inglés: “*Substances and the form of a substance used in a chemical process should be chosen so as to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions, and fires*” (Anastas y Warner, 1998).

XII.2 DESCRIPCIÓN

Cada año mueren o caen enfermos cientos de trabajadores de distintas industrias a lo largo del mundo, muchas veces causado por el uso de productos químicos peligrosos utilizados día con día. Si bien muchos productos químicos son sospechosos de ser dañinos, los estándares de exposición están establecidos según el país en donde se hallen trabajando los empleados, sin embargo, hay pocos químicos que están realmente regulados en las áreas de trabajo, sin mencionar que pueden significar un peligro mayor dependiendo en el lugar donde se estén usando ya que no se verifica al 100% que tan seguro es trabajar con ellos.

La importancia del **Principio 12** radica en que los procesos sean seguros, y se puede definir a la seguridad dentro de una empresa o laboratorio como el control de peligros reconocidos para lograr un nivel de riesgo aceptable; para lograr este objetivo es casi inevitable involucrar alguno de los principios anteriormente mencionados, ya que parte de la esencia de la **Química Verde** es reducir o eliminar el uso o generación de sustancias peligrosas. En la **Imagen XII.2.1** se puede observar una pirámide con los distintos controles que se requieren seguir dentro de una empresa para garantizar la seguridad (*12 Principles of Green Chemistry*, 2022).



Imagen XII.2.1. Pirámide de seguridad (12 Principles of Green Chemistry, 2022).

Debido a que las actividades industriales, comerciales y de servicio involucran la producción, almacenamiento y transporte de materiales peligrosos, es indispensable que realicen de manera segura dichas actividades, para lo cual es necesario caracterizar las propiedades de las sustancias y materiales en cuestión, de tal manera que se puedan prevenir accidentes que puedan afectar a las personas, propiedades y al medioambiente.

Los diversos tipos de accidentes químicos pueden ocurrir durante el almacenamiento, transportación o bien, mientras se utilizan. En México, el encargado de regular este tipo de materias en la LGEEPA (Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente), la cual regula los desechos y el uso de distintos materiales mediante normas o NOM's (Norma Oficial Mexicana); entre ellas se encuentra el seguimiento e identificación de materiales peligrosos (Bernabé *et al.*, 2006).

Cuando se pone a un ser humano en contacto con una sustancia peligrosa se pueden dar las siguientes vías metabólicas con el cuerpo:

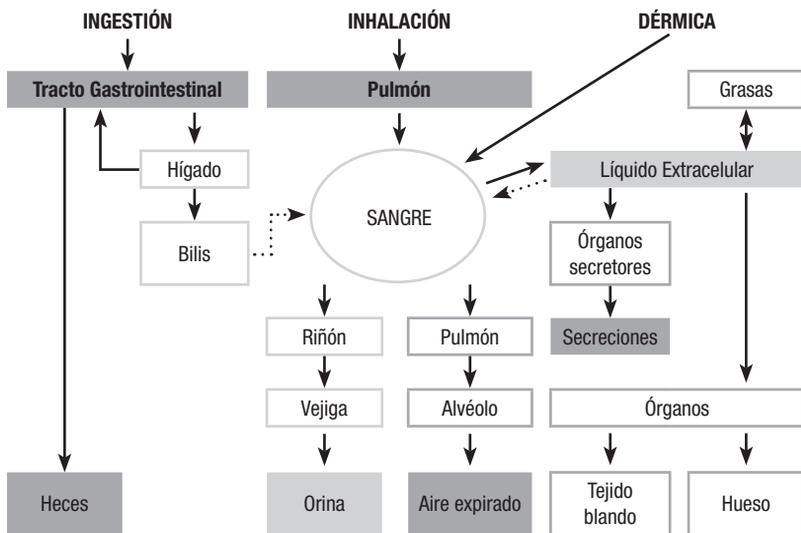


Imagen XII.2.2.- Vías de contacto con las sustancias tóxicas y sus posibles rutas metabólicas.

Si bien la exposición de productos químicos es un peligro para los trabajadores, una mala administración de los productos y procesos pueden conllevar a un desastre; si a esto se le suma el uso de sustancias químicas peligrosas (entiéndase por esto inflamables, explosivos, corrosivos o tóxicos). Así, el simple trabajo de una síntesis en una empresa puede terminar en un accidente industrial.

XIV.3. DESASTRES QUÍMICOS

En 1984 ocurrió una liberación de isocianato de metilo, líquido inflamable altamente tóxico en una planta de pesticidas en Bhopal, India, lo que mató inmediatamente a 3,800 personas y causó la muerte prematura de miles más. Este desastre pudo evitarse si la planta hubiera utilizado metilamina para llevar a cabo la reacción (De la Franier, 2018).



Imagen XII.3.1.- Los restos de la planta de pesticidas que llevaron al desastre de Bhopal (De la Franier, 2018).

El desastre se produjo al no tomarse las debidas precauciones durante las tareas de limpieza y mantenimiento de la planta, lo que hizo que en conjunto con los cristales de cloruro sódico, restos metálicos y otras impurezas que el agua arrastraba, su presión entrara en contacto con el gas almacenado, iniciando una reacción exotérmica que provocó la apertura por sobrepresión de las válvulas de seguridad de los tanques y con ello la liberación a la atmósfera del gas tóxico; con el agravante de que el sistema de refrigeración de los tanques y el catalizador de gases previo a la salida a la atmósfera, se habían desactivado por ahorro de costos. Al entrar en contacto con la atmósfera, el compuesto liberado comenzó a descomponerse en varios gases de alta toxicidad **Imagen XII.3.2** (Arrufat, 2014).



Imagen XII.3.2.- Vista aérea del desastre de Bhopal, India.
Fuente: Arrufat, 2014.

Otro desastre químico, esta vez en Italia, ocurrió por un mal manejo de las sustancias empleadas. El 9 de julio de 1976 se produjo una ruptura en un reactor debido a un incendio ocurrido dentro de la planta Icmesa (Industrie Chimiche Meda Società), que en ese entonces producía cosméticos en la localidad italiana de Seveso, a medio camino entre Milán y el lago Como, donde fue liberada tetraclorodibenzodioxina (TCDD).



Imagen XII.3.3.- Limpieza en Seveso, Italia tras la liberación de TCDD.

La falta de comunicación entre empresa y autoridades hizo que transcurriesen diez días antes de que el gobierno regional declarara el área de Seveso contaminada por dioxina (Piñeiro, 2015).

México no ha sido la excepción los malos manejos en productos químicos, ya que el 19 de noviembre de 1984 se produjo una explosión, conocida como *la explosión de San Juanico*, en la colonia de San Juan, Ixhuatepec, al norte de la ciudad de México. Una planta de almacenamiento y distribución de gases licuados de petróleo, propiedad de la empresa paraestatal PEMEX, exhibió una serie de deflagraciones en cadena tras reventar un gaseoducto de sus instalaciones. La catástrofe fue debida a la rotura de una tubería de 20 cm de diámetro que trasegaba GLP desde tres refinerías distintas hasta la planta de almacenamiento cerca de los parques de tanques compuestos de 6 esferas y 48 cilindros de diferentes capacidades. En el momento del desastre se hallaban almacenadas en total 6 500 Tm de butano y propano principalmente. El sobrellenado de uno de estos depósitos y la sobrepresión de la línea de retorno, sumado al mal funcionamiento de las válvulas de alivio, provocó que se dañara el gaseoducto, afectando 20 hectáreas de superficie (35 años de la explosión de San Juanico, 2019).



Imagen XII.3.4.- La explosión de San Juanico después de haberse controlado el fuego.

Fuente: <https://www.eluniversal.com.mx/metropoli/cdmx/34-anos-de-las-explosiones-en-san-juanico-se-mantiene-exigencia-de-retirar-las/>

XII.4 FORMAS DE INCIDIR SOBRE EL PRINCIPIO 12

Un aspecto importante que no se debe perder de vista, es el hecho de que la **QV** como química preventiva de la contaminación, implica procurar estrategias para evitar las situaciones presentes en el apartado XII.3, asegurando en lo máximo incidir en el **Principio 12**. Al respecto existen varias acciones que permiten contribuir a que se minimicen los riesgos en este sentido se deben considerar algunos aspectos de los reactivos y sustancia auxiliares empleadas en una síntesis (Sneddon, 2016), destacando:

- a) **Presentación de sustancias.**- Es necesario en la planificación de una síntesis para seleccionar reactivos cuya presentación represente menor riesgo de accidente, ya sea por la concentración del reactivo (en sustancias altamente reactivas preferir presentaciones más bajas) o solicitar aquellas disoluciones de reactivos en disolventes que sean menos riesgoso y buscar cantidades que sean adecuadas para las síntesis a realizar sin presentar excedentes que pudiesen resultar peligrosos. Algunos ejemplos se muestran en la **Tabla XII.4.1**

Tabla XII.4.1- Comparativo entre las presentaciones de los reactivos convencionales y las alternativas más seguras para los mismos procesos.

| CONVENCIONALES | MÁS SEGURO |
|--|--|
| NaH al 95% en aceite mineral. En reactivos de Grignard, uso de tetrahidrofurano (THF). Amoníaco en la síntesis de Hantzsch. Disolventes orgánicos convencionales. | NaH al 60% en aceite mineral. En reactivos de Grignard, uso de 2-Metiltetrahidrofurano (2-MeTHF). Acetato de amonio en la síntesis de Hantzsch1. Procesos libres de disolventes ó CO2 supercrítico. |

- b) **Liberación al ambiente.**- Debe seleccionarse aquellos productos y reactivos en los cuales en caso de generarse una fuga o desecharse conlleven el menor riesgo tanto al ambiente como a los seres vivos.

- c) **Riesgo de explosión y de incendio.** Seleccionar aquellos reactivos que presenten menor carácter pirofórico y de riesgo de incendio. Algunos ejemplos son presentados en la **Tabla XII.4.2**

En relación con los ejemplos señalados en las **Tablas XII.4.1 y XII.4.2** los ejemplos mostrados son aquellos que incrementan la seguridad en el proceso, sin embargo, no por ello puede que sean las alternativas más verdes para el proceso, para realizar una correcta selección hay que hacer un análisis más completo considerando otras propiedades fisicoquímicas y toxicológicas de estos compuestos. Un ejemplo son los líquidos iónicos, los cuales debido a su baja presión de vapor y menor explosividad son considerados más seguros en contraste con los disolventes orgánicos y que por varios años eran considerado poco tóxicos, sin embargo, posteriores investigaciones han demostrado que aunque algunos si presentan estas cualidades una gran mayoría presentan características de toxicidad similares a los disolventes orgánicos convencionales (Zhao *et al.*, 2007).

Tabla XII.4.2.- Comparativo entre los reactivos convencionales y las alternativas más seguras para los mismos procesos considerando su efecto al ser liberados al ambiente y su explosividad.

| CONVENCIONALES | MÁS SEGURO |
|---|---|
| Disolventes convencionales que pueden liberar vapores al ambiente. Trimetilsilildiazometano (agente de metilación). Hexafluorofosfato de 3-Óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, HBTU, HOAt). | Líquidos iónicos. Diazometano (agente metilante). 1,1-Carbonildiimidazol (CDI). |

XII.4.1. La pirámide de control

Una vez analizadas las formas que podemos incidir en el **Principio 12** de la **QV** en el trabajo de laboratorio, es importante considerar cuáles son las implicaciones de este principio en procesos industriales. En este sentido los niveles de control pueden ser representados a través de la pirámide de control (*12 Principles of Green Chemistry*, 2022), que

previamente se estableció en la **Imagen XII.4.1.**

En esta representación podemos ver que el nivel más alto involucra la eliminación o sustitución de etapas, reactivos y procesos completos dentro de la empresa con lo que se elimina la exposición antes de que se presente, sin embargo, este nivel puede ser complicado de lograr.

Un caso de éxito en la **eliminación y sustitución** se ejemplifica con la síntesis de la Pregabalina®, la cual fue modificada por Pfizer en 2006 (Dunn, 2012) reduciendo etapas de la síntesis e incluyendo un mayor número de etapas catalizadas, incluyendo biocatálisis, además del uso de agua para efectuar todas sus transformaciones.

El nivel que antecede a la eliminación es el **control “ingenieril”**, el cual involucra la eliminación física de la exposición a través de cambios físicos en el área de trabajo, lo cual incluye la automatización de procesos de alto riesgo y la infraestructura adecuada para minimizarlo como es una adecuada ventilación.

El segundo nivel de control y uno de los más bajos involucra los controles administrativos, los cuales conllevan un control médico adecuado para los trabajadores. Establecimiento de políticas de seguridad, la eficiencia energética y la reducción de emisiones (Schulte *et al.*, 2013).

Finalmente, el nivel de control más bajo establece el **uso de los equipos adecuados de protección personal**, siendo la última línea de defensa con la que cuenta el trabajador.

Apéndice

Las siguientes líneas contienen información que con seguridad ayudará a los lectores a comprender con mayor profundidad los temas tratados a lo largo de este libro. Esta última sección ofrece el desglose de las métricas que han surgido alrededor del mundo, para poder medir qué tan verde es un proceso, esto con base en los Doce *Principios* de la Química Verde.

XV.1. MÉTRICAS VERDES

Atendiendo al llamado de la UNESCO para educar en la sostenibilidad, Sección II.4.3, y la Agenda para el Desarrollo Sostenible 2030, en esta última sección se compila de manera resumida toda la información relacionada con las métricas descritas en la literatura científica sobre Química Verde.

Lo antes mencionado de acuerdo con un “REVIEW” reportado recientemente por nuestro grupo de trabajo (Martínez *et al.*, 2022), a efecto de conocer diversas opciones para evaluar qué tan verde es un proceso químico (Mateusz Nowak, 2023), este último capítulo está organizado con la misma estructura del artículo (Martínez *et al.*, 2022) en cuatro secciones.

En primer lugar, se muestran las métricas de masa; en segundo, se presentan las métricas de peligro para el ambiente y la salud humana; en tercero, métricas que hacen uso de programas computacionales (*software* y/o hojas de cálculo); y, por último, la cuarta sección asocia a los manuscritos con la incidencia holística sobre los Doce Principios de la Química Verde.

Es importante mencionar que se han publicado varios compendios sobre métricas químicas verdes (Selva y Perosa, 2008, Abraham *et al.*, 2009, Andraos, 2009a, 2012a y 2013, Henderson *et al.*, 2010, Sheldon, 2011, Kopach *et al.*, 2012, Roschangar *et al.*, 2018, Margalef *et al.*, 2020, Colberg *et al.*, 2020, García-Quintero *et al.*, 2021, Zhang *et al.*, 2021).

En general, estos trabajos sólo describen las métricas de masa o el uso de métricas en la síntesis de un compuesto específico. También, en Sheldon (2018) se describen algunas métricas de masa, algunas métricas de sostenibilidad, pero en estas últimas se puede apreciar que están gobernadas principalmente por el análisis del ciclo de vida; asimismo se da un apartado sobre el uso de *software* para determinar la sostenibilidad tanto de reacciones como de procesos (Derbenev *et al.*, 2022).

Para llevar a cabo la generación del “*REVIEW*”, se efectuó la búsqueda de la información en la “Literatura primaria” empleando las bases de datos principales: Scifinder®, Scopus, Google Scholar y Researchgate; además, la búsqueda se llevó a cabo a partir de la aparición del libro de Anastas y Warner en 1998, empleándose las palabras clave siguientes:

- 1) Acercamiento en química verde.
- 2) Evaluación química verde.
- 3) Métricos química verde.
- 4) Medidas en química verde.
- 5) ¿Qué tan verde es?
- 6) ¿Cuál es más verde?
- 7) Evaluación de verdor.
- 8) Síntesis de verdor.
- 9) Química del verdor.

Métricos de masa

A partir de la divulgación de los Doce Principios de la Química Verde, se generaron diversas métricas para evaluar su acercamiento verde, o en otras palabras, qué tan verde es un proceso. Al respecto, un número considerable de métricos de masa para qv han sido publicados, como se puede ver en la **Tabla 1**.

Entre ellos se resaltan dos parámetros importantes: el primero, la economía atómica: EA (Trost, 1991 y 2002) y el Factor E (Sheldon, 1992 y 2017). El primero de ellos es referido a la incorporación del máximo número de átomos de los reactantes en el producto, y en el segundo, resalta la minimización de los desechos y la eficiencia de los recursos para los productos químicos, principalmente los manufacturados en la industria química fina.

Como se aprecia, el papel de las métricas verdes es más importante que nunca; sin embargo, se resalta el hecho de que sólo se enfocan en la masa. Otras métricas de masa verde serán brevemente abordadas a continuación y su expresión matemática se muestran en la **Tabla 1**:

- I. El rendimiento de masa efectiva (RME) fue propuesto por Hudlicky *et al.* en 1999 para la síntesis de conduritól C y conduritól F, definiendo el rendimiento considerando el porcentaje de masa del producto deseado con respecto a la masa de materiales empleados en la síntesis, que puedan tener algún riesgo y, sin considerar la masa de disolventes benignos.
- II. Curzons *et al.* en 2001, reportaron una guía verde en la que se involucran varias métricas: intensidad de masa, contaminantes energéticos y tóxicos. Los autores destacan a largo plazo la EA y, en el corto plazo, el uso de disolventes, enfocándose en el aumento del valor de la intensidad de masa por su uso en la reacción y durante el paso de purificación. Además, para los disolventes son considerados su obtención, así como el impacto de su vida útil, efectos asociados mediante los impactos por uso y su disposición final.
- III. Constable *et al.* (2002) definió la métrica productividad en masa, como el recíproco de intensidad de masa (IM), como un análogo al rendimiento de masa efectiva y la EA. Además, en la EA se incluyen los intermediarios en la reacción, y lo relacionado con el costo.
- IV. Andraos (2005, 2006 y 2007) combinó un conjunto de cuatro métricas, considerando parámetros tanto experimentales como calculados y mostrando la dependencia entre ellos: rendimiento de reacción, economía atómica, factor estequiométrico (FE) y el valor correspondiente al aspecto que representa el disolvente durante y después de la reacción y/o la recuperación del catalizador, evaluando síntesis lineales y convergentes; además, a esto se sumó a la resolución cinética de los sustratos quirales. Andraos (2006) tomó en cuenta la construcción del plan de síntesis tipo árbol para conocer la eficiencia de síntesis lineales y convergentes mediante la determinación de la gEMR. También, un estudio involucrando costos y cantidades en los diferentes pasos de una reacción fue descrito por Andraos y Sayed (2007), empleando un pentágono radial como el métrico clave; herramienta que guía a

los estudiantes de licenciatura en la comprensión del concepto de la Química Verde. Complementariamente, Andraos (2015), utilizando un pentagrama desplegaba un enfoque para un plan de síntesis lineal y convergente mediante la aplicación directa de los Principios de la Química Verde.

- v. En relación con la métrica *IM*, Augé (2008), introdujo el parámetro de la masa de todos los auxiliares para secuencias lineales, convergentes y mixtas. Es conveniente notar que la métrica está influenciada por la economía atómica, el rendimiento, el exceso de reactivos y auxiliares de masa, indicando que la explicación del factor ambiental (*E*) es generado a partir de los auxiliares.
- vi. La cuantificación de la intensidad del volumen (*AMVI*, por sus siglas en inglés) del disolvente consumido y de los residuos generados a partir del método analítico HPLC, llevó al desarrollo de una interesante métrica por Hartman *et al.* (2011). En su estudio, los autores consideraron tanto la preparación de la muestra y el manejo de los residuos del equipo analítico, considerando el número de muestras analizadas, durante todas las etapas del análisis.
- vii. A nivel industrial, el Institute Pharmaceutical Roundtable (the Roundtable) de la “American Chemical Society” (Jiménez-González *et al.*, 2011 y 2013) implementó el concepto de intensidad de masa del proceso (*IMP*) como la principal métrica verde de masa en lugar del factor *E*, teniendo en cuenta la importancia de la eficiencia del proceso. En otras palabras, es preferible un proceso eficiente. Además, en relación con el agua, conviene señalar su inclusión en la métrica *IMP* por la the Roundtable, con la exclusión del *E*.
- viii. Una métrica holística para una síntesis total es la Economía del Material Global (*EMG*), empleada para síntesis lineal, convergente y multiconvergente (Augé y Scherrmann, 2012). Esta métrica está basada en la masa de todos los materiales requeridos para generar el producto.
- ix. Song *et al.* (2012) introdujeron una nueva métrica: intensidad de masa de la reacción (*IMR*), se enfoca en la eficiencia de la ruta en vez del proceso, excluyendo los disolventes. Es definida entre el total de masa usada para la síntesis total y la masa de producto.
- x. En el 2014 se desarrollaron dos métricas novedosas (basadas en los dos primeros principios del Protocolo de la Química Verde),

hibridando tres métricas bien conocidas (EA, IM y EMR), el nivel atómico verde y el nivel de masa verde (Machado, 2014). Ambos casos consideraron la incorporación de reactivos en el producto, el valor teórico de EA, y la evaluación de la reacción total.

- XI. Roschangar *et al.* (2015) establecieron el Green Aspiration Level™ (GAL™); el cual se basa en el concepto de un E modificado, particularmente en la industria farmacéutica. Para la implementación de los ingredientes farmacéuticos activos “API” (active pharmaceutical ingredients, por sus siglas en inglés) se dio a conocer el concepto de E, considerando un E completo (cE) en fases posteriores. En consecuencia, conociendo el flujo de residuos de los disolventes y agua, así como los pasos promedio por fármaco objetivo, es posible describir la transformación química promedio (tGAL™) y el proceso (GAL™). De forma complementaria, para conocer el estado verde de un proceso sintético, una nueva métrica (el verdor relativo del proceso (VRP)) fue desarrollado en base al GAL™. Entonces, para determinar el VRP, los cambios entre cada fase, se usa la mejora relativa (verde) del proceso (MRP) y la mejora de la complejidad relativa (MCR).
- XII. En 2018 se llevó a cabo una actualización de la métrica reportada en el 2015 (Roschangar *et al.*, 2018), conocida como iGAL. En este caso, el impacto del plan de síntesis y las innovaciones para el diseño del proceso son resaltados. En consecuencia, el enfoque considera tres parámetros complejos (número de grupos funcionales de flúor, anillos y centros quirales) para conocer el peso (PM) del fármaco y la forma de su sal libre (PML). Cabe resaltar que el último indicador es considerado como el mejor descriptor relacionado con la complejidad del fármaco. En consecuencia, la métrica iGAL se emplea para determinar el parámetro MRP para conocer el verdor de un proceso farmacéutico.
- XIII. Se propuso un conjunto de herramientas holístico llamado proyecto CHEM 21 (McElroy *et al.*, 2015) para la industria farmacéutica. Incluye varias etapas, considerando los diferentes parámetros para cubrir cada etapa. Por lo tanto, tres nuevas métricas: eficiencia óptima (OE), porcentaje de energía renovable (PR) y porcentaje de desecho (PD) fueron dadas a conocer. La primera nueva métrica depende de la EA que determina la eficiencia teórica, mientras que la EMR proporciona el valor

observado y permite una comparación directa entre diferentes tipos de reacción. La segunda métrica se deriva de la intensidad renovable, es decir, la masa de todos los materiales derivados de fuentes renovables utilizados y la masa del producto. Finalmente, la tercera métrica se basa en la intensidad de los desechos y la IMP. El uso de banderas con diferentes colores es empleado para determinar el peligro de los pasos del proceso general, así una bandera verde es indicativa de la mejor opción, una bandera ámbar es aceptable, pero con algunos problemas y, se asigna una bandera roja a un proceso no deseado. En esta estrategia también se consideran los disolventes, la peligrosidad de los reactivos, el tipo de proceso (lote o flujo) y, los pasos de trabajo en la fabricación del fármaco. Es conveniente comentar que el objetivo central del diseño de estas herramientas es conocer el estado del arte reciente para evaluar cada clase de transformación y/o para conocer la reacción o vía, proporcionando una línea base conveniente para comparar los descubrimientos; en otras palabras, ser un indicador de éxito. Esto, además de reconocer los cuellos de botella en las metodologías actuales para ayudar a los químicos a dirigir, de mejor manera, su investigación. Siendo un objetivo final el inspirar la mejora constante y, llevar a los académicos, a inferir convenientemente sobre la sostenibilidad al examinar y generar mejoras en sus rutas sintéticas.

- xiv. En 2016 inició una actividad en el aula que se centró en los estudiantes de licenciatura facilitando la enseñanza y aprendizaje de la Química Verde (Hudson *et al.*, 2016). En este sentido, varios métricos para reacciones se conjuntaron (conversión, selectividad, rendimiento, EA, EMR, EC, E y RME), empleando el ensamble, alteración y desmontaje de unión de bloques de construcción de juguete para generar los modelos moleculares. En este estudio, un modelo representa una molécula, un ladrillo representa un átomo, y el número de puntos de conexión representa el peso molecular. La actividad es apta para estudiantes de química general a través de cursos avanzados de pregrado de Química Verde o Química Industrial.
- xv. Un importante estudio relacionado con el campo biofarmacéutico aplicando la métrica IMP fue publicado por Budzinski *et al.* (2019); su principal objetivo fue generar una aplicación para

producir anticuerpos monoclonales (mAb) para cuantificar la huella ambiental. Las entradas del IMP se agruparon en cuatro categorías: (1) proceso “*upstream*” (cultivo celular y producción de biorreactores), (2) cosecha (centrifugación y filtración), (3) proceso “*downstream*” (tren de purificación) y (4) sustancia farmacológica (ultrafiltración/diafiltración y llenado a granel), para recopilar datos de masa sobre la cantidad de agua, material de entrada y consumibles empleados para generar 1 kg de API. Consecuentemente, los autores informaron que, a gran escala, la IMP se puede encontrar entre 3000 y 24 000 y a pequeña escala, la IMP entre 3000 y 17 000. Con estos datos concluyeron que la eficiencia en la producción de mAb no depende de la escala, siendo importante tener en cuenta que el paso de la operación de cromatografía es el principal consumidor de agua, lo que aumenta el valor de la IMP.

- xvi. Como se ha afirmado anteriormente, en la métrica verde IMP se considera la métrica fundamental para un proceso farmacéutico industrial. Así, en una investigación reciente (Monteith *et al.*, 2020), dos procesos sintéticos fueron comparados para determinar sus calificaciones verdes. Los autores ponderaron tres parámetros: rendimiento, concentración y la diferencia en el peso molecular de los reactivos, siendo importante resaltar que la diferencia debe ser lo más cercana posible, en lugar de considerar solo una métrica de masa como EA o E, para obtener una respuesta más realista.
- xvii. Recientemente se desarrolló una nueva métrica: intensidad de masa de la manufactura: IMM (Benison y Payne, 2022) para medir el impacto de producir API a través de un proceso sintético. Esta métrica es una extensión de la métrica IMP. Aquí se consideran las categorías excluidas en el IMP, tales como limpieza/preparación, acondicionamiento de equipos, manejo de efluentes, reducción, excedentes, circularidad, reutilización y reciclaje. Con la métrica IMM, es posible conocer los requerimientos de masa para preparar el equipo, verificar si algún reactivo o disolvente podría ser reemplazado, y saber si es posible reutilizar (reciclar) cualquier disolvente o reactivo, y así reconocer la cuantificación de la masa exacta para evitar más optimizaciones en el proceso.

Tabla1. Métricos de masa para evaluar la Química Verde.

| MÉTRICOS | EXPRESIÓN |
|--|--|
| Economía atómica (EA). | (Masa molecular del producto/masa molecular de los reactivos usados en la reacción) x 100. |
| Factor E (E). | Desechos totales/productos. |
| Rendimiento de masa efectiva (RME). | (Masa de los productos/masa de reactivos no benignos) x 100. |
| Intensidad de masa (IM). | Masa total/Masa del producto. |
| Productividad de masa. | Masa del producto/masa total en el proceso o pasos del proceso. |
| Factor estequiométrico (FE)✳. | |
| Eficiencia de masa de la reacción generalizada (gEMR). | Masa del producto/masa total usada en el proceso o pasos del proceso. |
| Eficiencia de masa de la reacción (EMR). | (Masa del producto obtenido/masa total de reactivos usados en la reacción) x 100. |
| Intensidad de masa del proceso (IMP). | Masa total en el proceso o pasos del proceso/masa del producto. |
| Economía del material global (EMG). | (Masa del producto/masa total usada para la síntesis total). |
| Intensidad de masa de la reacción (IMR). | Masa total de los materiales de reacción/masa del producto. |
| Verdor del nivel atómico. | 100 x (EMR/EA). |
| Verdor del nivel de masa✳. | |
| Factor E completo (cE). | $\sum \text{masa}(\text{materiales de entrada}) + \text{masa}(\text{reactivos}) + S_{\text{masa}}(\text{disolvente}) + S_{\text{masa}}(\text{agua}) - \text{masa}(\text{producto})/\text{masa}(\text{producto})$. |
| Green aspiration level™ (GAL™). | $xE/\text{complejidad promedio}$, donde $xE = cE$ o E . |
| Green aspiration level™ (tGAL™). | $(tGAL^{\text{TM}}) \times \text{complejidad}$. |
| Verdor relativo del proceso (VRP). | $GAL(xE)/xE$. |
| Innovation green aspiration level (iGAL). | $iGAL = mGAL \times \text{forma de la sal}/1000$. |
| Eficiencia óptima (EO). | $EMR/EA \times 100$. |
| Porcentaje renovable (PR). | $\text{Intensidad renovable}/IMP \times 100$. |

| | |
|---|--|
| Eficiencia de carbón (EC). | (Masa de carbón en el producto/masa total de carbón en los reactivos) x 100. |
| Intensidad de masa de la manufactura (IMM). | U(IMP) + U(IM del componente en consideración)*. |
| Escala de índice de riesgo (EIR). | $EIR = t (HF_R + HF_P + HF_D)$ |

*Considerando que la reacción es en condiciones no estequiométricas. *no reportado. *U = factor de utilización del componente.

MÉTRICOS AMBIENTALES-SALUD HUMANA

Cabe mencionar que las métricas que a continuación se describirán evitan la evaluación de la masa (EA, E, IM, EMR, entre otros), y, en general, se podrían considerar que varias métricas de este apartado forman parte del análisis del ciclo de vida.

- a) Se ha propuesto un conjunto de indicadores ensamblados en una métrica jerárquica para evaluar el verdor de tecnologías químicas nuevas y existentes, así como para el análisis de diagramas de flujo de nuevos procesos. En este sentido, se desarrollaron dos criterios: debe permitir la comparación de tecnologías alternativas e idealmente, debería proporcionar un único marco teórico, aplicable a todas las industrias químicas con una selección adecuada de indicadores, considerando cuatro niveles de jerarquía vertical: 1. Producto y proceso, 2. Empresa, 3. Infraestructura y 4. Sociedad. Es importante señalar que la selección de indicadores depende de cada sector industrial y que sus productos consideran los aspectos más relevantes orientados a la Química Verde en niveles de jerarquía vertical: 1. Cambio climático, 2. Disponibilidad continua de energía, 3. Eficiencia de recursos de la huella ambiental, 4. Toxicidad del producto, 5. Uso mínimo de disolventes, 6. Reciclabilidad, entre otros (Lapkin *et al.*, 2004).
- b) (Naidu *et al.*, 2008) informaron sobre un estudio para producir nanomateriales; este trabajo unió la ingeniería industrial y la Química Verde, determinando el impacto ambiental para la síntesis de nanopartículas de sílice, implicando: un proceso

sol-gel, y los métodos de flama y el proceso mejorado HMDSO (hexametildisiloxano)-flama. En general, la práctica implica dos componentes, que se muestran en la **Imagen 1**. El primer componente implica el desarrollo de un conjunto de métricas de sostenibilidad y, en un segundo lugar, tomar la decisión correspondiente aplicando las métricas para evaluar el costo del proceso. Es conveniente considerar que las métricas de sostenibilidad para la ingeniería industrial son procesos y parámetros de seguridad, como calor de reacción, interacciones químicas, toxicidad, presión, y temperatura, entre otros. Para la **Química Verde**, son incluyen métricas de impacto ambiental como índice de disolvente, generación de residuos y EA, entre otros.

Metodología

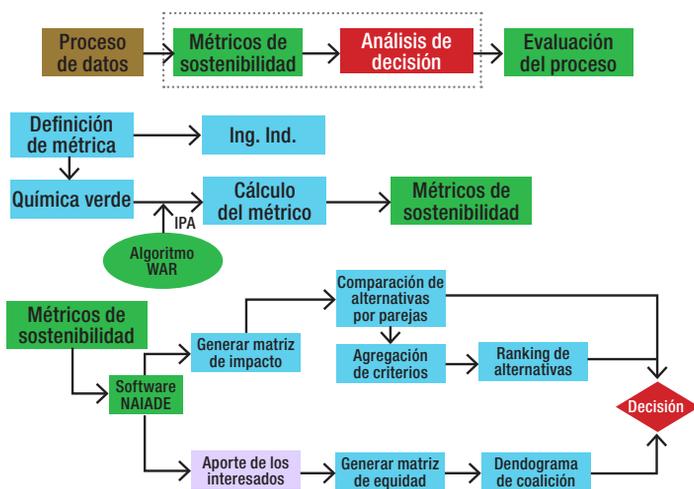


Imagen 1.- Componentes principales de la metodología. (Naidu *et. al.*, 2008).

- c) Durante la realización de un estudio relacionado con el campo de los polímeros (Tabone *et al.*, 2010), se evaluó la eficacia de los 12 principios de la Ingeniería Verde (Anastas y Zimmerman, 2003), la **Tabla 2.** y la **Química Verde** con el análisis del ciclo de vida. En este sentido se estudió un conjunto de doce polímeros considerando las métricas EA. La masa procedente de fuentes renovables, biodegradabilidad, porcentaje de reciclado, distancia

de materia prima más lejana, precio, el ciclo de vida para peligro para la salud y el ciclo de vida del uso de energía. En este sentido, se informó que los doce polímeros derivados del petróleo o de las categorías biológicas representan una buena opción hacia los principios de diseño verde, reduciendo el impacto ambiental.

Tabla 2.- Los doce principios de la Ingeniería Verde.

| PRINCIPIO | SIGNIFICADO |
|-----------|---|
| 1 | Los diseñadores deben esforzarse por garantizar que todas las entradas y salidas de materiales y energía sean lo menos peligrosa posible. |
| 2 | Es mejor prevenir los desechos que tratarlos o limpiarlos una vez que se han formado. |
| 3 | Las operaciones de separación y purificación deben diseñarse para minimizar el consumo de energía y el uso de materiales. |
| 4 | Los productos, procesos y sistemas deben diseñarse para maximizar la eficiencia de masa, energía, espacio y tiempo. |
| 5 | Los productos, procesos y sistemas deben generar una salida en lugar de una entrada mediante el uso de energía y materiales. |
| 6 | La entropía y la complejidad integradas deben verse como una inversión al tomar decisiones de diseño sobre reciclaje, reutilización o disposición benéfica. |
| 7 | Durabilidad específica no inmortalidad, debe ser un objetivo de diseño. |
| 8 | El diseño para soluciones de capacidades innecesaria (por ejemplo, talla única) deben considerarse como un defecto de diseño. |
| 9 | La diversidad de materiales en productos multicomponente debe minimizarse para promover el desmontaje y la retención del valor. |
| 10 | El diseño de productos, procesos y sistemas debe incluir la integración y la interconectividad con los flujos de energía y materiales disponibles. |
| 11 | Los productos, procesos y sistemas deben diseñarse para funcionar en una vida futura comercial. |
| 12 | Los insumos de materiales y energía deben ser renovables más que agotables. |

d) Los asuntos ambientales son una preocupación mundial; en este sentido, Mercer *et al.* (2012) reportaron una instancia creada para estudiantes de pregrado y posgrado para determinar el veredor de varias síntesis. En este caso, se emplearon nueve métricas del análisis del ciclo de vida: potencial de acidificación, potencial de

agotamiento del ozono, potencial de formación de esmog, potencial de calentamiento global, toxicidad humana por ingestión, toxicidad humana por inhalación, persistencia, bioacumulación y potencial de agotamiento de recursos abióticos, además de la EA y el E. Este estudio informó que las métricas del análisis del ciclo de vida son más confiables que los métricos de EA y E. En consecuencia, estos cálculos permiten a los estudiantes tomar decisiones para colocar una etiqueta de verde a un proceso químico en particular.

- e) Gałuszka *et al.* (2012) propusieron una Eco-Escala semi-cuantitativa como un enfoque novedoso para evaluar el verdor de una metodología analítica, a partir de la asignación de puntos de penalización a parámetros de un proceso analítico sin centrarse en el análisis verde ideal. Esta metodología analítica verde involucra las siguientes etapas: 1). Colecta de la muestra, 2). Conservación, 3). Transporte y almacenamiento, 4). Preparación de la muestra, 5). Calibración, y 6). Validación de métodos analíticos. La base del concepto de la Eco-Escala analítica es que el análisis verde ideal tiene un valor de 100, pero en un caso realista, >75 representa un análisis verde excelente y <50 representa un análisis verde inadecuado. Esta Eco-Escala analítica simple es una buena herramienta semi-cuantitativa para prácticas de laboratorio y fines educativos.
- f) Un nuevo índice benigno: IB basado en los siguientes peligros ambientales: acidificación–basificación, agotamiento de la capa de ozono, calentamiento global, formación de esmog, toxicidad por inhalación, toxicidad por ingestión, carcinogenicidad por inhalación, carcinogenicidad por ingestión, bioconcentración, agotamiento de los recursos abióticos, potencial de cáncer, persistencia y alteración endocrina fue reportado por Andraos (2012b). Es importante mencionar que este índice se define como una fracción entre 0 y 1, y se puede incluir como otro eje radial a trabajo previo (Andraos, 2009a) para evaluar los méritos verdes de cualquier reacción química. Es importante destacar que este índice es aplicable a materiales de desecho, de entrada y de salida.
- g) De la misma manera, se introdujo el índice de seguridad/peligro: ISP (Andraos, 2013b), considerando los siguientes impactos ambientales: gas corrosivo, líquido/sólido corrosivo, inflamabi-

lidad, balance de oxígeno aplicado a reacciones de combustión y reacciones de oxidación, generación de hidrógeno gas, límite de exposición ocupacional y absorción dérmica, entre otros. Además, se considera el riesgo de la temperatura y la presión. Estos índices son aplicables a estrategias sintéticas de uno o varios pasos.

- h) Una interesante comparación híbrida fue desarrollada en la Universidad de Toronto (Andraos *et al.*, 2016) entre la Eco-Escala, el método de la Estrella Verde (Green Star, GS) y los índices IB y ISP, considerando los siguientes parámetros: temperatura de reacción, presión de reacción, LD₅₀ (oral y dérmica), inflamabilidad y corrosividad, entre otros. Empleando un código de color rojo-amarillo-verde-gris, donde la puntuación se logra por la contribución másica de la sustancia de desecho y el número de celdas de color acumuladas para cada sustancia, esta puntuación también se aplica a los materiales de entrada.
- i) Otro estudio interesante se relaciona con la microescala a nivel de laboratorio (Duarte *et al.*, 2017), aunque en este análisis la microescala no mejoró la seguridad. Así, se introdujo una nueva escala de índice de riesgo (EIR), que se muestra en la Tabla XIV.1.1.1. Su propósito es evaluar la mejora de la seguridad al reducir la escala de los experimentos de síntesis. Este índice incluye las siguientes variables: 1). El peligro de las sustancias, 2). El tiempo de exposición a las sustancias, y 3). La cantidad de sustancias utilizadas. Es importante señalar que este índice es una métrica directa del riesgo, siendo una métrica inversa de seguridad y benignidad.
- j) Płotka-Wasyłka (2018) publicó un artículo en el área analítica que utilizó el índice de procedimiento analítico verde (GAPI, por sus siglas en inglés) para evaluar el carácter verde de toda una metodología analítica, desde la recolección de la muestra hasta la determinación final, centrándose en los 12 Principios Analíticos Verdes (Pena-Pereira *et al.*, 2020), que se muestran en la **Tabla 3**. En esta metodología se propusieron cinco pentagramas para evaluar y cuantificar el impacto ambiental para cada paso de cualquier metodología analítica, se muestra en la Imagen XV.1.2.2. La herramienta GAPI es un pictograma que determina el verdor de cada etapa del procedimiento analítico, empleando

una escala de colores y tres niveles de evaluación de cada etapa. La escala de colores va del verde al rojo pasando por el amarillo para cuantificar el impacto ambiental bajo, medio y alto, para cada paso, destacando que esta herramienta es más eficiente comparando diferentes procedimientos. Además, el círculo que se encuentra en medio del pictograma GAPI se relaciona con un procedimiento de calificación y cuantificación; por lo tanto, el pictograma GAPI no muestra el círculo donde un procedimiento es solo para calificación.

Tabla 3.- Los Doce Principios Analíticos Verdes.

| PRINCIPIO | SIGNIFICADO |
|-----------|---|
| 1 | Deben aplicarse técnicas analíticas directas para evitar el tratamiento de la muestra. |
| 2 | El tamaño mínimo de las muestras y el número mínimo de muestras son preferibles. |
| 3 | Se deben realizar mediciones <i>in situ</i> . |
| 4 | La integración de operaciones y procesos analíticos ahorra energía y reduce el uso de reactivos. |
| 5 | Deben seleccionarse métodos automatizados y miniaturizados. |
| 6 | Debe evitarse la derivatización. |
| 7 | Debe evitarse la generación de un gran volumen de desechos analíticos y debe de proporcionarse una gestión adecuada de los desechos analíticos. |
| 8 | Se prefieren los métodos multianálito o multiparámetro frente a los métodos que utilizan un análisis a la vez. |
| 9 | Se debe minimizar el uso de energía. |
| 10 | Deben preferirse los reactivos obtenidos de fuentes renovables. |
| 11 | Los reactivos tóxicos deben ser eliminados o reemplazados. |
| 12 | Se debe aumentar la seguridad del operador. |

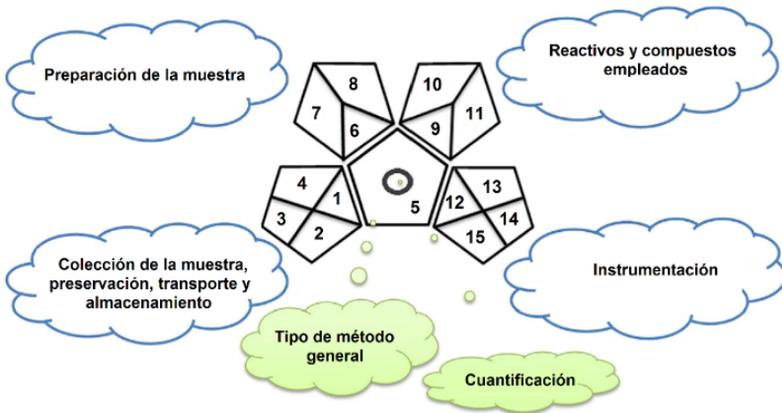


Imagen 2.- Pictograma GAPI. Los números están relacionados con parámetros de descripción. (Plotka-Wasyłka, 2018).

MÉTRICOS QUE EMPLEAN PROGRAMAS COMPUTACIONALES (HOJAS DE CÁLCULO O SOFTWARE)

Para facilitar la comprensión de las métricas de *qv* y como complemento a las métricas de masa y ambientales-salud humana, muchos trabajos han empleado, como estrategia, hojas de cálculo y software y, éstas se describen a continuación:

- a) Andraos y Sayed (2007) emplearon una de hoja de cálculo de Excell, que se muestra en la **Imagen 3**, para calcular a nivel de laboratorio el EMR para transformaciones químicas. En este sentido, los parámetros inmersos en el cálculo de EMR (EA, rendimiento de reacción (e), el factor estequiométrico (FE) y el parámetro de recuperación de material (PRM) son dibujados en un pentágono radial. Cada eje corresponde a uno de los cinco parámetros que surgen del centro con valores que oscilan entre 0 y 1, que se muestra en la **Imagen 4**. Por lo tanto, la mejor condición verde es obtenida por un pentágono regular y la peor situación verde está representada por la distorsión del pentágono (Andraos, 2009b). Complementariamente, una actualización de esta métrica, empleando un hexágono radial fue reportado por Andraos (2012b).

| FORMULARIO DE MÉTRICAS DE REACCIÓN | | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|------------------------|--------------|--------------|------------|
| FECHA: 21-MAYO-05 | | | | | | | |
| NOMBRE DEL PRODUCTO: Difenilmetanol | | | | | | | |
| CLASIFICACIÓN DE LA REACCIÓN: Formación de enlaces C-C | | | | | | | |
| ECUACIÓN QUÍMICA BALANCEADA | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| PARTE 1: USO DE MATERIALES DE SUMINISTRO | | | | | | | |
| A) PASO DE REACCIÓN | | | | | | | |
| (i) REACTIVOS | PM (g/mol) | Densidad (g/mL) | Volumen (mL) | Moles | Masa (g) | Costo (\$/g) | Costo (\$) |
| Mg | 24.3 | | | 0.0165 | 0.4 | 0.0684 | 0.027 12 |
| Fenilo-Br | 156.9 | 1.495 | 1.8 | 0.0148 | 2.691 | 0.0202 | 0.054 13 |
| Fenilo-CHO | 106 | 1.046 | 1.5 | 0.0172 | 1.569 | 0.0149 | 0.023 14 |
| HCl (ac) 5% | 36.45 | 1.02 | 3 | 0.084 | 3.06 | 0.0014 | 0.004 15 |
| TOTAL DE REACTIVOS | 323.65 | | | Incluir líneas 12 a 15 | 7.72 | | 0.11 16 |
| (ii) CATALIZADORES | PM (g/mol) | Densidad (g/mL) | Volumen (mL) | Moles | Masa (g) | Costo (\$/g) | Costo (\$) |
| Ninguno | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.000 19 |
| | | | | | | | 0.000 20 |
| TOTAL DE CATALIZADORES | | | | | 0 | | 0.000 21 |
| (iii) DISOLVENTES | Densidad (g/mL) | Volumen (mL) | | Masa (g) | Costo (\$/g) | Costo (\$) | |
| Et ₂ O | 0.708 | 13 | | 9.204 | 0.0287 | 0.264 | 24 |
| H ₂ O | 1 | | | 10 | 0 | 0.000 | 25 |
| TOTAL DE DISOLVENTES | | | Incluir líneas 24 a 25 | 19.204 | | 0.264 | 26 |
| Subtotal de material de reacción | | | Incluir líneas 16,21,26 | 26.924 | | 0.374 | 29 |
| B) PASO DE SEPARACIÓN | | | | | | | |
| MATERIAL | Densidad (g/mL) | Volumen (mL) | | Masa (g) | Costo (\$/g) | Costo (\$) | |
| H ₂ O | 1 | 60 | | 60 | 0 | 0.000 | 33 |
| NaHSO ₃ (ac) sat | 1.345 | 30 | | 40.35 | 0.0347 | 0.532 | 34 |
| | | | | | | 0.000 | 35 |
| | | | | | | 0.000 | 36 |
| TOTAL DE MATERIAL DE SEPARACIÓN | | | Incluir líneas 33 a 36 | 100.35 | | 0.532 | 37 |
| C) PASO DE PURIFICACIÓN | | | | | | | |
| MATERIAL | Densidad (g/mL) | Volumen (mL) | | Masa (g) | Costo (\$/g) | Costo (\$) | |
| Et ₂ O de petróleo | 0.64 | 100 | | 64 | 0.0193 | 1.235 | 41 |
| MgSO ₄ | | | | 5 | 0.0619 | 0.309 | 42 |
| | | | | | | 0.000 | 43 |
| | | | | | | 0.000 | 44 |
| TOTAL DE MATERIAL DE PURIFICACIÓN | | | Incluir líneas 41 a 44 | 69 | | 1.544 | 45 |
| Subtotal Material post-reacción | | | Incluir líneas 37,45 | 169.35 | | 2.077 | 47 |
| | | | | Masa (g) | Costo (\$) | | |
| TOTAL MATERIAL DE ENTRADA | | | Incluir líneas 29,47 | 196.274 | 2.450 | 50 | |
| | PM (g/mol) | Moles | Rendimiento | Masa (g) | Costo (\$/g) | | |
| SALIDA DE PRODUCTO | 184 | 0.0118 | 0.8004 | 2.18 | 1.124 | 53 | |

Imagen 3.- Métricos de reacción para calcular el EMR. (Andraos y Sayed, 2007).

| | | | | | | | | |
|---|------------|---------------------------------|--|----|--|--|--|--|
| Reactivo limitante: | Fenilo-CHO | | | | | | | |
| Parámetro | VALOR | | | | | | | |
| Escala de reacción | 0.0148 | moles | | 58 | | | | |
| E (pm) | 0.759 | PM subproductos/ PM producto | | 59 | | | | |
| EA | 0.569 | PM producto/ S PM reactivos | | 60 | | | | |
| (i) Bajo recuperación de disolventes, catalizadores, subproductos y todos los materiales post-reacción | | | | | | | | |
| Masa del desecho | 5.54 | g | | 63 | | | | |
| (líneas 16-53) | | | | | | | | |
| E (masa) | 2.541 | g desecho/ g producto | | 64 | | | | |
| EMR | 0.282 | g producto/ \$ g reactivos | | 65 | | | | |
| FE | 1.611 | | | 66 | | | | |
| Costo de entrada de residuos (\$) | 0.079 | | | | | | | |
| (ii) Bajo compromiso de todos los disolventes de la reacción, catalizadores, subproductos y todos los materiales post-reacción | | | | | | | | |
| Masa del desecho | 194.094 | g | | 69 | | | | |
| (líneas 50-53) | | | | | | | | |
| E (masa) | 89.034 | g desecho/ g producto | | 70 | | | | |
| EMR | 0.011 | g producto/ \$ g reactivos | | 71 | | | | |
| Costo de entrada de residuos (\$) | 2.423 | | | | | | | |
| Verificación de fórmula | 0.011 | | | | | | | |
| (iii) Bajo recuperación del éter proveniente de la reacción y del éter de petróleo proveniente de la purificación | | | | | | | | |
| Masa del desecho | 120.89 | g | | 76 | | | | |
| E (masa) | 55.454 | g desecho/ g producto | | 77 | | | | |
| EMR | 0.018 | g producto/ \$ g reactivos | | 78 | | | | |
| Costo de entrada de residuos (\$) | 0.934 | | | | | | | |

Imagen 3.- Continuación. Métricos de reacción para calcular el EMR. (Andraos y Sayed, 2007).

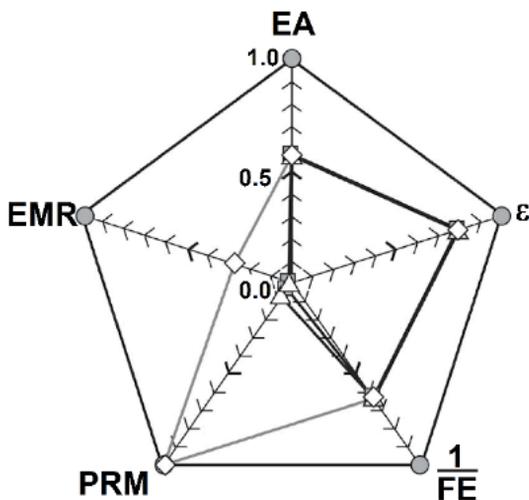


Imagen 4.- Pictograma GAPI. Los números están relacionados con parámetros de descripción (Andraos y Sayed, 2007; Andraos, 2009b).

- b) Se llevó a cabo una estrategia que combinaba la ingeniería industrial y la Química Verde para determinar el impacto ambiental

durante la síntesis de nanopartículas de sílice por los procesos sol-gel, flama y HMDSO-flama, utilizando como complemento el Algoritmo de Reducción de Desechos (WAR por sus siglas en inglés) y el enfoque novedoso para entornos de evaluación y decisión de ambientes imprecisos (NAIADE por sus siglas en inglés) (Naidu *et al.*, 2008), que se muestra en la **Imagen 5**. Es importante señalar que las métricas de QV aquí usados (adquisición de materiales, generación de desechos, material peligroso, EA, índice de disolvente y eficiencia energética), se emplearon para determinar el impacto ambiental de la síntesis de tres nanopartículas (métodos HMDSO-flama, flama-TEOS y sol-gel) utilizando las estrategias del software WAR y NAIADe.

| Tipo de matriz | | Caso de estudio | | |
|---------------------------------|--|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Impacto | | NANOPARTICULAS DE SILICA | | |
| Alternativas | | Sol-Gel laboratorio | TEOS-flama | HMDSO-flama |
| Criterio | | | | |
| Rendimiento | | 0.7 | 60 | 25 |
| Tamaño de partícula | | Moderado | Bueno | Más o menos bueno |
| Costo por unidad de producto | | 35.31 | 0.37 | 0.27 |
| Índice de seguridad químico | | 13 | 24 | 17 |
| Índice de seguridad del proceso | | 5 | 9 | 8 |
| Adquisición de material | | 738.4 | 111.1 | 22.52 |
| Generación de desechos | | 1004 | 105 | 12.88 |
| Material peligroso | | Muy bueno | Más o menos bueno | Bueno |
| % Economía atómica | | 2.05 | 0.949 | 4.49 |
| Índice de disolvente | | 0.0791 | 0 | 0 |
| IPA | | 870 | 0.0021 | 0.0016 |

Imagen 5.- Matriz generada por el software NAIADe. (Naidu *et al.*, 2008).

- c) Una métrica semi-cuantitativa para reconocer el verdor de una reacción, denominada estrella verde (GS por sus siglas en inglés), fue desarrollado por Ribeiro *et al.* (2010). Los 12 Principios de la Química Verde están involucrados, y se emplea un gráfico de radar generado en Excel, que se muestra en la **Imagen 6**. La escala propuesta para establecer el verdor de una reacción comprende

valores de 1 a 3. Este enfoque evalúa las sustancias involucradas en un proceso, considerando tanto el riesgo para la salud humana como al ambiente.

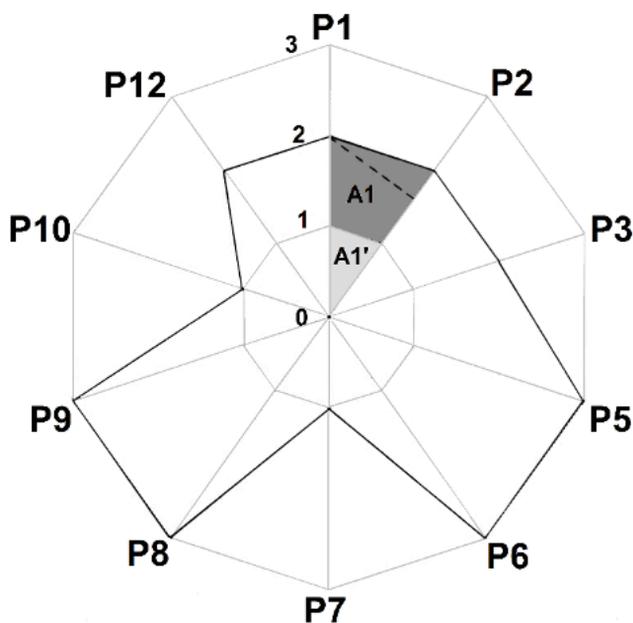


Imagen 6.- Modelo de la estrella verde empleando los 12 principios (P1-12). A1 y A1' significan el área del triángulo (Ribeiro *et al.*, 2010).

- d) La IMP implementada por la The Roundtable (Jiménez-González *et al.*, 2011, Jiménez-González *et al.*, 2013) como la principal métrica verde de masa, para la industria farmacéutica desde el 2011 cuenta con una novedosa versión conocida como la herramienta de calculadora IMP-hoja de cálculo, **Imagen 7**. Fue desarrollada por Merck para reconocer la intensidad de la masa del proceso en toda la cadena de suministro farmacéutica. Este procedimiento involucra los sustratos, reactivos y disolventes, entre otras etapas en el desarrollo de los API (Jiménez-González *et al.*, 2011). Cabe mencionar que esta herramienta se acompaña del análisis del ciclo de vida para conocer el impacto ambiental, pero es fundamental remarcar que los datos del análisis del ciclo de vida no están disponibles para muchos disolventes; en conse-

cuencia, algunas características de los disolventes más parecidos deben ser empleados.

| Nombre del paso/número | | 1 | |
|---|-------------------|--------|--|
| | Valor | Unidad | |
| Tamaño de lote físico | 155 | kg | |
| Ensayo de pureza | 99% | wt% | |
| Tamaño del lote de ensayo | 153.5 | kg | |
| Rendimiento | 91% | | |
| kg de producto de ensayo | 217 | kg | |
| Pureza del producto | 100% | wt% | |
| Materias primas | | | |
| | Carga física (kg) | Unidad | |
| Substratos | | | |
| Producto del paso 1 | 155 | kg | |
| Reactivos | | | |
| Diisopropiletilamina | 105 | kg | |
| Cloruro de 4-clorobenzoilo | 147 | kg | |
| Disolventes | | | |
| 2-MeTHF | 700 | kg | |
| Heptano | 450 | kg | |
| Acuoso | | | |
| 2N HCl | 420 | kg | |
| 25% NaCl | 220 | kg | |
| Métrica de los pasos del proceso | | | |
| Masa del substrato (kg) | | 155 | |
| Masa de los reactivos (kg) | | 252 | |
| Masa de los disolventes (kg) | | 1150 | |
| Masa acuosa (kg) | | 640 | |
| Obtención del IMP | | 10.1 | |
| Obtención del IMP de substrato, reactivos, disolvente | | 7.2 | |
| Obtención del IMP de substrato y reactivos | | 1.9 | |
| Obtención del IMP de disolventes | | 5.3 | |
| Obtención del IMP del agua | | 2.9 | |
| IMP acumulado | | 19.0 | |
| IMP acumulado de substrato, reactivos, disolventes | | 14.0 | |
| IMP acumulado de substrato y reactivos | | 3.2 | |
| IMP acumulado de disolventes | | 10.8 | |
| IMP acumulado del agua | | 5.0 | |

Imagen 7.- Calculadora IMP-hoja de cálculo de la the Roundtable. (Jiménez-González *et al.*, 2013).

- e) Para medir los impactos en la salud, la seguridad y el ambiente en la industria del sabor y la fragancia, se estableció la herramienta métrica GREEN MOTION™ (Phan *et al.*, 2015). Es un método sen-

cillo y cuantitativo; sin embargo, presenta varias limitaciones, como la falta del análisis de los procesos de fabricación y que los puntos de penalización (0-100) fueron seleccionados arbitrariamente por los autores. El núcleo de esta métrica son siete conceptos: material de entrada, disolvente, peligro y toxicidad de los reactivos, reacción, proceso, peligro y toxicidad de los productos finales y residuos. Fue creado para generar una respuesta simple (sí o no) de un total de 100 puntos; por cada pregunta respondida con impactos negativos, se restan puntos.

- f) Recientemente se lanzó la herramienta ChemPager (Kaiser *et al.*, 2018), así como una versión mejorada (Loureiro *et al.*, 2019), basado en hojas de cálculo de Google o de Excel, en complemento con la plataforma Tibco Spotfire para su visualización. El uso conveniente de esta herramienta ofrece información apropiada y resumida del proyecto que se está realizando; en consecuencia, el químico podría revisar convenientemente el proceso para tomar una decisión adecuada. Además, la herramienta ChemPager muestra datos importantes de la métrica IMP como distribución de disolventes, costo de producción, rendimiento volumen-tiempo y, una puntuación del desarrollo, **Imagen 8**. Los datos permiten distinguir la variabilidad del proceso, esto al cambiar algún componente, por ejemplo, los equivalentes de catalizador en un proceso por lotes.

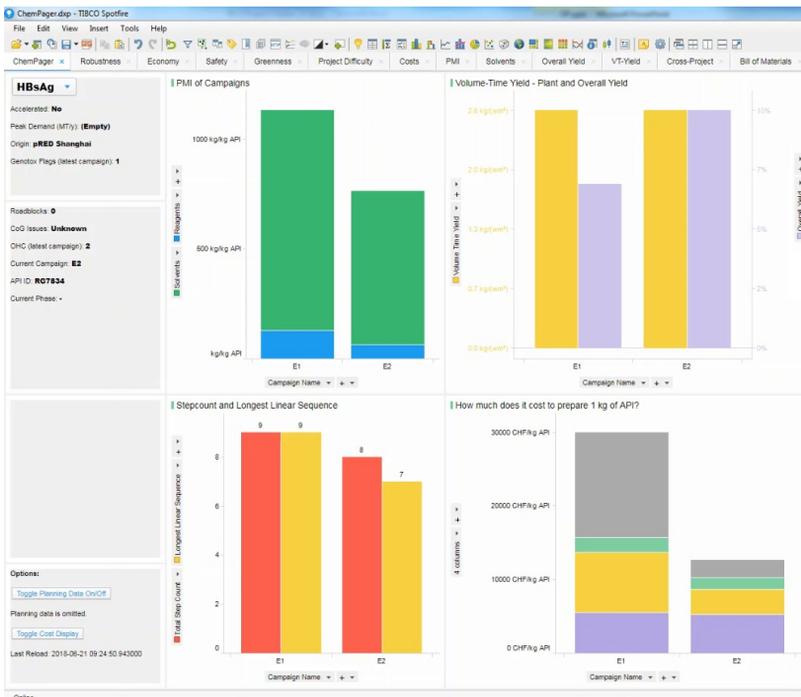


Imagen 8.- Ejemplo de la página ChemPager, vista parcial (Kaiser *et al.*, 2018, Loureiro *et al.*, 2019).



Imagen 8.- Continuación. Ejemplo de la página ChemPager, vista parcial (Kaiser *et al.*, 2018, Loureiro *et al.*, 2019).

g) El uso de “*big data*” o gran cantidad de información para determinar el peligro y el riesgo de los productos químicos han sido importantes herramientas en estudios *in silico* para conocer su toxicología. En consecuencia, varias fuentes de datos (ECHA, ToxCast, HSDB y ACToR) muestran, para más de 1000 productos químicos, sus características toxicológicas para conocer el mecanismo molecular de la toxicidad. Además, se han aplicado algunos enfoques computacionales: Ecosar que calcula las propiedades físicas y los valores potenciales de ecotoxicidad, OncoLogic que

predice el riesgo de cáncer, el enfoque de Scivera utiliza datos seleccionados para derivar puntajes para criterios de valoración individuales, y la metodología Verisk 3E GreenScore que muestra puntajes de peligro, utilizando transformaciones logarítmicas de datos científicos de entrada (Maertens *et al.*, 2018).

- h) Relacionado con el campo de la Química Analítica, se ha informado una métrica con una escala de color para evaluar cualquier procedimiento analítico (Nowak *et al.*, 2019), empleando una hoja de cálculo de Excel. Esta herramienta se basa en los tres colores primarios (rojo, verde y azul) para definir la escala de color, generando un color para la evaluación final. En este caso, el color rojo se atribuye al rendimiento analítico, el color verde para la seguridad/eco-amigable y, el color azul para la productividad o efectividad práctica. En general, el intervalo cuantitativo corresponde a 0-100%. En este sentido, si la escala de colores es $\geq 66.6\%$, indica un valor satisfactorio; si el valor obtenido se encuentra entre 33.3 y 66.6%, este es etiquetado como un intervalo tolerable; finalmente, si el color de la escala es $< 33.3\%$, es indicativo de que no es aceptado. Además, hay que mencionar que esta métrica es asistida por el parámetro cuantitativo W (método brillante) que integran la escala de tres colores con diferentes pesos y el parámetro w (criterio) que se puede ajustar según la situación.
- i) Una herramienta interesante de métrica verde relativamente reciente es el software llamado verdor analítico AGREE: analytical greenness, por sus siglas en inglés (Pena-Pereira *et al.*, 2020). Se centra en los 12 Principios de la Química Analítica Verde (QAV), **Tabla 3**. En la métrica AGREE, se emplea una escala de 0 a 1 y, el resultado es obtenido mediante un pictograma, **Imagen 9.**, donde los valores de la escala son designados por el usuario. Es importante señalar que los 12 Principios de la QAV han sido asignados en la escala, desde el tratamiento de la muestra (se prefiere la entrada directa), el tamaño de la muestra, el uso de energía (minimizado), hasta la seguridad del operador.

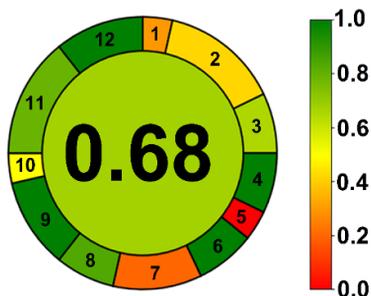


Imagen 9.- Pictograma mostrando el resultado de la evaluación y la escala de color. (Pena-Pereira *et al.*, 2020).

- j) Recientemente Płotka-Wasyłka y Wojnowski (2021) publicaron una actualización al trabajo de Płotka-Wasyłka (2018); al que se le denominó Índice Complejo del Procedimiento Analítico Verde (ComplexGAPI por sus siglas en inglés). En esta obra, se emplean un pentagrama-pictograma, una escala de color y dos o tres niveles de evaluación. Además, un hexágono-pictograma es agregado, **Imagen 10** complementando la evaluación: rendimiento, reactivos, disolventes, condiciones, instrumentación, elaboración y purificación del producto final.

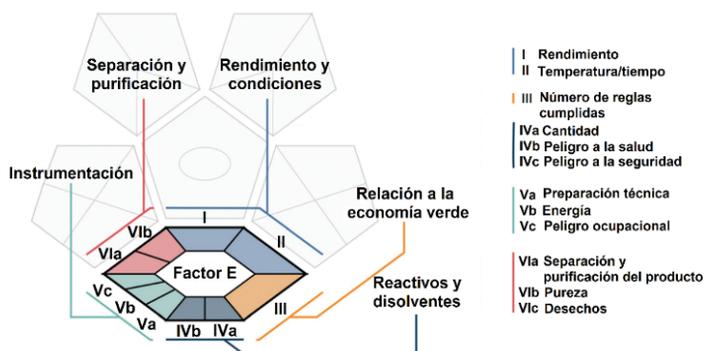


Imagen 10.- Pictograma ComplexGAPI. (Płotka-Wasyłka y Wojnowski, 2021).

- k) Un estudio interesante es la aplicación de un análisis de decisión multicriterio (MCDA por sus siglas en inglés) para determinar el verdor de los procedimientos de síntesis orgánica, empleando

el algoritmo Técnica de Orden de Preferencia por Semejanza a Solución Ideal: TOPSIS por sus siglas en inglés (Tobiszewski *et al.*, 2021). Esta propuesta se estableció con nueve criterios: 1) Sustrato, 2) Eficiencia de la reacción, 3) Economía atómica, 4) Temperatura, 5) Presión, 6) Tiempo de reacción, 7) Disolvente, 8) Catalizador y 9) Reactivo. Esta métrica se basa en una escala de 0 a 10 puntos, con los criterios asignados por dos expertos según su percepción, ayudados por las hojas de datos de seguridad del material de sustratos y reactivos y por el de clasificación y etiquetado de sustancias químicas, Sistema Globalmente Armonizado (GHS por sus siglas en inglés), siendo una herramienta más sistémica porque combina criterios en una puntuación final.

- 1) También relacionado con el área de la QAV, es importante resaltar que la preparación de la muestra es un paso esencial en la separación de un analito. En este sentido, se da a conocer este trabajo con la herramienta métrica: AGREEprep (Wojnowski *et al.*, 2022) en donde se da importancia a la preparación de la muestra. Fue elaborado considerando 10 categorías, con base en los principios de la preparación verde de la muestra (López-Lorente *et al.*, 2022), **Tabla 4**. También se emplea una escala con una sub-puntuación de 0 a 1, con una puntuación final cualitativa. El resultado es visualizado mediante un pictograma de colores con el valor de evaluación final, localizado dentro de un círculo de color en el centro del pictograma, mostrando el rendimiento de verdor de la preparación total la muestra, **Imagen 11**.

Tabla 4.- Los 10 principios verdes para la preparación de la muestra.

| PRINCIPIO | SIGNIFICADO |
|-----------|---|
| 1 | La preparación de la muestra debe ser <i>in situ</i> . |
| 2 | Disolventes y reactivos alternos más seguros. |
| 3 | Los materiales deben ser sostenibles, reusables y renovables. |
| 4 | Prevenir o minimizar la generación de residuos. |
| 5 | Tamaño mínimo. |
| 6 | Mejorar el rendimiento de la muestra. |

| | |
|----|---|
| 7 | Promover la integración de pasos y automatización. |
| 8 | Reducir el consumo de energía. |
| 9 | Garantizar un análisis verde de preparación posterior a la muestra. |
| 10 | Proteger al operador. |

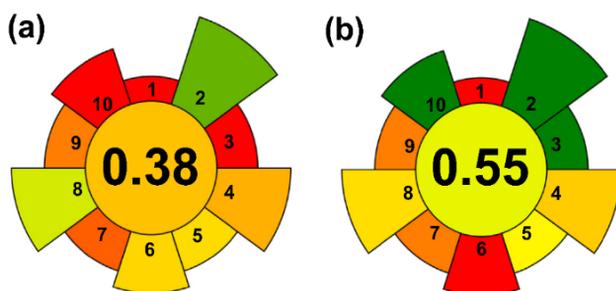


Imagen 11.- Ejemplo de los resultados en la preparación de ésteres de ftalato empleando AGREEprep, para (a) microextracción líquido-líquido, (b) microextracción en fase sólida (Wojnowski *et al.*, 2022).

MÉTRICOS HOLÍSTICOS

Como se puede percibir de acuerdo con toda la información antes descrita, ninguna de las métricas presentadas toma en cuenta todo el Protocolo de Química Verde (los 12 Principios); por tanto, en este apartado se consideran aquellas métricas que si hacen incidencia en el Protocolo de la Química Verde.

- a) Una métrica llamada Eco-Scale, planificada por Van Aken *et al.* (2006) utiliza una escala de 0 a 100, siendo 100 el valor para una reacción ideal y, en consecuencia, 0 indica una respuesta no apropiada. El valor asignado se basa en resultados que consideran seis parámetros: rendimiento, precio de componentes de reacción, seguridad, configuración técnica, temperatura/tiempo, tratamiento y purificación, que se muestra en la **Tabla 5**. Es importante señalar que cada parámetro comprende puntos de penalización

acumulativos individuales. el análisis correspondiente tiene la ventaja de que todos los parámetros importantes son transparentes (está claro cómo se obtiene la puntuación final), son rápidos, se pueden calcular en menos de 5 min. y no adoptan un punto de vista general, sino que consideran las ventajas y desventajas de metodologías específicas o reactivos auxiliares, además de ofrecer una visión general de las condiciones de reacción.

Tabla 5.- Puntos de penalización para calcular la Eco-Scale.

| PARÁMETRO | PUNTOS DE PENALIZACIÓN |
|---|--|
| Rendimiento | |
| Costo de los componentes de la reacción (para obtener 10 del producto). | |
| Barato (<\$10). Caro (>\$10 and <\$50). Muy caro (>\$50). | 0 3 5 |
| Seguridad | |
| N (peligroso para el ambiente). T (tóxico). F (altamente inflamable). E (explosivo). F+ (extremadamente inflamable). T+ (extremadamente tóxico). | 5 5 5 10 10 10 |
| Preparación técnica | |
| Preparación común. Instrumentos para la adición controlada de químicos. Técnica de activación no convencional. Equipo de presión, > 1 atm. Cualquier equipo de vidrio adicional. Atmósfera de gas (inerte). Guantes de látex. | 0 1 2 3 1 1 3 |
| Temperatura/tiempo | |
| Temperatura ambiente, < 1 h. Temperatura ambiente, < 24 h. Calentamiento, < 1 h. Calentamiento, > 1 h. Enfriamiento a 0 °C. Enfriamiento, < 0 °C. | 0 1 2 3 4 5 |
| Separación y purificación | |
| Ninguno. Enfriamiento a temperatura ambiente. Adición de disolvente. Filtración simple. Remoción del disolvente con pnb < 150 °C. Cristalización y filtración. Remoción del disolvente con pnb > 150 °C. Extracción en fase sólida. Destilación. Sublimación. Extracción líquido-líquido. Cromatografía clásica. | 0 0 0 0 0 1 2 2 3 3 3 3 |

b) Ribeiro *et al.* (2010 a y b) propusieron una métrica semi-cuantitativa interesante denominada estrella verde: GS por sus siglas en inglés). De acuerdo con los autores, esta métrica gráfica ayuda a decidir la reacción más aceptable, considerando los 12 Principios. La métrica gráfica consta de una estrella, con cada esquina asociada con uno de los 12 Principios, que se muestra en la **Imagen 6**, mediante una puntuación del 1 al 3, según los riesgos tanto para la salud humana como para el ambiente. Esto, además de ponderar los accidentes químicos, la degradabilidad y renovabilidad de las sustancias involucradas; también, involucra métricas de masa (% de rendimiento, IM, EA, E y EMR). En consecuencia, esta métrica ofrece un análisis visual, permitiendo la optimización del proceso por inspección para mejorar el verdor del proceso. Sin embargo, es importante resaltar que los principios cuatro y once no son considerados. En el mismo contexto, se establecieron otras dos métricas semi-cuantitativas: el círculo verde (CV) y la matriz verde (Ribeiro *et al.*, 2012 y 2013). En este caso, el CV, mostrado en la **Imagen 12**, está dividida en 10 secciones. Cada sección está coloreada según su concordancia con un principio particular, permitiendo la identificación de aquellas características que pueden ser mejorados que, en el caso de la matriz verde, se consideran las fortalezas y debilidades y, las ventajas y desventajas de un proceso químico.

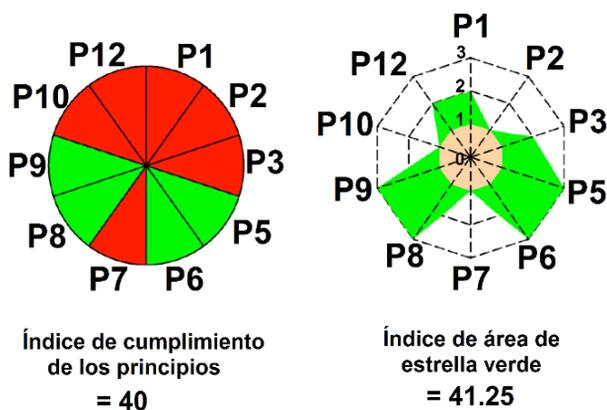


Imagen 12.- Ejemplo de resultados de las métricas CV y GS. El color verde es por el acercamiento al principio, el color rojo, no tiene acercamiento a los principios. (Ribeiro *et al.*, 2010a y b, Ribeiro y Machado, 2012 y 2013).

- c) Una actualización de las métricas discutidas anteriormente fue reportada por Ribeiro *et al.* (2014). En este caso, se presentó el uso de la GS y del CV junto con la clasificación y etiquetado de sustancias químicas, Sistema Globalmente Armonizado: GHS por sus siglas en inglés, mostrando ventajas tales como una evaluación más sistémica de los peligros de los productos químicos para su uso en los criterios de evaluación y un mayor contacto con el GHS en el laboratorio.
- d) Koster *et al.* en el 2013 dieron a conocer la herramienta iSUS-TAIN® desarrollada por la industria química. Involucra los 12 Principios de la Química Verde para medir la sostenibilidad de los productos y procesos. Los 12 principios fueron medidos usando un intervalo de puntuación entre 0 y 100, correspondiendo 100 a la mejor puntuación. Algunos principios tales como el 3, 5, 6, 8, 9, 11 y 12 se evaluaron según la literatura original. Sin embargo, el Principio 1 se mide por el factor E, el Principio 2 por la eficiencia de la masa de reacción, el Principio 4 es una métrica mixta (toxicidad acuática y toxicidad humana), el Principio 7 es la suma del peso de materias primas renovables en un producto por peso del producto, y el principio 10 es medido por los datos experimentales actuales que se obtienen. Este acercamiento apoya a los investigadores para mejorar un producto, ya que así pueden detectar la etapa con menor puntaje en el proceso y, en consecuencia, hacer modificaciones, para contribuir a generar una mejor sostenibilidad para un producto en particular.
- e) Otra contribución importante fue reportada por Duarte *et al.* (2015). En este trabajo, los autores analizan el verdor de una síntesis describiendo el proceso total en una evaluación de los diferentes pasos: reacción, aislamiento y purificación, así como el proceso global, **Imagen 13**. La metodología implica los 12 Principios de la Química Verde y la metodología GS (Ribeiro *et al.*, 2010a y b, Ribeiro y Machado, 2012 y 2013, Ribeiro *et al.*, 2014), como se describió anteriormente. En este caso, con respecto a la GS, la métrica utiliza una estrella de diez esquinas para la reacción y una estrella de seis esquinas para las operaciones de aislamiento y purificación. Es conveniente resaltar que los autores realizaron esta suposición: “Es posible mejorar el verdor de una síntesis sin desarrollar el trabajo de laboratorio, simplemente identificando los mejores pasos en la reacción, aislamiento y purificación”.

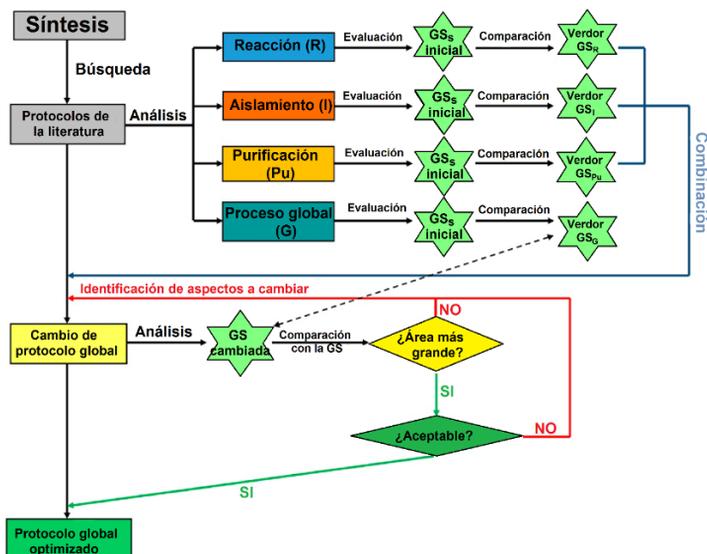


Imagen 13.- Procedimiento GS tomando en cuenta todos los pasos en la síntesis. (Duarte *et al.*, 2015).

f) Una métrica híbrida para evaluar procedimientos experimentales relacionada con la química verde fue dada a conocer por Morales *et al.*, 2011. En relación con ella, se consideran los *Doce Principios* de la Química Verde. Este enfoque es cualitativo por medio de un código de color y semi-cuantitativa utilizando una escala tipo Likert: que va de totalmente café (número 1) a completamente verde (número 10), como se muestra en la **Imagen 14**. Como se puede ver, una clara asignación (creciente *versus* decreciente contribución verde) es contemplada al considerar varios tonos de color verde, un color amarillo como interfaz y varios tonos color café. Para complementar la evaluación de grado-verde de un proceso en particular, se muestra el diagrama de flujo del procedimiento experimental completo, paso a paso (reacción, aislamiento y purificación del producto), como se ilustra en la **Imagen 15**. Es importante tener en cuenta que los pictogramas de salud y seguridad de los reactivos y disolventes también están considerados durante la evaluación. Cada principio se considera en cada paso (paso a paso), con el puntaje de valor correspondiente, colocado entre paréntesis, que vincula el principio involucrado

por su número en un cuadro de color, de acuerdo con la intensidad asignada al paso experimental correspondiente. El valor de verdor final es el resultado promedio de todos los pasos calificados en todo el proceso experimental. Además, es importante mencionar que esta métrica está también considerada en la lista de tóxicos emitidos al ambiente (TRI por sus siglas en inglés) (<https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals>).



Imagen 14.- Escala tipo Likert¹ para la evaluación de los 12 Principios de la Química Verde. El significado de los números corresponde a 1= Totalmente café, 2= Muy café, 3= Moderadamente café, 4= Ligeramente café, 5= Transición café a verde, 6= Ligeramente verde, 7= Buen acercamiento verde, 8= Muy buen acercamiento verde, 9: Gran acercamiento verde, 10= Totalmente verde (Morales *et al.*, 2011).

¹ Es una escala ordinal que permite ordenar datos en categorías, con objeto de medir una respuesta referente a niveles diferentes de conocimientos, habilidades y/o experiencias (Morales *et al.* 2011).

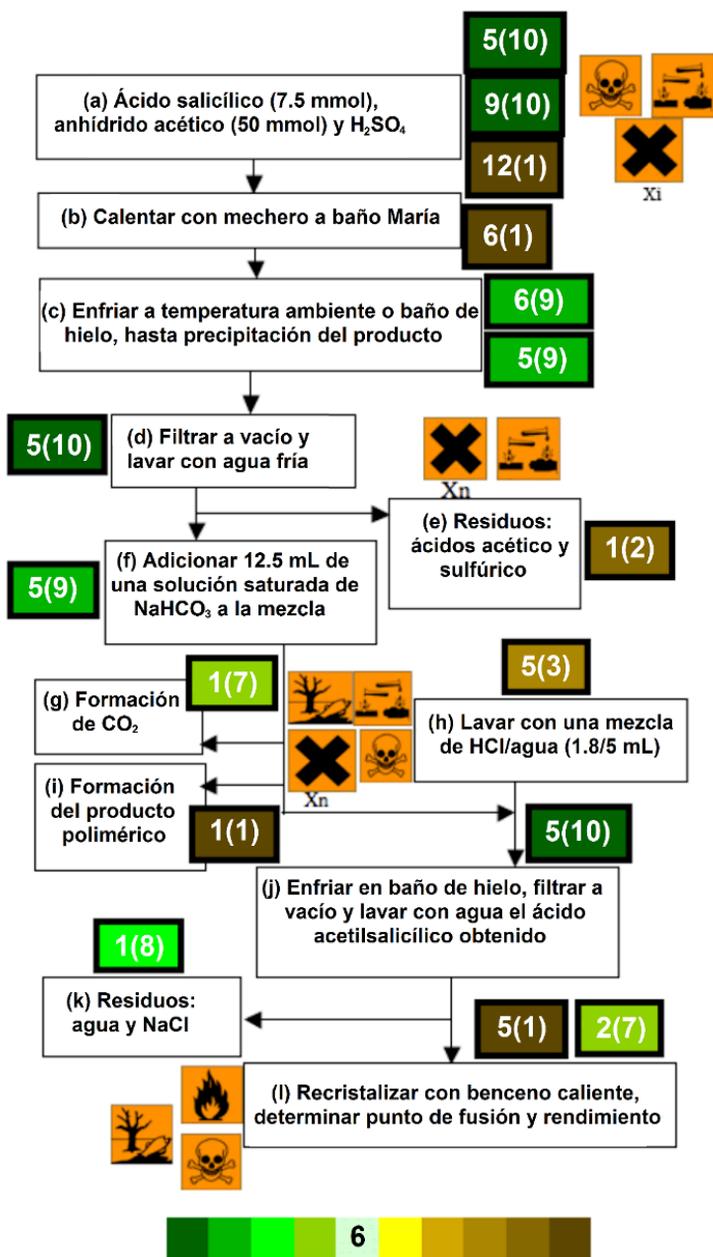


Imagen 15.- Ejemplo del diagrama de flujo del procedimiento experimental empleando la escala de color-Likert y evaluando los

Dada la importancia del presente libro, y conforme al trabajo de educación-investigación que se realiza por los autores, creemos importante llevar a cabo el desarrollo de dos ejemplos de la literatura primaria actual para entender la aplicación de esta métrica híbrida, mediante un ejemplo comparativo para el mismo proceso experimental. Además, es importante comentar, que los pictogramas empleados en este ejemplo son los pictogramas de GHS.

Con relación al primer ejemplo, este se trata de una práctica de laboratorio de la materia de Química Orgánica para las Licenciaturas de Química, impartidas en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM (FESC-UNAM). En este ejemplo se presentarán el método actual y la modificación hecha por el grupo de trabajo en la FESC-UNAM empleando el protocolo de la Química Verde. El segundo ejemplo está relacionado con un artículo reciente publicado en la revista *Green Chemistry*, la cual cuenta con un factor de impacto de 11.034 y tiene, de acuerdo con Scimago Journal Ranking, el cuartil 1 (Q1).

Ejemplo 1:

Obtención de la aspirina® (ácido acetilsalicílico). Práctica de Laboratorio, Manual de laboratorio de Química Orgánica, FESC-UNAM.

Abstract: No contiene.

Resumen en el contexto verde: Es importante comentar que este proceso no indica ser verde. En él se describe la formación del ácido acetilsalicílico mediante una reacción entre el ácido *o*-hidroxibenzoico (salicílico) y el anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

Reacción general del proceso:

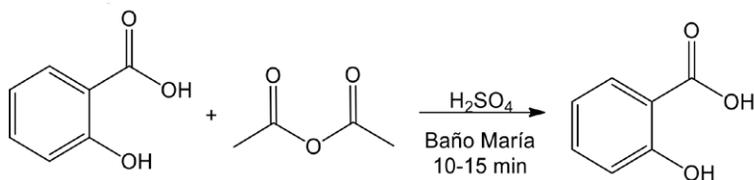
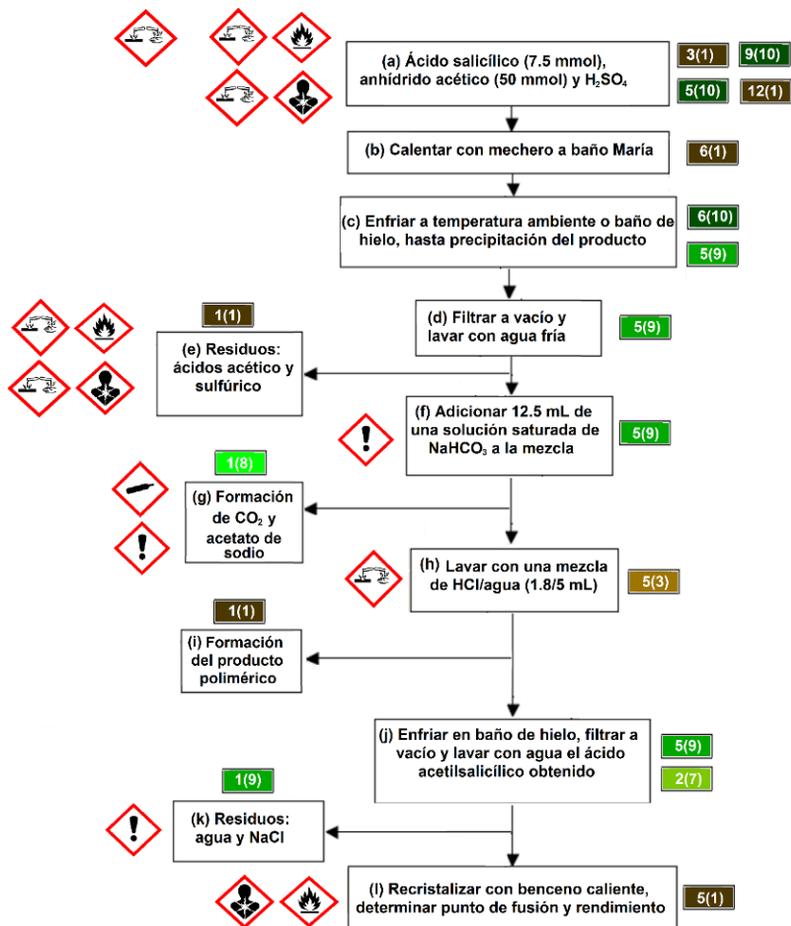


Diagrama de flujo:



Evaluación total del proceso

Evaluación del acercamiento verde

| PASO | JUSTIFICACIÓN |
|------|---|
| a | El ácido salicílico se considera corrosivo, y el anhídrido acético es, de acuerdo a su pictograma, corrosivo e inflamable. Además, el H ₂ SO ₄ es corrosivo y provoca daño a la salud, por lo que en el Principio 3, es Totalmente café (1). En la reacción no se hace uso de disolvente, por lo que el Principio 5 se considera Totalmente verde (10). Se emplea H ₂ SO ₄ como catalizador, por lo que este paso se considera oportuno evaluar como Totalmente verde (10) al Principio 9. El Principio 12 es calificado como Totalmente café (1), en acuerdo con el Principio 3 (<i>vide supra</i>). |
| b | El calentamiento se lleva a cabo empleando gas licuado comercial, por lo cual el acercamiento al Principio 6 se considera Totalmente café (1), ya que se prefieren otras fuentes de activación. |
| c | El enfriamiento se lleva a cabo a temperatura ambiente, por lo que el Principio 6 es apropiado evaluarlo como Totalmente verde (10), si el enfriamiento se lleva a cabo con baño de hielo es oportuno evaluar al Principio 5 con un Gran acercamiento verde (9). |
| d | Para la filtración y lavado del compuesto de interés se emplea agua, disolvente considerado verde por excelencia; ¹ sin embargo, se deben de considerar los residuos generados. En consecuencia, este paso es conveniente calificarlo con un Gran acercamiento verde (9). |
| e | Se generan los residuos ácido acético y ácido sulfúrico. Respecto al ácido acético es biodegradable y no es considerado como material tóxico al ser emitido al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals) pero es importante tomar en cuenta que sigue siendo inflamable y corrosivo, lo que permite evaluar a este paso como Totalmente café (1) con respecto al Principio 1. |
| f | Para complementar la purificación del compuesto de interés se emplea una solución saturada de NaHCO ₃ en agua, disolvente verde (Anastas y Warner 1998). En consecuencia, hay un Gran acercamiento verde (9) con relación al Principio 1. |
| g | Se genera CO ₂ , que de acuerdo con Anastas y Warner (1998) es considerado como una fuente renovable, y acetato de sodio, al empelar en el paso anterior NaHCO ₃ ; por lo tanto, en función de la dualidad residual se aprecia un Muy buen acercamiento verde (8) con respecto al Principio 1. |
| h | Se hace uso de ácido clorhídrico en mezcla acuosa, el cual es corrosivo, por lo que se sugiere una evaluación Medianamente café (3) para el principio 5. |
| i | Se forma un producto polimérico, por lo que es apropiado calificar a este paso en su acercamiento al Principio 1 como Totalmente café (1). |
| j | Para concluir la purificación del compuesto de interés, se emplea un baño de hielo y agua, disolvente verde (Anastas y Warner 1998). En consecuencia, este paso tiene un Gran acercamiento verde respecto al Principio 5. Con relación al principio 2, hay una buena economía atómica (75 %), por lo que este paso tiene un Buen acercamiento verde (7). |
| k | Como residuos se generan agua y NaCl, por lo que es conveniente evaluar el Principio 1 con un Gran acercamiento verde (9), además de que el NaCl es irritante y no es considerado como material tóxico emitido al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals). |
| l | Se recrystaliza con benceno, de acuerdo a sus pictogramas es inflamable y provoca daño a la salud, conforme al Principio 5 es Totalmente café (1). |

Evaluación final total del proceso

Esta se determina mediante la sumatoria de todas las evaluaciones realizadas (99), la cual se divide entre el total de eventos analizados (17), obteniendo de esta forma la evaluación correspondiente para este proceso (5.8235), el cual se considera como una transición de café a verde (5).

Ejemplo 2:

Obtención de aspirina®. Arroyo, G.; Hernández, E.; Martínez, J.; Miranda, R.; Noguez, M.; Penieres, J.; Rivero, C.; Velasco, B.; Vilchis, M.; Gómez, C. *Prácticas de laboratorio de Química Orgánica Verde*, 2010, pp. 79-83.

Abstract: no contiene.

Resumen en el contexto verde: Se describe una alternativa sintética para obtener Aspirina®, mediante un acercamiento verde utilizando como catalizador y/o medio de reacción Tonsil Actisil FF (arcilla bentonítica), en condiciones libres de disolvente, usando como fuente de activación, irradiación infrarroja.

Reacción general del proceso:

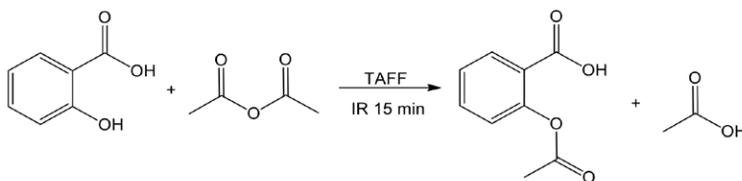
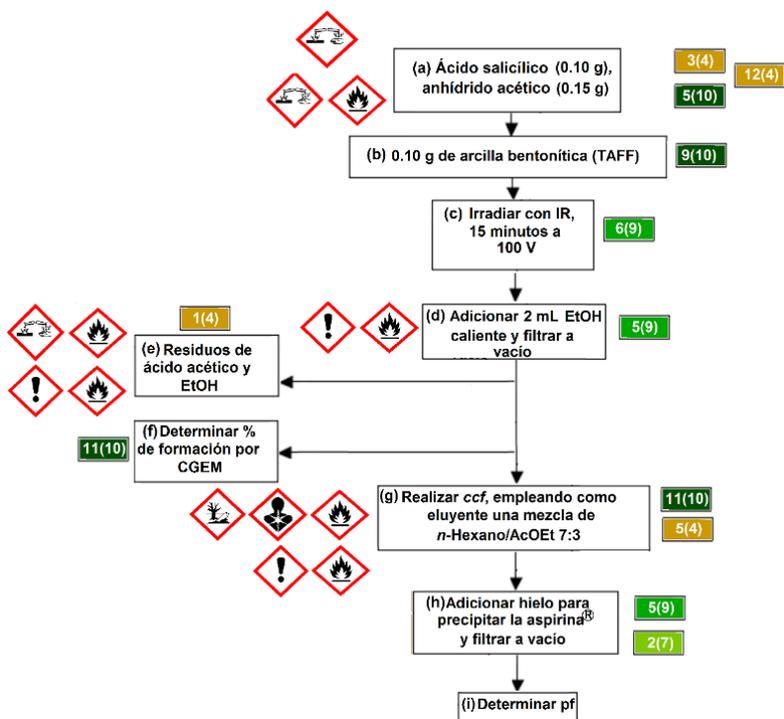


Diagrama de flujo:



Evaluación del acercamiento verde

| PASO | JUSTIFICACIÓN |
|------|--|
| a | Se emplean ácido salicílico, se considera corrosivo, y el anhídrido acético es, de acuerdo a su pictograma, corrosivo e inflamable, por lo que el principio 3, es Ligeramente café (4). En la reacción no se emplea disolvente, por lo que el Principio 5 se considera Totalmente verde (10). El Principio 12, es calificado como Ligeramente café (4), ya que al no emplear H ₂ SO ₄ el riesgo de accidente se ha minimizado notablemente y en acuerdo con el Principio 3, (<i>vide supra</i>). |
| b | Al emplear una arcilla natural, Tonsil Actisil FF (TAFF), como catalizador de la reacción, se evitó el uso de H ₂ SO ₄ . En consecuencia, en este paso, en relación al Principio 9, es Totalmente verde (10). |

| PASO | JUSTIFICACIÓN |
|------|---|
| c | El proceso presenta un gasto energético de 62.5 Wh mediante el empleo de irradiaciones infrarrojas, el cual es un método de activación más seguro en comparación con el uso de gas licuado, por lo que este paso es oportuno considerarlo con un Gran acercamiento verde (9) con respecto al Principio 6. |
| d | Se emplea EtOH caliente para el lavado del compuesto de interés, el cual es un disolvente inflamable; sin embargo, es importante comentar que es considerado un disolvente verde en función de su baja toxicidad y buena degradabilidad, además de que no es considerado como material tóxico al ser emitido al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals). Por ello, se debe considerar este paso con un Gran acercamiento verde (9) en cuanto al Principio 5. |
| e | Se generan los residuos ácido acético y etanol, que poseen pictogramas de inflamabilidad corrosión e irritación; sin embargo, ambos son biodegradables y no son considerados como materiales tóxicos al ser emitidos al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals), por lo que es propicio evaluar esta etapa como Ligeramente café (4), respecto al Principio 1. |
| f | El seguimiento de la reacción se puede efectuar por CGEM (cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas), por lo que es conveniente evaluar la incidencia del Principio 11 como Totalmente verde (10). |
| g | Al realizar la ccf (cromatografía en capa fina) también se lleva a cabo el seguimiento de la reacción, aún sin ser una técnica analítica, lo cual califica al Principio 11 como Totalmente verde (10); además, se resalta el hecho de que se emplean n-Hexano (disolvente café) y acetato de etilo, que no es considerado como material tóxico al ser emitidos al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals), como eluyentes para la ccf, por ello es pertinente calificar este paso respecto al Principio 5 como Ligeramente café (4). |
| h | Para concluir la purificación del compuesto de interés se emplea agua congelada, innegablemente verde, lo que evalúa este paso con un Gran acercamiento verde (9) con respecto al Principio 5, además, la economía atómica (75 %) permite evaluar el Principio 2 con un Buen acercamiento verde (7). |
| i | Sólo se determina el punto de fusión (pf), actividad para la que puede considerarse que no es aplicable ningún principio. |

EVALUACIÓN FINAL TOTAL DEL PROCESO

Esta se determina mediante la sumatoria de todas las evaluaciones realizadas (90), la cual se divide entre el total de eventos analizados (12), obteniendo de esta forma la evaluación correspondiente para este proceso (7,50), el cual se considera con un buen acercamiento verde (7).

Ejemplo 3:

Sustainability and efficiency assessment of vanillin allylation: in solution versus ball-milling. Damien Breilly, Sami Fadlallah, Vincent Froidevaux, Frédéric Lamaty, Florent Allais and Thomas-Xavier Métro. *Green Chem.* 2022, 24, 7874-7882.

Abstract: Allylation of phenols, a widely used reaction in multistep synthetic pathways, was herein investigated using mechanochemistry. This synthesis was first optimized on vanillin by varying key parameters including both chemical (*e.g.*, stoichiometry, reaction time) and mechanical (*e.g.*, rotational speed, material, size and number of beads, liquid additive) conditions, leading to the isolation of allylated vanillin at the gram scale in excellent yield (95 %). The optimized procedure was also successfully implemented to another bio-based phenol of interest, ethyl ferulate (92 % isolated yield). The environmental impact of these procedures was compared with more classical in-solution protocols by calculating *E* factors. When work-up solvents were not considered, *E* factor (sEF) clearly indicated the superiority of the ball-milling approach over the solution-based procedure, underscoring the capacity of ball-mills to drastically reduce the need for “reaction” solvents. On the other hand, when work-up solvents were taken into consideration, *E* factors (cEF) were in favor of the solvent-based approach, which could be explained by the solvent quantities required to recover the reaction mixture from the ball-mill reactor. Overall, these results highlight (i) the great potential of mechanochemistry to enable the development of both efficient and waste-less allylation of lignin-derived phenolic synthons, and (ii) the need to study higher-scale and continuous mechanochemical processes, such as by using extruders, to further improve efficiency and sustainability of such mechanochemical processes.

Resumen en el contexto verde: Se describe la alilación de vainillina empleando la mecanoquímica con excelentes rendimientos (87 %), ensayando parámetros como velocidad de rotación, material, tamaño y número de bolas y aditivo líquido. Además, dependiendo del trabajo de separación y purificación, al emplear la mecanoquímica si no se considera el uso de disolventes el factor ambiental (*E*) es muy superior a la estrategia basada en el uso de disolventes, de manera opuesta, si se consideran los disolventes se genera un mayor *E* para la estrategia por mecanoquímica.

Reacción general del proceso:

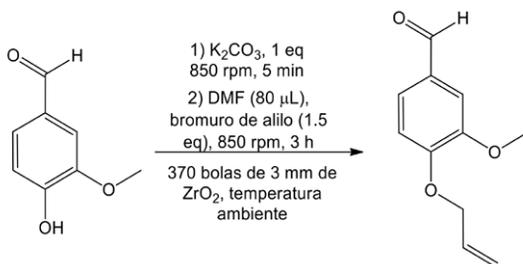
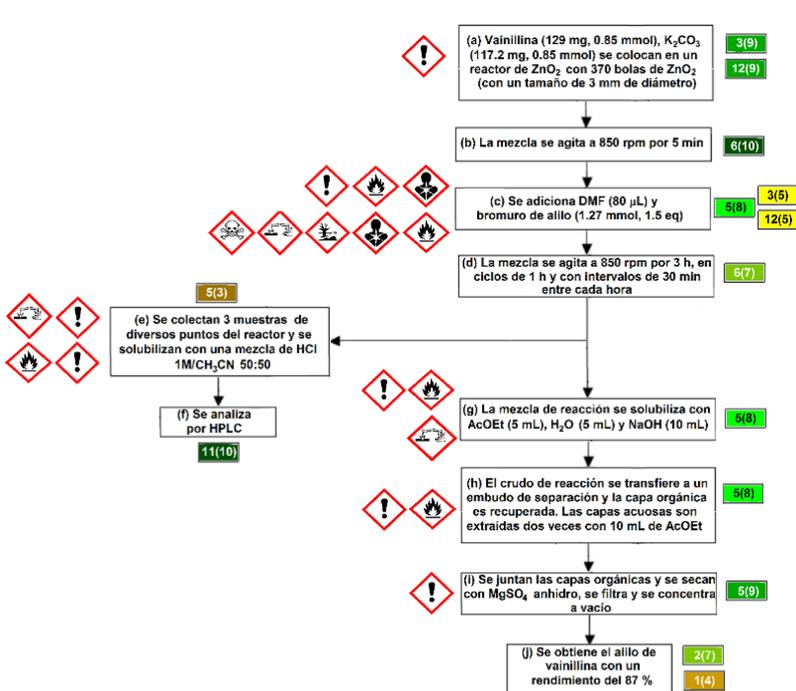


Diagrama de flujo: para esta etapa de la evaluación sólo se considera el diagrama de flujo en donde se involucra el acercamiento verde.



Evaluación total del proceso

Evaluación del acercamiento verde

| PASO | JUSTIFICACIÓN |
|------|---|
| a | En el primer paso de la síntesis se emplean vainillina y K_2CO_3 , los cuales son irritantes, por lo que el Principio 3 y 12 pueden evaluarse con un Gran acercamiento verde (9). Con relación al óxido de zirconio no se encuentra reportado ningún daño hacia el ambiente o al humano lo que fortalece la evaluación de los principios anteriores. |
| b | En este primer paso, se lleva a cabo la reacción mecanoquímicamente, y de acuerdo a los autores se lleva a cabo a temperatura ambiente, por lo que el Principio 6 es apropiado evaluarlo como totalmente verde (10). |
| c | En el segundo paso de la síntesis se adiciona dimetilformamida (DMF) como líquido aditivo-disolvente (disolvente café) por lo se evalúa el Principio 5 con Muy buen acercamiento verde (8) ya que se emplean cantidades muy pequeñas. Además, se adiciona el agente allante, que es tóxico, corrosivo, causa daño al ambiente y al ser humano y es inflamable, con todos estos atributos negativos es conveniente evaluar el Principio 3 y 12 como transición café a verde ya que se emplea en pequeñas cantidades. |
| d | En este segundo paso, se lleva a cabo la reacción mecanoquímicamente por tres horas, en intervalos de 1 hora y con descansos de 30 minutos entre cada hora, lo que hace que el tiempo de reacción se prolongue demasiado, por lo que el Principio 6 es apropiado evaluarlo con un Buen acercamiento verde (7). |
| e | Se hace uso de ácido clorhídrico en mezcla con acetonitrilo, para solubilizar las muestras colectadas para su posterior estudio, son disolventes cafés, por lo que se sugiere una evaluación Medianamente café (3) para el Principio 5. |
| f | La reacción se analiza empleando el equipo de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC por sus siglas en inglés), por lo que el Principio 11 se considera Totalmente verde (10). |
| g | Se hace uso de una mezcla de disolventes (acetato de etilo, H_2O , disolventes verdes (Anastas y Warner 1988, https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals), y NaOH acuoso) para solubilizar la mezcla y poderla separar del reactor de síntesis, en este sentido, es apropiado evaluar el Principio 5 con un Muy buen acercamiento verde (8). |
| h | Se lleva a cabo una extracción del compuesto de interés empleando acetato de etilo, que no es considerado como material tóxico al ser emitido al ambiente (https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals); sin embargo, es empleado en grandes cantidades, por lo que es conveniente evaluar esta etapa con un Muy buen acercamiento verde respecto (8) al Principio 5. |
| i | Se hace uso del auxiliar sulfato de magnesio anhidro para secar las fases orgánicas, por lo que el Principio 5 es apropiado calificarlo con un Gran acercamiento verde (9). |
| j | El compuesto de interés se obtiene con un rendimiento del 87 % y una economía atómica del 70.84 % por lo que el Principio 2 se evalúa como un Buen acercamiento verde (7). |

Evaluación final total del proceso

Esta se determina mediante la sumatoria de todas las evaluaciones realizadas (102), la cual se divide entre el total de eventos analizados (14), obteniendo de esta forma la evaluación correspondiente para este proceso (7.2857), el cual se considera con un Buen acercamiento verde (7).

Por ello, se trata de un trabajo interesante para proporcionar una metodología de métrica verde, en otras palabras, el verdor de un proceso, empleando la táctica de semáforo, informado por Vargas-Rodríguez *et al.* (2016). Para esta práctica, se emplearon 13 tonos de color, oscilando entre el verde, el amarillo y el rojo, como en los dispositivos de semáforo, **Imagen 16**. Es importante resaltar que en este trabajo son considerados los 12 Principios de la Química Verde. Además, para conocer el verdor de un proceso particular, en un modo adecuado se presenta un diagrama de flujo experimental.

En el diagrama correspondiente, se consideran el tratamiento y disposición de los residuos, así como, el riesgo para la salud humana y el ambiente, y como complemento, los pictogramas de GHS y el diamante de fuego de la Agencia Nacional de Protección contra Incendios (NFPA por sus siglas en inglés) son aplicados adecuadamente.

En conclusión, dependiendo del tono de color resultante, se otorga un grado de verdor del experimento. Es conveniente señalar que los tonos de color resultantes se obtienen utilizando el modelo rojo, verde, negro (RGB por sus siglas en inglés) y el modelo impreso cyan, magenta, amarillo, negro (CMYK por sus siglas en inglés) de los códigos digitales de la computadora.

Al respecto, para una mayor objetividad (ejemplos) se recomienda ampliamente la lectura del artículo correspondiente.

| N.º PQVCE | Color observado | Modelo de color RGB | Modelo de color CMYK |
|-----------|---|---------------------|---------------------------|
| 0 |  | 237, 28, 37 | 0.00, 0.882, 0.844, 0.071 |
| 1 |  | 240, 81, 35 | 0.00, 0.663, 0.854, 0.059 |
| 2 |  | 237, 110, 5 | 0.00, 0.54, 0.98, 0.07 |
| 3 |  | 243, 146, 0 | 0.00, 0.40, 1.00, 0.05 |
| 4 |  | 249, 179, 0 | 0.00, 0.28, 1.00, 0.02 |
| 5 |  | 255, 210, 0 | 0.00, 0.18, 1.00, 0.00 |
| 6 |  | 255, 237, 0 | 0.00, 0.07, 1.00, 0.00 |
| 7 |  | 239, 227, 0 | 0.00, 0.05, 1.00, 0.06 |
| 8 |  | 214, 217, 0 | 0.01, 0.00, 1.00, 0.15 |
| 9 |  | 187, 207, 0 | 0.10, 0.00, 1.00, 0.19 |
| 10 |  | 157, 196, 26 | 0.20, 0.00, 0.87, 0.23 |
| 11 |  | 122, 185, 41 | 0.34, 0.00, 0.78, 0.27 |
| 12 |  | 79, 174, 50 | 0.55, 0.00, 0.71, 0.32 |

N.º PQVCE: número de principios de la química verde que cumple el experimento

Imagen 16.- Métrica de semáforo para evaluar el acercamiento verde. (Vargas-Rodríguez *et al.*, 2016).

Finalmente, y dado que el papel de la Química Verde y, en consecuencia, los requisitos de verdor en las métricas son actualmente más importantes que nunca, el trabajo *Review* de Martínez *et al.*, 2022, es una representación clara de que la Química Verde es un excelente enfoque que contribuye a la sostenibilidad.

De esta manera, los lectores interesados pueden elegir una métrica adecuada, bajo el protocolo de la Química Verde para evaluar qué tan verde es un proceso.

Por lo tanto, vale la pena resaltar que con este trabajo se hace una pequeña contribución a la Década de la Educación para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (2005-2014) y a la Agenda para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas 2030.

Resúmenes curriculares de los autores

Dr. René Miranda Ruvalcaba (FESC-UNAM)

Químico, Maestro en Ciencias y Doctor en Ciencias Químicas por la Facultad de Química de la UNAM. Profesor Titular C Definitivo en la FESC-UNAM con 50 años de antigüedad. Nivel D del PRIDE (por cinco ocasiones consecutivas, actualmente fijo para 29 años). Distinguido con el Reconocimiento de Catedrático Universitario, por la UNAM en el 2001. Premio Nacional de Química (Andrés Manuel del Río) en el 2001 otorgado por la Sociedad Química de México. Distinción al Mérito Universitario UNAM, 2017 otorgado por el AAPAUNAM. Premio Universidad Nacional-UNAM, 2017. Reconocimiento de “La Asociación Salvadoreña de Químicos” (ASALQUI), por la trayectoria-desarrollo-en-señanza de la Química Verde, 2017. Investigador Nacional (SNI) Nivel III. Referente de Química Verde a nivel latinoamericano desde hace una década. Más de trescientos cincuenta cursos en la UNAM (licenciatura, maestría, doctorado). Sesenta y tres cursos-extracurriculares en diversas Universidades Nacionales y Latinoamericanas (43 de ellos sobre Química Verde). Casi un centenar de conferencias nacionales e internacionales (más de cincuenta de ellas sobre Química Verde). Presidente de la División de Química Verde de la Sociedad Química de México desde el 2006 al 2017. Ciento cuarenta y uno publicaciones en revistas científicas. Alumnos formados: 297 (116 licenciatura, 18 maestría, 9 doctorado, 3 de posdoctorado, 150 Servicios Sociales asesorados; coautor de ocho libros (tres en el contexto de la Química Verde) y de nueve capítulos en libros (ocho en el contexto de la Química Verde).

Q. Karina Cid del Prado Mejía

Química por la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, titulada mediante la elaboración del “Manuscrito como material didáctico para la impartición de un curso de Química Verde”; el cual corres-

ponde en adecuación al libro intitulado *Química Verde, principio por principio*. Del Prado tiene dos cursos de Química Verde impartidos en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y fue ayudante de Investigador-SNI-Nivel III del CONACyT-CVU 1018787.

Dra. María Olivia Noguez Córdova (FESC UNAM)

Licenciatura en Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM; Maestría en Físicoquímica (Métodos y Metrología) con mención honorífica en la misma institución. Doctora en Ciencias Químicas con mención honorífica, dentro del Programa de Maestría y Doctorado, Facultad de Química-UNAM. Profesor de Carrera Asociado C-TC definitivo, 25 años de antigüedad en la FESC. La Dra. Noguez cuenta con diversas publicaciones en revistas indexadas tanto nacionales como internacionales. Cuenta con tres libros como coautora (2010, 2011 y 2019). DIRECCIÓN DE TESIS: 12, 8 de ellas con temas relacionados a la Química Verde. PARTICIPACION EN CONGRESOS: 25 Nacionales y 7 Internacionales. CONFERENCIAS: 9 impartidas dentro de la FESC y 11 fuera de ella; SIMPOSIOS: participación como ponente en tres Simposios de Química Verde (2006, 2007 y 2010) realizados en el marco de los Congresos de la Sociedad de México. Participante en los Talleres de Química Verde dentro de las actividades de los Congresos de la Sociedad Química de México (2010, 2012 y 2013). CURSOS: 18, 2011, 2013, 2014 y 2015 (Costa Rica); 2011 (FESC, tres cursos); 2012, 2013, 2014 y 2015 (Ecuador); UAM-Azcapotzalco (enero 2013); Chihuahua (2013 (2)); Curso en la Escuela Nacional Preparatoria-UNAM (junio 2013 y 2014); Universidad Autónoma de San Luis Potosí (2014 y 2015); Escuela Normal Superior (2015); CCH Azcapotzalco (2016); Curso preCongreso IPN (2016); Pachuca, Hidalgo (2016). También ha participado en los programas PAPIIME y PAPITT, así como en varios proyectos auspiciados por la DGAPA-UNAM. Ha sido responsable del proyecto PAMIPE PE203916 y PAPIIME PE206521, ambos con temas relacionados con Química Verde. Funge como Vice Vocal Académica del Comité Directivo Sección Valle de México (2013-2015) y Vocal Académica del periodo 2015-2017. Actualmente es Protesorera del Comité Directivo Sección Valle de México de la Sociedad Química de México. Es Premio Nacional CISS 2020, categoría Institucional por el programa “Innovación en el proceso de teñido de fibras naturales empleando metodología sostenible para la elaboración de productos artesanales”. Además, es la jefa de sección de Química Orgánica (FESC, 2014 a la fecha).

Dr. René Gerardo Escobedo González (UACJ)

René Gerardo Escobedo González. Doctor en Ciencias por el Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM, trabajando en el ramo de la Química Verde mediante la síntesis y purificación de compuestos farmacológicamente activos; así como el estudio teórico de sus propiedades moleculares, espectroscópicas, así como farmacológica a través de herramientas de química teórica computacional, acoplamiento molecular y quimio informáticos. Maestro en Ciencias de los Materiales del Instituto de Ingeniería y Tecnología perteneciente a la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, llevando a cabo trabajos en el ramo de los biomateriales realizando proceso de conformado usando disolventes verdes. Licenciado en química por el Instituto de Ciencias Biomédicas de la Univesidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), llevando a cabo estudios de inhibición enzimática, modificación selectiva de ciclodextrinas y su efecto en la estabilidad de los complejos de inclusión. Docente del Programa de Química de la UACJ de 2008 a la fecha así mismo docente del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Ciudad Juárez, de 2005 a la fecha. Docente de la Universidad Tecnológica de Ciudad Juárez, de 2017 a la fecha. Tres estancias de investigación bajo el marco del programa de verano de investigación científica, dos nacionales y una internacional. Ponente en cuatro cursos de Química Verde, dos de corte internacional. Premio municipal de la Juventud MASS 2013 en el área académica otorgada por el Ayuntamiento de Ciudad Juárez. Participación en 15 congresos, 4 internacionales y 12 nacionales. Mención Honorífica en tres de estos congresos y dos segundos lugares en la modalidad de cartel. A la fecha posee 13 artículos publicados en revistas indexadas de corte internacional y presentes en el Journal Citation Reports relacionados con la Química Verde. Dirige dos co-asesorías de estudiantes de licenciatura en el área de Química Verde. Actualmente es Investigador Nacional Nivel 1.

Dr. Joel Omar Martínez (FESC UNAM)

Licenciado en Química Industrial, FES-Cuautitlán Campo 1-UNAM, Maestro y Doctor en Ciencias, FQ-UNAM. Nombramiento como Investigador Nivel I en el Sistema Nacional de Investigadores desde el año 2015 a la fecha. Participación en 13 Congresos Nacionales y 4 Internacionales con al menos 30 trabajos en el área de Química Verde, Química Orgá-

nica y Química Computacional. Participación en diversos cursos sobre Química Verde tanto nacionales (9) como internacionales (2). Asesor de 10 Tesis de Licenciatura y una Tesis de Maestría. Publicaciones en Revista Internacionales: 21, todas indexadas en el JCR. Publicaciones en revistas nacionales: 4. Coautor de 4 libros sobre Química Verde. Ponente en Seminarios o Simposios nacionales (7) relacionados con Química Verde. Coordinador del Concurso de Carteles Estudiantiles, Nivel Licenciatura en los 50 y 49 Congreso Mexicano de Química y 34 y 33 Congreso Nacional de Educación Química para las áreas de Química Sustentable/Química Verde, Química Ambiental y Productos Naturales. Estancia posdoctoral en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (2 años), con el proyecto “Obtención de Capsaicina por Extracción Supercrítica de Oleorresinas de *Capsicum sp.*, asistida por Ultrasonido, Microondas e Infrarrojo”. Impartición de Clases de Química Verde en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí para la carrera de Ingeniería Química y para la carrera de Ingeniería Ambiental en la Facultad de Ciencias Químicas y la Facultad de Ingeniería respectivamente. Profesor invitado en el Posgrado en Ciencias en Ingeniería Química de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, con el curso de Química e Ingeniería Verde. Actualmente, imparte la asignatura de Química Experimental Aplicada y Proyectos Experimentales Multidisciplinarios para la carrera de Química y Química Industrial, respectivamente, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.

IQM. José Francisco Cortés Ruíz Velasco (CCH Azcapotzalco, UNAM) Ingeniero Químico Metalúrgico por la UNAM, maestrante en Ingeniería de Materiales por la UNAM, profesor de asignatura B definitivo en las asignaturas de Química I a IV con 25 años de experiencia docente, actualmente responsable académico del Laboratorio de Química Verde y Energías Sostenibles del CCH Azcapotzalco, el cual tiene como objetivo la formación inicial de estudiantes en investigación científica. En el área de docencia se ha enfocado a la integración de las TIC, TAC y TEP en el diseño de estrategias de aprendizaje en el área de Química. Impartidor de cursos de actualización docente enfocado a la Química Verde.

Dr. David Morales Morales

Realizó sus estudios de Licenciatura y Maestría en la Facultad de Química de la UNAM y el Doctorado en la Universidad de Essex en Inglaterra. Desde mayo de 2001 es Investigador Titular en el Instituto de Química de la UNAM. Más de 180 Publicaciones incluyendo 15 reviews, 12 capítulos de libro. Editor en jefe de los libros “The Chemistry of the Pincer Compounds” editado por Elsevier (Holanda-2007) y “Pincer Compounds. Chemistry and Applications” (Elsevier-Holanda-2018), coautor del libro de texto “Introducción a la Química Organometálica” para nivel licenciatura editado por la Facultad de Química de la UNAM. Más de 5200 citas, con un índice H = 35. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (Nivel III-hasta 2029) y al PRIDE-UNAM (Nivel D, Máximo Nivel en la UNAM). Evaluador de manuscritos para más de 50 revistas de circulación internacional de las editoriales más influyentes a nivel mundial. Ha presentado más de 150 conferencias, más de 500 trabajos en diferentes congresos nacionales e internacionales. 115 tesis que incluyen, 68 de Licenciatura, 38 de Maestría y 9 de Doctorado, así como asesorado a 15 estudiantes posdoctorales e Impartir los cursos de Química Organometálica y Química Verde a nivel licenciatura y posgrado en la UNAM. Participa de manera continua en programas de divulgación científica (charlas, entrevistas radio y tv) así como programas de estancias cortas de investigación para estudiantes de licenciatura y bachillerato. Reconocido como uno de los Autores más citados en las Revistas Científicas en el Área de Química por la DGAPA-UNAM y la compañía Elsevier-SCOPUS. Miembro de la comisión evaluadora del SNI-CONACYT, del Comité Evaluador del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM) y de la comisión dictaminadora del IIM-UNAM. En enero de 2021 fue designado Associate Editor de la revista *Applied Organometallic Chemistry* (Wiley).

Dra. Laura Bertha Reyes Sánchez (FESC UNAM)

La Dra. Laura Bertha Reyes Sánchez es la primera mujer elegida por votación como presidente de la International Union of Soil Sciences (IUSS). Es Química por la UNAM, Maestra en Ciencias de la Educación y Doctora en Ciencias Naturales para el Desarrollo Sostenible por el Instituto Tecnológico de Costa Rica y la Universidad Nacional de Costa Rica. Profesora Titular B Definitivo en la FESC-UNAM con 47 años de

antigüedad. Premio Latinoamericano de la Ciencia del Suelo 2014. Medalla Álvaro Barseillos Fagundes de la Sociedad Brasileña de la Ciencia del Suelo 2018. Miembro de Honor de la Asociación Costarricense de la Ciencia del Suelo 2019. Miembro de Honor de la Sociedad Española de la Ciencia del Suelo 2021. Fellowship Award 2022 de la Sociedad China de la Ciencia del Suelo. Premio East and Southeast Soil Sciences Asia Federation: ESAFS-2022. Medalla de Servicio Distinguido de la International Union of Soil Sciences 2022. Presidente del Pilar 2 de la Alianza Mundial por el Suelo de FAO desde 2016. Miembro del: a) Consejo Directivo de WASWAC, b) Consejo Consultivo del Programa Universitario de Estudios Interdisciplinarios de Suelos: PUEIS-UNAM, c) Asesor de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural de México para la “Estrategia Nacional de Tierras para una Agricultura Sostenible” y miembro del Subcomité Comité Sectorial de Suelo para la Agricultura Sostenible de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural por la UNAM. Coautor del “Atlas de Suelos de América Latina y el Caribe” de FAO, del Plan de Acción y del Plan de Implementación del Pilar 2 de la Alianza Mundial por el Suelo de FAO. Autor de 3 libros e innumerable material didáctico sobre ciencia del suelo para niños, 13 capítulos en libros de Química Verde y Ciencias del Suelo. Editora de 6 libros de Ciencias del Suelo. Ha impartido cursos de formación de docentes de educación en Ciencias del Suelo en México, Argentina, Chile, Ecuador y Brasil, así como sobre la vinculación interdisciplinaria de la Ciencia del Suelo con la Química Verde en México, Chile, Costa Rica y Ecuador. Conferencista invitada en universidades y sociedades científicas nacionales e internacionales (354).



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas
RECTOR

Dra. Patricia Dolores Dávila Aranda
SECRETARIA GENERAL

Mtro. Hugo Alejandro Concha Cantú
ABOGADO GENERAL

Mtro. Tomás Humberto Rubio Pérez
SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Dra. Diana Tamara Martínez Ruíz
SECRETARIA DE DESARROLLO INSTITUCIONAL

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo
SECRETARIO DE PREVENCIÓN Y SEGURIDAD UNIVERSITARIA

Mtro. Néstor Martínez Cristo
DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL



ESCUELA NACIONAL
COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Dr. Benjamín Barajas Sánchez
DIRECTOR GENERAL

Lic. Mayra Monsalvo Carmona
SECRETARIA GENERAL

Lic. Rocío Carrillo Camargo
SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Lic. María Elena Juárez Sánchez
SECRETARIA ACADÉMICA

QBP. Taurino Marroquín Cristóbal
SECRETARIO DE SERVICIOS DE APOYO AL APRENDIZAJE

Mtra. Dulce María E. Santillán Reyes
SECRETARIA DE PLANEACIÓN

Mtro. José Alfredo Núñez Toledo
SECRETARIO ESTUDIANTIL

Mtra. Araceli Mejía Olguín
SECRETARIA DE PROGRAMAS INSTITUCIONALES

Lic. Héctor Baca Espinoza
SECRETARIO DE COMUNICACIÓN INSTITUCIONAL

Ing. Armando Rodríguez Arguijo
SECRETARIO DE INFORMÁTICA

DEPARTAMENTO EDITORIAL

Dirección editorial: Héctor Baca Espinoza

Revisión editorial: Marcos Daniel Aguilar Ojeda y Omar Nieto

Coordinación editorial: Mario Medrano González

Formación: Xanat Morales Gutiérrez

Diseño de portada: Alejandro Flores