

**REACCIONES LIBRES DE DISOLVENTES COMO UNA FORMA DE
EXPONER LOS CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE**



Presentado por:

ALEXANDER LOSADA

Como requisito para optar título de profesional en Química

ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS, TECNOLOGIA E INGENIERIAS

Programa de Química

Neiva – Huila – Colombia

2019

**REACCIONES LIBRES DE DISOLVENTES COMO UNA FORMA DE
EXPONER LOS CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE**



Presentado por:

ALEXANDER LOSADA

Como requisito para optar título de profesional en Química

DIRECTORA:

JULY ALEXANDRA HERNÁNDEZ LÓPEZ

Magister en Química

Profesor Ocasional Escuela de Ciencias Básicas,

Tecnología e Ingenierías.

Universidad Nacional Abierta y a Distancia

ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS, TECNOLOGIA E INGENIERIAS

Programa de Química

Neiva – Huila – Colombia

2019

NOTA DE ACEPTACION

Firma del presidente del jurado

Jurado

Jurado

Neiva, Abril de 2019

DEDICATORIA

A Dios por su misericordia, fortaleza espiritual y ser el acompañante de ruta en mi formación profesional. A mi hijo Daniel Felipe Losada Lozano quien es mi impulso y razón de ser, a mi señora madre Ventura Losada y mi padre Fabio Medina por ser mi apoyo incondicional en el día a día y no dejarme desfallecer, a cada una de las personas que día a día me brindaron toda su colaboración y creyeron en mí.

Alexander Losada

AGRADECIMIENTOS

Esta monografía fue realizada gracias al apoyo de mi directora, magister July Alexandra Hernández López por su acompañamiento en la realización del mismo y en su constante asesoría, a mi compañera química Yailleth Corredor Osorio por su apoyo incondicional y la fortaleza en el día a día para continuar en mi camino profesional, a mi compañero William Rodríguez por ser mi par académico y en el mutuo apoyo lograr culminar el ciclo profesional, a mi hermana Angélica Medina Losada por no permitirme desfallecer en la realización de la presente y mi padre Fabio Medina por ser la guía en la senda de mi vida y brindarme el acompañamiento para lograr finalizar mi pregrado en Química.

RESUMEN

En el contexto mundial hoy se está trabajando para contrarrestar los efectos del cambio climático con medidas que garanticen un uso apropiado de los recursos, estas políticas están en manos de los gobiernos y deberán convertirse en políticas públicas para que realmente incidan en mitigar las causas que están generando los fenómenos adversos en el medio ambiente. Esto ha propiciado la búsqueda de nuevos conceptos y/o alternativas como los de química verde o sostenible. En particular el uso de las reacciones libres de solventes. La implicación de innovar en productos y procesos que contribuyan a la disminución del vertimiento y emisión de sustancias al ambiente las cuales son consideradas peligrosas y se aumente la eficiencia y rendimiento de las materias primas empleadas y la sinergia de estas. Además, como meta, se requieren al menos 12 principios básicos que son aplicables en variadas áreas, como la medicina, la agroindustria, la industria química y farmacéutica, entre otros. Se necesitan verdaderas políticas públicas que establezcan límites y los tiempos en los cuales toda la industria debe empezar a producir materiales menos tóxicos y más seguros.

En Colombia, realmente poco se conoce, ello conlleva, al interés de indagar en documentación de carácter científico e idónea publicada y presentar un documento que consolide de manera sistemática y organizada los aportes actuales sobre el concepto de química verde y sus implicaciones para la industria.

Palabras clave: Disolventes orgánicos. Industria farmacéutica. Procesos industriales. Química verde. Reacciones libres de solvente. Síntesis orgánica.

ABSTRACT

The global context today is working to counteract the effects of climate change with measures to ensure an appropriate use of resources, these policies are in the hands of governments and must be converted into public policies to really mitigate the causes they are generating adverse phenomena in the environment. This has led to the search for new concepts and / or alternatives such as green or sustainable chemistry. In particular the use of solvent-free reactions. The concept that includes the design of products and processes that reduce the generation of hazardous substances and maximize the efficiency in the use of material and energy resources. In addition, as a goal, at least 12 basic principles are required that are applicable to different fields, such as medicine, agroindustry, chemical and pharmaceutical industry, among others. Real public policies are required that set boundaries and times at which the entire industry must start producing less toxic and safer materials.

In Colombia, we do not really know anything about it, so we are interested in addressing the documentation published today and delivering a consolidated, organized and properly debugged document on the concept of green chemistry.

Keywords: Organic solvents. Pharmaceutical industry. Industrial processes. Green chemistry Reactions free of solvent. Organic synthesis.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	13
2. JUSTIFICACION	17
3. OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo General.	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4. REVISION BIBLIOGRAFICA	21
4.1 QUIMICA VERDE: DEFINICIÓN.	22
4.2 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA QUIMICA VERDE.	23
4.3 DESARROLLO SUSTENTABLE.	26
4.4 ANALISIS Y APLICACIÓN DE LOS DOCE PRINCIPIOS DE LA QUIMICA VERDE EN PROCESOS INDUSTRIALES.	31
4.5 REACCIONES LIBRES DE DISOLVENTES.	37
4.5.1 Reacciones sin disolventes.	37
4.5.2 Reacciones de alquilación	48
4.5.3 Reacciones de condensación	49
4.5.4 Reacciones Redox	49
4.5.5 Reacciones Bio-catalizadas	51
4.5.6 Beneficios de las reacciones libres de solventes.	54
4.5.7 Reacciones aldolicas libres de disolvente.	56
4.5.8 Aplicaciones de reacciones libres de disolventes en la industria farmacéutica.	58
4.5.8.1 Nueva alternativa en síntesis orgánica, sin usar disolventes ni catalizadores	61

4.5.8.2 Síntesis de fármacos quirales sin uso de disolventes.	64
4.5.8.3 El agua como disolvente	67
5. METODOLOGIA.	21
6. CONCLUSIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principios básicos de la química verde	32
Figura 2. Interrelación de la química verde con otras disciplinas.....	36
Figura 3. Síntesis de Wöhler.	40
Figura 4. Alquilación de Friedel-Crafts.	40
Figura 5. Acilación de Friedel-Crafts.....	40
Figura 6. Síntesis de Hantzsch para la obtención de polihidroquinolina utilizando el ácido sulfúrico soportado sobre sílice.....	42
Figura 7. Esquema de reacción para la obtención de derivados de piridazin-3(2H)-onas y cinolin-3,5-diona.	44
Figura 8. Esquema de la reacción de la condensación de Knoevenagel de derivados del benzaldehído con el etilcianoacetato.	45
Figura 9. Reacción de Stobbe.....	47
Figura 10. Obtención de Ftalocianina y Triazina.	47
Figura 11. Reacciones de alquilación de aminas y fenoles	49
Figura 12. Síntesis de cumarinas mediante reacciones de Knoevenagel.	50
Figura 13. Oxidación de alcoholes en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión.	51
Figura 14. Síntesis peptídica biocatalizada en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión.	52
.....	
Figura 15. Síntesis Naproxeno, mecanismo reacción de Heck.....	55
Figura 16. Reacción aldólica, p-nitro benzaldehído (A), con ciclohexanona (B).....	57
Figura 17. Síntesis del ibuprofeno.....	59
Figura 18. Síntesis sertraline.....	61
Figura 19. Condensación aldólica intramolecular enantioselectiva, utilizando un catalizador soportado en gel de sílice.....	65
Figura 20. Reacción de Diels-Alder.....	67

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reducción de riesgos por reactivos y condiciones.....	34
Tabla 2. Reducción de contaminación y riesgos por los disolventes.....	36
Tabla 3. Reducción de la generación de residuos en la conversión química.	37
Tabla 4. Catalizadores y solventes empleados en química verde.	53

LISTA DE ABREVIATURAS

EDX, DRX, TEM: Imagen de tipo uv
FESEM: microscopio electrónico de barrido de emisión de campo
EPA: Environmental Protection Agency
COP: Contaminantes Orgánicos Persistentes
UNIDO: Organización para el Desarrollo Industrial de las Naciones Unidas
IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente
ONUDI: Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial
TBAB: bromuro de tetrabutilamonio
DPH: sonda para microrviscosidad
DFT: método sin uso de solvente para reacción aldólica
MW: Irradiación en ausencia de disolvente
COVs Compuestos Orgánicos Volátiles
DES Mezclas eutécticas de bajo punto de fusión
LIs Líquidos Iónicos
scCO₂ CO₂ supercrítico
One pot reacciones secuenciales o reacciones en cascada

1. INTRODUCCIÓN

La química en la actualidad ha evolucionado de manera vertiginosa al finalizar el siglo XIX hasta fechas actuales. Este avance ha tenido su origen básicamente en la obtención y aprovechamiento de la nafta y sus derivados, así como también en la producción de artículos de índole química para el aseo, cosméticos y farmacéuticos entre otros de gran importancia para la vida moderna. (Montes, 2015). Al finalizar el siglo XX se han desarrollado variadas industrias en las cuales se realiza algún proceso químico, entre ellas se encuentra la obtención de elementos medianamente conductores, productos farmacéuticos, nuevos polímeros y agroquímicos, entre un sin número de nuevos productos. De igual manera se destaca la reciente aparición de nuevas aplicaciones tecnológicas en particular como la nanotecnología, la cual sienta sus principios, en gran parte, en la química. (Camacho & Meléndez, 2008).

Esto ha propiciado en los químicos el interés a investigar sobre la manera de producción de manufacturas que tengan características particulares a nivel de su función y utilidad, pero a su vez sean amigables con el ambiente al no producir impactos ambientales, así como etapas de elaboración que en su desarrollo disminuyan la producción de emisiones y vertimientos agresivos con el ambiente. (Loayza & Silva, 2013). Una manera de contribuir al entorno ambiental es evitar los inconvenientes derivados al empleo de solventes orgánicos u otros mecanismos de reacción mediante la innovación de diseños de aplicabilidad industrial desde pequeña a gran escala en ausencia de disolventes. Las cuales han logrado procesos más eficientes para la industria química con el mínimo de impacto al medio ambiente contribuyendo a la industria en mención a incluir la fundamentación de la química verde por medio de etapas no productoras de agentes contaminantes. (Montes, 2015). La palabra Green Chemistry (química sostenible), se conoció en 1998, y hace referencia a la iniciativa de los profesionales en química para diseñar etapas de producción y productos que logren ser inocuos para la vida de los seres

vivos y el entorno medio ambiental donde se desarrollan y además prevengan la contaminación. (Pájaro & Olivero, 2011).

La química verde es concebida como una alternativa que busca minimizar y/o erradicar los impactos en la biota originados de las actividades realizadas en los procesos industriales y que además producen subproductos que son vertidos al ambiente. (Pájaro & Olivero, 2011). Según la Environmental Protection Agency (EPA), el reto que debe asumir la química teniendo como fundamento la sostenibilidad del planeta, se debe basar en hallar nuevas alternativas de implementación en los procesos ambientales los cuales deben ser responsables y amigables con el ambiente logrando así la fabricación de productos que requiera la sociedad. (Pájaro & Olivero, 2011).

Lastimosamente en el pasado los productos empleados en diferentes contextos sociales se obtenían en presencia de mezclas y elementos que intervenían en el día a día y que generan consecuencias a largo o mediano plazo en el contexto natural. Durante años, estos principios amigables con el ambiente no fueron considerados, pero hoy en día todas las etapas de producción a nivel industrial deben ser realizadas mediante procesos que eviten la afectación al medio ambiente y que no generen daño a los seres vivos y su entorno natural. (Pájaro & Olivero, 2011).

En Europa, la Organización Europea para la Cooperación Económica y Desarrollo (OECD), Considero en 1999 la denominación de Química Sustentable refiriéndose a la denominación conceptual empleada para la Química Verde. La variación acontece por el hecho de diferenciar el apelativo empleado por los defensores ambientalistas más politizados. (Nudelman, 2004; Peiró & Muñoz 2003).

Considerar nuevas alternativas de producción que tengan en cuenta los fundamentos de la química verde es indispensable para los profesionales que

ejercen funciones dentro de la industria química y más aún cuando su labor profesional esté relacionada con la innovación y el desarrollo de procesos amigables con la biota, un ejemplo de ello es la síntesis industrial por sus altos costos de producción y en variadas ocasiones utiliza reactivos tóxicos e inflamables, por ende es apropiado considerar la sustitución de solventes o el no empleo de los mismos logrando obtener ventajas por la optimización de los tiempos de reacción y los bajos costos de las mismas, cumpliendo las condiciones reglamentarias para su ejecución, la normatividad vigente y que preserve las condiciones medioambientales. (Osorio y Di Salvo, 2008).

Los fundamentos de la química verde se dieron a conocer inicialmente por Paul Anastas y John Warner en su libro *Green Chemistry, theory and practice* en 1998, y se consolidaron como el fundamento de la química verde. El desafío actual de la química es hallar nuevas opciones para realizar procesos amigables con el ambiente para la fabricación de productos menos agresivos con el ambiente y en su mayoría considerados biodegradables, previniendo la contaminación mediante procesos alternativos innovadores reduciendo la emisión de sustancias peligrosas. (Pájaro & Olivero, 2011).

Las nuevas opciones para la síntesis de compuestos inciden en el logro de la reducción de agentes contaminantes utilizando materias primas inofensivas con el uso de solventes benignos para la salud y ambiente, además utilizando en sus reacciones catalizadores de fácil recuperación y reutilización, la química verde invita a la industria química al uso de solventes no tóxicos, no inflamables y no productores de emisiones de compuestos orgánicos volátiles, que son uno de los principales problemas generados por las reacciones realizadas en la industria química y farmacéutica. (Afanador *et al.*, 2007; Pájaro *et al.*, 2001).

La industria farmacéutica en el desarrollo de sus procesos industriales utiliza materias primas equivalentes a solventes orgánicos, parte de los residuos

generados son incinerados como control operacional y disposición última logrando un impacto económico y ambiental. El uso de reacciones con un mínimo uso de solventes o eliminarlas de ellas es la alternativa más eficiente de ser amigable con el ambiente y lograr no alterar el equilibrio natural. (Contreras, 2018).

El desarrollo de nuevos fármacos conlleva procesos costosos de producción que tienen involucrada la formulación con altos estándares de calidad desde la elaboración del producto hasta su empaquetado y colocación en el stock del mercado, esto incide en que la industria farmacéutica se incentive en la búsqueda de rutas de síntesis con menor tiempo de reacción para la obtención de fármacos es por esto que la marca Pfizer rediseño la ruta de síntesis considerando sus principios activos empleados para la obtención de fármacos como el sildenafil citrato, ingrediente fundamental del viagra donde la empresa farmacéutica mencionada ha logrado la recuperación y reutilización de solventes. (Marovac, 2001; Bayona *et al.*, 2012). La industria farmacéutica ha considerado el empleo de nuevos procesos de síntesis que son empleados para la fabricación de fármacos logrando resultados relevantes en la obtención de medicamentos mediante alternativas de producción libres de solventes las cuales son eficientes en el tiempo de reacción y costos de las mismas. (Villafuerte, 2011).

El presente trabajo tiene como objetivo efectuar un estudio referencial basado en los artículos de investigación que se han publicado sobre las reacciones en ausencia de disolventes – **Solvent Free** – corroborar sus propiedades, beneficios para las grandes industrias químicas haciendo un llamado desde la fundamentación verde incitando a conocer los beneficios de las reacciones en mención y minimizar de esta manera la afectación ambiental que se presenta en la época actual por el uso de contaminantes en procesos de las empresas dedicadas al desarrollo de productos a nivel local, regional y para el mundo.

2. JUSTIFICACION

La química hace parte fundamental desde los inicios del planeta y en la actualidad está inmersa en variados de los aspectos donde interactúan los seres vivos con su entorno; está relacionada con el aire que necesitamos para vivir, el agua que hace parte de nuestro cuerpo, los polímeros que empleamos en los empaques que usamos, en nuestra alimentación, en las fibras con que se elaboran las prendas de vestir y los materiales con que se construyen los lugares donde habitamos. (Sierra *et al.*, 2014). La química es considerada una ciencia que ha logrado estructurarse recientemente, sus inicios tuvieron origen en el continente europeo hace aproximadamente 200 años y que llamo la atención de estudiosos como Avogadro, Lavoisier, Faraday y Liebig. Desde ese momento es una ciencia que se concibe desde las macropartículas de los átomos y moléculas hasta la formación macroscópica de los materiales. (Raviolo, 2008).

La Química como ciencia sigue su desarrollo de forma avanzada, incursionando en la investigación e innovación en variados campos del conocimiento inexplorados que contribuyen a la solución de dificultades que no han logrado ser resueltas, y que afectan los seres vivos y en especial el bienestar de la humanidad, pero es el conocimiento de la sociedad donde los logros exitosos alcanzados de la ciencia se emplean, en el beneficio del ser humano. (Mulet & Hing, 2008). La química se involucra de un modo inevitable y de manera directa en las diferentes etapas para lograr obtener un producto o material con las características deseadas, considerando su ciclo de vida que incluye su formulación inicial hasta su compra por el consumidor y su destinación final como residuo.

La química sostenible (Green Chemistry), augura una transformación radical en la manera en que la ciencia formula los nuevos planteamientos químicos y las innovadoras rutas de síntesis de las sustancias: implicando el diseño, transformación y aplicación de los artículos desarrollados en procesos implicados en su producción

para la disminución o eliminación del empleo y emisión de sustancias tóxicas para la salud humana y contaminantes para el medioambiente. (Mascarell, 2016).

La química contribuye al desarrollo, incide en el confort social, fomenta la riqueza económica y es un requisito previo para alcanzar las mejoras que nos brindan los avances científicos. Además debe existir una interacción entre la química y la conservación del planeta logrando así su preservación, mediante la optimización de las prácticas realizadas en sus procesos industriales minimizando residuos y productos secundarios, mediante condiciones menos agresivas y nocivas para el medio ambiente. (Doria, 2009).

Según (Yartro *et al.*, 2004). En materia de la química ambiental se han realizado investigaciones prometedoras que involucran diversas alternativas desde los fundamentos de la química verde, ya que en la actualidad se cuenta con un sinnúmero de conocimientos teóricos y técnicos difundidos asertivamente sobre las prácticas amigables con el medio ambiente desde la praxis de algunas industrias colombianas, lo que hace que se vuelva en una prioridad para la industria farmacéutica, la ejecución de procesos que contribuyan a la conservación del planeta, y ello se puede lograr mediante la realización de reacciones en ausencia de disolventes **Solvent Free**.

Una de las afecciones más grandes de la industria química y en especial la farmacéutica son las implicaciones afectantes de sus procesos de producción, por la emisión de gases tóxicos, vertidos contaminantes, residuos peligrosos y productos secundarios que impactan negativamente al ambiente. (Montes, 2015). Ello ha generado que la química obtenga una concepción desfavorable en la sociedad, ya que en variadas oportunidades sobresalen los aspectos perjudiciales más que los provechosos.

Los fármacos son productos de alta complejidad que necesitan variadas etapas de síntesis, y por ende emiten un número amplio de residuos. Los

disolventes empleados en la industria se emplean en proporción mayor que el producto deseado de obtención, es de aclarar que puede recuperarse entre un 50 y 80% de la cantidad empleada, sin embargo los vertidos de esta industria, normalmente se encuentran entre 80 y 90% del total de los residuos. (Pájaro & Olivero, 2011).

Con el fin de aportar a la comunidad científica se realizara la recopilación documental sobre las reacciones libres de solventes utilizadas en la industria farmacéutica, como lo indica. (Castro *et al.*, 2011), en su documento química verde: Un nuevo reto, expresa que más del quincuagésimo porcentaje de los elementos empleados en las etapas de producción farmacéuticas, forman parte de los solventes orgánicos, y solo una parte logra ser recuperada y empleada de nuevo. Pero lastimosamente, la mayor parte es incinerada para su disposición final.

La presente revisión documental abarca la exploración de fuentes idóneas con carácter científico sobre los procesos industriales realizados por la industria farmacéutica, las practicas que estas realizan en sus reacciones con materia prima de impacto negativo ambiental y la implementación de procesos amigables con el medio ambiente con reacciones en ausencia de disolventes **Solvent Free**, de esta manera se pretende incentivar a nuevas prácticas alternativas desde los principios considerados por la química verde generando un documento que invite a la industria farmacéutica a realizar sus procesos en ausencia de disolventes contribuyendo a la conservación del planeta.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Elaborar un documento de referencia sobre los procesos de producción fundamentados en la química verde por medio de reacciones libres de disolventes, basados en estudios realizados sobre **Solvent Free** logrando así disminuir el impacto ambiental generado por reacciones de empleo tradicional.

3.2 Objetivos Específicos

Abordar información científica documental idónea sobre los principios de química verde o sustentable aplicados a la industria farmacéutica en sus procesos industriales con el fin de minimizar el impacto generado al ambiente.

Verificar por medio de la revisión documental desde los fundamentos químicos la eficiencia de las reacciones libres de disolventes **Solvent Free** y su aplicación en la industria farmacéutica.

Mencionar el impacto generado en el ambiente por el uso de solventes utilizados en los procesos de producción en la industria farmacéutica.

Analizar las ventajas y desventajas de las reacciones libres de solvente **Solvent Free** en la industria farmacéutica.

Elaborar un documento con la información explorada que sirva de referente para investigaciones sobre reacciones libre de disolventes desde los principios de la química ambiental generando productos amigables con el medio ambiente.

4. METODOLOGIA.

La revisión referencial se fundamenta en el análisis, descripción de las reacciones empleadas en la industria química y en especial la farmacéutica en sus procesos libres de disolventes donde se identificaron sus antecedentes teniendo en cuenta los principios en los que se fundamenta la química verde, las diferentes reacciones de síntesis empleadas libres de disolventes y su efectividad en tiempos de reacción y producción al igual que la incidencia en la industria farmacéutica a nivel de sus procesos de síntesis.

La presente revisión se enfocara en los diseños exploratorios con un paradigma investigativo cualitativo centrado en la comprensión de como las reacciones libres de solvente se han convertido en una alternativa para la industria química desde la concepción que sus procesos sean amigables con el medio ambiente.

La revisión de artículos científicos se basa en el análisis riguroso sobre las reacciones libres de disolventes **Solvent Free** y su implicación en la industria química permitiendo a la industria farmacéutica el conocimiento de dichas reacciones, sus beneficios y aplicaciones.

5. REVISION BIBLIOGRAFICA

5.1 QUIMICA VERDE: DEFINICIÓN.

En la vida actual se puede decir que las características particulares a ella, no son posibles sin los fundamentos que brinda la ciencia química, y sin que estos sean aplicados en la manufactura de variados productos. Sin embargo es innegable, así mismo, las causas perjudiciales asociadas a la labor química industrial desarrollada en los dos últimos siglos. (Mestre, 2013; Montes; 2015). La química verde tiene su origen en la Environmental Protection Agency (EPA), en Estados Unidos de América a principios de 1990 como una corriente y una alternativa de carácter conceptual para brindar protección a la biota y el medio donde se desarrolla ante la contaminación proveniente de la industria química, y fue declarada de manera breve, concisa y precisa por medio de los 12 principios de Paul Anastas y John Warner (1998). (Mestre, 2013; Montes; 2015).

El término “Green Chemistry”, fue adoptado de manera inicial por Anastas (1998), y en la actualidad es de amplia aceptación a nivel mundial. La Química Sostenible es la versión acuñada cuando la palabra “verde” no es apropiada en el lenguaje de aplicación química; sin embargo, los dos términos no son totalmente equivalentes. Según lo indicado por (Metres, 2013), publicado en su artículo sobre química sostenible. En consecuencia, “sostenible”, en el ámbito de la química, se relaciona con el compromiso ético de aportar al desarrollo y confort de todos los países del planeta, sin causar ningún tipo de impacto negativo al contexto natural ni a las futuras generaciones. Siendo primordial para la sostenibilidad particular de las labores relacionadas con la química industrial, que se ve en peligro debido a la factibilidad de su producción por la probable disminución y desaparición irreversible de las fuentes que proveen las materias primas, y por la normatividad vigente legal,

formulada en amparo de la humanidad y de la naturaleza, siendo estas día a día más estrictas y con costos elevados. (Montes, 2015).

La Química Verde, en la esencia que Anastas y Warner le han otorgado a Green Chemistry, abarca los fundamentos del accionar para lograr obtener la sostenibilidad en la obtención de las sustancias químicas (Warner *et al.*, 2004).

5.2 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA QUIMICA VERDE.

Desde la época antigua, el ser humano ha estado relacionado de manera consciente o inconsciente por diversos procesos de índole química que hacen parte de su vida cotidiana. Variados hallazgos que él ha realizado han hecho posible su avance tecnológico y condujeron a una mejora en sus condiciones de vida. (Ordoñez, 2007). La química verde es considerada con el fin de optimizar la producción de sus productos para ello diferentes organizaciones han considerado los principios propuestos por Anastas y Warner (1998). (Álvarez *et al.*, 2012).

Según Cann (2001), la Química Verde que se inició en el decenio de los noventa, se preocupa de la innovación en la creación de artículos o procesos químicos que minimicen o excluyan el empleo y obtención de sustancias peligrosas para el contexto natural y la sanidad del ser humano, logrando un aprovechamiento sostenible de los recursos; haciendo que su prioridad sea reducir los impactos negativos al medio ambiente originados por la industria química cortando el problema desde su origen: empleando procesos químicos que no emitan residuos. (Osorio & Di Calvo, 2008).

En 1970, en Estados Unidos surge la Agencia de Protección Ambiental (EPA por su sigla en inglés), con la iniciativa de proteger la salubridad humana y el entorno ambiental. A inicios del decenio de los noventa, los químicos Paul Anastas y John Warner que laboraban en ese momento para la EPA, sugieren la concepción de

Química Verde para hacer alusión a las tecnologías químicas cuyo fundamento sea evitar la contaminación. Por ende proponen doce principios que deben ser acatados para dar cumplimiento con la “química amigable” con la biota y su contexto natural. Lo anterior es conocido por el público en 1998 en el libro “Green Chemistry: Theory and Practice”. (Casullo *et al.*, 2012; Reyes 2013).

La Organización Europea para la Cooperación Económica y Desarrollo (OECD) En Europa, acoge en 1999 la denominación conceptual de Química Sustentable para hacer alusión al término mismo de la Química Verde. Esta variación es debida a una pretensión de poner distancia con la denominación empleada por los grupos ambientalistas más politizados. (Nudelman, 2004; Peiró Muñoz, 2003).

Recientemente, desde la esencia de las organizaciones multinacionales como la UNIDO (Organización para el Desarrollo Industrial de las Naciones Unidas, la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) se han planteado ideas para la ejecución de planes para el desarrollo de programas de índole investigativo, educativo, y de promoción de la química verde que incluyen desde el contexto educativo hasta la ejecución de estas por medio de las diversas industrias mediante la adopción de sus 12 principios. (Esteves, 2005).

Esteves (2005) en su artículo referencia la importancia de la química verde y su aplicación en algunas industrias farmacéuticas. La química verde a nivel industrial pretende que las industrias en sus procesos de producción incluyan materiales de producción que sean renovables y biomateriales, catalizadores verdes, etapas de síntesis con amplia eficiencia atómica, reacciones acuosas y fluidos supercríticos. En la época actual la amplia adopción de los principios de la química verde por las diferentes industrias se ve expresada por medio de su aplicación y la manufactura de artículos y procesos fiables y protectores del ambiente.

Algunos ejemplos del empleo industrial de la química verde son descritos a continuación:

La compañía químico-farmacéutica UQUIFA, ha alcanzado suprimir casi en su totalidad el empleo de solventes nocivos en el proceso de producción de fármacos antiinflamatorios y anti-ulcerativas, por medio de la adopción de los principios de la química verde. (Esteves, 2005; Pájaro *et al.*, 2011).

Según lo indicado por el centro de actividad regional para la producción limpia en su artículo química verde sustitución de disolvente halogenados dice que la empresa UQUIFA utilizaba cloruro de metileno disolvente halogenado en sus variadas etapas de fabricación de fármacos y, por ende, se originaban unos frecuentes residuos de disolventes, entre ellos existía algún halogenado que era a nivel interno reutilizado. En el año 2001, la compañía dio inicio a un proyecto de investigación cuyo fin era de minimizar o excluir el empleo de los mencionados disolventes, lo cual conllevaría a descartar el requerimiento de tratamientos finales o lograr su reducción en gran cantidad. (Esteves, 2005).

Bayer Chemicals ha encontrado una nueva forma de empleo para la polisuccinimida en formulaciones de artículos para el aseo, el novedoso producto, se diferencia de los polímeros acrílicos empleados habitualmente, por ser biodegradable, minimizando las alteraciones presentadas en las aguas subterráneas naturales. (Esteves, 2005).

BASF ha esquematizado nuevos requerimientos de reacción para la síntesis de una manufactura de procedencia química necesaria para el desarrollo de polímeros. Los nuevos requerimientos de reacción emplean líquidos iónicos de reciente proposición por los académicos científicos dedicados a la química verde como una de las nuevas alternativas en cuanto a disolventes se refiere. (Esteves, 2005; Marcilla y Mecerreyes 2005; Castillo 2015).

BASF ofrece actualmente licencias para las etapas de producción denominadas BASIL (Biphasic acidscavenging utilising ionic liquids) ya que pueden ser empleadas en otras reacciones como fosforilaciones, acilaciones, silitaciones y sulfonaciones (Marcilla *et al.*, 2005).

Aventis ha diseñado una novedosa síntesis de la hidrocortisona mediante el empleo de microorganismos. La hidrocortisona es básica como intermediaria en la síntesis de fármacos esteroides en los cuales su síntesis tradicional emplea en promedio cuarenta etapas. El novedoso proceso, que emplea un microorganismo recombinante que se acrecienta en un medio de cultivo simple, ha logrado reducir la síntesis a una única etapa. (Esteves, 2005, García *et al.*, 2015).

Pfizer ha diseñado la síntesis verde de su principal producto farmacéutico Viagra™ el cual cuyo principio activo, es el sildenafil, una molécula de tipo orgánica que se consigue por medio de una síntesis que inicialmente se realizaba por medio de 15 etapas y únicamente en las partes terminales se originaban 1000 litros de residuos orgánicos por kg de sildenafil obtenido. Con los fundamentos de química verde han minimizado la generación de residuos en las etapas finales diseñando una nueva forma de síntesis química minimizando los residuos y disolventes empleados en las etapas de producción. (Esteves, 2005).

5.3 DESARROLLO SUSTENTABLE.

El desarrollo sostenible se basa en el logro simultáneo y equilibrado de la economía, el desarrollo social y el cuidado del medio ambiente. El término de desarrollo sostenible se conoce hace varias décadas en el ámbito político y llevarlo a ejecución se ha considerado una tarea difícil. (Benayas, Calvo & Gutiérrez 2006). El desarrollo sustentable se concibió conceptualmente, por la Comisión Mundial sobre Ambiente y Desarrollo en 1987, como el desarrollo que supe los requerimientos de las generaciones actuales sin condicionar las oportunidades de

las generaciones futuras para lograr satisfacer sus propios requerimientos (Arroyo *et al.*, 2014).

La reciente y el nuevo surgimiento de términos como economía verde, industria verde y crecimiento verde llevan al requerimiento de crear estrategias que contribuyan a lograr el desarrollo sostenible y reestructurar las estadísticas modernas de consumo y producción para establecer alternativas más sostenibles a un mayor plazo, acatando la normatividad ambiental vigente y los condicionamientos para el empleo de los recursos renovables y no renovables. (Vargas, Trujillo & Torres 2017).

El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) de 2011 conceptualiza la economía verde a modo de una economía "que mejora el bienestar del ser humano y la equidad social, a la vez que reduce significativamente los riesgos ambientales y las escaseces ecológicas". (Vargas *et al.*, 2017). Lo contenido en el documento iniciativa de la industria verde expone", la economía verde como una economía baja en carbono, que hace uso eficiente de los recursos y es socialmente inclusiva". (Vargas *et al.*, 2017). La economía verde es pionera en el modelo de desarrollo económico que busca una mejor calidad de vida y el confort de la humanidad y además del equilibrio social y que a su vez, reduzca los peligros ambientales y las insuficiencias ecológicas (Vargas *et al.*, 2017).

Arroyo *et al.* (2014) enunció que inicialmente del concepto de "Química Verde", acuñado por los químicos consideraba la eficacia de una reacción o proceso empleado exclusivamente la denominación de "rendimiento". Un avance importante para contar los residuos químicos fue la denominada "economía atómica" introducida por Trost en 1991, como la cantidad de átomos de los reactivos que hacen parte del producto (Trost, 1991). Un ejemplo de ello: las reacciones de adición las cuales son completamente económicas atómicamente, pero las reacciones de sustitución originan una parcial pérdida de átomos debido al grupo saliente las cuales generan por necesidad un residuo. (Sierra *et al.*, 2014).

Las etapas de la síntesis química emplea materias primas orgánicas e inorgánicas en operaciones discontinuas para la obtención de principios activos con características deseadas en sus propiedades físicas y farmacológicas. De manera habitual se desarrollan variadas reacciones químicas, aislándose los productos por extracción, cristalización y filtración (Kroschwitz, 1992). Los productos obtenidos se secan, trituran y mezclan. Las etapas de síntesis orgánica pueden causar daños considerables que vinculan la confianza y efectividad del proceso por los materiales altamente perjudiciales, la inflamabilidad, las detonaciones o las reacciones químicas incontroladas que son nocivas a la población ubicada en cercanías de la planta química. (Kroschwitz, 1992).

Las sustancias de origen químico y sus derivados se emplean de diferentes formas en variados sectores económicos y de desarrollo. (Mendoza & Ize, 2017). Sanz en su artículo expresa. Los productos químicos son básicos para transformar materia prima en productos y así mismo potenciar la inocuidad de los productos, realizar tratamientos de aguas para evitar la transmisión de patógenos por consumo, aumentar la producción agrícola, tratar diferentes tipos de enfermedades y maximizar las condiciones salubres para seres humanos y animales. En las últimas cinco décadas se ha originado en el planeta una emisión vertiginosa de materiales químicos de origen artificial al entorno natural (Antoni, 2012).

Varios países en desarrollo y en vía de desarrollo están importando grandes cantidades de productos químicos y de productos con un alto contenido, mientras sus industrias químicas aumentan cada día más. (Montes, 2015). Así hay un constante aumento económico, crecimiento de la población, la industrialización y la urbanización conllevando a un uso exagerado de sus recursos por el uso de productos químicos altamente contaminantes provocando incidentes con consecuencias que son en el mayor de los casos a largo plazo, deteriorando el entorno natural y afectando la salubridad y el bienestar de empleados y poblaciones. (Magash, 2010).

Es viable que los problemas por contaminación aumenten día a día, ya que la industria química a nivel mundial ha aumentado en los últimos treintenas y continuará haciéndolo con el transcurrir de los años y con ello habrá un aumento de los artículos producidos y el empleo de los mismos en los países en desarrollo, este auge puede atribuirse al aumento de las multinacionales químicas, que ha llevado a un entorno productivo menos regulado. (Montes, 2015). Es por esto que se hace necesario buscar que la industria se promueva de forma eficaz y sostenible, para disminuir la contaminación ambiental y las afecciones a la salud del ser humano.

Es alcanzable lograr un ahorro económico por medio de la minimización en la emisión de residuos (cuya gestión y disposición final son día a día más elevados sus costos, en especial cuando se refiere a residuos peligrosos) y en el empleo de energía (ya que es posible que ésta genere la mayor cantidad de los precios del proceso en el momento actual y venidero). (Sierra *et al* 2014). Estas alternativas además incluyen una mejora económica, y logran contribuir a evitar la explotación excesiva de los recursos naturales y las modificaciones de los ecosistemas. Pero si, se emplean como fuentes de energía renovables, las compañías pueden llegar a ser sustentables. De esta forma se reduce el peligro por la manipulación de agentes peligrosos, así como, de incidentes que involucran a las sociedades y al entorno natural. (Sierra *et al* 2014).

De acuerdo a lo indicado en el documento del boletín de prensa “La seguridad y la salud en el uso de productos químicos en el trabajo” se debe diseñar un plan estratégico para el tratamiento de los agentes químicos en el mundo, una variedad de políticas ambientales contribuyen al tratamiento apropiado de los productos químicos y pretende garantizar que para el año 2020, los productos químicos se originen y se empleen logrando su uso en medidas proporcionales a

sus requerimientos de manera que no logren impactar de manera negativa el entorno natural y la salubridad humana. (Cisproquim, 2014).

Las iniciativas de la industria verde se enfocan a lograr un empleo adecuado de las materias primas en la elaboración de diversos productos, es decir usarlos de manera razonable dejando a un lado el uso de materiales nocivos y cambiarlos por otros no peligrosos y tóxicos para renovar las condiciones de manipulación y gestión de los artículos de origen químico, además generar estrategias enfocadas a minimizar los peligros e incidentes, la industria verde debe asegurar etapas de producción seguras y que no generen daños durante su empleo y destinación final. (Serrano, 2009).

Estas acciones logran prácticas para el desarrollo de nuevos productos químicos eficientes y amigables con el ambiente de esta manera se logra gestionar condiciones seguras en los puestos de trabajo y mayor seguridad laboral, crecimiento en la producción de artículos, disminución de los costos y minimización de los riesgos y la responsabilidad civil. El Desarrollo Sustentable y la Química Verde día a día se posesionan de forma importante en sectores como son el industrial, el gubernamental y hasta en el contexto social, logrando así la toma de decisiones, que impacten positivamente el ambiente y el mañana de los seres humanos. (Serrano, 2009).

Las dificultades ambientales vinculados con los quehaceres de la industria productiva, especialmente la química pueden ser mitigados si en los procesos se tienen en cuenta los requisitos ambientales para la producción verde y estos son diseñados y ejecutados por los ingenieros de procesos. (Loaiza & Silva 2013). Para ello se hace necesario introducir el criterio de etapas de producción industrial sostenibles, las cuales lograrán que las compañías sean conscientes de producir bajo condiciones limpias, seguras y sin impacto ambiental además competitivas para mercados nacionales e internacionales. (Loaiza *et al.*, 2013).

Las etapas de procesos químicos industriales son una serie de pasos que logran las modificaciones que sufren los insumos para convertirse en productos, subproductos, residuos y desechos; mediante procesos eficientes. (Loayza *et al.*, 2013). Los procesos químicos industriales sostenibles o *procesos industriales sostenibles*, son procesos formados por etapas de producción unitarias, que aumentan el aprovechamiento de la materia prima para la consecución de productos útiles y minimizando la presencia de residuos y desechos que son vertidos al medio ambiente. (Loayza *et al.*, 2013).

Los procesos industriales contribuyen al desarrollo sostenible garantizando la complacencia de los requerimientos básicos de la población aumentando la satisfacción en su vida por medio de la gestión adecuada de los recursos naturales, logrando su preservación, recuperación, mejoramiento y manejo eficiente de ellos. (Gallegos 2005; Loayza *et al.*, 2013).

5.4 ANALISIS Y APLICACIÓN DE LOS DOCE PRINCIPIOS DE LA QUIMICA VERDE EN PROCESOS INDUSTRIALES.

Los fundamentos de Anastas y Warner forman así un compendio asertivo y el principio de la manera de pensar particular de la química sostenible, los cuales son mencionados a continuación. (Pájaro *et al.*, 2011; Mestres 2013; Borreda & Vilches, 2016).

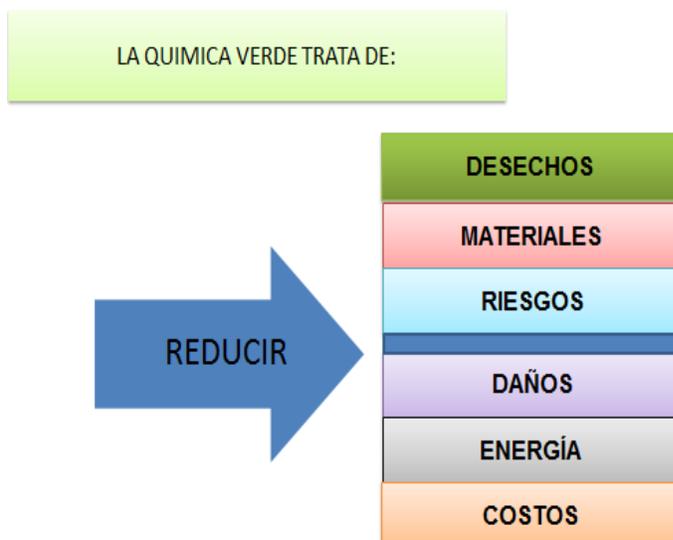


Figura 1. Principios básicos de la química verde. (Pizarro, C. O 2008).

1. Es mejor suprimir la emisión y vertimiento de un residuo que luego recogerlo una vez que ya se haya depositado.

2. Las etapas de síntesis deben estructurarse de forma que incluyan en mayor cantidad, en el residuo final, todas las materias primas empleadas durante las etapas de producción.

3. En lo posible siempre, las estrategias de síntesis deben plantearse para emplear y producir sustancias de poca toxicidad o benignas, tanto para el ser humano como para el entorno natural.

4. Los artículos de origen químico deben ser elaborados de forma que sostengan su efectividad al igual que disminuyan su peligrosidad.

5. Se eludirá, al máximo, el empleo de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, entre otros), y en el momento que sean requeridos se buscare que sean lo más posible inofensivas.

6. Las necesidades energéticas serán tipificadas por su daño originado al ambiente y el precio económico, disminuyéndose en lo posible. Se buscará emplear estrategias de síntesis a presión y temperatura ambiental.

7. Los materiales empleados en los procesos químicos en su preferencia deben ser renovables y no agotables, siempre y cuando sea viable y rentable a nivel de costos.

8. Se suprimirá al máximo la creación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. Se utilizarán catalizadores (lo más posiblemente exclusivos) a cambio de reactivos estequiométricos.

10. Los materiales de origen químico se elaborarán de tal modo que al cumplir su utilidad no sean perdurables en el contexto natural, sino que se modifiquen en productos degradables inofensivos.

11. Las metodologías analíticas serán realizadas después para lograr su monitoreo y control a nivel de tiempo real de reacción, anterior a la constitución de emisiones y vertimientos tóxicos.

12. Se escogerán las materias primas a emplear en las etapas de producción química a modo que se disminuya el riesgo de accidentes químicos, considerando las emisiones, inflamabilidad y explosiones.

Una de las alternativas para apoyar estos principios es eliminar el uso de disolventes tóxicos o contaminantes. Para lo cual existe varias alternativas como Reacciones libres de solventes, el empleo de agua como solvente, reacciones en presencia de fluidos supercríticos y el uso de líquidos iónicos. (Serrano, 2009; Pájaro *et al.*, 2011).

Tabla 1. Reducción de riesgos por reactivos y condiciones. (Mestres, 2013).

Origen	Estrategias	Áreas de desarrollo
Reactivos peligrosos	Uso de reactivos suaves	Métodos catalíticos
		Métodos biocatalíticos
	Activación selectiva	Fotoquímica
		Electroquímica
		Microondas
Escala reducida	Intensificación de proceso	
Condiciones peligrosas	Temperatura ambiente	Métodos catalíticos
		Métodos biocatalíticos
	Reacciones a presión ordinaria	Métodos catalíticos
		Métodos biocatalíticos

La Química Verde se preocupa por el desarrollo de tecnologías y etapas de producción incapaces de causar contaminación. Además de los beneficios ambientales, este pensamiento también presenta un impacto económico proveniente de la disminución de gastos con el almacenamiento y tratamiento de residuos, la descontaminación y el pago de indemnizaciones. (Yartro *et al.*, 2004; Reyes, 2006; Serrano, 2009; Sierra *et al.*, 2014).

Los fundamentos de la Química Verde pretenden lograr en todas las áreas de la ciencia principios básicos en busca de sostenibilidad. (Pájaro *et al.*, 2011; Fernández & Gutiérrez, 2013; Sierra *et al.*, 2014). Los cuales implican:

- A) el uso de reactivos alternativos y renovables, con el fin de disminuir los reactivos tóxicos y no biodegradables en el medio ambiente.

- B) en el uso de reactivos inocuos (por ejemplo, agua) en los procesos sintéticos, evitando pérdidas indeseables y aumentando el rendimiento final de la producción.
- C) la sustitución de disolventes tóxicos por disolventes alternativos.
- D) en el perfeccionamiento de procesos naturales, tales como biosíntesis y biocatálisis.
- E) en el desarrollo de compuestos seguros, es decir, con baja toxicidad.
- F) en el desarrollo de mejores condiciones reactivas, en el intento de obtener mayor rendimiento y menor generación de subproductos.
- G) en la minimización del consumo de energía.

Todo lo anterior consolida el pensamiento de Anastas y Warner en la previsión de los factores causantes de riesgos empleando planes operativos químicos amigables con el ambiente con procesos químicos ecológicos. (Pájaro *et al.*, 2011; Fernández & Gutiérrez, 2013; Sierra *et al.*, 2014).



Figura 2. Interrelación de la química verde con otras disciplinas. (Pizarro, C. O 2008).

Tabla 2. Reducción de contaminación y riesgos por los disolventes.
(Mestres, 2013).

Origen	Estrategias	Áreas de desarrollo
Disolventes como medio de reacción	Disolventes de baja toxicidad	Disolventes más seguros
	Reacciones sin disolvente orgánico	Agua
		Fluidos supercríticos
		Líquidos iónicos
	Sin disolvente	
Disolventes como medio de separación	Disolventes de baja toxicidad	Disolventes más seguros
	Reacciones con separación del producto	Condiciones bifásicas
		Reactivos poliméricos
		Catalizadores heterogéneos

Origen	Estrategias	Áreas de desarrollo
Condiciones de reacción	Reacciones a temperatura ambiente	Métodos catalíticos
	Reacciones a presión atmosférica	Métodos biocatalíticos

Tabla 3. Reducción de la generación de residuos en la conversión química.
(Mestres, 2013).

Origen	Estrategias		Áreas de desarrollo
Productos secundarios	Selectividad elevada	Reactivos suaves	Métodos catalíticos y biocatalíticos
		Temperaturas bajas	
	Economía de pasos		
Productos concomitantes	Rendimiento atómico elevado		
	Economía de pasos		
Consumo energético	Temperatura ambiente		
	Presión ambiente		

5.5 REACCIONES LIBRES DE DISOLVENTES.

5.5.1 Reacciones sin disolventes.

Uno de los retos propuestos por la química verde lo constituye la alternativa de realizar reacciones libres de disolventes eliminando los solventes tradicionales por sus efectos dañinos sobre el entorno natural, la poca infalibilidad y la mínima salubridad, tiene un alto gasto de estos solventes haciendo que sea prioritario descartar su uso. En la actualidad, se han diseñado etapas de producción que suceden sin el empleo de solvente y otros que emplean líquidos iónicos, disolventes fluorados, o fluidos supercríticos. Los anteriores pueden ser empleados de manera

conjunta con novedosos mecanismos de activación como son el microondas, los ultrasonidos. (Pájaro *et al.*, 2011; Avila, Gavilan & Cano, 2015; Rodríguez, 2017).

Según la investigación de doctorado, (Izquierdo, 2011) de la universidad de Alcalá, las reacciones sin disolventes presentan beneficios en el aumento de la velocidad y la productividad, pero uno de sus inconvenientes es la limitación de la transferencia de masa (en especial en reactivos sólidos).

De igual la investigación de doctorado, (Izquierdo, 2011) de la universidad de Alcalá indica que el concepto de reacciones sin disolvente es un término conceptual antiguo: K. J. Karsten -Universidad de Berlín- (h. 1849) y las Describen mediante: “La trituración de dos sustancias reactantes puras producen entre ellas una reacción, observable por la producción de gas, o el cambio de color y sabor.” como nos indica la concepción existe da fe que las reacciones se pueden dar mediante la presencia de sus reactantes sin requerirse sustancias adicionales para su producción, con unos resultados más puros sin impactos relevantes al medio con afectación directa en las líneas de base ambientales de suelo, agua, atmosfera, flora y fauna. (Izquierdo, 2011).

De igual manera las reacciones sin disolventes fundamentándose en principios verdes los cuales indican que las reacciones se pueden dar mediante la eliminación de los disolventes empleados tradicionalmente los cuales son considerados tóxicos o contaminantes, en la actualidad la química moderna busca lograr reacciones de importancia industrial mediante la no utilización de disolvente, el empleo del agua como disolvente, fluidos supercríticos y líquidos iónicos. (Serrano 2009; Pájaro *et al.*, 2011).

Las reacciones en ausencia de solvente asumen que todo liquido puede comportarse como solvente considerando las características químicas y físicas de reactantes y productos. (Pájaro *et al.*, 2011; Ávila *et al.*, 2015; Rodríguez 2017).

Las propiedades físicas consideradas en una reacción química hacen alusión a las propiedades particulares de una sustancia y que son manifestadas sin presencia de modificaciones en su estructura. Entre ellas se conciben las organolépticas como son el color, olor, sabor, estado físico (sólido, líquido o gaseoso), también se incluyen las intrínsecas y extrínsecas, las cuales son densidad, punto de ebullición, punto de fusión, la conductividad térmica o eléctrica, son propiedades físicas. (Álvarez, De la Mata & Alda 2011).

Las propiedades Químicas son las que exterioriza la materia al verse experimentar modificaciones en su estructura, debido a transformaciones en su composición debido a la descomposición propia o al reaccionar con varios reactantes por medio de los efectos de la temperatura, reacción con un ácido, inflamabilidad entre otros. (Álvarez *et al.*, 2011., Raviolo *et al.*, 2011; Álvarez *et al.*, 2018).

Los cambios físicos son considerados alteraciones que no son significantes a nivel de cambios en la composición química de la sustancias no generando otras nuevas sustancias estos cambios son observables de manera física (evaporación, sublimación, fusión, congelación) mientras los cambios químicos son las alteraciones que se manifiestan en propiedades y composición distinta a la que de la sustancia original. (Álvarez *et al.*, 2011., Raviolo *et al.*, 2011; Álvarez *et al.*, 2018).

Las reacciones libres de disolventes pueden llevarse a cabo por diferentes métodos como son:

- 1) Mezcla de reactivos: Sólido-Líquido, Líquido-Líquido, Sólido-Sólido.
- 2) Adsorción de los reactivos en un soporte poroso (generalmente un compuesto inorgánico y que en muchos casos actúa como catalizador).

Las técnicas mencionadas anteriormente se realizan en presencia de Agitación, Trituración, Sonicación, Termólisis con Microondas. A continuación, se presenta una serie de ejemplos clásicos sobre este tipo de reacciones. (Izquierdo, 2011).

Síntesis de la urea, Wöhler (1828).

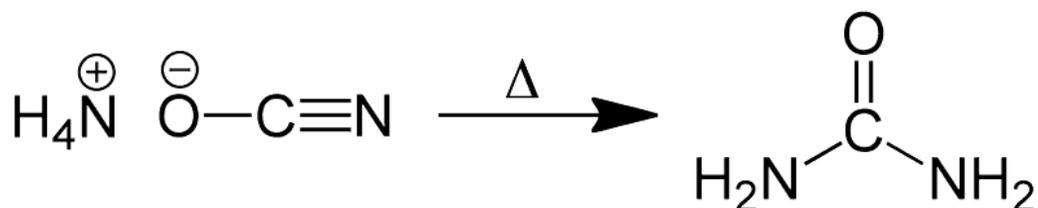


Figura 3. Síntesis de Wöhler. (Izquierdo, 2011).

Destilación pirolítica de sales cálcicas o báricas de ácidos carboxílicos para preparar cetonas.

Algunas reacciones de Friedel-Crafts o de Fries.

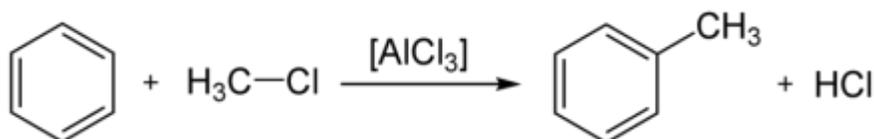


Figura 4. Alquilación de Friedel-Crafts. (Izquierdo, 2011).

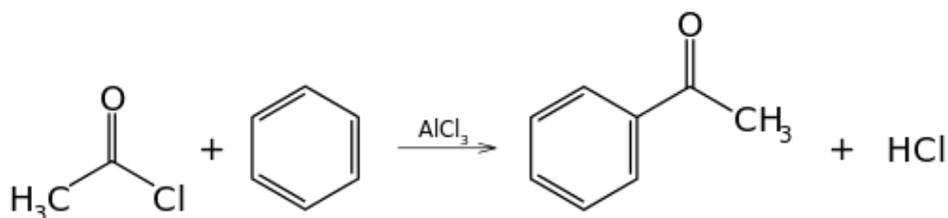


Figura 5. Acilación de Friedel-Crafts. (Izquierdo, 2011).

En diversas investigaciones actuales, se analizan los beneficios de este tipo de reacciones en las diferentes industrias, a continuación se dan ejemplos de algunas de ellas:

Aplicaciones en súper condensadores se prepararán nanoláminas de α -Ni(OH)₂ a temperatura ambiente a través de una reacción libre de disolvente, por medio de la molienda de una mezcla de hexahidrato de nitrato de níquel y morfolina en un mortero durante 5 min. (Hernández, Gaona & Cruz, 2017).

La producción de esta reacción está limitada al volumen del contenedor. En la preparación se destaca un alto rendimiento en diferentes propiedades como capacidad específica, densidad de alta corriente en solución acuosa de KOH, eficiencia coulombiana, capacidad nominal y estabilidad. (Álvarez, 2012). Estos resultados indicaron que la α -Ni(OH)₂ nanoláminas se puede utilizar como un material electroquímico de alto rendimiento para la aplicación en súper condensador (Hongtao, 2015).

En la síntesis de polihidroquinolina, que implica la intervención de cuatro componentes de Hantzsch para la condensación de aldehídos aromáticos, 1,3-ciclohexanodiona, acetoacetato de alquilo y acetato de amonio, en existencia de una cantidad catalítica de ácido sulfónico en condiciones exentas de disolvente. (Vijay, 2015), ofreciendo al término de reacción varias ventajas entre las que se encuentran altos rendimientos, tiempos de reacción cortos, un procedimiento básico para el tratamiento y reutilización del catalizador para varias corridas. Además, el aislamiento fácil del catalizador de la mezcla de reacción se permitió por el uso de un imán externo.

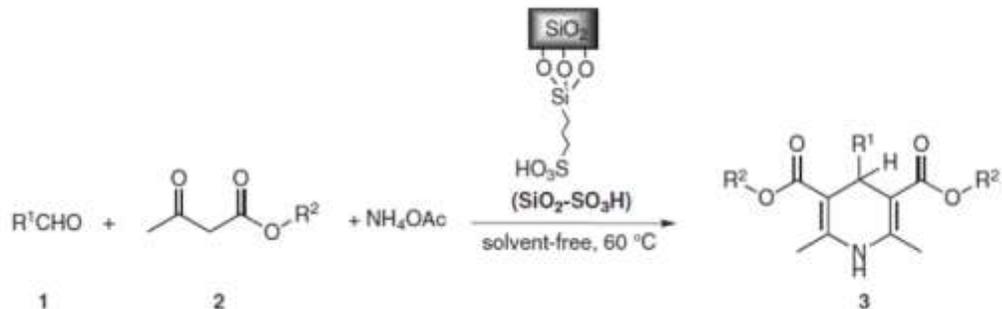


Figura 6. Síntesis de Hantzsch para la obtención de polihidroquinolina utilizando el ácido sulfúrico soportado sobre sílice. (Rapeyco, 2017).

Este método se efectúa en presencia de un catalizador simple para la síntesis de derivados polihidroquinolina a través de la condensación de Hantzsch de cuatro componentes de 1,3-ciclohexanodiona, aldehídos de arilo, acetoacetato de alquilo y acetato de amonio, en presencia de ácido sulfónico apoyado, siendo este último un catalizador heterogéneo eficiente, reutilizable y verde en condiciones libre de disolvente (Somayeh, 2015). Este nuevo método ofrece diversas ventajas incluyendo tiempos de reacción cortos, el no uso de ácidos dañinos en su ejecución y que implican un simple proceso de tratamiento complementario.

Una de las prioridades de la química orgánica sintética es el desarrollo de procesos competitivos económicamente y más eficientes para la síntesis de compuestos biológicamente activos con potencial de aplicación en la industria farmacéutica y las industrias relacionadas. En este contexto, la nanotecnología ofrece la oportunidad de hacer que los productos y procesos sean concebidos desde principios verdes. Recientemente, las nanopartículas de óxido de metal son consideradas como catalizadores heterogéneos conocidas por su eficacia y son utilizadas en diversas transformaciones orgánicas. (Grunes *et al.*, 2003). Las características principales heredadas de estas partículas, son su superficie junto con sus propiedades electrónicas, térmicas y químicas distintas. (Reitz y Westermann, 2000; Rama Rao *et al.*, 2002; Rautio *et al.*, 2009).

Una reacción de nanopartículas de TiO₂ se prepara con facilidad y en ella se identifica un catalizador heterogéneo eficiente para la síntesis de una variedad de derivados de quinoxalina, por reacción de condensación de derivados de isatina con o-fenilendiamina en condiciones exentas de solvente. La técnica descrita es amigable con el entorno natural de costos mínimos y bastante eficientes para dar a los productos un buen rendimiento. La reutilización del catalizador es otra ventaja de la metodología propuesta. (Arreola, Fierro & García, 2017).

(Cruz *et al.*, 2016) en su artículo Síntesis de Piridazin-3(2H)-onas expone las técnicas de síntesis de sistemas piridazínicos, en su mayoría emplean precursores o intermediarios poco conocidos o su costo es muy elevado. Varias técnicas necesitan un aumento alto de reactantes que posteriormente deben ser recuperados (Coates, *et al.*, 1993), o emplean sistemas de aumento de temperatura convencionales (Bel Abed, *et al.*, 2012); es de considerar, el gran impacto fármaco-biológico de esta variedad de sistemas logrando despertar el interés en proponer nuevas técnicas más eficaces, por tanto se ha investigado sobre técnicas alternativas que replacen a las convencionales, un ejemplo de ello son las reacciones "one pot" (reacciones secuenciales o reacciones en cascada) (Khalafy *et al.*, 2013), las cuales en conjunto con la radiación de microondas (MW) ((Dandia *et al.*, 2006) brindan una novedosa alternativa de desenlace, porque su realización disminuye de manera considerable los tiempos de reacción, maximizan los rendimientos (Kaur, 2015) con gran selectividad y minuciosidad y son aún más benignos con el entorno natural (Majumder *et al.*, 2013). En la actualidad el empleo de la tecnología de microondas se ha aumentado en variados campos de la ciencia, un ejemplo, conocido es su empleo en la obtención de productos naturales (Torrenegra *et al.*, 2015) y específicamente en síntesis orgánica en condiciones de reacción en ausencia de solvente (Martins *et al.*, 2009), por ser este tipo de reacciones más sencillas, menos agresivas con el ambiente y con mínimos tiempos de reacción.

La reacción entre las sustancias que contienen con metileno activo (acetofenonas (1a-f) o dimedona (2)), el ácido glioxílico (3) y luego con hidrato de hidracina (6), en ausencia de solventes e induciendo la reacción con irradiación de microondas, permite que se formen sustancias como piridazin-3(2H)-onas (7a-f) y cinolin-3,5-diona (8) con rendimientos de reacción entre medios y altos (60-88%). Cabe resaltar que la reacción se realizó en un mínimo de tiempo. (16-37 min). (Cruz *et al.*, 2016).

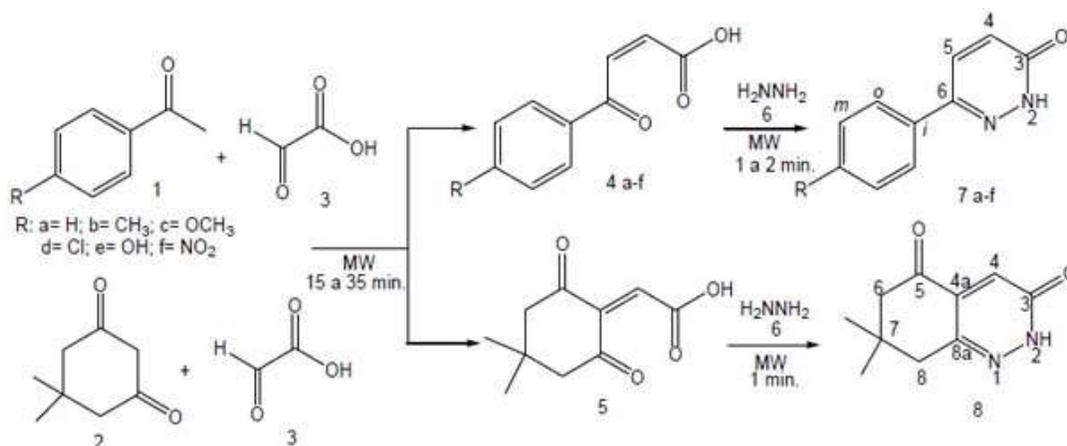


Figura 7. Esquema de reacción para la obtención de derivados de piridazin-3(2H)-onas y cinolin-3,5-diona. (Cruz *et al.*, 2016).

La técnica utilizada a través de la irradiación con microondas y en ausencia de solvente facilitan que se obtengan de derivados de piridazin-3(2H)-onas con rendimiento alto (60-88%) y en mínimos tiempos de reacción, siendo de alto interés para el entorno ambiental. (Cruz *et al.*, 2016).

Por otra parte, la reacción de condensación de Knoevenagel entre un aldehído y el metileno activo usando como catalizador el cloruro de galio en condiciones exentas de disolvente se lleva a cabo a temperatura ambiente mediante el método de molienda de piedra y ofrece una buena pureza del producto ya que no necesita purificación adicional además ofrece un alto rendimiento. (Álvarez, 2016). Las condiciones de reacción son ligeras y es aplicable a aldehídos y aldehídos heteroaromáticos, también puede ser usada en compuestos de metileno activo

como cianoacetato de malonitrilo de etilo, la condensación de Knoevenagel es una de las reacciones más útiles en la química orgánica sintética para la elaboración de perfumes, cosméticos, herbicidas, insecticidas, polímeros incluyendo la síntesis de medicamentos. (Álvarez, 2016).

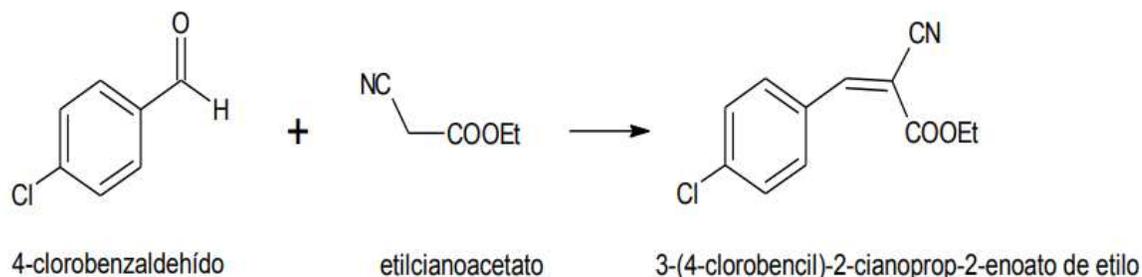


Figura 8. Esquema de la reacción de la condensación de Knoevenagel de derivados del benzaldehído con el etilcianoacetato. (Álvarez, 2016).

La condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con compuestos de metileno activos se lleva a cabo de manera sencilla y eficiente en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de galio. La reacción transcurre a temperatura ambiente, bajo condiciones libres de solvente, tiene un procedimiento operacionalmente simple, y se completa en unos pocos minutos para ofrecer un rendimiento excelente. (Girija, 2014).

Como expone Álvarez (2016) en su tesis doctoral proceso de Condensación de Knoevenagel, la reacción también puede ser llevada a cabo entre compuestos de carbonilo y el carbono activo de metileno en presencia de algunos ácidos de Lewis tales como ZnCl₃, CuCl₂, y FeCl₃; además, en bases tales como piperidina, etilendiamina, líquidos iónicos, zeolitas y heterogénea o catalizadores soportados sobre polímeros. Sin embargo, es de mencionar que algunos de los métodos mencionados tienen inconvenientes en condiciones normales como duras condiciones de reacción, bajo rendimiento, largo tiempo de reacción, además los disolventes orgánicos utilizados causan residuos al medio ambiente generando contaminación considerándose que su uso está en contra de los principios de la

química verde. Además, los catalizadores tienen que aplicarse en cantidades estequiométricas o incluso en un gran exceso para la conversión completa del sustrato. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos que sean ligeros y con procedimientos de preparación fáciles es por ello que las reacciones libres de solvente **Solvent Free** son una alternativa para el desarrollo de la química con conciencia ambiental (Serrano 2009; Pájaro *et al.*, 2011).

El desarrollo de las reacciones orgánicas a temperatura ambiente bajo condiciones libres de solventes es uno de los temas importantes y complejos en la química orgánica sintética, en particular considerando las ventajas económicas y ambientales las reacciones sin disolventes están ganando popularidad debido a su fácil condición de reacción rápidas, bajos costos de funcionamiento y sin necesidad de emplear técnicas especiales como microondas (Antonio *et al.*, 2009), reflujo, (Leelavathi *et al.*, 2005) o Sonicación (James *et al.*, 1998) hacen que sean una buena alternativa para la industria. Todos los productos se obtienen en rendimientos excelentes con alta pureza.

Las reacciones sin solvente son, básicamente, procesos donde sólo los reactivos involucrados están presentes en el medio reactivo. Podemos que tienen reacciones en fase líquida o sólida, con o sin presión.

La reacción de Stobbe es un buen ejemplo de cómo una reacción que normalmente se realiza con disolvente se comporta en ausencia.

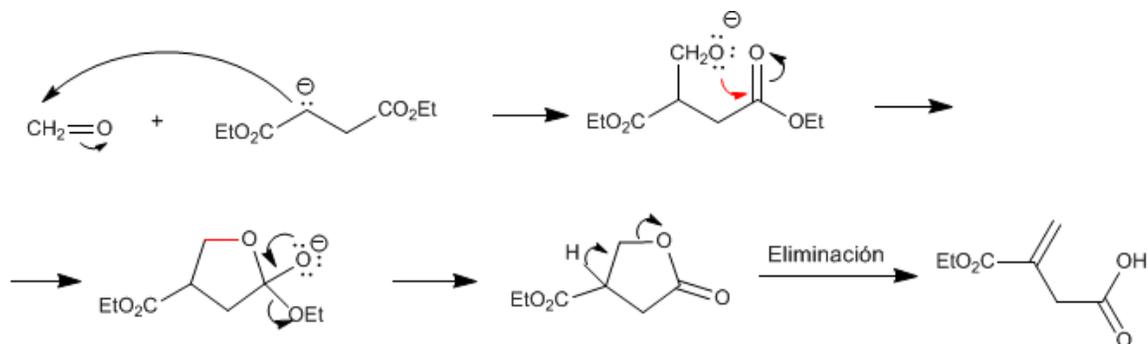


Figura 9. Reacción de Stobbe. (Guillena *et al.*, 2013).

Sin embargo, su utilización en síntesis orgánica fue poco explorada hasta mediados de 1970, aunque ya en 1958 se realizaron estudios sobre el tema, con resultados sorprendentes, como se puede ver en el Esquema. (Guillena *et al.*, 2013).

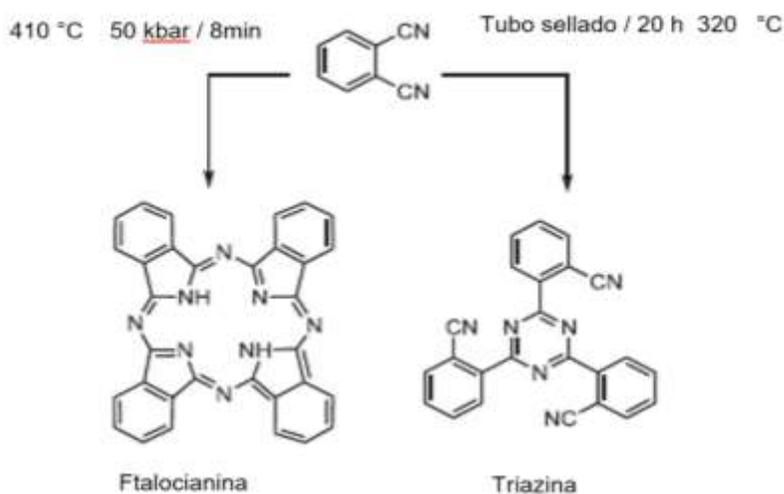


Figura 10. Obtención de Ftalocianina y Triazina. (Guillena *et al.*, 2013).

Las reacciones a presión, pero en fase sólida, se están desarrollando actualmente para generar productos complejos en una sola reacción. Se cree que la Síntesis y transformaciones orgánicas libres de disolventes son industrialmente útiles y en gran parte verdes. (Alcalde, 2012). Una reacción libre de disolvente puede ser realizada a cabo utilizando los reactantes solos o incorporándolos en arcillas, zeolitas, sílice, alúmina u otras matrices. Por medio de procesos térmicos o

irradiación con UV, microondas o ultrasonido estos pueden ser empleados para provocar la reacción.

Las reacciones sin solventes reducen contaminación y disminuir los costes de las reacciones de esa manera se simplifica el procedimiento experimental y se logra la obtención de productos mediante reacciones basadas en la concepción de la química verde. (Pájaro *et al.*, 2011). La industria farmacéutica en sus etapas para obtener un producto incorpora los principios de química verde realizando sus reacciones de obtención para sus productos sin el uso de disolventes. (Pájaro *et al.* 2011; Contreras, 2018).

Las mezclas de bajo punto de fusión eutécticas en etapas de producción sintéticas químico-orgánico están día a día incrementando su uso por sus ventajas potenciales como sustitutivos medioambientalmente eficaces como medios de reacción respetuosos con el ambiente ante el uso de disolventes orgánicos volátiles. (Vidal *et al.*, 2013).

5.5.2 Reacciones de alquilación

Se ha logrado mono-N-alkilarse aminas aromáticas con bromuros de alquilo empleando urea como mezclas eutécticas de bajo punto de fusión y sin necesitar el empleo de bases fuertes [ecuación (a) en figura 8]. (Singh *et al.*, 2011) Las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión, se recuperan por medio de una extracción básica con acetato de etilo y la técnica se ha logrado repetir en cinco ciclos consecutivos de reacción, notándose una mínima disminución del nivel de rendimiento en el cuarto ciclo. Estas mismas mezclas eutécticas de bajo punto de fusión con empleo en la O-bencilación de fenoles usando hidróxido de sodio como base [ecuación (b) en figura 11], (Singh *et al.*, 2014) pudiendo volver a ser obtenido como se había ya comentado y siendo reutilizado con logros parecidos.

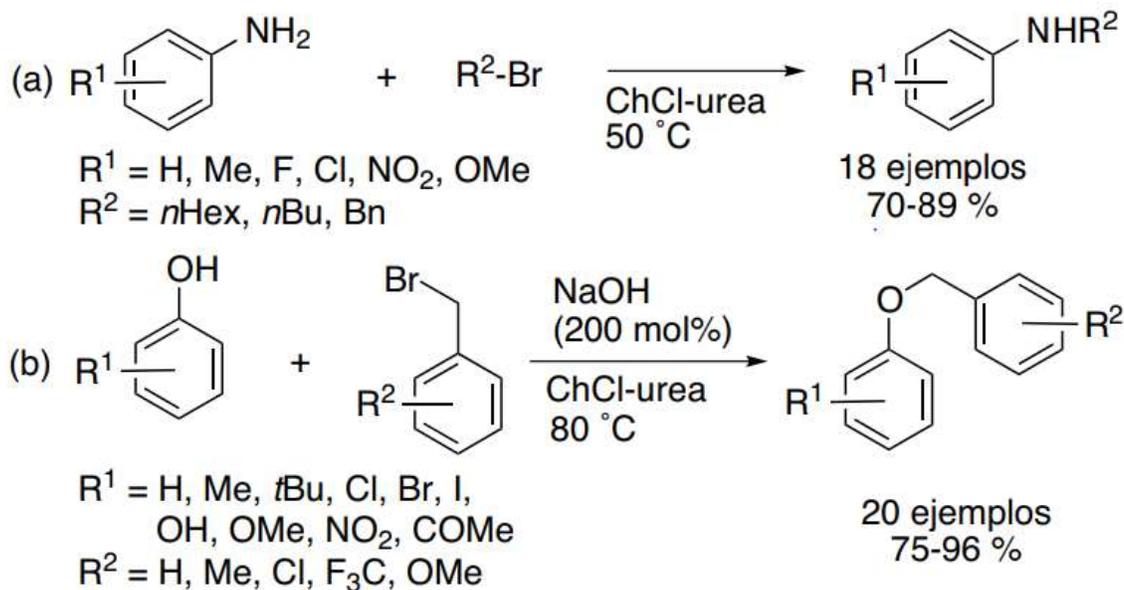


Figura 11. Reacciones de alquilación de aminas y fenoles (Alonso *et al.*, 2018).

4.5.3 Reacciones de condensación

Interesantes reacciones de condensación empleando mezclas eutécticas de bajo punto de fusión se han diseñado en la actualidad. Como es el caso del proceso sin solvente mostrado en el Esquema, donde una doble condensación de Knoevenagel en urea, precedida por una condensación aldólica se origina, con altos rendimientos, a derivados de cumarinas de empleo como tintes. (Phadtare *et al.*, 2013).

4.5.4 Reacciones Redox

Según el artículo de Alonso (2018) Los alcoholes bencílicos primarios suelen oxidar a los aldehídos equivalentes empleando N-bromosuccinimida (NBS) como oxidante en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (Esquema 11), no observándose sobre oxidación incluso cuando se usa un exceso de NBS. (Azizi *et al.*, 2014). Los alcoholes secundarios ya mencionados forman fenonas, y es

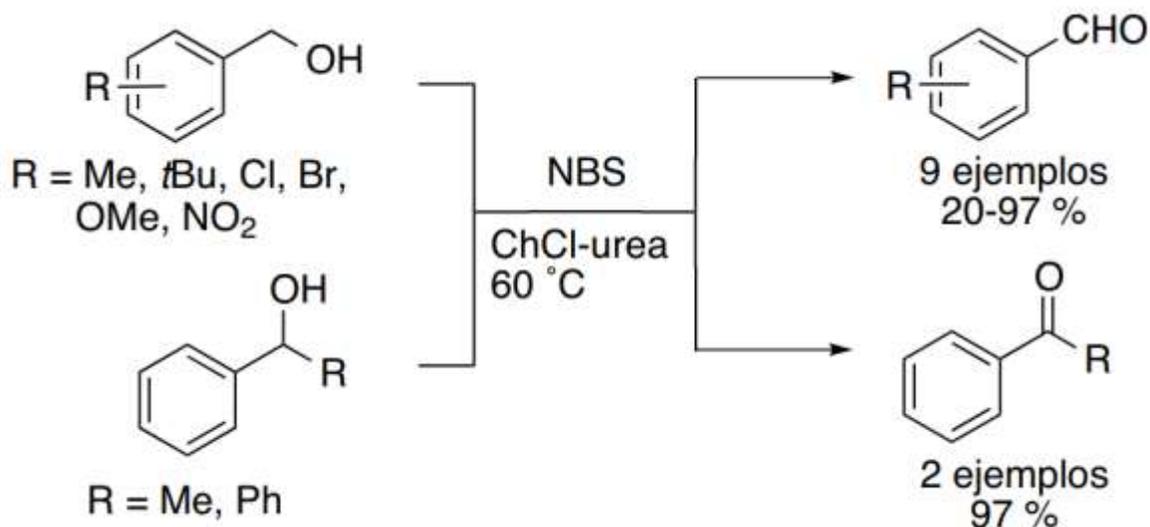


Figura 13. Oxidación de alcoholes en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión. (Alonso *et al.*, 2018).

4.5.5 Reacciones Bio-catalizadas

Sin embargo de que las sustancias que constituyen fuertes enlaces de hidrógeno, como las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión, llegaran a lograr desnaturalizar las proteínas, o incluso inhibirlas si en su contenido hay halógenos (CHCl), se ha hallado que varias enzimas inhiben su actividad en mezclas eutéctica (Guajardo *et al.*, 2016). Un ejemplo de la gran utilidad industrial es el empleo de la hidrolasa α -quimotripsina en una síntesis del péptido N-Ac-Phe-GlyNH₂ con el empleo de N-acetilfenilalanina e hidrocloreuro de glicinamida, en otras mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (figura 14). (Maugeri *et al.*, 2014).

Este procedimiento elimina las hidrólisis parciales en el momento en que la reacción es llevada a cabo por medios líquidos. La enzima suspendida en las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión puede emplearse variadas ocasiones posterior a una filtración básica. Adicionalmente, incluyendo células completas logran biocatalizar reacciones en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión logrando el equilibrio, un ejemplo de ello es la levadura de panadero, que se emplea

en mezclas de agua y una mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (ChCl-Glicerol) para garantizar una disminución enantioselectiva de un grupo cetona, una forma de disminución que se ha ejecutado en la síntesis enantioselectiva en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión de la rivastigmina, un medicamento empleado en la medicación de pacientes con Alzheimer. (Alonso *et al.*, 2018).

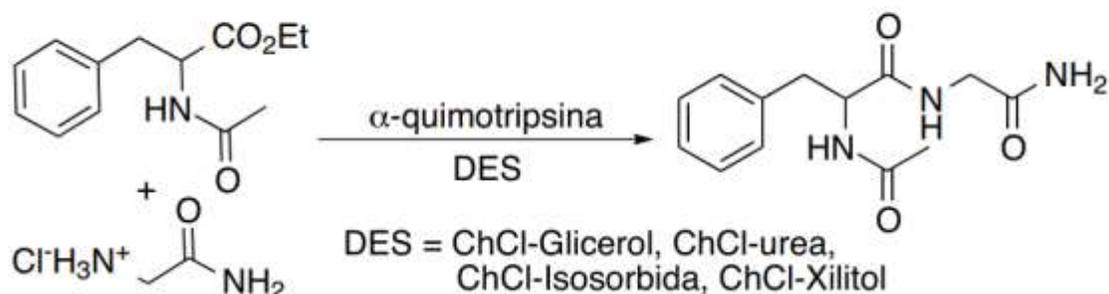


Figura 14. Síntesis peptídica biocatalizada en mezclas eutécticas de bajo punto de fusión. (Alonso *et al.*, 2018).

Las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión son categorizadas como sostenibles estos solventes, son benignos, presentan alta biodegradabilidad y además su impacto ecológico de preparación es mínimo. Adicionalmente, se puede considerar cambiar sus propiedades al reemplazar exclusivamente su formulación hace que sean ampliamente versátiles. Estas características hacen que el interés en las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión como factible alternativa de reacción no convencional y diferente a los disolventes orgánicos tradicionales sea llamativa para la industria química. (Alonso *et al.*, 2018).

De igual manera existen una variedad de reacciones que han modificado su desarrollo cambiando los solventes tradicionales por unos menos agresivos con el ambiente.

Tabla 4. Catalizadores y solventes empleados en química verde.
(Pájaro *et al.*, 2011).

Tipo de reacción	Catalizador	Solvente
Reacciones de Diels-Alder	Escandio tris(trifluorometanosulfonato)	Dióxido de carbono súper crítico
Condensación Kronoevenagel	Piperidina	Libre de solvente
Acilación de Alcoholes y Fenoles	Óxido de zinc	Libre de solvente
Transesterificación de Aceite de Soja	Sin catalizador	Metanol supercrítico y propano como co-solvente
Reacciones de Suzuki	Paladio acopiado con ácido ariborónico y anión haluro $\text{Pd}(\text{OPPF})\text{Cl}_2$	Agua
Reacciones de Oxidación de Alcoholes	Bromuro de tetraetilamonio/tratapropilamonio perutenato $(\text{Et}_4\text{N})(\text{B}^+)(\text{TPAP})$	Líquidos iónicos orgánicos (cloruro de 1-etil 3-metimidazolio, bromuro de tetraetilamonio cloruro de 1-butil-3 metilimidazolio)
Reacciones de Acilación Friedel-Crafts	Cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio/cloruro de aluminio(emim)(OJ)/ AlCl_3	Líquidos iónicos orgánicos (cloruro de 1-etil 3-metimidazolio, bromuro de tetraetilamonio cloruro de 1-butil-3 metilimidazolio)
Síntesis de 2,3-dihidroquinazolin-4(IH)-onas	Sica, ácido sulfúrico	Libre de solvente
Síntesis de oxazolinas, imidazolininas y tiazolininas	Ácido tungstosulfúrico (TPA)	Libre de solvente
Oxidación de azidas y alquinos terminales	$\text{SiO}_2\text{-NHC-Cu}$	Libre de solvente
Síntesis de jasminaldehidos	Critosan	Libre de solvente
Síntesis de tributilcitrato	líquidos iónicos ácidos (1-metil-3 β -sulfopropyl-imidazolio hidrogeno sulfato)	No registra
Síntesis de derivadores de benzodazol	Zeolita beta-ZnO	Etanol

Reacción de Tran- esterificación	Líquido iónico	Líquido iónico: 4-(3- metilimidazolium)Butanosulf órico, hidróxido de colina
Oxidación de Monosacáridos	Au/TiO ₂ ;Au/N ₂ O ₃	No registra
Síntesis de derivados de quinocaina	Celulosa de ácido sulfúrico	Agua Etanol
Polimerización química oxidativa de 2,5-Dimetoxianilina	Sin catalizador	HO/NaCl/H ₂ O ₂ (Sistema oxidante)

El hallazgo de recientes fármacos y la síntesis de moléculas bioactivas llevan implícitos mecanismos altamente elevados a nivel de costos que implican su composición porcentual, imagen del medicamento final y controles de calidad en cada etapa del proceso para su obtención. Por ende, la industria farmacológica necesita el diseño de síntesis que no generen impacto al ambiente, sin obviar el cumplimiento con los requerimientos a nivel de costes y particularización de los productos. Adicionalmente, constantemente se debe minimizar los rangos de tiempo en que se produce un medicamento. (Pájaro *et al.*, 2011).

4.5.6 Beneficios de las reacciones libres de solventes.

Un solvente amigable debe ser benigno, y ser en lo posible inofensivo (no ser inflamable ni corrosivo). Adicionalmente, no debería ser volátil, y ser fácilmente separable de los productos y reutilizable. Para ver qué tan sustentable es un solvente, es necesario analizar ciertos parámetros asociados al mismo de los que depende el requerimiento energético para su empleo (capacidad calorífica, calor de vaporización, punto de ebullición y viscosidad); y además su factibilidad de reciclado, la solubilidad del soluto; la toxicidad de los factibles subproductos, la eficiencia atómica del proceso y la separación de los productos. (Boeck *et al.*, 2005).

Cada vez aumenta más la investigación y la generación de protocolos verdes para la síntesis de compuestos sin el uso de disolventes, los cuales permiten

obtener múltiples beneficios ambientales como se evidencia a continuación. (Pájaro *et al.*, 2011; Castillo, 2015).

El protocolo para derivados de diariletenos registra un alto rendimiento y pureza sin embargo su principal ventaja está en la sencillez del proceso y la recuperación del catalizador sin necesidad de condiciones anhidras, sin base o cualquier activador adicional requerido (Herrera, 2013).

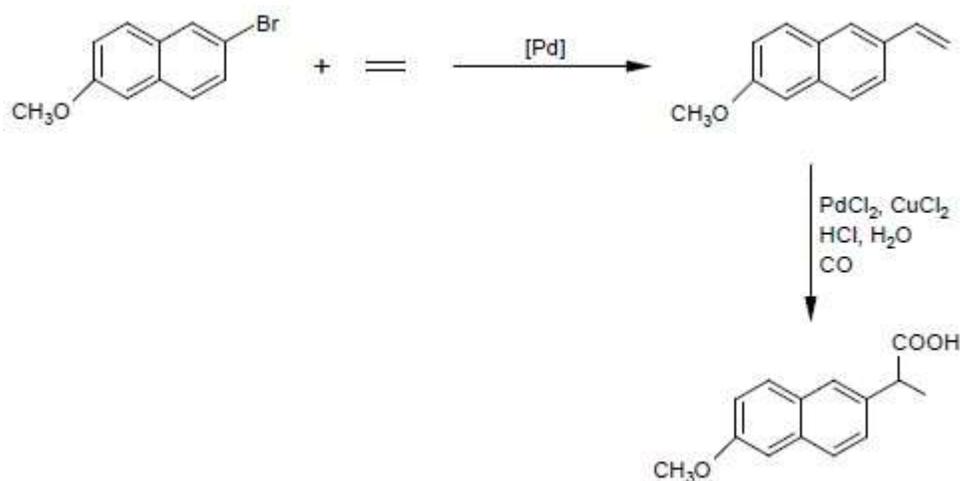


Figura 15. Síntesis Naproxeno, mecanismo reacción de Heck. (Herrera, 2013).

Sin dudar, la química verde y la organocatálisis son logros significativos en la química moderna. Sin importar que este par de áreas se encuentran incipientes pero las dos han aportado de manera impactante al avance de la ciencia y en especial a la síntesis en el decenio actual. (Hernández & Juarii, 2013).

En especial, los procesos organocatalíticos se consideran estrategias “verdes” especialmente por que evaden el empleo de metales tóxicos y pero emplean como catalizadores moléculas orgánicas benignas. Por ende es indudable que las reacciones organocatalizadas sin la presencia de disolventes tóxicos, volátiles, corrosivos y con elevados costos son una forma simple y eficaz de aportar al avance de la organocatálisis de un modo sostenible, (Heine, 2007).

Una variedad de organocatalizadores han sido empleado para la síntesis de arilaminonaftoles. Se ha demostrado que (N, N-dimetiletanolamina) es altamente eficiente para la síntesis directa de una nueva clase de naftoles amino arilo a través de la condensación de tres componentes de 2-naftol, aldehídos y arilaminas en condiciones exentas de disolvente, logrando condiciones de reacción suaves basadas en los fundamentos de la química verde. (Hernández *et al.*, 2013). 25 nuevos compuestos se han sintetizado por esta alternativa entre ellos compuestos que llevan 1,3-amino-oxigenada grupos funcionales que se encuentran con frecuencia en diversos productos naturales biológicamente activos y se utilizan en la elaboración de fármacos, una clase importante de tales compuestos son los naftoles aminoácidos, llamados "bases de Betti", con propiedades biológicas beneficiosas, tales como antipáina, antibacteriana, hipotensora, y las actividades de bradicardia, las aplicaciones catalíticas y sintéticas de bases de Betti (A.S.M, 2014), así como su síntesis se han convertido en un área importante de la química orgánica sintética. (Shahrisa *et al.*, 2014).

En el contexto de la química verde (Anastas & Warner, 1998) el enfoque libre de solventes es simple con una versatilidad increíble. Se reduce el uso de disolventes orgánicos y minimiza la formación de otros residuos. Las reacciones se producen en condiciones ligeras y por lo general requieren procedimientos más fáciles y un equipo menos complejo. Por otra parte, puede permitir el acceso a compuestos que requieren condiciones de reacción severas (Martins *et al.*, 2009).

4.5.7 Reacciones aldólica libres de disolvente.

La Síntesis de alcoholes terciarios por medio de la reacción aldólica cruzada se sintetiza con éxito a través de la reacción aldólica cruzada de metil-cetonas y trifluorometil cetonas bajo condiciones libres de solventes. La reacción se puede lograr sin problemas con diferentes metil cetonas aromáticas, incluso con alguno heterocíclico y cetona alifática. Las características de este procedimiento son

condiciones suaves, altos rendimientos, simplicidad operativa y el respeto al medio ambiente. (Almasi 2009; Montaña *et al.*, 2017).

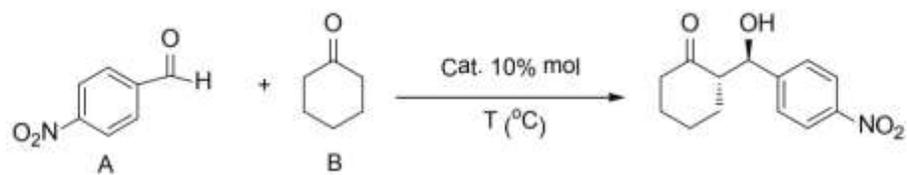


Figura 16. Reacción aldólica, p-nitro benzaldehído (A), con ciclohexanona (B). (Almasi, 2009).

También se ha estudiado el TS reacción aldólica catalizada por la hidrazida L-prolina en húmedo sin disolventes condición por el método DFT. Investigación reveló la directa participación de dos moléculas de agua en el TS aldol. Estas moléculas ayudaron a la formación de un ensamblaje supramolecular uniéndose a la enamina y el aldehído por enlaces de hidrógeno red (Kuheli, 2015). Presentando una favorable contribución entrópica proporcionada por las moléculas de agua logrando la reducción de la barrera de activación de la aldolización, que a su vez incrementa la antioselectividad del producto aldol final. La inserción de grupo polar capaz de formación de enlaces de hidrógeno en el esqueleto L-prolina puede conducir a una reacción de aldol favorable en húmedo con condición libre de disolvente mediante la reducción de la barrera de activación de esta reacción. (Almasi, 2009).

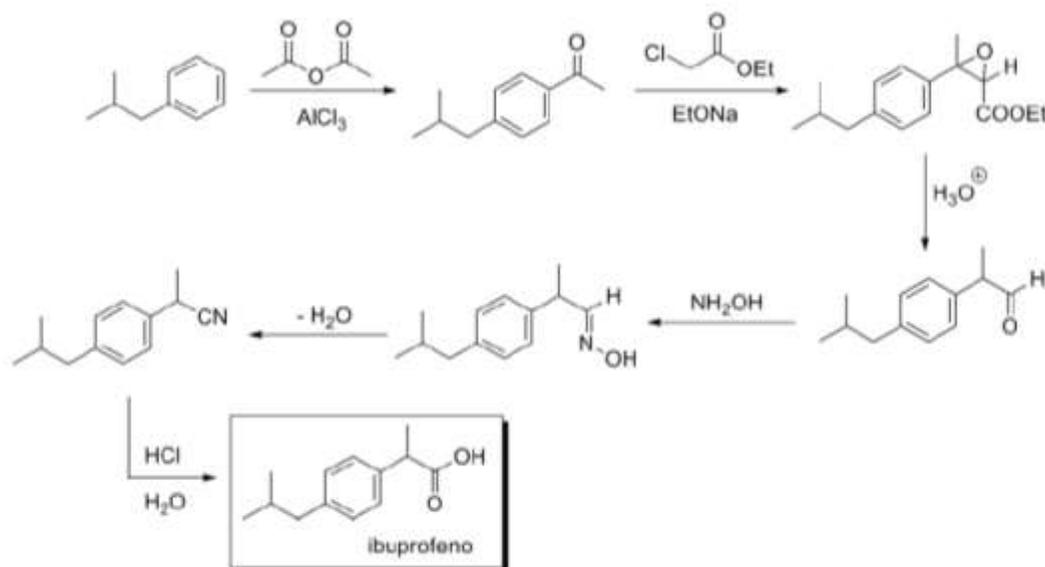
Una serie de nitronas C-alquilo y C-arilo se han obtenido por condensación directa de clorhidrato de hidroxilamina N-sustituido primaria con varios aldehídos y cetonas sin catalizadores o base. El procedimiento de síntesis, realizado bajo irradiación MW en ausencia de disolvente, no requiere la presencia de una base, es rápido, limpio, de alto rendimiento y caracterizado por simple trabajo de seguimiento.

El procedimiento implica el uso de condiciones libres de disolvente o de una etapa de purificación (Morales, 2006). Por otra parte, teniendo en cuenta el amplio

uso de las nitronas como material de partida en varias reacciones, esta alternativa proporciona rendimientos elevados, cortó tiempo de reacción y procedimientos rápidos de purificación. Por lo tanto, este sistema se puede considerar como una alternativa mejorada del procedimiento. (Morales, 2006).

4.5.8 Aplicaciones de reacciones libres de disolventes en la industria farmacéutica.

El sector empresarial de la industria farmacéutica se ha enfocado a la elaboración, preparación y venta de sustancias farmacológicas para la medicación y prevención de las enfermedades, lo que es lucrativamente alto. (Bergamini *et al.*, 2008). (Algunas compañías farmacológicas elaboran productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y en su mayoría los elaboran para el empleo médico por medio de técnicas de conocimiento colectivo como producción secundaria. Entre las etapas de producción secundarias, de automatización alta, se haya la elaboración de medicamentos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios. (Bergamini *et al.*, 2008).



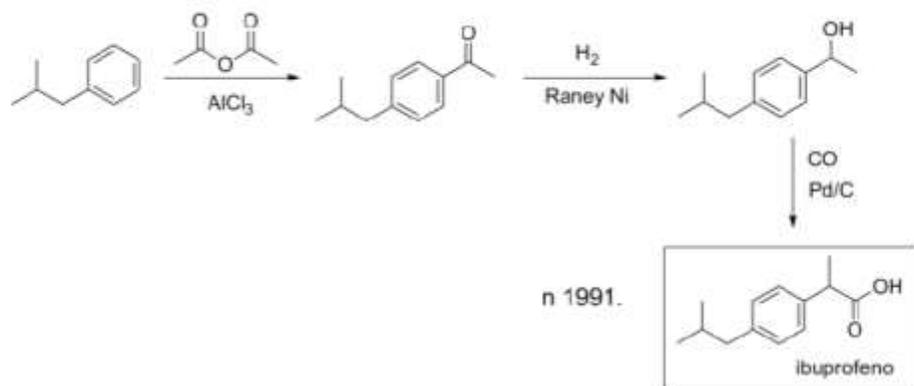


Figura 17. Síntesis del ibuprofeno. (Pájaro *et al.*, 2011).

Uno de los desafíos prioritarios de la química farmacéutica es la innovación en sus procesos de producción que ocasiona en términos de velocidad, aplicabilidad, reciclabilidad de forma que sean sus reacciones de tipo ambiental y económicamente sustentables. (Pájaro *et al.*, 2011; Loayza *et al.*, 2013). Sin embargo el hecho de que la industria química farmacéutica ha desarrollado ampliamente alternativas que minimicen el daño ocasionado en sus etapas de proceso, ello no significa que exista una real disminución en la emisión de subproductos dañinos o en la elaboración de materiales de fácil degradación o reutilización por ello el uso de reacciones en sus procesos libres de disolventes. (Pájaro *et al.*, 2011).

También se puede considerar, porque variados solventes tradicionales empleados en la industria son inflamables, volátiles, o causan consecuencias graves o permanentes en la salubridad, se pretende encontrar nuevos solventes que intervengan en las reacciones y etapas de producción en ausencia de solventes, que ayuden a brindar mecanismos seguros para los empleados de la industria química (Sierra *et al.*, 2011).

La prevención en la producción de residuos mediante los principios de la Química Verde, ha sido importante para la compañía farmacéutica Pfizer quien ha diseñado un nuevo proceso la síntesis del antidepresivo sertralina el cual en el año 2002 consiguió el Premio Alternative Synthetic Pathway Award de la Presidential Green Chemistry Challenge. Las bondades conseguidas mediante este novedoso proceso son: la mitigación de la contaminación al minimizar la cantidad y el volumen de solventes requeridos en la síntesis, disminución del consumo del consumo de energía y un incremento en el rendimiento del fármaco del doble de su obtención. (Escolástico, Farran & Pérez, 2006).

La sertralina es el principio activo de Zoloft, el fármaco de más empleo en la medicación para trastornos depresivos. En la síntesis inicial el grupo carbonilo de la diclorofeniltetralona se transforma en imina con el uso de metilamina y tetrahidrofurano o tolueno empleados como solventes. En esta fase el tetracloruro de titanio se utiliza considerándolo un agente deshidratante para desequilibrar la reacción logrando la formación de la imina. Luego la imina es separada y se disminuye con hidrógeno y paladio/carbono como catalizador en tetrahidrofurano, lográndose obtener los isómeros cis y trans para luego ser cristalizados y tratados con ácido D-mandélico y etanol para la obtención del mandelato de sertralina en su fase final transformándose en sertralina. En las nuevas etapas de síntesis de Pfizer en las tres fases iniciales de reacción se realizan en una sola sin aislar los intermedios y empleando etanol como solvente, sin el requerimiento de usar, destilar y volver a obtener los otros solventes (tolueno, hexano, tetrahidrofurano). Adicionalmente, el tetracloruro de titanio no se necesita en la fase inicial pese a que la imina sea casi insoluble en etanol. La síntesis se origina formando la imina, procedida de una reacción de reducción y la resolución in-situ de la sal diastereomérica del ácido mandélico a sertraline quiralmente puro, con una gran selectividad y un alto rendimiento. (Escolástico *et, al* 2006).

La selectividad se incrementa al emplear como catalizador paladio en carbonato cálcico y adicionalmente logra minimizar la formación de impurezas. Esta

novedosa síntesis logra evitar la producción de residuos en casi su totalidad de: TiO, HCl y NaOH y con un valor agregado también se disminuye el empleo de tetracloruro de titanio. (Escolástico *et al.*, 2006).

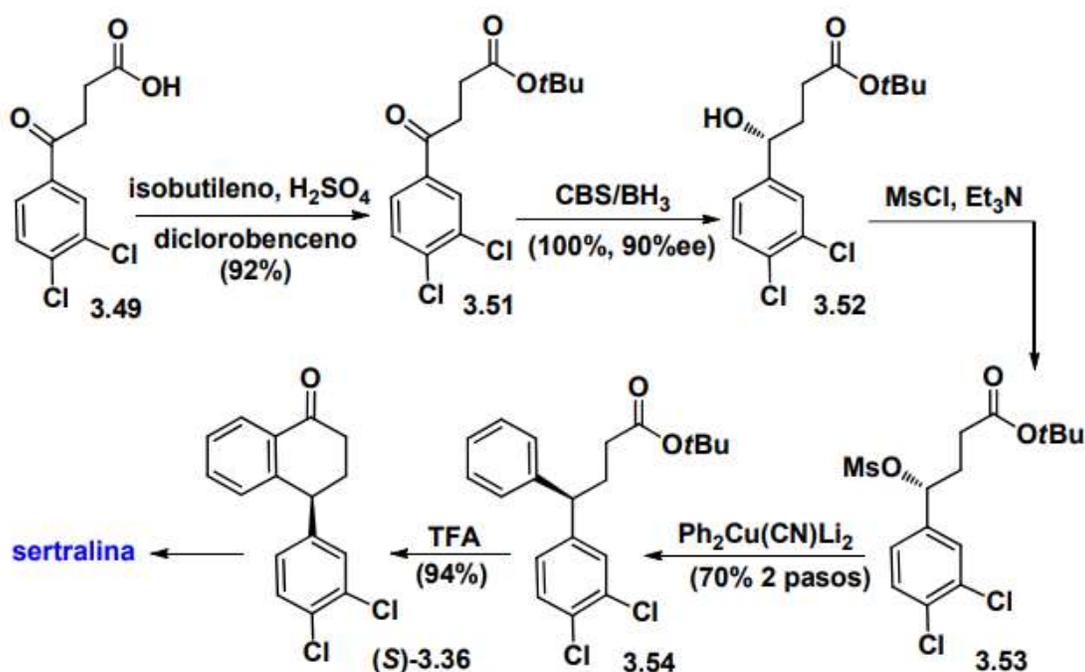


Figura 18. Síntesis sertraline. (Carda, 2018).

4.5.8.1 Nueva alternativa en síntesis orgánica, sin usar disolventes ni catalizadores

Los últimos años se han comenzado a explorar nuevas estrategias en síntesis orgánica con el uso de métodos “no convencionales” para acelerar o promover el curso de las reacciones, como el empleo de diferentes fuentes de irradiación, como el infrarrojo, ultravioleta, ultrasonido, las descargas de plasma y las reacciones en fluidos supercríticos, ofrecen ahora nuevas e interesantes alternativas para lograr las transformaciones químicas deseadas. (Montes, 2015). Dentro de estas alternativas, se encuentran las microondas, como una herramienta eficaz para

acelerar el curso de las reacciones químicas, incrementar los rendimientos y la selectividad de dichas transformaciones (Loredana, 2015) así como evitar o en todo caso reducir la formación de productos colaterales, ha ganado gran popularidad en la síntesis orgánica.

Empleando microondas como modo de activación. Existen muchas limitaciones para la síntesis de compuestos orgánicos llevadas a cabo de forma convencional, una de estas limitaciones son los tiempos de reacción que en muchos casos son demasiado largos, y en muchas ocasiones es necesario emplear drásticas condiciones de temperatura y presión. (Castellanos *et al.*, N.F; Morán *et al.* 2011).

Los fluidos supercríticos como el dióxido de carbono supercrítico (scCO₂), son considerados solventes benignos porque no causan daño, son considerados inertes, de fácil reciclado y son eliminables de la fuente de reacción, pero, su empleo más grande se haya impedido por la falta de utilizar instrumentos novedosos y costosos, su alto gasto de energía y su mínima capacidad para solubilizar sustratos. (Vidal, 2013).

Los líquidos iónicos, fundamentados en cationes imidazolio o piridonio con contraiones poco coordinantes, han sido objeto de interés en años recientes principalmente por su equilibrio térmico, despreciable presión de vapor, no inflamabilidad y sus efectos catalíticos en variadas formas de reacción en síntesis orgánica. (Welton, 2011; Vidal, 2013).

Los solventes fluorados, los enlaces carbono – hidrogeno han sido abolidos en su totalidad por enlaces carbono – fluor. La fuerza de este enlace les provee estabilidad termica y quimica (no son inflamables, inertes y no toxicos), logrando su utilizacion en rangos amplios de temperatura y requisitos de reaccion. (Dobelle *et al.*, 2010; Vidal 2013). Su insolubilidad con otros solventes orgánicos y con agua

hace que su recuperación y reutilización sean fáciles, pero tienen inconvenientes en el momento de disolver sustratos por su escasa capacidad. (Vidal, 2013).

Los disolventes eutécticos de bajo punto de fusión (Deep Eutectic Solvents, DES) como mecanismos de reacción económicos y novedosos en variadas áreas de aplicación química como la electroquímica, biocatálisis, extracción de metales, los DES logran ser obtenidos de manera fácil básicamente agitando su composición, y deben ser biodegradables, biocompatibles, biorenovables, económicos, benignos y en capacidad de constituir mezclas eutécticas por medio de interacciones de puentes de hidrogeno. (Vidal, 2013).

La química verde está en pro del desarrollo de tecnologías de aplicación en el campo químico desde la realización de procesos no contaminantes que generen impacto económico a causa de la disminución en costas de almacenamiento, tratamiento y destino final de los residuos origen de procesos industriales. (Pájaro *et al.*, 2011).

En la actualidad hay variadas publicaciones que proponen el uso de los principios verdes los cuales, los cuales han contribuido al uso de reactivos no tóxicos, la obtención de productos sin el empleo de solventes y la disminución en la emisión de residuos. (Pájaro *et al.*, 2011).

Las rutas de síntesis considerando los fundamentos de la química verde han rediseñado sus procesos a etapas de producción más cortas con una alta eficiencia en la recuperación y reutilización de los residuos producidos, también se ha considerado el uso de enzimas que contribuyen a evitar reacciones con productos indeseados logrando el uso de solventes verdes en sus procesos de producción. (Serrano *et al.*, 2009; Pájaro *et al.*, 2011).

Izquierdo (2011) en su investigación afirma que las reacciones libres de disolventes son ventajosas a nivel del aumento en su velocidad y productividad sin

embargo presentan dificultad a nivel de la transferencia de masa, pero no se puede desconocer la efectividad de las reacciones libres de solventes en reacciones como la síntesis de wöhler, alquilación y acilación de Friedel-Crafts, las cuales han generado grandes beneficios a nivel industrial.

La química orgánica sintética pretende el desarrollo de procesos altamente competitivos por sus costos económicamente bajos y por su eficiencia en la síntesis de compuestos biológicos activos de aplicación en la industria farmacéutica empleando la nanotecnología para el desarrollo de procesos industriales fundamentados en principios verdes. (Contreras, 2017).

4.5.8.2 Síntesis de fármacos quirales sin uso de disolventes.

Se ha diseñado un proceso de síntesis enantioselectiva de precursores de esteroides empleando un catalizador soportado en gel de sílice. Si esta técnica se emplea ya no es necesaria la utilización de solventes durante el proceso y se facilita la recuperación y reutilización del catalizador. Así, la industria farmacéutica podría verse beneficiada de una síntesis de medicamentos menos agresiva con el medioambiente. (Guillena et al., 2013).

La síntesis de moléculas quirales apreciables para la industria farmacéutica por medio de etapas de producción eficientes y ambientalmente benéficos. Por tanto, se ha innovado en etapas de producción de catálisis asimétrica empleando un catalizador soportado sobre sílice, el cual es recuperable y reciclado para su reutilización. (Guillena et al., 2013).

Las reacciones libres de solvente, es una forma de comprobar este sistema reutilizables bajo ciertas especificaciones de reacción al proceso de reacción aldólica intramolecular enantioselectiva. El sistema catalítico es eficaz para lograr procesos de reacción aldólica intramolecular enantioselectiva, que son empleados en la industria para la síntesis de precursores de esteroides, facilitando su uso en

estos procesos aumentando la eficiencia de los actualmente realizados a nivel industrial. (Guillena *et al.*, 2013).

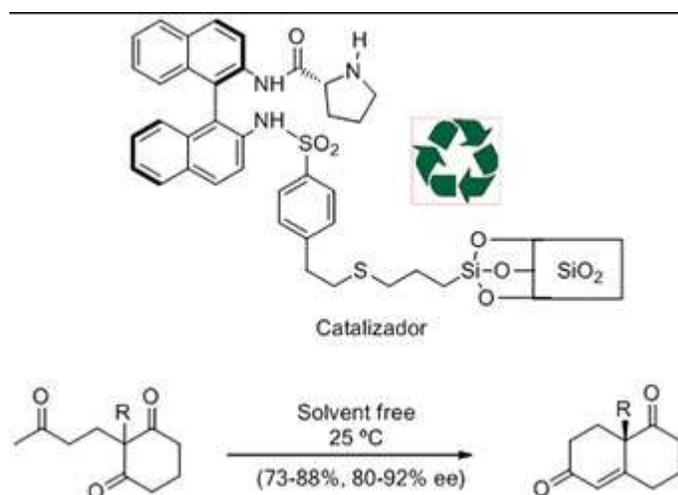


Figura 19. Condensación aldólica intramolecular enantioselectiva, utilizando un catalizador soportado en gel de sílice. (Guillena *et al.*, 2013).

Las reacciones que se llevan a cabo sin la presencia de solventes hacen que se minimice la producción de residuos. En gran parte los procesos que se realizan en la industria farmacéutica producen la emisión de sustancias nocivas que en más de un 50% son ocasionadas al empleo de solventes incluyendo estos. (Pájaro *et al.*, 2011). Adicionalmente, el hecho de soportar el catalizador, contribuye a su recuperación y reutilización por lo que aumenta la eficacia sintética de los procesos, logrando óptimos resultados en su selectividad. (Guillena *et al.*, 2013).

El desarrollo de reacciones orgánicas sin solventes a temperatura ambiente ha ganado importancia a nivel de la química orgánica sintética, por su economía y sin la necesidad de emplear técnicas especiales convirtiéndose en la alternativa para el desarrollo de la química con conciencia ambiental. (Serrano *et al.*, 2009).

La química verde se fundamenta en doce principios que contribuyen a la disminución de la contaminación y la cantidad de residuos generada por los procesos desarrollados en las diferentes industrias, pero donde más incide es en la industria química. (Pájaro *et al.*, 2011; Montes 2015; Contreras 2017). La

disminución de la toxicidad de los reactivos y los productos deben considerar materias primas de fuentes renovables, así como la biodegradabilidad de los productos generados en producción por medio de vías sintéticas.

El crecimiento de la química verde en los últimos años ha aumentado de manera rápida, y sus innovaciones siguen día a día para que sus doce principios sean involucrados de manera inherente de la química de uso frecuente logrando el desarrollo sostenible. (Osorio *et al.*, 2008; Pájaro *et al.*, 2011).

Las reacciones en ausencia de disolventes **Solvent Free**, son una alternativa eficiente para la síntesis de fármacos los cuales pueden ser obtenidos mediante alternativas eficientes de reacción obteniendo resultados óptimos y eficientes en los procesos de reacción, generando eficiencia y productividad.(Pájaro *et al.*, 2011; Guillena *et al.*, 2015).

Las reacciones empleadas en la industria presentan efectos contaminantes en el entorno ambiental por tanto es requerida la implementación de innovaciones verdes para sus procesos de síntesis para lograr eficiencia en los resultados en mínimo de tiempo y con efectos amigables al medio ambiente. (Loayza *et al.*, 2013; Contreras, 2017). La química verde propone la eliminación de desechos tóxicos o contaminantes en las reacciones que se realizan a nivel industrial por tanto todo líquido logra comportarse como solvente y se selecciona considerando las propiedades físicas y químicas de reactivos y productos. (Reyes *et al.*, 2013).

Las reacciones sin solventes se producen en tiempos de reacción cortos que pueden considerarse entre las 2-3 horas, utilizan pequeñas cantidades de catalizador y su proceso es sencillo no agresivo en el momento del desarrollo de la reacción brindando un ambiente adicional seguro para el analista, de igual manera las reacciones llevadas en estas condiciones son poco agresivas con el ambiente. Las reacciones de síntesis que son llevadas a cabo en procesos libres de disolventes pueden considerarse como alternativas prometedoras a las basadas en

disolventes. Podrían ofrecer una alternativa más prometedora para algunas síntesis orgánicas, e incluso pueden ser más simples en su desarrollo y más rápido de realizar el proceso químico convirtiéndose en estímulo para la investigación básica y aplicada. (Sierra *et al.*, 2014; Montaña *et al.*, 2017).

Las reacciones de síntesis orgánica suelen causar daños que involucran la salubridad de las etapas del proceso a causa del uso de reactivos peligrosos, para ello la química verde tiene como reto que estos procesos eliminen los disolventes convencionales con el fin de generar seguridad al medio ambiente y a la salud de sus manipulantes. (Serrano *et al.*, 2009; Pájaro *et al.*, 2011).

4.5.8.3 El agua como disolvente

El uso de agua como disolvente solía ser descartado de los estudios de reacciones orgánicas por diversas razones. Entre ellas, pueden ser citadas la insolubilidad de los reactivos, su incompatibilidad con los intermediarios y la competencia de la reacción deseada con los procesos de hidrólisis de los reactivos. (Pájaro *et al.*, 2011). Sin embargo, la mayoría de los procesos bioquímicos ocurre en agua, y las diversas reacciones *in vivo* llevaron a los químicos a levantar la potencialidad de su empleo como en las reacciones orgánicas. En 1980, Rideout y Breslow publicaron el primer artículo evidenciando la importancia y las ventajas de reacciones orgánicas promovidas en agua. Ellos estudiaron reacciones del tipo Diels-Alder y demostraron claramente un aumento de la velocidad cuando se realizan en ese medio.

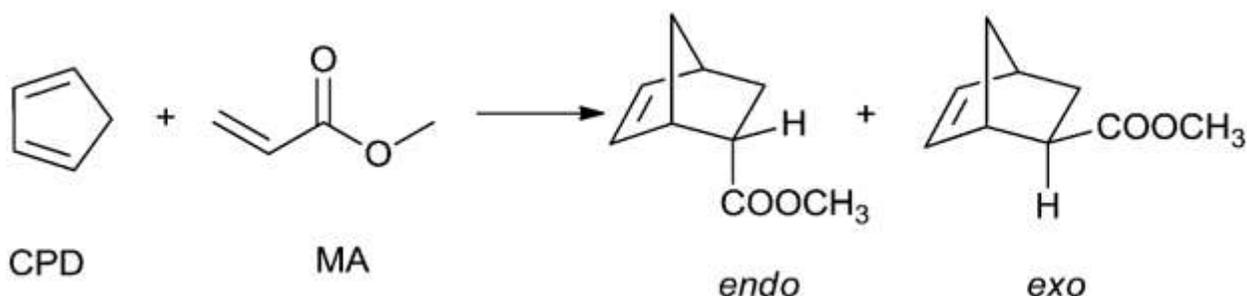


Figura 20. Reacción de Diels-Alder. (Vidal, 2013).

A partir de ahí, muchas reacciones fueron estudiadas en agua en los estados sub-y sobrecalentamiento, como: hetero Diels-Alder, ciclo-adición dipolar, reajustes de Claisen, adiciones nucleofílicas (aldolización, de la adición de Michael), reacciones del tipo Barbier, reacciones catalizadas por complejos de metales de transición, oxidaciones y reducciones. En la actualidad reacciones orgánicas utilizando agua se consideran una estrategia importante en el campo de la Química Verde. (Vidal, 2013; Martínez, 2014).

El agua es llamada el solvente ideal, ya que no es dañina, es económica y con disponibilidad amplia. Pero, el agua tiene algunos límites como: la no posibilidad de ser empleada como solvente cuando intervienen catalizadores o sustratos que suelen ser afectados por procesos de hidrólisis y su liberación al medio de reacción conlleva elevados aportes energéticos. (Vidal, 2013).

6. CONCLUSIONES

Se permitió elaborar un documento de referencia donde se presentaron los beneficios de las reacciones libres de solventes **Solvent Free** con el fin de dar a conocer a la comunidad científica y en especial a la industria farmacéutica los fundamentos de la química verde en sus procesos de producción. Logrando así disminuir el impacto ambiental.

El primordial objetivo de la química verde es disminuir poco a poco la emisión de sustancias peligrosas o nocivas, y cambiarlas por otras benignas y más fiables. Pese a ello, la pretensión debe ser impulsada con nuevos desarrollos a nivel industrial que generen beneficios ambientales, económicos y sociales.

La información científica documental sobre los fundamentos de química verde o sustentable es el fundamento aplicado a la industria farmacéutica desde la concepción de sus principios para ser tenidos en cuenta, en sus procesos industriales con el objeto de minimizar el deterioro generado al ambiente.

Una de las alternativas de la química verde es evitar en los procesos industriales el uso de solventes contaminantes para ello propone reacciones libres de ellos y emplear otro tipo de reactantes como es el agua, fluidos supercríticos y la utilización de líquidos iónicos.

El uso de solventes es requerimiento para la realización de las reacciones sin embargo, desde la química verde una de las mayores dificultades es el uso de solventes orgánicos volátiles y no volátiles teniendo en cuenta que según el tipo demanda cuidado en su empleo y eliminación, al igual que costas para la producción en la que intervengan para evitar su impacto se han implementado estudios sobre la utilización del agua como solvente, siendo eficiente en reacciones Diels- Alder aumentando su velocidad de reacción.

Con las reacciones realizadas en procesos libres de solventes se evita el uso de solventes dañinos, pueden ser aplicadas a una gran variedad de procesos disminuyendo los precios por la simplicidad de la labor experimental en las industrias y en especial la farmacéutica.

Los artículos estudiados permitieron ampliar el conocimiento de cómo la industria realiza sus procesos de síntesis de compuestos y la aplicación de diversos métodos de reacción permitiendo realizar un comparativo entre los realizados en presencia de disolventes y su impacto al ambiente, frente a procesos basados en la concepción de la química verde.

Se consolidó un documento con la información explorada con el fin de servir de referente para investigaciones sobre reacciones libre de disolventes desde los principios de la química ambiental generando productos amigables con el medio ambiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Almasi., D (2010). Organocatalizadores quirales bifuncionales en adiciones conjugadas y reacciones aldolicas enantioselectivas (San Vicente del Raspeig). Taller Digital. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=104576>

Alonso, D., Baeza, A., Chinchilla, R. and Gómez, C. (2018). Mezclas eutécticas como alternativa sostenible a los disolventes convencionales en Química Orgánica. Anales de Química, (114), pp.79-87. Disponible: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/76541/1/2018_Alonso_etal_AnQuim.pdf

Álvarez Fernández de Mesa, L. (2016). Estudio del proceso de Condensación de Knoevenagel catalizado por sistemas basados en óxido de magnesio modificado.. Máster en Química Fina Avanzada. De Córdoba. Disponible: <https://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/13725/2016000001440.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Arreola, Sánchez., R., Fierro-Mosco, S.I.; García-Macedo, J.A. (2017). Síntesis y caracterización de nano partículas de paladio, depositadas sobre un soporte modificado de TiO₂ y su estudio en la reacción de oxidación de CO a CO₂. Revista Mexicana de Física, vol. 63, núm. 1, pp. 65-70 Sociedad Mexicana de Física A.C. Distrito Federal, México. Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/570/57050469010.pdf>

Arroyo, M., Meléndez, L., Ramírez, A., Sierra, A. (2014). “La química verde y el desarrollo sustentable”. Revista iberoamericana para la investigación y el desarrollo educativo, vol. 5, núm. 9. Disponible: <https://www.ride.org.mx/index.php/RIDE/article/view/1/5>

Anastas P., and Kirchhoff M. (2002). Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. En: Acc. Chem. Res., Vol.35, pp. 686-694. Disponible: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar010065m>

Anastas, P., Warner, J. (2000) Green Chemistry: Theory and Practice, Primer Edición, Oxford University Press, New Cork. (Book line) <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar010065m>

Bayona., A., Fajardo., N. (2012). Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 29(4):521-8. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a16v29n4>

Boletín de Prensa. (2014). *“La seguridad y la salud en el uso de productos químicos en el trabajo” de la Organización Internacional del Trabajo (OIT). Informe de Emergencias Anual 2014. Disponible:* https://ccs.org.co/salaprensa/index.php?option=com_content&view=article&id=553:ambiental&catid=313&Itemid=849

Castillo, B., F., (2015). Líquidos Iónicos: Métodos de Síntesis y Aplicaciones. Conciencia Tecnológica No. 49, pp. 52-56. Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica Instituto Tecnológico de Aguascalientes. Disponible: <https://www.redalyc.org/html/944/94438997007/>

Castro, P. N. (2011). (2011). “Química verde: un nuevo reto”, Ciencia e Ingeniería neogranadina, vol. 21, núm. 2, 2011, PP, 169-182,2011. Disponible: <http://www.redalyc.org/html/911/91123440009/>

Casullo. P, Soubiron. E. (2013). Química verde: metas, desafíos y formas de contribuir a su desarrollo desde la enseñanza media, 1-62. Disponible:

[http://www.asiquim.com/nwebq/wp-content/uploads/2014/06/Aportes de la Quimica ala calidaddevida.pdf](http://www.asiquim.com/nwebq/wp-content/uploads/2014/06/Aportes_de_la_Quimica_ala_calidaddevida.pdf)

Castillo, Borja., F., (2015). Líquidos iónicos: Métodos de Síntesis y Aplicaciones Conciencia Tecnológica, núm. 49, pp. 52-56 Instituto Tecnológico de Aguascalientes Aguas calientes, México. Disponible:

<https://www.redalyc.org/pdf/944/94438997007.pdf>

CANN, Michael (2001).Haciendo Verde el Plan de Estudios de la Química . (Libro en línea) Disponible:

<https://www.academic.scraton.edu/faculty/CANNM1/introspan.html>

Contreras. R., R., (2017). Química verde: haciendo química amigable con el medio ambiente. Laboratorio de Organometálicos del Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Disponible:

https://www.researchgate.net/publication/322617339_Quimica_verde_Haciendo_quimica_amigable_con_el_medioambiente_Green_chemistry_Making_chemistry_friendly_to_the_environment

Contreras., S. (2004). Reacciones Químicas, Universidad de Los Andes Facultad de Ciencias Departamento de Química. Disponible en:

<http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/16710/reacciones.pdf;jsessionid=41EAFF8C446B177904D2D50C63AEB755?sequence=1>

Cruz., S., Cifuentes. D., Hurtado., N., Román., M. (2006). Síntesis de Piridazin-3(2H)-onas asistida por Microondas en Condiciones Libre de Disolvente. Información Tecnológica Vol. 27(5), 57-62, doi: 10.4067/S0718-07642016000500007. Disponible:

<https://scielo.conicyt.cl/pdf/infotec/v27n5/art07.pdf>

De la Mata., C., Álvarez, J, B., Alda, E. (2011). Ideas alternativas en las reacciones químicas. Revista Didácticas Específicas, nº 5, pp. 7-29. Disponible: [file:///D:/Personal2/Downloads/9181-20476-1-PB%20\(2\).pdf](file:///D:/Personal2/Downloads/9181-20476-1-PB%20(2).pdf)

Díaz., Álvarez., J., Martínez, Rey., R., Barrero, Acosta., R. (2012) Líquidos iónicos: propiedades fisicoquímicas y aplicación potencial en el mejoramiento de crudos pesados Revista, vol. 25, núm. 1. pp. 61-87. Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/3420/342030284007.pdf>

Doria, Serrano., M., C. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación química*, vol. 20, núm. 4. PP, 412-420. Disponible: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2009000400004&lng=es&tlng=es

Escolastico, C., Farran, M.A., Pérez, M (2006) Ciencias de la naturaleza. La química verde. Rev 100cias@ uned. Vol. 9 Pp 71 – 78. Disponible: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:revista100cias-2006-numero9_5060/La_Quimica_Verde.pdf

Esteves., C. (2005). La química verde ya es una realidad. La química de la vida. Daphnia número 38. Disponible: <http://www.daphnia.es/revista/38/articulo/609/La-quimica-verde-ya-es-una-realidad>

Esteves., C., (2005). Química Verde: Sostenibilidad a través de la Ciencia. Jornadas de REACH. Instituto de Química Verde. Disponible: http://www.istas.ccoo.es/reach/CARLES_ESTVEZ.pdf

Fernández., L., Gutiérrez, M. (2013). Bienestar Social, Económico y Ambiental para las Presentes y Futuras Generaciones. Información Tecnológica

Vol. 24(2), 121-130. Doi: 10.4067/S0718-07642013000200013. Universidad Autónoma Metropolitana unidad Azcapotzalco, División de Ciencias Básicas, Departamento de Ciencias Básicas, Área de Química Aplicada. Disponible:

<https://scielo.conicyt.cl/pdf/infotec/v24n2/art13.pdf>

G. Hernández., J. Juaristi., E. (2.012), Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente: una estrategia para hacer más “verde” la organocatálisis, Areas emergentes de la educación química [química verde], Educ. quím., 24 (núm. extraord. 1), 96-102, 2013. © Universidad Nacional

García, J., Pérez, L., Cocero, M.J. (2007). Nuevas bases para el diseño de procesos industriales sostenibles. Ingeniería Química, 106-113. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2258202>

García, J. (2009). Biotecnología para una química verde, respetuosa con el medio ambiente. Fundación Alternativas. Disponible: <http://www.fundacionalternativas.org/laboratorio/documentos/documentos-de-trabajo/biotecnologia-para-una-quimica-verde-respetuosa-con-el-medio-ambiente>

Girija, L. M. (2014). ORIGINAL ARTICLE: simple and practical procedure for Knoevenagel condensation under solvent-free conditions. Journal of Saudi Chemical Society, 18, 541-544. doi:10.1016/j.jscs.2011.10.024. Disponible <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610311002146>

García., H. (2015). Química verde. Instituto de tecnología química. Universidad de Valencia. 1-39. Disponible: <http://www.upv.es/herme/files/quimica-verde.pdf>

Grunes, M. (2013). A green method for the synthesis of gelatin/pectin stabilized palladium nano-particles as efficient heterogeneous catalyst for solvent-

free Mizoroki–Heck reaction. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 268, 143-146. Disponible:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116914005731>

Gutiérrez, J., Benayas, J. and Calvo, S. (2006). Educación para el desarrollo sostenible: evaluación de retos y oportunidades del decenio 2005-2014. *Revista Iberoamericana de Educación*, (40). Disponible:

<https://rieoei.org/historico/documentos/rie40a01.htm>

Guillena., G. (2015). Síntesis de fármacos quirales sin usar disolventes. Instituto de Síntesis Orgánica y Departamento de Química Orgánica, Universitat d'Alacant. Disponible: <http://enzymm.com/sintesis-de-farmacos-quirales-sin-usar-disolventes/>

Heine L. (2007). Sustainable materials and green chemistry, Access Science McGraw-Hill. Disponible; <https://www.accessscience.com/content/sustainable-materials-and-green-chemistry/YB030505>

Hernández, Mora., J, A., Gaona, G., E, E., Cruz, Moreno., L, M. (s.n) Análisis teórico y experimental del comportamiento de supercondensadores, baterías de iones de litio y metal hidruro en un sistema solar fotovoltaico aislado. pp. 173-182. Volumen especial - E-ISSN: 2248- 762X Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Disponible:

<file:///C:/Users/junior/Downloads/12489-59811-1-SM.pdf>

Hernández, J.; Juaristi, E. (2013). Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente: una estrategia para hacer más “verde” la organocatálisis, Areas emergentes de la educación química [química verde], *Educ. quím.*, 24 (núm. extraord. 1), 96-102. Disponible:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X13725023>

Herrera, V. A. (2013). "Transformaciones químicas de la glucosamina para obtener intermediarios útiles en la síntesis de líquidos iónicos quirales". TESIS Para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Toluca, México: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO. Disponible: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/14817>

Hongtao Cui, J. X. (2015). Synthesis of high electrochemical performance Ni(OH)₂ nanosheets through a solvent-free reaction for application in supercapacitor. *Advanced Powder Technology*, 26, 434-438. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921883114003094>

Izquierdo, M. (2011). Estrategias en síntesis de fármacos reacciones sin disolvente. Alcalá: Universidades de Alcalá, Complutense y S. Pablo-CEU. Disponible: <http://www.doctoradoquimed.es/asigDocument/2011/2011-B12-MIC.pdf>

Kuheli Chakrabarty., A. G. (2015). Stabilization of the transition structures of organocatalytic asymmetric direct aldol reaction in wet solvent free condition by the formation of water assisted supramolecular network: A DFT study. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1062, 11-23. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210271X1500119X>

Loayza, Pérez. J., Silva, Meza., M. (2013). " Los procesos industriales sostenibles y su contribución en la prevención de problemas ambientales". *Revista de la facultad de ingeniería industrial*, pp 108 – 117, 2013. Disponible: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81629469013>

Loayza, Pérez., J., Silva, Meza., V. (2013). Los procesos industriales sostenibles y su contribución en la prevención de problemas ambientales *Industrial Data*, vol. 16, núm. 1, pp. 108-117. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima, Perú. Disponible:

<http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/2044>

Loredana Maiuolo a, A. (2015). Rapid, efficient and solvent free microwave. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(1), 25-31. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535215000349>

Marovac., J., (2001). Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. *Revista médica de Chile*, 129(1), 99-106. Disponible: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000100015&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Mascarell Borreda, L., Vilches Peña, A., (2016). Química Verde y Sostenibilidad en la educación en ciencias en secundaria. *Enseñanza de las Ciencias*, 34.2, pp. 25-42 Disponible: <https://www.raco.cat/index.php/Ensenanza/article/view/309278/399257>

Mecerreyes., D., Marcilla., R. (2005). Líquidos iónicos fascinantes compuestos para la química del siglo XXI. *Anales de la real sociedad española de química*. pp. 22-28. Disponible: <file:///C:/Users/junior/Downloads/Dialnet-Liquidoslonicos-1354674.pdf>

Meléndez, Pizarro. C. O., Camacho, Dávila., A. (2008). "Química verde, la química del nuevo milenio". *Synthesis*, vol. 45, pp. 1-5, 2008. Disponible: http://portal.uach.mx/extension_y_difusion/synthesis/2008/10/21/quimica.pdf

Mendoza, C., Irina., Ize Lema., A, R. (2017). Las sustancias químicas en México. Perspectivas para un manejo adecuado *Rev. Int. Contam. Ambie.* 33 (4) 719-745, DOI: 10.20937/RICA.2017.33.04.15. Disponible:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/rica/v33n4/0188-4999-rica-33-04-719.pdf>

Mestres, R. (2013). Química Sostenible: Naturaleza, fines y ámbito. Arreas emergentes de la educación química [química verde]. Universidad Nacional Autónoma de México, ISSN 0187-893-X. Disponible;

https://ac.els-cdn.com/S0187893X13725035/1-s2.0-S0187893X13725035-main.pdf?_tid=f8d15a29-fcd7-4ed5-8c3d-bacfac35d461&acdnat=1543977164_d2164010d94abf177bf6f607d76f462f

Morales-Castellanos J. Jesúsa, P.-C. J.-H. (N. R). Nueva alternativa en síntesis orgánica, sin usar disolventes ni catalizadores empleando microondas como modo de activación. México. Disponible: http://www.informatica.sip.ipn.mx/colmex/congresos/chiapas/cd/Tecnologia_ambiental%5CExtensos%5C590060.pdf

Montes-Valencia, N. (2015). “La Industria Química: Importancia y Retos”, Lámpsakos, N° 14, pp. 72-85. Disponible: <http://funlam.edu.co/revistas/index.php/lampsakos/article/viewFile/1562/1430>

Mulet Hing, L, Hing Cortón, R. (2008). La historia de la química y el desarrollo de la sociedad tecnología química. Revista Vol. XXVIII, No. 3. Disponible: <file:///D:/Personal2/Downloads/1894-6815-1-PB.pdf>

Osorio, R., Di Salvo, A. (2008). Química verde: Un nuevo enfoque para las actividades experimentales de química. Multiciencias, vol.8, núm. Extraordinario.11-17. Disponible: <http://www.redalyc.org/html/904/90411691002/>

Pájaro, Castro. N., Tadeo, Olivero, J., (2011). “Química verde: un nuevo reto”, Ciencia e Ingeniería neogranadina, vol. 21, núm. 2, 2011, PP, 169-182,2011. Disponible: <http://www.redalyc.org/html/911/91123440009/>

Paul T. Anastas, John C. Warner. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice. Disponible:

https://books.google.com.co/books/about/Green_Chemistry.html?id=SrO8QgAACAAJ&redir_esc=y

Pérez, M. E; Ruiz, D M; Schneider, M; Autino, J. C; Romanellie, G. (2013). La química verde como fuente de nuevos compuestos para el control de plagas agrícolas. Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/cide/v4n2/v4n2a10.pdf>

Raviolo, A., Garritz, A., Sosa, P. (2011). Sustancia y reacción química como conceptos centrales en química. *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, 8 (3), 240-254. Disponible <https://www.redalyc.org/pdf/920/92019747002.pdf>

Raviolo., A. (2008). Las definiciones de conceptos químicos básicos en textos de secundaria. Universidad Nacional del Comahue. Bariloche. Río Negro. Argentina. Disponible: <http://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v19n4/v19n4a12.pdf>

Revista Lasallista de Investigación, (2017). Los líquidos iónicos como prometedores catalizadores en síntesis orgánica: una contribución a la química sostenible. Vol. 14, núm. 2, pp. 171-179 Disponible:

<https://www.redalyc.org/pdf/695/69553551016.pdf>

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. (2015). Biotransformación de esteroides con diferentes microorganismos. Vol. 46, núm. 1, pp. 17 -32 Disponible:

<https://www.redalyc.org/pdf/579/57946147003.pdf>

Revista Cubana de Farmacia, (1997) El poder de mercado de la Industria y desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151997000200009

Reyes, C. (2016). La Química verde y la problemática de los residuos químicos de los Laboratorios. Vol. 2, No. 2, pp. 131-144. Disponible: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/view/261/265

Rodríguez Celma, I. (2017). Líquidos iónicos. Propiedades, síntesis y aplicaciones. Máster universitario en ciencia y tecnología química. Universidad nacional de educación a distancia. Disponible: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:master-Ciencias-CyTQ-Irodriguez/Rodriguez_Celma_Ignacio_TFM.pdf

Sanz, T., A. (s.n). Materias primas: reservas, suministro de energía y productos básicos de la Industria Química Orgánica, Química orgánica industrial. Disponible: <https://www.eii.uva.es/organica/qoi/tema-01.php>

Shahrissa A, Teimuri-Mofrad R, Gholamhosseini-Nazari M. (2014). Synthesis of a new class of Betti bases by the Mannich-type reaction: efficient, facile, solvent-free and one-pot protocol. Springer International Publishing Switzerland, 87-101. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528441>

Silva, Flavia Martins da Lacerda, Paulo Sergio Bergo de and JONES JUNIOR, Joel. (2005) Desenvolvimento sustentável e química verde. *Quím. Nova* [online], vol.28, n.1, pp.103-110 Disponible: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422005000100019&script=sci_abstract&tlng=pt

Somayeh Otokesh, N. K. (2015). A Solvent-free Synthesis of Polyhydroquinolines via Hantzsch Multicomponent Condensation Catalyzed by Nanomagnetic-supported Sulfonic Acid. South African Journal of Chemistry, 68, 15. Disponible: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0379-43502015000100003

Vargas, Afanador., E. O., Ruiz, Pimiento., L. P. (2007). Química verde en el siglo XXI; química verde, una química limpia. Revista Cubana de Química, vol. XIX, núm. 1, 2007, pp. 29-32 Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/4435/443543706009.pdf>

Vargas, Pineda., O., I., Trujillo, G., J. M., Torres, Mora., M, A. (2017). La economía verde: un cambio ambiental y social necesario en el mundo actual. Revista de investigación agraria y ambiental, pp. 175-183. Vol. 8, Núm. 2. Disponible:

<http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/2044/2296>

Vidal vides, C. (2013). Disolventes eutécticos profundos: nuevos disolventes biorenovables en catálisis homogénea mediada por metales de transición. Master en química y desarrollo sostenible. De oviedo. Disponible http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/18138/3/TFM_%20Cristian%20Vidal%20Vides.pdf

Vijay Vilas Shinde, Y. T. (2015). A green and convenient protocol for the synthesis of diarylmethanes via a one-pot, three-component reaction catalyzed by a novel silica tungstic acid (STA) under solvent-free conditions. Comptes Rendus Chimie, 18, 449-455. Disponible:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631074814001489>

Villafuerte Robles, L, (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36. Disponible: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>

Yarto., M., Gavilán., A., Martínez., M, Á. (2004). La química verde en México. *Gaceta Ecológica*, núm. 72, pp. 35-44 Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/539/53907203.pdf>