

## Parámetros para el análisis de las reacciones en Química Sostenible

Francisco García Calvo-Flores

**Resumen:** La Química Sostenible aborda el análisis de la eficiencia de las reacciones químicas teniendo en cuenta no sólo el rendimiento de los procesos. A través de una serie de parámetros es posible evaluar, en gran medida, hasta qué punto son adecuadas las reacciones utilizadas para la preparación de un compuesto y el impacto ambiental de la síntesis utilizada, especificando los recursos que se usan y los residuos que se generan por unidad de masa producida.

**Palabras clave:** Química sostenible, parámetros para el análisis de reacciones, factor E, economía atómica, ecoescala.

**Abstract:** Sustainable Chemistry affords the reactions efficiency by different criteria, not only yield. Several metrics are used to evaluate the chemical reactions for the synthesis of a specific compound and the environmental impact of the synthetic pathway. Resources and quantity waste that is produced for a given mass of product can be assessed.

**Keywords:** Sustainable Chemistry, reactions metrics, E factor, atom economy, ecoscale.

### Introducción

Los principios que han servido como punto de partida para el desarrollo de la Química Sostenible, en lo que se refiere a sus bases teóricas,<sup>[1]</sup> así como a su aplicación en la industria química<sup>[2]</sup> son puramente cualitativos. Desde el comienzo de esta forma de entender la Química se han realizado esfuerzos para cuantificar el impacto ambiental de los procesos químicos mediante una serie de parámetros matemáticos que permiten medir la sostenibilidad de un proceso, al menos parcialmente. Partiendo del concepto de síntesis ideal, se procede a analizar los principales métodos para evaluar la eficiencia de una transformación química desde el punto de vista de la Química Sostenible.

### Síntesis ideal

J. H. Clark<sup>[3]</sup> define la síntesis ideal como aquella en la que la preparación de las sustancias deseadas confluyen los siguientes objetivos:

1. Reacción en un sólo paso
2. 100% de rendimiento
3. Segura desde el punto de vista medioambiental
4. Diseñada con materiales de partida renovables
5. Generación mínima de residuos a lo largo de todo el proceso

A estos objetivos habría que añadir:

6. Mínimo consumo energético en su desarrollo
7. Empleo de reactivos y catalizadores reutilizables
8. Facilidad de aislamiento y purificación de los productos obtenidos



F. García

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias.  
Universidad de Granada.

c/ Severo Ochoa s/n. 18071 Granada

C-e: fgarcia@ugr.es

Recibido: 25/02/2008. Aceptado: 20/05/2008.

Evidentemente, no existen reacciones que cumplan simultáneamente todos estos requisitos, sin embargo marcan el camino a seguir para considerar un proceso químico como respetuoso con el medio ambiente.

Para evaluar el impacto ambiental de un proceso químico desarrollado en un laboratorio o en una industria, en los últimos años se han ido definiendo una serie de parámetros que permiten analizar y cuantificar dicho impacto, y que a su vez constituyen una herramienta eficaz para hacer de una transformación química un proceso más respetuoso con el medio ambiente, mediante la Química Sostenible<sup>[4]</sup> y desarrollar propuestas de mejora.

### Análisis de la eficiencia de las reacciones orgánicas

Tradicionalmente, para evaluar la eficiencia de una reacción se han tenido en cuenta los siguientes factores:

- a) Reactividad de los componentes del proceso
- b) Selectividad del procedimiento empleado (S)
- c) Rendimiento ( $\epsilon$ )

Los dos primeros factores se han agrupado durante mucho tiempo bajo el denominado principio de selectividad-reactividad (SRP)<sup>[5]</sup> en donde se postula la relación inversa entre ambos, a través de correlaciones. Sin embargo, estudios posteriores<sup>[6]</sup> demuestran que esta correlación no es siempre cierta, por lo que la eficiencia de una reacción, según este factor, dependerá del tipo concreto de transformación y de la naturaleza del sustrato.

Para cualquier reacción química es deseable una alta reactividad de los reactivos utilizados para disminuir los tiempos de reacción y procesos selectivos para minimizar en lo posible la formación de mezclas de productos.

En cuanto al rendimiento ( $\epsilon$ ) como es obvio, cuanto mayor sea más eficiente será la transformación. Un primer parámetro para evaluar el resultado final de una reacción química será el valor de  $\epsilon$ , mediante un cálculo sencillo:

$$\epsilon = \frac{\text{Cantidad de producto obtenido}}{\text{Cantidad máxima obtenible}} \quad (1)$$

Frecuentemente se da el dato en porcentaje.

En el caso de una secuencia lineal de reacciones (Figura 1), el rendimiento global de la reacción se obtiene multiplicando

los rendimientos parciales de cada una de las etapas (Ecuación 2).

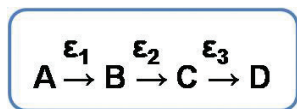


Figura 1. Rendimiento en secuencia de reacciones

$$\epsilon = \epsilon_1 \cdot \epsilon_2 \cdot \epsilon_3 \quad (2)$$

El rendimiento y selectividad se relacionan mediante la ecuación 3.

$$S = \frac{\text{Rendimiento producto deseado}}{\text{Cantidad de sustrato transformado}} \times 100 \quad (3)$$

La Tabla 1 lista la clasificación clásica<sup>[7]</sup> de la eficiencia de una reacción química en base a su rendimiento.

Aunque el rendimiento es importante, no es el único factor a la hora de evaluar la eficiencia de una reacción, muy al contrario, un análisis más profundo de una reacción, por sencilla que sea, permite extraer una serie de conclusiones.

Tabla 1. Eficiencia de las reacciones químicas según su rendimiento

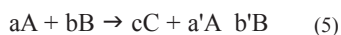
$\epsilon$ (%)	Eficiencia de una reacción química
100	Cuantitativa
≈ 90	Excelente
~ 80	Muy Buena
≈ 70	Buena
≈ 50	Aceptable
≈ 40 o inferior	Pobre

Las reacciones químicas se expresan mediante ecuaciones en las que de forma indirecta se está asumiendo una serie de hechos que no corresponden a la realidad. Un análisis más detallado permite aflorar una serie de cuestiones a tener en cuenta.

Por ejemplo, en la ecuación 4 que describe una reacción genérica:



1. En la expresión general, no se tienen en cuenta el rendimiento ya que si no es del 100%, como ocurre en la mayoría de las reacciones orgánicas, en el segundo miembro de la ecuación deberían de escribirse las cantidades de A y B que no han reaccionado, por lo que la ecuación 4 debería corregirse en este sentido



A veces se recuperan estas cantidades pero en otras muchas ocasiones forman parte de los residuos que produce la reacción.

2. Normalmente las reacciones suelen escribirse ajustadas, pero la realidad es que se aumenta la cantidad de uno de los reactivos con el objetivo de mejorar la eficiencia de la reacción. Esta práctica habitual que suele suponer una mejora en el rendimiento final, implica un aumento en las proporciones relativas de los reactivos que se usan y por tanto, un aumento de los residuos que se generan.

3. Muchas ecuaciones químicas no reflejan la formación de subproductos. Un caso muy frecuente es la formación de sustancias coloreadas en reacciones orgánicas que suelen corresponder a material polimérico desechable y que hay que eliminar mediante algún sistema de separación. Al resultado final

de la reacción no aporta nada, pero aumenta las operaciones a realizar y la cantidad de residuos que se producen.

4. Se está asumiendo que el disolvente usado en la reacción, o en posteriores procesos de separación, se recupera de forma íntegra al final de todo el proceso. Ambos tipos de disolventes estarían afectados por un mismo coeficiente a un lado y otro de la ecuación y por lo que no aparecerían reflejados en la ecuación. Generalmente, no ocurre esto, lo más probable es que el disolvente pueda recuperarse parcialmente si tiene un elevado precio, sobre todo en la industria, pero no es de extrañar que en algunos casos se deseche por completo por lo que la cantidad de residuos por unidad de masa producida puede aumentar sustancialmente.

5. Si se ha utilizado un catalizador, también se asume que éste se recupera por completo.

La Química Sostenible ha ido desarrollando a lo largo de los últimos años una serie de parámetros de carácter cuantitativo, frente a los doce principios de la química sostenible y de la ingeniería sostenible que tienen un carácter cualitativo.<sup>[8]</sup> Dichos parámetros permiten analizar y evaluar el impacto ambiental de un proceso químico. Hay todo un abanico de esta clase de parámetros<sup>[9]</sup> algunos de los cuales introducen conceptos difíciles de cuantificar a la hora de introducirlo en una expresión matemática, como por ejemplo la peligrosidad de un material. No obstante, las definiciones de conceptos como residuo o subproducto, quedan mucho mejor acotados.

Así, por ejemplo, se considera residuo cualquier materia producida en una síntesis que no sea el producto objetivo de la misma<sup>[10]</sup> y como subproducto toda sustancia que se genera, diferente del producto objetivo del proceso global.<sup>[11]</sup>

Se han realizado esfuerzos para unificar los parámetros a la hora de realizar un análisis riguroso de las reacciones químicas,<sup>[12]</sup> con la sistemática siguiente:

- Ajuste de la reacción
- Identificación del producto/os objetivo
- Identificación de los subproductos
- Determinación de parámetros experimentales (estequiometría y rendimiento)
- Determinación de parámetros calculados

## Factor E

El factor E fue uno de los primeros parámetros, introducido por R. Sheldon<sup>[13]</sup> hace más de 15 años, para la evaluación y análisis del impacto ambiental.<sup>[14]</sup> El concepto es sencillo, fácil de entender y aplicable fundamentalmente al sector industrial. Se calcula dividiendo la masa total de residuos producida en la preparación de un compuesto, por la masa total de producto fabricado o sintetizado (Ecuación 6).

$$\text{Factor E} = \frac{\text{Masa total de residuos (kg)}}{\text{Masa de producto (kg)}}$$

El mismo autor realiza una estimación de este factor para varios sectores de la Industria Química con el resultado que se indica en la Tabla 2.

Este parámetro focaliza la atención en la cantidad de residuos que se generan por unidad de masa producida, aunque en algún caso pueda resultar algo más complejo asignar el concepto de *residuo*, al resultado de algunas de las manipula-

Tabla 2. Estimación del Factor E para diversos sectores industriales

Sector industrial	Producción anual (Tm)	Factor E
Refino de petróleo	10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>	<0.1
Materias primas	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	1-5
Química Fina	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	5-50
Ind. Farmacéutica	10-10 <sup>3</sup>	25-100

ciones que de forma rutinaria se realizan en las distintas industrias. En este cálculo se excluye la cantidad de agua usada en el proceso, aunque sí se consideran para el cómputo las sales o la materia orgánica disuelta que ésta pueda contener. El hecho de que el factor E aumente de esta manera se debe a que conforme aumenta el número de pasos para la preparación de una sustancia, aumenta, también, la producción de residuos y la cantidad de disolvente utilizada por unidad de masa producida. Por ejemplo, esto mismo ocurre en la industria farmacéutica, aunque el alto valor añadido de los productos compensa los gastos derivados del correcto tratamiento y eliminación de los residuos. Cuanto menor sea el valor de E, menor será el impacto ambiental del procedimiento empleado.

El aumento de las exigencias legales para el tratamiento y eliminación de residuos provenientes de la Industria Química aumenta los costos del proceso global de fabricación de un compuesto determinado por lo que la viabilidad económica de la puesta en el mercado de un compuesto es función directa de este parámetro.

En la Figura 2, se indica el crecimiento de las leyes medioambientales en EEUU<sup>[15]</sup> lo cual ha obligado a las industrias norteamericanas a mejorar constantemente sus métodos de producción para disminuir los enormes costos que supone el tratamiento de los residuos de acuerdo con la normativa vigente.

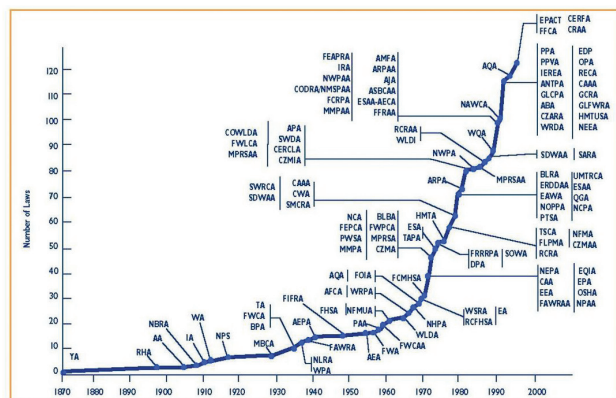


Figura 2. Evolución de las normativas medioambientales en EEUU (Fuente [www.epa.gov](http://www.epa.gov))

Un ejemplo clásico de adaptación de los procesos productivos para la minimización de residuos lo constituye la síntesis del floroglucinol, (1,3,5-trihidroxibenceno).<sup>[16]</sup> Esta sustancia se utiliza como materia prima para la obtención de explosivos y con aplicaciones como antiespasmódico en el tratamiento de desórdenes digestivos.<sup>[17]</sup> El primer procedimiento industrial descrito sobre la preparación del floroglucinol data de finales del siglo XIX (véase Figura 3). La síntesis empleada para la producción del floroglucinol es un ejemplo del tipo de reacciones químicas que se utilizaban.

En dicho procedimiento se generan 40 Kg de residuos for-

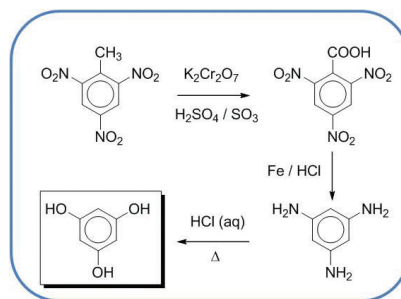


Figura 3. Síntesis clásica del floroglucinol

mados por Cr<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, FeCl<sub>2</sub> y KHSO<sub>4</sub>, por cada Kg de producto obtenido (E = 40).

Sin embargo, hoy día, se prepara el mismo compuesto a gran escala siguiendo la ruta descrita en la Figura 4.

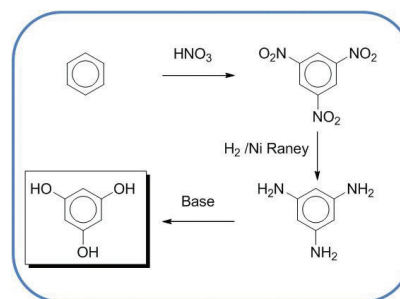


Figura 4. Síntesis actual del floroglucinol

### Economía atómica (EA)

El concepto de economía atómica (EA) se debe a B. M. Trost.<sup>[18]</sup> Probablemente sea un de los parámetros de análisis de reacciones más útiles, ya que permite evaluar la cantidad de residuos que se generan en una reacción o secuencias de reacciones. Este parámetro, probablemente ha ejercido una mayor influencia en el desarrollo posterior de la síntesis orgánica en su conjunto, ya que enfoca el diseño de los procedimientos sintéticos hacia el concepto de sostenibilidad.<sup>[19]</sup> Casi a la vez que B. M. Trost define la economía atómica, R. A. Sheldon introduce los conceptos de uso atómico y selectividad atómica<sup>[20]</sup> que se pueden considerar sinónimos.

El cálculo de la economía atómica permite cuantificar el uso que se hace de cada uno de los átomos de un reactivo indicando cuáles de ellos se incorporan realmente al producto final. Con el concepto de economía atómica se asumen algunas aproximaciones para simplificar los cálculos. Dado que es una medida de hasta qué punto se incorporan al producto final los reactivos. En el cálculo no computan la cantidad de disolvente empleado, el exceso de los reactivos orgánicos empleados, los catalizadores o las sales inorgánicas que puedan añadirse a la reacción, ni interviene tampoco el rendimiento de la reacción. A continuación se procede a describir el cálculo de la EA para distintos tipos de reacciones.

#### 1. Cálculo de EA en reacciones genéricas del tipo A + B → C

La ecuación 7 permite el cálculo de EA para una reacción del este tipo:

$$EA = \frac{\text{Masa molecular } C}{\sum \text{Masa molecular reactivos}} \times 100 \quad (7)$$

### 2. Cálculo de EA para una síntesis lineal

En un proceso lineal descrito en la ecuación 8



en donde C y E son intermedios, el cálculo de la EA viene dado por la ecuación 9

$$EA = \frac{\text{Masa molecular } G}{\sum \text{masa molecular } A, B, D, F} \times 100 \quad (9)$$

### 3. Cálculo de EA en una síntesis convergente

En la Figura 5, se describen dos rutas sintéticas en las que se obtienen como productos intermedios C, E, H y J. El producto objeto de la síntesis, P, se obtiene por reacción entre E y J (Figura 5).

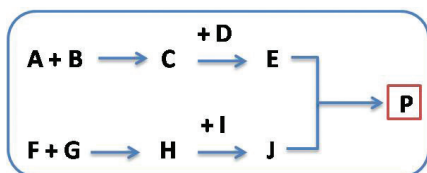


Figura 5. Síntesis convergente

Para este caso el cálculo del parámetro EA se realiza según la ecuación 10:

$$EA = \frac{\text{Masa molecular } P}{\sum \text{masa molecular } A, B, D, F, G, I} \quad (10)$$

### 4. Cálculo de EA en secuencias complejas de reacciones

En ocasiones la síntesis de compuesto es consecuencia de varias secuencias de reacciones concurrentes (Figura 6). En estos casos, el cálculo de la economía atómica del proceso global es algo más complejo. Eissen y cols.<sup>[21]</sup> han estudiado esta casuística para sistemas con n secuencias. La ecuación 10 expresa la economía atómica para una secuencia de n síntesis sucesivas.

$$EA(1 \dots n) = \frac{b \text{ producto} \times Mm \text{ producto}}{\frac{a \text{ sustrato} \times Mm \text{ sustrato } 1}{EA(1..n)} + \sum_{j=2}^n a \text{ sustrato } j \times Mm \text{ sustrato } j} \quad (11)$$

a y b son los coeficientes con los que una molécula entra y sale en la secuencia.

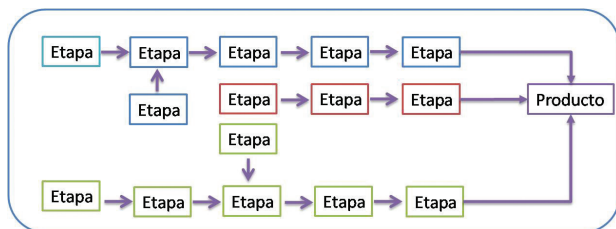


Figura 6. Síntesis convergente compuesta por una secuencia compleja de reacciones químicas.

### Evaluación del impacto ambiental de distintos tipos de reacciones

Los conceptos de factor E y EA permiten evaluar los tipos de reacciones desde un punto de vista diferente al criterio de rendimiento, introduciendo aspectos relacionados con la

sostenibilidad y el impacto ambiental de un proceso. Esta cuestión, que en el caso de reacciones a escala de laboratorio puede tener una importancia relativa, en procesos industriales resulta ser un factor crítico a la hora de considerar el procedimiento de fabricación de una determinada sustancia como viable. Por tanto, es posible clasificar y catalogar las reacciones químicas desde una perspectiva medioambiental.

Para tal fin, se recogen en la literatura dos puntos de vista:

- a) *Evaluación según el tipo de reacción:* Se han estudiado las reacciones más frecuentes agrupándose en diferentes tipos de reacciones.<sup>[9,19]</sup>
- b) *Evaluación de las denominadas reacciones con nombre:*<sup>[22]</sup> Según este criterio, se han estudiado más de 400 reacciones.<sup>[23]</sup>

Sea cual fuere el criterio para clasificarlas, es posible extraer una serie de conclusiones:

La aplicación de conceptos medioambientales permite diseñar procedimientos de preparación de sustancias de interés más respetuosos con el entorno, que finalmente serán económicamente más viables debido a la disminución de los costos de producción por una menor generación de residuos.

Como reacciones de menor impacto ambiental estarían aquellas que permiten la mayor incorporación posible de átomos de los reactivos al producto final tal y como ocurre con las reacciones de adición, reagrupamiento o las reacciones pericíclicas.

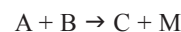
1. Adición:  $A+B \rightarrow AB$
2. Reagrupamiento:  $A-B-C \rightarrow B-C-A$
3. Reacciones pericíclicas: cicloadiciones, reacciones electrocíclicas, sigmatrópicas, etc.

En el polo opuesto estarían reacciones tan populares como las de eliminación y sustitución

1.  $A-B-C-D \rightarrow B=C + AD$
2.  $A-B + C \rightarrow A-C + D$

Ya que, por baja que sea la masa molecular de las especies involucradas, la proporción de átomos que no se incorpora al producto final es significativa, por lo que los residuos que se generan por unidad de masa producida son elevados.

Un caso intermedio lo constituyen las reacciones de condensación en donde dos fragmentos se unen entre sí con eliminación de una molécula de bajo peso molecular (M) como agua, etanol o amoníaco.<sup>[24]</sup>



Dependiendo de las masas moleculares de los compuestos involucrados en la reacción, y la naturaleza de M, el impacto ambiental del proceso puede llegar a ser moderado e incluso bajo.

Unos ejemplos bastante ilustrativos son la comparación de dos reacciones muy comunes en Química Orgánica como son la reacción de Diels-Alder con la reacción de Wittig, o las denominadas reacciones multicomponentes.

Así en la reacción de Diels-Alder la economía atómica es del 100%, ya que en el aducto se incorporan todos los átomos correspondientes al dieno y el dienófilo (Figura 7)

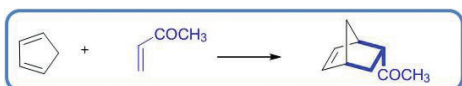


Figura 7. Reacción de Diels-Alder

En el polo opuesto se encuentra la reacción de Wittig, que si bien es una herramienta sintética importante para la preparación de alquenos, en todos los casos se genera en el último paso, óxido de trifenilfosfina (Mm = 278), por lo que la economía atómica es moderada o baja (Figura 8).

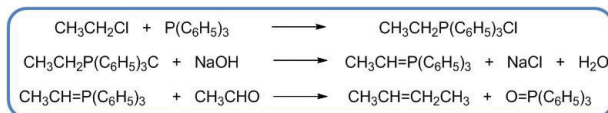


Figura 8. Reacción de Wittig

Las reacciones multicomponentes son reacciones convergentes en las que dos o más reactivos se unen simultáneamente para dar el producto final, frente a las reacciones en un solo paso<sup>[25]</sup> (Figura 9)

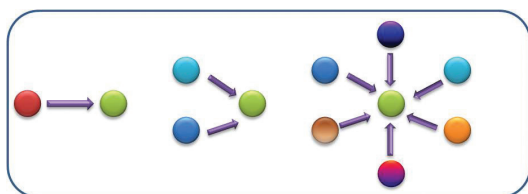


Figura 9. Reacciones en un solo paso y multicomponentes

En estas reacciones se generan varios enlaces nuevos de forma simultánea y se simplifican extraordinariamente los procedimientos de purificación. A todo ello se une una mínima formación de residuos y una alta economía atómica.

Las reacciones multicomponentes son conocidas desde hace tiempo. Entre las primeras descritas destaca por ejemplo la síntesis de Strecker de aminoácidos que data de 1850<sup>[26]</sup> (Figura 10).



Figura 10. Síntesis de Strecker

Las reacciones multicomponentes presentan en la actualidad un gran interés para la preparación de compuestos de alto valor añadido especialmente a través de procedimientos de química combinatoria.

## Otros parámetros

Con el desarrollo de la Química Sostenible se han ideado otra serie de parámetros complementarios a la Economía atómica para enfatizar aspectos concretos sobre la sostenibilidad de una reacción química.

Destacan los siguientes:

### a) Eficiencia atómica (Efa)

La EA se basa en cálculos sobre la ecuación estequiométrica, sin tener en cuenta ni el exceso de reactivos ni el rendimiento de la reacción. Para corregir este hecho K. M. Doxsee

introduce el parámetro de eficiencia atómica<sup>[27]</sup> (Efa) en el que se introduce el factor rendimiento. El cálculo se realiza según la ecuación

$$Efa = \frac{\text{rendimiento } (\varepsilon) \times \text{economía atómica } (EA)}{100} \quad (12)$$

En donde el rendimiento y la economía atómica se expresan en porcentaje. Cuanto más se acerque al 100%, más sostenible es el proceso.

### b) Rendimiento másico efectivo (RME)

El rendimiento másico efectivo (RME) en una reacción se define como el porcentaje de la masa del producto deseado respecto de la masa de todas las sustancias nocivas que intervienen en la reacción.<sup>[28]</sup> Se puede calcular de forma aproximada como el inverso del factor E, expresado en porcentaje

$$RME = 1/E \quad (13)$$

En el cálculo no computan los subproductos, reactivos o disolventes que no presentan riesgos medioambientales asociados tales como agua, o disoluciones salinas de baja concentración, y sí todas aquellas sustancias que pueden presentar algún tipo de riesgo para el medio ambiente, con ello se está introduciendo el concepto de ecotoxicidad a la hora de valorar la viabilidad de un proceso.<sup>[29]</sup> Cuanto mayor sea el valor de RME, más respetuoso con el medioambiente es el proceso

### c) Cociente medioambiental (CM)

Para cuantificar el impacto ambiental de los distintos reactivos utilizados en una reacción Sheldon ha realizado un intento de clasificar los reactivos y disolventes más comunes en función de su incidencia en el medio ambiente mediante un parámetro denominado cociente medioambiental (CM)<sup>[30]</sup> el cual se calcula multiplicando el factor E por un coeficiente Q (ecuación 14). Dicho coeficiente puede tomar valores comprendidos entre 0 para sustancias como el agua, consideradas como no tóxicas hasta valores entre 100–1000 para compuestos considerados como tóxicos, como por ejemplo metales pesados.

$$CM = E \times Q \quad (14)$$

Basado en este parámetro se ha desarrollado un programa informático denominado EATOS<sup>[31]</sup> (*Environmental Assessment Tool for Organic Synthesis*) que permite comparar las reacciones químicas desde este punto de vista para su desarrollo y mejora, y que es de libre acceso.<sup>[32]</sup>

### d) Eficiencia carbonada (EC)

La eficiencia carbonada (EC) se define como el porcentaje de carbono de los reactivos que permanece en el producto final<sup>[19]</sup>(ecuación 15). En el cálculo se tienen en cuenta el rendimiento y la estequiometría

$$EC = \frac{\text{Masa de carbono en el producto}}{\text{Masa de carbono en reactivos}} \times 100 \quad (15)$$

Cuanto mayor sea el valor de EC menor es el impacto ambiental de la reacción.

### e) Eficiencia másica de reacción (EMR)

La eficiencia másica de reacción (EMR) se define como el porcentaje de la masa de los reactivos que permanece en el producto final.<sup>[9]</sup> En su cálculo están incluidos de forma indirecta, la estequiometría, el rendimiento y la economía atómica (ecuación 16).

$$EMR = \frac{\text{Masa del producto (kg)}}{\sum \text{masa de reactivos (kg)}} \times 100 \quad (16)$$

Al igual que la economía atómica, cuanto mayor sea su valor más bajo será el impacto medioambiental.

### f) Intensidad másica (IM)

En reacciones simples se define IM como la masa usada en un proceso (global o parcial) dividido por la masa del producto final<sup>[19]</sup> (ecuación 17).

$$IM = \frac{\text{Masa total usada}}{\text{Masa del producto final}} \quad (17)$$

El cálculo de dicho parámetro, tanto para secuencias de reacciones lineales y convergentes ha sido reformulado recientemente,<sup>[33]</sup> dando lugar a expresiones de mayor complejidad que la ecuación (17).

### g) Factor estequiométrico (FE)

Permite realizar cálculos en reacciones cuando no se cumplen las condiciones estequiométricas, es decir, usando por ejemplo reactivos en exceso, con respecto a uno de ellos (reactivo limitante).<sup>[12]</sup>

Dada una reacción química donde A y B son los reactivos, P el producto final y Q el/los subproductos obtenidos en la síntesis (ecuación 18).



Si *a*, *b*, representan el número de moles reales usadas de A, B respectivamente, y *p* y *q* representan los moles obtenidos de P y Q, suponiendo que A es el reactivo limitante, se cumple que *b* > *a*, mientras que el rendimiento  $\epsilon$  será igual a *p/a*. El exceso de reactivo B (ecuación 19),  $\phi$  usado será igual a

$$\phi = b - a \quad (19)$$

Se define el factor estequiométrico (FE) según la ecuación 20:

$$FE = 1 + \frac{\text{Masa molecular B} \times \phi}{a \sum \text{masa molecular A, B}} \quad (20)$$

### Relación entre parámetros

Basándose en tres factores como:

1. Rendimiento
2. Economía atómica
3. Factor estequiométrico

y un cuarto factor que tiene en cuenta el uso de disolventes en el procesado de la reacción y/o la recuperación de los catalizadores empleados, J. Andraos<sup>[12,23]</sup> ha desarrollado un algoritmo para el cálculo de los distintos parámetros que per-

miten evaluar las reacciones químicas, y relacionar matemáticamente la mayor parte de los mismos. Se distinguen dos tipos de relaciones:

### a) Reacciones bajo condiciones estequiométricas

- 1) Eficiencia másica de reacción (ecuación 21).

$$EMR = \text{rendimiento } (\epsilon) \times \text{economía atómica (EA)} \quad (21)$$

- 2) Relación entre factor  $E_m$ <sup>[34]</sup> y rendimiento másico de reacción (ecuación 22).

$$E_m = \left(\frac{1}{EMR}\right) - 1 \quad (22)$$

- 3) Relación entre economía atómica y eficiencia másica de reacción (ecuación 23).

$$\frac{EA}{EMR} = \frac{1 + E_m}{1 + E_{mm}} = \frac{1}{\epsilon} \quad (23)$$

### b) Reacciones bajo condiciones no estequiométricas

- 1) Eficiencia másica de reacción (ecuación 24).

$$EMR = \frac{\text{rendimiento } (\epsilon) \times \text{economía atómica (EA)}}{FE} \quad (24)$$

- 2) Relación entre factor E y rendimiento másico de reacción (ecuación 25).

$$E_m = \frac{F_e}{\epsilon \times EA} \quad (25)$$

- 3) Relación entre economía atómica y rendimiento másico de reacción (ecuación 26)

$$\frac{EA}{EMR} = \frac{1 + E_m}{1 + E_{mm}} = \frac{FE}{\epsilon} \quad (26)$$

### Análisis de las reacciones químicas en función de la complejidad de su procesado. Diseño de una eco-escala

Van Aken y colaboradores<sup>[34]</sup> han desarrollado una herramienta semi-cuantitativa de análisis, para evaluar la calidad de una reacción basada en parámetros económicos y ecológicos.

Para dicha evaluación se usa una escala del 0 al 100, de forma que el 0 representa una reacción que ha resultado completamente fallida (rendimiento = 0%), mientras que el 100 representa una transformación ideal en la que un sustrato se transforma con un rendimiento del 100%, a partir de reactivos de bajo precio, a temperatura ambiente, con un riesgo mínimo para el operador y un impacto medioambiental despreciable. Se establecen un total de 6 parámetros que influyen en la calidad de las condiciones de la reacción (Tabla 3).

1. Rendimiento
2. Precio de reactivos, catalizadores y disolventes
3. Seguridad
4. Manipulación
5. Temperatura/tiempo
6. Procesado y purificación

A cada uno de estos parámetros se le asignan unos puntos

de penalización, cubriendo las posibles situaciones que se producen en una reacción química a escala de laboratorio. La puntuación final de la reacción o Ecoescala, viene dada por la ecuación 27:

$$Ecoescala = 100 - \sum \text{puntos de penalización} \quad (27)$$

Con esa metodología es posible evaluar el impacto ambiental que se produce en cada una de las etapas que permiten la obtención a escala de laboratorio de un compuesto determinado.

Los mismos autores disponen de una herramienta de cálculo on-line que permite a cualquier usuario realizar el análisis<sup>[35]</sup>

Tabla 3. Puntuación para el cálculo de la Ecoescala

Parámetro	Penalización
<b>1 Rendimiento</b>	$[100-d(\%)]/2$
<b>2 Precio de los componentes de la reacción para 10 mmol del producto final</b>	
Barato (< \$10)	0
Caro (> \$10 and < \$50)	3
Muy caro (> \$50)	5
<b>3 Seguridad<sup>a</sup></b>	
N (peligroso para el medio ambiente)	5
T (tóxico)	5
F (altamente inflamable)	5
E (explosivo)	10
F+ (extremadamente inflamable)	10
T+ (extremadamente tóxico)	10
<b>4 Manipulación</b>	
Manipulación convencional	0
Instrumentos para la adición de reactivos <sup>b</sup>	1
Técnicas no convencionales de activación	2
Equipos de presión > 1atm <sup>c</sup>	3
Material de vidrio especial	1
Atmósfera inerte	1
Recinto cerrado	3
<b>5 Temperatura tiempo</b>	
Temperatura ambiente < 1 h	0
< 24 h	1
Calefacción < 1 h	2
> 1 h	3
Enfriamiento a 0°C	4
< 0°C	5
<b>6 Procesado y purificación</b>	
Ninguno	0
Enfriamiento a t. ambiente	0
Adición de disolventes	0
Filtración	0
Eliminación de disolvente p.e < 150°C	0
Cristalización y filtración	1
Eliminación de disolvente p.e > 150°C	2
Extracción en fase sólida	2
Destilación	3
Sublimación	3
Extracción líquido-líquido <sup>d</sup>	3
Separación cromatográfica	10

<sup>a</sup>Basado en los códigos de peligrosidad.  
<sup>b</sup>Embudo de adición, adición con jeringa, regulador de presión, etc.  
<sup>c</sup>Activación con micro-ondas, ultrasónicos, fotoquímica, etc.  
<sup>d</sup>SCCO<sub>2</sub>, hidrogenación a alta presión, etc.  
<sup>e</sup>Si es aplicable, el procedimiento incluye secado del disolvente con un agente desecante, y eliminación de éste por filtración.

En la Tabla 4, se muestran los puntos de penalización para el caso concreto de la síntesis del ácido benzoico a partir de cloruro de bencilo<sup>[36]</sup> según el procedimiento descrito en la Figura 11.

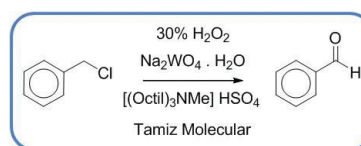


Figura 11. Síntesis del ácido benzoico

Tabla 4. Análisis para la síntesis del ácido benzoico a partir de cloruro de bencilo.

Parámetro	Penalización
<b>1 Rendimiento: 87%</b>	6.5
<b>2 Precios</b>	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%, 4.1 mL, 36 mmol)	0
Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O (66 mg, 0.2 mmol)	0
[(Octil) <sub>3</sub> NMe]HSO <sub>4</sub> (93 mg, 0.2 mmol)	0
Tamices moleculares 4A (100 mg)	0
<b>3 Seguridad</b>	
Cloruro de bencilo (T)	5
<b>4 Manipulación</b>	
Adición (gota a gota) de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1
<b>5 Temperatura tiempo</b>	
90°C / 10 h	3
<b>6 Procesado y purificación</b>	
Extracción con AcOEt (3 × 10 mL)	3
Lavado con Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3
Secado sobre MgSO <sub>4</sub> anhidro	0
Eliminación del AcOEt	0
Cristalización con hexano	1
<b>Puntos de penalización</b>	22
<b>ECOESCALA</b>	78

Otros autores<sup>[37]</sup> han realizado análisis más complejos para cuantificar la eficiencia desde el punto de vista de la Química sostenible de procesos sintéticos industriales singulares o integrados en redes de producción industriales, permitiendo optimizar tiempo y recursos, así como comparar la eficiencia entre diferentes plantas de producción.

## Conclusiones

A lo largo de los últimos años, la Química sostenible ha desarrollado un conjunto de parámetros que permiten evaluar el impacto ambiental de un proceso químico, tanto a escala industrial como de laboratorio. A través de esos parámetros es posible clasificar las reacciones químicas, cuantificar su eficiencia, disminuir los posibles efectos negativos sobre el entorno e introducir mejoras sustanciales en cuanto a su eficacia e incidencia sobre el medio ambiente.

## Bibliografía

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1998, OUP: New York, p.30.
- [2] P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Env. Sci. & Tech.*, 2003, 37, 95–101.
- [3] Clark, J. H., *Green Chem.*, 1999, 1, 1–8.
- [4] M. M. Kirchhoff, *Res. Cons. Recycl.*, 2005, 44, 237–243.
- [5] C. D. Johnson, *Chem. Rev.* 1975, 75, 755–765.
- [6] H. Mayr, A. R. Ofial, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006, 45, 1844–1854.
- [7] A. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S. Furnis, A. J. Hannaford, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5<sup>a</sup> Ed.)* P. W. G. Smith, 1996, p 34.
- [8] J. C. Warner, A. S. Cannon, K. M. Dye, *Env. Impact Ass. Rev.*, 2004, 24, 775–799.

- [9] D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 521–527.
- [10] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1233–1246.
- [11] R. A. Sheldon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381–388.
- [12] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 149–163.
- [13] R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903–906.
- [14] R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1273–1283.
- [15] [www.epa.gov/oppt/greenengineering/pubs/whats\\_ge.html](http://www.epa.gov/oppt/greenengineering/pubs/whats_ge.html)
- [16] T. Iwata, H. Miki, Y. Fujita, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **1991**, Vol. A19, p. 347.
- [17] *The American Heritage Medical Dictionary Electronic Version*, **2007**.
- [18] a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471–1477. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 259–281.
- [19] A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer, V. L. Cunningham, *Green Chem.*, **2001**, *3*, 1–6.
- [20] a) R. A. Sheldon, en *Industrial Environmental Chemistry*, D. T. Sawyer and A. E. Martell (Eds.), Plenum, New York, 1992, pp. 99–119. b) R. A. Sheldon, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc*, **2000**, 541–551.
- [21] M. Eissen, R. Mazur, H. G. Quebbemann, K. H. Penne-  
mann, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 524–535.
- [22] J. J. Lee, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer; 3<sup>a</sup> Ed., **2006**.
- [23] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 404–431.
- [24] P. Muller, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1077–1184.
- [25] J. Zhu, H. Bienaymé (Editores), *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, **2005**.
- [26] H. T. Clarke, H. J. Bean, *Org. Syn.*, **1943**, Coll., 2, 29.
- [27] K. M. Doxsee y J. E. Hutchison, *Green Organic Chemistry: Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Brooks/Cole: Belmont, CA, **2004**, pp 89–92.
- [28] T. Hudlicky, D. A. Frey, L. Koroniak, C. D. Claeboe, L. E. Brammer, Jr., *Green Chem.*, **1999**, *1*, 57–59.
- [29] T. Collins, *Green Chem.*, **2003**, *5*, G51–G52.
- [30] R. Sheldon, *Chemtech*, **1994**, *24*, 38–47.
- [31] M. Eissen, J. O. Metzger, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 3580–85.
- [32] [www.chemie.uni-oldenburg.de/oc/metzger/eatos](http://www.chemie.uni-oldenburg.de/oc/metzger/eatos)
- [33] J. Augé, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 225–231.
- [34] Cuando se usan las masas de los compuestos involucrados se denomina factor  $E_m$  o simplemente factor E. Si se usan las masas moleculares se expresa como factor  $E_{mm}$ .
- [35] K. Van Aken, L. Strekowski, L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2006**, 2:3.
- [36] [www.ecoscale.org](http://www.ecoscale.org)
- [37] M. Shi, Y. Feng, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3235–3237.
- [38] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, *10*, 212–240.



CONSOLIDER INGENIO 2010 ORFEO TEAM CSD2007-00006

#### Speakers

Prof. Dr. Roger Alberto  
Universität Zürich

Prof. Dr. Juan Carlos Carretero  
Universidad Autónoma de Madrid

Prof. Dr. Juan Forniés  
Universidad de Zaragoza

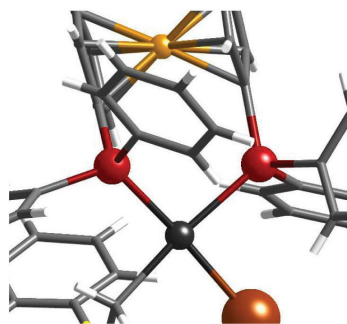
Prof. Dr. Lukas J. Gooßen  
Technische Universität Kaiserslautern

Prof. Dr. A.S.K. Hashmi  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Prof. Dr. Max Malacria  
Université Pierre et Marie Curie - Paris VI

Prof. Dr. Otilia Mó  
Directora General de Programas y  
Transferencia de Conocimiento - MICINN

Dr. Victor Rubio  
Faes Farma, S.A.



Director:  
Prof. Ernesto Carmona Guzmán  
Universidad de Sevilla-CSIC

Organising Committee:  
Prof. Gregorio Asensio Aguilar  
Prof. Carmen Ramírez de Arellano Sánchez  
Prof. M. Teresa Varea Muñoz  
Departamento de Química Orgánica  
Universitat de València

Registrations:  
[consolider@viajeslevante.com](mailto:consolider@viajeslevante.com)

Further information:  
<http://www.unizar.es/icma/orfeo/schoolteam.php>



Consolider



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA