

***EcoScale*: una herramienta semicuantitativa para la selección de los parámetros más sostenibles en una reacción química.**

Autor	Del Río Rodríguez, José Luis
e-mail de contacto	jldelrio@itq.upv.es

1. Resumen de las ideas clave

Durante los años noventa del siglo pasado, se introdujeron los primeros indicadores clave de la Química Verde con la aparición del factor E y la economía atómica. Estos indicadores han ido evolucionando durante los últimos treinta años para evaluar la sostenibilidad de los procesos químicos y la alineación de estos a la Química Verde. Sin embargo, su aplicación presenta varios desafíos como es la falta de estandarización, la dificultad para comparar procesos o la falta de inclusión de aspectos cualitativos, como son la toxicidad de los reactivos o la seguridad del proceso.

EcoScale se presenta como una nueva herramienta de análisis posterior a la síntesis de un nuevo producto químico, que evalúa la calidad de la preparación orgánica en función del rendimiento, coste, seguridad, condiciones y facilidad de trabajo y purificación. El enfoque que se propone en el uso de esta herramienta se basa en asignar un rango de puntos de penalización a estos parámetros. Este análisis semicuantitativo puede ser fácilmente modificado por otros investigadores que consideren que algunos parámetros deberían recibir diferentes puntos de penalización. Es una herramienta poderosa para comparar varias preparaciones del mismo producto en función de las características de seguridad, economía y relación con el medio ambiente. Este artículo describe así la herramienta *EcoScale* y se muestra la aplicación de la misma a la evaluación de la reacción química de la reducción del nitrobenzeno a anilina usando etanol y agua como medios de reacción.

2. Introducción

Una preparación considerada aceptable desde el punto de vista sostenible de un producto químico no solo implica una reacción relativamente eficiente, sino también la facilidad de su procesamiento y purificación. La seguridad y el respeto por el medio ambiente también son de suma importancia. Por lo tanto, para evaluar la calidad del proceso de preparación en su conjunto es fundamental examinar todos sus componentes.

Para abordar esta cuestión, se han desarrollado algunas métricas para evaluar la eficiencia de dicha preparación (*GreenMetrics*). Estas métricas se utilizan principalmente como herramientas que permiten predecir en procesos químicos la sostenibilidad de un proceso antes de que este se lleve a cabo. Podemos destacar así parámetros como el factor E (masa total de residuos/masa de producto deseado), la economía atómica (masa molecular del producto deseado/suma de los pesos moleculares de los reactivos), intensidad en masa del proceso (masa total en el proceso/masa de un producto deseado), selectividad de producto (masa de producto deseado/masa total de productos formados) o la eficiencia másica de reacción (masa de producto deseado/masa total de reactivos). [1,2]

Estas son solo cinco de las métricas más utilizadas, pero existen muchas más. Así, la búsqueda e implementación de métricas adecuadas para evaluar la calidad de un proceso químico puede ser compleja, laboriosa, poco clara debido a definiciones ambiguas o demasiado enfocada en un único aspecto (residuos, seguridad, etc.). En particular, se puede destacar que estas métricas prestan poca atención en el análisis del ciclo de vida, la toxicidad

de los disolventes o que están solamente basadas en la masa de los reactivos químicos y no en las características de estos.

Así, a principios de los años 2000, se desarrolla *EcoScale*, una herramienta que permite evaluar las condiciones de las reacciones químicas y ayudar a seleccionar una preparación adecuada de moléculas orgánicas. [3]

Un requisito fundamental para el diseño de *EcoScale* es la transparencia y la facilidad de uso. Al mismo tiempo, debe abarcar todo el abanico de condiciones y técnicas de la química orgánica. Para combinar estos objetivos, se emplea el siguiente enfoque. En primer lugar, la herramienta utiliza una escala de 0 a 100, donde 0 representa una reacción en la que no se ha obtenido ningún producto y la conversión es nula y 100 representa la reacción ideal, definida de la siguiente manera: el compuesto A, sustrato, reacciona con o en presencia de un compuesto B de bajo coste para producir el compuesto deseado C con un rendimiento del 100%, a temperatura ambiente, con un riesgo mínimo para el operador y un impacto ambiental mínimo.

En segundo lugar, se analizan seis parámetros generales que influyen en la calidad de las condiciones de reacción (Tabla 1). Dentro de cada uno de estos parámetros, se asignan puntos de penalización individuales con diferentes pesos relativos para considerar todas las posibles situaciones en la realización de un experimento de química orgánica. Estos puntos de penalización son acumulativos para todos los componentes de la preparación.

Para simplificar el diseño de *EcoScale*, no se hace la diferenciación habitual entre disolventes (generalmente presentes en cantidades >10 equivalentes), reactivos y catalizadores (usualmente presentes en <0.1 equivalentes). Una reacción ideal tiene un valor de *EcoScale* de 100. El cálculo del valor *EcoScale* se realiza restando del valor máximo de 100 los puntos de penalización aplicables.

$$EcoScale = 100 - \sum \text{penalizaciones individuales}$$

Aunque la elección de estos seis parámetros nace de un consenso entre los químicos orgánicos, su peso relativo y la asignación de los valores específicos de penalización pueden generar debate. En particular, es importante destacar que el peso relativo de estos parámetros en el proceso de decisión varía significativamente dependiendo de la escala de la reacción. No es lo mismo aplicar las penalizaciones a una reacción llevada a cabo en el laboratorio para sintetizar una molécula, que para comparar dos procedimientos sintéticos de un reactivo químico o para producir un producto a escala industrial, ya que en este último caso hay que además tener en caso las restricciones de seguridad. De este modo, en el laboratorio no existen restricciones en el uso de ciertos reactivos o disolventes, pero una reacción química puede no resultar viable a gran escala por el uso de un disolvente altamente inflamable o tóxico o de un reactivo costoso, que haría inviable el proceso. Del mismo modo, las reacciones a temperatura ambiente son mucho más importantes en la industria, ya que no requieren un consumo de energía para calentar o enfriar. Además, la gestión de residuos es un problema menor a escala de laboratorio, pero puede representar un coste significativo en un proceso de producción a gran escala.

Por lo tanto, es fundamental enfatizar que *EcoScale* está diseñado específicamente para condiciones a escala de laboratorio, lo cual permite desde el campo de la investigación, primer punto de partida para innovar, evaluar si un cambio en un proceso sintético es sostenible o no. Además, incluso considerando la diferencia de escalas, el peso de cada parámetro y el valor relativo de los puntos de penalización se basan, en gran medida, en la experiencia e intuición y no en una "ciencia exacta". De esta manera, la asignación subjetiva de pesos a los distintos puntos de penalización puede ser fácilmente modificada, ya que algunos químicos pueden no estar de acuerdo con las asignaciones relativas propuestas. De esta manera, *EcoScale* se confirma como una herramienta flexible.

En la Tabla 1, se muestra una propuesta reportada para la evaluación de la sostenibilidad de reacciones químicas usando *EcoScale*.

Tabla 1. Puntos de penalización individuales para el cálculo de *EcoScale*

Parámetro	Punto de penalización
1. Rendimiento de la reacción	$(100 - \text{Rendimiento})/2$
2. Precio de los componentes de la reacción para obtener 10 mmol del producto	
- Barato (< 10€)	0
- Caro (entre 10 y 50€)	3
- Muy caro (> 50€)	5
3. Seguridad	
- Peligroso para el medio ambiente	5
- Tóxico	5
- Altamente inflamable	5
- Explosivo	10
- Extremadamente inflamable	10
- Extremadamente tóxico	10
4. Setup	
- Típico setup	0
- Instrumentos para controlar la adición de reactivos químicos, como regulador de presión de gas, embudo de adición...	1
- Técnicas poco convencionales, como irradiación por microondas, ultrasonidos, fotoquímica...	2
- Presión del equipo > 1 atm	3
- Material de vidrio especial	1
- Atmósfera inerte	1
- Uso de la caja seca	3
5. Temperatura/tiempo	
- Temperatura ambiente, < 1 h	0
- Temperatura ambiente, < 24 h	1
- Calentamiento, < 1 h	2
- Calentamiento, > 1 h	3

Parámetro	Punto de penalización
- Enfriamiento hasta 0°C	4
- Enfriamiento por debajo de 0°C	5
6. <i>Workup</i> y purificación	
- Ninguno	0
- Enfriamiento a temperatura ambiente	0
- Adición de disolvente	0
- Filtración simple	0
- Retirar el disolvente con vacío a menos de 150°C	0
- Retirar el disolvente con vacío a más de 150°C	1
- Cristalización y filtración	2
- Extracción de la fase sólida	2
- Destilación	3
- Sublimación	3
- Extracción líquido-líquido	3
- Cromatografía clásica	10

3. Objetivos

La lectura de dicho artículo tiene como objetivos otorgar al lector los siguientes ítems:

- Introducir la herramienta *EcoScale* en la evaluación de la sostenibilidad de una reacción química
- Proporcionar un ejemplo de aplicación de la herramienta *EcoScale* en un estudio de caso: la reducción del nitrobenzono a la anilina evaluando el agua y el etanol como disolventes de la reacción

4. Estudio de caso

A continuación, se mostrará mediante un ejemplo práctico la aplicación de la herramienta *EcoScale*.

Imaginemos que estamos trabajando en un laboratorio de química y sintetizamos un nuevo catalizador de cobalto sobre carbono para evaluar la reacción de la reducción del nitrobenceno para la obtención de anilina usando hidrógeno molecular como agente reductor. La cantidad de nitrobenceno utilizada es de 0.5 mmol.

Como tenemos libertad de elección de los parámetros de la reacción, nos planteamos si es más adecuado desde el punto de vista de la sostenibilidad del proceso el uso de agua o etanol como disolvente de la reacción. Para ello evaluamos la actividad catalítica de ambos catalizadores a una temperatura de 80°C y una presión de 5 bar H₂ y un tiempo de 8 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, a través de métodos analíticos, se obtiene el resultado de que la conversión del nitrobenceno es del 87% sin la formación de otros subproductos cuando el agua es usada como disolvente y de un 100% cuando el etanol es utilizado como disolvente.

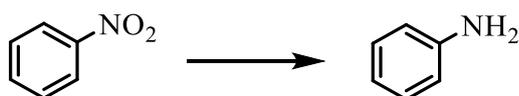


Figura 1. Esquema de reacción de la reducción del nitrobenceno a anilina.

En este estudio de caso, se plantea el uso de dos disolventes que teóricamente están alineados con los objetivos de una química verde y sostenible. El agua y el etanol presentan una baja toxicidad y un menor impacto ambiental que otros disolventes orgánicos tradicionales como el benceno o el cloroformo, además de que no generan residuos peligrosos que requieran un tratamiento costoso y complejo. El agua es el disolvente más abundante de la Tierra y el etanol puede obtenerse de fuentes renovables, como de la biomasa. Además, se degradan rápidamente en el medio ambiente, evitando acumulaciones tóxicas, evitan habitualmente la formación de reacciones secundarias que ocurren en disolventes más agresivos y, desde el punto de vista industrial, el agua no es inflamable y el etanol tiene un punto de inflamación bastante alto, lo cual hace que los procesos a gran escala sean viables usando estos disolventes.

Sin embargo, ¿cuál es el disolvente más adecuado para nuestras condiciones de reacción? Pese a que teóricamente los dos son buenos candidatos para ser nuestro medio de reacción, la actividad de nuestro catalizador de cobalto sobre carbono no es la misma y eso repercute en los parámetros que tiene en cuenta *EcoScale*.

En la Tabla 2, se muestran los resultados de las penalizaciones individuales de cada parámetro de *EcoScale* usando agua y etanol como disolventes.

Tabla 2. Puntos de penalización individuales para la reducción del nitrobenzeno a la anilina usando la herramienta *EcoScale*

Parámetro	Punto de penalización Disolvente: agua	Puntos de penalización Disolvente: etanol
1. Rendimiento de la reacción	6.5	0
2. Precio de los componentes de la reacción para obtener 10 mmol del producto	3	3
3. Seguridad - Tóxico	0	5
4. <i>Setup</i> - Presión del equipo > 1 atm	3	3
5. Seguridad - Temperatura ambiente, < 24 h - Calentamiento, > 1 h	1 3	1 3
6. <i>Workup</i> y purificación - Cromatografía clásica	10	0
Puntos de penalización totales	26.5	15
Puntuación <i>EcoScale</i>	73.5	85.0

Con los valores que arroja la herramienta *EcoScale*, se puede ver que la sostenibilidad del proceso está más asegurada cuando se usa el etanol como disolvente, 85 puntos, en comparación al obtenido con el agua, de 73.5 puntos. Pese a que el valor calculado para el agua como disolvente no es un valor malo en cuanto a sostenibilidad, el no conseguir la selectividad completa a la molécula objetivo de la anilina supone que el rendimiento no sea completo y que haya que efectuar un proceso de cromatografía para poder separar el reactivo de partida del producto de la reacción. El etanol arroja un valor más cercano al objetivo de 100 puntos, en tanto a que su selectividad es completa. No se puede obviar a la hora de aplicar la herramienta que el etanol es un disolvente tóxico cuando se compara con el agua, aunque los dos son mucho más benignos si se tienen en cuenta otros disolventes usados en la química orgánica.

5. Conclusiones

En la búsqueda de procesos químicos sostenibles, el uso de métricas como *GreenMetrics* y *EcoScale* permite evaluar la eficiencia y el impacto ambiental de una reacción. Aunque las métricas tradicionales se enfocan en aspectos como la economía atómica o la generación de residuos, en este artículo se ha introducido *EcoScale*, la cual posee un enfoque más amplio y práctico al asignar penalizaciones según distintos parámetros. Su diseño transparente y adaptable facilita su aplicación en el laboratorio, aunque su uso en la industria requiere ajustes adicionales. La subjetividad en la ponderación de los factores puede generar debate, pero también aporta flexibilidad a la herramienta. Además, *EcoScale* permite a los investigadores identificar mejoras en la sostenibilidad de una reacción antes

de su implementación a gran escala. Si bien no es una ciencia exacta, representa un avance significativo en la evaluación de la sostenibilidad en química orgánica.

Además, esta herramienta se ha aplicado en la reducción química de la molécula de nitrobenceno a anilina en un estudio de caso, donde se tiene que determinar qué disolvente es más recomendable utilizar como medio de reacción desde el punto de vista de la sostenibilidad. Los resultados muestran que el etanol es el disolvente más sostenible por haber arrojado un valor más próximo a 100 puntos en la escala, mientras que el agua, por no conseguirse una conversión completa del sustrato de partida, tiene una penalización mayor.

6. Bibliografía

[1] Sheldon, R. A. Atom utilization, E factors and the catalytic solution. C. R. Acad. Sci. Paris, Serie IIc. C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim. 2000, 3, 541–551.

[2] Sheldon, R.A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. ACS Sustainable Chem. Eng. 2018, 6, 32–48

[3] Van Aken, K., Strekowski, L., Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2006, 2, 3.