

Cambio a solventes más verdes: reto, oportunidad y estrategia

Change to greener solvents: challenge, opportunity and strategy

Autores: ESPECHE, María J.^{a b 1}; GALVÁN, María C.^{a b 1}; ROSSI, Laura I.^{a b *}

Filiación Institucional: ^a. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica, SuNaLab. ^b INFIQC - CONICET. Córdoba - Argentina. ¹ Autores con igual contribución.

Contacto: laura.isabel.rossi@unc.edu.ar

Resumen

Optar por procesos químicos más sostenibles es una estrategia a futuro, que mejorará nuestra calidad de vida en todos los aspectos.

La Química Verde surge a causa de los impactos ambientales negativos causados por el uso de compuestos químicos, debido a su toxicidad y peligrosidad. Se basa en 12 Principios y propone metodologías y técnicas para reducir el uso de sustancias tóxicas y reducir residuos peligrosos en toda etapa del proceso químico, entre otros. En función de estos conceptos y propuestas sustentables, grandes empresas farmacéuticas realizaron guías de clasificación de solventes de acuerdo a la salud, ambiente y seguridad.

El presente trabajo busca realizar un análisis crítico a cambios sobre reacciones conocidas basados en la Química Verde. La búsqueda bibliográfica nos permitió observar que las alternativas sustentables presentan resultados prometedores no sólo en cuanto al rendimiento sino también en la minimización de impactos a la salud y al medio ambiente.

Abstract

Choosing more sustainable chemical processes is a strategy for the future, which will benefit our quality of life in all aspects.

Green Chemistry arises because of the negative environmental impacts caused by the use of chemical compounds, due to their toxicity and hazardousness. It is based on 12 Principles and proposes methodologies and techniques to reduce the use of toxic substances and reduce hazardous waste at each step of the chemical process, and others. Based on these concepts and sustainable proposals, pharmaceutical companies have developed guidelines for the classification of solvents with regard to health, environment and safety.

This paper aims to critically analyze changes in known reactions based on Green Chemistry. The bibliographic search allowed us to observe that sustainable alternatives showed promising results not only in terms of the yield as well as in the minimization of health and environmental impacts.

Palabras claves

Solventes, Química Verde, Sustentabilidad, Métricas Verdes.

Introducción

El uso de solventes es habitual en un laboratorio de química tanto en el ámbito industrial o servicios como en docencia o investigación. Se espera, en general, que el solvente disuelva una o más sustancias a fin de tener una mezcla homogénea. Para esto, se analizan las propiedades de los compuestos a utilizar u obtener y así elegir el solvente que permita mantener disueltos a los reactivos mientras se lleva adelante la reacción química de interés.

A lo largo de la historia, el foco ha estado puesto en obtener el más alto rendimiento del producto deseado con el mayor grado de pureza, el solvente donde se obtuvieran estos dos resultados, con mucho, sería el mejor. Sin embargo, ya es tiempo de ampliar ese simple análisis por otro que involucre al resto de las variables presentes en una reacción química. Aquí el solvente juega un papel preponderante puesto que, por lo general, es el que aporta más masa y, si no es recuperado, es la mayor fuente de residuo peligroso.

En este punto, se plantea la disyuntiva: *¿el cambio de solvente se puede considerar como una tecnología estratégica o sólo es una adecuación de lo existente?* Este análisis necesita de algunas consideraciones previas sobre ambiente, sociedad, calidad de vida y población.

Las primeras preocupaciones sobre el medio ambiente se produjeron en 1949, pero pasaron a un primer plano en 1968 a partir de la conocida Conferencia de la Biósfera (1)(2). A partir de allí y a través de conferencias, acuerdos políticos y avances en la investigación química y la ingeniería ecológica, las empresas han buscado cambiar sus hábitos de producción y desarrollo de productos. Por otra parte, el aumento de la población mundial dio lugar al incremento de producción de alimentos con una industrialización excesiva, lo que provocó tanto una mayor contaminación como el paulatino agotamiento de recursos naturales. A pesar de la contribución en el mejoramiento de la calidad de vida, las políticas gubernamentales se mantuvieron, en una primera etapa, alejadas de los impactos ambientales que el crecimiento de las actividades industriales podría causar en el planeta (3). Así, la Química Verde surgió ante los problemas y las preocupaciones medioambientales por el crecimiento de las actividades industriales, aun cuando esto fue un hito en la evolución económica mundial.

Química Verde (Green Chemistry)

Los principales objetivos de la Química Verde son: el desarrollo de métodos y técnicas capaces



de reducir los residuos peligrosos y la no generación de sustancias peligrosas en cualquier actividad que involucre a la química. En la década de 1990, Paul Anastas y John Warner presentaron los 12 Principios de la Química Verde, éstos proponen la minimización de riesgos tanto ambientales como sobre los seres humanos. *Los 12 Principios son:* 1. Minimizar la generación de residuos peligrosos; 2. Maximizar la economía atómica; 3. Utilizar procesos menos peligrosos; 4. Diseñar sustancias químicas más seguras (no peligrosas); 5. Utilizar solventes más seguros; 6. Diseñar para un

Figura 1.
12 Principios de la Química Verde

uso eficiente de la energía; 7. Utilizar materias primas renovables; 8. Minimizar derivados; 9. Utilizar catalizadores; 10. Diseñar para la degradación; 11. Monitorear la contaminación en tiempo real; 12. Prevenir accidentes (4). Estos principios son aplicables a cualquier actividad industrial (5).



Figura 2.
La Química y su entorno

Se puede observar que los 12 Principios, Fig.1, proponen acciones ambientales desde la planificación del producto hasta su síntesis, como así también el destino después de su utilización e incluyen un adecuado uso de la energía.

Los impactos al aplicar los conceptos abordados por la Química Verde son multidimensionales. Cada elección presenta consecuencias, tanto en el producto final como en todo el proceso que conlleva al mismo, desde el ambiente, la población, el analista e incluso la empresa (6).

Es importante tener conciencia de las fuentes de peligro, por ejemplo, el proceso de fabricación que puede implicar la liberación de emisiones tóxicas al aire

o filtraciones que contaminen aguas subterráneas o el uso de productos químicos que pueden resultar tóxicos no sólo para el personal sino también para la población, la flora y la fauna que se encuentren en las inmediaciones del lugar donde se llevan adelante procesos químicos, Fig. 2. Al mismo tiempo, se pueden predecir beneficios económicos generados a partir de la implementación de la Química Verde, principalmente, en los procesos químicos industriales, como la menor necesidad de inversiones en almacenamiento y tratamiento de efluentes, como así también en pagos de indemnizaciones por daños ambientales (7).

Solventes

En la década de 1990, se instaló el tema de los disolventes más respetuosos con el medio ambiente y los compuestos químicos más seguros (8)(9). Existen varias guías con respecto a la toxicidad de los disolventes, éstas fueron realizadas por distintas instituciones y/o empresas. Denis Prat y colaboradores elaboraron una tabla con la recopilación de estas guías en la que dividieron los disolventes en seis categorías, Fig. 3: “recomendado”, “recomendado o problemático”, “problemático”, “problemático o peligroso”, “peligroso” y “altamente peligroso” (10).

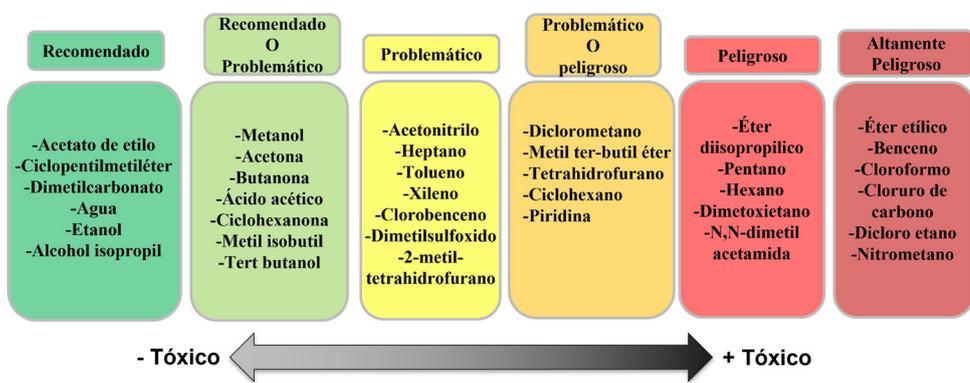


Figura 3.
Clasificación de disolventes publicada por Prat et al., 2014 (10)

Por lo general, cuando se plantea una reacción química, los solventes representan más de la mitad de la materia usada. Por lo tanto, limitar su cantidad y seleccionar los “más ecológicos” permite una reducción significativa del impacto ambiental. Como se mencionó con anterioridad, existen guías de solventes realizadas de acuerdo con el criterio de cada empresa o investigador, y sirven de ayuda a la hora de elegir un solvente según el proceso. Una de las guías fue realizada por Pfizer, y está orientada a la química medicinal (11). Esta guía clasifica a los solventes en tres categorías: “preferidos”, “utilizables” e “indeseables”. Para esta última categoría, se dan consejos para la adecuada sustitución de estos. Las guías de AstraZeneca (AZ) (12), GlaxoSmithKline (GSK) (13) y CGI-PR (14) presentan la misma estructura de colores y clasificación con palabras pero se evalúa a los solventes con criterios diferentes entre sí como ser salud, medio ambiente y/o análisis de ciclo de vida. Cada criterio se puntúa del 1 al 10 y se utilizan los colores verde, amarillo y rojo como códigos.

La guía de Sanofi (15), por el contrario, clasifica los solventes en cuatro clases: “recomendado”, “sustitución aconsejable”, “sustitución solicitada” y “prohibido”. Esta clasificación deriva de un análisis desde la seguridad, la salud, el medio ambiente, además de problemas industriales. Todo esto se encuentra resumido en la Tabla 1.

	AZ	GCI-PR	GSK	Pfizer	Sanofi
Agua	-	-	24	Privilegiado	Recom.
MeOH	19	14	14	Privilegiado	Recom.
EtOH	16	13	17	Privilegiado	Recom.
Acetona	21	15	15	Privilegiado	Recom.
Ciclohexanona	-	14	20	-	sust. aconsej.
Acetato de metilo	-	14	14	-	sust. aconsej.
Acetato de etilo	18	15	16	Privilegiado	Recom.
THF	23	16	4	Usable	sust. aconsej.
anisol	18	13	18	-	Recom.
Hexano	26	21	1	Indeseable	Prohibido
Tolueno	22	18	11	Usable	sust. aconsej.
Cloroformo	-	18	4	Indeseable	Prohibido
DCE	-	19	4	Indeseable	Prohibido
ACN	24	14	14	Usable	Recom.
DMSO	8	15	14	Usable	sust. aconsej.
Ácido fórmico	20	15	-	-	Requiere sust.
Ácido acético	17	15	17	Usable	sust. aconsej.

Tabla 1.

Tabla resumida de la clasificación de solventes por distintas empresas

Síntesis de compuestos orgánicos con cambios de reactantes y/o solventes más verdes

Los daños a la salud o al medio ambiente fueron las primeras causas para plantear nuevas rutas de síntesis teniendo en cuenta los principios de la Química Verde, desarrollando así una síntesis *green*.

Síntesis tradicional para obtener *o*- y *p*-nitrofenol

La reacción tradicional de nitración de fenol se lleva a cabo utilizando ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. Esta mezcla es usada como agente nitrante y son conocidos como reactivos peligrosos y tóxicos, específicamente para la salud. El uso y la exposición a estos reactivos químicos, puede causar, entre otros, daño en la piel y en las mucosas del tracto res-

piratorio, Tabla 2.

Síntesis Green para obtener *o*- y *p*-nitrofenol

En el caso de la nitración del fenol, (16) el cambio más significativo es en el agente nitrante, donde se opta por usar nitrato de calcio $[Ca(NO_3)_2]$ y ácido acético como solvente. Este último en la guía de solventes no es el más recomendado, pero es un cambio favorable en comparación a los ácidos inorgánicos usados.

Ambos cambios representan menos toxicidad y peligrosidad a la síntesis tradicional, como lo muestran los códigos del Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias químicas (SGA), Tabla 2.

	Declaraciones de peligro	Pictogramas de peligro
ácido nítrico	H272: Puede agravar un incendio; comburente. H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H331: Tóxico en caso de inhalación. EUH071: Corrosivo para las vías respiratorias.	
ácido sulfúrico	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.	
nitrate de calcio	H302: Nocivo en caso de ingestión. H318: Provoca lesiones oculares graves.	
ácido acético	H226: Líquidos y vapores inflamables. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.	

Tabla 2.

Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de sustancias químicas (SGA) (Datos tomados de las fichas de seguridad de cada sustancia).

Por otra parte, realizando un análisis comparativo entre la síntesis tradicional y la síntesis *green* propuesta en términos de rendimiento, la primera presentó un menor rendimiento (85,47%) que la segunda (94,98%), Tabla 3. Es decir que los cambios realizados, además de presentar ventajas por ser menos riesgosos en cuanto a la manipulación de reactivos peligrosos y tóxicos, se obtuvo también un excelente rendimiento.

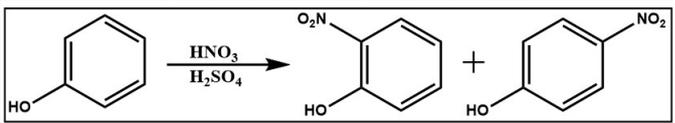
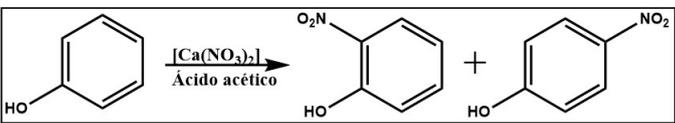
Reacción tradicional <i>o</i> - <i>p</i> -nitrofenol	Rendimiento
	85,47%
Reacción green <i>o</i> - <i>p</i> -nitrofenol	Rendimiento
	98,94%

Tabla 3.

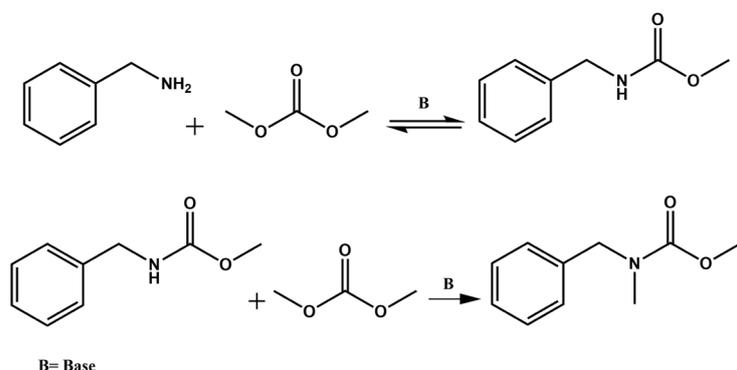
Comparación entre la síntesis tradicional y la green de acuerdo al rendimiento.

Dimetilcarbonato (DMC): reactante o solvente de reacción o solvente de análisis

El DMC es un compuesto benigno para el medio ambiente y es ampliamente utilizado como disolvente, en la síntesis orgánica (17). Es un reactivo no tóxico, no presenta problemas a la salud como irritación a la piel o en los ojos. En su hoja de seguridad es presentado sólo como un líquido inflamable (Indicaciones de peligro: H225 Líquido y vapores muy inflamables) y, de acuerdo a la tabla de solventes presentada por Prat, es uno de los solventes *green* más recomendados. El DMC ha sido y es muy estudiado (18), entre sus diversas aplicaciones, se pueden citar, ser un aditivo oxigenado para combustibles (nafta o diésel) que reemplaza al *t*-butilmetil éter (19), también puede reducir la tensión superficial de los combustibles diésel en el rango de ebullición, y una ventaja del DMC sobre otros candidatos como aditivos para combustibles, es que se descompone lentamente para formar CO₂ y metanol (20).

Dimetilcarbonato como agente de carboxilación y metilación

El DMC ha sido estudiado como agente de carboxilación como sustituto del fosgeno, el cual es una sustancia química corrosiva y puede causar graves irritaciones y quemaduras en la piel y los ojos (Indicaciones de peligro: H280 Contiene gas a presión, puede explotar si se calienta; H330 Mortal si se inhala; H314 Provoca quemaduras graves en la piel y daños oculares). Por ejemplo, la síntesis de carbamatos usando fosgeno es un proceso peligroso que además genera residuos tóxicos. En cambio, cuando se usa DMC la síntesis de carbamatos mejora en todos los aspectos. Cuando se utilizó aminas aromáticas y DMC como reactante en medio básico (*t*-butóxido de potasio) y a una temperatura de 90°C, se obtuvieron dos productos, Esquema 1.



Esquema 1.

Formación de carbamato y N-metilcarbamato a partir de anilina y benzilamina y DMC como reactantes.

De acuerdo al tiempo de reacción, se pudo obtener tanto el carbamato como el N-metilcarbamato correspondiente, Tabla 4 (20). La presencia de una base fuerte permitió que las aminas aromáticas se comportasen como aminas alifáticas, las cuales son más nucleofílicas, logrando que la reacción se llevara a cabo con buenos rendimientos. También se observó que la síntesis no generó residuos y se obtuvo una selectividad controlada.

Reacción de aminas con DMC en presencia de <i>t</i> -butóxido de potasio			
Amina	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	
		Carbamato	N-metilcarbamato
<i>PhCH₂NH₂</i>	1	100	0
<i>PhCH₂NH₂</i>	30	32	68
<i>PhNH₂</i>	1	100	0
<i>PhNH₂</i>	180	60	40

Reflujo DMC (90°C). Relación molar amina:DMC:base= 1.0:40:1.2

Tabla 4.

Reacción de aminas con DMC en presencia de *t*-butóxido de potasio

Dimetilcarbonato como solvente de reacción

Evaluación del límite de sostenibilidad de la reacción de Delépine

La reacción de Delépine, llamada así por su descubridor Stéphane Marcel Delépine, es un método sintético tradicional para la formación de aminas primarias a través de la reacción de hexametilentetramina (HMTA) con un haluro de alquilo (21). Tradicionalmente, esta reacción es llevada a cabo en cloroformo. Indicaciones de peligro:

- H302: Nocivo en caso de ingestión
- H315: Provoca irritación cutánea
- H319: Provoca irritación ocular grave
- H331: Tóxico en caso de inhalación
- H336: Puede provocar somnolencia o vértigo
- H351: Se sospecha que provoca cáncer
- H361d: Se sospecha que puede dañar el feto
- H372: Perjudica a determinados órganos por exposición prolongada o repetida en caso de ingestión.

Como puede observarse, el CHCl_3 tiene incompatibilidades químicas y serios problemas de seguridad. Un segundo problema es la liberación de formaldehído durante la hidrólisis de la sal HMTA que no puede evitarse y debe evaluarse adecuadamente el riesgo antes de ser realizado. En la búsqueda de disolventes más verdes y sostenibles se utilizaron DMC, acetato de isopropilo, cireno, ciclopentanona, EtOAc e isopropanol, todos ellos fueron sustitutos eficaces del cloroformo. Cabe destacar que HMTA no se solubilizó en todos los solventes de reemplazo, pero la reacción procedió eficientemente como suspensiones para dar productos con excelente rendimiento y pureza. Por ejemplo, para obtener bencilamina, se optimizó la metodología con DMC, siendo una de las opciones más atractivas para la síntesis debido a su rendimiento de 99% frente al rendimiento en cloroformo de 97%, Fig. 4. Sin embargo, el objetivo estuvo puesto en sus características, ya que DMC ofrece mayor seguridad, es menos tóxico y menos inflamable que otros solventes tradicionales, es biodegradable y no contribuye al agotamiento de la capa de ozono (22).

Los rendimientos obtenidos con los otros solventes donde se llevó a cabo la reacción se encuentran resumidos en la Tabla 5. Allí también se encuentran las clasificaciones de los mismos otorgados por distintas empresas.

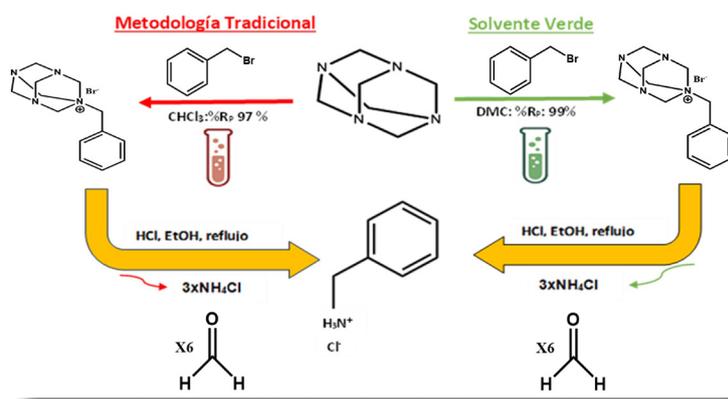


Figura 4.

Síntesis de bencilamina a través de la reacción de Delépine en CHCl_3 o DMC como solventes.

Solventes	Chem21 Ranking	GSK Ranking	Sanofi Ranking	Pfizer	AZ	ACS GCIPR	%R
CHCl_3	Peligroso		Peligroso	Peligroso			97
DMC	Recomendado	Recomendado	-	-	-	-	99
Acetato de Isopropilo	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	96
Ciclopentanona	-	-	Sustitución recomendada	-	-	-	99
EtOAc	Recomendado		Recomendado				99
Cireno	Sustitución recomendada	-	-	-	-	-	95
Isopropanol	Recomendado	-	Recomendado	Recomendado	-	-	96

Tabla 5.

Rendimientos de la reacción de Delépine en distintos solventes con sus clasificaciones de verdor o greenness.

Dimetilcarbonato como alternativa *green* al acetonitrilo en cromatografía líquida de fase reversa (RPLC)

Se propuso el uso de DMC como reemplazo de acetonitrilo (ACN). Indicaciones de peligro:

- H225: Líquido y vapores muy inflamables
- H302 + H312 + H332: Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación
- H319: Provoca irritación ocular grave.

En técnicas como RPLC, donde ACN es el solvente más utilizado. Este método, RPLC, es ampliamente elegido tanto en la determinación de principios activos farmacéuticos como en la identificación de impurezas y productos de degradación. Se analizaron las propiedades físico-químicas de DMC para conocer las ventajas o las posibles limitaciones que podría presentar. El DMC presentó un corte de longitud de onda a 220 nm que resulta un poco más alto que los solventes usados tradicionalmente (ACN y EtOH). Además, presentó mayor punto de ebullición y densidad, lo cual podría tenerse en cuenta a la hora de evaluar el gasto energético. El análisis comparativo de DMC, ACN y EtOH fue realizado con dos moléculas: cafeína y paracetamol. Se realizó un estudio de retención y medidas de curvas de Van Deemter. En líneas generales los resultados son muy prometedores, lo que indica que el DMC es capaz de tener una eficiencia comparable al ACN en este tipo de técnicas (23).

Inteligencia artificial (IA) y Química Verde

La inteligencia artificial puede tener un impacto significativo en el campo de la Química Verde como herramienta para los químicos en la búsqueda, diseño y uso de solventes orgánicos más sostenibles y eficientes, contribuyendo a acelerar y optimizar la búsqueda en la selección de solventes más adecuados para una aplicación específica teniendo en cuenta factores como la salud, seguridad y el impacto ambiental (facilitando el acceso a las guías de clasificación de solventes).

Además de lo expuesto en el párrafo precedente, la IA podría:

- ayudar en la optimización de procesos, sugiriendo solventes menos peligrosos, mejorar la eficiencia energética y reducir residuos;
- analizar y evaluar métricas verdes, como la eficiencia atómica y la toxicidad;
- evaluar la sostenibilidad de procesos y productos;
- simular y modelar procesos químicos para predecir comportamientos y minimizar impactos ambientales;
- ayudar a concientizar a científicos, industrias y público en general sobre la importancia de aplicar los conceptos y procedimientos de la Química Verde.

Por ejemplo, Rifan Hardian y colaboradores presentaron una nueva metodología para ampliar la aplicación de la IA en el diseño de materiales respetuosos con el medio ambiente, en línea con los Principios de la Química Verde. Estos investigadores desarrollaron materiales que resultaron exitosos al combinar el diseño de experimentos con un nuevo módulo de aprendizaje automático que comprende una máquina de vectores de soporte, un algoritmo evolutivo y una función de deseabilidad. Se utilizó este método de IA para llevar a cabo una electrosíntesis sustentable de un MOF (Metal Organic Framework). Otro parámetro que se pudo controlar en esta síntesis fue la selección del disolvente, que se pudo cuantificar utilizando los parámetros de solubilidad de Hansen, la polaridad y la constante dieléctrica, entre otros. Se obtuvo un producto de alta calidad mediante un proceso sustentable (MOFZIF-8 con 100% pureza, 88% de rendimiento y 86% de cristalinidad) (24).

Los científicos sugieren que la aplicación de la Inteligencia Artificial (IA) puede revolucionar y producir aplicaciones innovadoras en todos los campos de la Química. En la actualidad, las síntesis químicas en general consumen grandes cantidades de energía, donde se emiten gases de efecto invernadero, se generan residuos, entre otros (25). Dentro de la Química Verde, éstas son cuestiones que se deben tener en cuenta a la hora de plantear una síntesis química. Por lo tanto, la IA sería un buen complemento y herramienta para realizar un análisis completo sobre la sostenibilidad en la obtención de un dado producto a partir de un proceso sintético, Fig 5. Por ejemplo, la solubilidad de los compuestos es un tema fundamental cuando se necesita realizar una síntesis en un medio homogéneo, en este ámbito, la IA elaboró una herramienta denominada MACHINE LEARNING (ML) que busca dar solución a problemas prácticos mediante la construcción de un modelo estadístico (26). Esta herramienta puede predecir la solubilidad de los compuestos a través de datos empíricos y cálculos teóricos. Otra alternativa a esta problemática es usar otro programa creado por IA, donde se relacionan las estructuras de los compuestos químicos vs solubilidad de acuerdo con datos ya reportados.

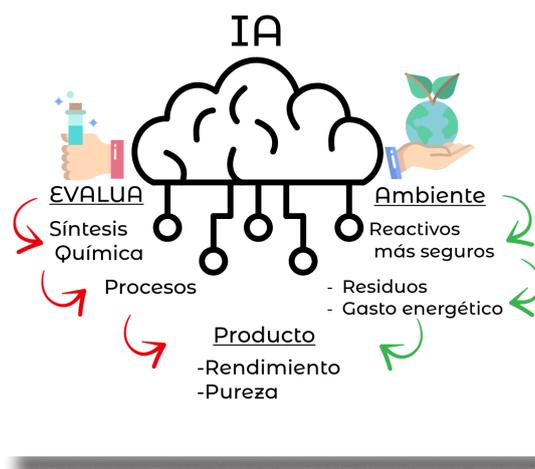


FIGURA 5.
IA, herramienta en la búsqueda de procesos sintéticos más verdes (green)

Conclusión

La búsqueda de procesos químicos que tengan en cuenta condiciones de reacción, metodologías, sustratos, reactantes, solventes y productos dentro del marco de sostenibilidad que el planeta en su conjunto necesita, es un reto. Diversas oportunidades vienen dadas por los conceptos y procedimientos propuestos por la Química Verde, su aplicación en tecnologías existentes u otras futuras debe ser estratégico. Con el uso de Inteligencia Artificial, se puede allanar el camino dado el inmenso volumen de datos a procesar. Estos datos provienen no sólo de la propia reacción bajo estudio sino también de las distintas guías de solventes, de la normativa referida a la clasificación de sustancias químicas contenidas en el Sistema Globalmente Armonizado (SGA) y del tratamiento de residuos peligrosos contemplado en la Ley Nacional 24.051, sus anexos y reglamentación. En la búsqueda bibliográfica y con un análisis crítico sobre variaciones en las condiciones de

reacción de síntesis tradicionales, se pudo observar que el cambio de solventes peligrosos hacia solventes con menor impacto tanto para la salud como para el medio ambiente representan una alternativa prometedora; esto es así ya que se mantuvieron buenos resultados en cuanto al rendimiento y se mejoraron ampliamente el resto de los aspectos de una reacción química.

El mundo científico, en particular el área de las ciencias químicas, tiene la posibilidad de usar conjuntamente tanto IA como los principios y métricas de la Química Verde para guiar investigaciones sostenibles que lleven a procesos industriales de menor impacto en el ambiente donde estamos todos inmersos.

Referencias Bibliográficas

1. Tobiszewski M, Mechlińska A, Zygmunt B, Namieśnik J. Green analytical chemistry in sample preparation for determination of trace organic pollutants. *TrAC- Trends Anal Chem.* 2009;28(8):943–51.
2. Farias LA, Fávoro DIT. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Quim Nova.* 2011;34(6):1089–93.
3. de Marco BA, Rechelo BS, Tótolí EG, Kogawa AC, Salgado HRN. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. Vol. 27, *Saudi Pharmaceutical Journal.* Elsevier B.V.; 2019. p. 1–8.
4. Anastas PT, Warner JC. *Green Chemistry: Theory and Practice.* Green Chem Theory Pract Oxford Univ Press New York. 1998;30.
5. Hyer A, Gregory D, Kay K, Le Q, Turnage J, Gupton F, et al. Continuous Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients: Current Trends and Perspectives. *Adv Synth Catal.* 2024;366(3):357–89.
6. Blömer J, Maga D, Röttgen J, Wu Z, Hiebel M, Eilebrecht S, et al. Assessment of Chemical Products and Processes: Green Metrics and Life Cycle Assessment – A Comparison. *Chemie-Ingenieur-Technik.* 2024;96(5):561–74.
7. Chong YT, Teo KM, Tang LC. A lifecycle-based sustainability indicator framework for waste-to-energy systems and a proposed metric of sustainability. *Renew Sustain Energy Rev.* 2016;56:797–809.
8. Pistikopoulos EN, Stefanis SK. Optimal solvent design for environmental impact minimization. *Comput Chem Eng.* 1998;22(6):717–33.
9. Shah P, Parikh S, Shah M, Dharaskar S. A holistic review on application of green solvents and replacement study for conventional solvents. *Biomass Convers Biorefinery.* 2022;12(5):1985–99.
10. Prat D, Hayler J, Wells A. A survey of solvent selection guides. *Green Chem.* 2014 Oct 1;16(10):4546–51.
11. Alfonsi K, Colberg J, Dunn PJ, Fevig T, Jennings S, Johnson TA, et al. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* 2008;10(1):31–6.
12. Diorazio LJ, Hose DRJ, Adlington NK. Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org Process Res Dev.* 2016 Apr 15;20(4):760–73.
13. Alder CM, Hayler JD, Henderson RK, Redman AM, Shukla L, Shuster LE, et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem [Internet].* 2016;18(13):3879–90. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C6GC00611F>
14. Prat D, Wells A, Hayler J, Sneddon H, McElroy CR, Abou-Shehada S, et al. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* 2016;18(1):288–96.
15. Prat D, Pardigon O, Flemming H-W, Letestu S, Ducandas V, Isnard P, et al. Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org Process Res Dev.* 2013;17(12):1517–25.
16. Choudhary U, Kumar V, Ahmed W, Vishwajeet A, Dwivedi T, Dhariwal D, et al. SYNTHESIS OF ORGANIC COMPOUNDS BY GREEN CHEMISTRY APPROACH. *World J Pharm Life Sci.* 2023;9(4):124–6.
17. Tundo P, Aricò F, Rosamilia A, Grego S, Rossi L. Dimethyl Carbonate: Green Solvent and Ambident Reagent. In: Tundo P, Esposito V, editors. *Green Chemical Reactions.* Lecce; 2008. p. 213.
18. Shaikh AAG, Sivaram S. Organic carbonates. *Chem Rev.* 1996;96(3):951–76.
19. Lü XC, Yang JG, Zhang WG, Huang Z. Improving the combustion and emissions of direct injection compression ignition engines using oxygenated fuel additives combined with a cetane number improver. *Energy and Fuels.* 2005;19(5):1879–88.
20. Aricò F, Tundo P. Dimethyl carbonate as a modern green reagent and solvent. *Russ Chem Rev.* 2010;79(6):479–89.

21. Jordan A, Stoy P, Sneddon HF. Chlorinated Solvents: Their Advantages, Disadvantages, and Alternatives in Organic and Medicinal Chemistry. *Chem Rev.* 2021;121(3):1582–622.
22. Jordan A, Huang S, Sneddon HF, Nortcliffe A. Assessing the Limits of Sustainability for the Delépine Reaction. *ACS Sustain Chem Eng.* 2020;8(34):12746–54.
23. Felletti S, Spedicato M, Bozza D, De Luca C, Presini F, Giovannini PP, et al. Dimethyl carbonate as a green alternative to acetonitrile in reversed-phase liquid chromatography. Part I: Separation of small molecules. *J Chromatogr A [Internet].* 2023;1712(September):464477. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464477>
24. Hardian R, Liang Z, Zhang X, Szekely G. Artificial intelligence: The silver bullet for sustainable materials development. *Green Chem.* 2020;22(21):7521–8.
25. Valavanidis A. Artificial Intelligence and Green Chemistry . *Sci Rev* 1262024, *Glob Environ Probl.* 2024;(June).
26. Leonard KC, Hasan F, Sneddon HF, You F. Can Artificial Intelligence and Machine Learning Be Used to Accelerate Sustainable Chemistry and Engineering? *ACS Sustain Chem Eng.* 2021;9(18):6126–9.

Para citación de este artículo: ESPECHE, María J; GALVÁN, María C; ROSSI, Laura I. (2024) “Cambio a solventes más verdes: reto, oportunidad y estrategia”, en Revista Bitácora Digital Volumen 11. N° 15. Pp. 101- 111 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.