

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
ESCUELA DE POSGRADO



**PROPUESTA DE SÍNTESIS VERDE PARA DERIVADO DEL ÁCIDO
3-INDOLACÉTICO DE INTERÉS FARMACOLÓGICO EMPLEANDO LÍQUIDO
IÓNICO ÁCIDO DE BRÖNSTED**

Tesis para optar el grado de Magíster en Química que presenta

CHRISTIAN MELECIO ALIAGA PAUCAR

Dirigido por

Dra. PATRICIA MORALES BUENO

San Miguel, 2017

RESUMEN

Los ácidos 3-indolacéticos constituyen la base estructural para muchos fármacos, entre ellos el más conocido es la indometacina (fármaco antiinflamatorio no esteroideo). Aunque se han reportado alternativas de síntesis verde para indoles 2,3-dialquil sustituidos empleando el líquido iónico bisulfato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIm(HSO₄)]; no ocurre lo mismo para el caso de alternativas de síntesis verde para derivados de ácidos 3-indolacéticos. En el presente trabajo se propone la síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA) a partir de la reacción de la fenilhidrazina con el ácido levulínico, utilizando al líquido iónico ácido de Brönsted [BMIm(HSO₄)] como catalizador. Los resultados muestran que el líquido iónico [BMIm(HSO₄)] es muy eficiente en la síntesis de indol de Fischer debido a su simplicidad operativa, altos rendimientos, propiedades duales catalizador-disolvente y su capacidad para ser reutilizado. La principal ventaja de este procedimiento es que el producto puede obtenerse en condiciones de alta pureza después del filtrado y lavado con agua, siendo este un aspecto particularmente atractivo pues incrementa el carácter verde de la síntesis y además sugiere una posibilidad de ser escalado a niveles de producción piloto. El producto se obtiene en forma de microcristales blancos, caracterizados mediante su punto de fusión, espectroscopia FT-IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT y HSQC que concuerda con data reportada. En comparación a la forma tradicional, este nuevo método no solo evidencia un mayor rendimiento y menor tiempo de reacción; sino también, un mayor *green star area index* (GSAI) con lo cual queda demostrado un mayor carácter verde del proceso. Cabe mencionar que la métrica de Estrella Verde (EV) considera los 12 principios de la química verde planteados por Anastas y Warner.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios, quien dirige mi vida y bendice mi caminar. A mi familia, en especial a mis amados padres, quienes desde pequeño me han enseñado a luchar por mis sueños, a mis hermanos que son mi motivación en mi camino al éxito.

Agradezco la subvención otorgada por CIENCIA ACTIVA – CONCYTEC en el marco del convenio 035-2015-FONDECYT, por haber financiado mis estudios de posgrado.

Agradezco a mi asesora la Dra. Patricia Morales por todo el apoyo brindado, por su dirección, dedicación, motivación y comprensión durante mi investigación.

A los docentes y personal de la Escuela de Posgrado y programa de Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú, por su apoyo durante mis estudios.

A Milka Cahahuanca y José Ugaz por su apoyo en el análisis espectroscópico (FT-IR y RMN).

A mi compañera de la vida, Mari C. Arones por ser fuente de inspiración, por su apoyo y comprensión en todo momento.

A mis compañeros y amigos, en especial a Henry, Fernando, Kenyo y Julia por su motivación en la realización de esta tesis.

CONTENIDO

RESUMEN.....	2
TABLAS	7
FIGURAS.....	8
ANEXOS	10
1. Introducción.....	12
2. Formulación del problema.....	16
3. Objetivos	19
3.1. Objetivo principal.....	19
3.2. Objetivos específicos.....	19
4. Marco teórico.....	20
4.1. Generalidades del indol.....	20
4.2. Derivados indólicos con propiedades farmacológicas.....	21
4.3. Síntesis del indol: método de Fischer	23
4.3.1. Mecanismo de reacción.....	24
4.3.2. Aspectos importantes que considerar	26
4.3.3. Síntesis <i>one-pot</i> de indol por el método de Fischer.....	28
4.4. Química Verde	29
4.4.1. Principios de la química verde.....	30
4.4.1.1. Prevención de residuos	30
4.4.1.2. Economía atómica.....	31
4.4.1.3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida	32
4.4.1.4. Diseño de compuestos químicos más seguros	32
4.4.1.5. Disminución del uso de sustancias auxiliares.....	33
4.4.1.6. Eficiencia energética	33
4.4.1.7. Utilización de materias primas renovables	34
4.4.1.8. Reducción de derivados	35

4.4.1.10.	Diseño de productos biodegradables.....	36
4.4.1.11.	Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real.....	36
4.4.1.12.	Minimizar el potencial de accidentes químicos.....	36
4.4.2.	Líquidos iónicos	37
4.4.2.1.	Propiedades de los líquidos iónicos.	39
4.4.3.	Métricas en química verde	39
4.4.3.1.	Estrella Verde (EV)	40
4.4.3.2.	Construcción del diagrama de Estrella Verde	40
5.	Metodología.....	45
5.1.	Reactivos	45
5.2.	Equipos	45
5.3.	Generalidades.....	45
5.4.	Procedimiento de síntesis.....	46
5.4.1.	Reacción de fenilhidrazina con ácido levulínico	46
5.4.2.	Reacción de hidrocloruro de fenilhidracina con ácido levulínico	47
5.4.2.1.	Evaluación del reactivo de partida	47
5.4.2.2.	Evaluación de la temperatura.....	48
5.4.2.3.	Evaluación de la cantidad de líquido iónico empleado.....	48
5.4.2.4.	Evaluación de la acidez del medio.	48
5.5.	Caracterización espectroscópica	48
5.6.	Evaluación del carácter verde	49
6.	Resultados y discusión.....	50
6.1.	Obtención del ácido 4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico (AFHP)	50
6.1.1.	Propiedades físicas del AFHP	51
6.1.2.	Mecanismo de reacción para la obtención del AFHP	51
6.1.3.	Caracterización del ácido 4-(2-fenilhidracinalideno)-pentanoico (AFHP)	53
6.1.3.1.	Determinación de los grupos funcionales por FT-IR.....	53

6.1.3.2.	Determinación de la estructura por RMN ¹ H	54
6.1.3.3.	Determinación de la estructura por RMN ¹³ C.....	57
6.2.	Obtención del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA)	59
6.2.1.	Optimización de la síntesis	59
6.2.1.1.	Evaluación del reactivo de partida.....	59
6.2.1.2.	Evaluación de la temperatura.....	61
6.2.1.3.	Evaluación de la cantidad de líquido iónico	62
6.2.1.4.	Evaluación de la acidez del medio de reacción.....	64
6.2.2.	Propiedades físicas del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA)	66
6.2.3.	Mecanismo de reacción para la obtención del AMIA.....	66
6.2.4.	Caracterización del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA).....	68
6.2.4.1.	Determinación de los grupos funcionales por FT-IR.....	68
6.2.4.2.	Determinación de la estructura del AMIA por RMN ¹ H.....	69
6.2.4.3.	Determinación de la estructura del AMIA por RMN ¹³ C	72
6.2.5.	Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la nueva propuesta de síntesis <i>one –pot</i> del ácido 2-metil-3-indolacético.....	76
7.	Conclusiones.....	82
8.	Bibliografía.....	83
9.	ANEXO.....	88

TABLAS

Tabla 1. Importancia de indoles y sus derivados en la química medicinal.....	23
Tabla 2. Criterios y puntajes asignados a cada sustancia para construir la EV.....	41
Tabla 3. Degradabilidad y renovabilidad de las sustancias involucradas	43
Tabla 4. Criterio y puntaje para la construcción de la estrella verde.	43
Tabla 5. Picos obtenidos en el análisis FT-IR del AFHP obtenida.....	54
Tabla 6. Señales obtenidas en el RMN ¹ H para el AFHP obtenido.....	55
Tabla 7. Señales obtenidas en el RMN ¹³ C para el AFHP obtenido.....	58
Tabla 8. Resultados obtenidos en la evaluación del reactivo de partida.....	60
Tabla 9. Resultados obtenidos en la evaluación de la temperatura.	61
Tabla 10. Resultados obtenidos en la evaluación de la cantidad de LI.....	63
Tabla 11. Resultados obtenidos en la evaluación de la acidez del medio de reacción.	65
Tabla 12. Picos obtenidos en el análisis FT-IR para el AMIA.....	68
Tabla 13. Señales obtenidas en el RMN ¹ H para el AMIA obtenido.....	70
Tabla 14. Espectro RMN ¹³ C y DEPT del AMIA obtenido.....	73
Tabla 15. Cuadro comparativo entre la síntesis tradicional del AMIA y la propuesta de síntesis verde.	77
Tabla 16. Criterios y puntajes utilizados para construir la EV para la síntesis del 2- metil-3-indolacetato de etilo mediante la ruta clásica y la propuesta verde.....	78

FIGURAS

Figura 1. Anillo del indol.....	20
Figura 2. Estructuras resonantes del indol	20
Figura 3. Indoles sustituidos en la posición 3.....	21
Figura 4. Indoles con propiedades farmacológicas.	22
Figura 5. Diferentes métodos para la síntesis de indol.....	24
Figura 6. Mecanismo de reacción para la síntesis de indol de Fischer.	25
Figura 7. Reordenamiento sigmatrópico [3,3]	26
Figura 8. Isómeros producidos según la acidez del medio	26
Figura 9. Estabilidad de las posibles enofenilhidracinas formadas	27
Figura 10. Isómero resultante según el tipo de sustituyente en la posición 4.....	27
Figura 11. Síntesis Fischer de indol (a) siguiendo la ruta convencional en dos pasos (b) una propuesta verde en un solo paso	28
Figura 12. Síntesis one-pot del 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol	28
Figura 13. Posible mecanismo de reacción donde se describe el rol del [BMimBF ₄]	29
Figura 14. Los doce principios de la química verde.	30
Figura 15. Estructura de la sertralina.....	31
Figura 16. Formación del enlace C-C promovido por hidrógeno (X = O, NR)	31
Figura 17. Activación del poder oxidante del O ₂ por el catalizador Fe-TAML.....	32
Figura 18. Estructura del spinosyn A y D.....	33
Figura 19. Síntesis verde del ξ -capolactama sin uso de solvente	33
Figura 20. Reacción de fotodescarboxilación	34
Figura 21. Reacción de síntesis verde del ácido adípico	34
Figura 22. Estructura molecular de paclitaxel (taxol)	35
Figura 23. Proceso de reducción catalítica en la síntesis de la sitagliptina.....	35
Figura 24. Surfactante ramnolipídico biodegradable.....	36
Figura 25. Síntesis verde para la formación de peróxido de hidrógeno.....	37
Figura 26. Cationes comunes en líquidos iónicos	38
Figura 27. Evolución de las publicaciones sobre líquido iónicos.	38
Figura 28. Obtención del AFHP.....	47
Figura 29. Obtención del AMIA.....	47
Figura 30. Metodología para la evaluar el carácter verde de la síntesis del AMIA. ...	49
Figura 31. Posible mecanismo de reacción del AMIA empleando el [BMImHSO ₄] como solvente y catalizador.....	50

Figura 32. Posible mecanismo de reacción de la formación del AFHP empleando el [BMImHSO ₄] como catalizador.	52
Figura 33. Espectro FT-IR experimental del AFHP obtenido.....	53
Figura 34. Espectro RMN ¹ H del AFHP obtenido.	54
Figura 35. Asignación de los protones para del AFHP.	55
Figura 36. Región alifática expandida del AFHP obtenido.....	56
Figura 37. Región aromática expandida del AFHP obtenido.....	57
Figura 38. Espectro RMN ¹³ C del AFHP obtenido.....	57
Figura 39. Asignación numérica de los carbonos para el AFHP.....	58
Figura 40. Porcentaje de conversión a indol según el reactivo de partida empleado.	60
Figura 41. Porcentaje de conversión a indol según la temperatura.	61
Figura 42. Variación del tiempo de reacción en función a la temperatura.....	62
Figura 43. Porcentaje de conversión a indol según la cantidad de LI empleado.	63
Figura 44. Variación del tiempo de reacción en función a la cantidad de LI empleado.	64
Figura 45. Porcentaje de conversión a indol según la acidez del medio.	65
Figura 46. Variación del tiempo de reacción en función a la acidez del medio.	66
Figura 47. Posible mecanismo de reacción para la síntesis one-pot del AMIA.	68
Figura 48. Espectro FT-IR experimental del AMIA obtenido.	68
Figura 49. Espectro RMN ¹ H del AMIA obtenido.	69
Figura 50. Asignación de los protones para el AMIA.	69
Figura 51. Región alifática expandida para el AMIA obtenido.....	71
Figura 52. Región aromática expandida para el AMIA obtenido.....	71
Figura 53. Región alifática expandida para el AMIA obtenido.....	72
Figura 54. Espectro RMN ¹³ C del AMIA obtenido.....	72
Figura 55. Asignación de los carbonos para el AMIA.	73
Figura 56. Espectro DEPT del AMIA obtenido.	74
Figura 57. Región alifática del espectro HSQC expandido el AMIA obtenido.	74
Figura 58. Región aromática del espectro HSQC expandido del AMIA obtenido.	75
Figura 59. (a1, a2) ruta tradicional de síntesis, (b) nuevo método one-pot para síntesis del AMIA.	76
Figura 60. Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del AMIA. 79	
Figura 61. Diagrama de estrella verde global para la síntesis one-pot del AMIA.....	80

ANEXOS

Anexo 1. Procedimiento de síntesis del AMIA (forma tradicional)	88
Anexo 2. Procedimiento de síntesis del AMIA (Propuesta verde)	88
Anexo 3. Espectro FT-IR experimental del AFHP obtenido.....	89
Anexo 4. Espectro FT-IR reportado del AFHP	90
Anexo 5. Espectro RMN ¹ H experimental del AFHP obtenido.	91
Anexo 6. Espectro RMN ¹³ C experimental del AFHP obtenido.	92
Anexo 7. Espectro RMN ¹³ C reportado del AFHP.	93
Anexo 8. Espectro FT-IR experimental del AMIA obtenido.....	94
Anexo 9. Espectro FT-IR reportado del AMIA.....	95
Anexo 10. Espectro RMN ¹ H experimental del AFHP obtenido	96
Anexo 11. Espectro RMN ¹ H reportado del AFHP.	97
Anexo 12. Espectro RMN ¹³ C experimental del AMIA obtenido.....	98
Anexo 13. Espectro RMN ¹³ C modelado del AMIA.	99
Anexo 14. Espectro DEPT experimental del AMIA obtenido.....	100
Anexo 15. Espectro HSQC experimental del AMIA obtenido.....	101
Anexo 16. Evaluación del carácter verde de la ruta tradicional de síntesis del AMIA	102
Anexo 17. Evaluación de carácter verde de la nueva propuesta de síntesis verde del ácido 2-metil-3-indolacético.....	112

ABREVIATURAS

AFHP	:	Ácido 4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico
AMIA	:	Ácido 2-metil-3-indolacético
BMI _m HSO ₄	:	Bisulfato de 1-butil-3-metilimidazolium
GSAI	:	Green Star Area Index
EV	:	Estrella verde
COX	:	Ciclooxigenasa
AINE	:	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
PPA	:	Polyphosphoric acid
AcOH	:	Ácido acético
ILs	:	Líquidos iónicos
TSILs	:	Task-Specific Ionic Liquids
BAILs	:	Brönsted acidic ionic liquids
CMI _m BF ₄	:	Tetrafluorato de 1-carboximetil-3-metilimidazolio
GCES	:	Green Chemistry Expert System
FT-IR	:	Fourier transform infrared spectroscopy
RMN	:	Resonancia Magnética Nuclear
DEPT	:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HSQC	:	Heteronuclear Single Quantum Correlation
CNS	:	Central Nervous System
Fe-TAML	:	Iron Tetra Amido Macrocyclic Ligan
MSDS	:	Material Safety Data Sheet
CCF	:	Cromatografía en capa fina
TMS	:	Tetrametilsilano

1. Introducción

La Química de los heterocíclicos forma parte importante de la química desde inicios del siglo XX, siendo dentro de la química orgánica el mayor campo de acción debido a la variedad de aplicaciones biológicas, ópticas, farmacológicas, electrónicas, industriales y en nuevos materiales. Estos compuestos son comúnmente hallados en productos naturales y en su mayoría muestran evidencia de acción biológica y/o farmacológica, entre ellos cabe mencionar a las quinoleínas, piridimas, así como a los pirazoles, pirroles e indoles (1).

Particularmente, los indoles tienen diversas propiedades farmacológicas, a saber: analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias, antimicrobianas, antivirales, antituberculosas, anticancerígenas, antidiabéticas, anticonvulsivantes, antioxidantes y antidepressivas (2, 3, 4, 5). Dentro de las propiedades mencionadas cabe resaltar que el papel del indol dentro de la terapia antiinflamatoria es de mayor interés, consiguiéndose el mejor perfil terapéutico con la indometacina y el tenipad, debido a que estos fármacos inhiben la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX), además de no evidenciar reacción adversa como la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (6).

La importancia de los indoles no solo se limita al beneficio de la salud humana, sino también al campo agrícola, esto debido a que aceleran el crecimiento de las plantas, así como mejoran su sistema de inmunidad ante enfermedades. Algunos derivados indólicos son encontrados en fertilizantes, acondicionadores de suelos, flores blancas (jazmín, narciso, nardo y lirio) (7,8). Un indol importante que mencionar en este grupo es el ácido indol-3-acético, hormona vegetal que se produce en los tejidos de diferentes variedades de maíz, la cual produce alucinaciones fuertes en los seres humanos (9,10).

El amplio rango de actividad biológica de diversos derivados indólicos, aislados de productos naturales, ha motivado que se desarrollen muchos trabajos de síntesis de diferentes estructuras que contengan este biciclo aromático, para ello se vienen desarrollando no solo nuevas metodologías versátiles y eficientes, sino en especial amigables con el medio ambiente, por otro lado, se está estudiando y evaluando su reactividad y su actividad biológica (11).

Dentro de las diferentes rutas para obtener indol, la síntesis de Fischer es el método más importante y versátil para la preparación de derivados de indol biológicamente importantes (12,13). Es por ello que desde su descubrimiento, en 1880 por Emil Fischer, se han empleado diversos catalizadores; ácidos de Brønsted (H_2SO_4 , HCl, PPA, AcOH) (14,15,16,17), ácidos de Lewis ($ZnCl_2$, $TiCl_4$, PCl_3) y catalizadores sólidos (zeolita, montmorillonita K-10).

En los últimos 10 años se siguen buscando arduamente nuevos catalizadores debido a que los ya mencionados no son amigables con el medio ambiente, son peligrosos, o difícil de reciclar y, en su mayoría, son utilizados en grandes cantidades. Por ejemplo, PCl_3 es empleado en cantidad equimolar con respecto a los reactivos de partida, PPA es utilizado de 8-9 veces en peso los reactantes y $ZnCl_2$ 3 veces en peso a la fenilhidrazina. El uso de catalizadores sólidos podría resolver el problema anterior, pero estos presentan ciertos problemas, como la rápida desactivación, además de la disminución de las zonas activas por área (18).

Actualmente, con la finalidad de minimizar el uso de sustancias peligrosas o solventes volátiles, los líquidos iónicos (LIs) han llamado mucho la atención de los investigadores debido a sus propiedades, las cuales incluyen su baja presión de vapor, alta estabilidad térmica y su fácil reciclado, siendo usados en algunas reacciones orgánicas para reemplazar solventes o catalizadores tradicionales (19). El tipo de líquido iónico más usado es el diseñado para presentar tareas específicas, *task specific ionic liquids* (TSILs). En este caso el catión o anión se une covalentemente a un grupo funcional, así, si el grupo funcional le confiere carácter ácido, el LI puede considerarse un líquido iónico ácido, que a su vez podría clasificarse como líquido iónico ácido de Brønsted (BAILs) o líquido iónico ácido de Lewis (20). Los BAILs han sido probados exitosamente en diferentes catálisis ácidas como, esterificación de Fischer (21,22,23), acetilación de carbonilos (24), dimerización de α -metilestireno (25) y reacciones de Mannich (26,27).

Los líquidos iónicos han sido empleados en algunas propuestas sintéticas de índoles, en el 2007 se obtuvo índoles 2,3-disustituidos por una novedosa síntesis de indol de Fischer “*one-pot*”, mediante el uso de BAILs como catalizadores y solventes a la vez. Se obtuvieron rendimientos de 83-97 % después de la reacción con $BMIImHSO_4$ a 70-110 °C en 0,5-6 h y se observó la formación exclusiva de índoles 2,3-disustituidos en la reacción de alquil metil cetonas asimétricas (28).

Al año siguiente se sintetizó indoles 2,3-disustituidos mediante el método de Fischer usando líquido iónico carboxil-funcionalizado, el tetrafluorato de 1-carboximetil-3-metilimidazolio (CMIImBF₄) fue empleado como catalizador, donde los rendimientos de la reacción fueron entre 80 – 92 %, con pureza de 96 – 98 %; además el catalizador pudo ser recuperado y reutilizado por lo menos seis veces sin pérdida significativa de actividad (29).

En el 2015 se utilizó una mezcla de catalizadores, BAILs (bromuro de 1,3-dialquilimidazolio) con ácido de Lewis (ZnCl₂) para sintetizar indoles dialquilsustituidos asistido por microondas, obteniéndose un rendimiento de 94 % en tan solo pocos minutos. Dentro de las conclusiones obtenidas se resalta el hecho de que el trabajo con ambos catalizadores ácidos da mejores resultados que el usarlos por separado (30).

Actualmente se está buscando mejorar la preparación de ciertos fármacos, así como proponer la síntesis de otros nuevos; para ello los líquidos iónicos cada vez son más atractivos para ser usados en la industria farmacéutica, debido a que este sector emplea métodos de síntesis tradicionales, que demandan mayor gasto de solvente, mayor número de etapas en sus procesos de síntesis, catalizadores nocivos, generan mayor cantidad de desechos químicos, entre otros; por lo cual sus procesos son más complejos, costosos y peligrosos a la salud y medio ambiente.

El primer ejemplo de preparación de un fármaco en presencia de líquido iónico fue la síntesis de pravadolina, un AINE, sin generación de residuos tóxicos y con reaprovechamiento de los líquidos iónicos utilizados. Se trata de una síntesis simple, barata y rápida, que no requiere condiciones anhidras o atmósfera inerte para llevar a cabo la reacción. El único residuo producido es KCl acuoso, una gran ventaja en relación con el método tradicional de síntesis, en el cual se forman grandes cantidades de residuos ácidos de aluminio, debido al uso de AlCl₃ en la etapa de acilación (31).

Sin embargo, cabe mencionar que no se ha reportado propuestas de síntesis verde para sintetizar derivados indólicos de interés farmacológico empleando BAILs, uno de estos derivados indólicos importante en la industria farmacéutica, es el ácido 3-indolacético, que es parte estructural importante de la indometacina. De acuerdo con el método clásico (el más empleado), se hace reaccionar el ácido levulínico como componente carbonílico, cloruro de hidrógeno (o ácido sulfúrico) como catalizador y etanol como solvente, para obtener el 5-metoxi-2-metil-3-indolilacetato de etilo.

Este producto es hidrolizado por un álcali para obtener ácido 5-metoxi-2-metil-3-indolilacético, a partir del cual se sigue 4 etapas más para llegar a la indometacina. (32).

De lo mencionado, se reconoce que los métodos para preparar derivados indólicos con actividad farmacológica, en especial los del tipo ácido 3-indolacético, incluyen procesos con muchas etapas, las cuales demandan mayor cantidad de reactivos, solventes, uso de catalizadores peligrosos, mayor gasto de energía, mayor tiempo de reacción y generan mayor cantidad de desechos, por ello es importante desarrollar nuevas metodologías, *one-pot*, que involucren menor número de etapas, procesos más sencillos, rápidos, siendo los BAILs ideales para ser empleados como solvente y catalizadores, debido a sus propiedades y facilidad de reciclado, ayuda a desarrollar nuevas metodologías más acorde a los principios de la química verde.



2. Formulación del problema

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos mediante síntesis orgánica durante el siglo XX ha contribuido a una revolución en la atención médica, que ha permitido reducciones drásticas en hospitalización, sufrimiento y muerte. Sin embargo, este logro es imperfecto si el medio ambiente es impactado adversamente. Al comparar la eficiencia de los diferentes sectores de fabricación de productos químicos se llegó a la conclusión que, la fabricación de medicamentos genera más desechos y subproductos en comparación a todos los otros sectores de la industria química, en términos de desechos generados por unidad de producto. Sin embargo, esto debe tomarse en su contexto, ya que los requerimientos médicos y regulatorios de pureza de productos farmacéuticos, conducirán naturalmente a mayores desechos por kilogramo de producto, económicamente las estadísticas indican que las fábricas generan 200 veces en desechos por cada principio activo (ingrediente farmacológicamente activo) que se produce (33,34).

Las plantas farmacéuticas también producen una variedad de desechos que no son reportados a la Agencia de Protección Ambiental (EPA). Si se considera los gastos en solventes como un porcentaje de todos los desechos de las plantas farmacéuticas, estos aún representan el 80 % del total de la generación de desechos (33,34).

El laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline reportó un estudio del ciclo de vida de los desechos producidos a partir de sus principios activos fabricados y estimó que el 80 % de sus desechos estaban relacionados al solvente (33).

De manera general, los disolventes son compuestos orgánicos volátiles y muy inflamables, representando serios riesgos para la salud y la seguridad de quien los utiliza. Al ser volátiles, son inhalados rápidamente, causando daños en el sistema nervioso central, a su vez son conocidos serios problemas ambientales relacionados al uso indiscriminado de disolventes orgánicos y a su permanencia en la atmósfera después de su evaporación (31).

Una de las desventajas del uso de solventes en las síntesis farmacéuticas es su incorporación dentro del principio activo; si los solventes no son removidos, la cantidad debe ser controlada o limitada a niveles que son seguros para el paciente.

La presencia de solventes en los medicamentos se puede considerar como una forma de contaminación, de ahí que, como un medio de evaluación de este peligro a la salud, los solventes requieren categorización. Así en Estados Unidos (EE.UU.) el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) junto con la Administradora de Medicamentos y Alimentos (FDA) los clasifica teniendo en cuenta la seguridad del paciente y las consideraciones ambientales (33).

Para llevar a cabo una producción farmacéutica eficiente, difícilmente se podría prescindir de solventes; entonces, ¿cómo elegir solventes que no generen un impacto ambiental? Hay varias instituciones que ofrecen herramientas para el diseño de síntesis verdes o ambientalmente más benignas, p. ejm. EPA ofrece varias páginas web útiles, el “*Green Chemistry Expert System (GCES)*” ofrece información de apoyo para planear un proceso en química verde, esta herramienta incluye un módulo de solventes verdes/condiciones de reacción, que contiene información sobre solventes verdes alternativos a los solventes tradicionales (33).

La industria farmacéutica es una de las áreas en donde la Química Verde ha tenido mayor desarrollo, pues la ha adoptado con más entusiasmo, quizás porque tiene mucho que ganar. Las plantas farmacéuticas generan típicamente de 25 a 100 kg de desechos por kg de producto, un índice conocido como factor ambiental, o “*factor-E*”. Así que con bastante razón se debe aumentar la eficiencia y reducir los costos. El sector farmacéutico es tan competitivo que ninguna compañía puede permitirse ignorar los ahorros potenciales de la química verde (35).

Con respecto a la industria farmacéutica, las propuestas de aplicación de la química verde en la síntesis de medicamentos se enfocan de manera general en el empleo de:

- (1) solventes alternativos, tales como: agua, polímeros líquidos, líquidos iónicos, bioetanol, fluidos supercríticos y lactato de etilo.
- (2) catalizadores, los cuales deberían ser: baratos, de preparación sencilla, reproducibles y totalmente amigables con el ambiente.
- (3) microondas como fuente de energía, las reacciones promovidas con microondas proceden más rápida y limpiamente que sus contrapartes con calefacción convencional y por lo tanto son más eficientes energéticamente. (36).

El uso de solventes alternativos tiende a ser una de las opciones preferentes y dentro de ellas el uso de líquidos iónicos como medios no convencionales en síntesis química está ocupando cada vez mayor atención. La aplicación de solventes “verdes”, tales como los líquidos iónicos, en la industria farmacéutica está siendo investigada ampliamente a escala de laboratorio (37), sin embargo, muchos fármacos aún no reportan métodos de síntesis verde, tal es así que no existe propuesta verde para la síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA).

Así, ante lo expuesto, la pregunta de investigación que guía este trabajo es:

¿El uso de líquidos iónicos como catalizadores y solventes en la síntesis de un derivado del ácido 3-indolacético es una alternativa eficiente en cuanto a rendimiento e incremento del carácter verde de la reacción?



3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Desarrollar una ruta sintética verde para el ácido 2-metil-3-indolacético empleando líquido iónico ácido de Brönsted como alternativa al método clásico de Fisher.

3.2. Objetivos específicos

1. Obtener el ácido 2-metil-3-indolacético por el método de Fischer a partir de fenilhidracina con ácido levulínico mediante el uso del líquido iónico ácido de Brönsted como catalizador.
2. Separar, purificar y caracterizar espectroscópicamente (FT-IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT y HSQC) el ácido 2-metil-3-indolacético.
3. Evaluar la influencia de ciertos parámetros (reactante, temperatura, cantidad de líquido iónico, evaluación de medio de reacción).
4. Comparar el carácter verde de la ruta propuesta con la ruta tradicional mediante la métrica estrella verde.

4. Marco teórico

4.1. Generalidades del indol

El anillo de indol (figura 1) es probablemente el heterociclo más ubicuo que representa un componente estructural importante en muchos compuestos farmacológicamente activos (38).

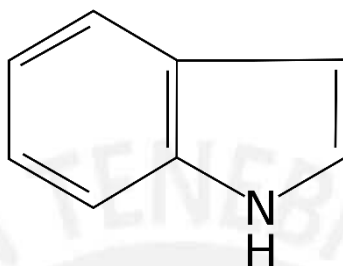


Figura 1. Anillo del indol

Los indoles, son compuestos orgánicos heterobíclicos, que consisten en un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol, por ello podría ser llamado benzopirrol, el mismo que presenta varias posibles formas resonantes. En algunos casos se ve perturbado el sistema cíclico de seis electrones pi (π) del anillo bencénico fusionado, dando un efecto electrón-donador del átomo de nitrógeno (figura 2) (38).

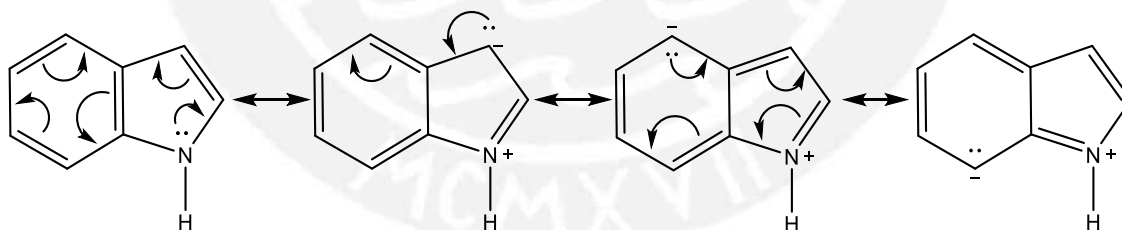


Figura 2. Estructuras resonantes del indol

El indol sufre reacción de sustitución electrofílica en la posición 3 y no en la 2 como en el pirrol, debido a que el par electrónico del heteroátomo del biciclo no permite la resonancia para la segunda posición; con respecto a la posición 1, la tercera posición muestra mejor estabilidad. Esto se puede presentar en los aminoácidos sustituidos en la posición 3, como el triptófano, melatonina o serotonina (figura 3), esta última involucrada en la regulación del sueño y del placer (39).

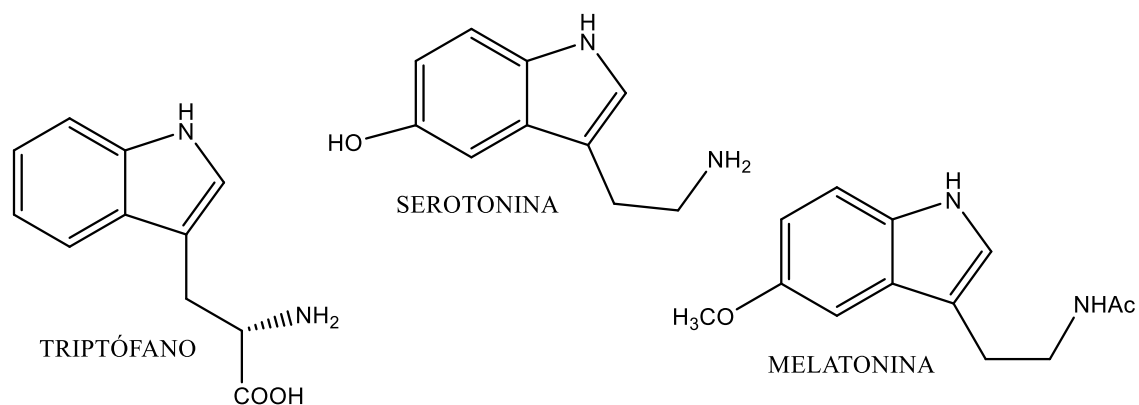


Figura 3. Indoles sustituidos en la posición 3

4.2. Derivados indólicos con propiedades farmacológicas

Los estudios sobre derivados del indol y sus complejos con biometales son muy importantes debido a su aplicación en medicina. Los indoles y sus derivados tienen diversas propiedades farmacológicas, a saber: propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas, antimicrobianas, antivirales, antituberculosas, anticancerígenas, antidiabéticas, anticonvulsivantes, antioxidantes, antidepresivas. (2, 3, 4, 5).

Los indoles son frecuentemente usados en la síntesis de nuevos productos farmacéuticos. Actualmente algunos de los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico, que contienen el esqueleto de indoles son: acetaminofén (figura 4a), indol-3-carbinol (figura 4b), entre otros mencionados en la tabla 1. Están volviéndose populares y son frecuentemente recomendados por doctores y farmacéuticos, por ello el número de estos medicamentos está creciendo en todo el mundo (2).

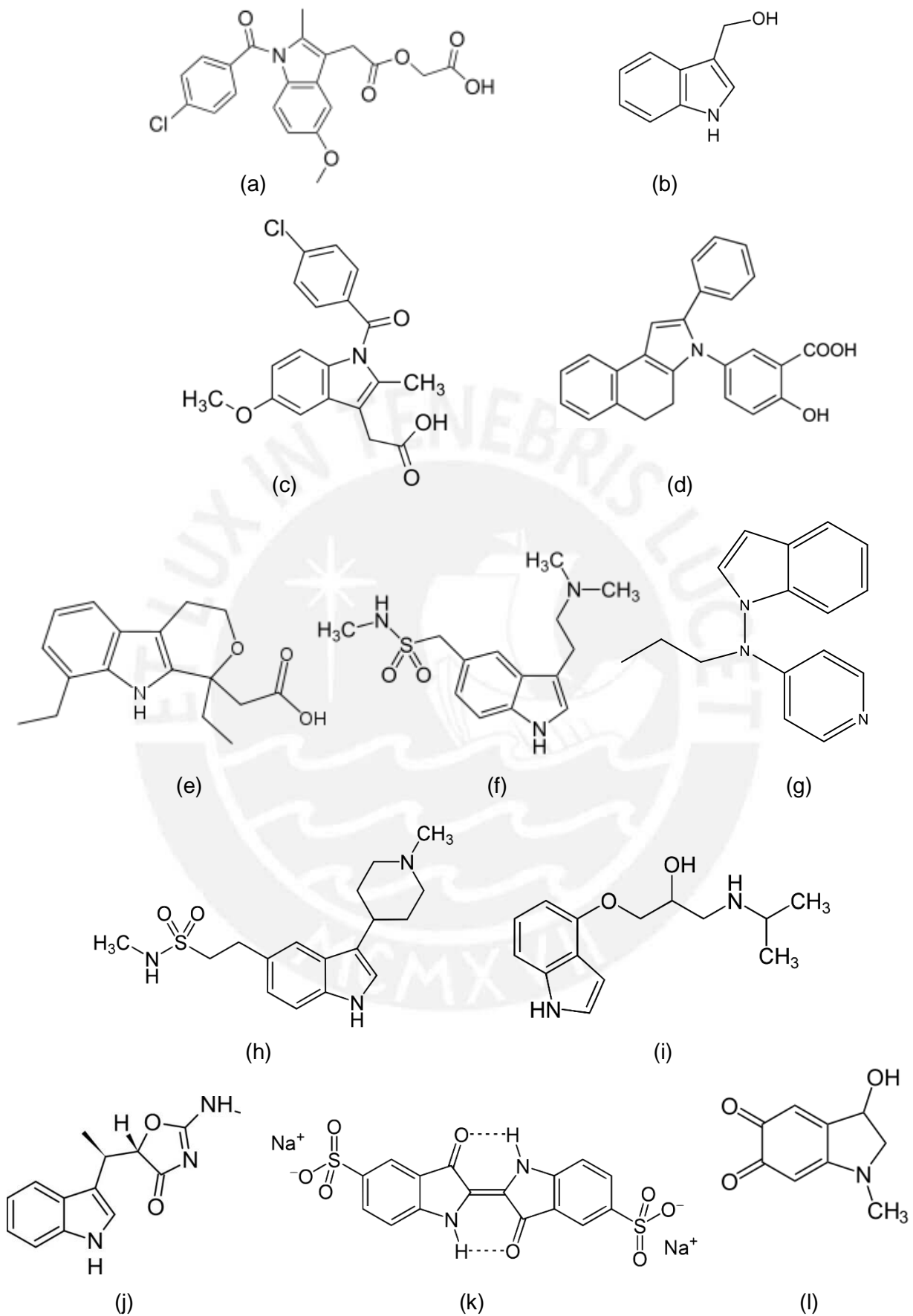


Figura 4. Indoles con propiedades farmacológicas

Tabla 1. Importancia de indoles y sus derivados en la química medicinal

Figura	Derivados de Indol	Actividad Biológica
4c	Indometacina	Antiinflamatorio, analgésico
4d	Fendosal	Analgésico
4e	Etolodaco	Antiartritis
4f	Sumatriptan	Antimigraña
4g	Beispirdina	Nootrópico
4h	Noratriptan	Estimulante CNS
4i	Pindolol	Antihipertensivo
4j	Indolmicin	Antibiótico
4k	Indigo carmín	Como colorante en prueba renal
4l	Adrenocrom	Hemostático

4.3. Síntesis del indol: método de Fischer

A pesar de que existen diversas formas de sintetizar indol (figura 5), la síntesis por el método de Fischer sigue siendo la más importante y versátil para la preparación de derivados de indol biológicamente importantes, p. ejm: sumatriptán, dimebon, melatonina, indometacina (12, 13).

La reacción orgánica consiste en calentar fenilhidrazonas de cetonas o aldehídos con grupo metileno en posición α en medio ácido (ZnCl_2 anhidro, BF_3 , PPA, o algún otro catalizador), para producir indoles. (14, 15, 16, 17, 18).

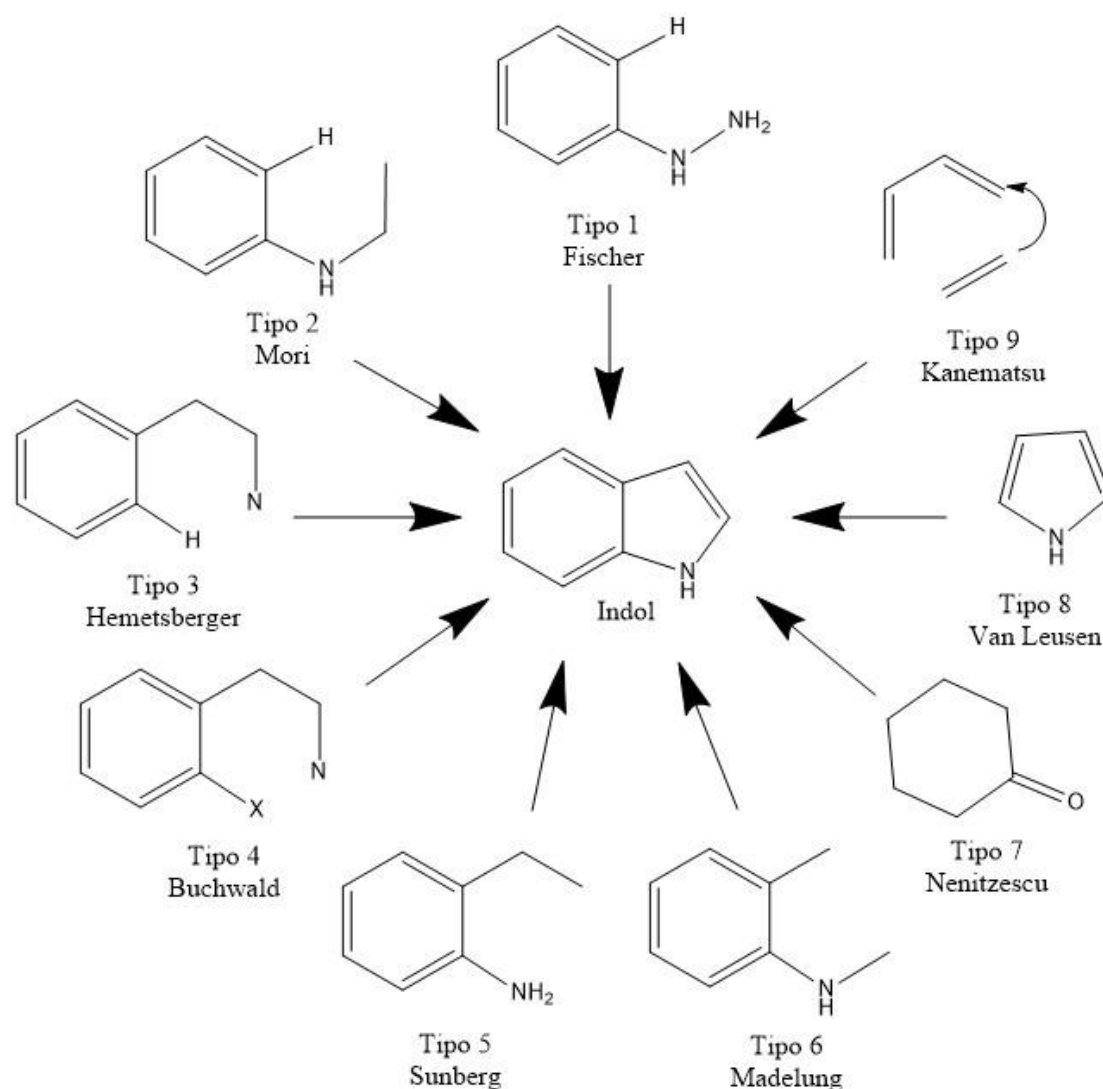


Figura 5. Diferentes métodos para la síntesis de indol (13)

4.3.1. Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción (figura 6) se inicia con una condensación, donde se forma la fenilhidrazona a partir de la reacción de la fenilhidracina con el compuesto carbonílico, liberándose una molécula de agua. A continuación, la fenilhidrazona se reacomoda formando la enoamina (o eno-hidracina). Luego ocurre una “reacción eno” (reordenamiento 3,3-sigmatrópico) produciendo una imina. Esta imina resultante forma un ciclo aminoacetal, que bajo catálisis ácida elimina amoniaco (NH_3), resultando el indol.

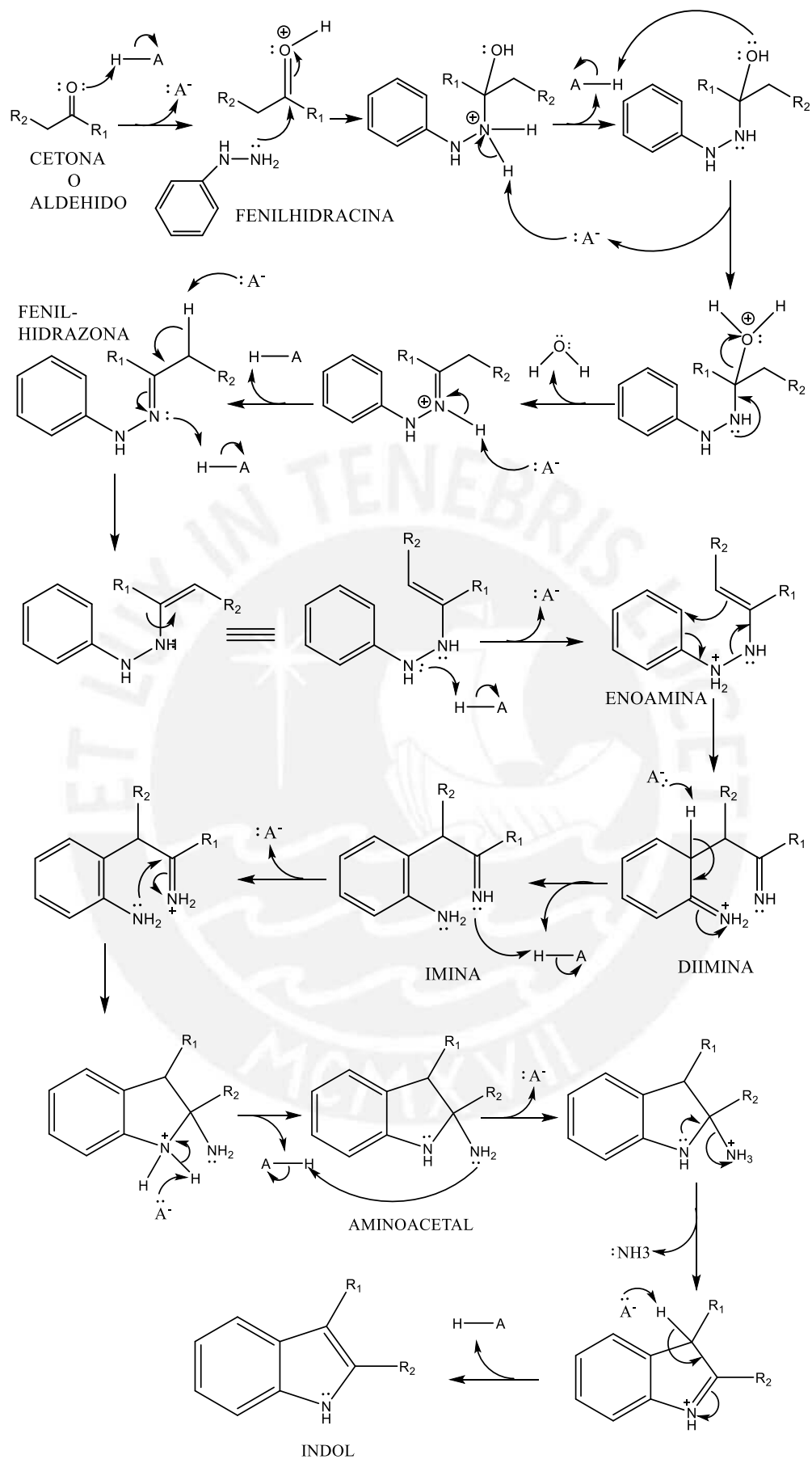


Figura 6. Mecanismo de reacción para la síntesis de indol de Fischer

4.3.2. Aspectos importantes que considerar

Durante la ciclación [3,3] sigmatrópica de la fenilhidrazona, ocurre la eliminación del NH_3 , donde los grupos electrodonadores favorecen la ciclación y los electroattractores la dificultan. Este paso es clave para la formación del indol, ya que se formará un nuevo enlace C-C por una reacción electrocíclica (pericíclica) conocida como la de "Diazacope", muy similar a la de "Cope" o de "Claisen" pero con dos nitrógenos en la posición (1,1') (40, 41, 42).

En este caso se observará la reorganización de un número impar de pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), por ende, mediante una reacción térmica sigue una ruta suprafacial; pero si fuese fotoquímica sería antarafacial (figura 7).

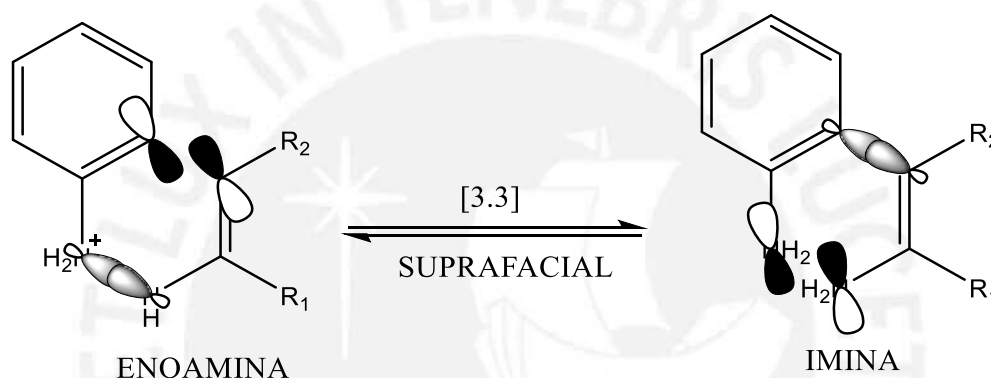


Figura 7. Reordenamiento sigmatrópico [3,3]

Con cetonas asimétricas, la ciclación intramolecular de la hidrazona puede conducir a dos indoles isómeros en distintas proporciones según las condiciones utilizadas, en medios fuertemente ácidos predomina el indol más sustituido (figura 8a) (43, 44).

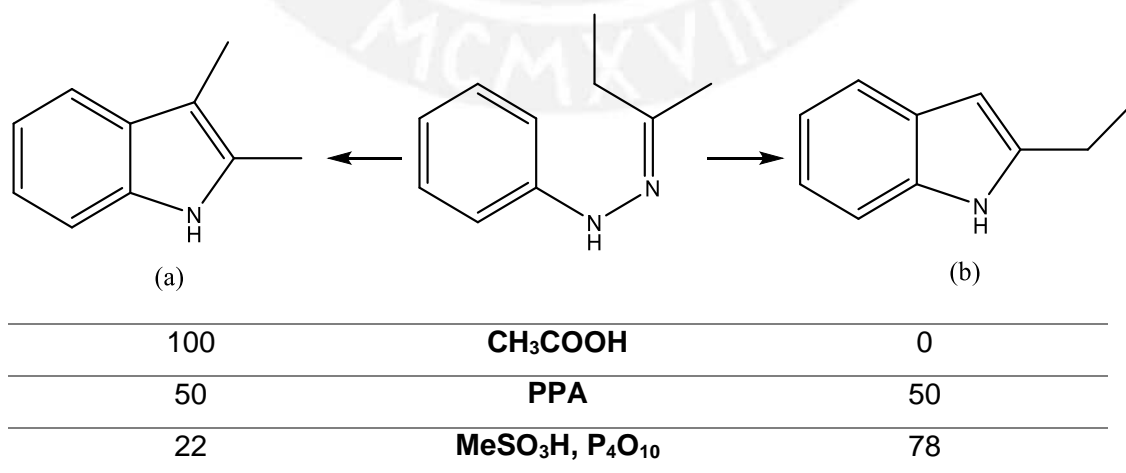


Figura 8. Isómeros producidos según la acidez del medio (43,44)

Sin embargo, cabe mencionar que es importante tener en cuenta la regioquímica para los intermedios (eno-fenilhidracina) formados en el mecanismo de reacción, tal es así como el indol más sustituido será el más favorecido en este aspecto (45).

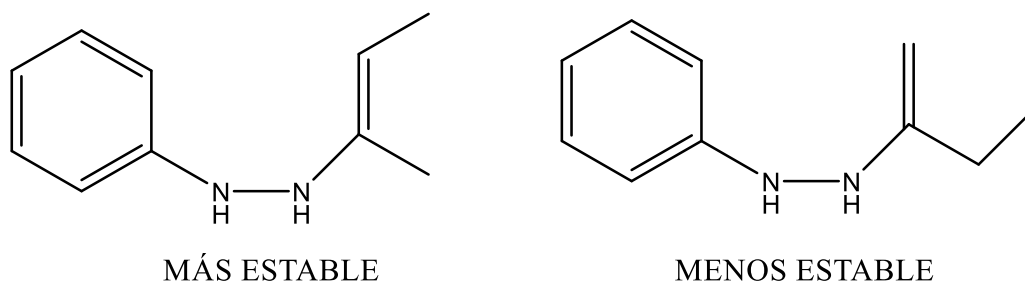


Figura 9. Estabilidad de las posibles enofenilhidracinas formadas (45)

Cuando existen sustituyentes en meta, respecto al nitrógeno de la hidrazona, la ciclación puede tener lugar en dos posiciones, que conducen a dos indoles isómeros (figura 10).

Si el sustituyente G es electroattractor, los dos isómeros (4- y 6-) se forman aproximadamente en la misma proporción. En cambio, si G es un sustituyente electrodonador, se forma mayoritariamente el isómero sustituido en 6.

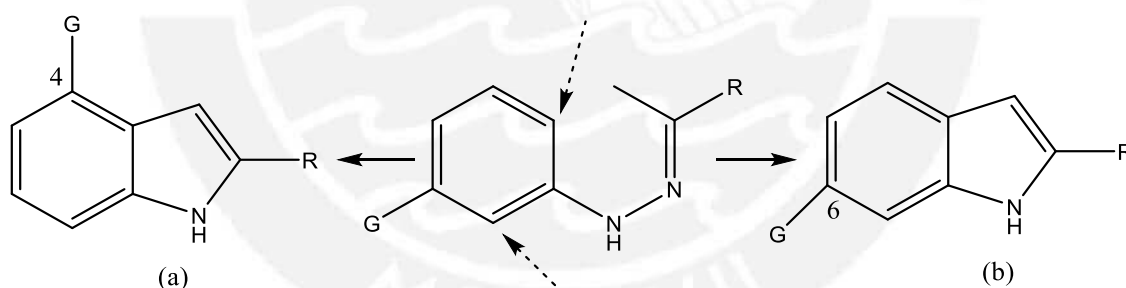


Figura 10. Isómero resultante según el tipo de sustituyente en la posición 4 (45)

Actualmente se está buscando mejorar este método de síntesis, buscando nuevos catalizadores, solventes, así como viendo la manera de reducir etapas, por ello se vienen reportando diversos trabajos utilizando líquidos iónicos.

4.3.3. Síntesis *one-pot* de indol por el método de Fischer

Este novedoso método de síntesis en una sola etapa (ver figura 11), tiene como fin obtener indoles dialquilsustituídos por el método de Fischer. Emplea un líquido iónico ácido de Brönsted (BAILs), el bisulfato de 1-butil-3-metilimidazolium (BMImHSO₄), ya que éste funciona a la vez como solvente y como catalizador, es recuperable y reutilizable, se obtienen mejores rendimientos de producto (70-80 %) y la reacción se realiza a temperatura ambiente en algunos casos (28).

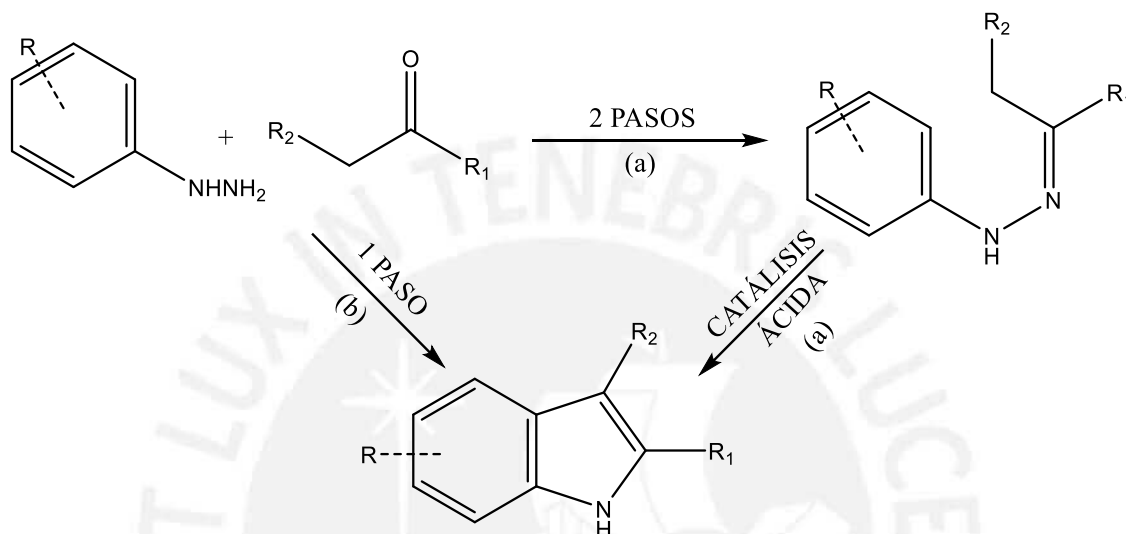


Figura 11. Síntesis Fischer de indol (a) siguiendo la ruta convencional en dos pasos (b) una propuesta verde en un solo paso (28)

A manera de ejemplo se muestra la ecuación química de la formación del 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol a partir de la fenilhidracina con la ciclohexanona usando líquido iónico ácido de Brönsted (BMImHSO₄) como solvente y catalizador. Esta reacción se llevó a cabo durante una hora a 70 °C de temperatura, obteniéndose un rendimiento de 92 % (figura 12) (29).

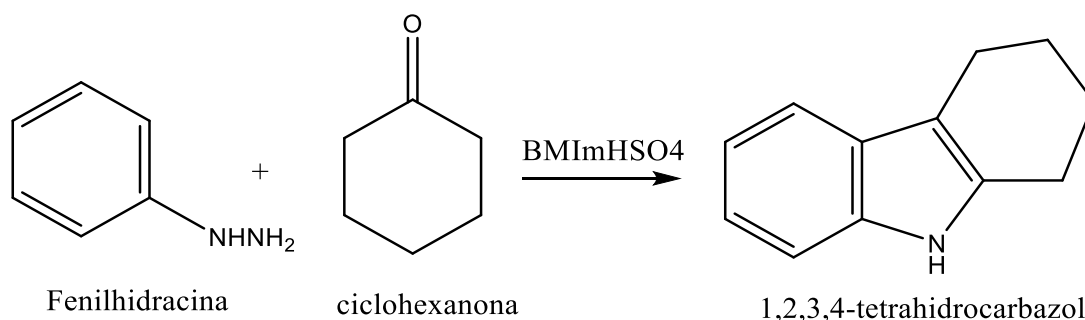


Figura 12. Síntesis *one-pot* del 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (29)

Este mismo proceso fue estudiado en el 2013, pero a diferencia del anterior, se utilizó clorhidrato de fenilhidracina como reactante y el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (BMImBF₄) como solvente-catalizador, el rendimiento obtenido fue de 95%, pero el tiempo de reacción se prolongó a siete horas (29). En este trabajo, además, se propone un posible mecanismo donde se explica cómo actúa el líquido iónico ácido de Lewis (figura 13).

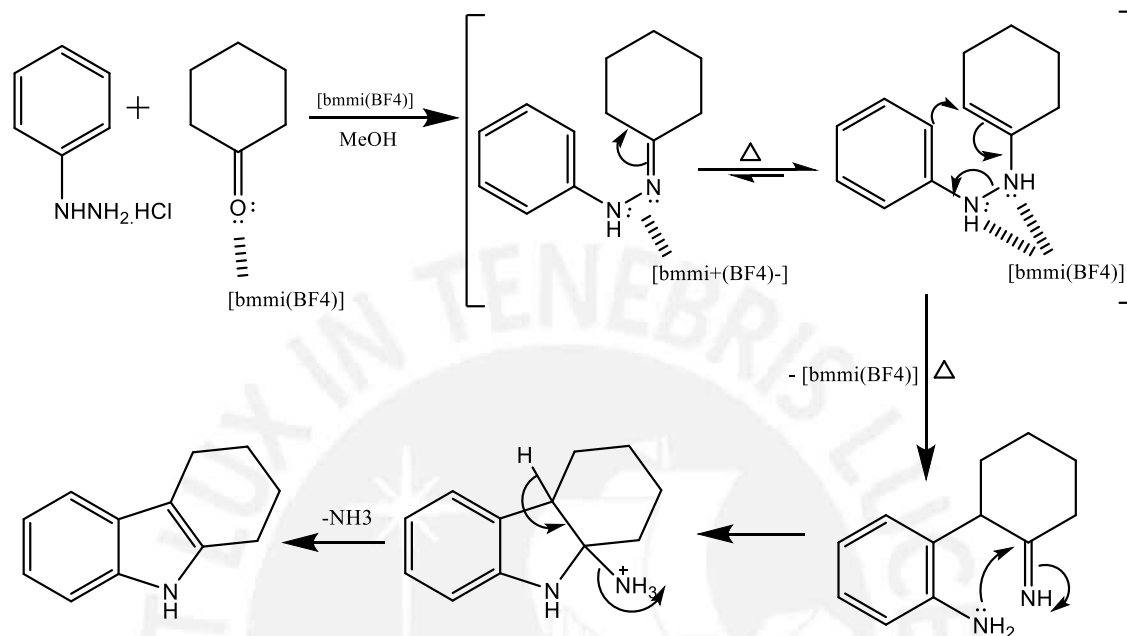


Figura 13. Propuesta de mecanismo de reacción donde se describe el rol del [BMimBF₄] (29)

4.4. Química verde

El término Química Verde fue una propuesta desarrollada por los profesores P. Anastas y J.C. Warner en su libro “*Green Chemistry: Theory and Practice*”.

Se define como la creación, desarrollo y aplicación de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas. Esta propuesta plantea 12 principios (figura 14), que constituyen una guía para explicar y aplicar lo que significa la química verde, además son la clave para conseguir sostenibilidad simultánea en los ámbitos medioambiental, económico y social (46).



Figura 14. Los doce principios de la química verde (46)

4.4.1. Principios de la química verde

La figura 14 muestra los doce principios de la Química Verde propuestos por Anastas y Warner (46), los que se desarrollan en las siguientes secciones.

4.4.1.1. Prevención de residuos

Es mejor evitar la generación de residuos que tratarlos o limpiarlos después de haberlos creado, los residuos involucran costos adicionales para su tratamiento, eliminación y en protección personal para su uso (47,48,49,50).

En el 2002 se otorgó el premio “*Presidencial Chemistry Challenge*” a la empresa Pfizer por diseñar un proceso de síntesis verde para la sertralina (figura 15), donde se genera menor cantidad de residuo debido a su mayor especificidad. Este fármaco es un ingrediente activo de uno de los antidepresivos más recetados en el mundo (51).

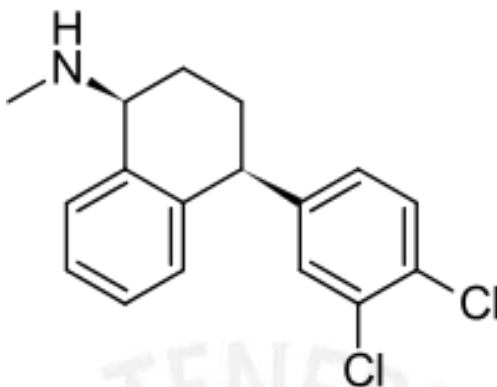


Figura 15. Estructura de la sertralina (51)

4.4.1.2. Economía atómica

Los métodos sintéticos deben diseñarse para maximizar la incorporación de todos los materiales usados en el proceso en el producto final. Esto se observa claramente en la reacción de cicloadición y cicloisomerización, donde todos los átomos de los reactantes se evidencian en el producto final. Entonces, el término economía del átomo debe motivar a los químicos a buscar nuevas propuestas sintéticas que incorporen todos los átomos de los reactantes en la molécula producto (52).

En el 2007, el profesor Michael J. Krische fue galardonado con el *Green Chemistry Challenge Awards*, premio académico presidencial al desarrollo de la química verde, por diseñar un método para la formación de enlaces C-C promovido con H₂ (figura 16). Esta reacción cuenta con un 100 % de economía del átomo debido a que incorpora todos los átomos de los reactivos en el producto final (53).

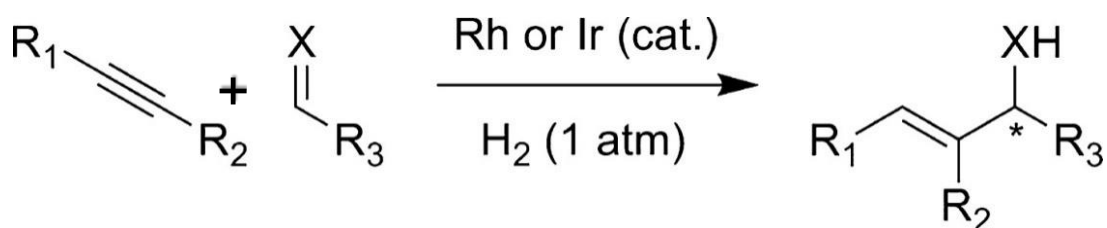


Figura 16. Formación del enlace C-C promovido por hidrógeno (X = O, NR) (53)

4.4.1.3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida

Se debe buscar diseñar nuevas metodologías de síntesis para usar y generar sustancias que posean muy poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medioambiente.

El Fe-TAML es empleado con la finalidad de activar agentes oxidantes ambientales benignos como el O_2 (figura 17), sustituyendo así al cloro u otro agente oxidante que generen un impacto negativo al medio ambiente (54).

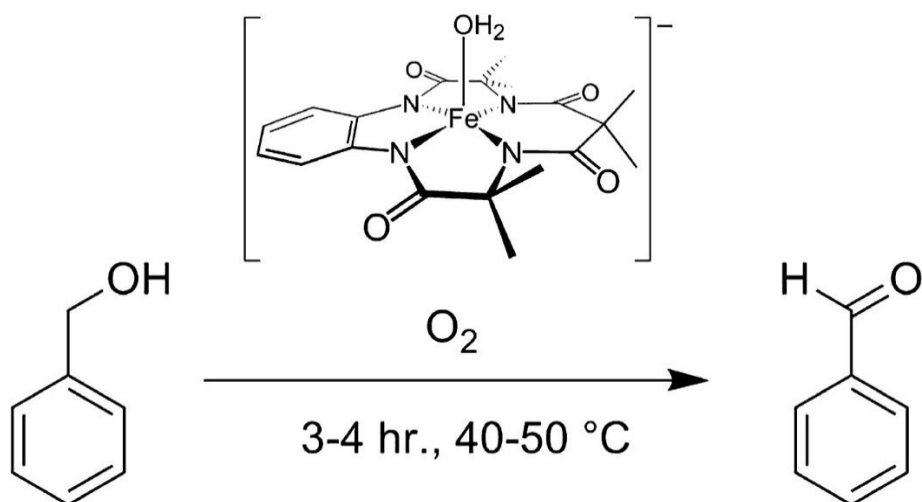


Figura 17. Activación del poder oxidante del O_2 por el catalizador Fe-TAML (54)

4.4.1.4. Diseño de compuestos químicos más seguros

Se debe diseñar productos químicos que mantengan la eficacia de su función con la mínima toxicidad.

Un ejemplo es el spinosad, un insecticida natural que contiene spinosyn A (mayor componente) y D (figura 18), compuestos naturales producidos por el microorganismo *Sacharopolyspora spinosa* (55).

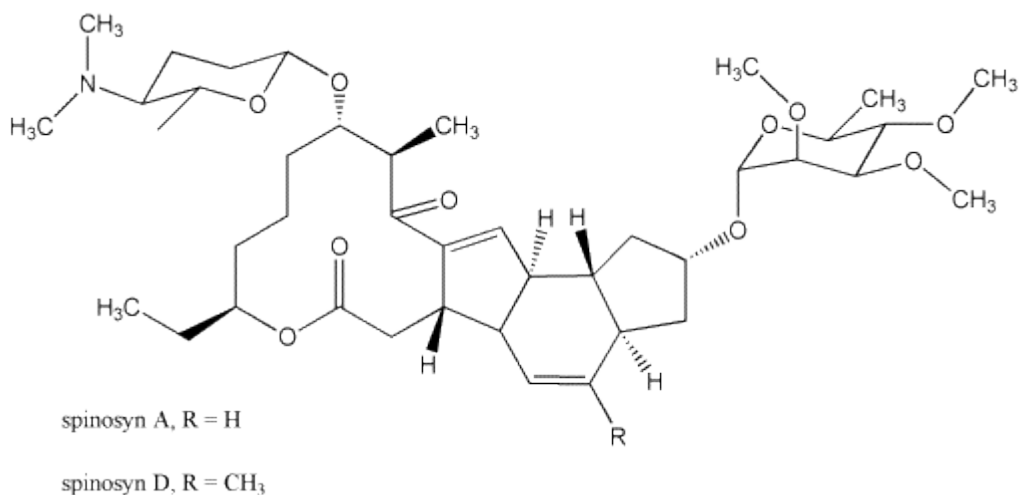


Figura 18. Estructura del spinosyn A y D (55)

4.4.1.5. Disminución del uso de sustancias auxiliares

Evitar el uso de sustancias auxiliares (solventes, agentes de separación, etc), estos deberían minimizarse cuando sea posible y si se usan, deben ser inocuos.

La propuesta verde para la síntesis de la ξ -capolactama a partir de NH₃, aire y ciclohexanona, empleando como catalizador un sólido bifuncional nanoporoso (Mn^{III}Mg^{II}AlPO₄), es un ejemplo de aplicación de este principio ya que todo este proceso fue desarrollado sin uso de solvente (figura 19) (56).

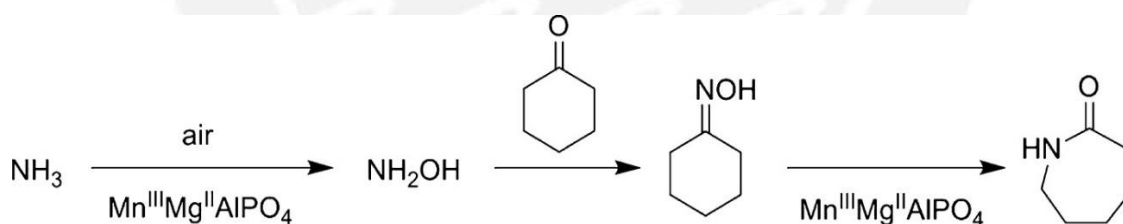


Figura 19. Síntesis verde del ξ -capolactama sin uso de solvente (57)

4.4.1.6. Eficiencia energética

Se deben minimizar las necesidades energéticas, son preferibles los métodos sintéticos a temperatura y presión atmosférica.

En la actualidad se vienen incorporando nuevas fuentes energéticas, como el uso de microondas, ultrasonido y luz. Un ejemplo de aplicación de este principio es el desarrollo de un nuevo método para la fotodescarboxilación estereoespecífica con ayuda de luz formando centros estereogénicos cuaternarios adyacentes, donde no se requiere catalizador ni solvente (figura 20) (57).

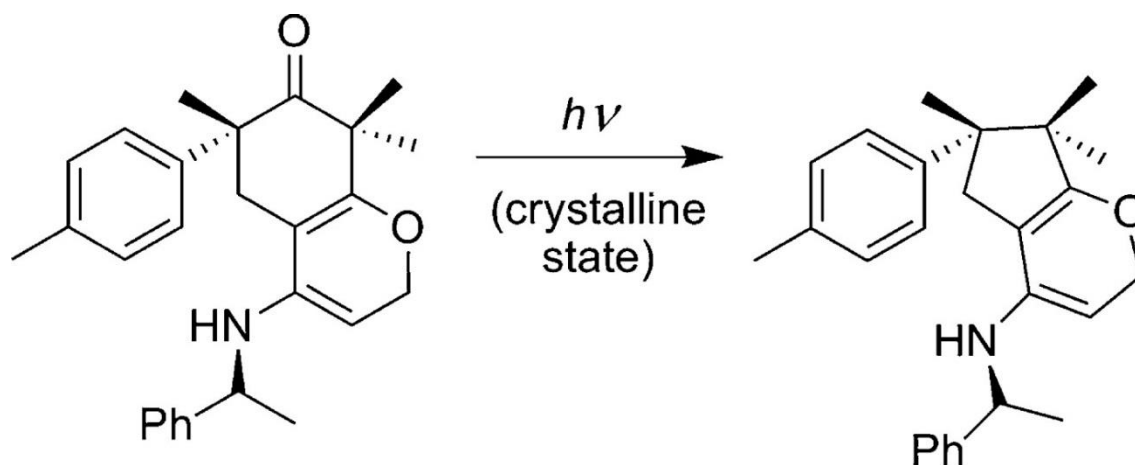


Figura 20. Reacción de fotodescarboxilación (57)

4.4.1.7. Uso de materias primas renovables

Una materia prima o material de partida debe ser renovable en vez de ser agotado, cuando sea técnica y económicamente práctico.

Esta selección es importante debido a que ayuda a minimizar el impacto ambiental de un proceso de manufactura, por ejemplo, se puede sintetizar ácido adípico a partir de D-Glucosa, siendo esta una materia prima que puede ser renovada (figura 21) (58).

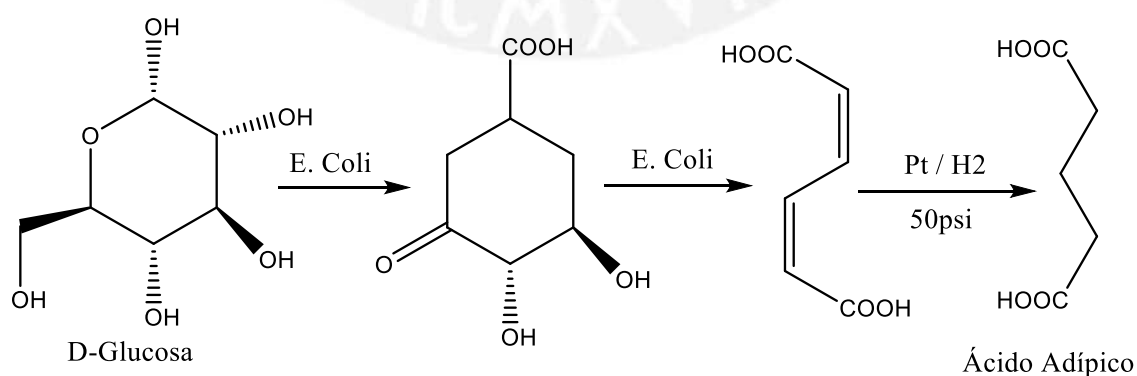


Figura 21. Reacción de síntesis verde del ácido adípico (58)

4.4.1.8. Reducción de derivados

Las etapas intermedias de derivatización innecesaria, como grupos de bloqueo, protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos, deben ser evitados cuando sea posible.

Un ejemplo de lo mencionado es el proceso desarrollado por Bristol-Myers Squibb para la síntesis de paclitaxel (figura 22), que es un potente agente anticancerígeno (59).

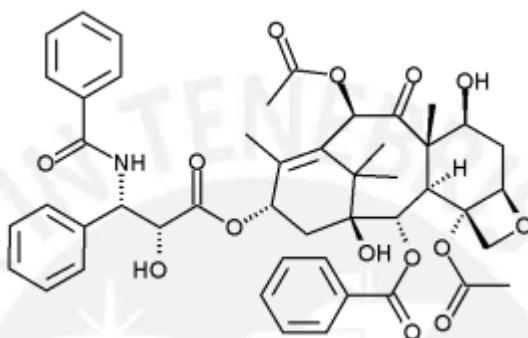


Figura 22. Estructura molecular de paclitaxel (taxol) (59)

4.4.1.9. Potenciación de la catálisis

Es mejor usar catalizadores (tan selectivos como sea posible) en vez de reactivos estequiométricos. Merck emplea un proceso catalítico para la síntesis de la sitagliptina, principio activo del fármaco Januvia, empleado en el tratamiento de la diabetes del tipo II (figura 23) (60).

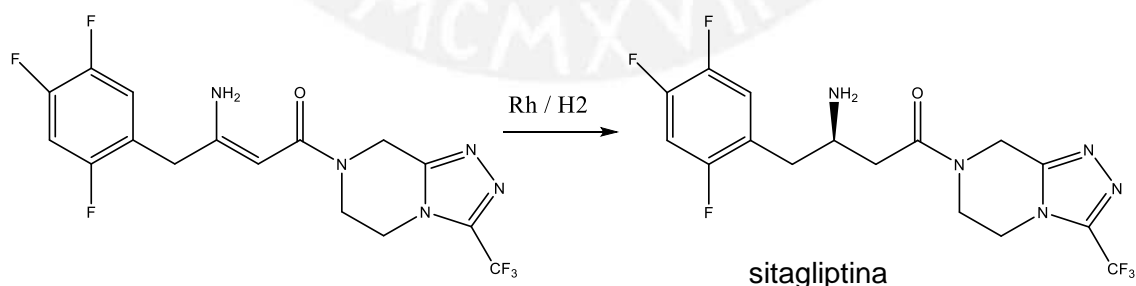


Figura 23. Proceso de reducción catalítica en la síntesis de la sitagliptina (60)

4.4.1.10. Diseño de productos biodegradables

Se debe diseñar los productos químicos, que, al finalizar su función, se descompongan en productos de degradación inocuos.

Un ejemplo es la serie de surfactantes ramnolípidos (figura 24) desarrollados por la empresa Jeneil, siendo estos surfactantes menos tóxicos y más biodegradables que los tradicionales (61).

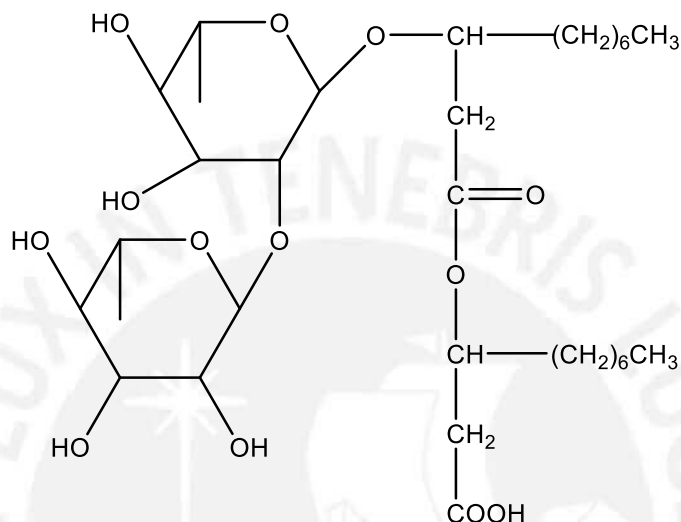


Figura 24. Surfactante ramnolípido biodegradable (61)

4.4.1.11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real

Desarrollar metodologías analíticas para monitorear los procesos en tiempo real para evitar la formación de sustancias peligrosas.

4.4.1.12. Minimizar el potencial de accidentes químicos

La sustancia y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deben ser escogidas considerando minimizar el riesgo de accidentes químicos, incluyendo eliminación al ambiente, explosiones o incendios.

Actualmente, el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) puede ser producido directamente por la reacción entre el H_2 y O_2 , sin embargo, la presencia de estos gases son un eminente peligro por su capacidad explosiva, para ello se emplea fluido supercrítico (CO_2) como medio de reacción (figura 25) (62).

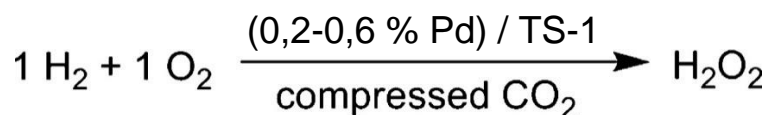


Figura 25. Síntesis verde para la formación de peróxido de hidrógeno (62)

Así, con el fin de cumplir con algunos de los principios de la química verde, actualmente las tendencias en la industria química incluyen:

- Uso de disolventes alternativos (fluidos supercríticos, líquidos iónicos, polímeros de bajo punto de fusión, disolventes perfluorados y agua).
- Uso de fuentes de energía alternativas para activar reacciones químicas (microondas y ultrasonido)
- Uso de biocatalizadores (enzimas presentes en microorganismos y otros organismos vivos) (31).

De estas, el uso de líquidos iónicos como medios no convencionales en síntesis química ha conseguido mayor atención debido a sus propiedades físicas y químicas favorables, tales como su baja presión de vapor, buena estabilidad térmica y química y muy buenas capacidades de disolución tanto de compuestos orgánicos como de inorgánicos.

4.4.2. Líquidos iónicos

En cuanto a su naturaleza, los líquidos iónicos son generalmente sales orgánicas compuestas de cationes (orgánicos o inorgánicos) y aniones que, a diferencia de las sales iónicas tradicionales, presentan un punto de fusión próximo a la temperatura ambiente, por lo tanto son líquidos a temperatura ambiente (37).

En general, un líquido iónico tiene cationes del tipo 1,3-dialquilimidazolio (figura 26a) o N-alquilpiridinio (figura 26b) y un anión no coordinante (anión que interactúa débilmente con el catión). Entre los aniones más comunes tenemos: Cl^- , Br^- , PF_6^- , BF_4^- , OTf^- , MeSO_4^- , NO_3^- , SCN^- , HSO_4^- (37).

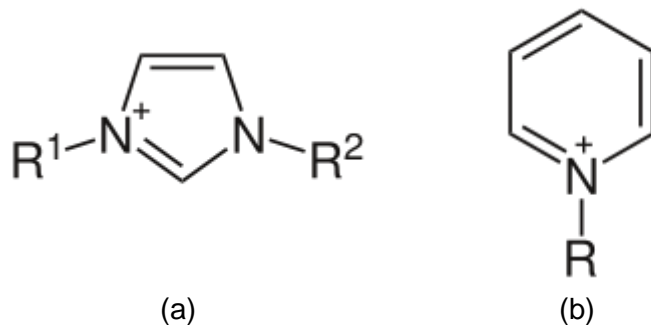


Figura 26. Cationes comunes en líquidos iónicos

Desde los primeros trabajos reportados a principio del siglo XX, cuando se observó que algunos nitratos de alquilamonio eran líquidos a temperatura ambiente, los líquidos iónicos vienen llamando la atención de la comunidad científica, tal es así que en los últimos años, no solo viene aumentando la cantidad de publicaciones relacionados a líquidos iónicos (figura 27), sino también se viene expandiendo su aplicación a diferentes campos de la química. (63)

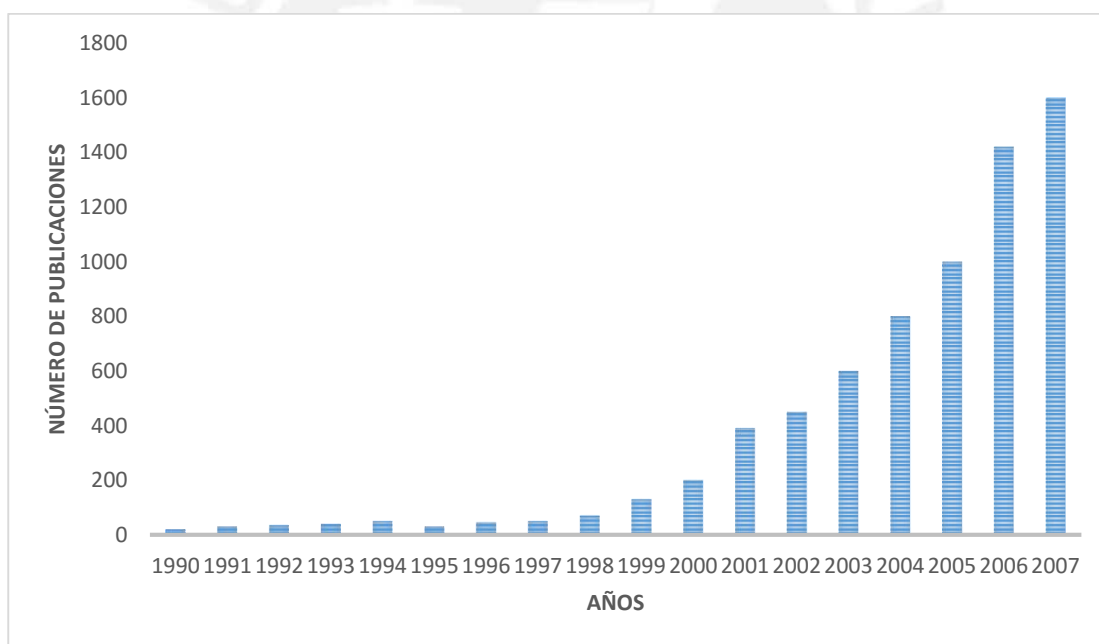


Figura 27. Evolución de las publicaciones sobre líquido iónicos

(Tomado de ISI Web of Science) (63)

4.4.2.1. Propiedades de los líquidos iónicos

Es importante conocer las propiedades de estas sustancias para determinar su participación en una determinada reacción (64,65).

En general presentan mayor densidad que el agua. Su valor es variable dependiendo de la longitud de la cadena del sustituyente del anillo imidazólico, a medida que aumente el número de carbonos la densidad irá disminuyendo.

Los valores de su viscosidad varían entre 10 y 1000 centipoise, esta se modifica en función al número de carbonos del radical del anillo aromático, a medida que aumente el número de carbonos, también aumenta la viscosidad.

La temperatura de fusión en este tipo de compuestos varía desde -90 °C hasta 200 °C. Esto hace que su presión de vapor sea mínima, por ello la toxicidad de los LI en el aire es irrelevante, lo cual permite hacer una química más amigable con el medio ambiente.

En el caso de los LI, debido a su naturaleza iónica y a su composición orgánica son capaces de disolver compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos e incluso materiales poliméricos; además, la temperatura a la que se desarrolla la reacción química es más pequeña que la temperatura a la que se inicia el proceso de descomposición del LI.

Algunos líquidos iónicos son reactivos y corrosivos (por ejemplo, los obtenidos a partir de tricloruro de aluminio), pero la gran mayoría son mucho más seguros que los disolventes orgánicos. Se consideran compuestos no inflamables debido a su baja presión de vapor. Su naturaleza no inflamable hace que disminuya considerablemente el riesgo de fuego e incendio que presentan los disolventes orgánicos utilizados en la industria.

4.4.3. Métricas en química verde

Los doce principios de la química verde son de naturaleza cualitativa, sin embargo, las evaluaciones cuantitativas son importantes, especialmente en el mundo de la química industrial. Debido a ello, las métricas de masa en química verde (p. ejm. factor ambiental, intensidad de la masa, economía atómica, eficiencia de masa relativa) y las

métricas ambientales (p. ejm. diagrama de estrella verde) se han usado para evaluar cuantitativamente los productos y procesos en la práctica industrial, determinando cuán amigables son con el ambiente (66,67).

4.4.3.1. Estrella verde (EV)

Esta métrica de carácter holístico fue desarrollada por un grupo de investigadores de la Universidad de Porto (Portugal), incluye la evaluación de los 12 principios de la química verde (67).

El objetivo principal es disponer de una herramienta que permita evaluar el carácter verde de procesos sintéticos y verificar el efecto del cambio de condiciones (solvente, catalizador, temperatura y otros) sobre el carácter verde la reacción. Para ello se usa indicadores semicuantitativos que permiten conocer el cumplimiento de cada principio.

4.4.3.2. Construcción del diagrama de Estrella Verde

Para realizar la construcción del diagrama de estrella verde se debe revisar el procedimiento de síntesis e identificar la etapa de reacción, extracción y purificación, luego se debe hacer un inventario de todas las sustancias involucradas: reactantes, productos (primarios y secundarios) y sustancias auxiliares (catalizadores, solventes, agentes de separación, otros) y, de ser posible, los desechos. Con ayuda de la hoja de seguridad (MSDS) de cada componente se evaluará los riesgos para la salud, ambiente y como potencial causante de accidente químico (tabla 2), así como su degradabilidad y renovabilidad (tabla 3). En caso no se cuente con la información necesaria, se debe escoger el valor que penaliza más el ítem, esto con el objetivo de resguardar la seguridad.

En base a los datos obtenidos, se debe construir el diagrama de estrella verde para cada etapa del proceso, tomando en cuenta los principios de la química verde. (tabla 4) y finalmente, de debe hacer un diagrama de estrella verde global para todo el proceso, de tal manera que permita ser comparado frente a otra metodología de síntesis (68).

Tabla 2. Criterios y puntajes asignados a cada sustancia para construir la EV (68)

Riesgos		Clasificación por código según riesgo	Puntaje
Salud	Toxicidad aguda, corrosión / irritación de la piel, daño ocular / irritación ocular, sensibilización respiratoria o cutánea, mutagenicidad de las células germinales, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, toxicidad específica para órganos diana, toxicidad por aspiración	H300, H301, H304, H310, H311, H314, H318, H330, H331, H334, H340, H341, H350, H351, H360, H361, H370, H371, H372, H373	3
		H302, H303, H305, H312, H313, H315, H316, H317, H319, H320, H332, H333, H335, H336, H36	2
		No se indica	1
Ambiente	Indicaciones adicionales de riesgos	EUH029, EUH031, EUH032, EUH070, EUH071, EUH201, EUH202, EUH206, EUH207	3
		EUH066, EUH201A, EUH203, EUH204, EUH205, EUH208	2
		No se indica	1
Físico	Toxicidad aguda y crónica para el medio acuático y la capa de ozono	H400, H401, H410, H411, H420, EUH059	3
		H402, H412, H413	2
		No se indica	1
	Explosivos	H200, H201, H202, H203, H205	3
		H204	2
		No se indica	1
	Gases inflamables, aerosoles, líquidos, sólidos	H220, H222, H224, H225, H228 (category 1)	3
		H221, H223, H226, H227, H228 (category 2), H229	2
		No se indica	1

(Continúa)

Físico	Gases químicos inestables	H230	3
		H231	2
		No se indica	1
	Gases oxidantes	H270	3
		No se indica	1
	Líquidos y sólidos oxidantes	H271, H272 (categoría 2)	3
		H272 (categoría 3)	2
		No se indica	1
	Sustancias y mezclas autoreactivas, y peróxidos orgánicos	H240, H241, H242 (Tipo C & D)	3
		H242 (Tipo E & F)	2
		No se indica	1
	Líquidos y sólidos pirofóricos	H250	3
		No se indica	1
	Sustancias y mezclas autocalentables	H251	3
		H252	2
		No se indica	1
	Sustancias o mezclas que en contacto con el agua emiten gases inflamables	H260, H261 (categoría 2)	3
		H261 (categoría 3)	2
		No se indica	1
	Gases bajo presión	H280, H281	3
		No se indica	1
	Sustancias y mezclas corrosivas para metales	H290	3
		No se indica	1
	Declaraciones de peligros adicionales	EUH001, EUH006, EUH014, EUH018, EUH019, EUH044, EUH209	3
		EUH209A	2
		No se indica	1

Tabla 3. Degradabilidad y renovabilidad de las sustancias involucradas (68)

Riesgo	Información de la sustancia	Puntaje(s)
Degradabilidad	no degradable y no puede ser tratado para obtener sustancias degradables a productos inocuos	3
	no degradable, pero puede ser tratado para obtener sustancias degradables a productos inocuos	2
	degradable y fragmentable en productos inocuos	1
Renovabilidad	no renovable	3
	Renovable	1

Tabla 4. Criterio y puntaje para la construcción de la estrella verde(69)

Principio	Criterio	Pje
P1- Prevención	El desecho es inocuo	3
	El desecho implica un riesgo moderado para la salud y el ambiente, para al menos una sustancia	2
	El desecho implica un alto riesgo para la salud y el ambiente, para al menos una sustancia	1
P2-Economía del átomo	Reacciones sin exceso de reactante (<10%) y sin formación de productos secundarios	3
	Reacciones sin exceso de reactante (<10%) y con formación de productos secundarios	2
	Reacciones sin exceso de reactante (>10%) y sin formación de productos secundarios	2
	Reacciones sin exceso de reactante (>10%) y con formación de productos secundarios	1
P3-Síntesis química menos peligrosa	Todas las sustancias involucradas son inocuas	3
	Sustancias involucradas tienen un riesgo moderado para la salud y el ambiente, para al menos una sustancia	2
	Al menos una sustancia implica un alto riesgo para la salud y el ambiente	1

(Continúa)

P5-Solventes y sustancias auxiliares más seguras	No se usan solvente ni sustancias auxiliares, si se usan estos son inocuos	3
	Se usan solvente y/o sustancias auxiliares, pero tienen un riesgo moderado para la salud y el ambiente, para al menos una sustancia	2
	Al menos un solvente o sustancia auxiliar tiene un alto riesgo para la salud y el ambiente	1
P6-Incremento de la eficiencia energética	Temperatura y presión ambiental	3
	Presión ambiental y temperatura entre 0°C y 100°C	2
	Presión diferente a la ambiental y/o T>100°C o T<0°C	1
P7- Uso de materia prima renovable	Todas las sustancias involucradas son renovables	3
	Al menos una sustancia involucrada es renovable, sin incluir el agua	2
	Ninguna sustancia involucrada es renovable, sin incluir el agua	1
P8-Reducir las derivatizaciones	No se usan derivatizaciones	3
	Solo se usa derivatización u operación similar	2
	Se usa más de una derivatización u operación similar	1
P9-Catalizadores	No se usan catalizadores, pero si se usan son inocuos	3
	Se usa catalizadores con riesgos moderados para la salud y el medio ambiente	2
	Se usa catalizadores con alto riesgo para la salud y el ambiente	1
P10-Diseño degradable	Todas las sustancias son degradables y fragmentan a productos inocuos	3
	Todas las sustancias son no degradables, pero pueden ser tratadas para obtener productos degradables en sustancias inocuas	2
	Al menos una sustancia no es degradable y no puede ser tratada obtener productos degradables en sustancias inocuas	1
P12-Prevención de accidentes químicos	Sustancias usadas tienen un bajo riesgo para causar accidentes químicos	3
	Sustancias usadas tienen un riesgo moderado para causar accidentes químicos	2
	Sustancias usadas tienen un alto riesgo de causar accidentes químicos, para al menos una	1

5. Metodología

Esta parte se inicia con una breve descripción de los reactivos, materiales y equipo empleados en la parte experimental. A continuación, se procede a detallar los diferentes parámetros evaluados para optimizar la síntesis verde del ácido 2-metil-3-indolacético por el método de Fischer.

5.1. Reactivos

- Ácido levulínico (Merck, 99 %)
- Fenilhidracina ((Merck, 99 %)
- Ácido clorhídrico (J.T Baker; 37,3 %)
- Bisulfato de 1-butil-3-metilimidazolio (BMImHSO₄, Sigma Aldrich)
- Agua destilada

5.2. Equipos

- Cocinilla eléctrica con agitador magnético
- Estufa (Ecocell)
- Balanza analítica
- Aparato de Fisher-Johns para punto de fusión
- Lámpara UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$)
- Espectrómetro Perkin Elmer modelo Spectrum 100 FT-IR
- Espectrómetro RMN. BRUKER Ascend 500

5.3. Generalidades

La medición de las cantidades requeridas de reactivos y productos formados, fueron determinados en una balanza analítica Adventurer OHAUS con una precisión de 0,0001 g. El calentamiento y agitación continua fueron hechos en un agitador magnético con calentamiento marca TechnoKartell que funciona en un rango de 0 °C a 370 °C.

El progreso de la reacción fue seguido por cromatografía de capa fina (CCF) con placa de silica gel 60F 254 con espesor de 0,2 mm (Merck), empleando como revelador una lámpara manual UVGL-58 con dos longitudes de onda (254 y 365 nm).

El punto de fusión de los productos obtenidos fue medido con el equipo de Fischer Johns, este equipo cuenta con un micro plato de calentamiento integrado, sobre un cubre objeto de 18 mm de diámetro, que se acopla a un termómetro en el rango de 0 °C a 300 °C.

La identificación de grupos funcionales se realizó por espectroscopia FT-IR, para ello se usó un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR que se encuentra ubicado en el Laboratorio de Instrumentación de la sección Química en el campus de la Pontificia Universidad Católica del Perú.

Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN ¹H y RMN ¹³C fueron obtenidos en un espectrofotómetro BRUKER Ascend 500 MHz, usando como solvente dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆), este equipo presenta un imán ASCEND de 11,7 Tesla (500 MHz) y la consola AVANCE III HD que se encuentra compuesta por varias unidades (generador de RF, amplificadores, micro-amplificadores). El equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de RMN de la sección Química en el campus de la Pontificia Universidad Católica del Perú.

5.4. Procedimiento de síntesis

La obtención de este indol se realizó por el método de Fischer, en presencia del BMImHSO₄, que es un BAIL que cumplió la función de catalizador y solvente a la vez. Se utilizó como material de partida a la fenilhidracina y al clorhidrato de fenilhidracina, con el ácido levulínico. Para el caso de la fenilhidracina se obtuvo el ácido 4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico (AFHP) y para el clorhidrato de fenilhidracina se obtuvo el ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA).

5.4.1. Reacción de fenilhidrazina con ácido levulínico

Se mezclaron 4 mmol (0,464 g) de ácido levulínico con 0,5 mL de líquido iónico ácido de Brønsted (BMImHSO₄), luego se agregaron 4 mmol (0,432 g) de fenilhidracina, se agitó bajo reflujo durante 1 hora a 90 °C. El avance de la reacción fue monitoreado por CCF. Una vez terminada la reacción, se enfrió la mezcla y se agregó agua hasta completar un volumen de 10 mL. Se dejó enfriar hasta que logró precipitar el producto. Finalmente fue lavado, filtrado y secado a 50 °C en estufa. La ecuación química de la reacción se muestra en la figura 28.

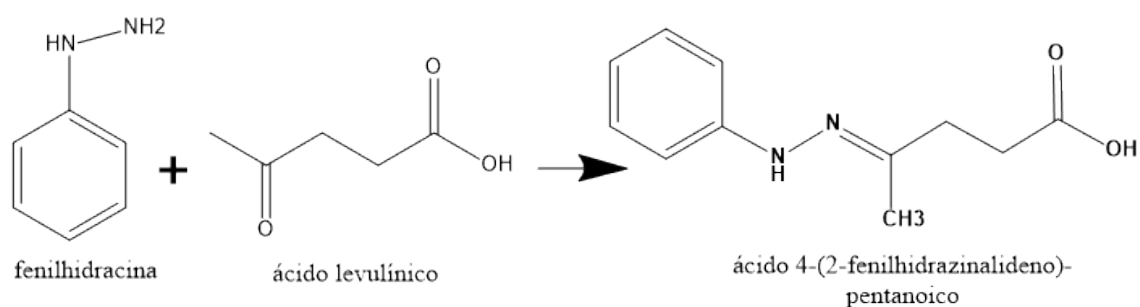


Figura 28. Obtención del AFHP

5.4.2. Reacción de hidrocloreto de fenilhidracina con ácido levulínico

El proceso de síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético se basa en la ecuación propuesta en la figura 29.

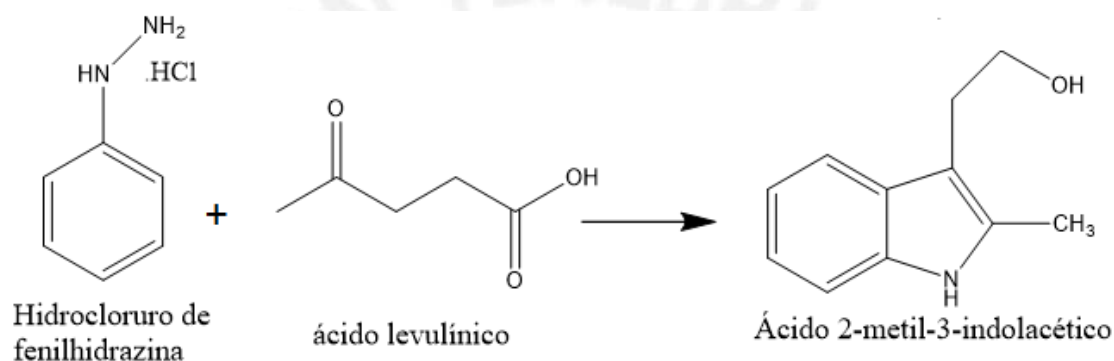


Figura 29. Obtención del AMIA

Con la finalidad de reportar las mejores condiciones de síntesis verde para el AMIA se procedió a evaluar diferentes parámetros como el reactivo de partida, temperatura, cantidad de líquido iónico usado y acidez del medio, en caso se le agregue un medio ácido al proceso.

5.4.2.1. Evaluación del reactivo de partida

En un principio es importante verificar si la mejor opción de trabajo se da con la fenilhidracina, fenilhidracina en medio ácido o hidrocloreto de fenilhidracina, para ello se hizo reaccionar 4 mmol de cada uno de estos reactivos de partida con 4 mmol de ácido levulínico, se agregó 1 mL de LI (BMImHSO₄) y se llevó a baño maría, el proceso fue monitoreado por CCF. Una vez terminada la reacción se le agregó 5 mL de agua para insolubilizar el producto orgánico, luego fue lavado con agua caliente (50 °C). El producto finalmente fue filtrado y secado.

El proceso de extracción y purificación fue el mismo para la evaluación de todos los parámetros.

5.4.2.2. Evaluación de la temperatura

Se tomaron 4 mmol del reactivo de partida que dió mejores resultados en el punto 5.4.2.1. Se le combinó con 4 mmol de ácido levulínico y se agregó 1 mL de LI (BMImHSO₄). El proceso fue repetido variando la temperatura en cada proceso (75, 90, 100 y 120 °C).

5.4.2.3. Evaluación de la cantidad de líquido iónico empleado

Se tomaron 4 mmol del reactivo de partida que mostró mejores resultados en el punto 5.4.2.1. Se le combinó con 4 mmol de ácido levulínico. El proceso fue llevado a la temperatura que mostró mejores resultados en el punto 5.4.2.2. Se tomaron 4 muestras y se le varió el volumen de LI en el rango de 0,5 a 2 mL.

5.4.2.4. Evaluación de la acidez del medio

Se tomaron 4 mmol del reactivo de partida, la temperatura y volumen de LI que mejor resultados mostraron, los cuales fueron evaluados en el punto 5.4.2.1, 5.4.2.2 y 5.4.2.3 respectivamente. Se le agregó 1 mL de HCl_(ac) con concentración en el rango de 0,5 a 4 N con la finalidad de ver su influencia en proceso.

5.5. Caracterización espectroscópica

La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó mediante FT-IR y resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT y HSQC).

Los espectros RMN ¹H y RMN ¹³C, se obtuvieron disolviendo 30 mg de muestra en 600 µL de dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆), los desplazamientos químicos fueron referenciados con el patrón interno TMS.

Las muestras para el FT-IR se prepararon mezclando el producto obtenido con KBr, en una relación de 1/300, la pastilla se preparó con ayuda de una prensa hidráulica. El análisis se realizó en un rango de 4000 a 400 cm⁻¹.

5.6. Evaluación del carácter verde

Para evaluar el carácter verde se empleó la métrica de estrella verde. Se compararon los valores de GSAI de la ruta tradicional reportada (ANEXO 1) frente a la propuesta verde de síntesis (ANEXO 2).

La metodología seguida se resume en la figura 30, en donde se ilustran los pasos abordados en el punto 4.4.3.1.

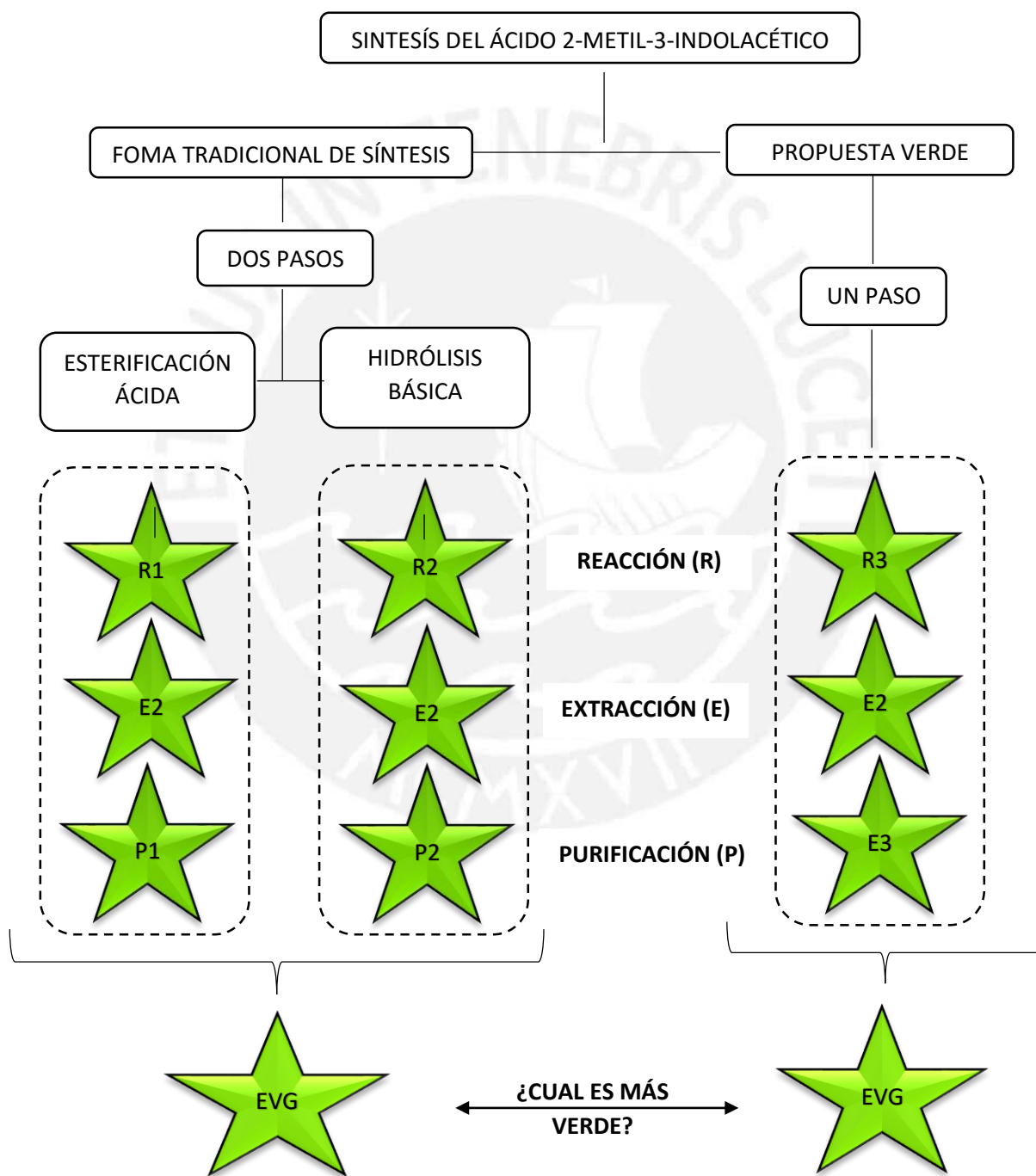


Figura 30. Metodología para la evaluar el carácter verde de la síntesis del AMIA

6. Resultados y discusión

Los resultados del presente trabajo serán presentados según el producto obtenido, donde se indicarán sus propiedades físicas (estado de agregación, color, punto de fusión, solubilidad), mecanismo de reacción, así como su caracterización (FT-IR, RMN).

6.1. Obtención del ácido 4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico (AFHP)

En una primera hipótesis se planteó que al hacer reaccionar la fenilhidracina con ácido levulínico en presencia del líquido iónico ácido de Brönsted (BMImHSO₄), se obtendría el ácido 2-metil-3-indolacético. Esto debido a que el protón del anión bisulfato permitiría desarrollar la catálisis ácida que sigue el método de Fischer. Finalmente, este se regeneraría al agregarle HCl 0,5 N en cantidad estequiométrica (figura 31).

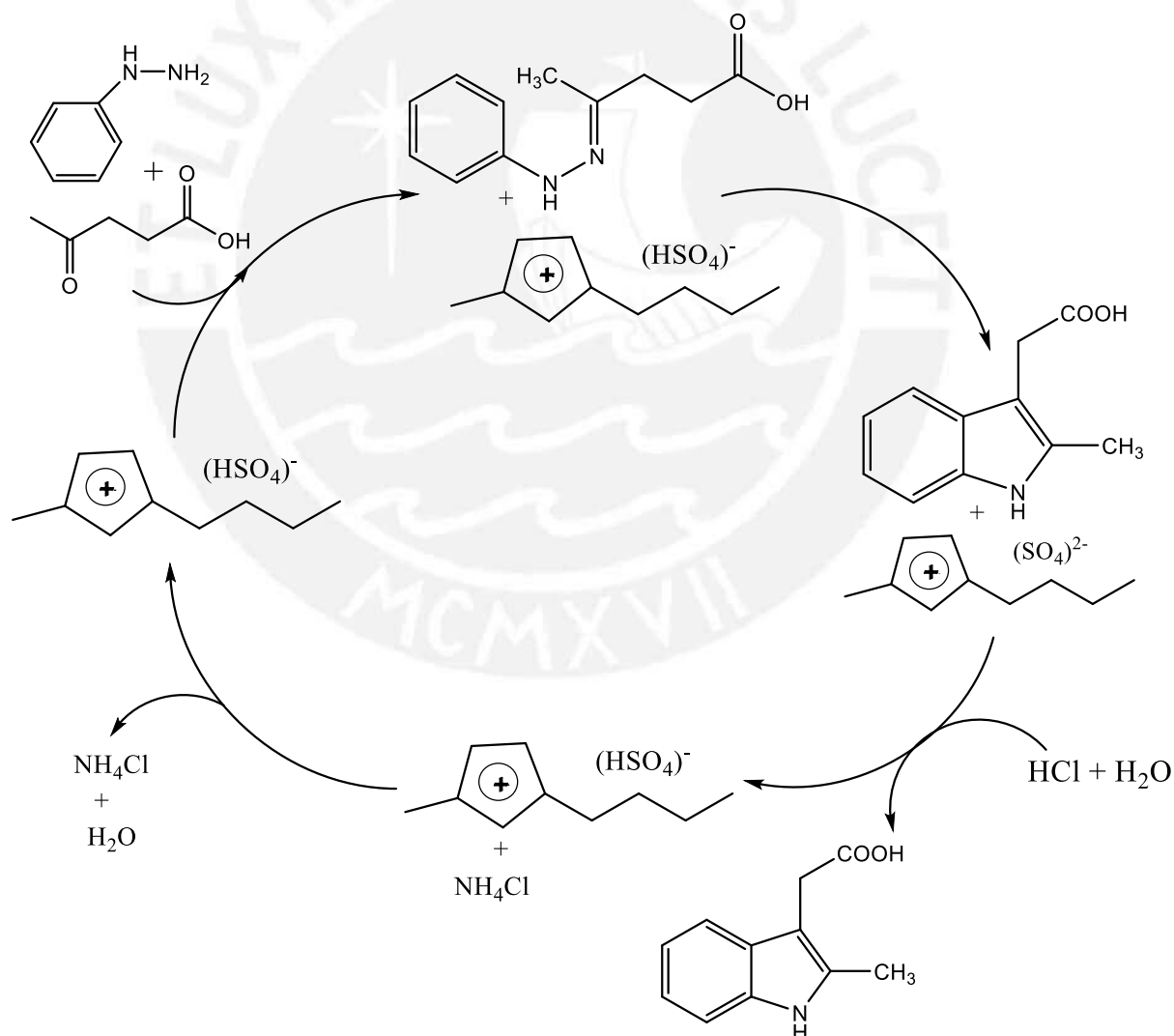


Figura 31. Posible mecanismo de reacción del AMIA empleando el [BMImHSO₄] como solvente y catalizador

Sin embargo, por CCF se observó la formación de un solo producto, que luego de ser caracterizado por punto de fusión, FT-IR, RMN ¹H y RMN ¹³C, se concluyó que se trataba del ácido 4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico (AFHP), y no del indol ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA) como se esperaba.

6.1.1. Propiedades físicas del AFHP

La hidrazona obtenida (AFHP) es un sólido de color crema en forma de escamas, soluble en metanol y etanol, además soluble en agua caliente, pero no en fría. Este comportamiento se aprovechó para recristalizar el producto de una mezcla etanol-agua. El punto de fusión fue de 110 °C, el cual concordó con los datos ya reportados.

6.1.2. Mecanismo de reacción para la obtención del AFHP

En el posible mecanismo propuesto (figura 32) el líquido iónico cumple el rol de catalizador ácido, donde el protón que inicia el proceso de condensación se desprende del anión bisulfato. Sin embargo, el bisulfato no tiene la suficiente acidez para catalizar la formación de la eno-hidrazina y seguir con el mecanismo propuesto por Fischer para la formación del indol, en consecuencia, solo se llega a formar la hidrazona.

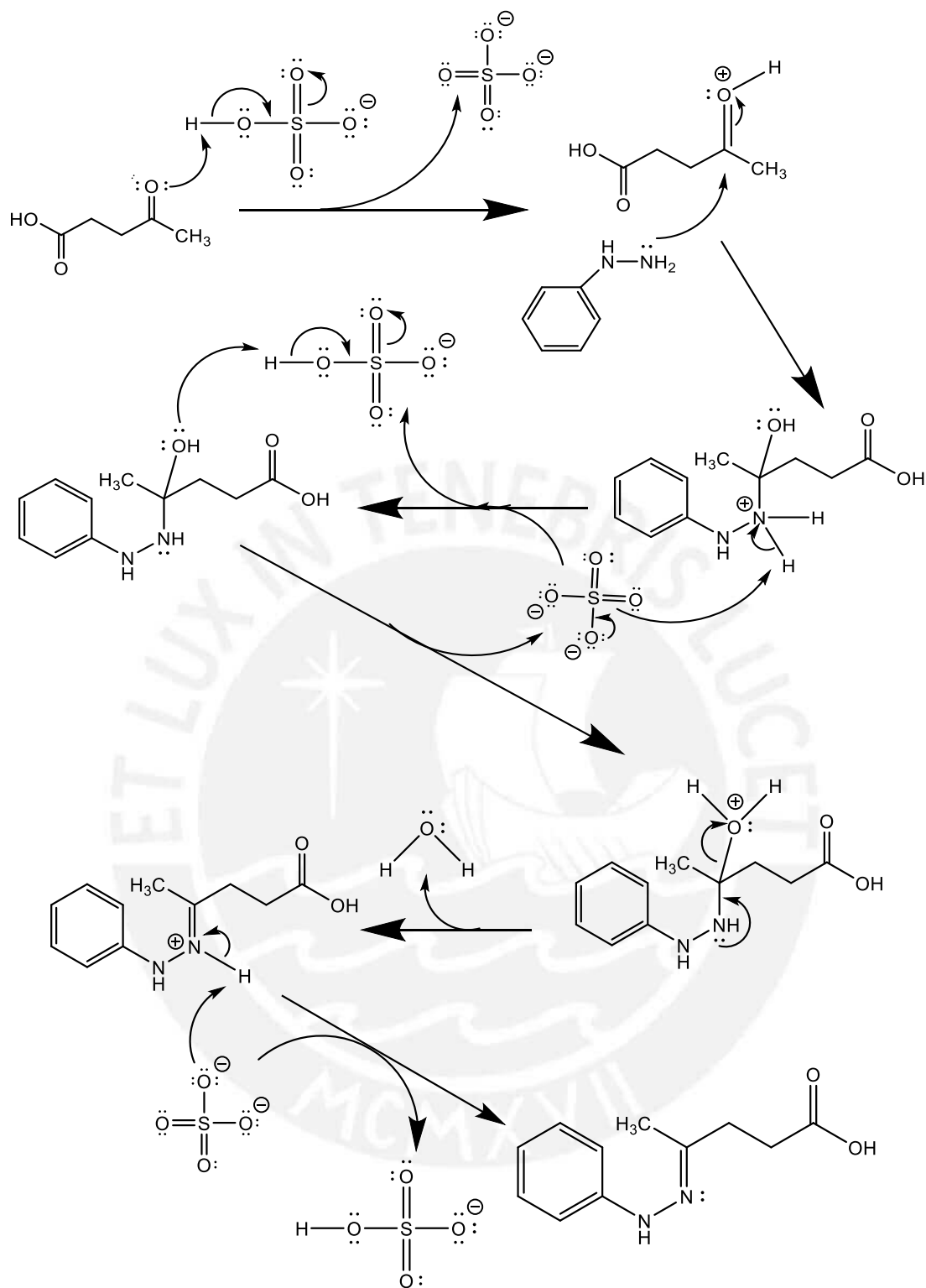


Figura 32. Posible mecanismo de reacción de la formación del AFHP empleando el [BMImHSO₄] como catalizador

6.1.3. Caracterización del ácido 4-(2-fenilhidracinalideno)-pentanoico (AFHP)

6.1.3.1. Determinación de los grupos funcionales por FT-IR

El espectro FT-IR (figura 33) no muestra ninguna señal a 3400 cm^{-1} que evidencie la tensión N-H característica para el indol, pero si una señal a 3323 cm^{-1} que evidencia la tensión N-H para una amina secundaria, lo cual permite comprobar que no se llevó a cabo la ciclación de la fenilhidrazona. La tensión C=N y la tensión C=O (picos característicos de las hidrazonas) se observan a 1589 cm^{-1} y 1670 cm^{-1} , respectivamente.

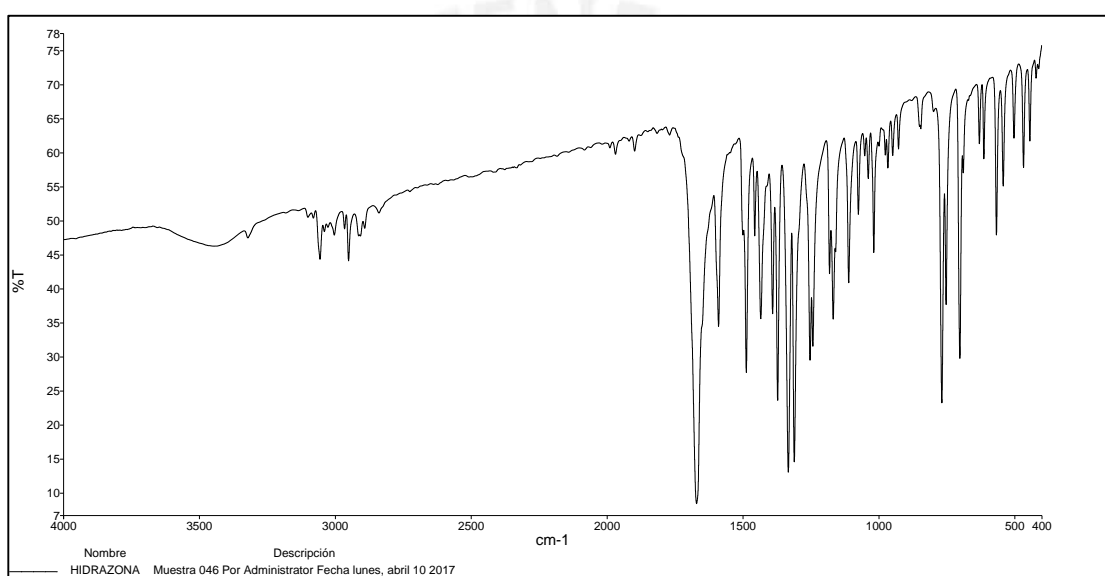


Figura 33. Espectro FT-IR experimental del AFHP obtenido

Los picos obtenidos experimentalmente (Anexo 3) se muestran detalladamente en la tabla 5 y a su vez, han sido comparados con el espectro FT-IR ya reportado (Anexo 4).

Tabla 5. Picos obtenidos en el análisis FT-IR del AFHP obtenida

Asignación	Frecuencia ν (cm ⁻¹)
Estiramiento (O-H)	> 3000
Estiramiento (N-H)	3323
Estiramiento C-H (Ar)	3000-3100
Estiramiento (C=O)	1670
Estiramiento (C=N)	1589
Flexión (O-H)	1434
Estiramiento C-N (Ar)	1310-1330
Flexión(C-H) monosustituido (fuera del plano)	700

6.1.3.2. Determinación de la estructura por RMN ¹H

El espectro RMN ¹H de la hidrazona fue tomado en dimetil sulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆), cuya señal está ubicada a $\delta = 2,5$ ppm. Su caracterización estructural ha sido comparada con el espectro reportado, donde todas las señales concuerdan con los resultados obtenidos. En la figura 34, se observa el espectro general.

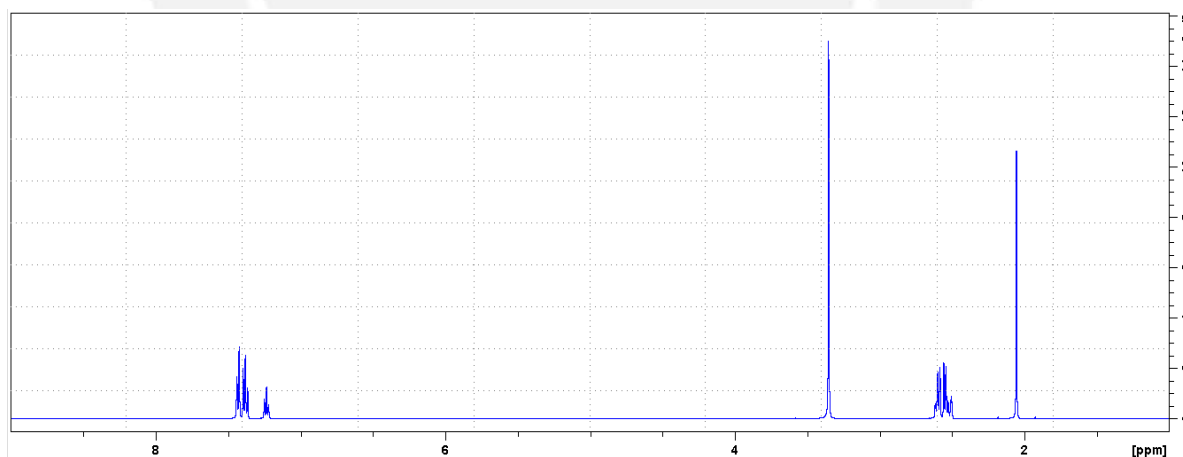


Figura 34. Espectro RMN ¹H del AFHP obtenido.

A manera de resumen, en la tabla 6 se muestra todas las señales obtenidas en el espectro de RMN ¹H (Anexo 5), además, la figura 35 muestra la distribución numérica de los protones en función a su estructura.

Tabla 6. Señales obtenidas en el RMN ^1H para el AFHP obtenido

	Multiplicidad	Desplazamiento químico (ppm)	Integración
1	Singlete	2,058	3H
		2,530	
2	Triplete	2,545	2H
		2,560	
		2,591	
3	Triplete	2,602	2H
		2,613	
		7,226	
		7,239	
5	Triplete	7,239	1H
		7,252	
6	Triplete	7,370	2H
		7,385	
		7,400	
		7,428	
7	Duplete	7,428	2H
		7,444	

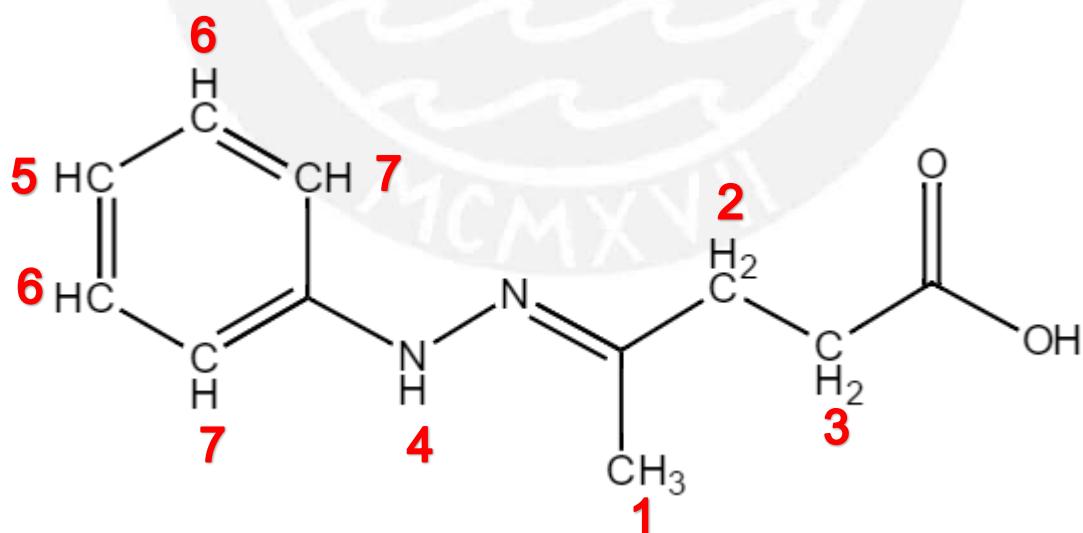


Figura 35. Asignación de los protones para del AFHP

La expansión de la región alifática aparece a campo alto (ver figura 36), esta muestra tres señales, la primera señal a 2,05 ppm (3H) es un singlete para los protones **H-1**, los protones **H-2** y **H-3** se muestran como tripletes, estas salen a 2,54 ppm (2H) y 2,60 ppm (2H). Las dos últimas señales salen ligeramente a mayor campo debido a que están influenciados por la presencia del grupo carboxilo y los nitrógenos próximos. A 3,35 ppm (1H) se aprecia un singlete, que evidencia la presencia del N-H, protón **H-4**.

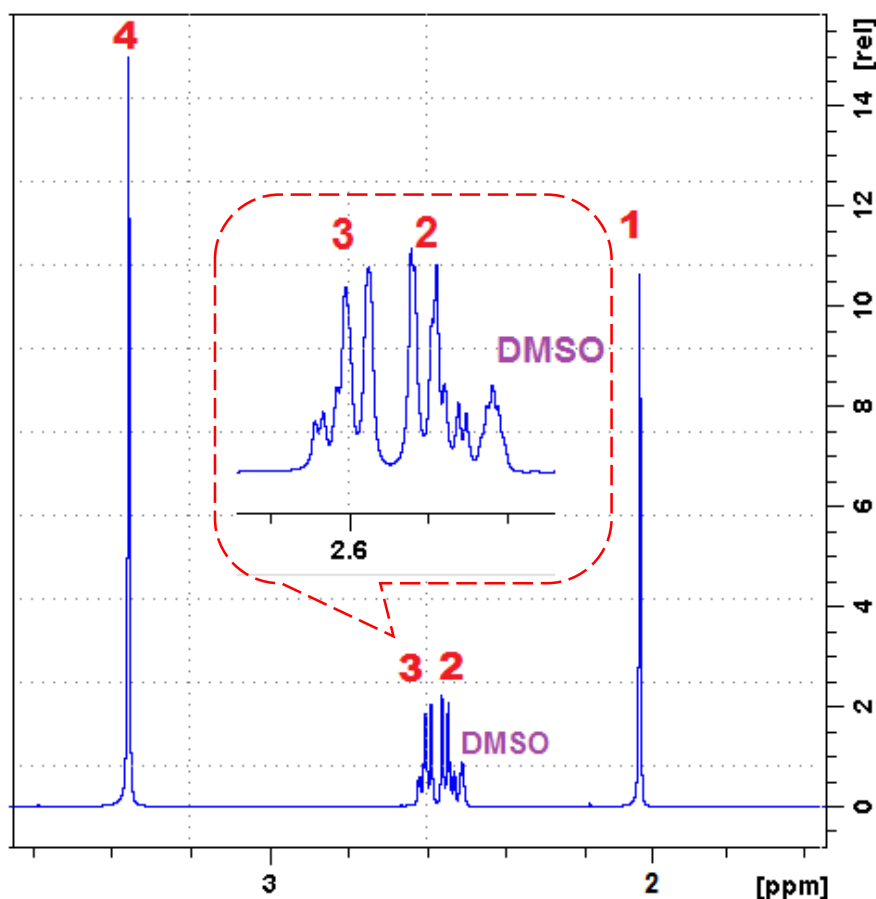


Figura 36. Región alifática expandida del AFHP obtenido

La expansión aromática se evidencia a campo más bajo (figura 37), se observan tres señales bien definidas, a 7,23 ppm (1H) un triplete para el protón **H-5**. Esta se evidencia a menor campo de los demás protones del anillo debido a que se encuentra menos influenciado por los nitrógenos de la estructura. A 7,38 ppm (2H) se observa un triplete asignado a dos protones equivalentes **H-6** y a 7,42 ppm (2H) se observa un doblete asignado a dos protones equivalentes **H-7**, siendo este último el más desplazado debido a su mayor proximidad a los nitrógenos.

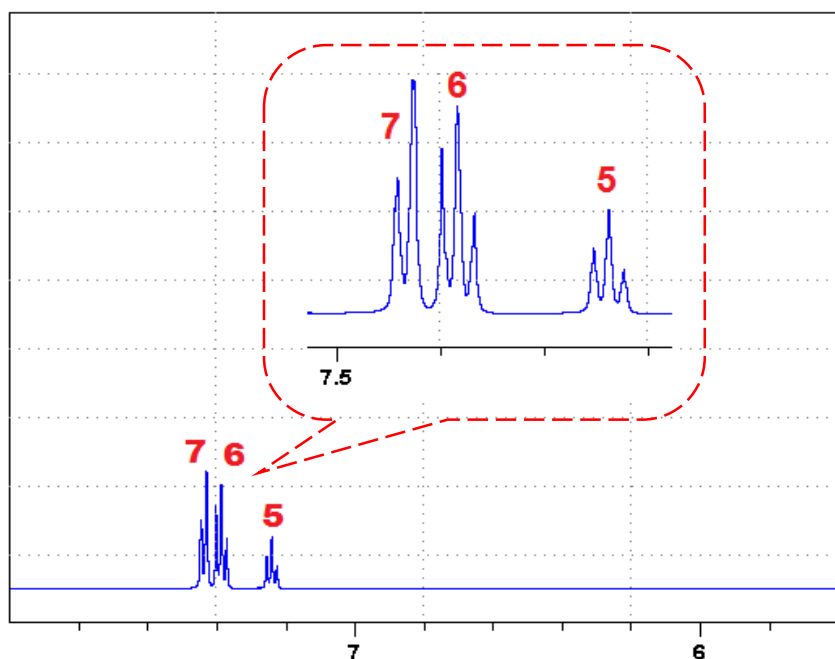


Figura 37. Región aromática expandida del AFHP obtenido

La señal para el protón del grupo carboxílico (-COOH) no se evidencia debido a que se está intercambiando rápidamente con el grupo N-H o el solvente (DMSO-d₆). Sin embargo, la presencia de este grupo funcional es detectada por RMN ¹³C.

6.1.3.3. Determinación de la estructura por RMN ¹³C

El espectro RMN ¹³C de la hidrazona (figura 38) también fue tomado en DMSO-d₆, cuya señal se aprecia 39,5 ppm. Su caracterización estructural está apoyada en la data experimental ya reportada (Anexo 7), donde todas las señales concuerdan con los resultados obtenidos.

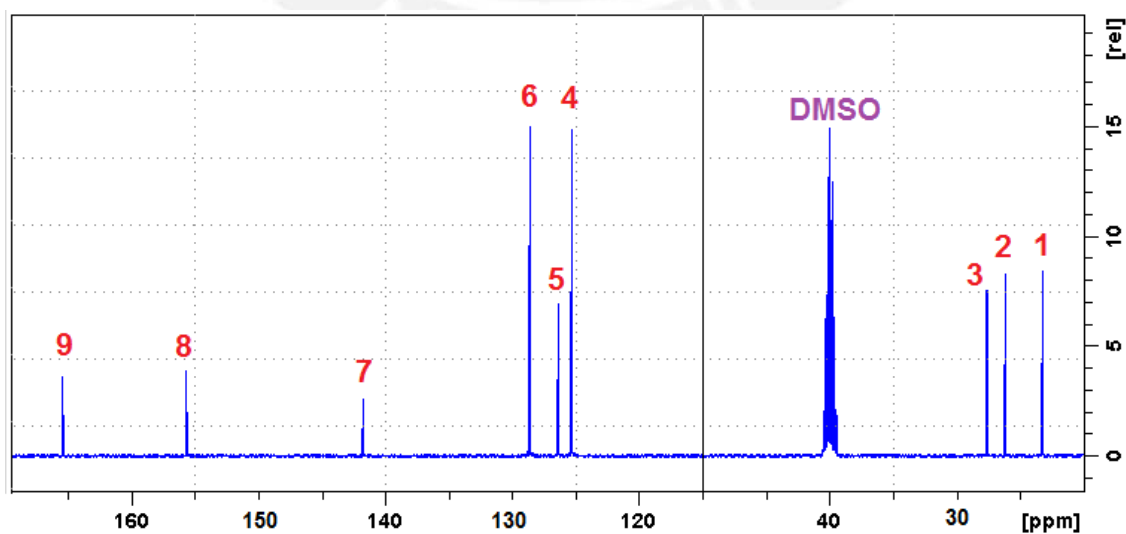


Figura 38. Espectro RMN ¹³C del AFHP obtenido

En la tabla 7 se muestran las señales obtenidas en el espectro de RMN ^{13}C (Anexo 6), asimismo, la figura 39 muestra la asignación numérica de cada carbono.

Tabla 7. Señales obtenidas en el RMN ^{13}C para el AFHP obtenido.

N° carbono	Desplazamiento químico (ppm)
1	23,3
2	26,2
3	27,7
4	125,4
5	126,5
6	128,7
7	141,9
8	155,7
9	165,5

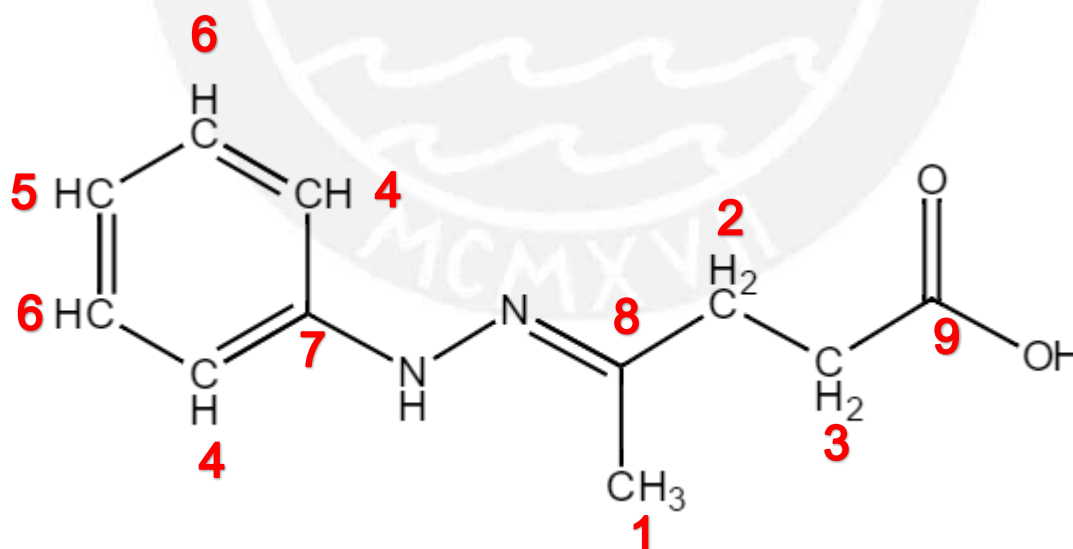


Figura 39. Asignación numérica de los carbonos para el AFHP

La expansión de la región alifática aparece a campo alto, esta se evidencia en tres señales, la primera señal del carbono **C-1** sale a 23,3 ppm, los carbonos **C-2** y **C-3** salen a 26,2 y 27,7 ppm, estas dos últimas señales salen desplazadas a menor campo debido a que están influenciadas por la presencia del grupo carboxilo y los nitrógenos próximos.

La expansión aromática se evidencia a campo bajo, en esta parte del espectro se observan cuatro señales bien definidas, a 125,4 - 126,5 - 128,7 - 141,9 ppm para el **C-4**, **C-5**, **C-6** y **C-7** respectivamente. El hecho que el desplazamiento del **C-4** aparezca diferenciado de los otros del anillo aromático, se debe a que está directamente influenciado por el átomo de nitrógeno

Las dos señales que terminan por elucidar la estructura salen a 155,7 ppm y 165,7 ppm que evidencian la presencia de los grupos $-C=N-$ y $-COOH$ respectivamente.

6.2. Obtención del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA)

Debido a que la fenilhidracina no forma el ácido 2-metil-3-indolacético, se procedió a trabajar con la sal, es decir, con el hidrocloreto de fenilhidracina. Mediante el uso de CCF se observó la formación de dos productos, indol y fenilhidrazona, con una relación de frentes (R_f) de 0,26 y 0,87; respectivamente. Se empleó como fase móvil una mezcla cloroformo: metanol (10:0,5).

6.2.1. Optimización de la síntesis

Con la finalidad de optimizar el método de obtención del AMIA, se evaluó la influencia de 4 parámetros; reactivo de partida, temperatura, líquido iónico y acidez del medio de reacción.

6.2.1.1. Evaluación del reactivo de partida

Como punto de partida se evaluó la diferencia entre emplear fenilhidracina, fenilhidracina en medio HCl 1 N e hidrocloreto de fenilhidracina. Para ello la metodología de trabajo se detalla en 5.4.2.1, los resultados obtenidos son mostrados en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados obtenidos en la evaluación del reactivo de partida

Reactivos	Tiempo (min)	Masa de indol (g)	%Conversión	Observación
Fenilhidracina	40	0	0	se forma hidrazona
Fenilhidracina + HCl	190	0,2637	34,88	se forma Indol
Clorhidrato de Fenilhidracina	70	0,4909	64,93	

Los resultados mostrados en la figura 40 evidencian que al trabajar con la fenilhidrazina no se da la formación del indol, sino solo se forma hidrazona, esto probablemente se debe a que líquido iónico no tiene la suficiente fuerza ácida para realizar la catálisis ácida, como si la tendría el cloruro de hidrógeno en solución acuosa (1 N). Sin embargo, el mejor resultado se evidencia con el hidrocloreto de fenilhidracina, debido a que el HCl se libera en medio líquido iónico obteniéndose una mayor fuerza ácida en el medio, la cual mejora el proceso de catálisis ácida, obteniéndose menor tiempo de reacción y mayor rendimiento.

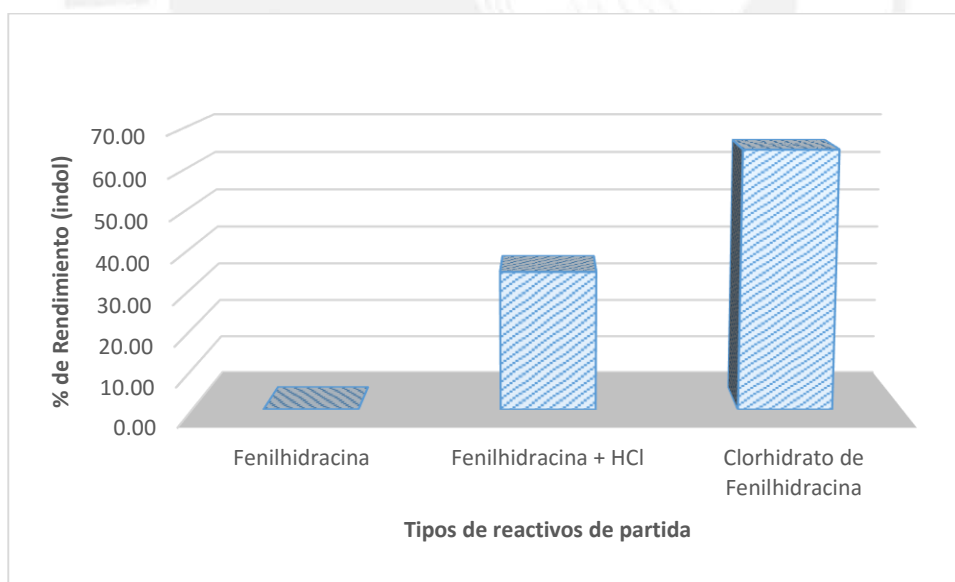


Figura 40. Porcentaje de conversión a indol según el reactivo de partida empleado

En base a estos resultados, y tomando en cuenta los principios de la química verde, se decidió trabajar la evaluación de los siguientes parámetros tomando en cuenta al hidrocloreto de fenilhidracina como reactivo de partida.

6.2.1.2. Evaluación de la temperatura

Habiendo definido el reactivo de partida a usar (hidrocloruro de fenilhidracina), se procedió a evaluar cómo afecta al proceso el cambio de temperatura. Para ello, se desarrolló la metodología descrita en 5.4.2.2 y se tomó valores de temperatura en el rango de 75 a 120 °C. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados obtenidos en la evaluación de la temperatura

Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Masa de indol (g)	% Conversión
120	40	0,5012	66,30
100	70	0,4856	64,23
90	130	0,3809	50,38
75	290	0,1509	19,96

En la figura 41 se muestra cómo a mayor temperatura se dio la formación de mayor cantidad de producto. Sin embargo, esta variación fue más pronunciada en el rango de 75 a 100 °C, debido a que el rendimiento puede variar hasta en un 44,27 %; mientras que entre 100 a 120 °C el cambio no es muy significativo en cuanto a la cantidad de producto formado (solo 2,07 %).

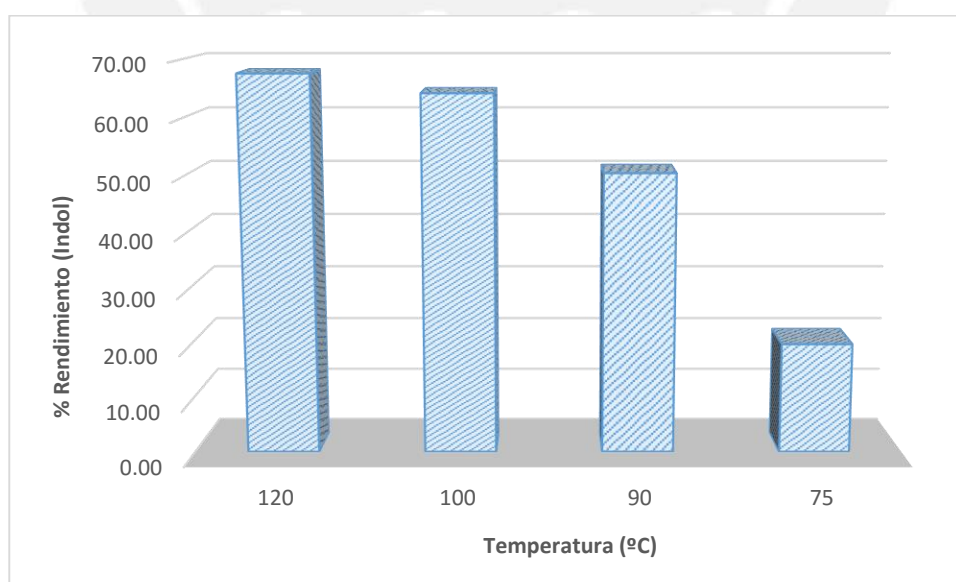


Figura 41. Porcentaje de conversión a indol según la temperatura

El hecho de que el rendimiento aumentara conforme aumentó la temperatura se debe a que el equilibrio endotérmico se vio favorecido en dirección a la formación del producto. Es decir, favoreció la ciclación y formación del indol, siendo bien pronunciado en el rango de 75 a 100 °C, pero conforme aumentó la temperatura por encima de 100 °C se debilitaron las interacciones intermoleculares entre el líquido iónico y el par libre de electrones del nitrógeno, por lo cual no se evidenció una mejora significativa en el rendimiento del proceso.

En cuanto al tiempo de reacción se observó una situación similar, donde la velocidad de reacción se incrementó en proporción directa a la temperatura (figura 42).

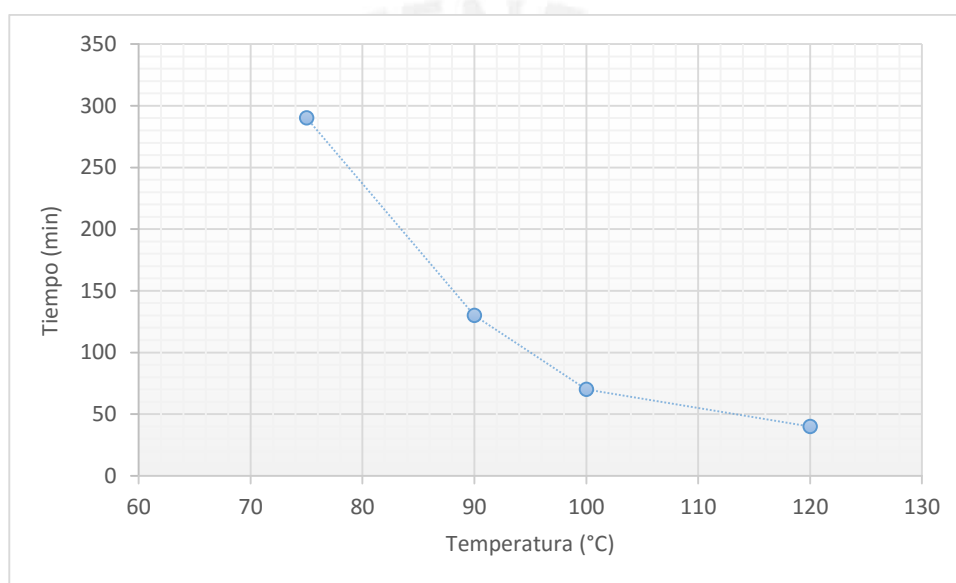


Figura 42. Variación del tiempo de reacción en función a la temperatura

Tomando en cuenta los resultados obtenidos, se determinó que la mejor condición de trabajo sería a 100 °C, esta decisión favorece el principio 6 de la química verde, mantiene buen rendimiento y el proceso es rápido. Por otro lado, trabajar a esta condición de temperatura es sencillo, ya que basta con usar un baño maría.

6.2.1.3. Evaluación de la cantidad de líquido iónico

Habiendo definido el reactivo de partida (hidrocloruro de fenilhidracina) y la temperatura de reacción (100 °C), se procedió a ver cómo afectaba a la reacción la cantidad de líquido iónico empleado. El procedimiento fue desarrollado según la metodología descrita en 5.4.2.3. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados obtenidos en la evaluación de la cantidad de LI

Volumen de LI	Tiempo (min)	Masa de indol (g)	% Conversión
0,5mL	120	0,3470	45,90
1mL	70	0,4938	65,32
1,5mL	50	0,5107	67,55
2,mL	50	0,5181	68,53

En la figura 43 se observa cómo la cantidad de LI empleado afectó el proceso, donde se observa un evidente cambio al variar de 0,5 a 1 mL de LI, la cantidad de producto fue mejorada en un 19,42 %. Sin embargo, conforme el volumen varió de 1 a 2 mL el rendimiento de la reacción mejoró solo en un 3 %.

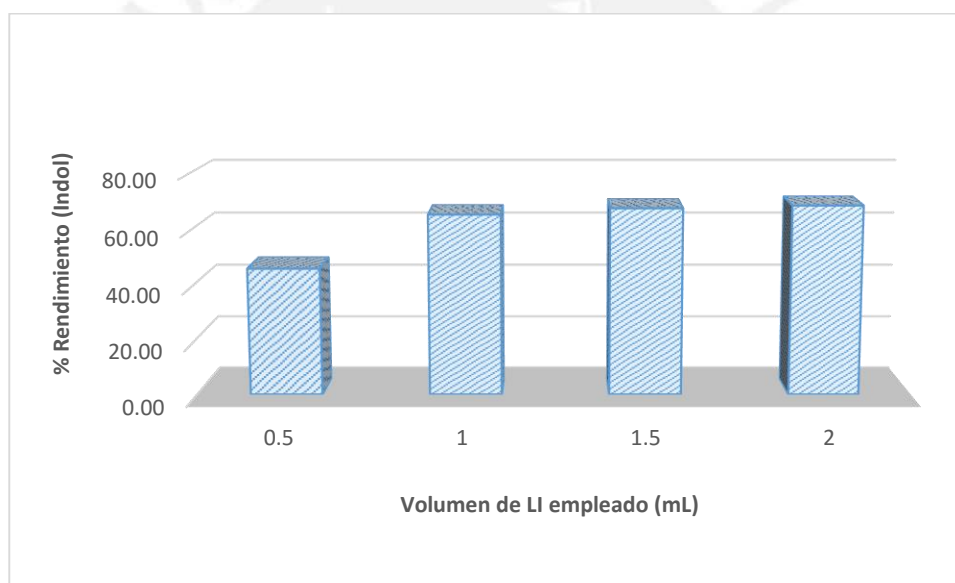


Figura 43. Porcentaje de conversión a indol según la cantidad de LI empleado

Probablemente el hecho por el cual el rendimiento aumentó considerablemente al pasar de trabajar con 0,5 a 1 mL de LI, se debe a que al usar 0,5 mL en la primera, la solubilidad es menor, donde probablemente no todo el reactivo se disolvió en un principio. Esto pudo disminuir la capacidad de liberar el HCl (g) necesaria en la catálisis ácida. Por otro lado, cuando se aumentó la cantidad de líquido iónico, se complicó la extracción por insolubilización del producto orgánico, porque el LI en cantidades mayores a 1,5 forma parcialmente una dispersión homogénea entre el medio acuoso y la materia orgánica, perdiendo producto en este paso.

La figura 44 evidencia cómo a mayor cantidad de líquido iónico se redujo el tiempo de reacción, esto se puede deber a que aumentó la interacción entre el líquido iónico y el par libre de los nitrógenos, permitiendo una ciclación más rápida.

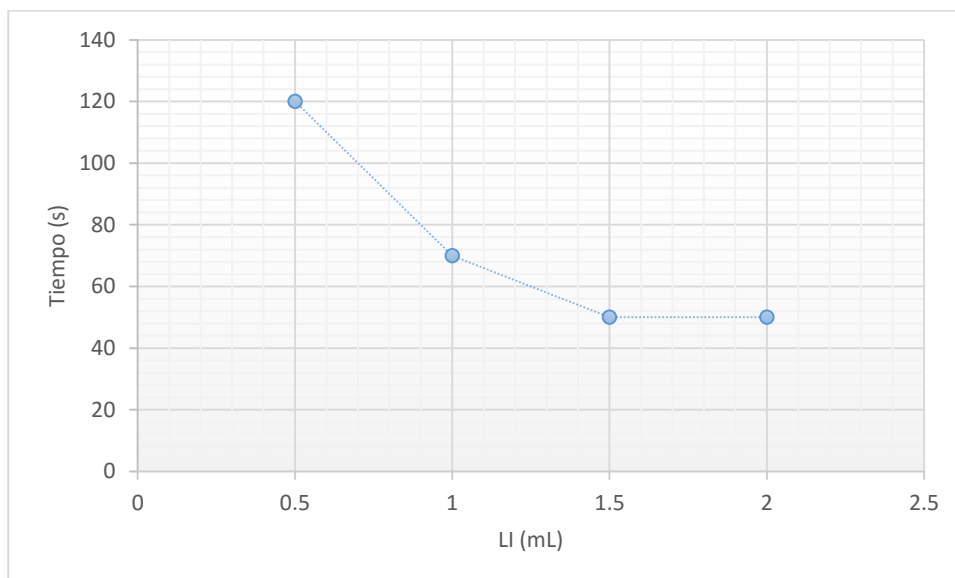


Figura 44. Variación del tiempo de reacción en función a la cantidad de LI empleado

De los resultados obtenidos, se consideró emplear 1 mL de líquido iónico, debido a que permitía obtener buen resultado de rendimiento en corto tiempo. Así mismo era más fácil trabajar la extracción, porque el producto orgánico precipita rápidamente, generando menor residuo de este en la fase líquido iónico - agua, lo cual contribuyó a mejorar el principio 1 de la química verde. Asimismo, al usar menor cantidad de líquido iónico es más fácil su reciclado.

Finalmente se concluyó que las mejores condiciones de trabajo son: usar el hidrocloreto de fenilhidracina como reactivo de partida, a 100 °C de temperatura, y empleando 1 mL de líquido iónico.

6.2.1.4. Evaluación de la acidez del medio de reacción

Como se comprobó en 6.2.1.1 la fenilhidracina también puede formar indol en medio ácido. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue bajo en comparación a trabajar con hidrocloreto de fenilhidracina. Esto pudo deberse a que se trabajó con HCl 1 N. Es por ello que se buscó verificar si se tendría un cambio significativo al aumentar la concentración del ácido.

La tabla 11 muestra los resultados obtenidos en la evaluación de la acidez del medio de reacción.

Tabla 11. Resultados obtenidos en la evaluación de la acidez del medio de reacción.

[HCl]	Tiempo (min)	Masa de indol (g)	% Conversión
0,5 N	230	0,2702	35,74
1 N	200	0,2758	36,48
2 N	180	0,2842	37,59
4 N	150	0,3145	41,60

La figura 45 muestra como el rendimiento de la reacción mejora conforme aumenta la concentración ácida del medio (HCl_(ac)). como se muestra en el mecanismo propuesto (figura 47) el HCl da inicio a la catálisis ácida en la formación de la hidrazona, así como, en la etapa final debido a que al tener un medio más ácido el amoniaco se libera con mayor facilidad ya que es transformado a amonio (NH₄⁺).

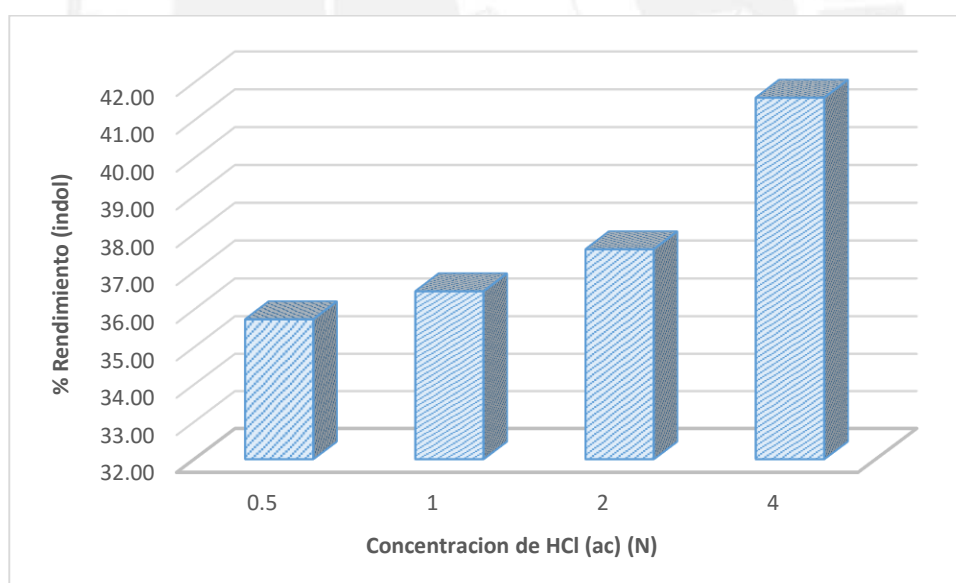


Figura 45. Porcentaje de conversión a indol según la acidez del medio

En la figura 46, se observa que, a diferencia del rendimiento, el cual presentó una mejora no muy significativa, el tiempo de reacción se vio notablemente mejorado conforme aumentó la acidez, esto se debe a que la cinética de la catálisis ácida en su etapa lenta es afectada por la concentración de iones H₃O⁺.

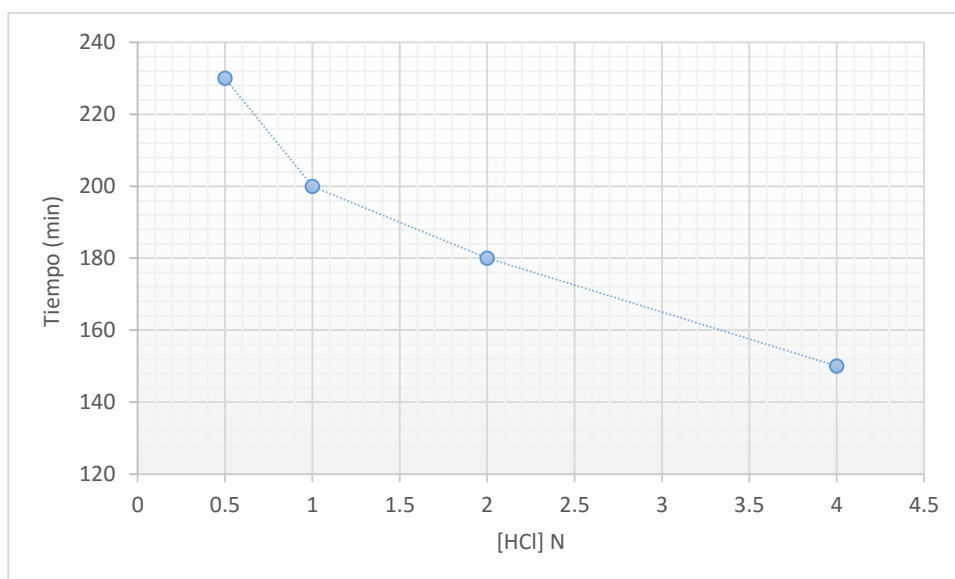


Figura 46. Variación del tiempo de reacción en función a la acidez del medio

Finalmente, de los resultados obtenidos se demuestra que hay mejores resultados trabajando con el hidrocloreto de fenilhidracina que con la fenilhidracina en medio ácido, no solo en cuanto al rendimiento o tiempo de reacción, sino en ahorro de reactivos, disminución de desechos, es decir, presentó mejores resultados al ser evaluados bajo la perspectiva de síntesis verde.

6.2.2. Propiedades físicas del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA)

El producto obtenido es un sólido de color amarillo opaco, muy soluble en metanol y etanol, pero insoluble en agua. El punto de fusión medido fue de 205 °C, igual al valor teórico reportado.

6.2.3. Mecanismo de reacción para la obtención del AMIA

Tomando en cuenta los resultados experimentales se propone el siguiente mecanismo (figura 47), donde el primer paso es una reacción de condensación, donde el HCl que se libera en el medio (líquido iónico) es el que cataliza el proceso y no el anión bisulfato (HSO_4^-) del líquido iónico. Esto debido a la mayor fuerza de acidez del primero; en esta primera parte se libera una molécula de agua tras la reacción de la fenilhidracina con el carbonilo secundario del ácido levulínico, formándose una hidrazona; debido a que está en un medio fuertemente ácido e interactuando con el catión del líquido iónico (BMIm^+) permite la ciclación, una “reacción eno” (reordenamiento 3,3-sigmatrópico) que, tras eliminar amoníaco (NH_3), resulta el indol.

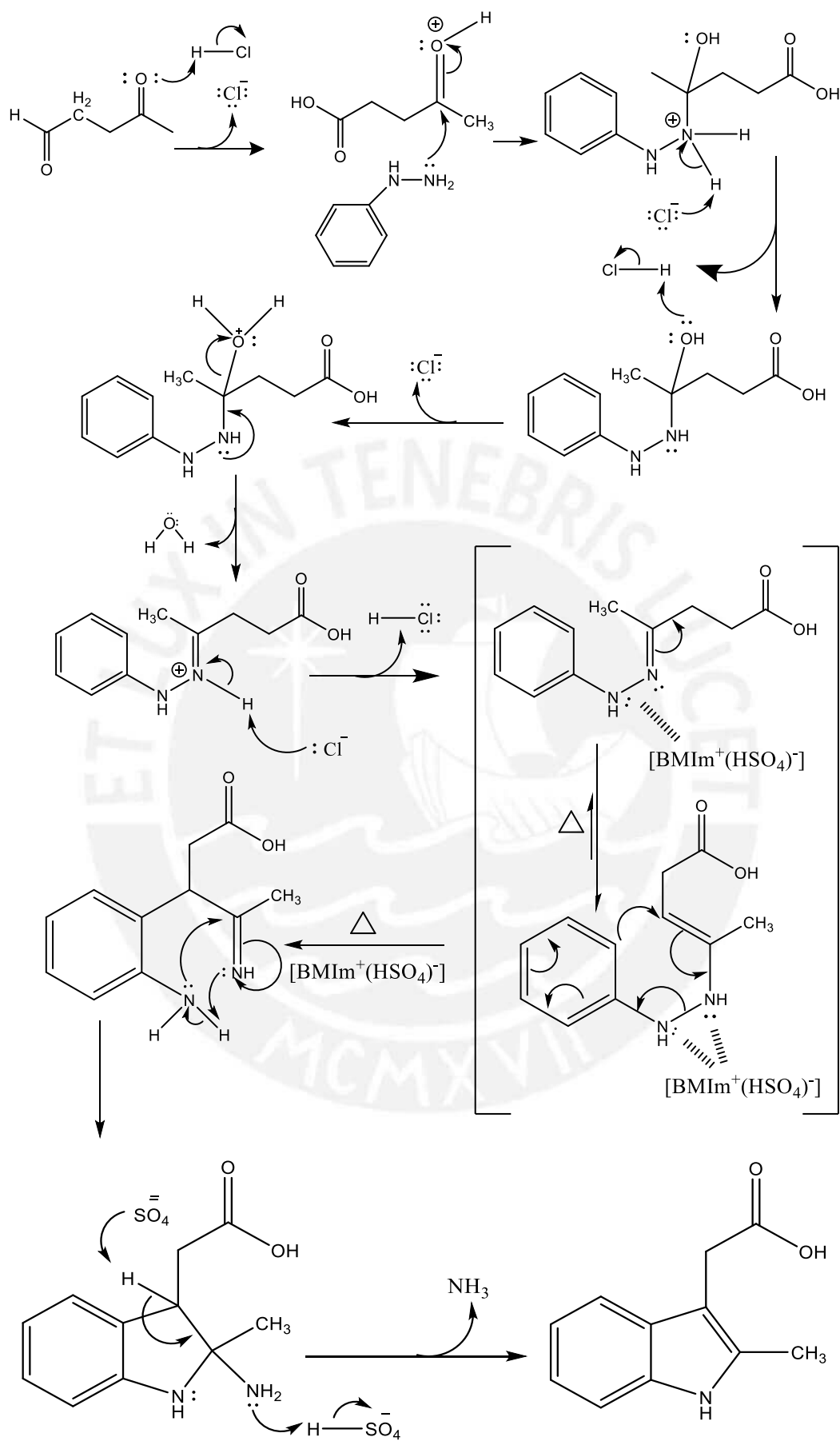


Figura 47. Posible mecanismo de reacción para la Síntesis one-pot del AMIA

6.2.4. Caracterización del ácido 2-metil-3-indolacético (AMIA)

6.2.4.1. Determinación de los grupos funcionales por FT-IR

El espectro FT-IR (figura 48) muestra señal a 3404 cm^{-1} que evidencia la tensión N-H característica para el indol, lo cual permitió confirmar que se llevó a cabo la ciclación de la fenilhidrazona a indol. Además, presenta el pico de la tensión C=O, así como la banda ancha de la tensión O-H del grupo carboxilo. Los picos obtenidos experimentalmente (Anexo 8) se muestran detalladamente en la tabla 12, a su vez, han sido comparados con el espectro FT-IR ya reportado donde el perfil es el mismo (Anexo 9).

Tabla 12. Picos obtenidos en el análisis FT-IR para el AMIA.

Asignación	Frecuencia ν (cm^{-1})
Estiramiento (N-H)	3404
Estiramiento (O-H)	> 3000
Estiramiento C-H (Ar)	< 3000
Estiramiento (C=O)	1708
Estiramiento (C=C)	1465
Flexión (O-H)	1418
Estiramiento C-O	1234

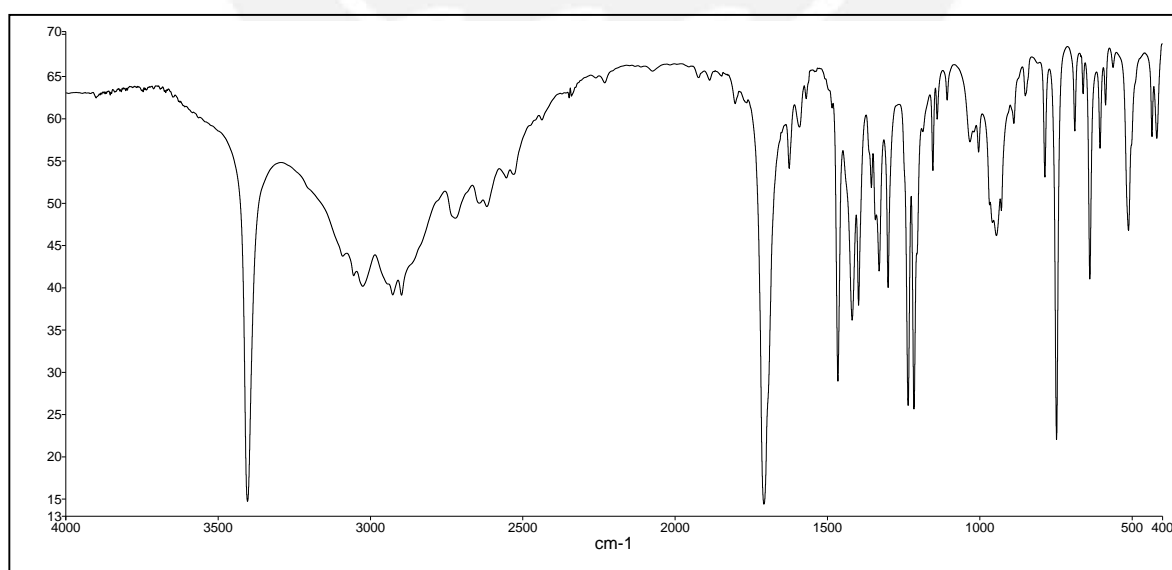


Figura 48. Espectro FT-IR experimental del AMIA obtenido

6.2.4.2. Determinación de la estructura del AMIA por RMN ^1H

El espectro RMN ^1H del ácido-2-metil-3-indolacético (figura 49) fue desarrollado en DMSO- d_6 . El espectro fue comparado con los datos ya reportados (Anexo 11), donde se observó que todas las señales concuerdan.

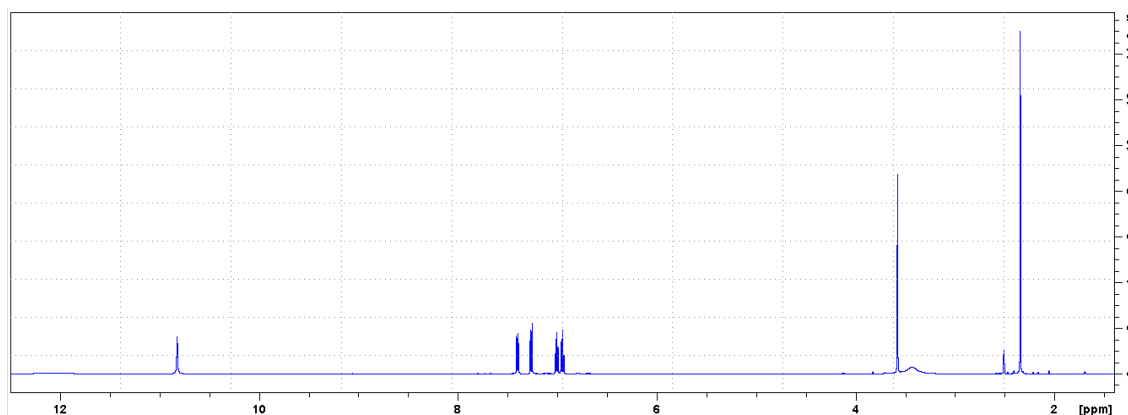


Figura 49. Espectro RMN ^1H del AMIA obtenido

En la tabla 13 se muestra un resumen de las señales obtenidos en el espectro RMN ^1H (Anexo 10), además en la figura 50 se muestra la asignación numérica de cada protón identificado en el análisis.

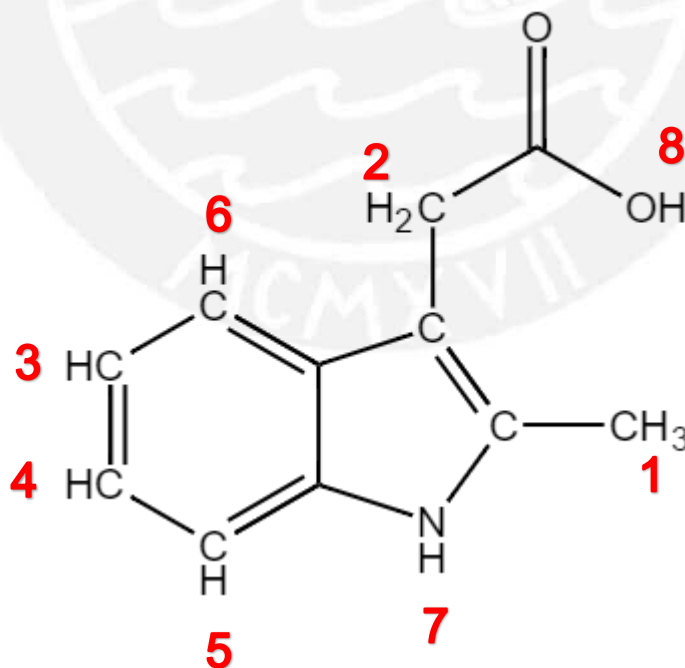


Figura 50. Asignación de los protones para el AMIA.

Tabla 13. Señales obtenidas en el RMN ¹H para el AMIA obtenido.

	Multiplicidad	Desplazamiento Químico (ppm)	Integración
1	Singlete	2,3288	3H
2	Singlete	3,5005	2H
3	Triplete	6,9477 6,9312 6,9178	1H
4	Triplete	7,0060 6,9910 6,9776	1H
5	Duplete	7,2526 7,2362	1H
6	Duplete	7,3901 7,3752	1H
7	Singlete	10,8191	1H
8	Singlete	12,0628	1H

La figura 51 muestra el espectro expandido donde se evidencia claramente las dos señales singletes fundamentales para la identificación de indoles ácidos, a 10,8ppm (1H) se aprecia un singlete, que indica la presencia del N-H, protón **H-7**. A un campo más bajo, 12,06ppm (1H), se observa una señal ancha de poca intensidad que indica la presencia del protón H-8 del grupo carboxilo (-COOH). La baja intensidad de la señal para el protón del grupo carboxílico se debe a que se está intercambiando rápidamente con el grupo N-H o el solvente (DMSO-d₆). Sin embargo, la presencia de este grupo funcional es detectada por mayor claridad en el RMN ¹³C.

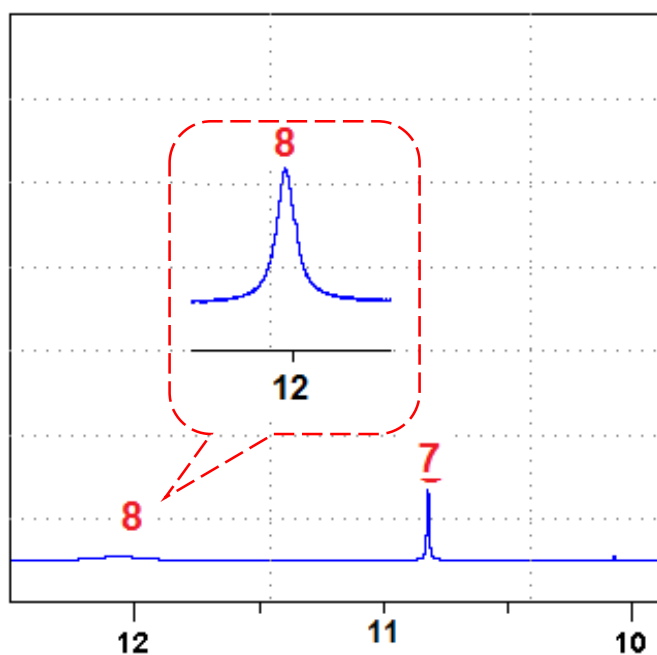


Figura 51. Región alifática expandida para el AMIA obtenido

Además a campo bajo, en el rango de 6,9 a 7,4 ppm, se observó la expansión aromática (figura 52). Las señales dobletes y tripletes correspondientes al protón directamente unido al anillo aromático se han asignado gracias a su multiplicidad, a 6,9 ppm (1H) y 7,0 ppm (1H) salen dos señales tripletes que corresponden a los protones **H-3** y **H-4** respectivamente. Asimismo a 7,2 ppm (1H) y 7,3 ppm (1H) salen dos señales dobletes que corresponde a los protones **H-5** y **H-6** respectivamente. Estos últimos salen a campos más bajos debido a que los protones están más desprotegidos por la aromaticidad de ambos anillos del heterobicyclo.

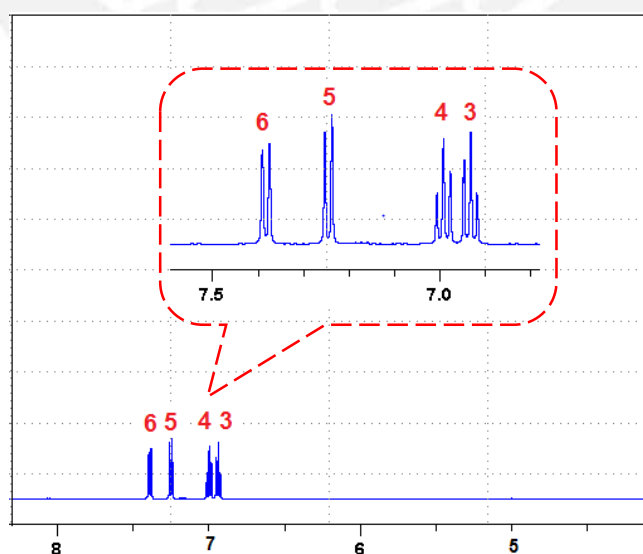


Figura 52. Región aromática expandida para el AMIA obtenido

La expansión de la región alifática (figura 53) aparece a campo alto. Esta se evidencia en dos señales que son bien diferenciadas debido a su integración, la primera señal a 2,32 ppm (3H) es un singlete para el protón **H-1**, el protón **H-2** se muestra como un singlete que sale a 3,5 ppm (2H), este último, se encuentra más desprotegido debido a que está en una posición α respecto al grupo carboxilo.

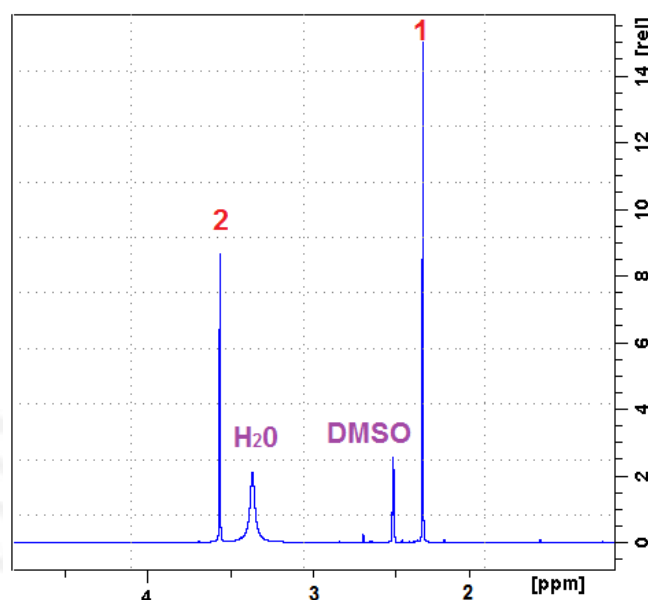


Figura 53. Región alifática expandida para el AMIA obtenido

6.2.4.3. Determinación de la estructura del AMIA por RMN ^{13}C

El espectro RMN ^{13}C (figura 54) del AMIA fue tomado en DMSO- d_6 . Su caracterización estructural está apoyada en el espectro RMN modelado con Gaussian 3.0 (Anexo 13), donde todas las señales concuerdan con los resultados obtenidos.

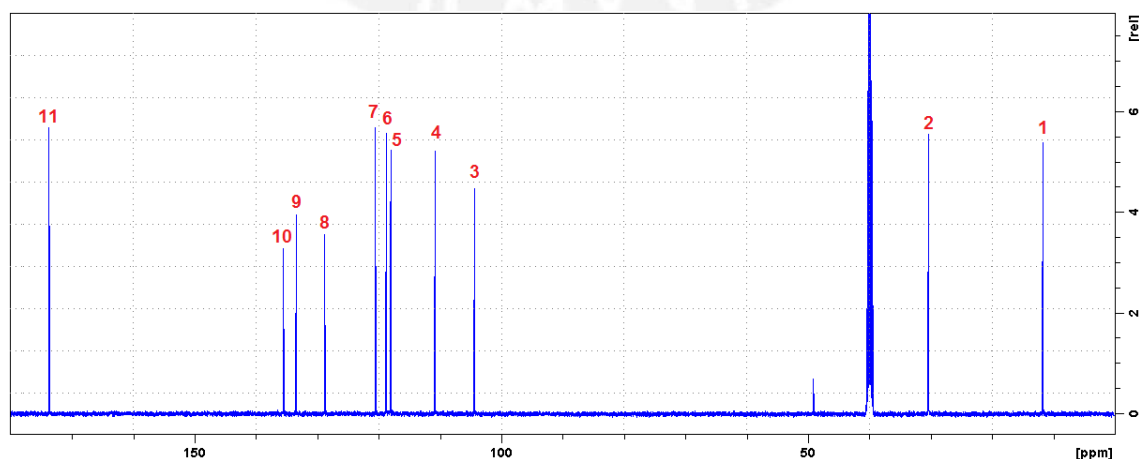


Figura 54. Espectro RMN ^{13}C del AMIA obtenido

En la tabla 14 se muestran todas las señales obtenidas en el espectro de RMN ^{13}C (Anexo 12) y en el DEPT (Anexo 14), asimismo, la figura 55 muestra la asignación de cada carbono a su respectivo desplazamiento.

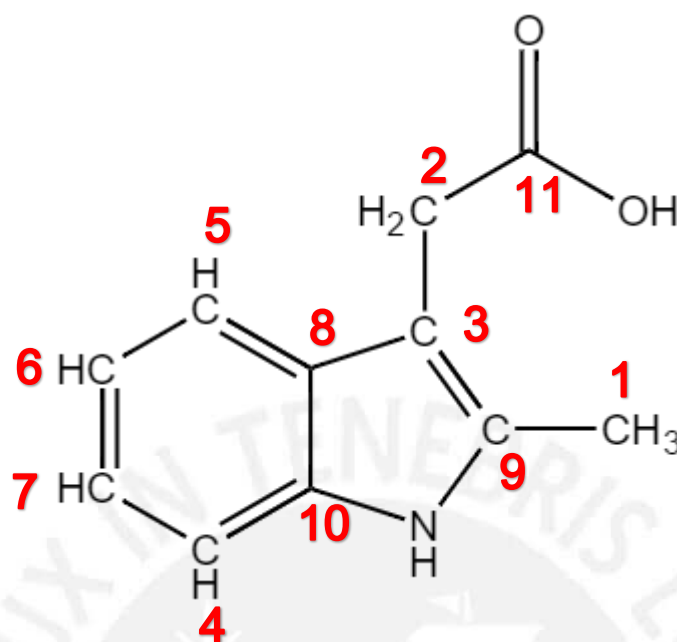


Figura 55. Asignación de los carbonos para el AMIA.

Tabla 14. Espectro RMN ^{13}C y DEPT del AMIA obtenido.

N° carbono	Desplazamiento químico (ppm)	DEPT
1	11,7	-CH ₃
2	30,5	-CH ₂
3	104,4	-C
4	110,8	-CH
5	118,0	CH
6	118,9	CH
7	120,6	-CH
8	128,8	-C
9	133,4	-C
10	135,6	-C
11	173,8	-C

En la región alifática se evidencia dos señales, la primera señal del carbono **C-1** sale a 11,7 ppm y el carbono **C-2** a 30,5 ppm. Esta última señal sale desplazada a menor campo debido a que están influenciados por la presencia del grupo carboxilo. La diferenciación entre **C-1** y **C-2** esta evidenciada en el espectro DEPT (figura 56), donde **C-1** sale hacia arriba (positivo) debido a que corresponde a un carbono primario (-CH₃) y **C-2** sale hacia abajo (negativo) evidenciando un carbono secundario (-CH₂).

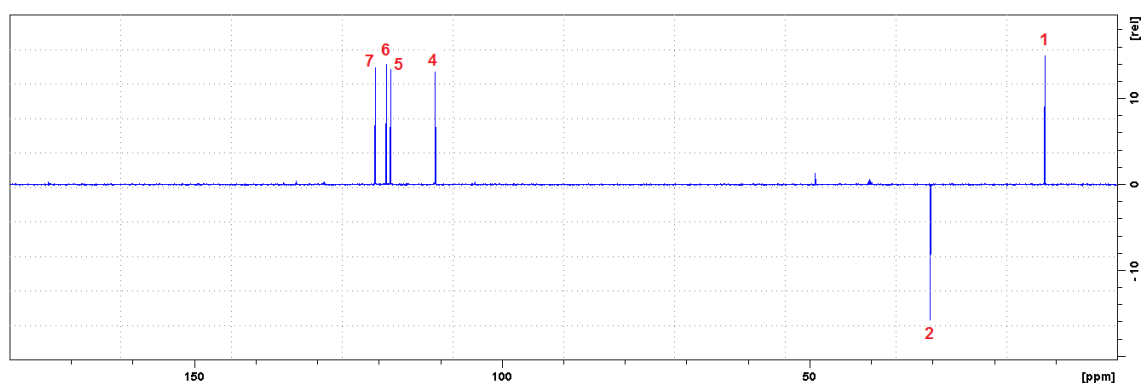


Figura 56. Espectro DEPT del AMIA obtenido

Además, en el espectro HSQC (figura 57) se corroboró la asignación dada al protón y carbono debido a que se correlaciona el **H1-C1** y **H2-C2**. Así mismo se confirmó la presencia del solvente deuterado empleado (DMSO-d₆) y restos de metanol.

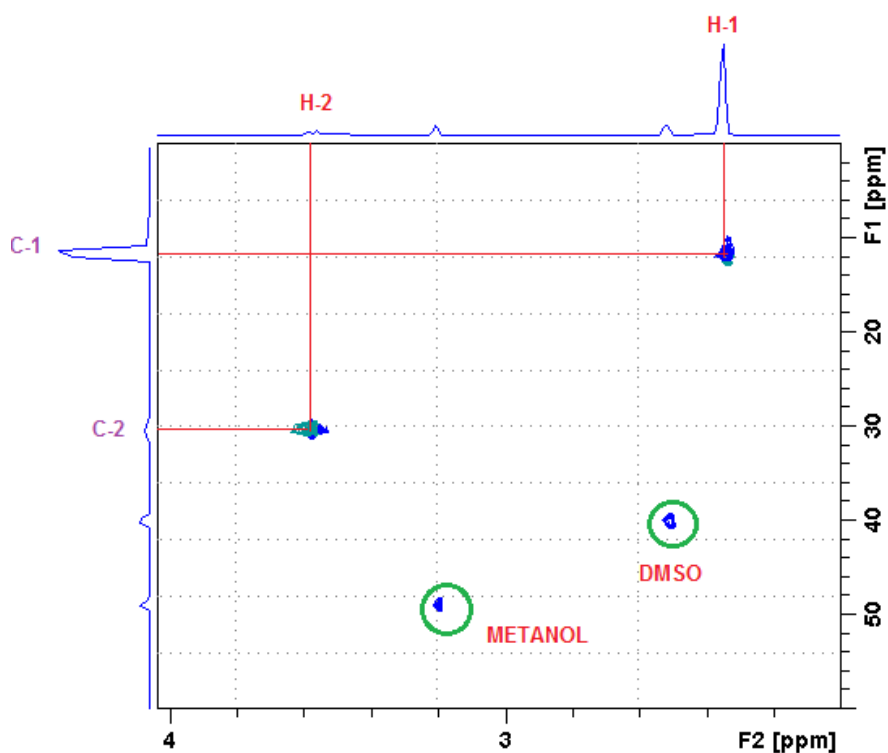


Figura 57. Región alifática del espectro HSQC expandido el AMIA obtenido

Por otro lado, en el DEPT (figura 56) se evidencia cuatro señales que salen hacia arriba (positivo). Como estos carbonos salen a campo más bajo que los alifáticos, son asignados a los carbonos primarios del anillo bencénico. Como se muestra en el espectro HSQC expandido para la región aromática (figura 58), el primer carbono en salir es el que está directamente unido al **H-5**, luego, al **H-6**, al **H-3** y **H-4**.

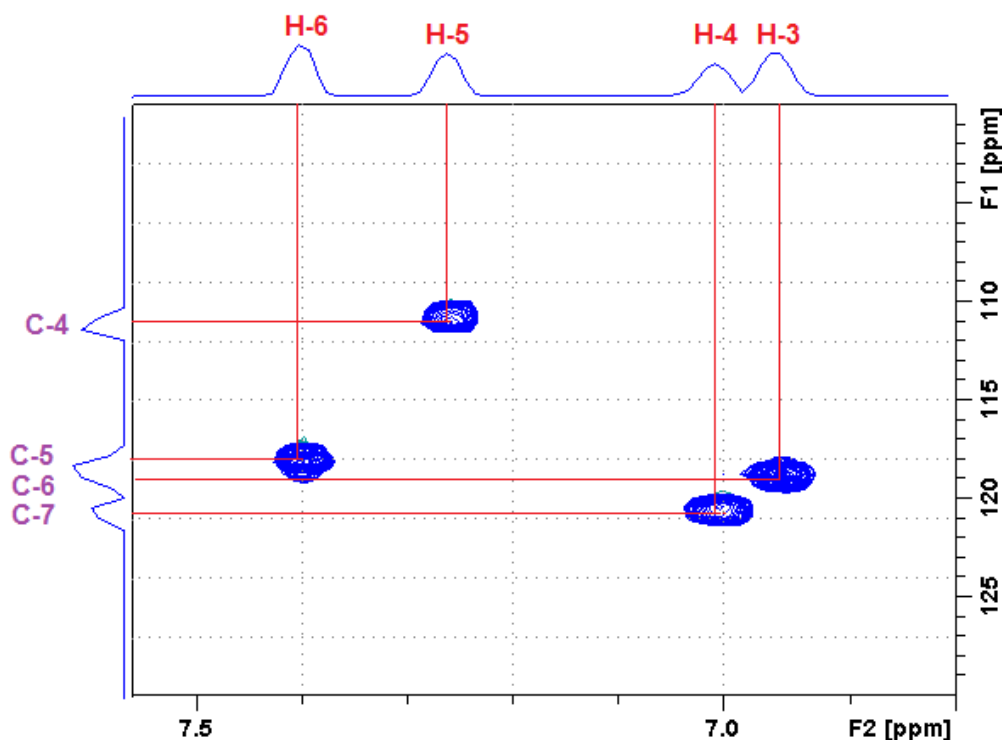


Figura 58. Región aromática del espectro HSQC expandido del AMIA obtenido

Las 4 señales de restantes en el DEPT (figura 56) corresponden a los carbonos **C-3**, **C-8**, **C-9** y **C-10**. Estas no se aprecian en el espectro debido a que son carbonos cuaternarios (-C), los carbonos **C-9** y **C-10** salen desplazados a mayor campo debido a su mayor cercanía con el heteroátomo del núcleo indólico. Las otras dos señales muestran gran diferencia en cuanto a su desplazamiento, siendo el **C-8** el desplazado a campo más bajo, debido a estar influenciado por los dos anillos unidos, la de pirrol y benceno.

La señal característica del carboxilo tampoco es apreciada en el DEPT y es asignada al carbono **C-11** que sale a campo muy bajo, a 173,8 ppm.

6.2.5. Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la nueva propuesta de síntesis *one-pot* del ácido 2-metil-3-indolacético.

En términos generales, la nueva propuesta tiene ventajas considerables en comparación a la ruta tradicional. Es importante resaltar que la propuesta verde desarrollada se da en un solo paso, a diferencia de la forma tradicional que se da en dos (figura 59).

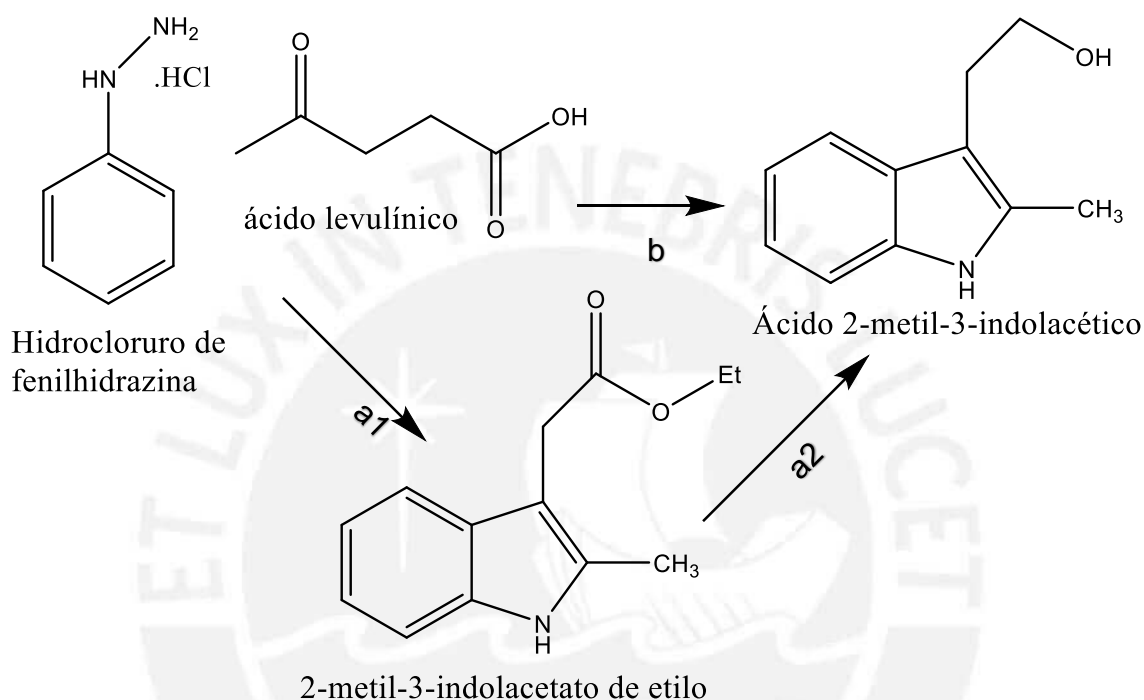


Figura 59. (a1, a2) ruta tradicional de síntesis, (b) nuevo método *one-pot* para síntesis del AMIA.

Sin embargo, lo atractivo de esta nueva propuesta no solo es la reducción del número de pasos en la síntesis, sino también el menor uso de materia prima (reactivos, solventes, catalizadores y otros), menor tiempo de reacción, que se reduce de 48 horas a 1 hora, formándose mayor cantidad de producto (mayor rendimiento). Así mismo, la reacción permite la formación de un solo producto, generando menor cantidad de desecho. Todo esto se traduce en un mayor ahorro energético y un menor impacto al ambiente.

En la tabla 15 se presenta una comparación de los aspectos más saltantes de la ruta tradicional y la nueva propuesta.

Tabla 15. Cuadro comparativo entre la síntesis tradicional del AMIA y la propuesta de síntesis verde.

	Método tradicional	Propuesta verde
Número de pasos	2	1
Reactivos	fenilhidracina, ácido levulínico, etanol, NaOH, HCl 1M	clorhidrato de fenilhidracina, ácido levulínico
Tiempo total	48 horas	1 hora
Solventes y sustancias auxiliares	ácido sulfúrico 18M, etanol, acetato de Etilo, hexano, diclorometano	BMImHSO ₄ y agua
Catalizadores	HCl	BMImHSO ₄
Temperatura	0° C < T < 100 °C	0 °C < T < 100°C
Formación de producto secundarios	SI	NO
Rendimiento	29 %	64 %

Por otro lado, se hace una comparación del carácter verde de la forma tradicional de síntesis (Anexo 1) y la nueva propuesta de síntesis verde desarrollada (Anexo 2) empleando el diagrama de estrella verde. Cabe mencionar que de los 12 principios no se considera el Principio 4 (P4) debido a que se comparan diferentes métodos de síntesis, pero formando el mismo producto y el principio 11 (P11), porque no se desarrollan metodologías de análisis durante el proceso de síntesis.

En el Anexo 16 y Anexo 17 se detalla el procedimiento seguido para obtener el diagrama de estrella verde, así como el cálculo del GSAI; por otro lado, la tabla 16 describe de manera general la evaluación de los principios de química verde.

Tabla 16. Criterios y puntajes utilizados para construir la EV para la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo mediante la ruta clásica y la propuesta verde.

Principio	MÉTODO CLÁSICO		PROPUESTA VERDE	
	Puntaje	Explicación	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	1	Ácido sulfúrico (H314) Acetato de etilo (H319, H336, EUH066) Hexano(H315, H361f, H336, H373, H304, H411) Diclorometano (H315, H319, H351, H336)	3	Desechos inocuos
P2- Economía atómica	1	Exceso de etanol > 10% y formación de producto secundario (piridazinona)	3	Sin exceso de reactantes y no forma productos secundarios
P3-Síntesis químicas menos peligrosa	1	Fenilhidracina (H350, H341, H331, H311, H301, H372, H319, H315, H317, H400) NaOH (H314)	1	Clorhidrato de fenilhidracina (H301, H331, H311, H319, H315, H317, H372, H341, H400, H410, H350)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	1	Acetato de etilo (H319, H336, EUH066) Diclorometano(H315, H319, H351, H336)	2	BMImHSO ₄
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	0° C ≤ T ≤ 100 °C	2	0° C ≤ T ≤ 100 °C
P7- Uso de materia prima renovable	1	No renovable.	2	Líquido iónico es reutilizable
P8- Reducir las derivatizaciones	1	Se protege el grupo carboxilo.	3	No se usan derivatizaciones
P9-Catalizadores	1	H ₂ SO ₄ (H314)	2	BMImHSO ₄

P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable.	1	sustancias no degradables
P12- Prevención de accidentes químicos	1	Etanol (225) Acetato de etilo(H225) Hexano (H225) NaOH (H290)	3	Ningún riesgo

Así mismo, con los datos de la tabla 16 se construyó el diagrama de estrella verde global para cada caso (figuras 60, 61), así como su respectivo cálculo de GSAI.

Los resultados obtenidos demuestran que la propuesta planteada presenta mejor carácter verde que la tradicional, esta diferencia se debe principalmente a que se ha mejorado notablemente la etapa de extracción y purificación, donde los GSAI presentan valores altos de 91,67 para ambos casos (Anexo 17.6).

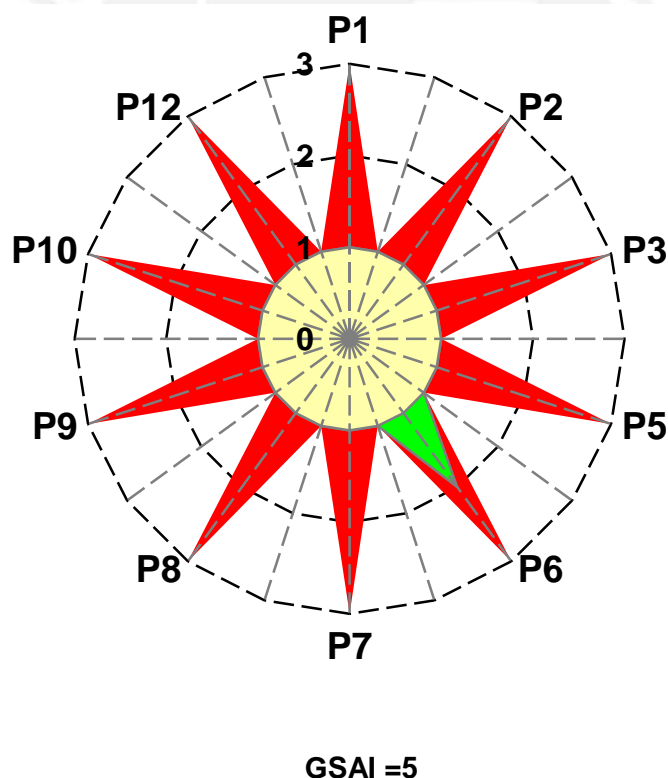


Figura 60. Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del AMIA

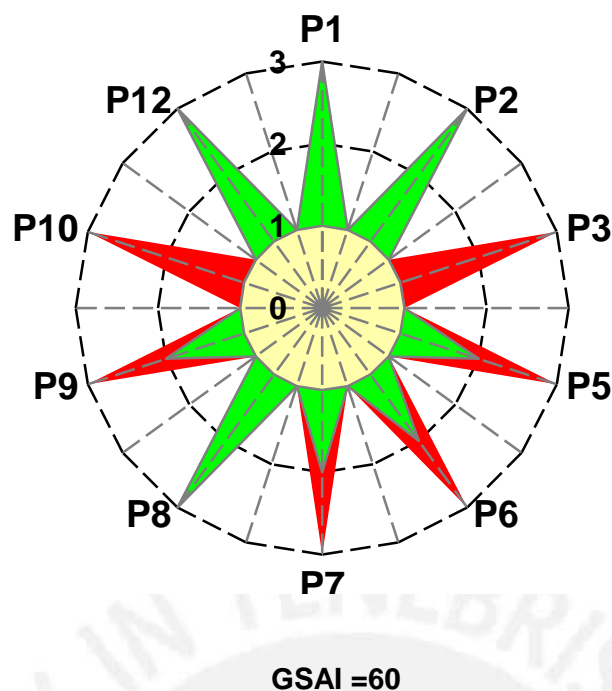


Figura 61. Diagrama de estrella verde global para la síntesis *one-pot* del AMIA

Haciendo un análisis en función de los principios de la química verde, se tiene:

Para el Principio 1, la ruta tradicional no considera prevención alguna, debido a que se desecha sustancias con alto riesgo para la salud y el ambiente, tal es el caso de ácido sulfúrico, acetato de etilo, hexano y diclorometano. En cambio, en la propuesta verde no se genera desecho tóxico alguno, debido a que se reutiliza el líquido iónico.

En cuanto a la economía del átomo (Principio 2), se observa que en el caso de la ruta tradicional se emplea un exceso de etanol superior al 100 % de lo necesario, además de la formación de productos secundarios como la pirididazona. Mientras que en la propuesta verde se consideran proporciones estequiométricas.

Con respecto al principio 3, no se observa ninguna mejora de la propuesta verde frente a la ruta tradicional. Esto se debe a que ambas metodologías emplean reactivos peligrosos como punto de partida, el reactivo que se usa es la fenilhidracina o clorhidrato de fenilhidracina, los cuales presentan un alto riesgo para la salud y el medio ambiente.

Para el principio 5, se observa que hay una mejora debido a que la propuesta verde emplea solventes menos dañinos a la salud y el medio ambiente, como es el caso del líquido iónico que, al ser correctamente reciclado, disminuye su impacto negativo. Por otro lado, la ruta tradicional si emplea solventes tóxicos a la salud y medio ambiente, como es el caso del acetato de etilo y diclorometano.

En cuanto a la eficiencia energética (Principio 6) no se observa ninguna mejora, debido a que ambas metodologías se desarrollan a presión ambiental y a una temperatura en el rango de 0 a 100 °C.

La propuesta verde emplea líquido iónico como solvente y/o catalizador, el cual puede ser reutilizado (Principio 7) para próximas reacciones, a diferencia de la ruta tradicional donde ninguna sustancia empleada es reutilizada.

Un logro importante en la propuesta verde es el hecho de que no emplea grupos de protección ni derivatizaciones (Principio 8), debido a que se desarrolla una síntesis *one-pot*, a diferencia de la ruta clásica que protege el grupo carboxilo transformándolo a éster.

Por otro lado, si bien es cierto ambos métodos emplean catalizadores (Principio 9), el líquido iónico empleado en la propuesta verde es más atractivo debido a que también actúa como solvente, presenta mayor estabilidad, ayuda a la separación de fases para extracción, debido a su baja volatilidad es menos tóxico a la salud y el ambiente, y es fácilmente reciclado. Por otro lado, en la ruta tradicional se emplea ácido sulfúrico concentrado, el cual es altamente corrosivo, oxidante y libera gases sulfurados tóxicos al ambiente.

Con respecto al diseño de productos químicos biodegradables (Principio 10) ambas metodologías no evidencian productos degradables en sustancias inocuas.

Un aspecto importante a considerar es la prevención de accidentes químicos (Principio 11), donde la propuesta verde evidencia mejoras debido a que emplea sustancias que no son explosivas, inflamables o corrosivas. Mientras que la ruta tradicional emplea sustancias inflamables como el etanol y hexano, o corrosivas a materiales metálicos como en hidróxido de sodio (NaOH).

7. Conclusiones

Se logró demostrar que no es posible obtener el ácido 2-metil-3-indolacético a partir de la fenilhidracina con ácido levulínico, empleando líquido iónico ácido de Brönsted (BMImHSO₄) como solvente y catalizador. Mediante la caracterización del producto obtenido (FT-IR, RMN ¹H y RMN ¹³C) se comprobó que se trataba de una hidrazona (4-(2-fenilhidrazinalideno)-pentanoico) con rendimiento del 87 %.

Sin embargo, sí fue posible sintetizar el ácido 2-metil-3-indolacético al hacer reaccionar el clorhidrato de fenilhidracina con ácido levulínico en presencia de líquido iónico ácido de Brönsted (BMImHSO₄). La caracterización (FT-IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT y HSQC) del producto evidenció la formación del ácido 2-metil-3-indolacético, con un rendimiento de 64 %.

Tras evaluar diferentes variables (reactivo de partida, temperatura, cantidad de líquido iónico y concentración ácida del medio) se concluyó que la sustancia responsable de la catálisis ácida es el HCl, el cual presenta mayor actividad química cuando está disperso en medio líquido iónico y no en solución acuosa. Asimismo, el catión del líquido iónico al interactuar con el par libre de los nitrógenos ayuda al momento del reacomodo sigmatrópico [3,3] y la ciclación. Por otro lado, en cuanto a la temperatura, se puede mencionar que ayuda a la ciclación y formación del indol, ya que en el mecanismo se evidencia un equilibrio endotérmico.

Haciendo uso del diagrama de estrella verde, se comprobó que el nuevo método de síntesis *one-pot* presentó mejor carácter verde, debido a que las sustancias empleadas (solvente, catalizador) y generadas (productos, desechos) implican un menor peligro para la salud, medio ambiente y no presentan riesgos de accidente químico. Asimismo, el GSAI mejoró en un 55 %, el tiempo de reacción se redujo de 48 a 1 hora, su rendimiento mejoró de 29 a 64 %, además la cantidad de materia prima utilizada (reactivos, solventes, catalizadores y sustancias auxiliares) disminuyó considerablemente en número y cantidad.

Se puede afirmar que, el uso de líquidos iónicos como catalizadores y solventes en la síntesis de derivados del ácido 3-indolacético es una alternativa eficiente, en cuanto a rendimiento e incremento del carácter verde de la reacción. Específicamente en este estudio se obtuvo el ácido 2-metil-3-indolacético, donde el proceso es rápido, sencillo y de buen rendimiento.

8. Bibliografía

- (1) Rajiv, D.; Suman, S.; Sonwane, S.; Srivastava, S. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold. *PharmaChem*, **5** (2011) 120-144.
- (2) Lodyga-Chruscinska, E.; Turek, M. Compounds containing indole ring—the future of medicine. *PharmaChem*, **8** (2009) 6-8.
- (3) Ramesh, D.; Avinash, A.; Salenajina, S. Indole: The molecule of diverse pharmacological activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **3** (2011) 519-523.
- (4) Biswal, S.; Sahoo, U.; Sethy, S.; Kumar, H. K. S.; Banerjee, M. Indole: the molecule of diverse biological activitie. *Asian J. Pharm. Clin.*, **5** (2012) 1-6.
- (5) Srivastava, A.; Pandeya, S. Indole a versatile nucleus in pharmaceutical field. *International J. Current Pharm Review and Research*, **1** (2011) 1-8.
- (6) Hemalathaa, K.; Madhumitha, G.; Selvaraj, M. Indole as a Core Anti-Inflammatory Agent- A Mini Review. *Che Sci.*, **2** (2013) 287-292.
- (7) Young-kwan, L.; Cheon-Cyu, C. Aplication in medicine of indol the derivates and its complex. *Tetrahedron*, **45** (2004) 1857-1859.
- (8) Khudyakova, N.; Sarycheva, A.; Kamensky Y. Marine Indole Alkaloids. *European neuropsychopharmacology*, **15** (2005) 254-259.
- (9) Takani, M.; Masuda, H.; Yamauchi, O. Indole Rings in Palladium (II) Complexes ,dual Mode of Metal Binding and Aromatic Ring Stacking Causing syn-anti Isomerism. *Inorg. Chem.*, **235** (2006) 367-374
- (10) Cheetham, R.; Mikloiche, C.; Glubiak, M. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, **31** (1995) 15-19.
- (11) Bashford, K.; Cooper, A.; Kane, P.; Moody, C. A new protecting – group strategy for indoles. *Tetrahedron*, **43** (2002) 135-137
- (12) Tatchell, A.; Furnis, B.; Hannaford, A.; Smith, P. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*. John Wiley and Sons New York, **1** (1989) 1-6.
- (13) Gore, S.; Baskaran, S.; König, B. Fischer Indole Synthesis in Low Melting Mixtures. *Organic Letters*, **14** (2012) 4568-4571.
- (14) Miyata, O.; Kimura, Y.; Muroya, K.; Hiramatsu, H.; Naito, T. Thermal cyclation of N-trifluoroacetyl enehydrazines undel mild conditions: A novel entry into the Fischer indole synthesis. *Tetrahedron*, **40** (2000) 3601–3604.
- (15) Kissman, H.; Farnsworth, D.; Witkop, B. Fischer Indole Synthesis with chlorhydic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, **74** (1980) 3948–3949.

- (16) Hegde, H.; Madhukar, P.; Madura, J.; Thummel, R. Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 4550–4552.
- (17) Hillier, M.; Marcoux, F.; Zhao, D.; Fischer Indole Synthesis with Acetic Acid. *J. Org. Chem.*, **70** (2006) 8385–8394.
- (18) Fitzpatrick, J.; Hiser, R. Noncatalytic Fischer Indole Synthesis. *J. Org. Chem.*, **22** (1958) 1703 – 1704.
- (19) Dupont, J.; Souza, R.; Suarez, P. Ionic Liquids in Synthesis. *Chem. Rev.*, **102** (2003) 3667 – 3692.
- (20) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. Process Intensification Technologies for Green Chemistry. *Catal. Today*, **74** (2003) 157 – 189.
- (21) Cole, A.; Jensen, J.; Ntai, I.; Tran, K.; Weaver, K. Novel Brønsted acidic ionic liquids and their use as dual solvent-catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002) 5962 – 5963.
- (22) Joseph, T.; Sahoo, S.; Halligudi, S. Reactivity of Brønsted acid ionic liquid as dual solvent and catalyst for Fischer esterifications. *J. Mol. Catal.*, **234** (2005) 107–110.
- (23) Zhu, H.; Yang, F.; Tang, J.; He, M.; Ionic liquid mediated esterification of alcohol with acetic acid. *Green Chem.*, **5** (2003) 38 – 39.
- (24) Wu, H.; Yang, F.; Cui, P.; Tang, J.; He, M. Synthesis of aryl ketones by acylation of arenes. *Tetrahedron* **45** (2004) 4963 – 4965.
- (25) Wang, P.; Cui, P.; Zou, G.; Yang, F.; Tang, J. Study on Selective Dimerization of α -Methylstyrenes Promoted by Ionic Liquids. *Tetrahedron* **62** (2006) 3985–3988.
- (26) Zhao, G.; Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Huang, J.; Sun, D. One-pot Preparation of β -amino Carbonyl Compounds by Mannich. *Green Chem.* **6** (2004) 75-79.
- (27) Sahoo, S.; Joseph, T.; Halligudi, S. Basic ionic Liquids. A short review. *J. Mol. Catal.*, **244** (2006) 179–182.
- (28) Xu, D.; Yang, W.; Luo, S.; Wang, B.; Wu, J.; Xu, Z. Fischer indole synthesis in Brønsted acidic ionic liquids: a green, mild, and regioselective reaction system. *European journal of organic chemistry*, **6** (2007) 1007-1012.
- (29) Kumar, O.; Madevan M. Green synthesis of 2, 3, 4, 9-tetrahydro-1H-carbazoles/2, 3-dimethylindoles catalyzed by [bmim (BF₄)] ionic liquid in methanol. *Org. Comm.*, **6** (2013) 31-40.
- (30) Ivy, L.; Librando, C. Microwave-assisted Fischer Indole synthesis of 1,2,3,4 tetrahydrocarbazole catalyzed by 1,3-dialkylimidazolium bromide ionic liquid. *Procedia Chemistry* **16** (2015) 299–305.
- (31) Corrêa, A.; Zuin, V. Química Verde: Fundamentos y Aplicaciones. *CONICET*, **1** (2012) 1-127.
- (32) Vardanyan, R.; Hruby, V. Synthesis of essential drugs. Amsterdam: Elsevier, **4** (2006) 156-180.

- (33) Cue, B.; Zhang, J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2** (2009) 193-211.
- (34) Jimenez-Gonzalez, C. An Executive Guide to Pharmaceutical Manufacturing Efficiency and the Effect of Environmental Legislation *Rockwell Automation*, **3** (2009) 121-127.
- (35) Sanderson, K. It's not easy being green. *Nature*, **469** (2011) 18-20.
- (36) Talaviya, S.; Majmudar, F. Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. *Journal of Medical Sciences*, **1** (2012) 7-13.
- (37) Siodmiak, T.; Piotr, M.; Proszowska, A. Ionic Liquids: A New Strategy in Pharmaceutical Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **9** (2012) 203-208.
- (38) Vollhardt, K.; Schore, N. *Organic chemistry Structure and function*. New York University of California W.H Freeman and company, **1** (1999) 121-128.
- (39) Sainsbury, M. *Heterocyclic Chemistry*. Royal Society of Chemistry, **2** (2001) 189-193.
- (40) Robinson, G.; Robinson, R. Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery. *J. Chem. Soc.*, **1** (1924) 827-840.
- (41) Hughes, D.; Zhao, D. Fischer Indole Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, **1** (2007) 1007-1012.
- (42) Bast, K.; Durst, T.; Huisgen, R.; Lindner, K.; Temme, R. Fischer Indolization. *Tetrahedron*, **54** (1998) 3745-3764.
- (43) Illy, H.; Funderburk, L. Fischer indole synthesis. *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 4283-4285.
- (44) Miller, F.; Schinske, W. New data on the mechanism of the Fischer indole synthesis. *J. Org. Chem*, **43** (1978) 3384-3388.
- (45) Lyle, R.; Skarlos, L. The Chemistry of Indoles. *Chem. Commun.*, **2** (1966) 644-646.
- (46) Anastas P.; Warner J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press. New York, **1** (1998) 25-28.
- (47) León-Cedeño, F. Implementación de algunas de las técnicas de la Química Verde (o Química Sustentable) en docencia. *Educación Química*, **3** (2009) 441-446.
- (48) Burmeister, M.; Rauch, F.; Eilks, I. Education for Sustainable Development (ESD) and chemistry education. *Chemistry Education Research and Practice*, **13** (2012) 59-68.
- (49) Yarto, M. A.; Gavilán, A.; Martínez, M. La química verde en México. *Gaceta ecológica*, **72** (2004) 35-44.
- (50) Del Pilar, C.; Miranda, M.; Pilar, C.; Consuelo, E.; Soledad, E.; Angeles, F.; Dionisia, S. Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. *Química verde*, Editorial UNED. **1** (2012) 1-124.
- (51) Welch, W.; Kraska, A.; Sarges, R.; Koe. B. A catalytic enantioselective synthetic route to the important antidepressant sertraline. *J. Med. Chem.*, **27** (1984) 1508-1515.

- (52) Trost, B.; Frederiksen, M.; Rudd, M. Selectivity in the Ruthenium-Catalyzed Alder Ene Reactions of Di- and Triynes. *Chem. Int.*, **44** (2005) 6630-6632.
- (53) Skucas, E.; Ngai, M.; Komanduri, V.; Krische, M. Formation of C-C Bonds via Catalytic Hydrogenation and Transfer Hydrogenation: Vinylation, Allylation, and Enolate Addition of Carbonyl Compounds and Imines. *Acc. Chem.*, **40** (2007) 1394-1401.
- (54) Ghosh, A.; Tiago de Oliveira, F.; Yano, T.; Nishioka, T. Catalytically active mu-Oxodiiron (IV) oxidants from Iron (III) and dioxygen. *Mermelada Chem. Soc.*, **127** (2005) 2505-2513
- (55) Williams, T.; Viñuela, E. Is the naturally-derived insecticide Spinosad compatible with isent enemies. *Biocontrol Science & Technology*, **13** (2003) 459-475.
- (56) Thomas, J.; Raja, R. Design of a green one-step catalytic production of ξ -caprolactama. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102** (2005) 13732–13736.
- (57) Natarajan, M.; Garcia-Garibay, A. Diastereoselective synthesis and spin-dependent photodecarbonylation of di(3-phenyl-2-pyrrolidinon-3-yl)ketones: synthesis of nonadjacent and adjacent stereogenic quaternary centers. *Resendiz. Chem Commun (Camb)*, **2** (2008) 193-5.
- (58) Draths, K.; Frost, J.; Biocatalytic synthesis of catechol from glucose. *Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 1657-1659.
- (59) Mu, L.; Feng, S. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *J Control Release*, **86** (2003) 33–48.
- (60) Tse, C.; Ching, H. Real-World Effectiveness of Sitagliptin as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Postgraduate Medicine*, **126** (2014) 205-215.
- (61) Beal, R.; Betts, W. Role of rhamnolipid biosurfactants in the uptake and mineralization of hexadecane in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Applied Biotechnology*, **89** (2000) 158-168
- (62) Chen, P.; Beckman, A. Production of Hydroxyl Radical via the Activation of Hydrogen Peroxide by Palladium. *Chem Verde*, **9** (2007) 802–808.
- (63) Sugden, S.; Wilkins, H. The parachor and chemical constitution. Part XI. Arsenic and selenium compounds. *Chem. Soc.*, **1** (1929) 1291-1292.
- (64) Hurley, H.; Weir, T. The electrodeposition of aluminium from nonaqueous solutions at room temperature. *Journal Electrochemical Society*, **98** (1951) 207-212.
- (65) Holbrey, J.; Wilkes, J. Properties of ionic liquid solvents for catalysis. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **214** (2004) 11-17
- (66) Ribeiro, M.; Machado, A. Metal–Acetylacetonate Synthesis Experiments: Which Is Greener? *Journal of Chemical Education*, **88** (2011) 947-953.

- (67) Ribeiro, M.; Costa, D.; Machado, A. "Green Star": a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **3** (2010) 149-159.
- (68) Rita, D.; Gabriela, T.; Ribeiro, M.; Adélico, A.; Machado, A. Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J.Chem. Educ.*, **92** (2015) 1024-1034.
- (69) Thomas, D.; Nibbs, E.; Zhu, Y. Preparation of 2-methylethyl-3-indoleacetic acid. *Organic Letters and Reviews*, **2** (2004) 3480-3483



9. ANEXO

Anexo 1. Procedimiento de síntesis del AMIA (forma tradicional)

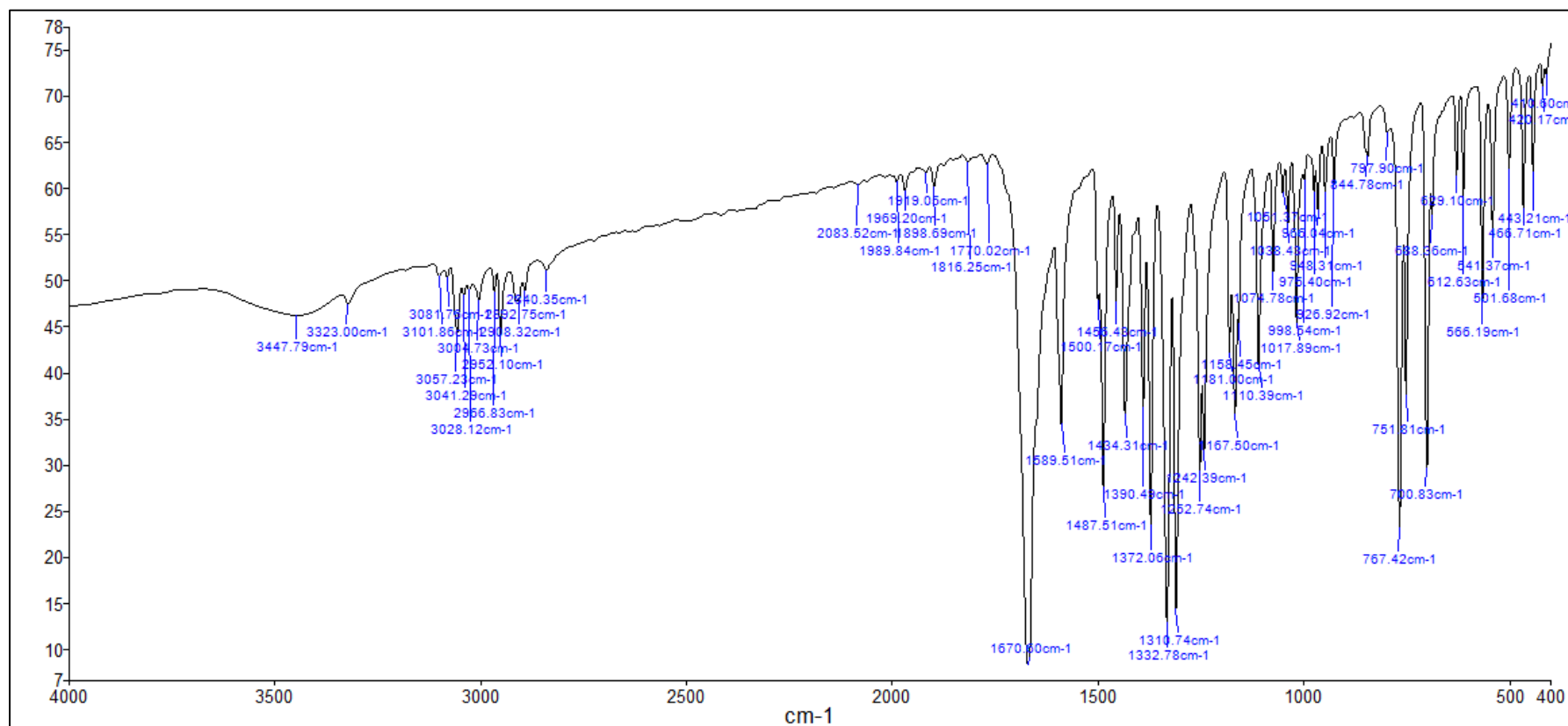
En una primera etapa se calentó a reflujo 15 mL de fenilhidracina (4,9 mL, 50 mmoles), EtOH (36 mL), ácido levulínico (5,1 mL, 50 mmol) y H₂SO₄ 18,0 M (4 mL). Después de 24 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el EtOH se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó una vez con agua, tres veces con HCl 1,0 M, tres veces con agua, una vez con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25 \rightarrow 30 % EtOAc / Hexanos) para proporcionar una mezcla de piridazinona e indol acetato de etilo, que se usó sin purificación adicional.

Para la segunda etapa del proceso, el residuo de la primera etapa se diluyó con agua (50 mL), se añadió NaOH (6,0 g, 150 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo. Después de 21 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1,0 M a pH = 1. Luego se extrajo cuatro veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro para proporcionar 1,55 g del ácido indol acético como un sólido marrón rojizo. Las capas acuosas combinadas se filtraron y lavaron con agua y hexanos para producir 1,19 g adicionales de producto. Rendimiento: 2,74 g, 29 % (69).

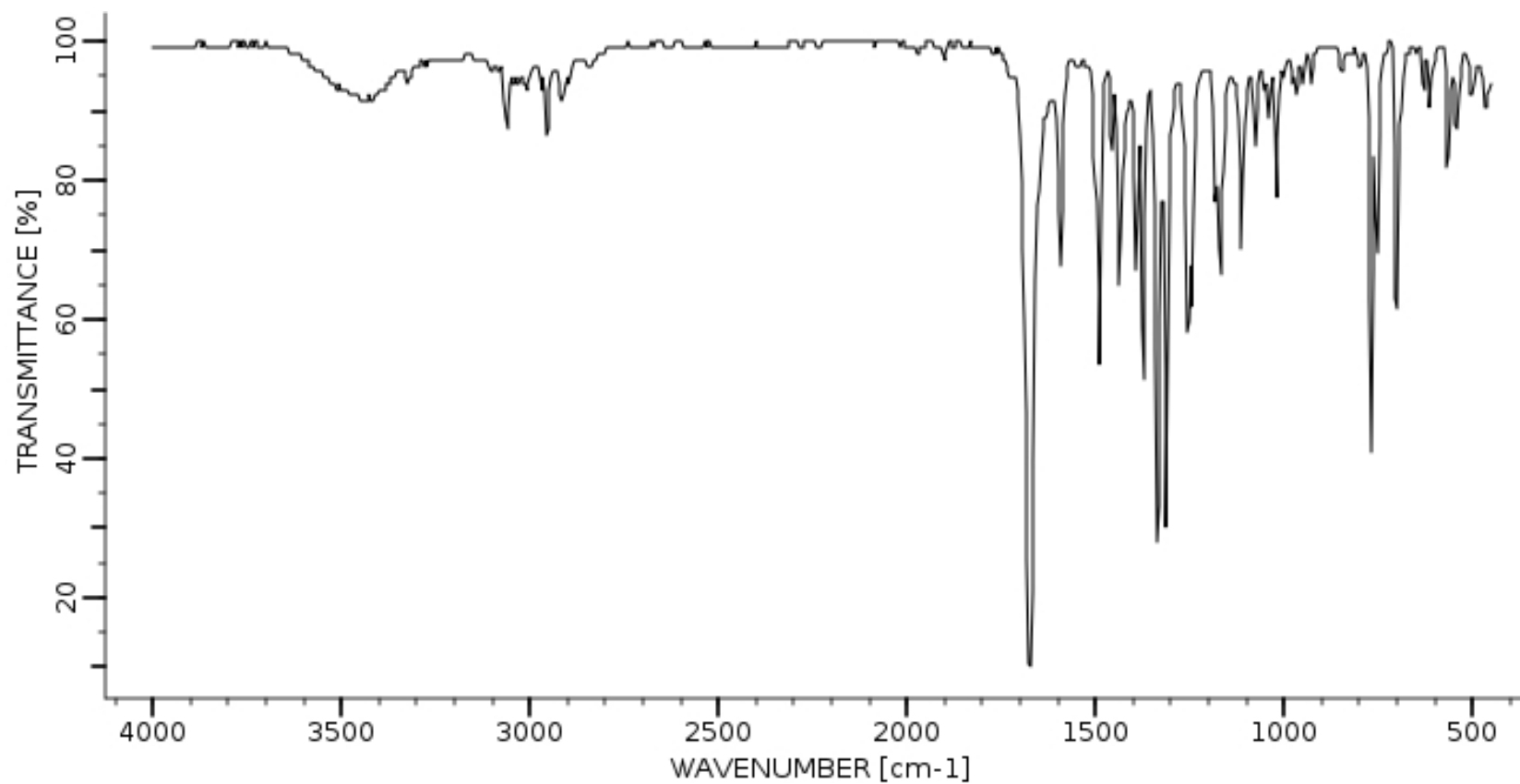
Anexo 2. Procedimiento de síntesis del AMIA (Propuesta verde)

Se combinaron 4 mmol (0,578 g) de hidrocloreto de fenilhidracina con 4 mmol de ácido levulínico (0,464 g), utilizando 1 mL de líquido iónico BMImHSO₄, este proceso fue monitoreado por CCF para ver el tiempo adecuado, a baño maría. Una vez terminada la reacción se llevó la mezcla a 10 mL de volumen total, se llevó a 0 °C y se esperó al siguiente día para la formación de cristales amarillo oscuros. Finalmente fue lavado con agua caliente, filtrado y secado.

Anexo 3. Espectro FT-IR experimental del AFHP obtenido



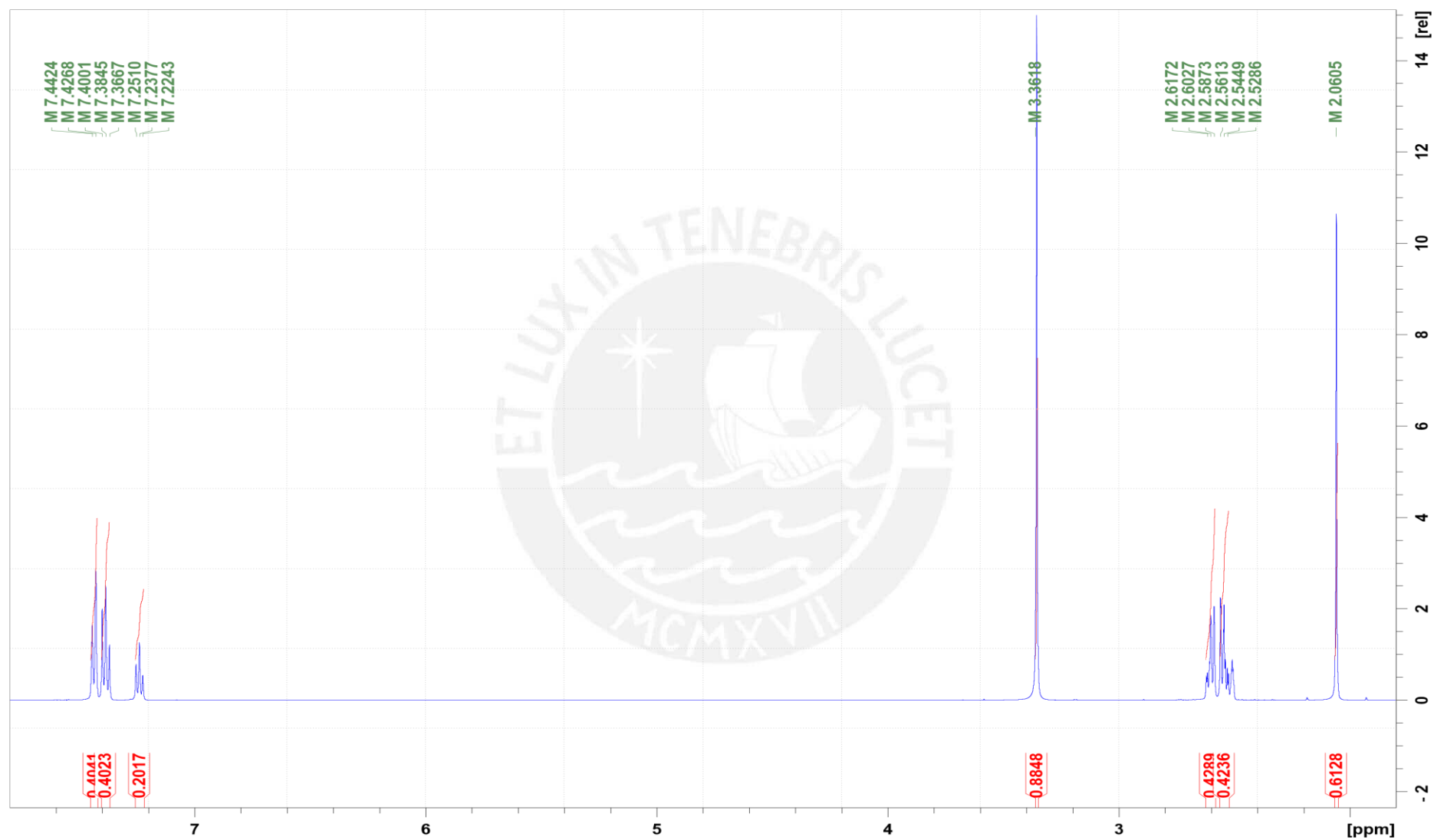
Anexo 4. Espectro FT-IR reportado del AFHP. Tomado de <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>



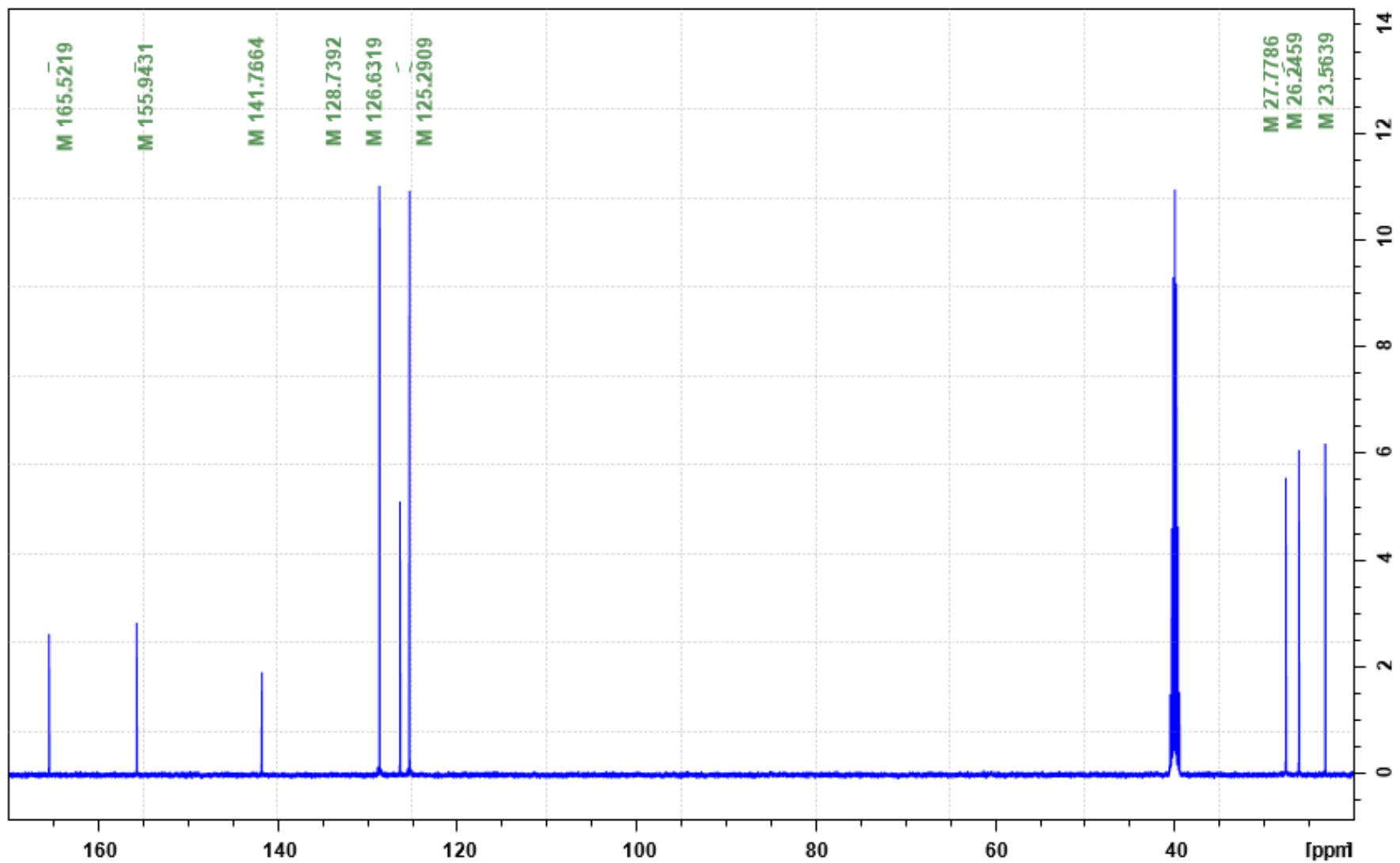
BIORAD: Infrared spectral data from the Bio-Rad/Sadtler IR Data Collection was obtained from Bio-Rad Laboratories, Philadelphia, PA (US).

Copyright © Bio-Rad Laboratories. All Rights Reserved.

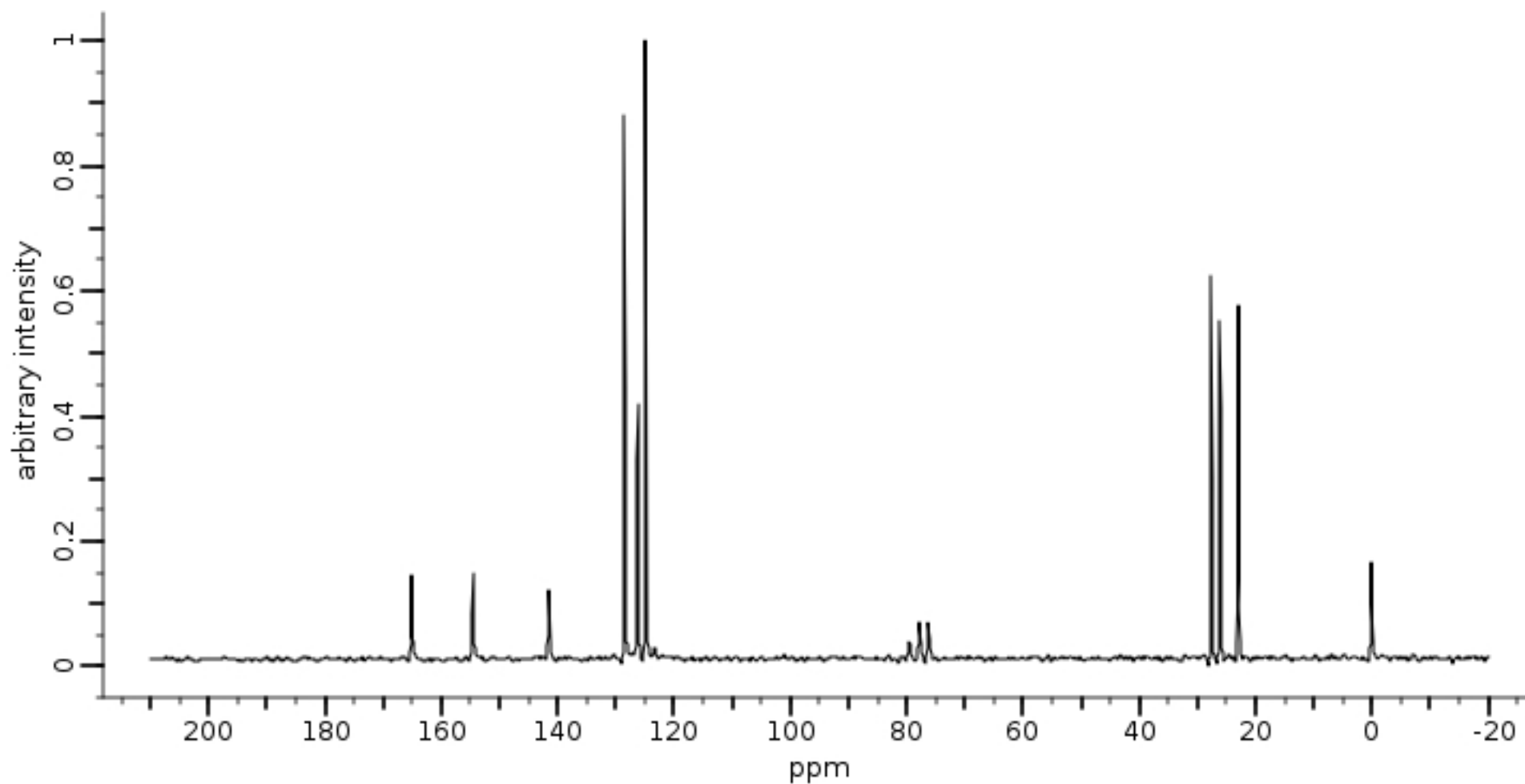
Anexo 5. Espectro RMN ¹H experimental del AFHP obtenido



Anexo 6. Espectro RMN ¹³C experimental del AFHP obtenido

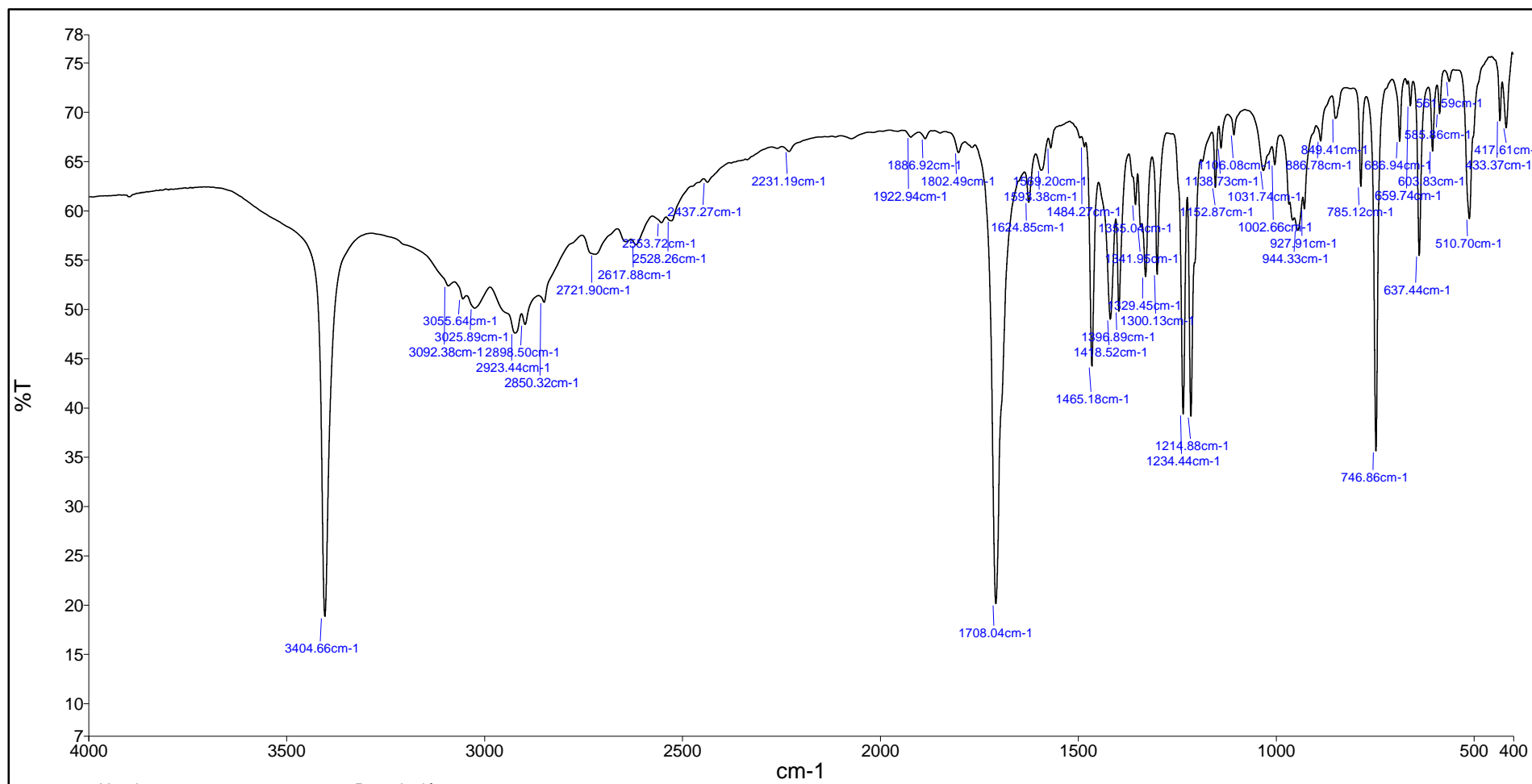


Anexo 7. Espectro RMN ^{13}C reportado del AFHP. Tomado de <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>

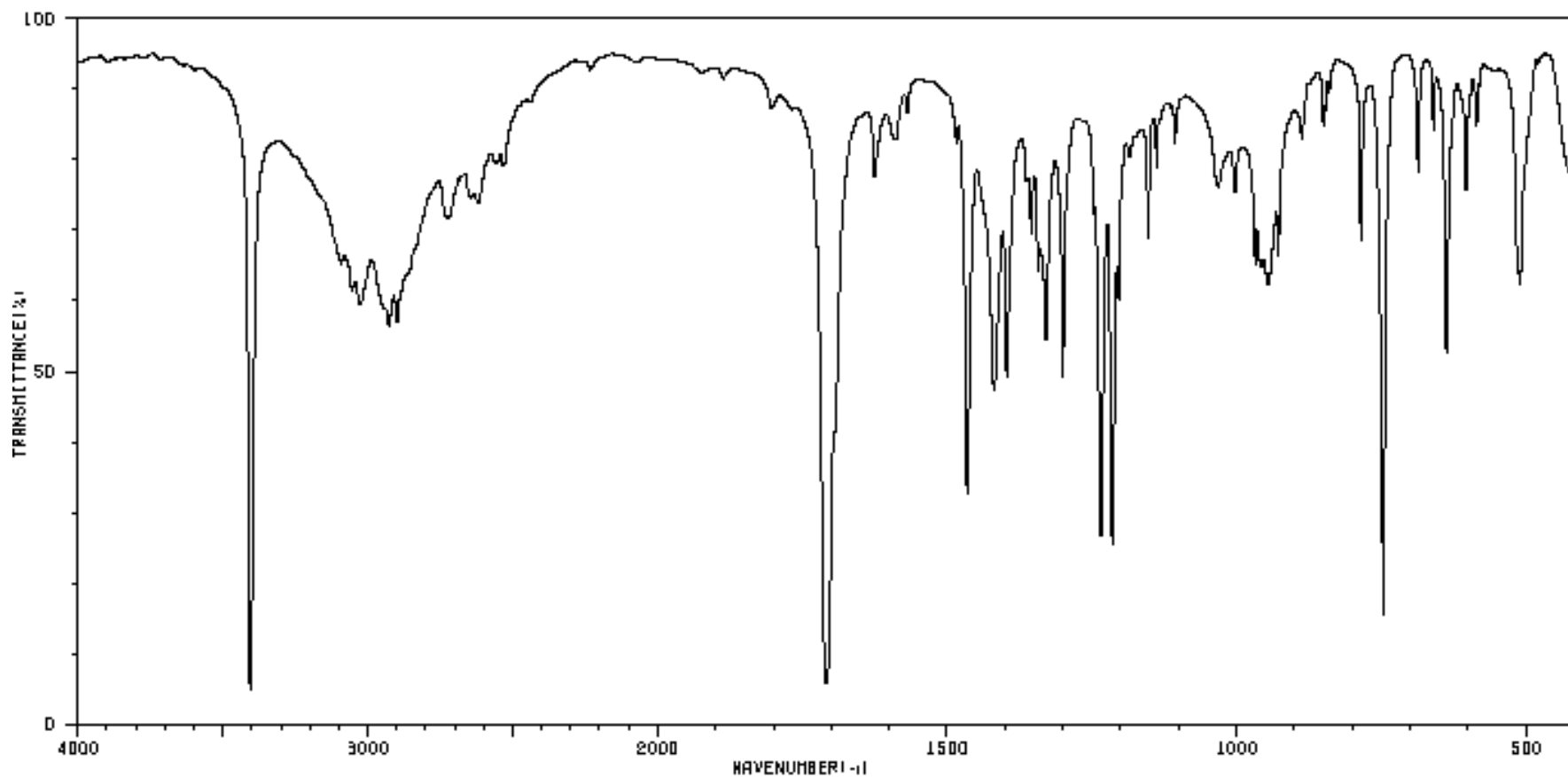


BIORAD: Copyright Bio-Rad Laboratories. All Rights Reserved.

Anexo 8. Espectro FT-IR experimental del AMIA obtenido

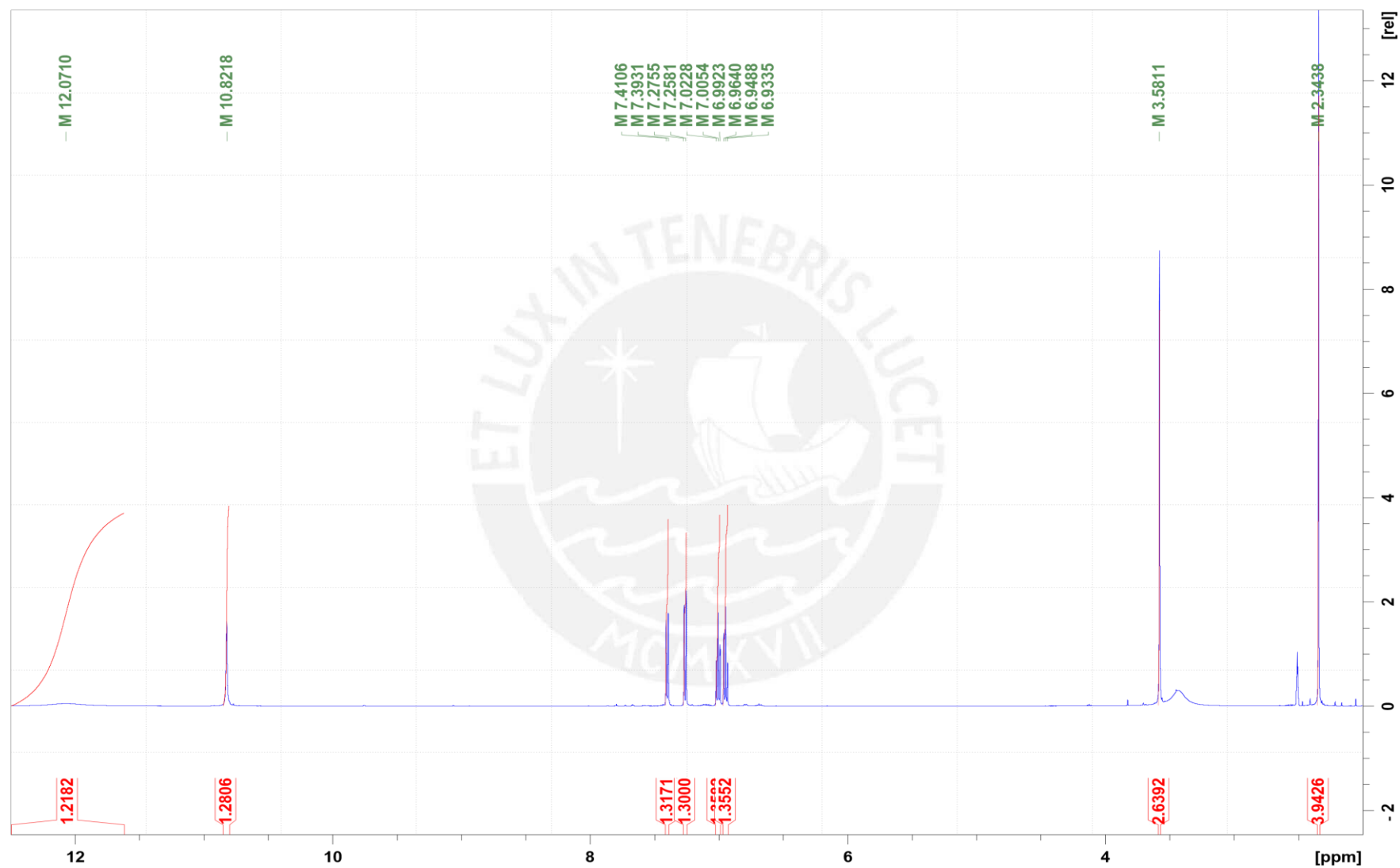


Anexo 9. Espectro FT-IR reportado del AMIA. Tomado de <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>

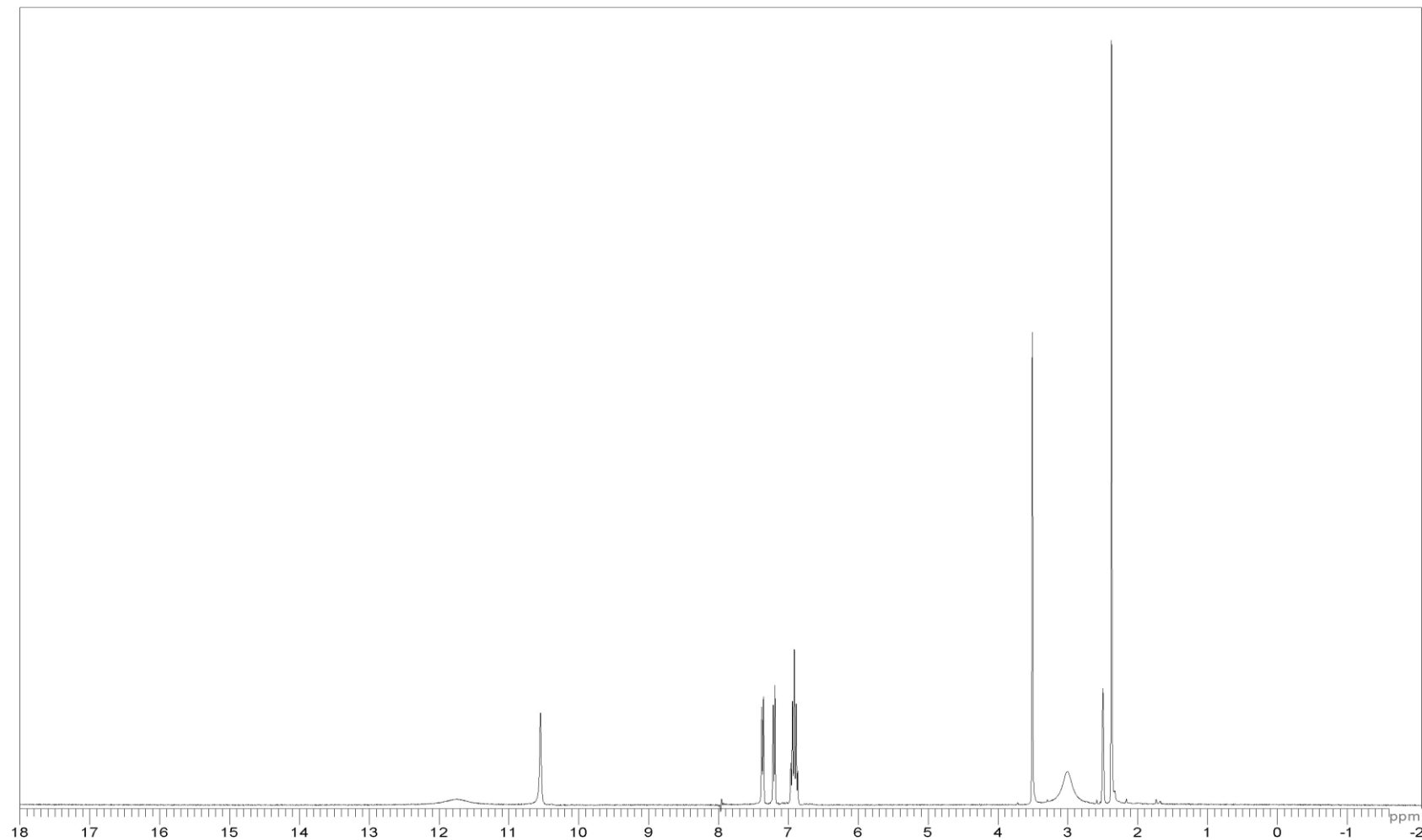


AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan))

Anexo 10. Espectro RMN ¹H experimental del AFHP obtenido

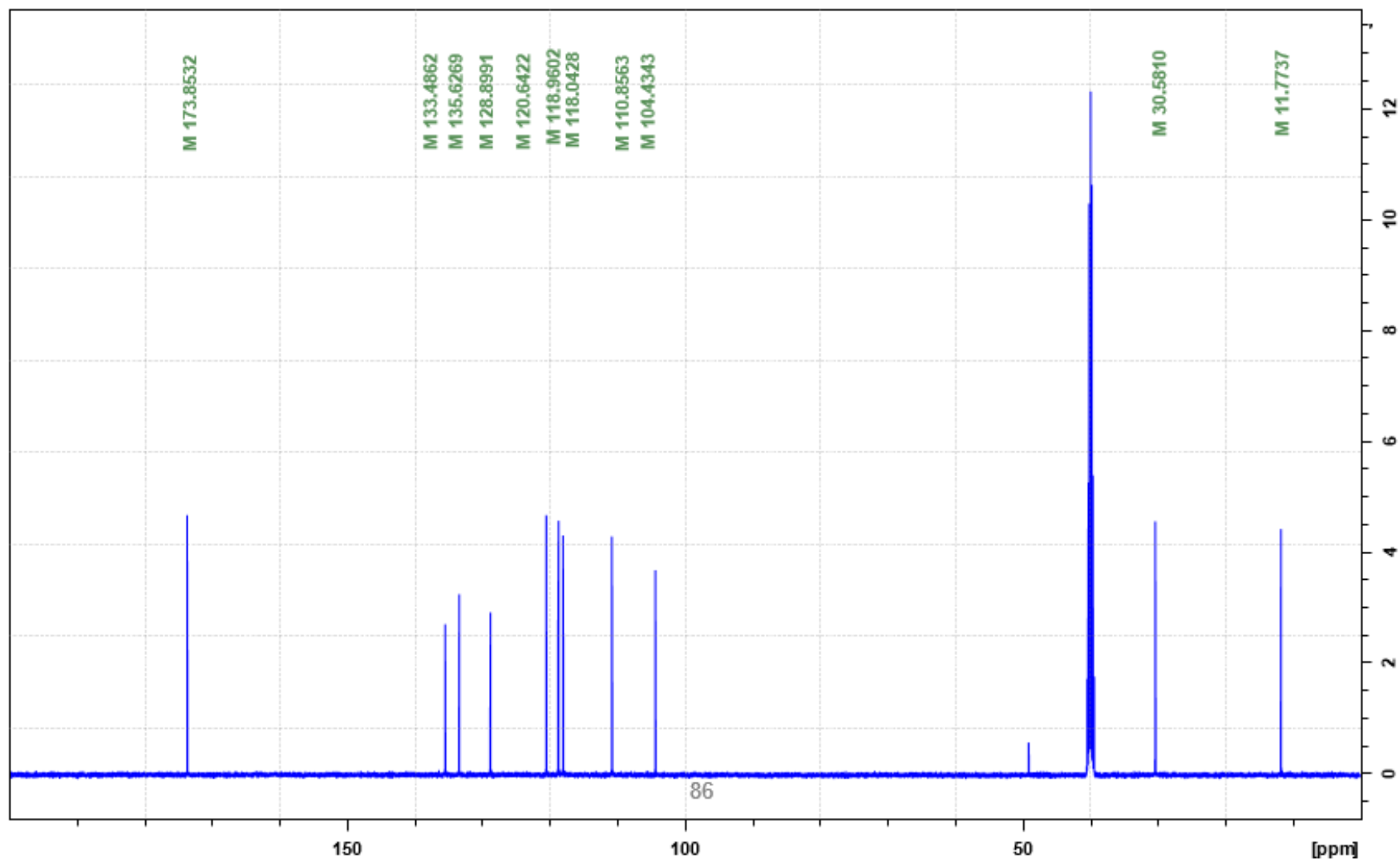


Anexo 11. Espectro RMN ^1H reportado del AFHP. (Tomado de <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.isf>)

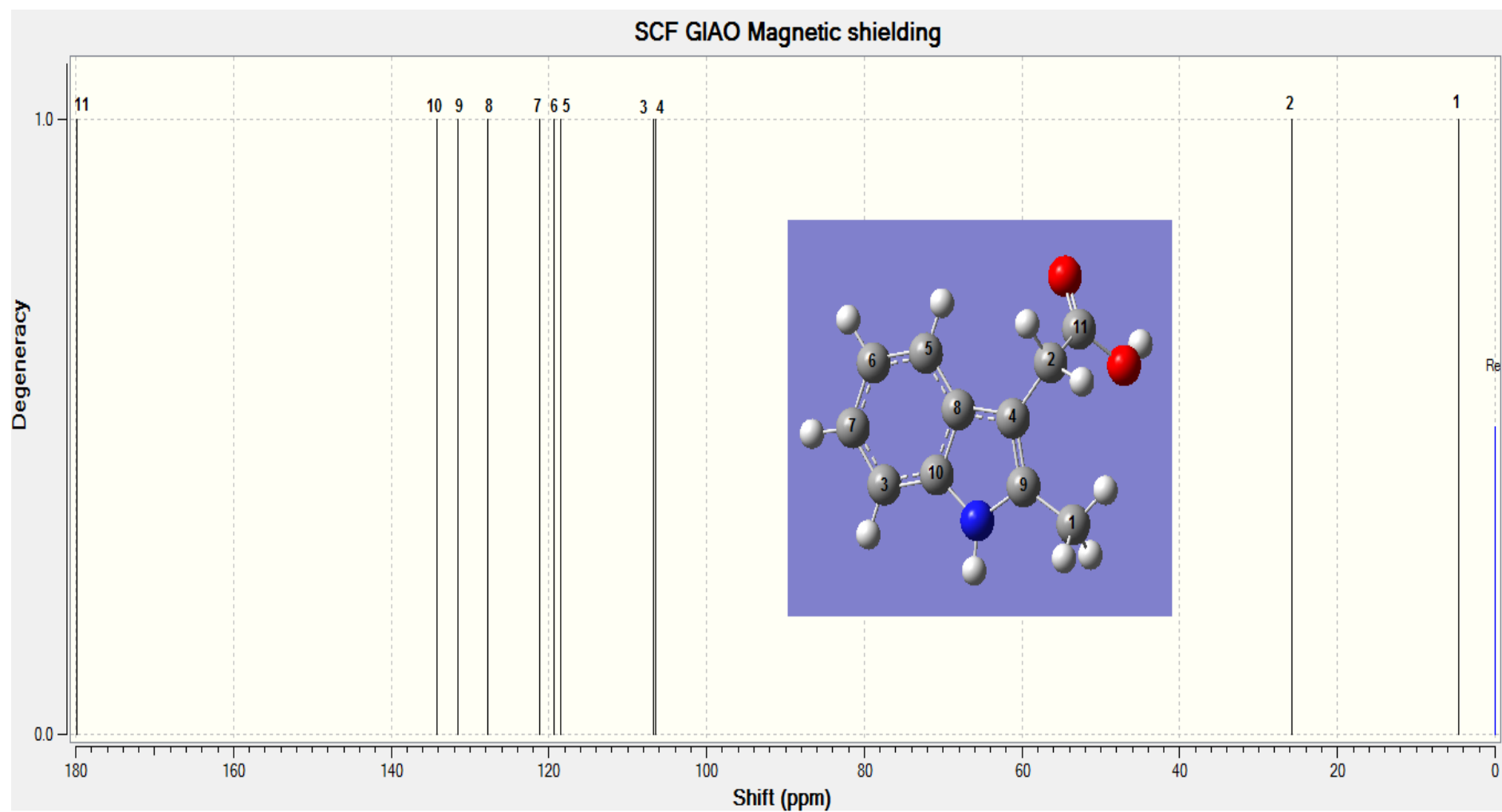


ACD-S: Specs Research Laboratory (Spectral data were obtained from Advanced Chemistry Development, Inc.)

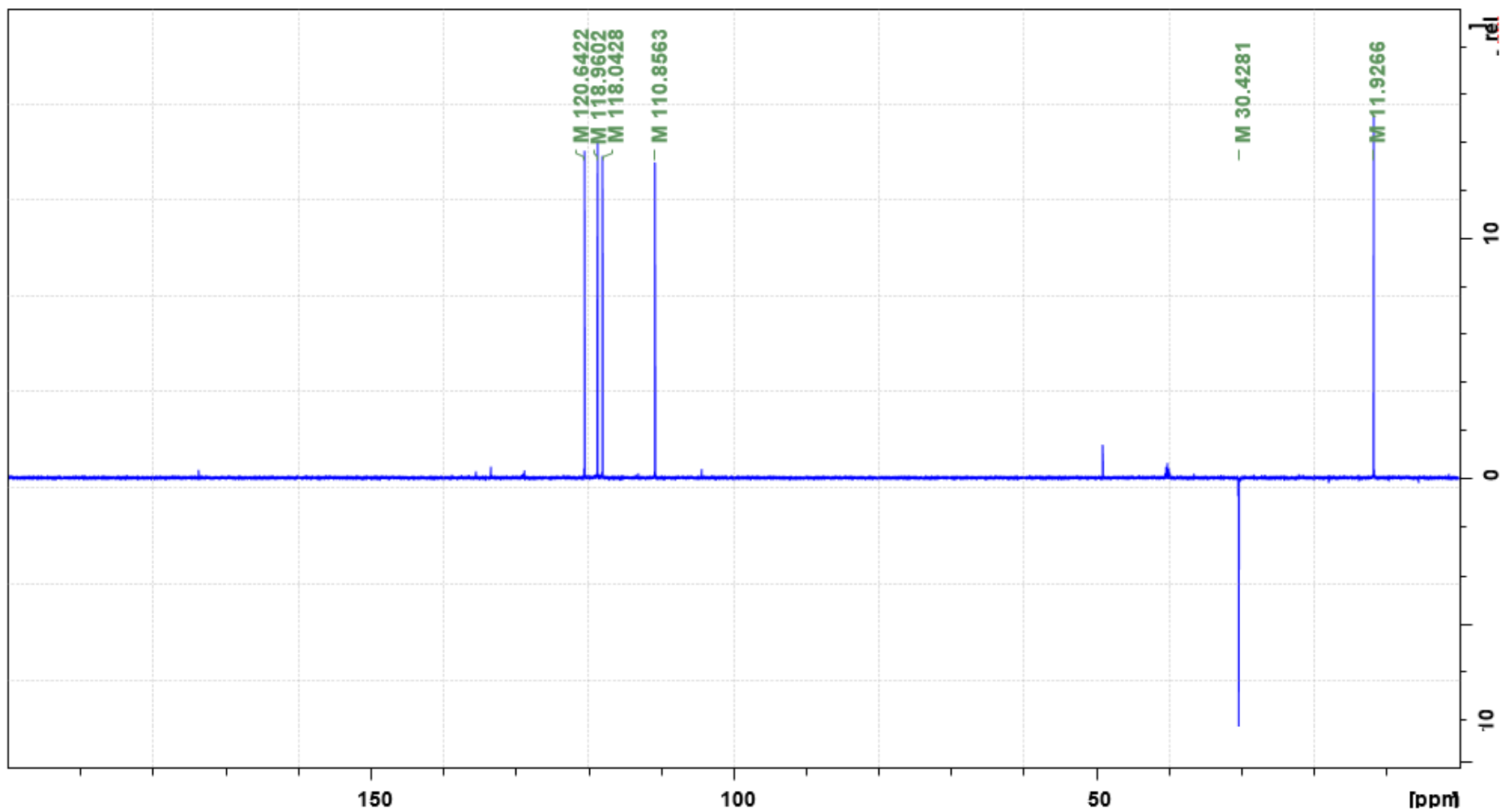
Anexo 12. Espectro RMN ^{13}C experimental del AMIA obtenido



Anexo 13. Espectro RMN ^{13}C modelado del AMIA

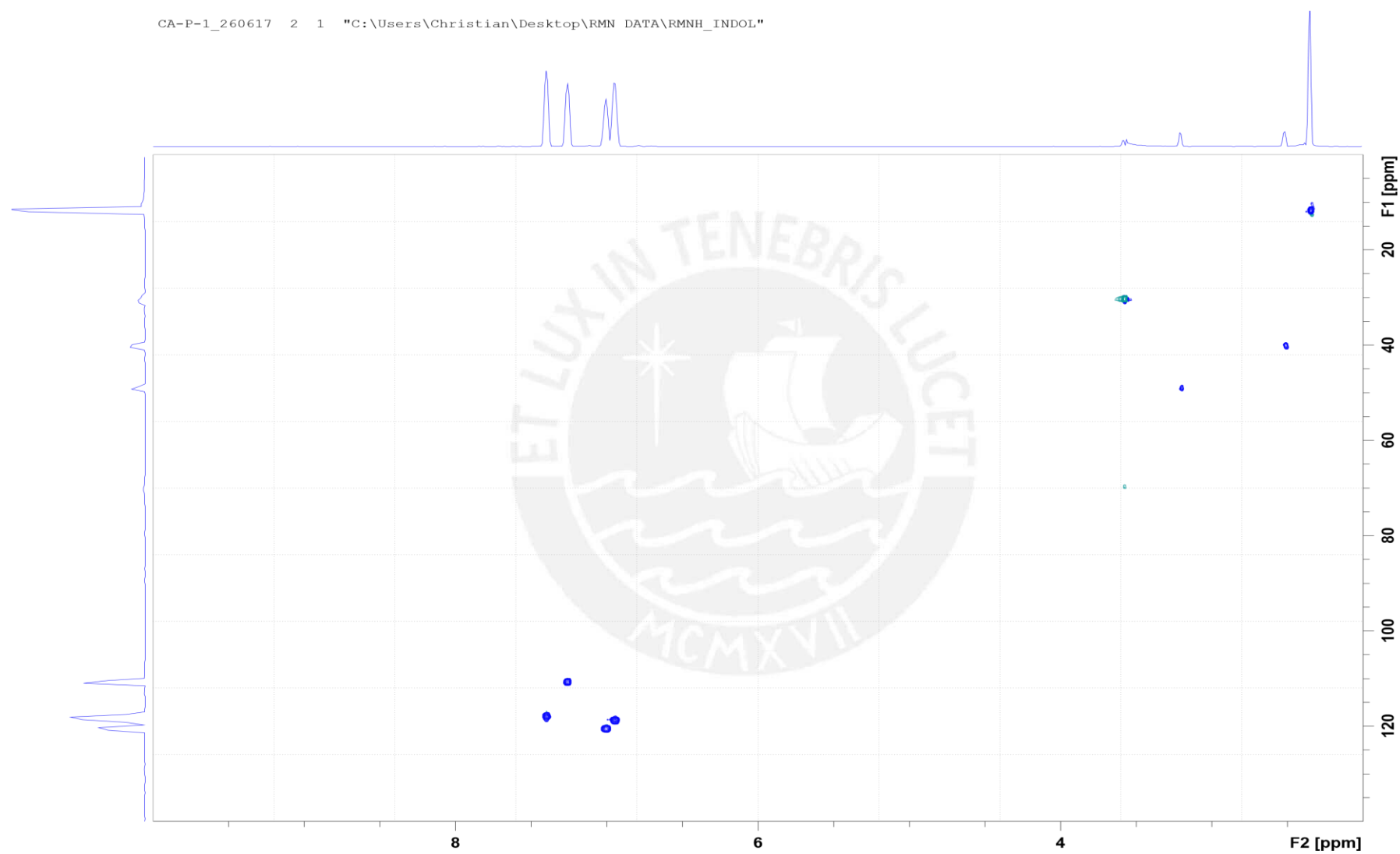


Anexo 14. Espectro DEPT experimental del AMIA obtenido



Anexo 15. Espectro HSQC experimental del AMIA obtenido

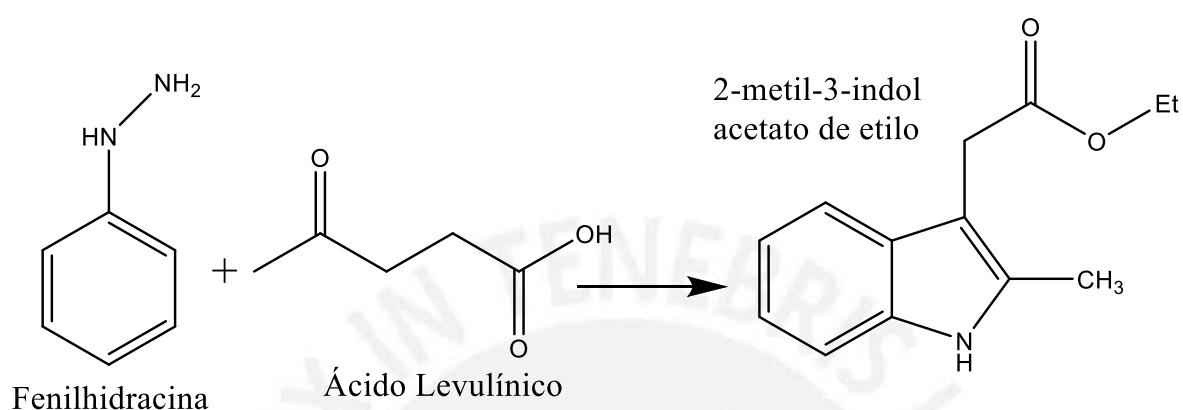
CA-P-1_260617 2 1 "C:\Users\Christian\Desktop\RMN DATA\RMNH_INDOL"



Anexo 16. Evaluación del carácter verde de la ruta tradicional de síntesis del AMIA

Anexo 16.1. Formación del 2-metil-3-indolacetato de etilo mediante catálisis ácida

Se obtiene el 2-metil-3-indolacetato de etilo a partir de la reacción de la fenilhidracina, ácido levulínico y etanol, siendo este proceso catalizado por el cloruro de hidrógeno.



Se hace un breve resumen de cada etapa (R1, E1, P1) en el proceso de síntesis siguiendo la ruta tradicional (Anexo 1)

Reacción (R1)	Se usa fenilhidracina y ácido levulínico en proporción estequiométrica, se agrega exceso de etanol y H ₂ SO ₄ 18 M (Catalizador). La mezcla se somete a reflujo.
Extracción (E1)	Extracción con acetato de etilo y lavado con HCl (ac) 1 M. Secado con Na ₂ SO ₄ anhidro.
Purificación (P1)	Cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo-hexano).

Antes de evaluar los principios de la química verde para cada etapa, es necesario hacer una revisión de cada una de las sustancias químicas involucradas en todo el proceso. Esto debe ser debidamente verificado en la hoja de seguridad. En caso no se encuentre información sobre ello, se colocará la mayor penalidad. En la Anexo 16.2 se muestra un resumen de los problemas que pueden causar a la salud, medio ambiente y los riesgos de algún accidente químico.

Anexo 16.2. Peligros y puntuación correspondiente a cada sustancia involucrada en la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo.

Sustancia Involucrada	Etapa			Código de peligro	Puntaje		
	R1	E1	P1		S	MA	AQ
Reactantes							
Fenilhidracina (CAS 100-63-0)	X			H350, H341, H331, H311, H301, H372, H319, H315, H317, H400.	3	3	1
Ácido levulínico (CAS 123-76-2)	X			H302, H312, H319	2	1	1
Etanol (CAS 64-17-5)	X			H225	1	1	3
Sustancias auxiliares							
Solventes							
Etanol (CAS 64-17-5)	X			H225	1	1	3
Acetato de etilo (CAS 141-78-6)		X	X	H225, H319, H336, EUH066	2	1	3
Hexano (CAS 110-54-3)			X	H225, H315, H361f, H336, H373, H304, H411,	3	3	3
Otras sustancias auxiliares							
Ácido sulfúrico (CAS 7664-93-9)	X			H314	3	1	1
Producto							
Ácido 2-metil-3- indolacetato de etilo (CAS 21909-49-9)	X	X	X	H315, H319, H335,	2	1	1
Desechos							
Ácido clorhídrico diluido		X		-	1	1	1
Sulfato de sodio	X			-	1	1	1
Ácido sulfúrico diluido	X			-	1	1	1
Etanol	X			H225	1	1	3
Acetato de etilo (CAS 141-78-6)		X	X	H225, H319, H336, EUH066	2	1	3
Hexano (CAS 110-54-3)			X	H225, H315, H361f, H336, H373, H304, H411	3	3	3

Tomando como base el Anexo 16.2, se realizó la evaluación de los principios de la química verde para la reacción (Anexo 16.3), extracción (Anexo 16.4) y purificación (Anexo 16.5), incluyendo una breve explicación respecto al valor asignado.

Anexo 16.3 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de reacción en la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo.

Principio	Reacción 1	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	1	Ácido sulfúrico (H314)
P2- Economía atómica	1	Exceso de etanol > 10 % y formación de producto secundario (piridazinona)
P3-Síntesis químicas menos peligrosa	1	fenilhidracina H350, H341, H331, H311, H301, H372, H319, H315, H317, H400.
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	1	Ácido sulfúrico (H314)
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	$0\text{ }^{\circ}\text{C} \leq T \leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$
P7- Uso de materia prima renovable	2	El etanol empleado será reutilizado
P8- Reducir las derivatizaciones	3	No se usan derivatizaciones.
P9-Catalizadores	1	H ₂ SO ₄ (H314)
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable.
P12- Prevención de accidentes químicos	1	Etanol (H225)

Anexo 16.4 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de extracción en la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo.

Principio	Extracción 1	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	2	Acetato de etilo(H319, H336, EUH066)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	2	Acetato de etilo(H319, H336, EUH066)
P6- Incremento de la eficiencia energética	3	Temperatura y presión ambiental.
P7- Uso de materia prima renovable	1	Ninguna es renovable.
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable.
P12- Prevención de accidentes químicos	1	Acetato de etilo(H225)

Anexo 16.5 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de purificación en la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo.

Principio	Purificación 1	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	1	hexano (H315, H361f, H336, H373, H304, H411) y acetato de etilo (H315, H361f, H336, H373, H304, H411)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	1	hexano (H315, H361f, H336, H373, H304, H411) y acetato de etilo (H225, H315, H361f, H336, H373, H304, H411).
P6- Incremento de la eficiencia energética	3	Presión y temperatura ambiente.
P7- Uso de materia prima renovable	1	Ninguna es renovable
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable
P12- Prevención de accidentes químicos	1	Hexano (H225) y acetato de etilo (H225)

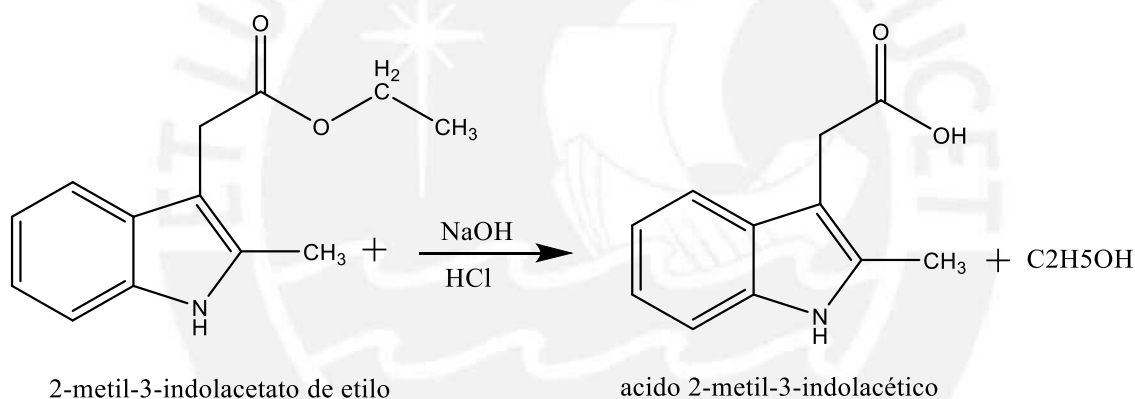
Anexo 16.6 Diagrama de EV y su respectivo GSAI para cada etapa de la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo siguiendo la ruta tradicional

ETAPA	GSAI	DIAGRAMA DE ESTRELLA VERDE
R E A C C I Ó N	20,00	
E X T R A C C I Ó N	33,33	
P U R I F I C A C I Ó N	16,67	

Anexo 16.7 Formación del ácido 2-metil-3-indolacético.

Este segundo paso de la forma tradicional de síntesis (Anexo1) también fue evaluado en sus tres etapas (R2, E2, P2), las que se describen brevemente a continuación.

Reacción (R2)	El 2-metil-3-indolacétato de etilo se hace reaccionar con NaOH para formar una sal orgánica (2-metil-3-indolacétato de sodio), luego es acidificado hasta pH =1 para formar el ácido 2-metil-3-indolacético
Extracción (E2)	Se extrae con diclorometano (CH_2Cl_2)
Purificación (P2)	Se lava con salmuera (agua + NaCl) y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se agrega hexano para extraer el residuo de producto en la fase acuosa



En el anexo 16.8 se muestra un inventario de todas las sustancias involucradas en este segundo paso (obtención del ácido 2-metil-3-indolacético a partir de 2-metil-3-indolacetato de etilo). Así mismo, una evaluación de los problemas que pueden causar a la salud, medio ambiente y los riesgos de algún accidente químico.

Anexo 16.8 Peligros y puntajes correspondientes a cada sustancia involucrada en la síntesis del Ácido 2-metil-3-indolacético.

SUSTANCIA INVOLUCRADA	ETAPA			CÓDIGO DE PELIGRO	PUNTAJE		
	R1	E1	P1		S	MA	AQ
Reactantes							
ácido 2-metil-3-indolacetato de etilo. (CAS 21909-49-9)	X			H315, H319, H335,	2	1	1
hidróxido de sodio (CAS 1310-73-2)	X			H290, H314	3	1	2
Sustancias auxiliares							
Solventes							
diclorometano (CAS 75-09-2)		X		H315, H319, H351, H336	3	1	1
hexano (CAS 110-54-3)			X	H225, H315, H361f, H336, H373, H304, H411,	3	3	3
Producto							
ácido 2-metil-3-indolacético. (CAS 1912-43-2)	X	X	X	No evidencia información	1	1	1
Desechos							
HCl diluido 1M.			X	-	1	1	1
NaOH diluido	X			-	1	1	1
sulfato de sodio			X	-	1	1	1
diclorometano (CAS 75-09-2)		X		H315, H319, H351, H336	3	1	1
Hexano (CAS 110-54-3)			X	H225, H315, H361f, H336, H373, H304, H411	3	3	3

Tomando como base la tabla anterior, se realizó la evaluación de los principios de la química verde, para la reacción (Anexo 16.9), extracción (anexo 16.10) y purificación (Anexo 16.11), incluyendo una breve explicación respecto al valor asignado.

Anexo 16.9. Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de reacción en la síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético.

Principio	Reacción 2	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	3	Desecho no peligroso
P2- Economía atómica	2	Se usa un exceso > 10 % de NaOH.
P3-Síntesis químicas menos peligrosa	1	NaOH (H314)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	3	Agua
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	$0\text{ }^{\circ}\text{C} \leq T \leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$
P7- Uso de materia prima renovable	1	Ninguna es renovable.
P8- Reducir las derivatizaciones	3	No se usan derivatizaciones
P9-Catalizadores	3	No se usan
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable.
P12- Prevención de accidentes químicos	2	NaOH (H290)

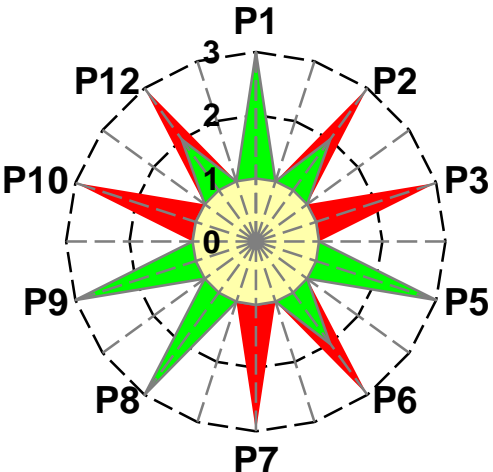
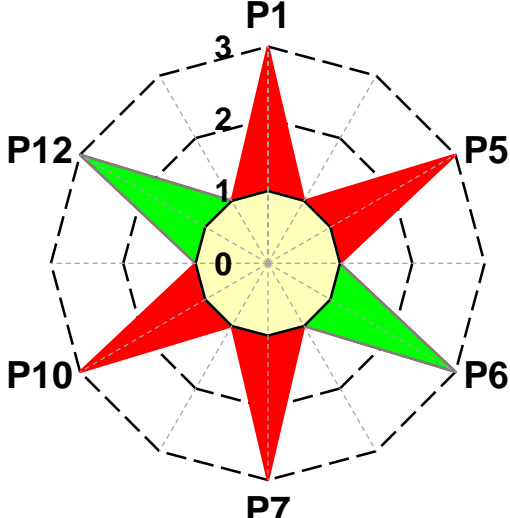
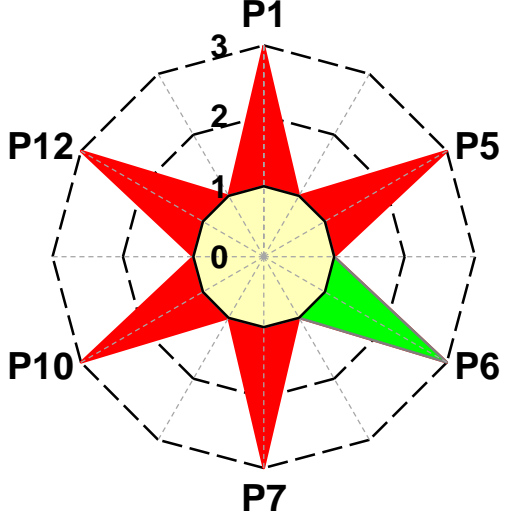
Anexo 16.10 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de extracción en la síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético.

Principio	Extracción 2	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	1	Diclorometano (H315, H319, H351, H336)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	1	Diclorometano (H315, H319, H351, H336)
P6- Incremento de la eficiencia energética	3	Presión y temperatura ambiental
P7- Uso de materia prima renovable	1	Ninguna es renovable
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable.
P12- Prevención de accidentes químicos	3	Ninguna sustancia es potencial causante de accidente químico.

Anexo 16.11 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de purificación en la síntesis del ácido 2-metil-3-indolacético.

Principio	Purificación 2	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	1	Hexano (H315, H361f, H336, H373, H304, H411)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	1	Hexano (H315, H361f, H336, H373, H304, H411)
P6- Incremento de la eficiencia energética	3	Presión y temperatura ambiente.
P7- Uso de materia prima renovable	1	ninguna es renovable
P10- Diseño degradable	1	Ninguna es degradable
P12- Prevención de accidentes químicos	1	Hexano (H225)

Anexo 16.12. Diagrama de estrella verde y su respectivo GSAI para cada etapa de la síntesis del 2-metil-3-indolacetato de etilo

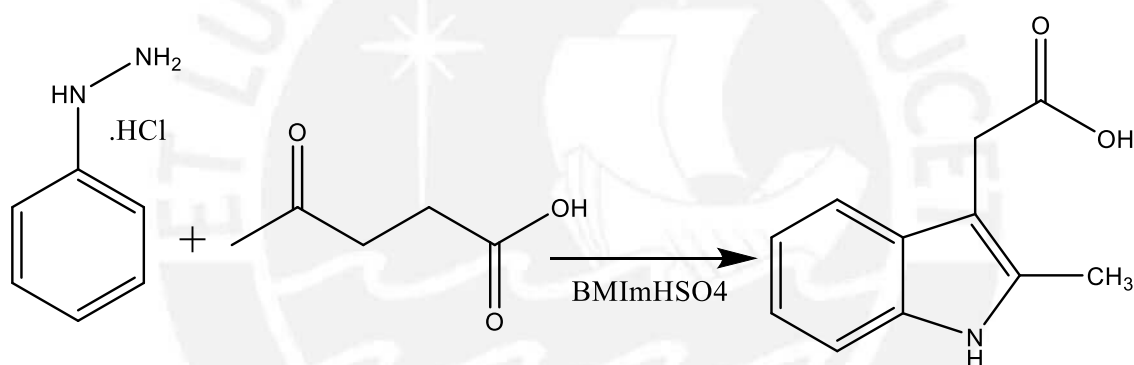
ETAPA	GSAI	DIAGRAMA DE ESTRELLA VERDE
R E A C C I Ó N	55,00	
E X T R A C C I Ó N	33,33	
P U R I F I C A C I Ó N	16,67	

Anexo 17. Evaluación de carácter verde de la nueva propuesta de síntesis verde del ácido 2-metil-3-indolacético.

Anexo 17.1 Síntesis verde del ácido 2-metil-3-indolacético.

El proceso se desarrolló según la metodología de síntesis desarrollada en este trabajo de investigación (Anexo 2).

Reacción (R3)	Proporción estequiométrica entre el clorhidrato de fenilhidracina y ácido levulínico. Baño maría (100 °C). BMIImHSO ₄ (catalizador). No requiere reflujo
Extracción (E3)	Mezclar con agua fría, filtrar (gravedad)
Purificación (P3)	Lavado con agua tibia (T = 50 °C). Secado con Na ₂ SO ₄ anhidro



En el Anexo 17.2 se muestra un inventario de todas las sustancias involucradas en esta síntesis *one-pot* del ácido 2-metil-3-indolacético. Así mismo, una evaluación de los problemas que pueden causar a la salud, medio ambiente y los riesgos de algún accidente químico.

Anexo 17.2 Peligros y puntajes correspondientes a cada sustancia involucrada en la síntesis *one-pot* del ácido 2-metil-3-indoacético.

SUSTANCIA INVOLUCRADA	ETAPA			CÓDIGO DE PELIGRO	PUNTAJE		
	R3	E3	P3		S	MA	AQ
Reactantes							
clohidrato de fenilhidracina (CAS 59-88-1)	X			H301, H331, H311, H319, H315, H317, H372, H341, H400, H410, H350	3	3	1
ácido levulínico (CAS 123-76-2)	X			H302, H312, H319	2	1	1
Sutancias auxiliares							
Solventes – catalizador							
BMI _m HSO ₄ (CAS 262297-13-2)	X			H314	3	1	1
Producto							
ácido 2-metil-3-indolacético. (CAS 1912-43-2)	X			-	1	1	1
Desechos							
cloruro de amonio diluido	X			-	1	1	1
sulfato de sodio	X			-	1	1	1
agua		X	X	-	1	1	1

Tomando como base la Anexo 17.2, se hace la evaluación de los principios de la química verde, para la reacción (Anexo 17.3), extracción (Anexo 17.4) y purificación (Anexo 17.5), incluyendo una breve explicación respecto al valor asignado.

Anexo 17.3 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de reacción en la síntesis *one-pot* de ácido 2-metil-3-indolacético

Principio	Reacción 3	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	3	Desechos inocuos
P2- Economía atómica	3	La reacción se da sin exceso de reactantes, y no forma productos secundarios.
P3-Síntesis químicas menos peligrosa	1	Clorhidrato de fenilhidracina (H301, H331, H311, H319, H315, H317, H372, H341, H400, H410, H350)
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	2	BMI _m HSO ₄
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	0 °C ≤ T ≤ 100 °C
P7- Uso de materia prima renovable	3	En el caso del líquido iónico es reutilizable.
P8- Reducir las derivatizaciones	3	No se usan derivatizaciones.
P9-Catalizadores	2	BMI _m HSO ₄
P10- Diseño degradable	1	Empleado sustancias no degradables
P12- Prevención de accidentes químicos	3	Ningún riesgo.

Anexo 17.4 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de extracción en la síntesis *one-pot* de ácido 2-metil-3-indolacético.

Principio	Extracción 3	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	3	Los desechos son inocuos
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	3	Agua
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	$0\text{ }^{\circ}\text{C} \leq T \leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$
P7- Uso de materia prima renovable	3	Agua
P10- Diseño degradable	3	Agua
P12- Prevención de accidentes químicos	3	Agua

Anexo 17.5 Criterios y puntajes utilizados para construir la estrella verde para la etapa de purificación en la síntesis *one-pot* de ácido 2-metil-3-indolacético.

Principio	Purificación 3	
	Puntaje	Explicación
P1- Prevención	3	Los desechos son inocuos
P5- Solventes y sustancias auxiliares más seguras	3	Agua
P6- Incremento de la eficiencia energética	2	$0^{\circ}\text{C} \leq T \leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$
P7- Uso de materia prima renovable	3	Agua
P10- Diseño degradable	3	Agua
P12- Prevención de accidentes químicos	3	Agua

Anexo 17.6 Diagrama de estrella verde y su respectivo GSAI para cada etapa de la síntesis del AMIA siguiendo la nueva ruta propuesta

ETAPA	GSAI	DIAGRAMA DE ESTRELLA VERDE
R E A C C I Ó N	60,00	
E X T R A C C I Ó N	91,67	
P U R I F I C A C I Ó N	91,67	