



¿CÓMO SE EXPERIMENTA?

Una reacción multicomponente verde en el laboratorio de química orgánica



Mariana Ingold^a, Rosina Dapuetto^a, Gloria V. Lopez^{a,b,*} y Williams Porcal^{b,*}

^a Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias-Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Recibido el 5 de agosto de 2015; aceptado el 1 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Química verde;
Agua;
Passerini;
Reacción multicomponente

KEYWORDS

Green chemistry;
Water;
Passerini;
Multicomponent reaction

Resumen En este siglo, los químicos se han encontrado con un nuevo desafío: producir de manera eficiente los materiales necesarios para mantener la calidad de vida de los seres vivos, reduciendo los efectos negativos sobre el medio ambiente y la salud humana. En este sentido, es fundamental el rol del docente en la formación de futuros científicos que puedan generar de manera segura y eficiente productos y procesos no tóxicos, hacia el camino de un futuro sustentable. En este trabajo se describe el uso de una reacción multicomponente, la reacción de Passerini, como un experimento de laboratorio en un curso de grado de Química Orgánica. Es un proceso rápido, eficiente y simple que permite obtener productos complejos a partir de moléculas sencillas y en un paso de reacción. Diferentes parámetros fueron analizados para determinar cuán amigable es esta reacción con el medio ambiente, en las condiciones ensayadas. El estudiante tendrá la posibilidad de discutir sobre química verde, desarrollo de moléculas bioactivas, síntesis orientada a la diversidad, reacciones multicomponente y química en disolución acuosa. Derechos Reservados © 2015 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

A green multicomponent reaction in the organic chemistry laboratory

Abstract In this century, chemists find themselves with a new challenge. They need to efficiently generate materials to maintain quality of life, but they have to do so reducing the negative effects on the environment and human health. Teaching green chemistry is fundamental to promote future scientists who can create safely and efficiently non-toxic products and processes in the way for a sustainable future. The use of a multicomponent reaction, as

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: vlopez@fq.edu.uy (G.V. Lopez), wporcal@fq.edu.uy (W. Porcal).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

the Passerini reaction, for the generation of new molecules as drug candidates, is described here as an experiment for undergraduate organic chemistry laboratory. It is a fast, efficient and simple process which generates a complex product using simple reactants in one step. Different metrics were determined in order to measure how environmentally friendly this reaction is, in the conditions tested. The student will be able to discuss: green chemistry, development of bioactive molecules, diversity-oriented synthesis, multicomponent reactions, and chemistry in aqueous solution.

All Rights Reserved © 2015 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

Introducción

En este nuevo siglo, uno de los mayores desafíos de la química orgánica y de la química médica actual es la obtención de nuevos compuestos bioactivos de manera rápida, eficiente y económicamente redituable. Para lograr dicha eficiencia se debe tomar en cuenta la economía temporal, energética y el uso de condiciones amigables con el medio ambiente siguiendo los principios de la química verde o sustentable (Vilches y Gil Pérez, 2013, Clark, 1999). El desarrollo sustentable se ha convertido en un ideal fundamental del siglo XXI, siendo el aspecto más importante la conservación y gestión de los recursos para el desarrollo. La «química verde» se define como «el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas» (Anastas y Eghbali, 2010). Esta definición marca un cambio importante en la química, ya que considera el impacto en el medio ambiente durante el diseño de nuevas moléculas o bien durante los procesos de formación de las mismas, involucrando el impacto ambiental que poseen tanto los productos químicos y sus procesos de obtención, como criterios de diseño. Otro aspecto de dicha definición es la frase «uso y generación»: en lugar de centrarse solo sobre las sustancias indeseables que podrían ser producidas en un proceso, la química verde también incluye todas las sustancias que son parte del proceso. La química verde intenta reducir los riesgos y prevenir la contaminación haciendo frente a los peligros intrínsecos de las sustancias en lugar de las circunstancias y condiciones de su uso que pueda aumentar su riesgo (Li y Trost, 2008). La ideología de la química verde requiere el desarrollo de nuevas reactividades químicas y de nuevas condiciones de reacción que puedan proporcionar beneficios para la síntesis química en términos de recursos y eficiencia energética, selectividad del producto, simplicidad operativa, salud y seguridad ambiental. Por lo tanto, uno de los aspectos clave en el que hay que trabajar es en el de los disolventes. Los disolventes son materiales auxiliares, no son una parte integral de los reactivos, y sin embargo juegan un papel importante en la producción y la síntesis química. La mayor cantidad en la generación de «residuos de auxiliares» en la mayoría de los procesos químicos se asocia con el uso de disolventes. El desarrollo de la química verde redefine el papel de un disolvente (Capello, Fischer y Hungerbuhler, 2007). Un disolvente ideal facilita la transferencia de masa, pero no necesariamente disuelve. Además, un disolvente verde debe ser natural, no tóxico, barato y fácilmente disponible. Adicionalmente podría tener beneficios, tales como ayudar a la evolución de la reacción, la separación de la misma o el

reciclaje del catalizador. En este sentido, es sabido que el agua es un disolvente y reactivo irremplazable para transformaciones químicas, destacándose su alta selectividad y eficiencia atómica (Gawande, Bonifácio, Luque, Branco y Varma, 2013). Dado que uno de los principales desafíos actuales de la química medicinal o farmacéutica es identificar en forma rápida y eficiente nuevos candidatos a fármaco, resulta fundamental utilizar nuevas metodologías que así lo permitan y en forma ambientalmente amigable. En este contexto, la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) ha declarado la década de la educación para el desarrollo sustentable, del año 2005 al 2014. Esta declaración implica un llamado al rol que deben tener los docentes y alumnos en el cambio de mentalidad que se requiere de parte de los futuros científicos y ciudadanos que se están formando, para hacer frente a la actual situación (Fernandes de Goes, Leal, Corio y Fernandez, 2013; Mansilla, Muscia y Ugliarolo, 2014). La química tiene un papel significativo que desempeñar para lograr la sustentabilidad, y los químicos debemos ser conscientes de la necesidad de lograr este reto y tomar la iniciativa a la hora de desarrollar nuevas tecnologías y metodologías. En este contexto, la síntesis orientada a la diversidad (SOD) representa una nueva aproximación metodológica que en los últimos años ha cobrado gran importancia en el área de la síntesis orgánica y la química medicinal (Dandapani y Marcaurelle, 2010). Uno de los aspectos más relevantes de la SOD es el desarrollo de rutas sintéticas eficientes para la obtención de bibliotecas moleculares con máxima diversidad en su esqueleto y estereoquímica. En el diseño de la estrategia sintética es crítico identificar e implementar reacciones que generen complejidad y un rápido ensamble del esqueleto molecular, con buenos rendimientos y mediante el uso de reactivos ambientalmente amigables. Un ejemplo es la reacción de Passerini, una reacción multicomponente que permite generar una estructura compleja a partir de moléculas simples y con una alta eficiencia atómica (Hooper y DeBoef, 2009). En general, involucra un aldehído, un isonitrilo y un ácido carboxílico para generar una α -aciloxi amida (Passerini-3C, fig. 1). Por lo tanto, el presente trabajo se plantea como una práctica de elección a desarrollar en un curso de pregrado en laboratorio de Química Orgánica. En 2004, Pirrung y das Sarma (2004) describen la ventaja del uso de medio acuoso en el desarrollo de reacciones multicomponente. Más recientemente, Hooper y DeBoef (2009) reportan la reacción de Passerini en medio acuoso y su potencial uso en un laboratorio de enseñanza. Teniendo en cuenta estos aportes, los aspectos clave que se trabajarán en esta propuesta son el desarrollo de una reacción de Passerini en

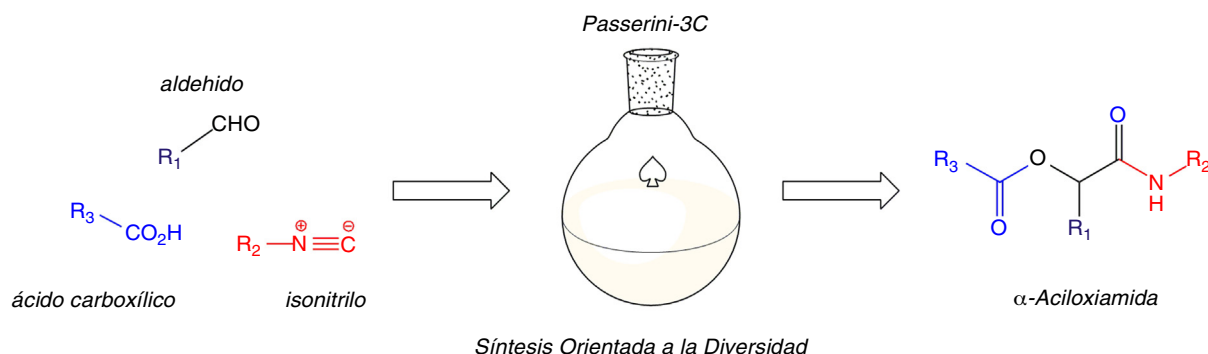


Figura 1 Reacción de Passerini como aplicación de síntesis orientada a la diversidad.

condiciones amigables con el medio ambiente. Para ello, se estudiará el desarrollo de la reacción en condiciones tradicionales (CH_2Cl_2), en un disolvente «verde» (agua o EtOH) o eliminando el uso de disolventes y minimizando la energía de reacción evitando el calentamiento de la misma. En este sentido, es de destacar que estas condiciones permiten ilustrar varios principios de la Química Verde (Anastas y Eghbali, 2010): a) Principio 1. Prevención. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez que se haya formado. b) Principio 2. Economía atómica. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos. c) Principio 3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente. d) Principio 5. Utilizar solventes y auxiliares más seguros. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.), y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos posible. e) Principio 6. Disminuir el consumo energético. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes. f) Principio 12. Minimizar el potencial de accidentes químicos. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Por otra parte, el cálculo de diferentes parámetros de reacción permitirán medir, comparar y evaluar condiciones de síntesis en función de que tan «verde» sean.

Resultados y discusión

En el presente trabajo se llevaron a cabo las diferentes condiciones de reacción utilizando los reactivos benzaldehído, ácido benzoico y *tert*-butilisonitrilo, como modelo de reactividad química en la reacción de Passerini (fig. 2).

Para las diferentes condiciones ensayadas, según se resume en la tabla 1, la obtención de diferentes parámetros de reacción nos permitió medir, comparar y evaluar qué tan «verde» es cada una de ellas. En este sentido, recientemente se ha descrito una nueva herramienta informática, llamada «Metrics Toolkit» (kit de herramientas métricas; McElroy, Constantinou, Jones, Summerton y Clark, 2015). Dicha herramienta fue desarrollada por el proyecto *Chemical Manufacturing Methods for the 21st Century Pharmaceutical Industries* (CHEM21). El mismo es un consorcio entre la academia, compañías farmacéuticas y pequeñas y medianas empresas que trabajan juntas para desarrollar tecnologías sustentables para la fabricación de compuestos químicos para la industria farmacéutica. Este kit integra en una hoja de cálculo distintos parámetros y métricas que clásicamente se han utilizado en la Química Verde para evaluar propiedades de la síntesis, tales como eficiencia, aspectos ambientales y de toxicidad. Así, se pueden identificar los puntos calientes y cuellos de botella en las rutas de interés con el fin de poder optimizar los procesos de una manera sustentable. En nuestro caso se utilizó el «kit paso cero», el cual se diseñó para ser utilizado a nivel investigación, donde numerosas reacciones son llevadas a cabo a escala pequeña. De esta manera, las reacciones más prometedoras según los cálculos de las métricas pueden progresar hacia el siguiente nivel de «herramienta métrica», «primer paso», y así hasta el «tercer paso», donde la reacción es considerada para su manufactura. De este modo, obtenemos una visión inicial de

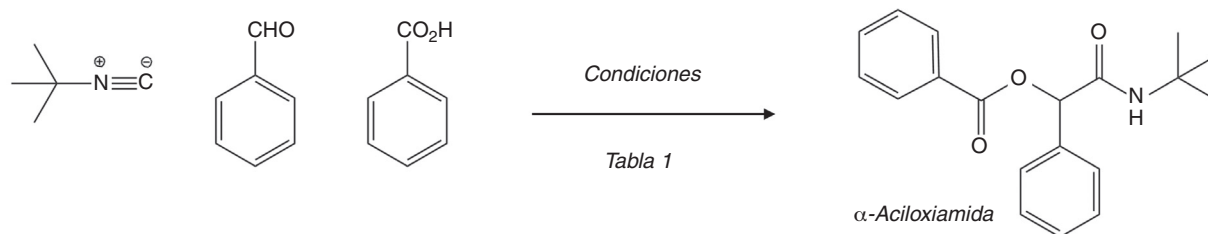


Figura 2 Obtención de una α -aciloxiamida mediante reacción de Passerini.

Tabla 1 Condiciones ensayadas en la reacción de Passerini

Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	EA (%)	EMR (%)	EO	Salud y seguridad
a	H ₂ O	25	3	100	97	97	Recomendado
b	Ninguno	25	1	100	93	93	Muy recomendado
c	CH ₂ Cl ₂	25	24	100	68	68	Problemático y/o peligroso
d	EtOH	25	24	100	32	32	Recomendado

EA: eficiencia atómica [(masa molecular del producto/masa molecular total de reactivos) × 100]; EMR: eficiencia de masa de la reacción [(masa del producto aislado/masa total de reactivos) × 100]; EO: eficiencia óptima [(EMR/EA) × 100].

la *eficiencia* de la ruta sintética utilizada y si posee o no riesgos asociados según los niveles de seguridad de los reactivos y disolventes utilizados. En este paso es importante utilizar un rango amplio de disolventes de manera de encontrar las condiciones ideales, como la solubilidad, la temperatura de reacción, el coeficiente de partición, etc. Sin embargo, el uso de disolventes de alta peligrosidad lleva a la reacción a poseer una «bandera roja» según CHEM21, avisando al investigador a tener especial atención y cuidado. Por otro lado, en este punto del *Toolkit* la cantidad de disolvente utilizada no es considerada, justamente porque las reacciones son llevadas a cabo a pequeña escala.

Teniendo todo lo anterior en cuenta, se evaluó la reacción multicomponente de Passerini (fig. 2) y se calculó la economía atómica (EA), la eficiencia de masa de la reacción (EMR) y la eficiencia óptima (EO) de la misma. La EA evalúa la eficiencia de la reacción determinando el número de átomos en los reactivos que aparece en el producto final. EA asume rendimiento del 100% y estequiometría equivalente. Este parámetro es una excelente medida para evaluar la eficiencia con que la reacción ha sido diseñada con

respecto a la utilización de los reactivos. EMR proporciona una imagen más completa de la utilización de reactivos. La misma se basa en la masa, e incorpora el rendimiento y la estequiometría. La EA proporciona el máximo teórico de eficiencia de utilización de reactivo, mientras que la EMR proporciona el observado. La comparación de los 2 proporciona una nueva métrica, la eficiencia óptima (EO). La inclusión de la EO permite la comparación directa de diferentes tipos de reacción que no siempre es posible con EA o EMR. La reacción de Passerini ensayada en este trabajo, posee una EA siempre del 100%, porque todos los átomos de los reactivos se incorporan al producto final (ver mecanismo de reacción en la fig. 3). Con respecto a la EMR, es cercana al 100% cuando se utiliza agua como disolvente o cuando no se utiliza disolvente, ya que se obtienen muy buenos rendimientos de reacción, es decir, en la práctica se obtiene alta cantidad de masa que corresponde a nuestro producto de interés. Por tanto, en estas 2 condiciones la eficiencia óptima EO es cercana al 100%. Además, utilizar agua como disolvente es recomendado por la guía de selección de disolventes de CHEM21, y mejor aún, al no utilizar

Activación-Adición

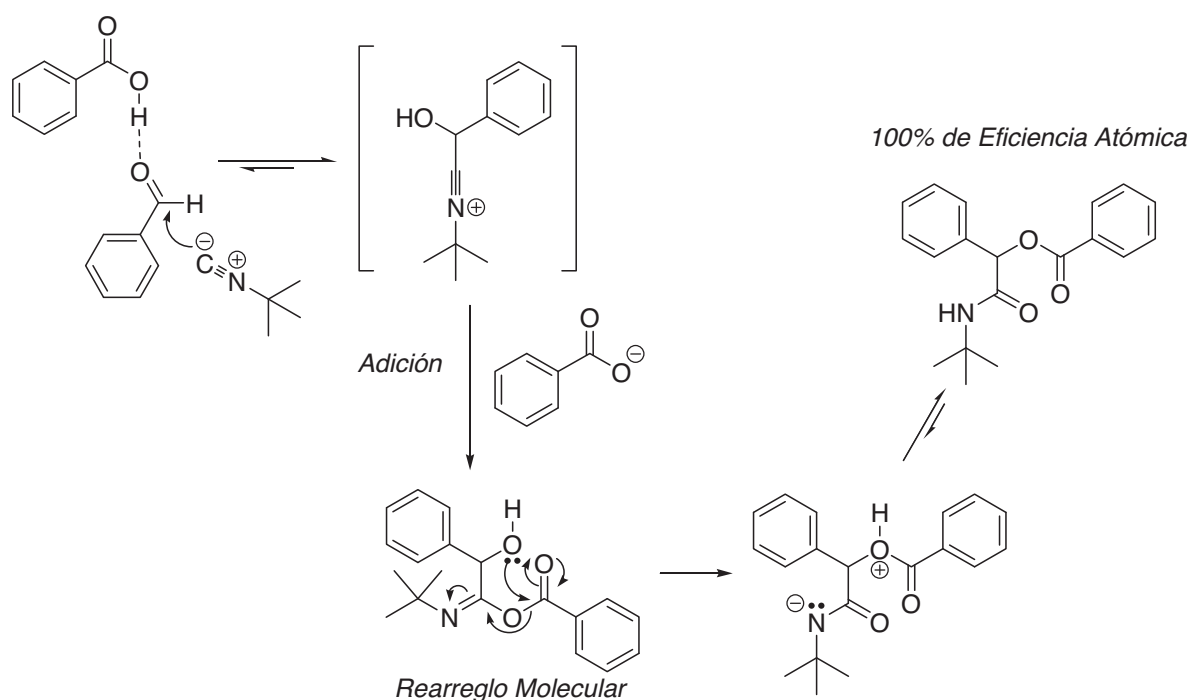


Figura 3 Mecanismo propuesto para la reacción multicomponente de Passerini.

disolvente el rendimiento de reacción sigue siendo alto. En este trabajo se ensayó la reacción en estudio en disolventes clásicos de síntesis como son el diclorometano y el etanol. Para el caso del diclorometano, se obtuvo una eficiencia de masa de reacción o EMR cercana al 70%, lo cual es aceptable, siendo que la selectividad hacia el producto deseado es alta (100%). Sin embargo, el diclorometano es un disolvente tóxico. Cuando se utilizó etanol como medio de reacción, un disolvente con «bandera verde», se observó una disminución importante del rendimiento de reacción, obteniendo una eficiencia óptima del 32%. En este caso, las condiciones son inadecuadas, ya que se obtiene escasa masa del producto de interés utilizando la misma cantidad de reactivos. Otro punto a resaltar en las condiciones ensayadas es el tiempo de reacción. En las condiciones clásicas de reacción de Passerini, utilizando CH_2Cl_2 o EtOH como disolvente, se requieren largos tiempos (24 h, entradas c y d, [tabla 1](#)). En este sentido, recientemente ha sido descrita la aceleración de esta clase de reacciones cuando se lleva a cabo en medio acuoso ([Hooper y DeBoef, 2009](#); [Pirung y das Sarma, 2004](#)). En nuestro caso, utilizando los reactivos de partida que se muestran en el [figura 2](#) logramos obtener el producto deseado en un corto tiempo de reacción (3 h, entrada a, [tabla 1](#)). El concepto de reacciones orgánicas «sobre agua», donde reactivos no solubles en agua reaccionan en la interfase de la misma o formando una suspensión acuosa, para generar un producto no soluble que es fácilmente separable del agua con alto rendimiento, es un excelente ejemplo de reacción verde en síntesis orgánica. Cuando ensayamos la reacción en ausencia de disolvente no solo se logró obtener el producto deseado con alto rendimiento, sino que además se logró disminuir el tiempo de reacción (entrada b, [tabla 1](#)). Otra ventaja de la reacción llevada a cabo en medio acuoso o sin disolvente es que el procesamiento de la reacción es muy sencillo y no necesita realizar otro tipo de tratamiento más que la cristalización para su purificación, a diferencia de cuando se realiza en CH_2Cl_2 o EtOH como disolventes (ver la parte experimental). Debido a que en estas últimas condiciones es necesario eliminar del medio los reactivos que han quedado sin reaccionar, son necesarias otras etapas para la purificación del producto, aumentando así el tiempo y el costo de producción. Por lo tanto, cuando la reacción se lleva a cabo en medio acuoso o sin disolvente, el proceso sintético cumple con todos los principios de la Química Verde.

Conclusiones

Se desarrolló un protocolo de síntesis orgánica verde para una práctica que puede ser llevada a cabo durante un curso de grado en laboratorios de Química Orgánica, a partir de reactivos accesibles, en un corto período de tiempo y de forma muy sencilla. Con el desarrollo del presente trabajo se pueden discutir temáticas de química verde, desarrollo de moléculas bioactivas, síntesis orientada a la diversidad, reacciones multicomponente y reacciones en presencia de disolventes verdes o ausencia de disolvente. Es de destacar la utilización de parámetros de reacción como forma de comparar los resultados obtenidos y discutir cuán verde puede ser un procedimiento sintético desarrollado en un laboratorio de enseñanza.

Metodología experimental

Información general

Todos los disolventes se destilaron antes de su uso. TLC Analítica se realizó en placas de gel de sílice 60F-254 y se visualizó con luz UV (254 nm) y/o *p*-anisaldehído en solución etanólica ácida. Los espectros de RMN de protón y de carbono se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400. Los desplazamientos químicos se expresan en valores de ppm con respecto al tetrametilsilano como estándar interno, y las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz, la multiplicidad se indica como s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto o su combinación, sa: singulete amplio, y m: multiplete. Los espectros de masas se determinaron en un Shimadzu DI-2010.

Entrada a ([tabla 1](#))

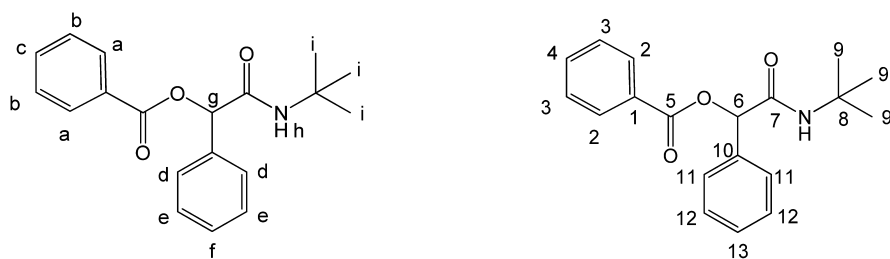
Ácido benzoico (2 mmol, 0.25 g), benzaldehído (2 mmol, 0.21 g) y *tert*-butilisonitrilo (2 mmol, 0.17 g) se agregan en un matraz de fondo redondo conteniendo 10 ml del agua. La mezcla de reacción se deja con agitación magnética por 3 h a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se aísla de la mezcla de reacción por filtración. Dicho sólido se disuelve en una mínima cantidad de EtOH caliente y se agrega agua hasta que precipita un sólido blanco, el cual se filtra y guarda en desecador por 48 h.

Entrada b ([tabla 1](#))

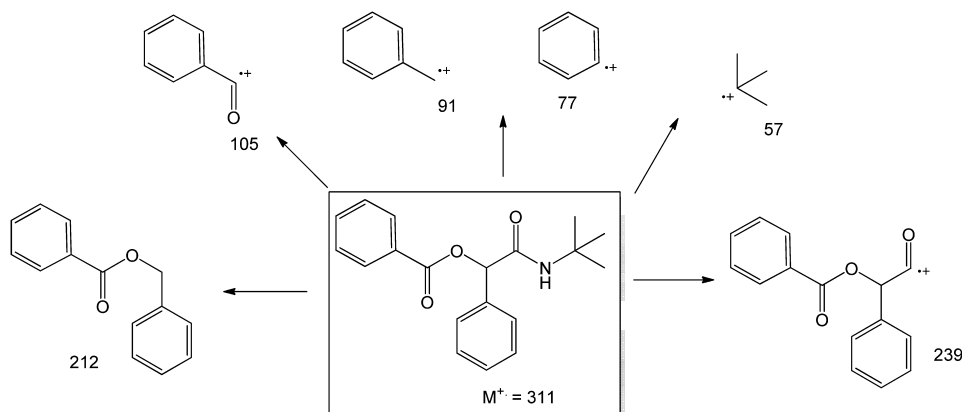
Ácido benzoico (2 mmol, 0.25 g), benzaldehído (2 mmol, 0.21 g) y *tert*-butilisonitrilo (2 mmol, 0.17 g) se colocan en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se deja con agitación magnética por 1 h a temperatura ambiente. Seguidamente se filtra el sólido blanco formado, se disuelve en una mínima cantidad de EtOH caliente y se agrega agua hasta que precipita un sólido blanco, el cual se filtra y guarda en desecador por 48 h.

Entradas c y d ([tabla 1](#))

Ácido benzoico (2 mmol, 0.25 g), benzaldehído (2 mmol, 0.21 g) y *tert*-butilisonitrilo (2 mmol, 0.17 g) se agregan en un balón conteniendo 5 ml del disolvente (etanol o diclorometano). La mezcla de reacción se deja con agitación magnética por 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente se lava con una solución de NaHCO_3 saturada (50 ml) y se extrae con AcOEt (3×10 ml). Se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se destila a presión reducida hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se disuelve en una mínima cantidad de EtOH caliente y se agrega agua hasta que precipita un sólido blanco, el cual se filtra y guarda en desecador por 48 h. Benzoato de 1-(*tert*-butilaminocarbonil)-1-fenilmetilo: pf: 150-152 °C (lit. 148-150 °C; [Fan, Li, Zhang, Qu y Wang, 2006](#)). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8$ Hz, 2H, a), 7.63 (t, $J=8$ Hz, 1H, c), 7.56-7.49 (m, 4H, b y e), 7.44-7.38 (m, 3H, d y f), 6.25 (s, 1H, h), 6.03 (s, 1H, g), 1.39 (s, 9H, i). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 167.4 (C7), 164.9 (C5), 135.9 (C10), 133.6 (C4), 129.8 (C1), 129.4 (C2), 128.9 (C11), 128.8 (C12), 128.7 (C3), 127.5 (C13), 76.0 (C6), 51.6 (C8), 28.7 (C9) EM (IE, 70 eV): $m/z(\%) = 311$ (M^+ , 0.14), 239 (0.39), 212 (30), 194 (7), 167 (3), 105 (100), 91 (3), 77 (19), 57 (9).



Representación de protones (izquierda) y carbonos (derecha) asignados por RMN ^1H y RMN ^{13}C , respectivamente.



Patrón de fragmentación del espectro de masa obtenido (fragmentos moleculares más representativos).

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), el Programa para el Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA-Química) y la Universidad de la República (UdelaR, Uruguay).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Anastas, P. y Eghbali, N. (2010). *Green Chemistry: Principles and practice*. *Chemical Society Reviews*, 39, 301–312.
- Capello, C., Fischer, U. y Hungerbuhler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, 9(9), 927–934.
- Clark, J. H. (1999). Green chemistry: Challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1(1), 1–8.
- Dandapani, S. y Marcaurrelle, L. A. (2010). Current strategies for diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14(3), 362–370.
- Fan, X., Li, Y., Zhang, X., Qu, G. y Wang, J. (2006). A novel and green version of the Passerini reaction in an ionic liquid ([bmim][BF₄]). *Canadian Journal of Chemistry*, 84(5), 794–799.

- Fernandes de Goes, L., Leal, S. H., Corio, P. y Fernandez, C. (2013). Aspectos do conhecimento pedagógico do conteúdo de química verde em professores universitários de química. *Educación Química*, 24(1), 113–123.
- Gawande, M. B., Bonifácio, V. D. B., Luque, R., Branco, P. S. y Varma, R. S. (2013). Benign by design: Catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis. *Chemical Society Reviews*, 42, 5522–5551.
- Hooper, M. M. y DeBoef, B. (2009). A green multicomponent reaction for the organic chemistry laboratory. The aqueous Passerini reaction. *Journal of Chemical Education*, 86(9), 1077–1079.
- Li, C.-J. y Trost, B. M. (2008). Green chemistry for chemical synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(36), 13197–13202.
- Mansilla, D. S., Muscia, G. S. y Ugliarolo, E. A. (2014). Una fundamentación para la incorporación de la química verde en los currículos de química orgánica. *Educación Química*, 25(1), 56–59.
- McElroy, C. R., Constantinou, A., Jones, L. C., Summerton, L. y Clark, J. H. (2015). Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry. *Green Chemistry*, 17(5), 3111–3121.
- Pirrung, M. C. y das Sarma, K. (2004). Multicomponent reactions are accelerated in water. *Journal of the American Chemical Society*, 126(2), 444–445.
- Vilches, A. y Gil Pérez, D. (2013). Ciencia de la sostenibilidad: Un nuevo campo de conocimientos al que la química y la educación química están contribuyendo. *Educación Química*, 24(2), 199–206.