

“QUÍMICA VERDE, PRINCIPIO POR PRINCIPIO”

PE209919-PAPIME



Principio 7

Uso de materias primas renovables

Principio 8

**Reducción de etapas de protección-
desprotección de funcionalidades
químicas.**

Dr. Fernando León Cedeño

9 de diciembre, 2029

9-11 hrs

Principio 7

Uso de materias primas renovables

Principio 8

**Reducción de etapas de protección-
desprotección de funcionalidades
químicas.**

Dr. Fernando León Cedeño

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

Departamento de Química orgánica

División de Estudios de Posgrado

Ciudad Universitaria

04510 Alcaldía Álvaro Obregón

Ciudad de México

fernando.leon@química.unam.mx

GUÍA DE BOLSILLO DE LA QUÍMICA VERDE

Green Chemistry Pocket Guide

The 12 Principles of Green Chemistry

Provides a framework for learning about green chemistry and designing or improving materials, products, processes and systems.

- 
1. Prevent waste
 2. Atom Economy
 3. Less Hazardous Synthesis
 4. Design Benign Chemicals
 5. Benign Solvents & Auxiliaries
 6. Design for Energy Efficiency
 7. Use of Renewable Feedstocks
 8. Reduce Derivatives
 9. Catalysis (vs. Stoichiometric)
 10. Design for Degradation
 11. Real-Time Analysis for Pollution Prevention
 12. Inherently Benign Chemistry for Accident Prevention

www.acs.org/greenchemistry

Principio 7 Uso de materias primas renovables

Una materia prima o una fuente de abastecimiento de una materia prima, debe ser renovable en lugar de agotarse, siempre que sea técnica y económicamente, viable

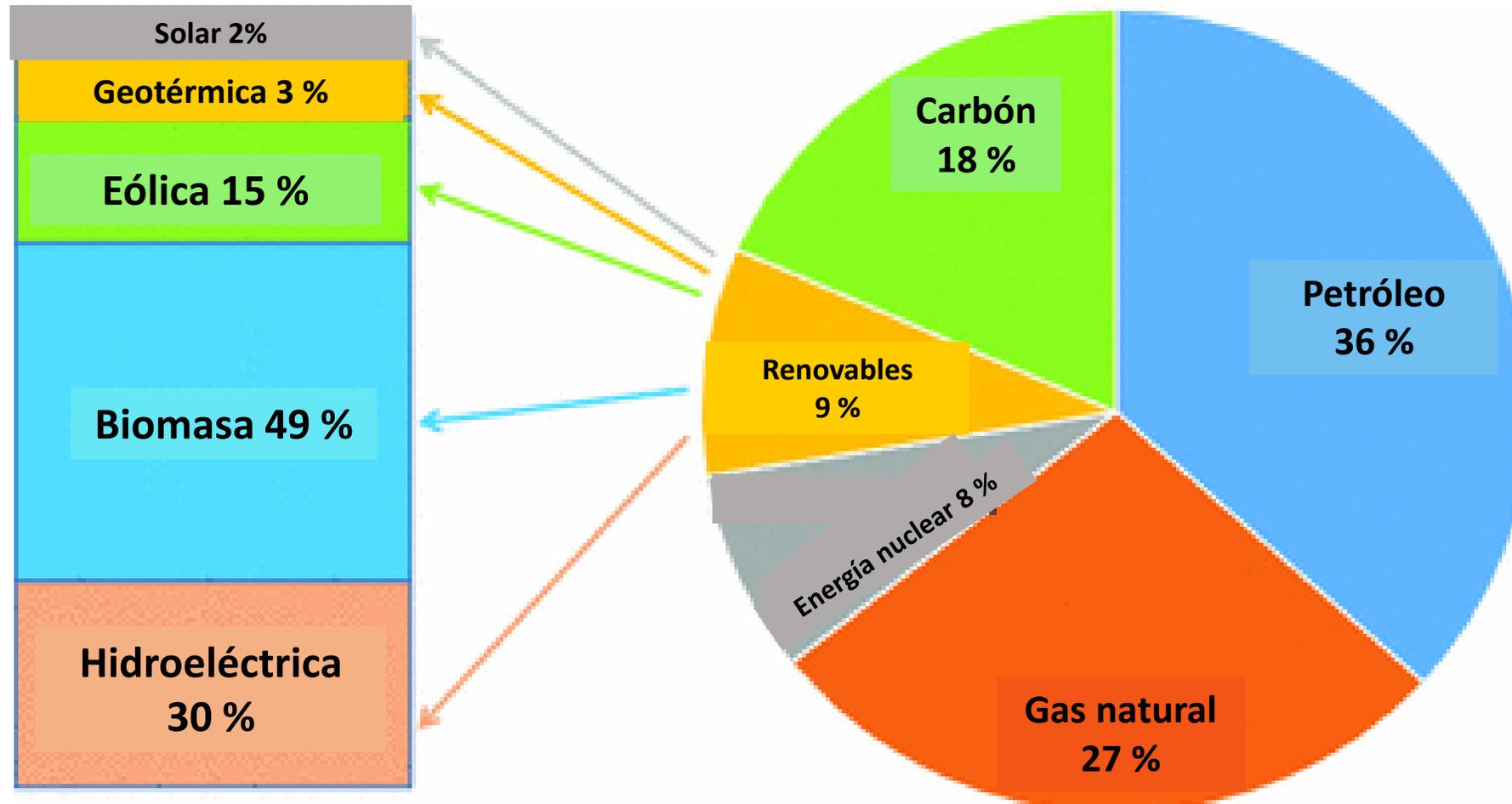
PROBLEMA DE LOS RESIDUOS

PRINCIPIO 7

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Reconocer la oportunidad del sol como una fuente de energía renovable y de obtener compuestos químicos
- Entender el contexto y la necesidad de materias primas renovables (renewable feedstocks)
- Reconocer la versatilidad del metabolismo microbiológico
- Conocer cuáles podrían ser las fuentes de materias primas renovables en el futuro

Consumo de energía de EE. UU, en 2012 (Energy Worldnet 2013)



Energy consumption of USA in 2012 (Energy Worldnet 2013)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40722-014-0008-9/figures/1>

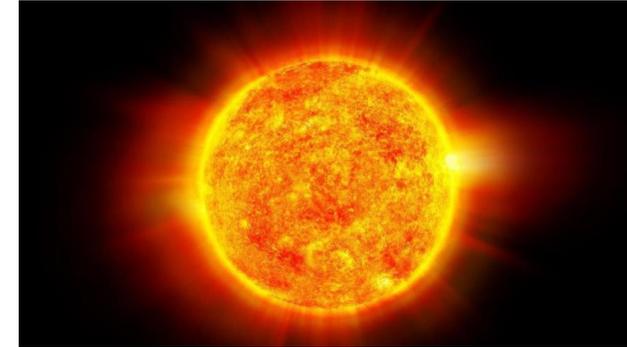
La manufactura química y de productos, pero primero, una reflexión sobre la energía

Poder del sol:

La radiación solar que entra en la tierra durante una hora, iguala a la energía total usada por un año en la tierra

El potencial de la energía solar

Área de la superficie requerida para darle energía al mundo con cero emisiones de carbono y solo con energía solar



LAND ART
GENERATOR RENEWABLE ENERGY CAN BE BEAUTIFUL

www.landartgenerator.org



SURFACE AREA REQUIRED TO POWER THE WORLD WITH ZERO CARBON EMISSIONS AND WITH SOLAR ALONE

www.landartgenerator.org

- Estas 19 áreas distribuidas en el mapa muestran aproximadamente lo que sería una responsabilidad razonable para varias partes del mundo según el uso de 2009. Se dividirían aún más muchas veces, cuanto más mejor para llegar a una infraestructura diversificada que localice el uso tanto como sea posible



Required area that would be needed in the year 2030 is shown as one large square in the key above and also as distributed around the world relative to use and available sunlight.

- Areas are calculated based on an assumption of 20% operating efficiency of collection devices and a 2000 hour per year natural solar input of 1000 watts per square meter striking the surface.
- These 19 areas distributed on the map show roughly what would be a reasonable responsibility for various parts of the world based on 2009 usage. They would be further divided many times, the more the better to reach a diversified infrastructure that localizes use as much as possible.
- The large square in the Saharan Desert (1/4 of the overall 2030 required area) would power all of Europe and North Africa. Though very large, it is 18 times less than the total area of that desert.
- The definition of "power" covers the fuel required to run all electrical consumption, all machinery, and all forms of transportation. It is based on the US Department of Energy statistics of worldwide Btu consumption and estimates the 2030 usage (678 quadrillion Btu) to be 44% greater than that of 2008.
- Area calculations do not include magenta border lines.

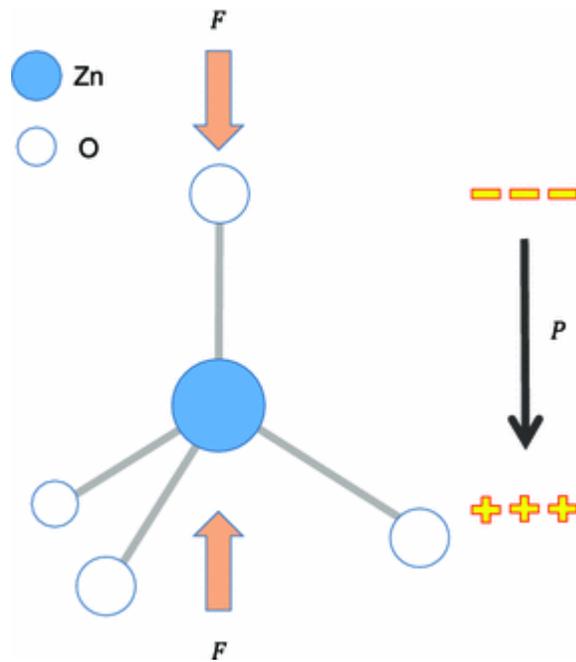


Energía eólica (aerogenerador)
Energía del sol (celdas fotoelectricas)



Windstalk, 2nd Place Winner LAGI 2010 Dubai/Abu Dhabi
Darío Núñez Ameni and Thomas Siegl, with Atelier dna
Energy Technologies: piezoelectric discs, linear alternator
Annual Capacity: 20,000 MWh

Efecto piezoeléctrico Cuando un material piezoeléctrico se somete a tensión, su estructura atómica cambia provocando la formación de un momento dipolar, que da como resultado una diferencia de voltaje a través del material. Esto se llama efecto piezoeléctrico directo, descubierto por primera vez por Curie y Curie (1880).



La piezoelectricidad es la carga eléctrica que se acumula en ciertos materiales sólidos (como cristales, ciertas cerámicas y materia biológica como huesos, ADN y diversas proteínas) en respuesta al estrés mecánico aplicado. La palabra piezoelectricidad significa electricidad resultante de la presión y el calor latente. Se deriva de la palabra griega $\pi\acute{\epsilon}\zeta\epsilon\iota\nu$; piezein, que significa apretar o presionar, y $\eta\lambda\epsilon\kappa\tau\rho\nu$ $\acute{e}\lambda\epsilon\kappa\tau\rho\nu$, que significa ámbar, una antigua fuente de carga eléctrica. Los físicos franceses Jacques y Pierre Curie descubrieron la piezoelectricidad en 1880. En breve, Lippmann dedujo que el mismo material también puede someterse a un proceso llamado efecto piezoeléctrico inverso, donde el material se deforma cuando se polariza eléctricamente (Cady 1964).

Solaris

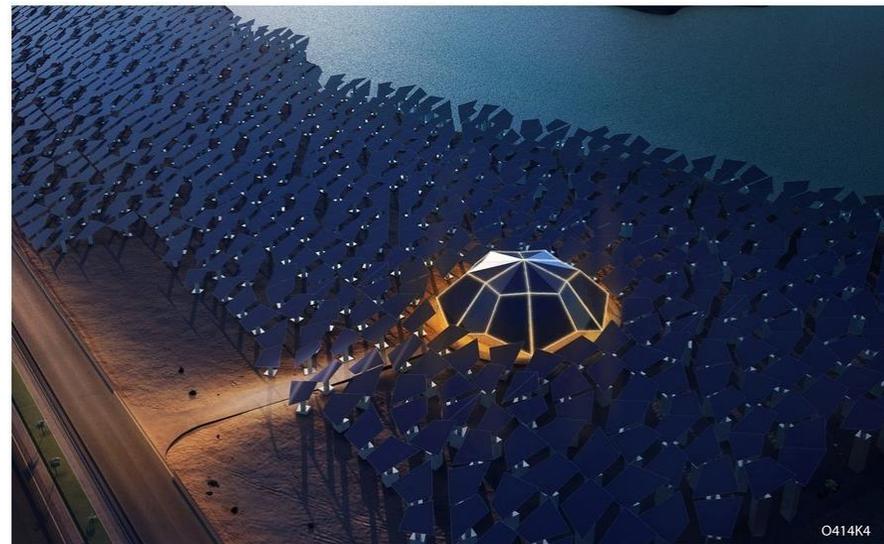
Artist Team: Oleg Lobykin

Artist Location: Palo Alto, USA

Energy Technologies: photovoltaic panels

Annual Capacity: 75,000 MWh

Designed for Site #2 in Abu Dhabi, between Saadiyat Island and Yas Island.





La gran superficie en el desierto del Sahara (1/4 del área total requerida para 2030) abastecería a toda Europa y África del Norte. Aunque es muy grande, es 18 veces menor que el área total de ese desierto.

Recursos renovables y no renovables

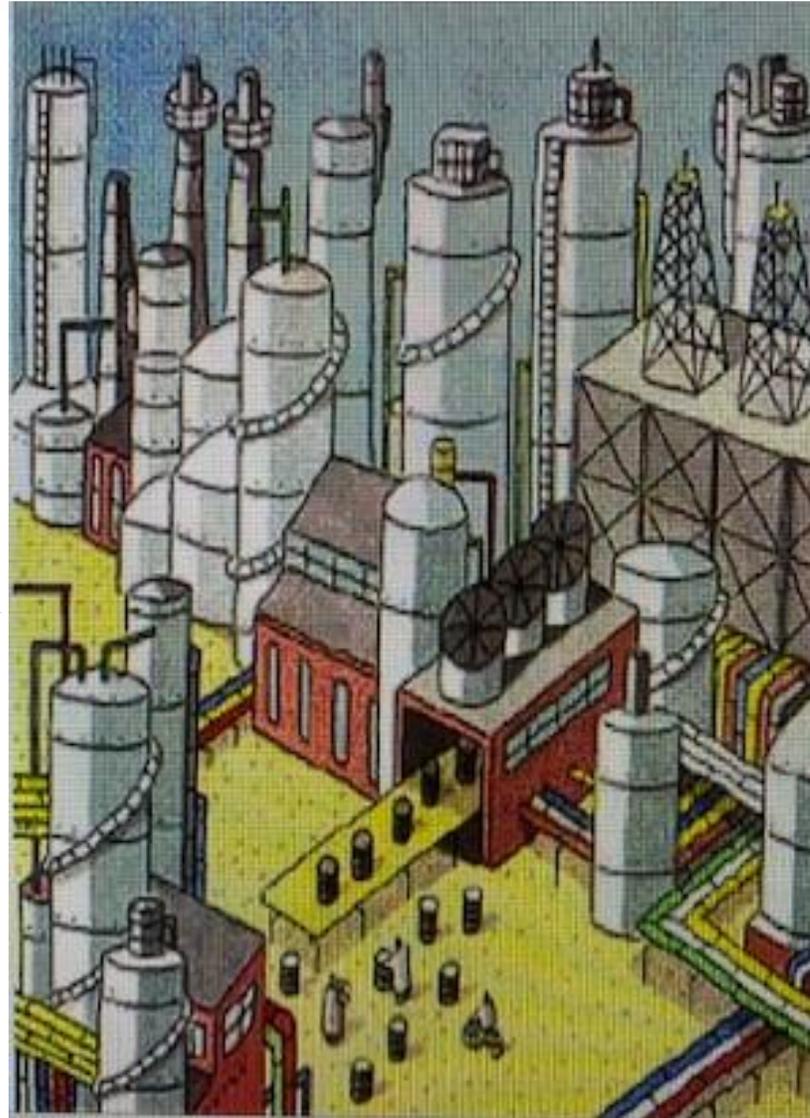
Renovable = a partir de recursos naturales que se pueden reponer a una tasa igual o más rápida de lo que se consumen

No renovables = los combustibles y productos químicos de recursos fósiles como el petróleo y el carbón, así como los minerales como el cobre y otros metales son recursos no renovables.

Refinería de petróleo



Suministro de petróleo

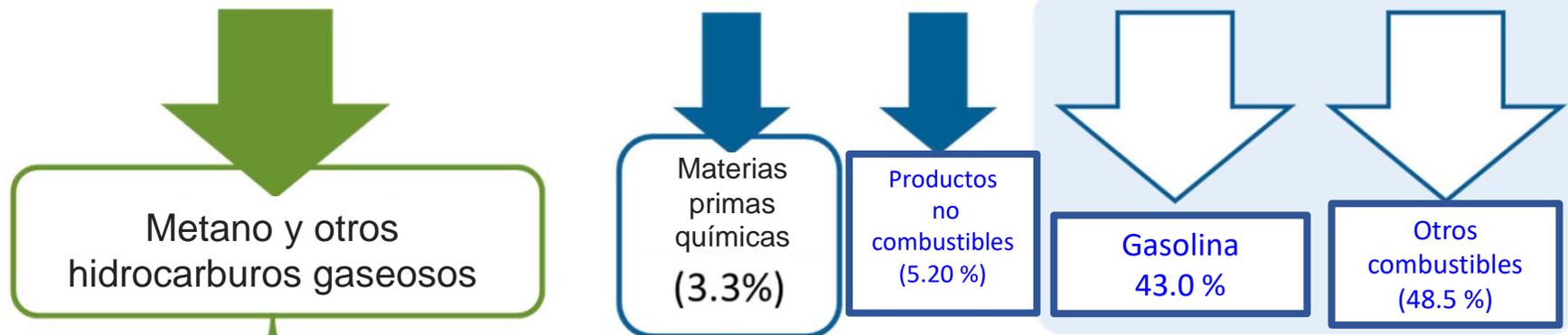




También conocido como gas de pizarra o lutita, se trata del gas natural que se encuentra atrapado en sedimentos de roca abundantes en esquisto y otros materiales orgánicos, a profundidades de mil a cinco mil metros.



El singas, o gas de síntesis, es una mezcla de gas combustible que consta principalmente de $H_2 + CO + CO_2$



Moléculas de plataforma

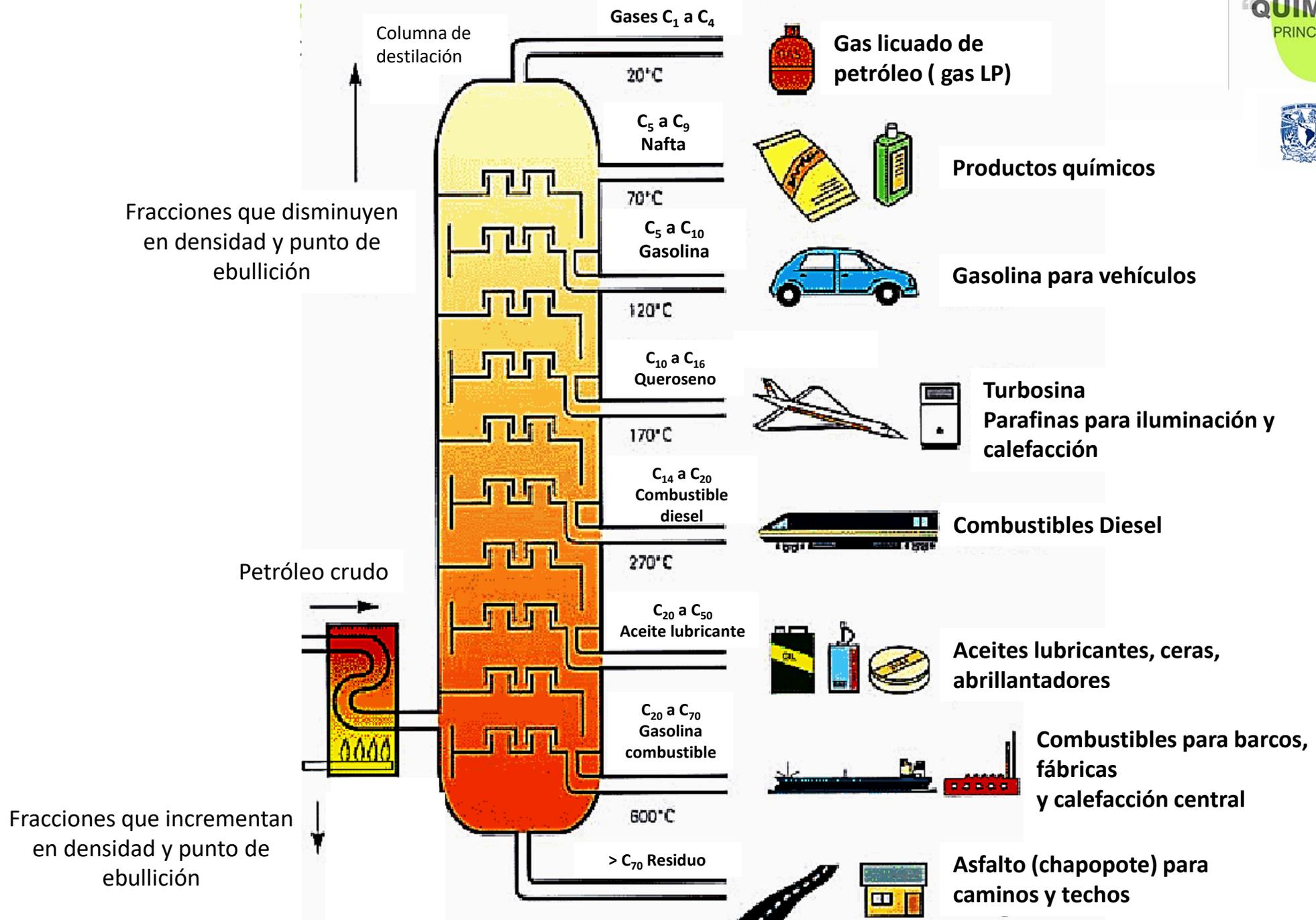


Productos primarios



LOS PROCESOS SE HAN DESARROLLADO DURANTE UNOS 100 AÑOS
TIENEN EN LA ACTUALIDAD UN ALTO GRADO DE SOFISTICACIÓN





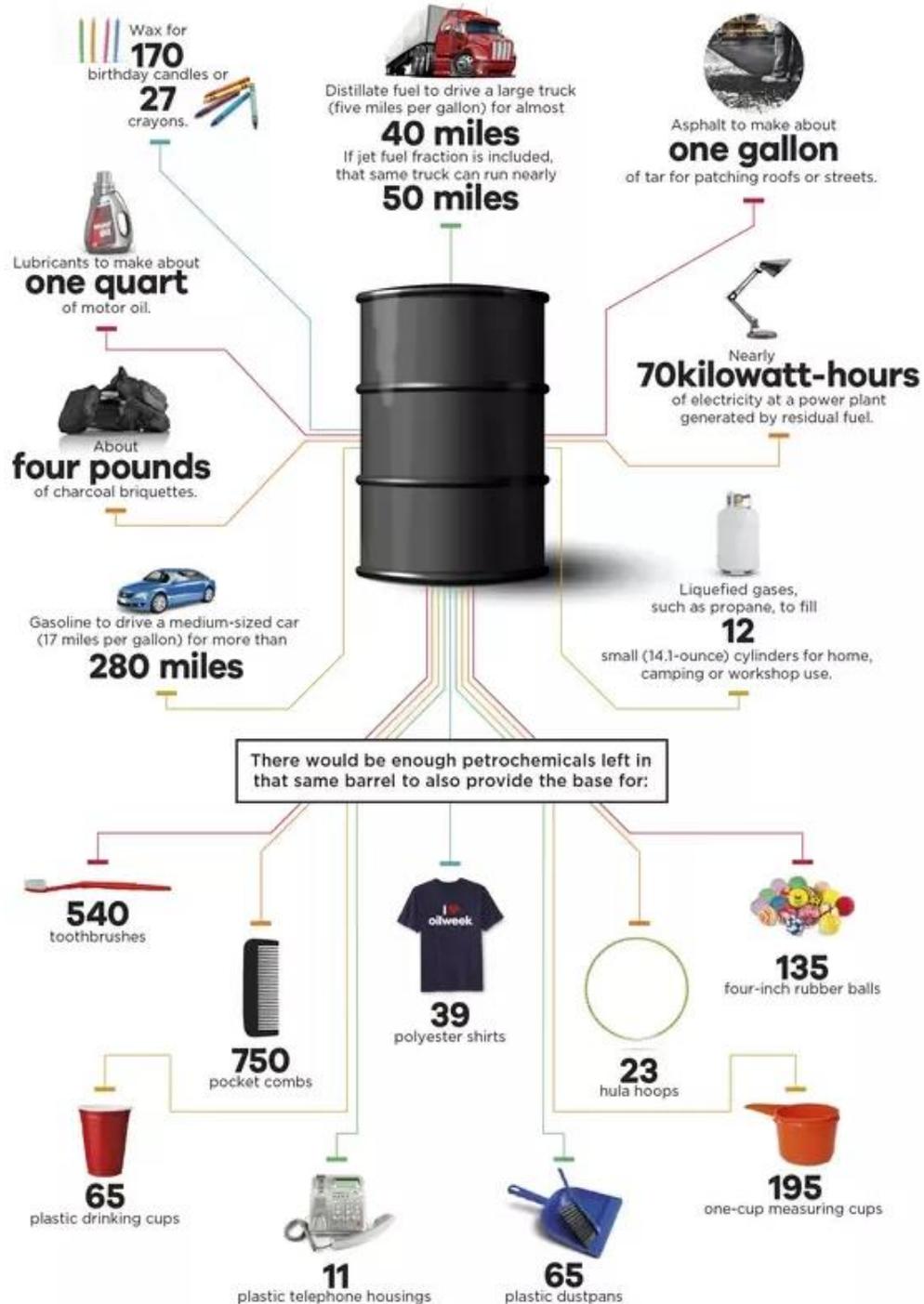
What can you make from one barrel of oil?

E
”
E

Researchers broke down a typical barrel of domestic crude oil into what could be produced from it. The average domestic crude oil has a gravity of **32 degrees** and weighs **7.21 pounds per gallon**. Here's what just one barrel of crude oil can produce:

The lighter materials in a barrel are used mainly for paint thinners and dry-cleaning solvents, and they can make nearly a quart of one of these products. The miscellaneous fraction of what is left still contains enough byproducts to be used in medicinal oils, still gas, road oil and plant condensates.

It's a real industrial horn of plenty.



QUÍMICA VERDE,
PRINCIPIO POR PRINCIPIO”
PE209919-PAPIME

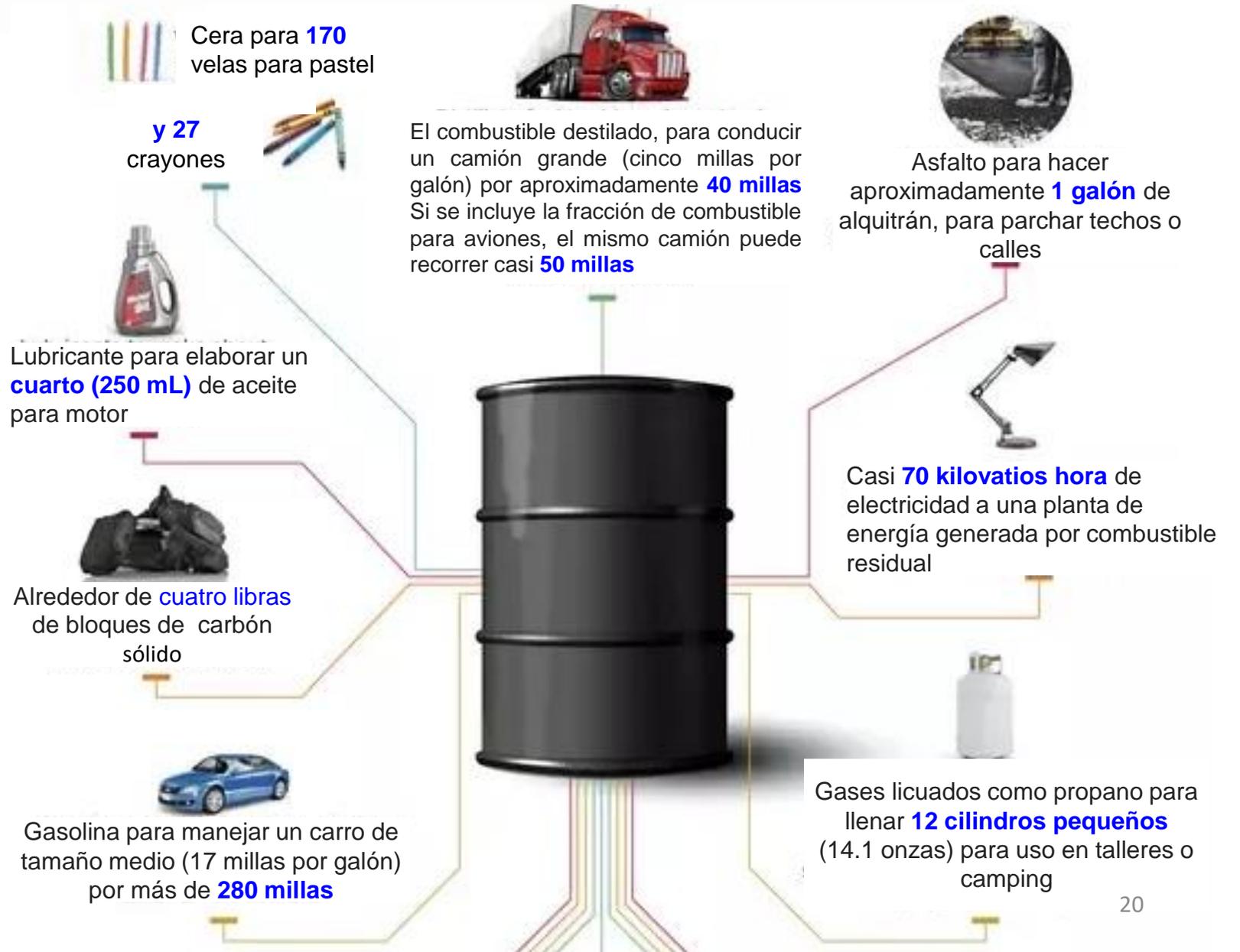




¿Que puedes hacer con un barril de petróleo?

Se hizo un estimado, de productos que se podrían obtener a partir de la descomposición de un barril típico de petróleo crudo nacional (Estados Unidos) en lo que se podría producir a partir de él. El crudo nacional promedio (Estados Unidos) tiene una gravedad específica de 32 grados y pesa 7.21 libras por galón.

Esto es lo que puede producir un solo barril de petróleo crudo:





- Los materiales más ligeros en un barril se utilizan principalmente para
 - disolventes de pintura
 - disolventes de limpieza en seco
 - Se pueden producir casi un cuarto de uno de estos productos.
- La fracción diversa de lo que queda todavía contiene suficientes subproductos para ser utilizados en aceites medicinales, gas sin gas, aceite de carreteras y condensados de plantas
- Es un verdadero cuerno de la abundancia industrial
- El grado de sofisticación es bastante alto
- 100 años de implementación de distintas técnicas

Bio-refinerías

Posibles cultivos para la biorrefinería

- Girasoles
- Semilla de algodón
- Hierba perenne que crece en Norteamérica (Switchgrass)
- Biomasa forestal
- Soja
- Trigo
- Maíz
- Aceite de palma
- Jatropha
- Algas
- Canola (colza) (planta con flores amarillas cultivada por sus semillas ricas en aceite de Canola)
- Caña de azúcar

Science direct

A *Jatropha* biomass as renewable materials for biocomposites and its applications

Chapter 14 - Biorefinery Systems: An Overview



Hierba perenne (Switchgrass)



Jatropha
(*Jatropha curcas* L.)



Colza

Problemas con el cultivo de sustratos para energías renovables

- Selección de cultivos para el propósito requerido
- Requisitos de suelo y topografía
- Requerimientos de nutriente
- Cultivo implica el crecimiento de semillas o trasplantes
- Resistencia o susceptibilidad a enfermedades
- Eficacia y pesticidas y herbicidas aprobados
- Rendimientos de biomasa y productos
- Fecha de cosecha
- Impactos del ciclo de vida, es decir, ¿qué recursos materiales (intensidad de masa) y energía son necesarios y esos insumos materiales y energéticos son renovables o no?
- Usos competitivos de la tierra (cultivos para combustible versus alimentos)

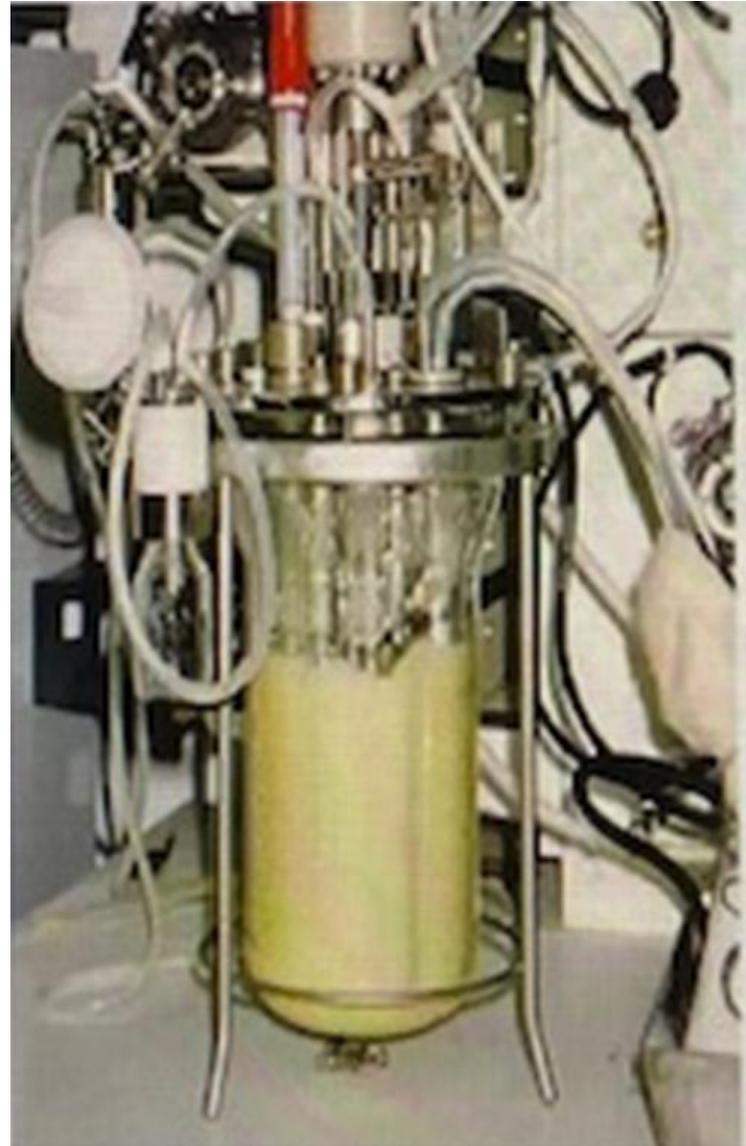
Bio-refinería

Bio-refinería

Los mismos productos que en una refinería de petróleo
Conversión biológica



Granos de semillas



PRODUCTOS:



Combustibles



Disolventes



Productos químicos
en grandes cantidades



Plásticos



Fibras



Productos químicos finos

Aceites



ESTOS PROCESOS SE HAN DESARROLLADO DURANTE UNOS 30 AÑOS
NO SE HA ALCANZADO UN CIERTO GRADO DE SOFISTICACIÓN

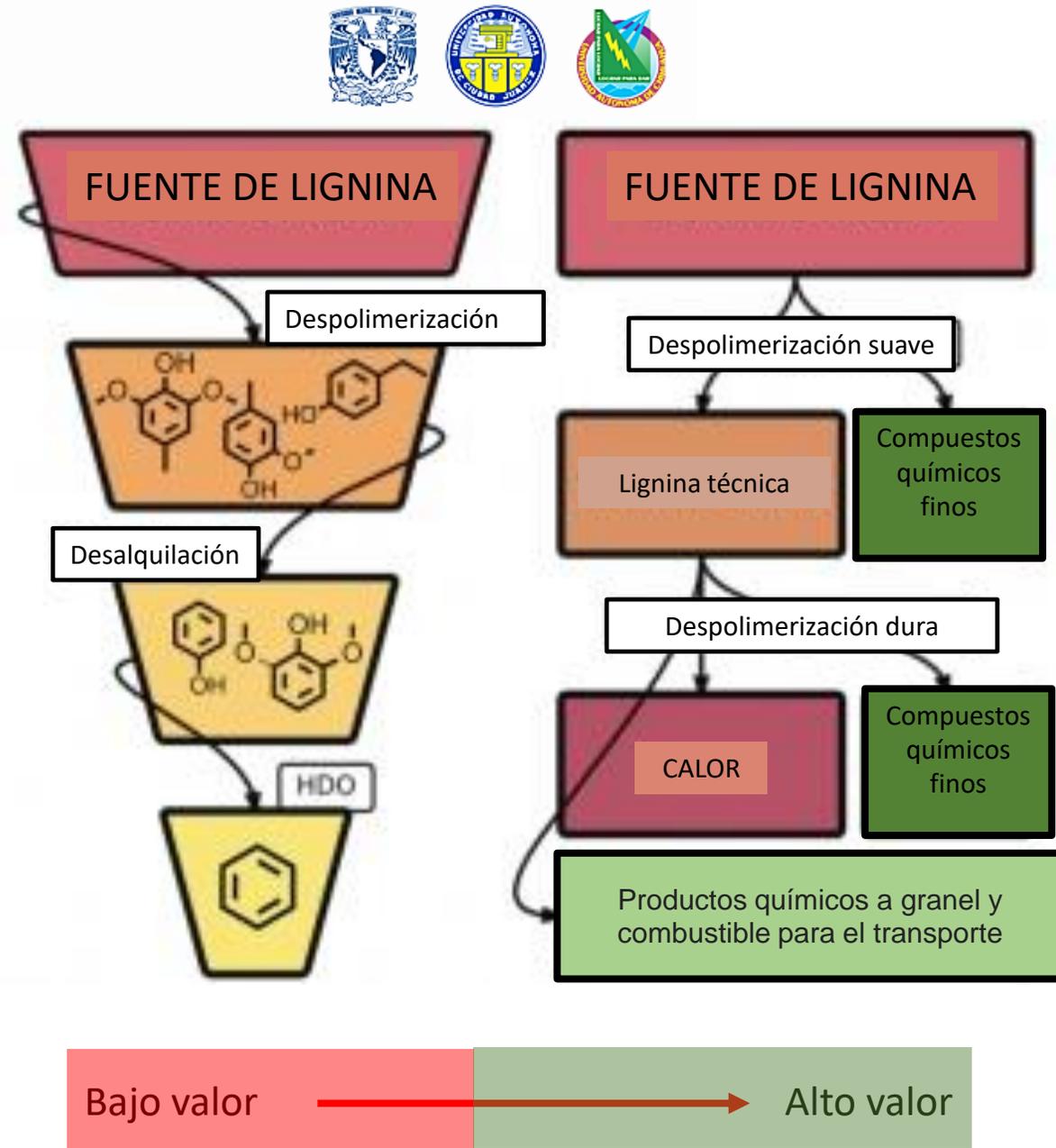
BIO-REFINERÍA

Por definición, la biorrefinería es un sistema tecnológico complejo que combina los procesos de conversión de biomasa y el procesamiento posterior de los productos de esta conversión en combustibles y productos químicos, finales o destinados a un procesamiento posterior. Por lo tanto, la biorrefinería equivale a plantas procesadoras de crudo.

En función de los productos deseados; una instalación de biorrefinería tratará de dirigir los procesos de transformación de la biomasa hacia el tipo de tecnologías más conveniente para tal fin. De esta forma atendiendo al tipo de biomasa que se usa, se pueden distinguir cuatro tipos de biorrefinerías:

Biorrefinería de material ligno-celulósico

Corresponde con la valorización de los componentes de la biomasa lignocelulósica (celulosa, hemicelulosa y lignina). A través de procesos termoquímicos y bioquímicos. Siendo el sector forestal el que mejor puede adaptar en sus instalaciones este tipo de procesos y en especial las industrias papeleras.



Hidrodesoxigenación (HDO)

2. Biorrefinería de material cereal

Corresponde a las plantas de etanol que utilizan materias primas con alto contenido en almidón como son el maíz, la cebada y el trigo.



Maíz



cebada



trigo



Planta de etanol



Etanol como combustible



3. Biorrefinería de semillas oleaginosas

Corresponden a las plantas de biodiésel que utilizan como materias prima cultivos; con alto contenido en aceite como la colza, girasol y soja.



Girasoles



Soya



Planta semiautomática de biodiesel



4. Biorrefinería Verde

Las materias primas incluidas en este concepto de biorrefinería corresponden a las biomásas con alto contenido en humedad; tales como, pastos y cultivos verdes (alfalfa y trébol) y los cereales en fase temprana de desarrollo. Así como otros cultivos como la patata, la yuca, la remolacha azucarera y la caña de azúcar.



Hierba perenne
(Switchgrass)



Caña de azúcar



Proteína

El **aceite de colza** (también denominado aceite de nabina o de canola) es el extracto de la semilla de la colza, usado sobre todo en el norte de Europa como condimento y para el alumbrado

Aceites esenciales

Hule natural

Algodón/lino/cañamo



planta *Brassica napus*

Almidón

Celulosa
/hemicelulosa

Lignina

Ácidos grasos/triglicéridos

PROBLEMAS CON LOS CULTIVOS RENOVABLES

- Cultivar la selección para el propósito requerido
- Requisitos de suelo y topografía
- Requerimientos de nutrientes
- Crecimiento a partir de semillas o trasplantes
- Resistencia a enfermedades, o susceptibilidad
- Eficacia y aprobaciones de pesticidas y herbicidas
- Rendimientos de biomasa y productos
- Fecha de cosecha
- Impactos del ciclo de vida, es decir, ¿qué recursos materiales (intensidad de masa) y energía son necesarios y esos insumos materiales y energéticos son renovables o no?
- Usos competitivos de la tierra (cultivos para combustible versus cultivos para alimentos)

POSIBLES CULTIVOS PARA SER USADOS COMO MATERIAS PRIMAS EN UNA BIOREFINERÍA



Girasoles



Biomasa de bosques



Maíz



Canola
(rapeseed)



Hierba perenne
(Switchgrass)



Soya

POSIBLES CULTIVOS PARA SER USADOS COMO MATERIAS PRIMAS EN UNA BIOREFINERÍA



Algas



Caña de azúcar



Palma



Trigo



Jatropha

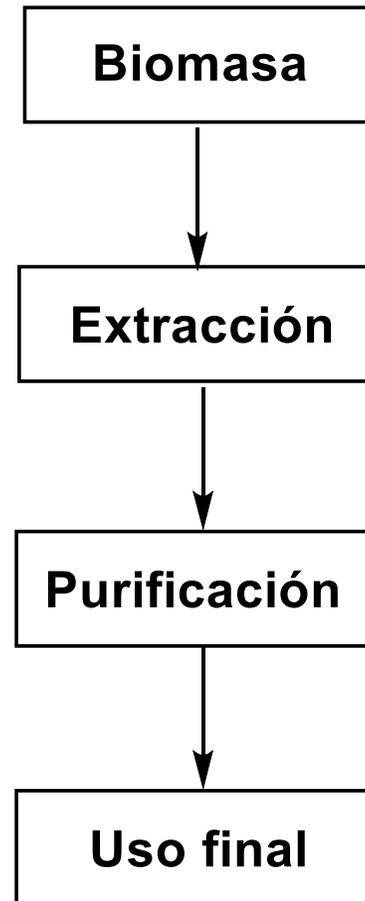


Semilla de algodón

Extracción simple de materiales



Este sistema de extracción es desde el punto de vista tecnológico el que se encuentre en el nivel tecnológico más bajo



PROBLEMAS CON EL DESARROLLO DE LOS PROCESOS DE ENERGÍAS RENOVABLES

- Método de recolección para maximizar los rendimientos y minimizar la degradación del producto para satisfacer las necesidades de producción a gran escala
- Procesamiento poscosecha
- Extracción y purificación de productos
- Estandarización de productos
- Almacenamiento, empaque y distribución de productos

DESARROLLO DE LOS PROCESOS DE ENERGÍAS RENOVABLES

Los productos obtenidos deben satisfacer los requerimientos de las industrias
Tanto en calidad como en suministro de los mismos

Producción de productos químicos básicos a partir de fuentes biológicas

PRODUCTO	PRODUCCIÓN ANUAL (Toneladas)
Bioetanol	26,000,000
Ácido <i>l</i> -glutámico (MSG)	1,000,000
Ácido cítrico	1,000,000
<i>l</i> -Lisina	350,000
Ácido Láctico	250,000
Enzimas para procesar alimentos	100,000
Vitamina C	80,000
Ácido glucónico	50,000
Antibióticos	35,000
Enzimas para el crecimiento	20,000
Xantano	30,000
<i>l</i> -Treonina	10,000

PRODUCTO	PRODUCCIÓN ANUAL (Toneladas)
<i>l</i> -Hidrofenilalanina	10,000
Ácido 6-aminopenicilámico	10000
Nicotinamida	7000
<i>d</i> - <i>para</i> -Hidroxifenilglicina	3000
Vitamina F	3000
Ácido 7-aminocefalosporínico	1000
Aspartame	1000
<i>l</i> -metionina	600
Dextrano	200
Vitamina B12	12
Provitamina D2	5

¿Cómo será el futuro?



¿Cómo será el futuro?

Componentes clave no celulósicos de la biomasa

Almidón: 70-75% (maíz)

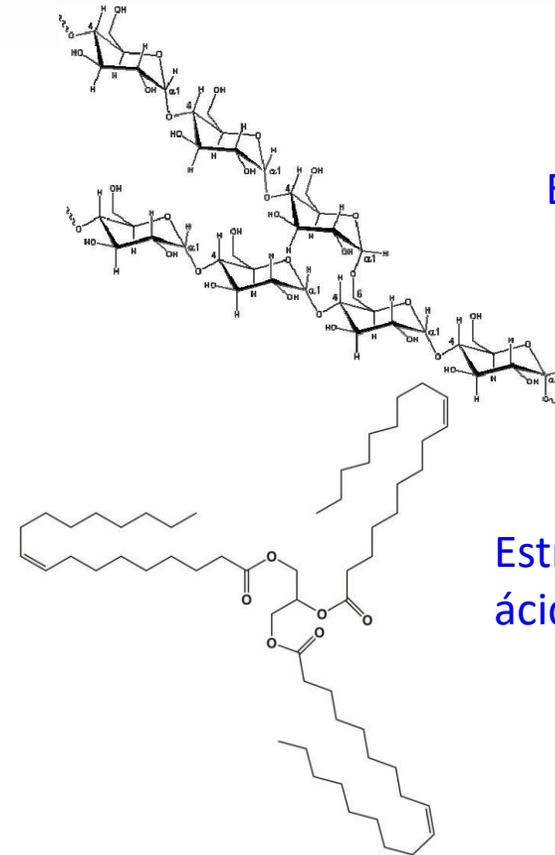
- Se hidroliza con facilidad
- Es la base para las Bio-refinerías existentes
- Combustibles y productos químicos fácilmente separables y fermentables.

Aceite: 4-7% 18-20% (semillas de soya)

- Se separa con facilidad de la materia prima
- Material de partida para biodiesel limpio
- Se convierte con facilidad a través de rutas químicas

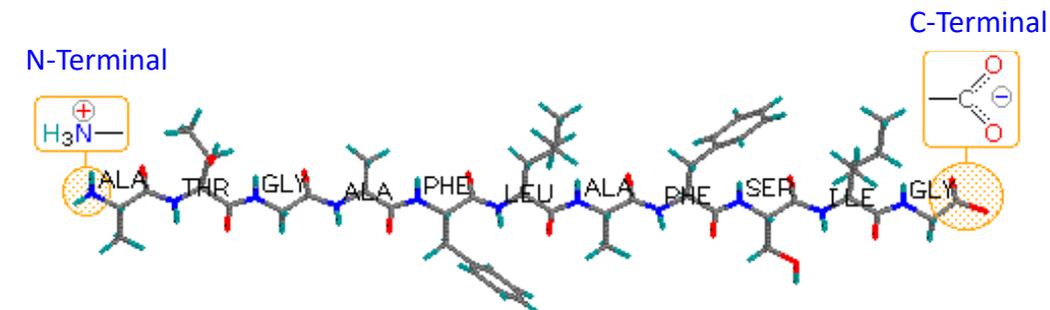
Proteína: 20-25% (maíz) 80% (harina de soya, alimento)

- Se utiliza principalmente como un alimento
- Es subutilizado como bloque de construcción de polímeros (monómero)
- Materia prima potencial para obtener productos químicos y resinas



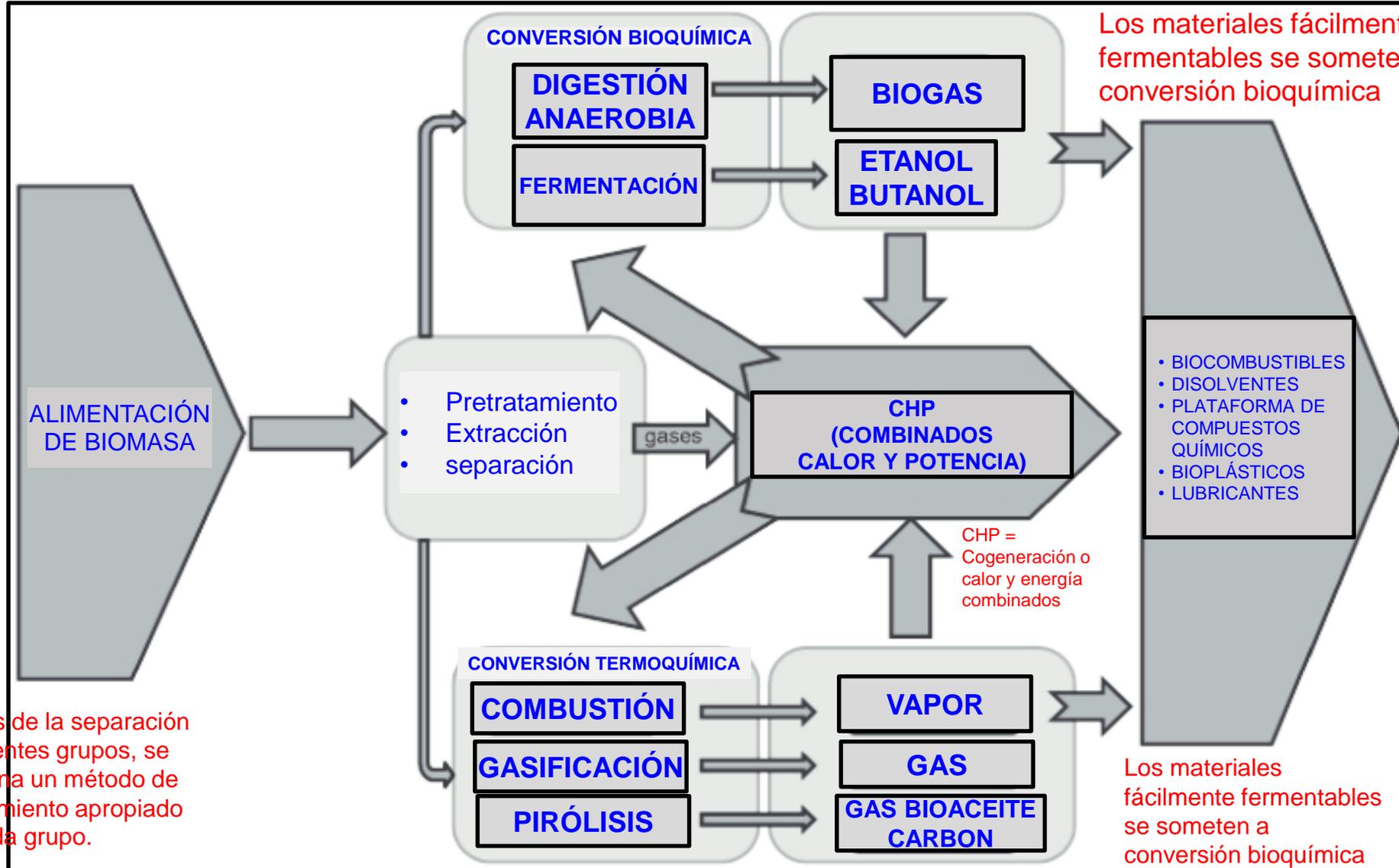
Estructura de la amilosa

Estructura del triglicérido del ácido oleico



COMBINACIÓN DE LOS ELEMENTOS DE UNA BIOREFINERÍA EN UNA BIOREFINERÍA INTEGRADA

La materia prima regional se suministra a la refinera, está compuesta de desechos biodegradables, residuos forestales y cultivos de biomasa.



Los materiales fácilmente fermentables se someten a conversión bioquímica

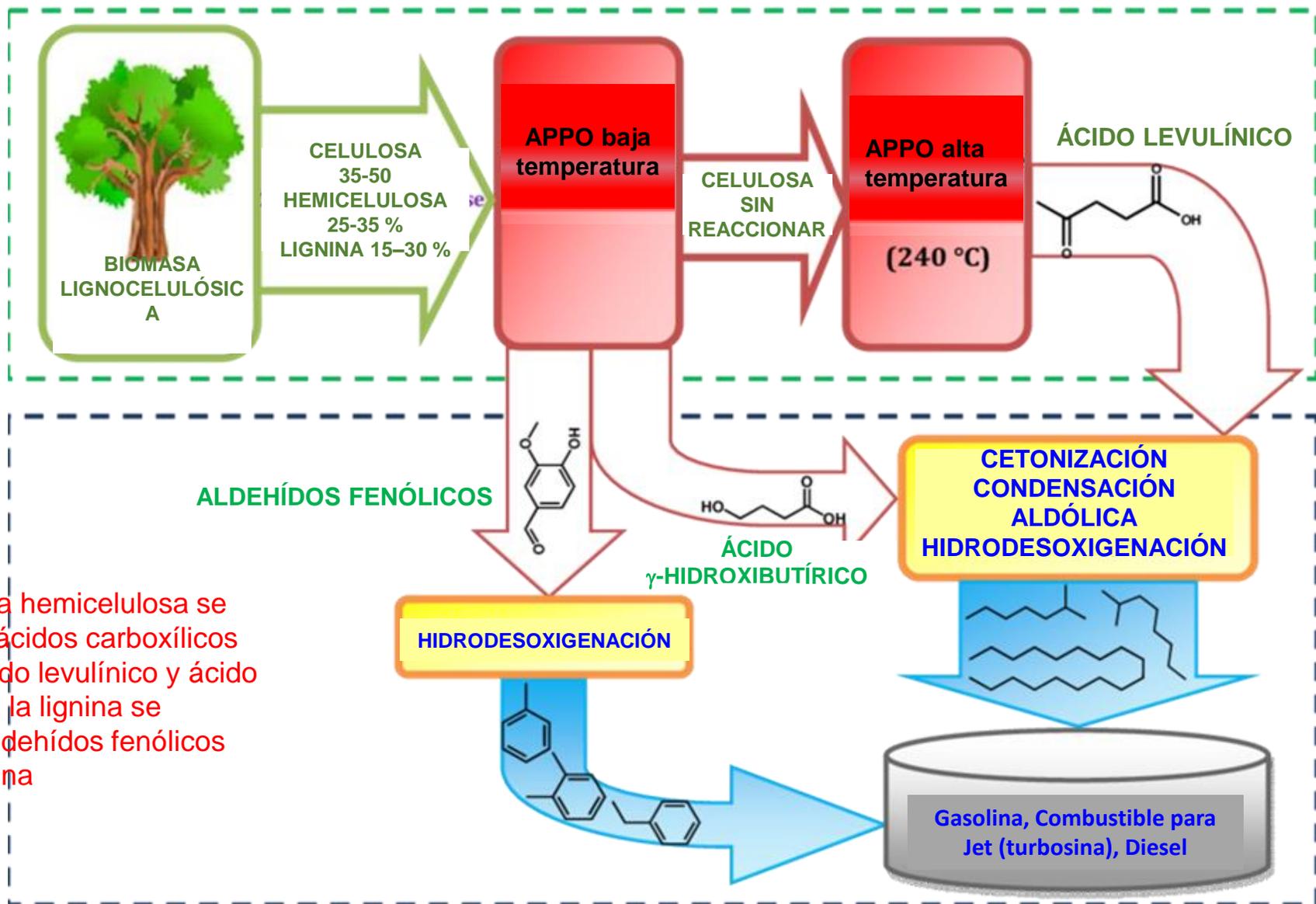
Como resultado de este proceso, se obtiene una variedad de productos de valor agregado como biocombustibles o químicos de plataforma y el resto de la materia prima se transforma en calor y energía mediante una unidad combinada de calor y energía

Después de la separación en diferentes grupos, se selecciona un método de procesamiento apropiado para cada grupo.

Los materiales fácilmente fermentables se someten a conversión bioquímica

BIORREFINERÍA INTEGRADA BASADA EN EL CONCEPTO DE OXIDACIÓN EN FASE ACUOSA PARCIAL DE BIOMASA LIGNOCELULÓSICA

Biorrefinería integrada basada en el concepto de oxidación parcial en fase acuosa de biomasa lignocelulósica.



Proceso de oxidación parcial en fase acuosa (APPO)

Los ácidos carboxílicos derivados de carbohidratos se mejoran aún más en hidrocarburos parafínicos mediante cetonización, condensación aldólica e hidrodesoxigenación

Los compuestos fenólicos derivados de la lignina se convirtieron en hidrocarburos aromáticos mediante hidrodesoxigenación

La celulosa y la hemicelulosa se convierten en ácidos carboxílicos tales como ácido levulínico y ácido hidroxibutírico; la lignina se convierte en aldehídos fenólicos como la vainillina

La nueva bio-industria

Materia prima de biomasa		Procesos de Conversión
Arboles	→	Fermentación enzimática
Hierba	→	Fermentación Gas/Líquido
Cultivos agrícolas	→	Fermentación por medio de hidrólisis ácida
Residuos agrícolas	→	Gasificación
Residuos animales	→	Combustión
Residuos sólidos municipales	→	Co-combustión (Co-Firing)

... y nuevos conceptos de las plantas de bio-refinería hacia los productos

USOS	
Combustibles	Etanol
	Diesel renovable
Energía	Electricidad
	Calor
Compuestos químicos	Plásticos
	Disolventes
	Intermediarios químicos
	Compuestos fenólicos
	Adhesivos
	Furfural
	Ácidos grasos
	Ácido acético
	Carbono en polvo (activado)
	Pinturas y recubrimientos
	Colorantes, pigmentos y tintas
	Detergentes
Lubricantes	
etc....	
	Alimentos y fibra

EJEMPLO DE UNA BIOREFINERÍA INTEGRADA PROYECTO: DUPONT-DOE BIOREFINERÍA INTEGRADA DE MAÍZ

E.I. du Pont de Nemours & Co. (DuPont) and the U.S. Department of Energy (DOE)

Objetivo: El proceso ICBR utilizará nueva tecnología para convertir el grano de maíz como materia prima para obtener azúcares fermentables para la producción paralela de productos químicos de valor agregado como el 1,3-propanodiol (DOP) y el etanol combustible

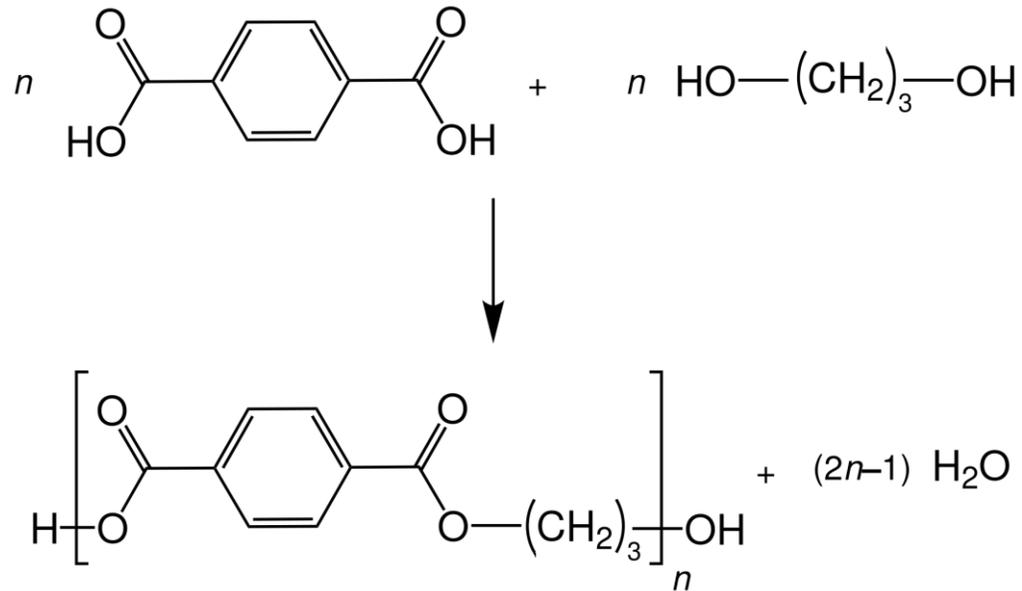
Paquete de diseño de procesos para que los agricultores produzcan etanol, productos químicos y energía a partir de toda la planta de maíz

Cronograma del proyecto de I + D de 4 años # 38 millones (50% de Dupont)



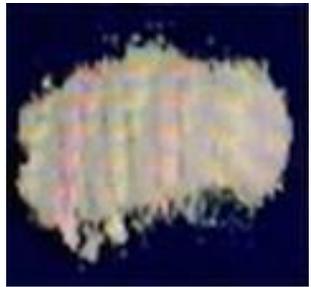
Impulsado por el etanol y la demanda de poliéster Sorana^{MR} de Dupont

Tasa de crecimiento anual promedio: 400 %



Sorana
Poli(tereftalato de propileno)



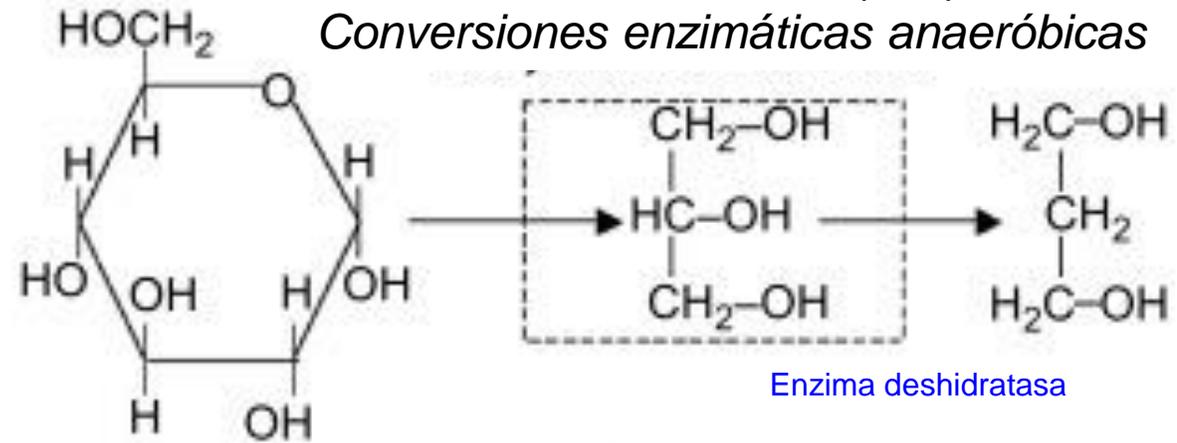


Lo has descubierto: un material que transforma las telas en experiencias y teje el rendimiento en lo cotidiano. Es la fibra que define la suavidad, con una resistencia que desafía los límites.

Escherichia coli cepa MS04
Gram negativa

Escherichia Coli (GM)

Conversiones enzimáticas anaeróbicas

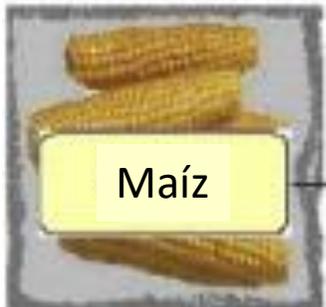


Glucosa

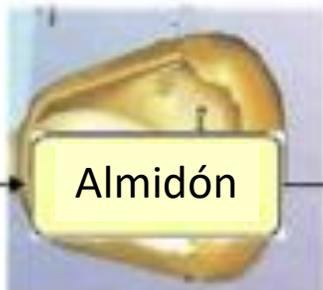
Glicerol

1,3-propanodiol (PDO)

hidrolizados de biomasa lignocelulósica



Maíz



Almidón

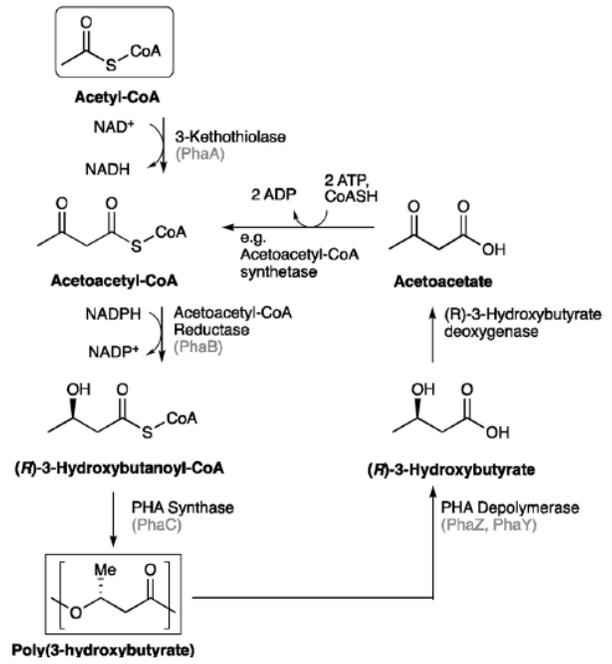
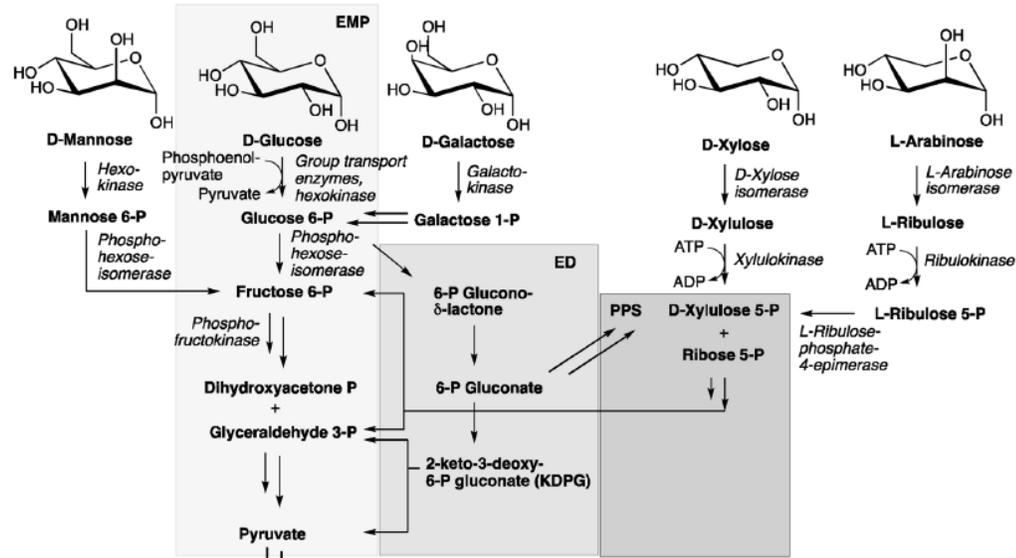
Glucosa

Levadura

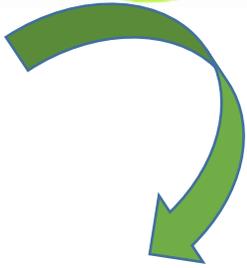
Glicerol

Bacteria

PDO



CONCEPTO DE BIOREFINERÍA FORESTAL EN EVOLUCIÓN



Líquido negro (BL)
y residuos



Manufactura de la
pulpa de papel

Vapor, Energía
Productos químicos

- Extraer parte de la hemicelulosa
- Convertir el extracto en etanol y productos químicos

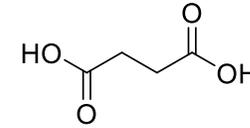
La celulosa todavía se utiliza para
fabricar papel

Combustibles líquidos y productos
químicos que se obtienen de:

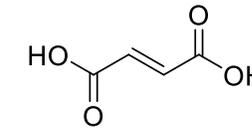
- Gasificador de líquido negro (BL)
- Gasificador residual de madera

LOS 14 PRODUCTOS QUÍMICOS PRINCIPALES DERIVADOS DE AZÚCARES A TRAVÉS DE CONVERSIONES QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS

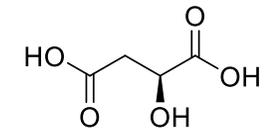
ÁCIDO 1,4-SUCCÍNICO, ÁCIDO FUMÁRICO Y ÁCIDO MÁLICO
ÁCIDO 1,5-FURANODICARBOXÍLICO
ÁCIDO 3-HIDROXIPROPIÓNICO
ÁCIDO ASPÁRTICO
ÁCIDO GLUCÁRICO
ÁCIDO GLUTÁMICO
ÁCIDO ITACÓNICO
ÁCIDO LEVULÍNICO
3-HIDROXIBUTIROLACTONA
GLICEROL
SORBITOL
XILITOL/ARABINITOL



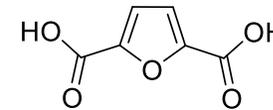
Ácido succínico



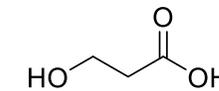
Ácido fumárico



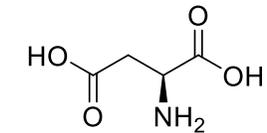
Ácido málico



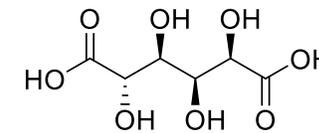
Ácido 2,5-furanodicarboxílico



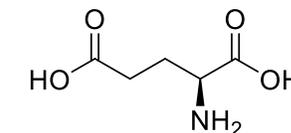
Ácido 3-hidroxiopropiónico



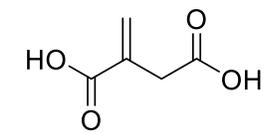
Ácido aspártico



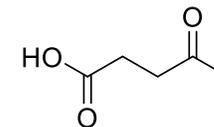
Ácido glucárico



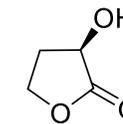
Ácido glutámico



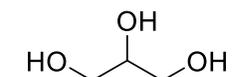
Ácido itacónico



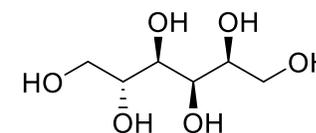
Ácido levulínico



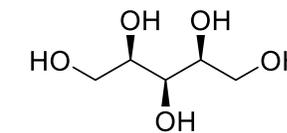
3-hidroxibutirolactona



Glicerol

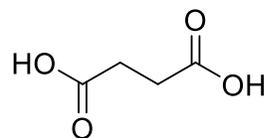


Sorbitol

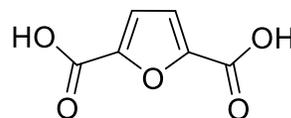


Xilitol

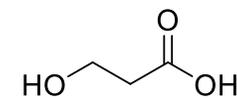
LAS 12 MOLÉCULAS QUE SON OBJETIVOS PRINCIPALES



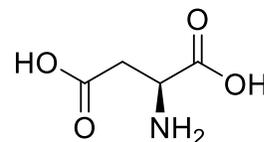
Ácido succínico



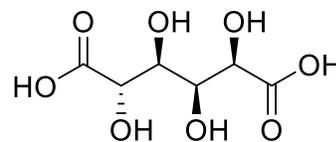
Ácido 2,5-furanodicarboxílico



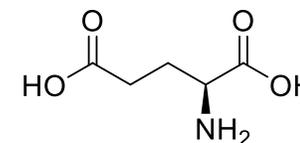
Ácido 3-hidroxipropiónico



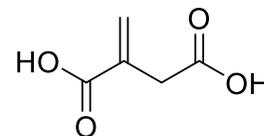
Ácido aspártico



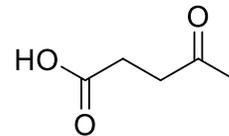
Ácido glucárico



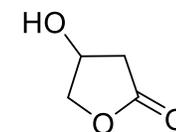
Ácido glutámico



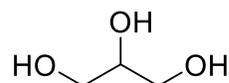
Ácido itacónico



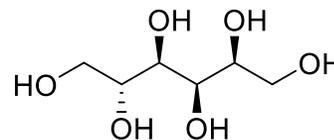
Ácido levulínico



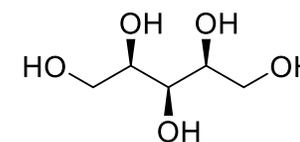
3-hidroxibutirolactona



Glicerol

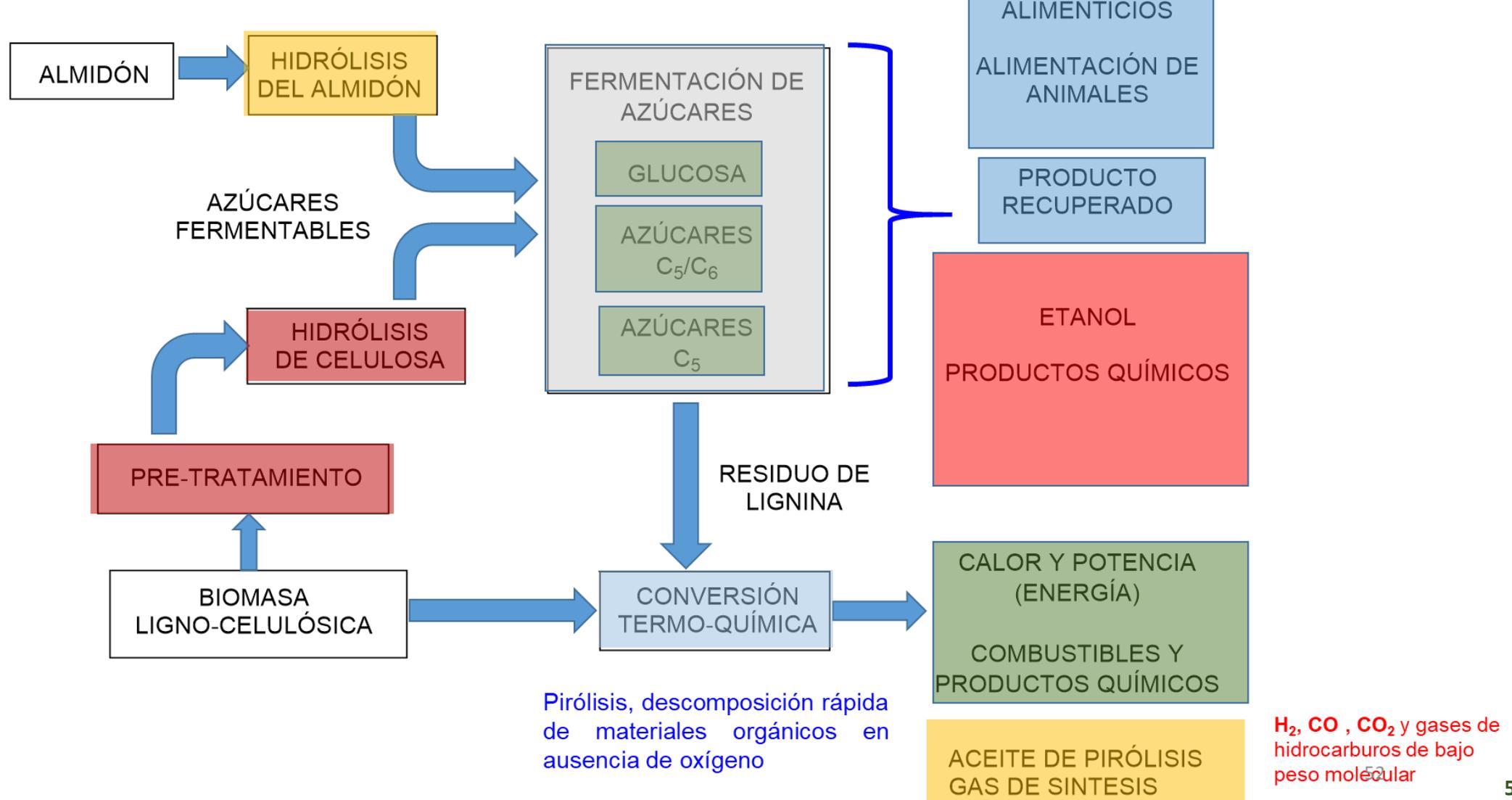


Sorbitol



Xilitol

DENTRO DE UNA BIO-REFINERÍA INTEGRADA





FUENTE DE BIOMASA

- ÁRBOLES
- PASTOS
- CULTIVOS AGRÍCOLAS
- RESIDUOS AGRÍCOLAS
- RESIDUOS DE ANIMALES
- RESIDUOS SÓLIDOS MUNICIPALES



PROCESO DE CONVERSIÓN

- FERMENTACIÓN ENZIMÁTICA
- FERMENTACIÓN GAS/LÍQUIDO
- FERMENTACIÓN/HIDRÓLISIS ÁCIDA
- GASIFICACIÓN
- COMBUSTIÓN
- COCCIÓN

USOS

COMBUSTIBLES

- ETANOL
- DIESEL RENOVABLE

ENERGÍA (POTENCIA)

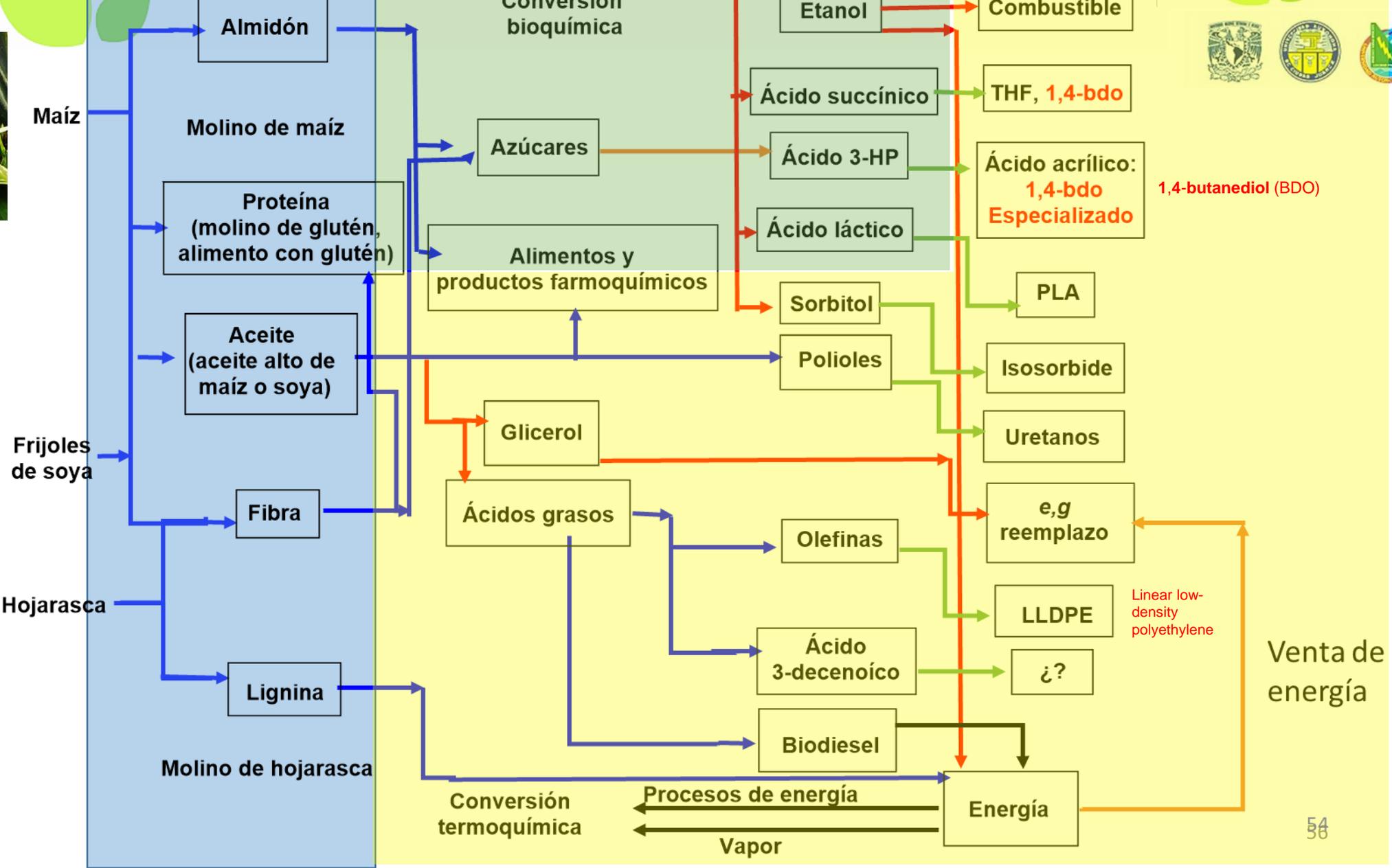
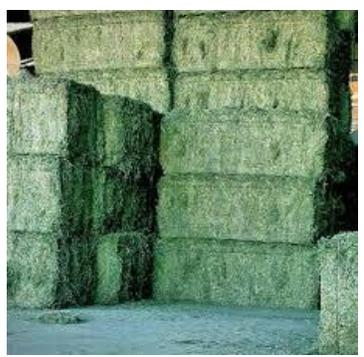
- ELECTRICIDAD
- CALOR

PRODUCTOS QUÍMICOS

- PLÁSTICOS
- DISOLVENTES
- INTERMEDIARIOS QUÍMICOS
- COMPUESTOS FENÓLICOS
- ADHESIVOS
- FURFURAL
- ÁCIDOS GRASOS
- ÁCIDOS ACÉTICO
- CARBÓN ACTIVADO
- PINTURAS
- COLORANTES, PIGMENTOS Y TINTAS
- DETERGENTES
- LUBRICANTES
- ETC

ALIMENTOS, ALIMENTACIÓN, FIBRA

... y nuevos conceptos de las plantas de bio-refinería hacia los productos



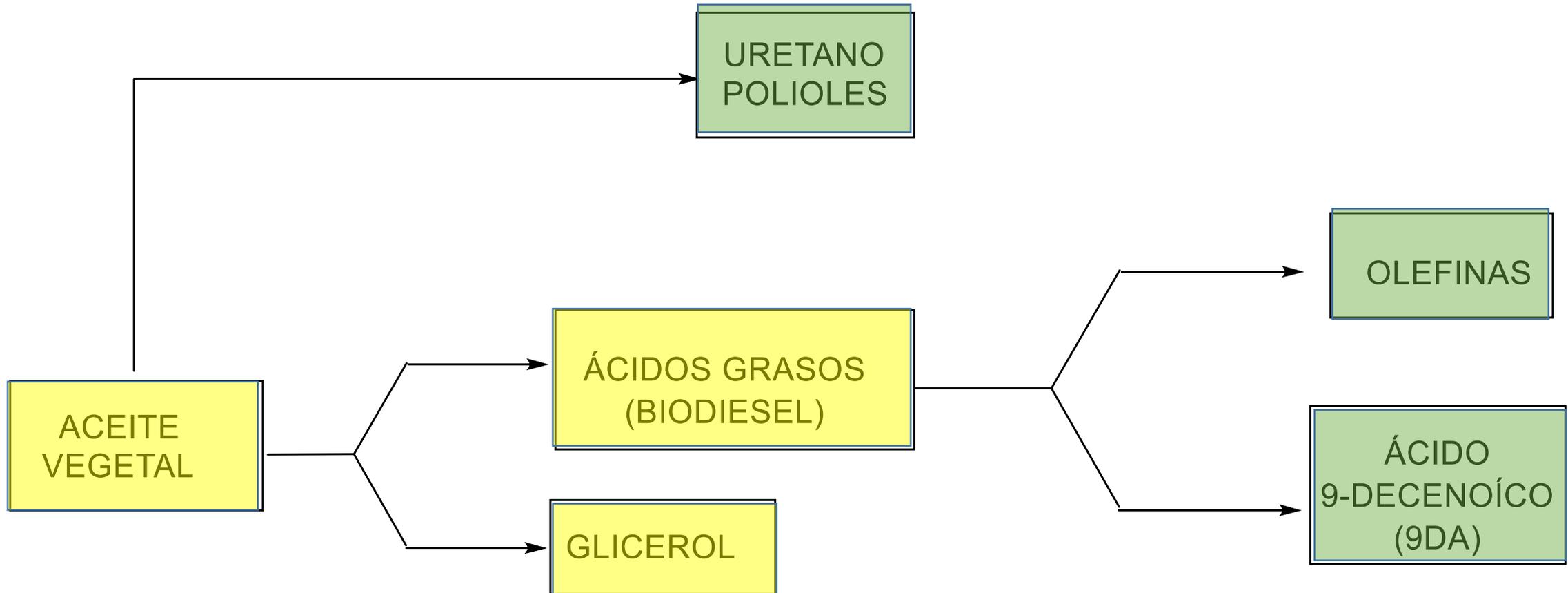
Pacas de alfalfa (Stover)

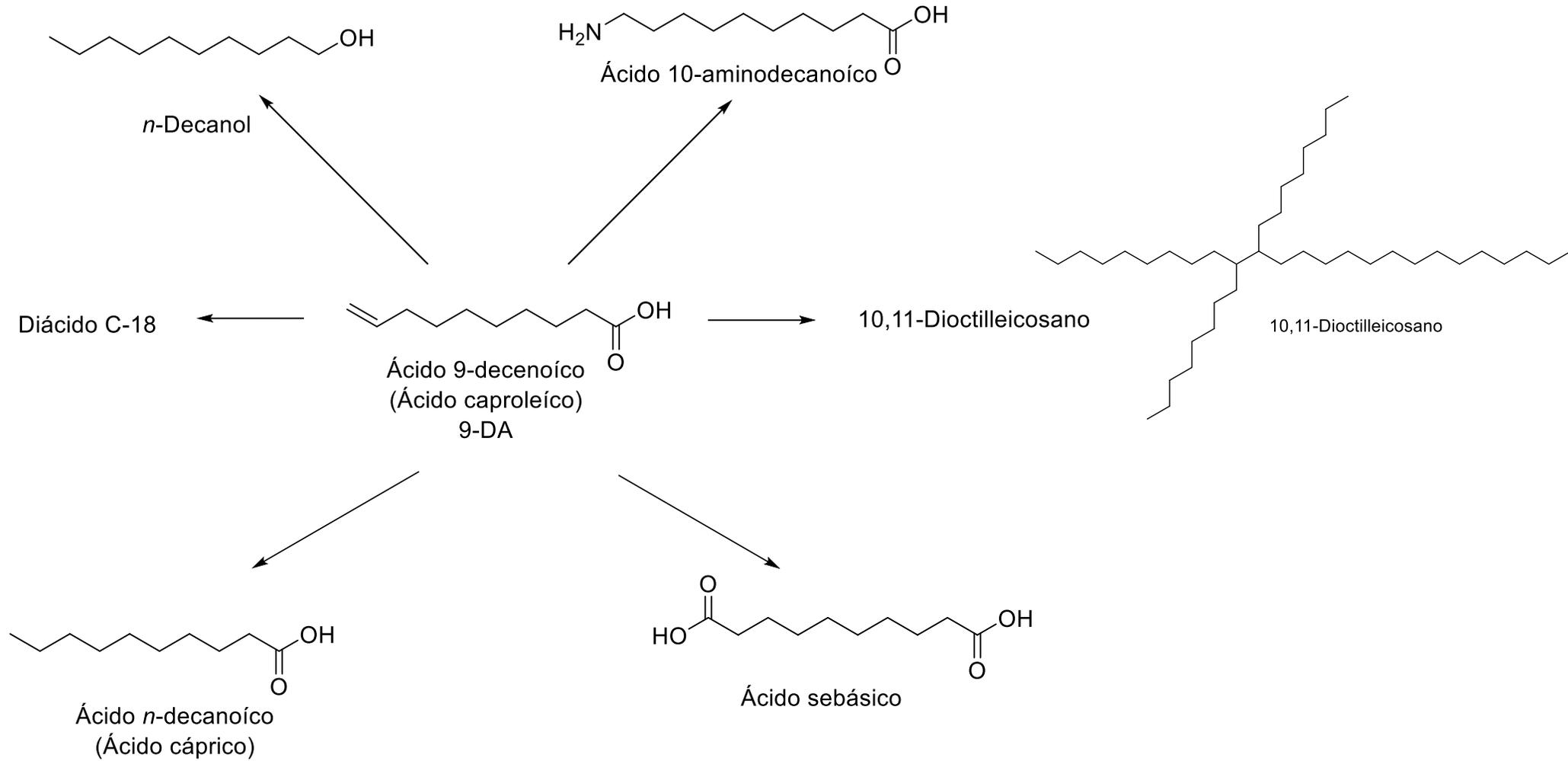
1,4-butanediol (BDO)

Linear low-density polyethylene

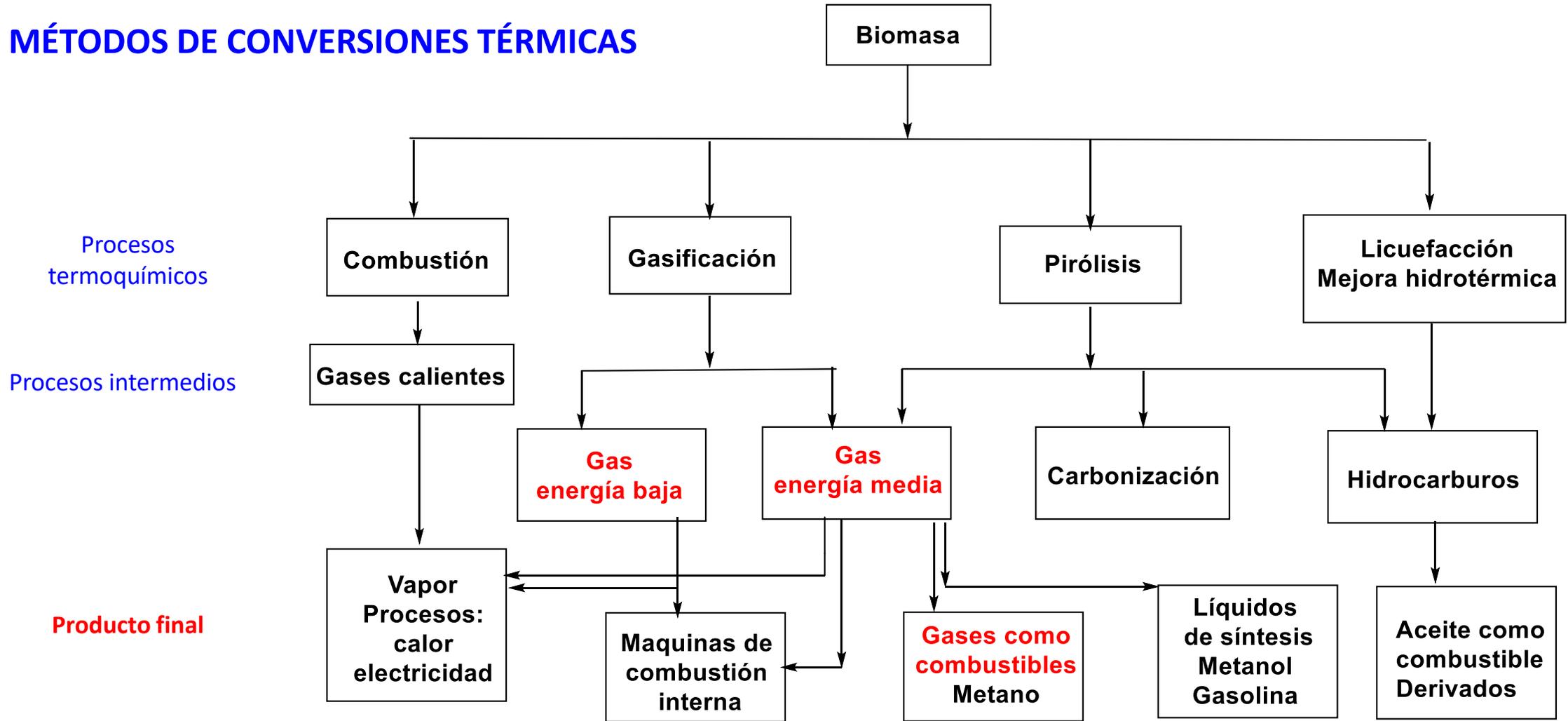
Venta de energía

APARICIÓN DE APLICACIONES DE ACEITES VEGETALES





MÉTODOS DE CONVERSIONES TÉRMICAS



CONVERSIÓN TÉRMICA CAMBIANDO LAS TECNOLOGÍAS DEL MUNDO



Despulpado y purificación de los desechos con agua



Dispersión de la lechada (flashing) para separar la mezcla



Calentar y cocinar la lechada nuevamente para eliminar el agua y producir hidrocarburos ligeros.



Separación de aceite, gas y carbono

CONVERSION QUÍMICA



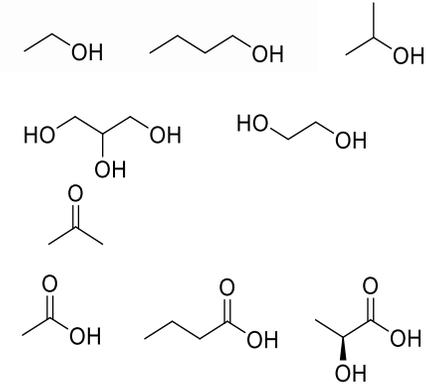
Hidrólisis
(química)

Hexosas

Fermentación



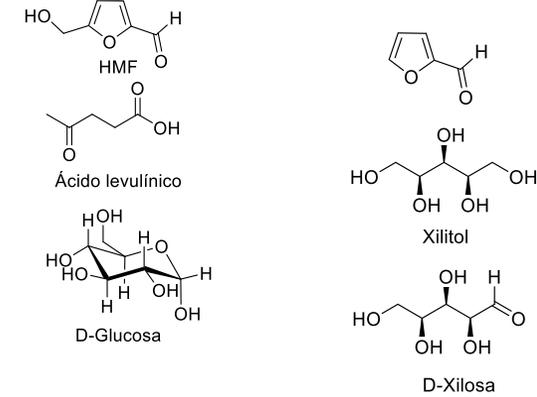
Alcoholes
 Polioles
 Cetonas
 Ácidos
 Almidón



Deshidrogenación
 Hidrólisis
 Hidrogenación
 Cristalización



Hidroximetilfurfural (HMF)
 Ácido levulínico
 Polioles
 Glucosa



Pentosas

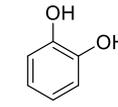
Fermentación
 Deshidratación
 Hidrogenación
 Cristalización



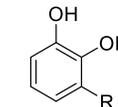
Almidón
 furfural
 Polioles (xilitol)
 Xilosa



Vainillina



Catecoles



R = (CH₂)₁₄CH₃
 Uroshiol

Lignina

Hidrogenación
 Hidrólisis
 Oxidación



Derivados de fenol
 Hidrocarburos
 Catecoles
 Vainillina



Dear God:

I pray on bended knee's
That all my synthesis
Will never be inferior
To those conducted by bacteria

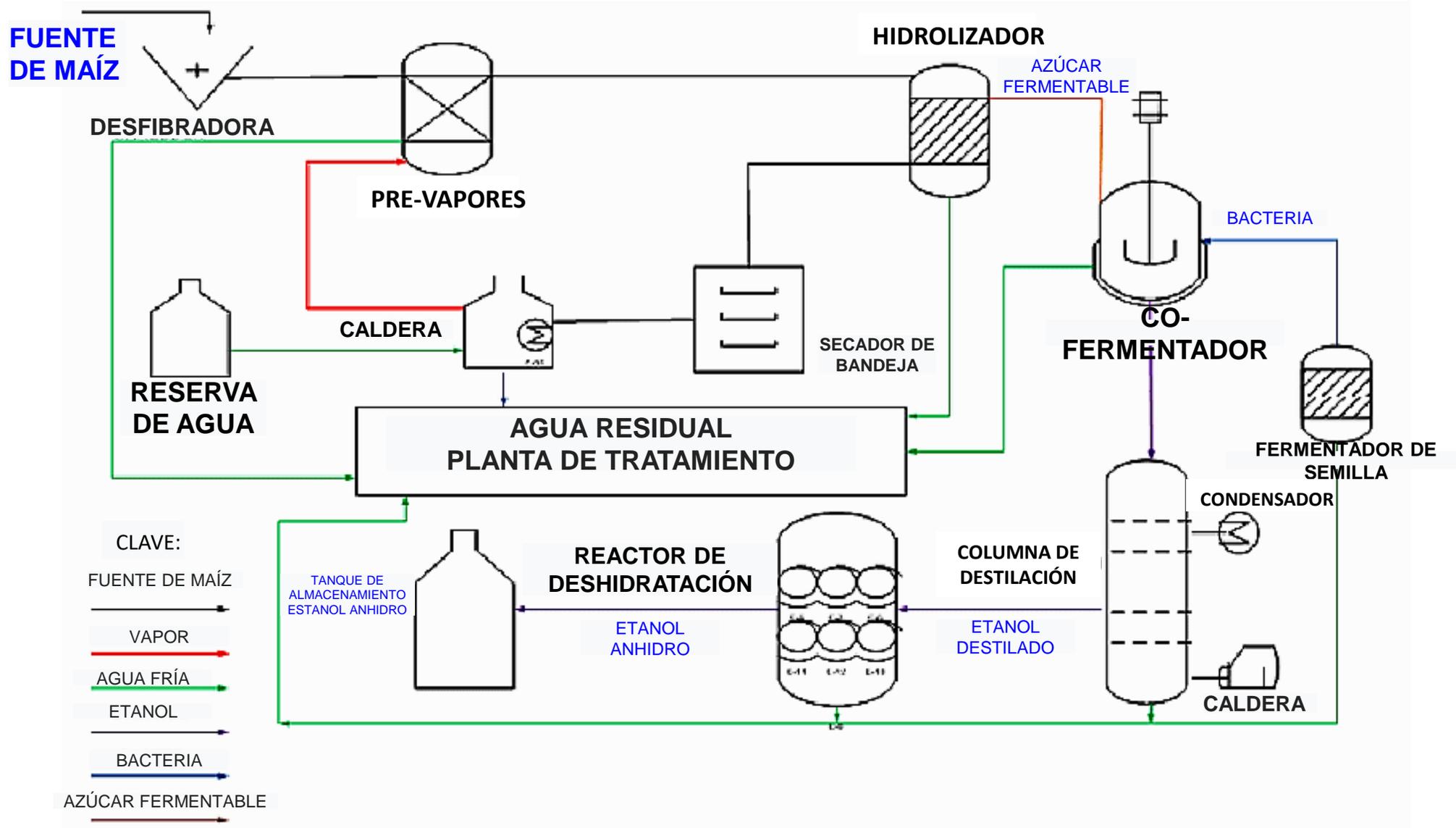
Organic Chemistry prayer
(Unkown origin)

Querido Dios:

De rodillas, rezo para que todas mi síntesis
Nunca sean inferiores
A las que llevan a cabo las bacterias

Oración de un químico orgánico
(Origen desconocido)

FERMENTACIÓN DE ETANOL



ALGUNOS PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS OBTENIDOS A PARTIR DEL ETANOL BRASIL

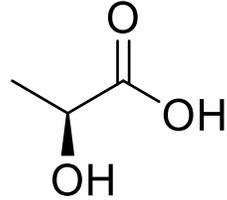
Producto	Capacidad de producción (1 x 10 ⁹ kg/año)	Producto	Capacidad de producción (1 x 10 ⁹ kg/año)
Dicloruro de etileno	1.011	Acrilonitrilo	0.078
Etilbenceno	0.497	Acetato de etilo	0.060
Cloruro de vinilo	0.461	Etilénglicol	0.030
Polietileno HD	0.397	Anhídrido acético	0.026
Ácido acético	0.182	Ácido monocloroacético	0.024
Óxido de etileno	0.163	Dietanolamina	0.012
Monoetilénglicol	0.147	Trietanolamina	0.012
Dietilénglicol	0.147	Clorometano	0.007
Trietilénglicol	0.147	Pentaeritrol	0.007
Acetaldehído	0.146	Cloral	0.004
Poliacetato de vinilo	0.143	Ácido acetilsalicílico	0.003
Etileno	0.132	Acetofenona	0.002
Monoetanolamina	0.122	Dietil éter	0.002
Acetato de vinilo	0.080	Cloruro de etilo	0.001

LOS PLÁSTICOS SE ENCUENTRAN EN LOS RELLENOS SANITARIOS Y EN EL MEDIO AMBIENTE



- AUMENTAR EL RECICLAJE DE PLÁSTICO Y / O
- USAR PLÁSTICOS BIODEGRADABLES Y / O
- USAR MENOS PLÁSTICOS

ÁCIDO LÁCTICO



- El ácido poliláctico (PLA) no es un polímero nuevo, se conoce desde 1932
- La producción de PLA de bajo peso molecular es un proceso simple; sin embargo, hacer PLA de alto peso molecular es más complicado
- Cargill-Dow polymers, desarrolló un proceso novedoso que implica la despolimerización selectiva de PLA de bajo peso molecular a un intermedio cíclico (lactida), que se purifica por destilación
- La apertura del anillo catálítico de la lactida da como resultado una preparación continua de PLA de peso controlado

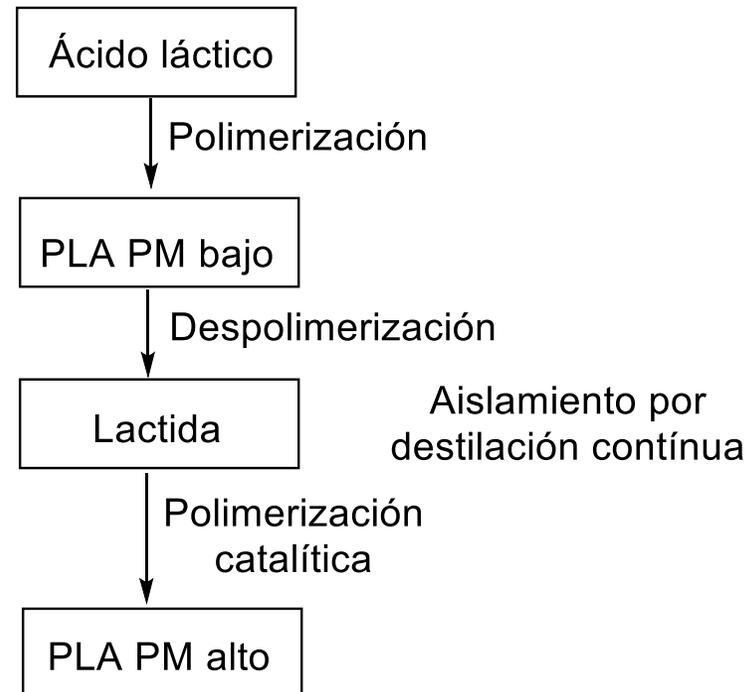
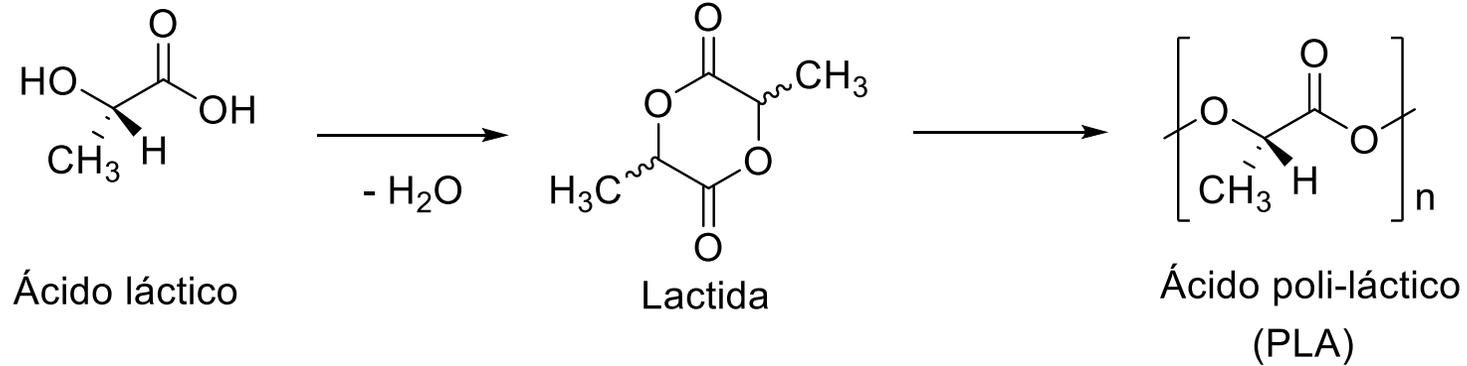
J. Justin Koh, Xiwen Zhang, Chaobin He

Department of Materials Science and Engineering, National
University of Singapore, 9 Engineering Drive 1, 117576,
Singapore

Fully biodegradable Poly(lactic acid)/Starch blends: A
review of toughening strategies

International Journal of Biological Macromolecules **2018**, 109, 99–113

ÁCIDO POLILÁCTICO



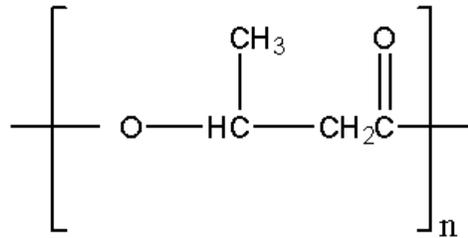
PROPIEDADES Y USOS DEL ÁCIDO POLILÁCTICO (PLA)

Los materiales PLA tienen propiedades mecánicas que se encuentran entre las del poliestireno y del PET

USOS PLA	
<p>Embalaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Películas • Embalaje de espuma • Envases (biodegradables) • Recubrimientos para papeles y cartones 	
<p>Fibras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ropa 	
<ul style="list-style-type: none"> • Películas de alfombra (interfaz) • Pañales 	
<ul style="list-style-type: none"> • Botellas (botellas biodegradables) 	

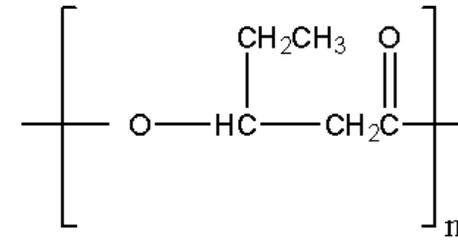
POLIHIDROXIALCANOATOS (PHA)

Son poliésteres producidos en la naturaleza por numerosos microorganismos, incluso a través de la fermentación bacteriana de azúcares o lípidos.



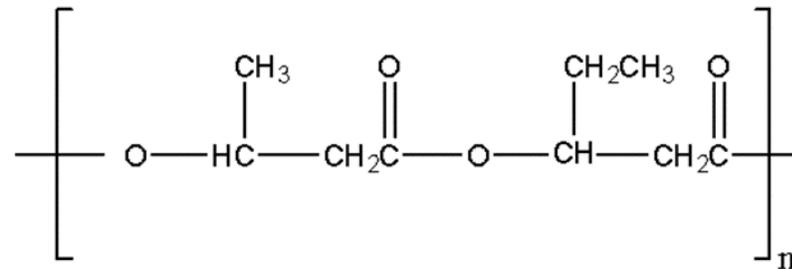
PH3B

Estructura de poli-(*R*)-3-hidroxi butirato
(P3HB)



PHV

Estructura de poli-3-hidroxi valerato
(PHV)



PHBV

Estructura de copolímero poli-3-hidroxi butirato con
poli-3-hidroxi valerato
(PHBV)



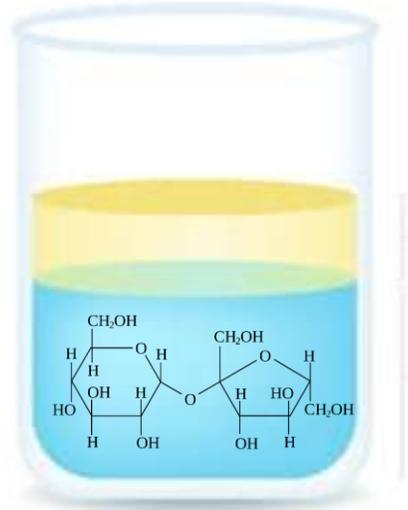
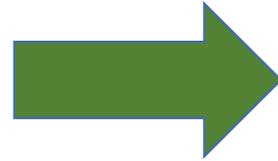
En 1996 Monsanto vendió PHB como copolímero con PHV bajo el nombre comercial Biopol

Actualmente, Biopol se utiliza en la industria médica para la sutura interna. No es tóxico y es biodegradable, por lo que no es necesario retirarlo después de la recuperación.

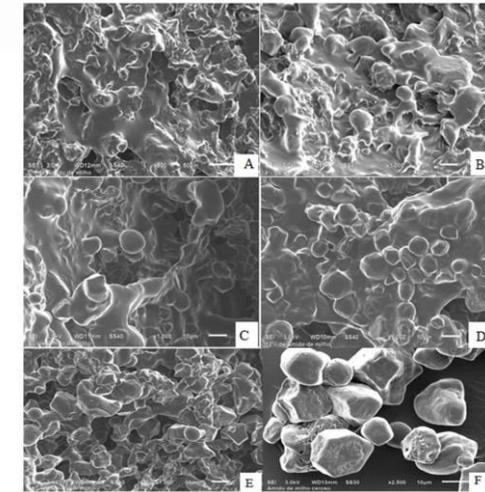
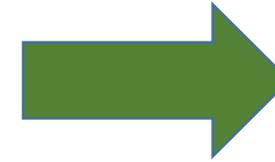
- Insoluble en agua y relativamente resistente a la degradación por hidrólisis. Esto diferencia al PHB de la mayoría de los otros plásticos biodegradables actualmente disponibles, que son solubles en agua o sensibles a la humedad.
- Buena permeabilidad al oxígeno.
- Buena resistencia a los rayos ultravioleta pero poca resistencia a ácidos y bases.
- Soluble en cloroformo y otros hidrocarburos clorados.
- Biocompatible y, por tanto, adecuado para aplicaciones médicas.
- Punto de fusión 175 ° C y temperatura de transición vítrea 2 ° C.
- Resistencia a la tracción 40 MPa, cercana a la del polipropileno.
- Se hunde en el agua (mientras el polipropileno flota), facilitando su biodegradación anaeróbica en los sedimentos.
- No tóxico.
- Menos 'pegajoso' cuando se derrite



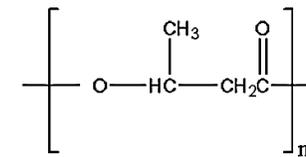
Luz del sol y cultivo



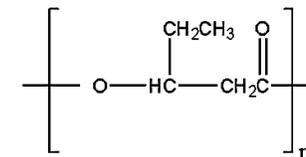
Azúcares en disolución



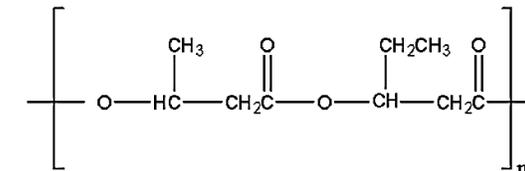
Fermentación



PH3B



PHV

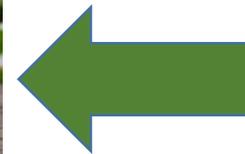


PHBV

PHA



PRODUCTO PLÁSTICO



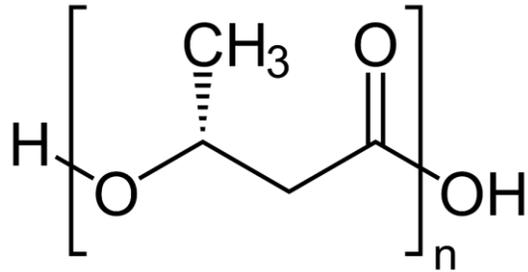
PRODUCTO PLÁSTICO
BIODEGRADADO

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

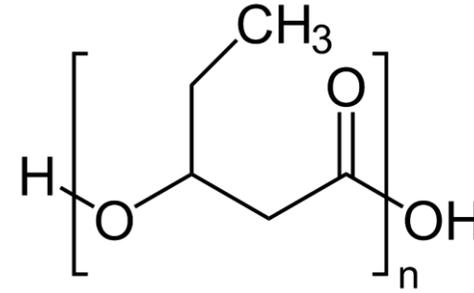
A pesar de presentar propiedades similares con algunos plásticos convencionales, el PHB **exhibe comportamiento frágil e inestabilidad térmica cuando se procesa.**

La literatura propone el uso de mezclas, el desarrollo de copolímeros o la inserción de aditivos en un intento por mejorar las propiedades mecánicas y térmicas del PHB.

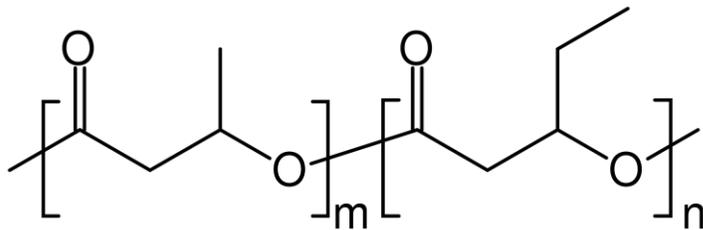
POLIHIDROXIALCANOATOS



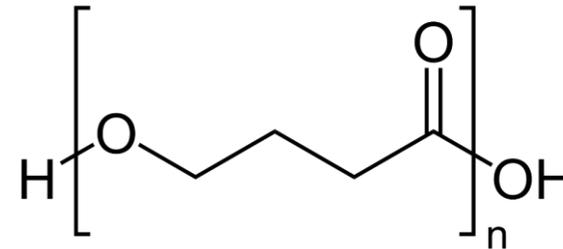
Estructura de poli-(R)-3-hidroxitirato (**P3HB**)



Estructura de poli-3-hidroxitirato (**PHV**)

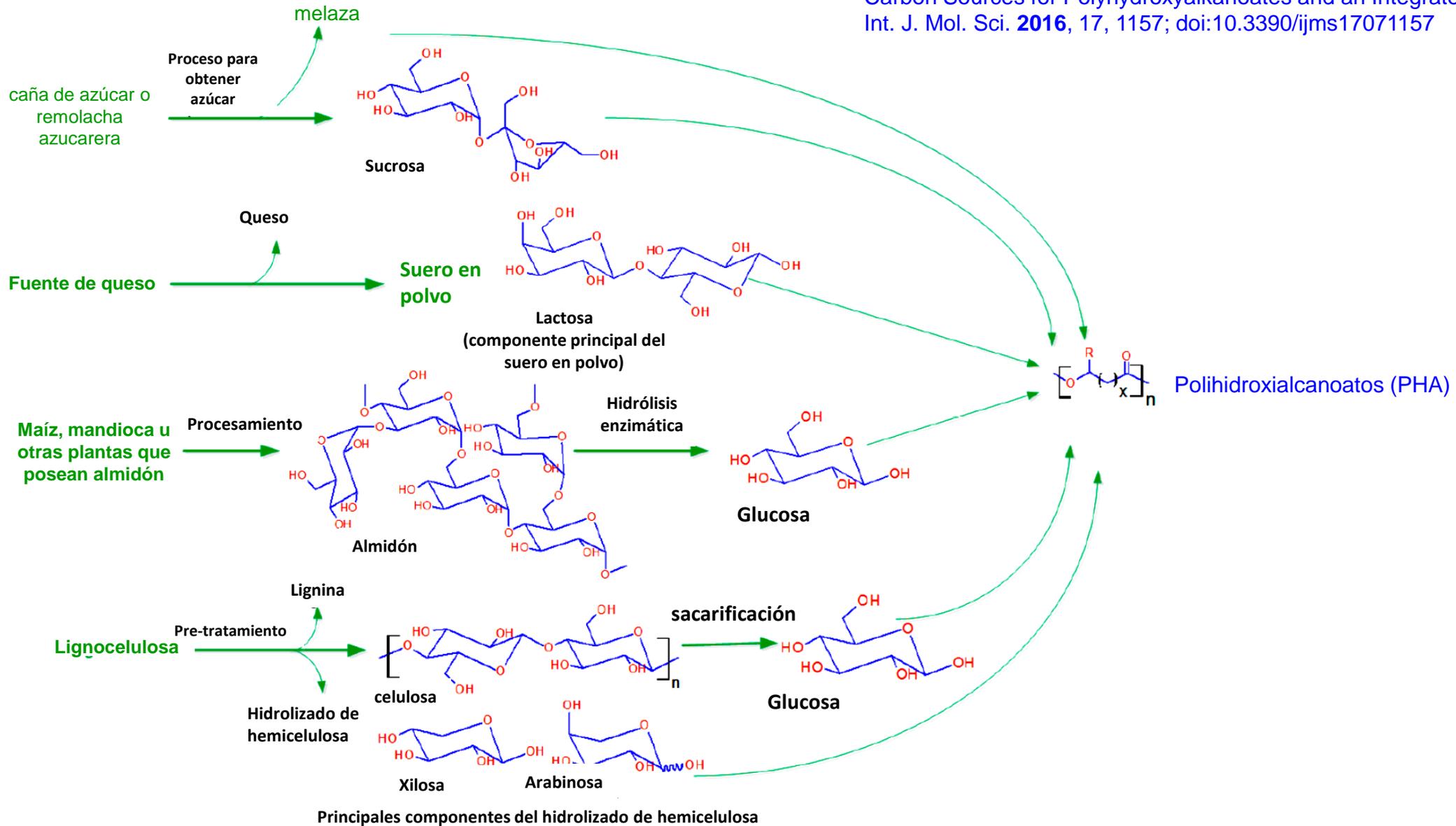


Estructura de poli-(3-hidroxitirato-co-3-hidroxitirato) (**PHBV**)



Estructura de poli-4-hidroxitirato (**P4HB**)

Jiang, G.; Hill, D. J.; Kowalczyk, M.; Johnston, B.; Adamus, G.; Irorere, V.; Radecka, I. Carbon Sources for Polyhydroxyalkanoates and an Integrated Biorefinery *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1157; doi:10.3390/ijms17071157



BIO-REFINERÍAS EN MÉXICO

Diagnóstico del desarrollo de biorrefinerías en México
A diagnostic study on the development of biorefineries in Mexico

J.C. Sacramento–Rivero^{1*}, G. Romero¹, E. Cortés–Rodríguez¹, E. Pech¹ y S. Blanco–Rosete²

*Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán, México,
Campus de Ingeniería y Ciencias Exactas*

Tabla 1. Algunos proyectos representativos de aprovechamiento de bioenergéticos en México

Empresa/Estado	Proyecto	Fecha de arranque	Ref
Grupo Energético, ITESM / Nuevo León	Planta de biodiesel de sebo animal (Capacidad de 1 millón de litros por mes)	2005	(México SENER, 2006)
Sistemas de Energía Internacional S.A. de C.V. / Nuevo León	Proyecto de Bioenergía de Nuevo León S.A. (Aprovechamiento de biogás del relleno sanitario para producir 7 MW de energía eléctrica) / Proyecto de ampliación a 17 MW	2005/2010	(Gobierno del Estado de Nuevo León, 2010)

TABLA 1 CONTINUACIÓN

J. C. Sacramento-Rivero y col./ Revista Mexicana de Ingeniería Química Vol. 9, No. 3 (2010) 261-283

Tabla 1. Algunos proyectos representativos de aprovechamiento de bioenergéticos en México

Empresa/Estado	Proyecto	Fecha de arranque	Ref
BioFields / Sonora	Bioetanol de algas verdeazules	2010	(BioFields, 2009)
Energías Renovables del Bierzo S.L / Guanajuato	Sistema de calefacción centralizado a partir de biomasa forestal	2008	(Diario de León, 2008)
Gobierno Federal / Nacional	Programa Nacional de la Agroindustria de la Caña de Azúcar (Producir 60.7 millones de toneladas de caña de azúcar en 2012, incluyendo 6.5 millones para la elaboración de etanol)	2008	(México SAGARPA, 2010a)

Bioenergy in Mexico: Status and perspective

Gibrán S. Alemán-Nava,* Catedra de Bioprocesos Ambientales, Centro del Agua para America Latina y el Caribe, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey, Mexico

Alexander Meneses-Jácome,* UTS, Ingenieria Ambiental, Calle de los Estudiantes, Bucaramanga & Universidad Santo Tomás, GINMEA, Campus Autopista Floridablanca, Colombia

Diana L. Cárdenas-Chávez, Catedra de Bioprocesos Ambientales, Centro del Agua para America Latina y el Caribe, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey, Mexico

Rocío Díaz-Chavez, Imperial College London, UK

Nicolae Scarlat, Jean-Francois Dallemand, European Commission, Joint Research Centre, Institute for Energy, Ispra (Va), Italy

Nancy Ornelas-Soto, Catedra de Bioprocesos Ambientales, Centro del Agua para America Latina y el Caribe, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey, Mexico

Roeb García-Arrazola, Tecnológico de Monterrey Campus Ciudad de México, Tlalpan, Mexico City, Mexico

Roberto Parra, Catedra de Bioprocesos Ambientales, Centro del Agua para America Latina y el Caribe, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey, Mexico

Received May 27, 2014; revised August 2, 2014; accepted September, 2014

View online October 14, 2014 at Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com);

DOI: 10.1002/bbb.1523; *Biofuels, Bioprod. Bioref.* 9:8–20 (2015)

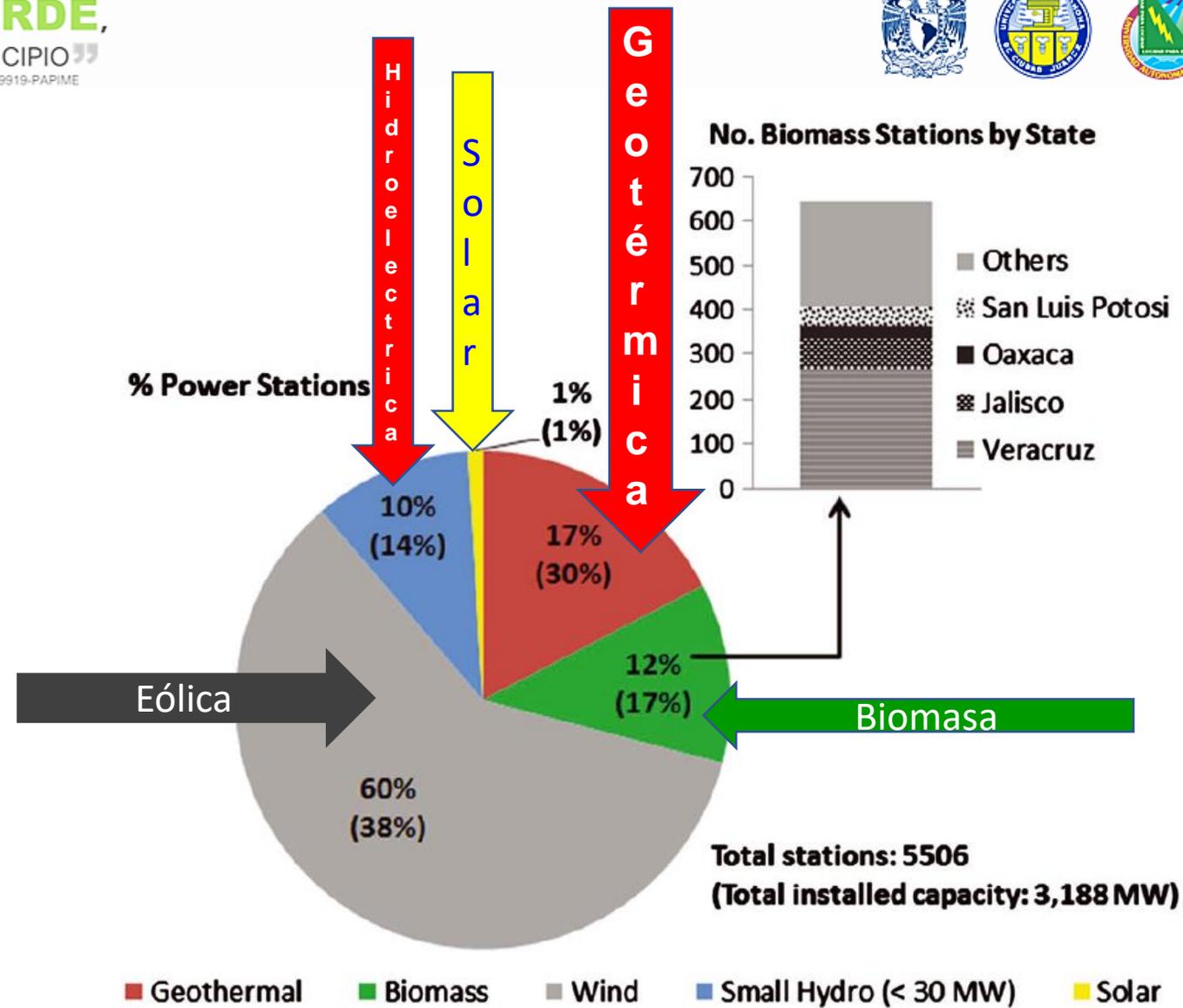


Figure 1. Participation of biomass and other renewable energy sources in Mexico's power generation. The percentage in parenthesis indicates the installed capacity for each RES (geothermal 958 MW, bioenergy 548 MW, wind 1,215 MW, small hydro 434 MW, solar 33 MW).

Energía obtenida a partir de biomasa
280,320 a 2,181,021 toneladas de materia seca por año



Figure 2. Biomass energy potential by main states and municipalities (280,320 to 2 181 021 tons of dry matter per year). States (green) and their municipalities (brown) are indicated by numbers (state; municipality): (1) Baja California; Mexicali, (2) Sonora; Cajeme, Etchojoa, Navojoa, (3) Chihuahua; Cuahutemoc, (4) Sinaloa; Ahome, Angostura, Culiacan, Guasave, Navolato, Sinaloa, (5) Tamaulipas; El Mante, Matamoros, Reynosa, Rio Bravo, San Fernando, Valle Hermoso, (6) San Luis Potosi; Ciudad Valles, (7) Jalisco; La Barca, San Martín Hidalgo, (8) Guanajuato; Abasolo, Irapuato, Penjamo, Salamanca, Valle de Santiago, (9) Hidalgo; Cardonal, (10) Veracruz; Cosamaloapan de Carpio, Panuco, Tres Valles, (11) Oaxaca; Acatlan de Perez Figueroa, San Juan Bautista Tuxtepec, (12) Tabasco; Cardenas, (13) Chiapas; Venustiano Carranza, (14) Campeche; Hopelchen, (15) Quintana Roo; Othon P Blanco. Adapted from Valdez-Vazquez *et al.*²⁵

Bioenergy Prospects in Mexico: Biorefineries at the West Region

Hector M. Nuñez

Center for Research and Teaching in Economics
Centro de Investigación y Docencia Económicas
(CIDE)

México Nov 14, 2017

- El 90% del consumo energético mexicano proviene de combustibles fósiles
- México es el decimocuarto mayor emisor de gases de efecto invernadero (GEI) del mundo, contribuyendo con aproximadamente el 1.5% de las emisiones globales de GEI
- De acuerdo con la INDC de París, el 35% de la energía doméstica debe provenir de fuentes renovables para 2024 y una reducción del 22% de GEI en 2030 respecto a un escenario BAU
- Es probable que el cumplimiento de ese objetivo requiera una industria nacional de biocombustibles.
- Ha habido varios intentos de introducir biocombustibles en el mercado, pero hasta ahora sin éxito
- La reforma energética de 2014 se diseñó principalmente para aumentar la producción de combustibles fósiles en el sector transporte

- El biocombustible podría producirse tanto a partir de cultivos específicos (caña de azúcar, maíz, trigo y sorgo) y de residuos agroindustriales de agave, maíz, trigo, sorgo, azúcar y licores
- Para esta versión, se considera solo etanol de caña de azúcar, sorgo (residuos de rastrojo), tequila y agave
- Ha habido un excedente de caña de azúcar en varios años recientes
- El sorgo es el segundo cultivo más grande del país
- El agave, que se utiliza principalmente para la producción de tequila y mezcal, tiene alto potencial como materia prima para biocombustibles:
 - Menos costosa que la caña de azúcar debido a su baja demanda de agua, menos necesidad de fertilizantes y su capacidad para crecer en áreas semidesérticas con suelo de menor calidad
 - No competirá directamente con la destilación de bebida ya que utilizará hojas de la planta y bagazo de agave del proceso del tequila



caña de azúcar



sorgo



agave

Objetivos de investigación

- Recopilar mejor información sobre costos y productividad del agroindustria de agave y tequila (región Oeste)
- Desarrollar un modelo de programación matemática de precios endógenos destacando los sectores agropecuario y de combustibles mexicanos, que son incrustado en un equilibrio parcial espacial de múltiples regiones y productos modelo de la economía mundial, para analizar las implicaciones de los biocombustibles políticas en México en 2025 sobre:
 - Producción y comercio de biocombustibles
 - Uso del suelo
 - Mercados de cultivos / productos básicos
 - Precios de alimentos y combustibles
 - Bienestar Social
 - Emisiones de GEI
 - ¿Puede México satisfacer la demanda interna de biocombustibles? ¿Cómo?





Fuentes renovables de energía, más económicas que las fósiles

Ya pueden generarse en cualquier sitio

Fuentes renovables de energía, más económicas que las fósiles

La transición es inevitable; están listas para usarse: Antonio del Río Portilla, director del Instituto de Energías Renovables (IER), de la UNAM.



Cualquier empresa o cooperativa que tenga desechos agroindustriales puede utilizar los desechos orgánicos para crear biocombustibles.

Las **energías renovables** son competitivas y están listas para usarse. Ya pueden generarse en casi cada lugar del planeta y en México donde las necesitemos, afirmó el Dr. Antonio del Río Portilla, director del Instituto de Energías Renovables (IER).

“Ya la **energía de fuentes renovables (solar fotovoltaica y fototérmica, eólica y biocombustibles)** nos posibilitan a producirla en el sitio donde se demande y por las personas que la requieran.”

Para el científico, **el cambio de fósiles a renovables depende de que empecemos a usar las segundas**, “es algo que está en camino y la transición es inevitable”.

Las fuentes renovables hoy en día son más baratas que las de combustibles fósiles, sobre todo en la generación eléctrica. “Es una cuestión de tiempo, todavía pensamos que estamos en el siglo pasado cuando las energías de combustibles fósiles sí eran más baratas que las renovables, pero hoy en día no es así”, señaló.



De renovables a sustentables

Antonio del Río precisó que las **energías renovables** son aquellas que se utilizan a una **tasa menor que la que se consume**, mientras que las **energía sustentables** consideran otros aspectos ambientales, como un **ecosistema propicio para ellas**, no únicamente que duren, sino que igualmente **sean adecuadas para ese entorno y para la sociedad**.

“**Puede ser que la energía renovable no sea sustentable en un determinado sitio**, no son sinónimos. La energía sustentable involucra como pilares la parte ambiental, económica y social. Depende de otros factores y no sólo el tecnológico.”

Para el Dr. Antonio del Río Portilla, las **energías renovables son el futuro**, y la generación del petróleo pronto pasará. Reconoció que este último tiene **mucha energía por unidad de masa y responde rápido a los requerimientos de potencia**, pero emite gases de efecto invernadero, y por su causa los eventos extremos que pasaban cada 50 años, ahora los vemos frecuentemente.

Cuando se calienta la atmósfera hay más energía y al haberla los **huracanes tienen más velocidad**, mientras que en el caso de las inundaciones inusuales, se deben a que el agua se evapora más por las altas temperaturas y por eso cae más agua. “El calentamiento global está haciendo que la atmósfera tenga más energía, y ésta se tiene que disipar, generando que estos eventos sean más intensos y frecuentes”, explicó.

Consideró que energías renovables y sustentables deben avanzar de forma paralela y poner las primeras cuidando los aspectos ambientales, económicos y sociales de la implantación de esa tecnología.



PUNTOS CLAVES DE APRENDIZAJE

- Hay bastantes necesidades de suministro y oportunidades científico-comerciales dentro del área de los recursos renovables.
- El petróleo es una gran materia prima. ¿Tiene sentido utilizar este valioso material no renovable solo para convertirlo en CO₂ y en energía?
- De los objetivos químicos de la refinación basada en petróleo ¿La bio-refinación puede coincidir con muchos / la mayoría / todos ?.



Principio 8

Reducción de etapas de protección-desprotección de funcionalidades químicas.

GUÍA DE BOLSILLO DE LA QUÍMICA VERDE

Green Chemistry Pocket Guide

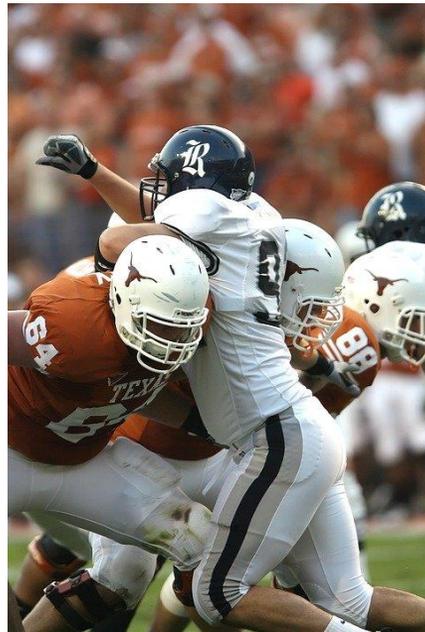
The 12 Principles of Green Chemistry

Provides a framework for learning about green chemistry and designing or improving materials, products, processes and systems.

1. Prevent waste
2. Atom Economy
3. Less Hazardous Synthesis
4. Design Benign Chemicals
5. Benign Solvents & Auxiliaries
6. Design for Energy Efficiency
7. Use of Renewable Feedstocks
8. Reduce Derivatives
9. Catalysis (vs. Stoichiometric)
10. Design for Degradation
11. Real-Time Analysis for Pollution Prevention
12. Inherently Benign Chemistry for Accident Prevention

www.acs.org/greenchemistry

QUÍMICA SINTÉTICA BLOQUEO Y TACLEO



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- ESTRATEGIAS DE DERIVATIZACIÓN

PROTECCIÓN-DESPROTECCIÓN

ESTAS SON LAS HERRAMIENTAS MÁS IMPORTANTES EN QUÍMICA SINTÉTICA

- - - - -

PRINCIPIO DE QUÍMICA VERDE No. 8

Debe minimizarse o evitarse, la derivatización innecesaria (por ejemplo, la instalación / eliminación de grupos protectores de uso común), si es posible, porque tales pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.

MANIFIESTO:

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

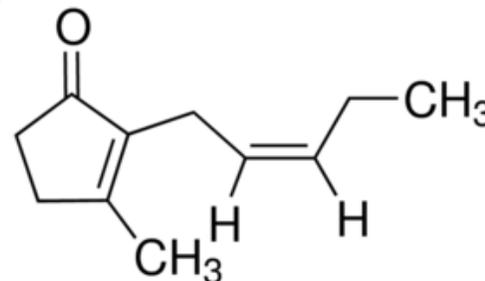
- Las estrategias de derivatización, protección / desprotección, bloqueo, etc. son competencia de los químicos orgánicos sintéticos.
- La síntesis total de moléculas complejas (no solo productos naturales) es una habilidad de química orgánica, difícil y desafiante, que solo mejora con la experiencia y mucha práctica. Sin embargo, es importante que se comprendan los conceptos detrás de estas estrategias. Es una habilidad

PROTECCIÓN –DEPROTECCIÓN

- No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas rutas sintéticas serán, obviamente, mejores que otras
- Esta es un área en continuo cambio, constantemente se están buscando nuevas técnicas de protección-desprotección
- El análisis retrosintético considera diferentes opciones

CONSTRUYENDO UNA MOLÉCULA Z-JAZMONA

¿Cómo podríamos intentar la síntesis de la Z-jasmona, un componente importante de muchos perfumes?



De hecho, una síntesis utiliza lo siguiente como fuentes de carbono

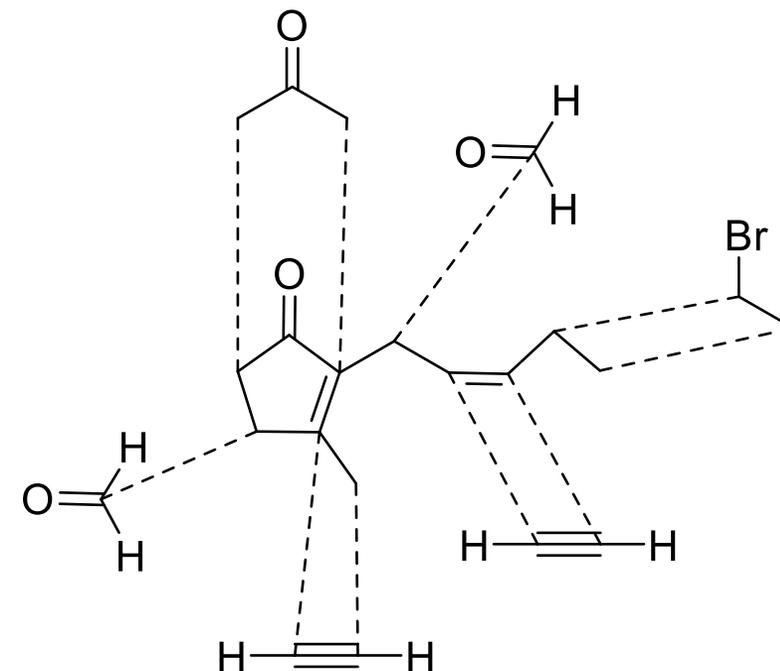
Sin embargo, no queda claro cómo se podría hacer la química.

Por lo tanto, solo indicar las materias primas, no es suficiente para ayudar a planificar una síntesis.

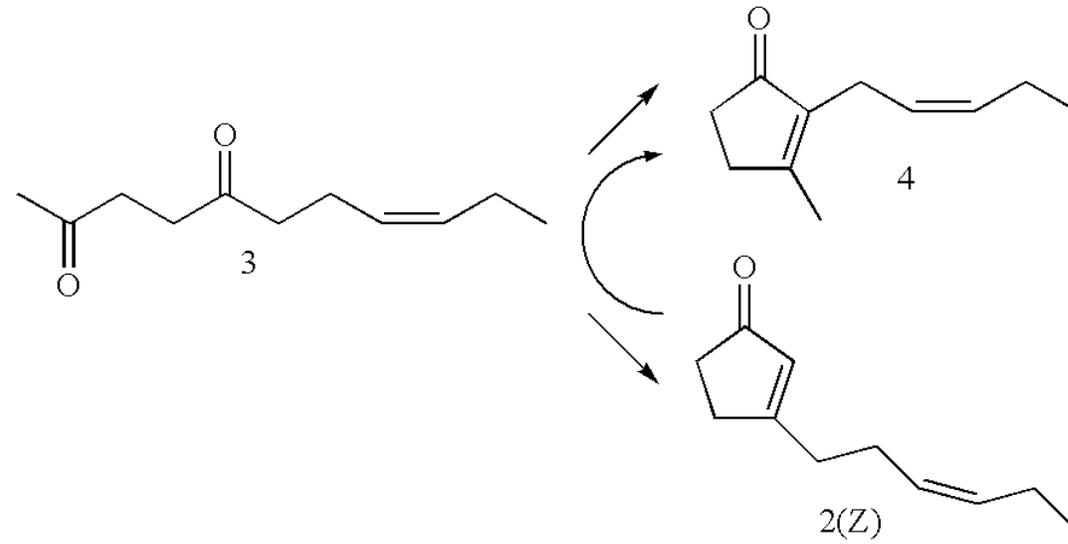
Tenga en cuenta la importancia de CCBFR. Necesitamos un método de planificación lógico.

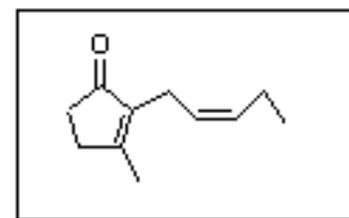
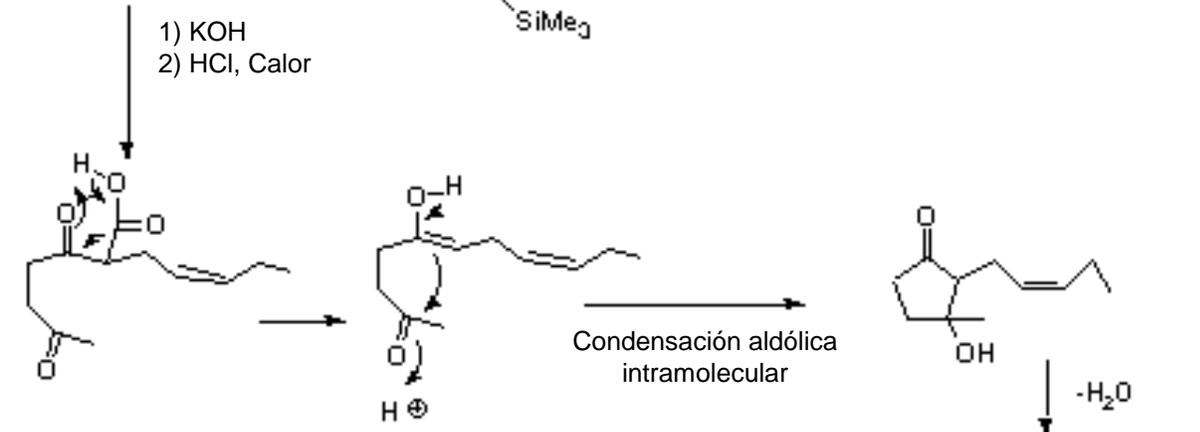
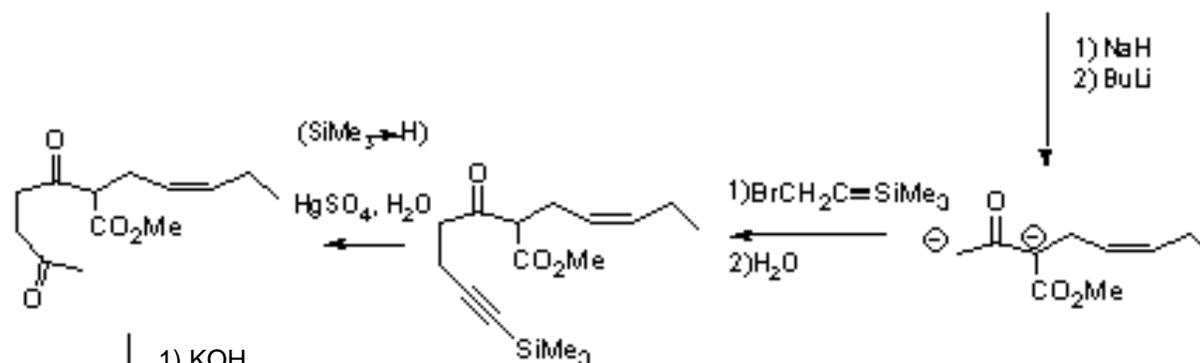
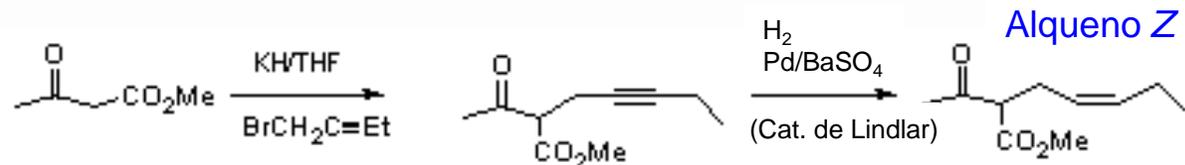
formación de enlaces carbono-carbono

Análisis retrosintético (el enfoque de desconexión) Originado por E.J. Corey (Premio Nobel de Química, 1990)



Es importante clasificar y ampliar las principales reacciones de **formación de enlaces carbono-carbono** (CCBFR)





Cis (Z) jasmone
 (Can. J. Chem. 1978, 56, 2301)

¿QUÉ ES UN GRUPO PROTECTOR?

Un grupo protector es un reactivo que se usa para proteger a un átomo específico o grupo funcional de la reacción.

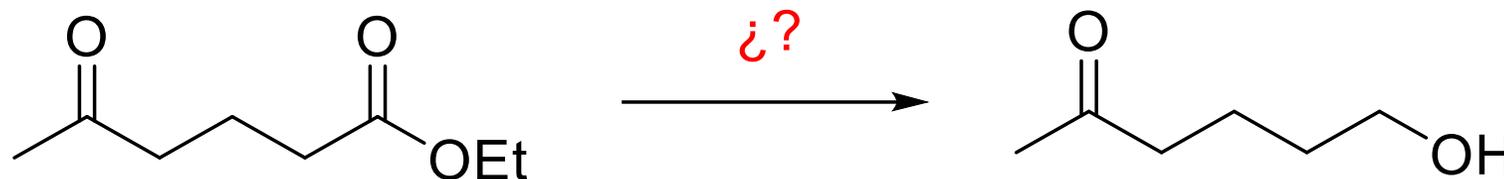
Los químicos sintéticos emplean estrategias de protección / desprotección para agregar funcionalidad a una molécula mientras se aseguran de que el bloque de construcción básico / molécula inicial permanezca intacto.

En pocas palabras, los grupos protectores permiten al químico superar problemas simples de quimioselectividad.

PROTECCION

- Los grupos protectores se utilizan en la síntesis para enmascarar temporalmente la química característica de un grupo funcional porque interfiere con otra reacción.
- Un buen grupo protector debe ser fácil de colocar, fácil de eliminar y en reacciones de alto rendimiento, e inerte a las condiciones de la reacción requerida.
- Se debe evitar el interferir con otra reacción

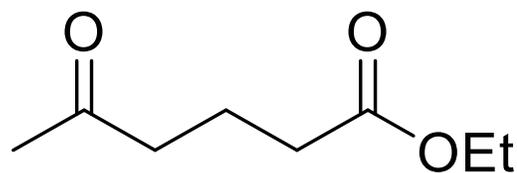
UN EJEMPLO SIMPLE REGIOSELECTIVIDAD



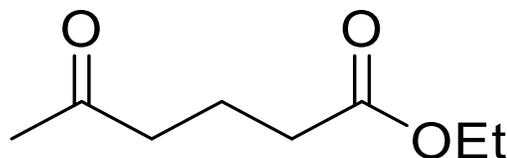
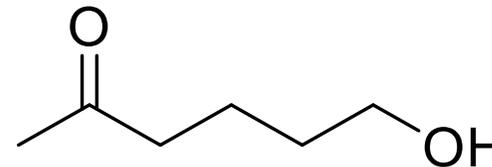
La transformación general requerida es convertir el éster en un alcohol primario. Esta reducción al éster se puede lograr con LiAlH_4 , pero eso reducirá la cetona y también una reacción no deseada.

Podemos evitar este problema si "cambiamos" la cetona a un grupo funcional diferente primero.

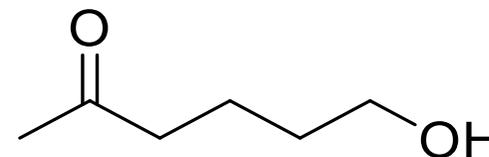
Conceptualmente, esto es como poder poner una cubierta (se muestra a continuación) sobre la cetona mientras hacemos la reducción, luego retiramos la cubierta.



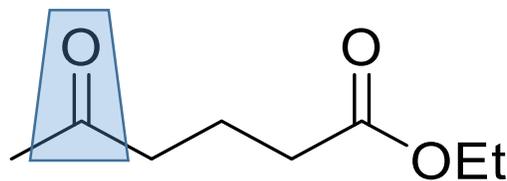
¿?



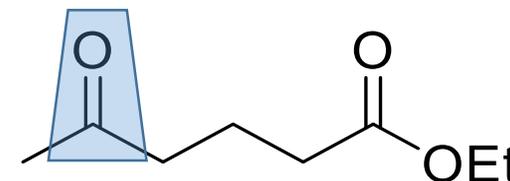
¿?



Poner una cubierta



LiAlH₄

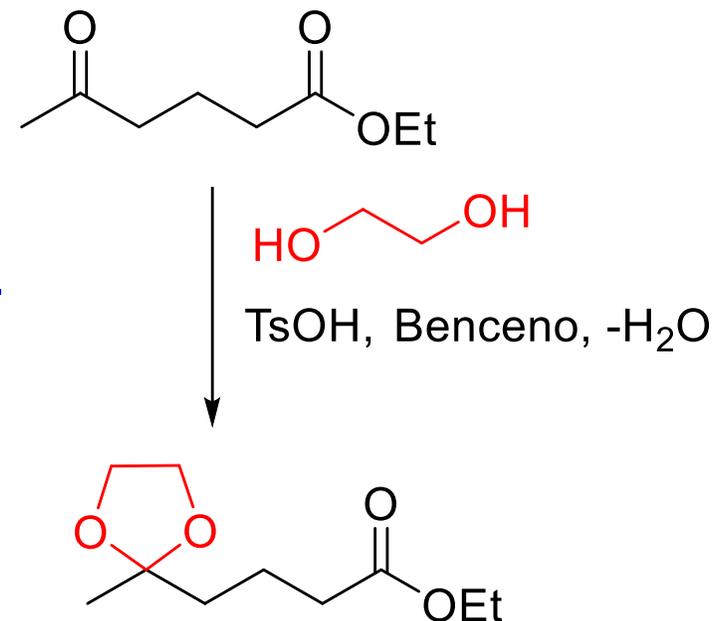


Quitar la cubierta



PROTECCIÓN

En realidad, la "cubierta de la molécula" es un grupo protector.



En este ejemplo, protegemos la cetona como un acetal (que es un éter y no reacciona con LiAlH_4). Hay muchas opciones para proteger al grupo. Hay muchas bibliotecas para proteger a un grupo. Elegimos lo mejor o más ecológico para proteger a un grupo

Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition

•Author(s): Peter G. M. Wuts; Theodora W. Greene

First published: 10 April 2006

Print ISBN: 9780471697541 | Online ISBN: 9780470053485 | DOI: 10.1002/0470053488

Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Inc.

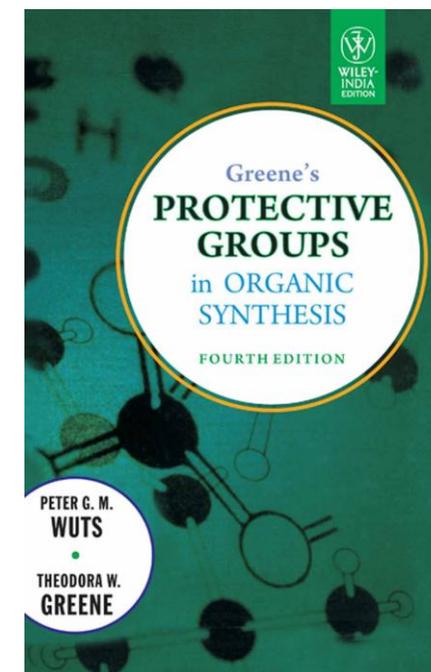


Theodora Whatmough Greene

November 19, 1931 – July 14, 2005



Peter G. M. Wuts



<https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/>

Grupos protectores

Datos de estabilidad para los grupos
protectores que se usan con mayor frecuencia

Métodos de protección y desprotección más
utilizados

Grupos funcionales:

Amino

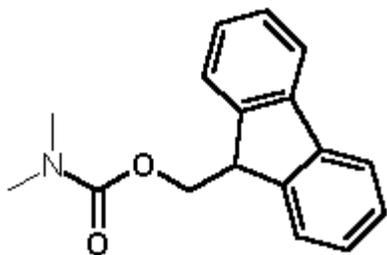
Carbonilo

Carboxilo

Hidroxilo (1,2-; 1,3-dioles)

- El grupo protector es estable bajo estas condiciones
- El grupo protector presenta una estabilidad moderada, podría reaccionar
- El grupo protector es lábil

Fmoc-NR₂



9-Fluorenylmethyl carbamate, Fmoc amino, Fmoc amine, Fmoc amide

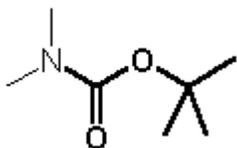
H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ /CH ₂ C I ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 503-507, 736-739.

- El grupo protector es estable bajo estas condiciones
- El grupo protector presenta una estabilidad moderada, podría reaccionar
- El grupo protector es lábil

BOC-NR₂

t-Butyl carbamate, BOC amine, BOC amino, BOC amide



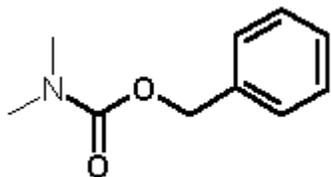
H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 518-525, 736-739

- El grupo protector es estable bajo estas condiciones
- El grupo protector presenta una estabilidad moderada, podría reaccionar
- El grupo protector es lábil

Cbz-NR₂ / Z-NR₂

Benzyl carbamate

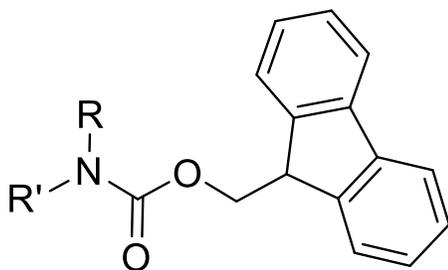


H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂

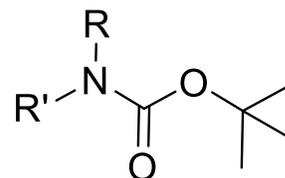
T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 531-537, 736-739

EJEMPLOS DE GRUPOS PROTECTORES COMÚNES

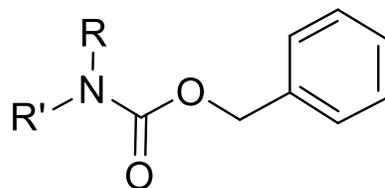
- GRUPO AMINO



5-Fluorenilmetilcarbamato (Fmoc-NRR')



t-Butilcarbamato (Boc-NRR')



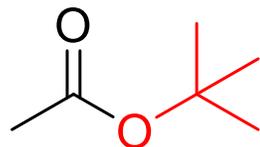
Bencilcarbamato (Z-NRR', Cbz-NRR')

Consideraciones importantes:

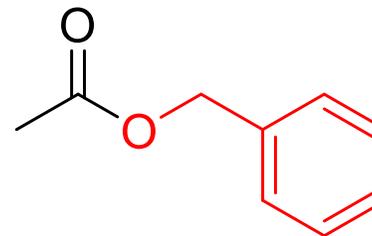
- ¿Cuál cree usted que podría ser más ecológico?
- ¿Son pequeños o grandes?
Si son grandes, no reaccionan. Podría presentarse impedimento estérico
- Economía atómica

EJEMPLOS DE GRUPOS PROTECTORES COMÚNES

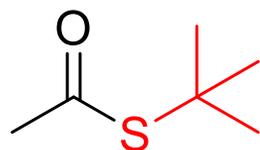
- GRUPO CARBOXILO



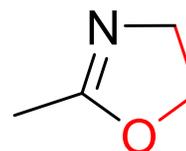
Éster *t*-butílico



Éster bencílico



Éster *S-t*-Butílico



2-Alquil-1,3-oxazolína

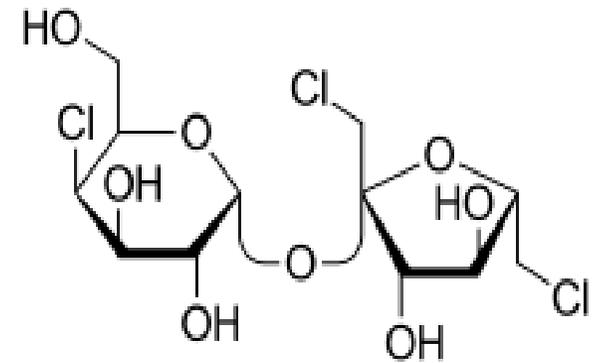
Diferentes grupos protectores dependiendo de los siguientes pasos de reacción.

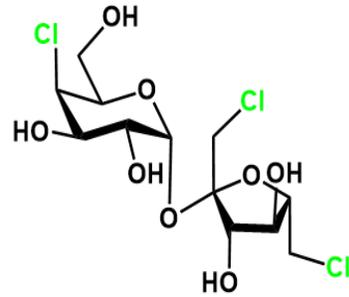
FABRICACIÓN COMERCIAL DE SUCRALOSA

La sucralosa se fabrica a partir de caña natural de azúcar de remolacha mediante un proceso químico de varios pasos. Se utilizan varios pasos de protección y desprotección para garantizar que el paso clave, una cloración, dé un producto con la estequímica correcta. Una desprotección final, seguida de los pasos habituales de purificación y aguas abajo, finalmente da como resultado sucralosa cristalina.

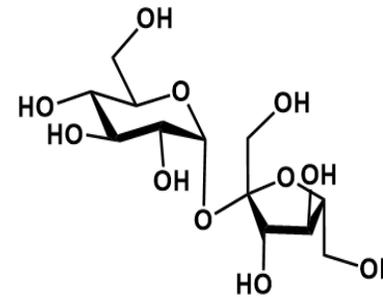
SPLENDA

EJEMPLO: ESQUEMA DE REACCIÓN PARA SUCRALOSA PRODUCIDA COMERCIALMENTE





Sucralosa



Sucrosa

SUCRALOSA

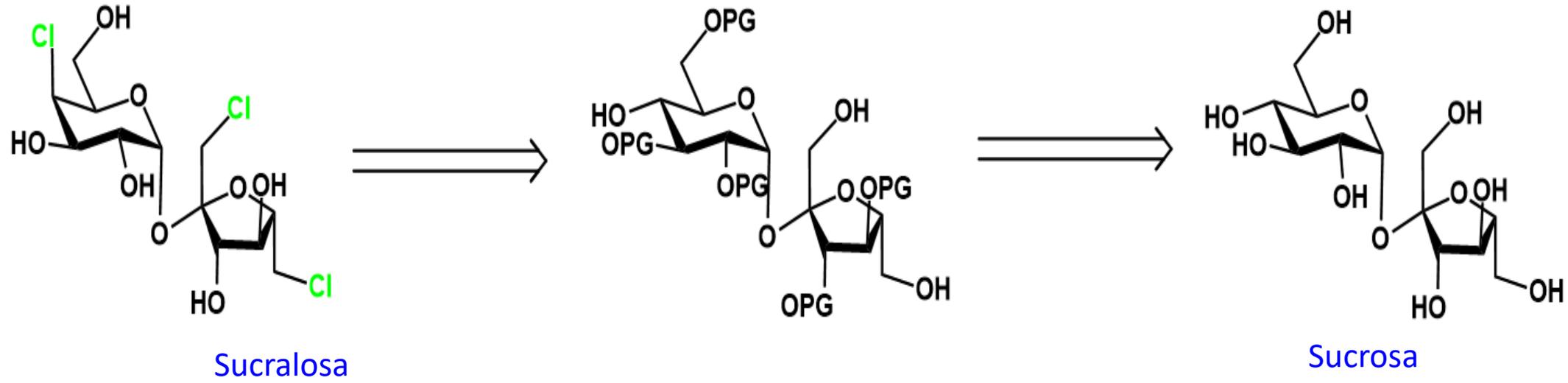
- Fue descubierta en 1976 por científicos de Tate & Lyle, trabajando con los investigadores Leslie Hough y Shashikant Phadnis en el Queen Elizabeth College (ahora parte del King's College de Londres).
- Mientras investigaba nuevos usos de la sacarosa y sus derivados sintéticos, se le dijo a Phadnis que "probara" un compuesto de azúcar clorado. Phadnis pensó que Hough le había pedido que lo "probara", así que lo hizo.
- Encontró que el compuesto era excepcionalmente dulce.
- Tate & Lyle patentó la sustancia en 1976; en 2008, las únicas patentes restantes se refieren a procesos de fabricación específicos

La Sucralosa es alrededor 320 a 1,000 veces más dulce que la sucrosa



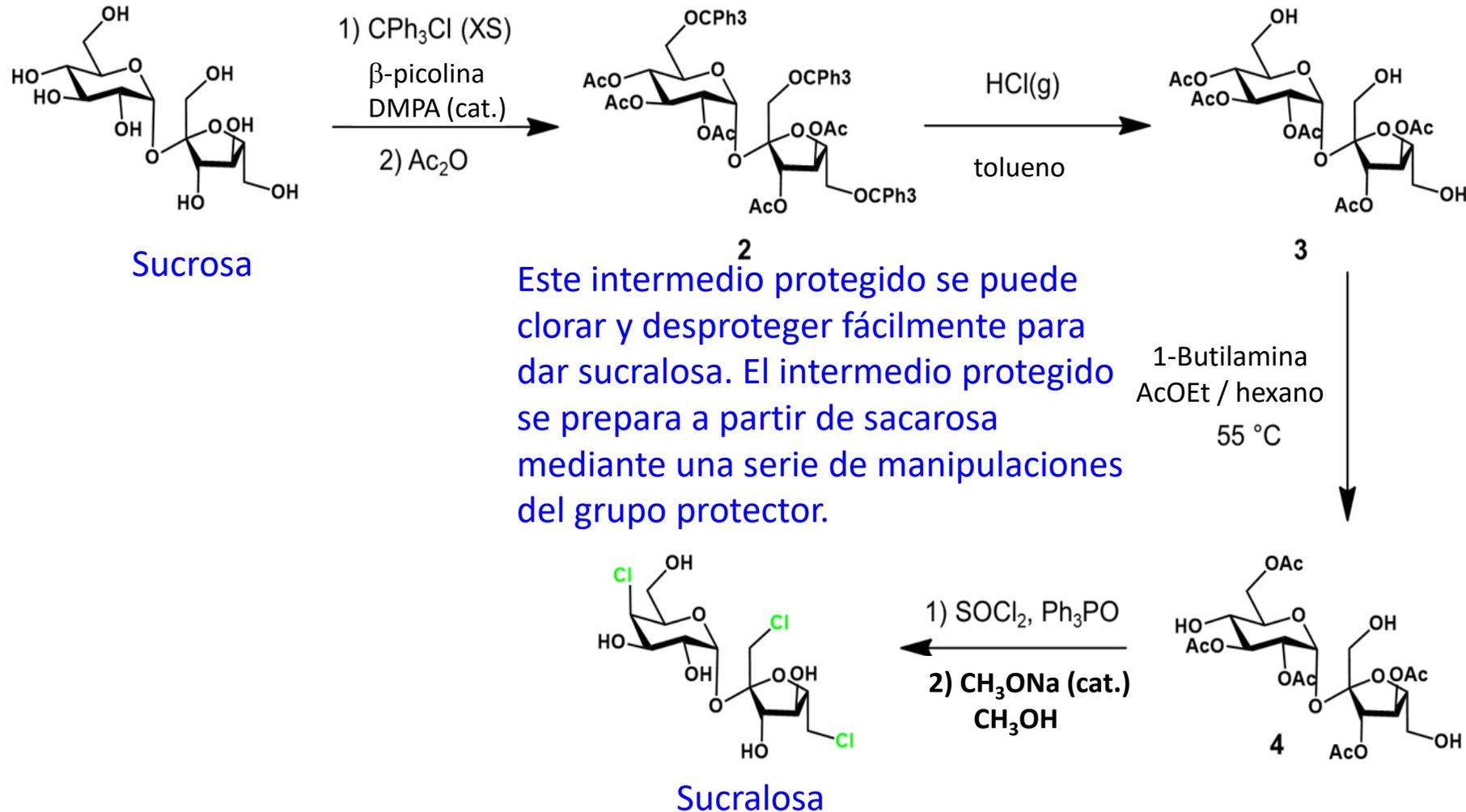
Tate & Lyle refinery along the Thames in Silvertown, London





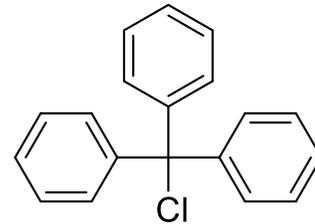
El intermedio protegido clave tiene grupos protectores (PG) en todas las posiciones, excepto C4 en glucosa y C1 / C6 en fructosa.

El grupo protector elegido debe ser estable a las condiciones de cloración y factible de eliminar sin pérdida de los sustituyentes de cloro.

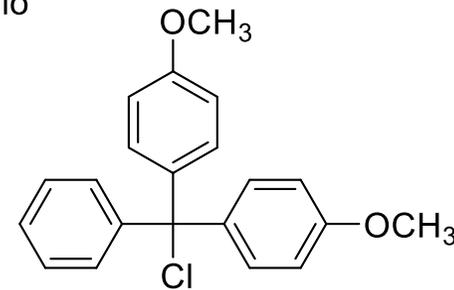
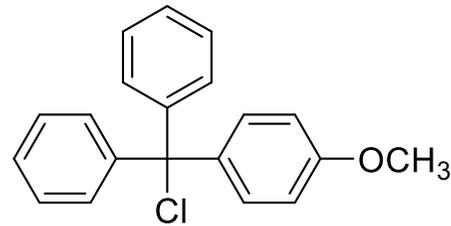


GRUPO PROTECTOR TRITILO

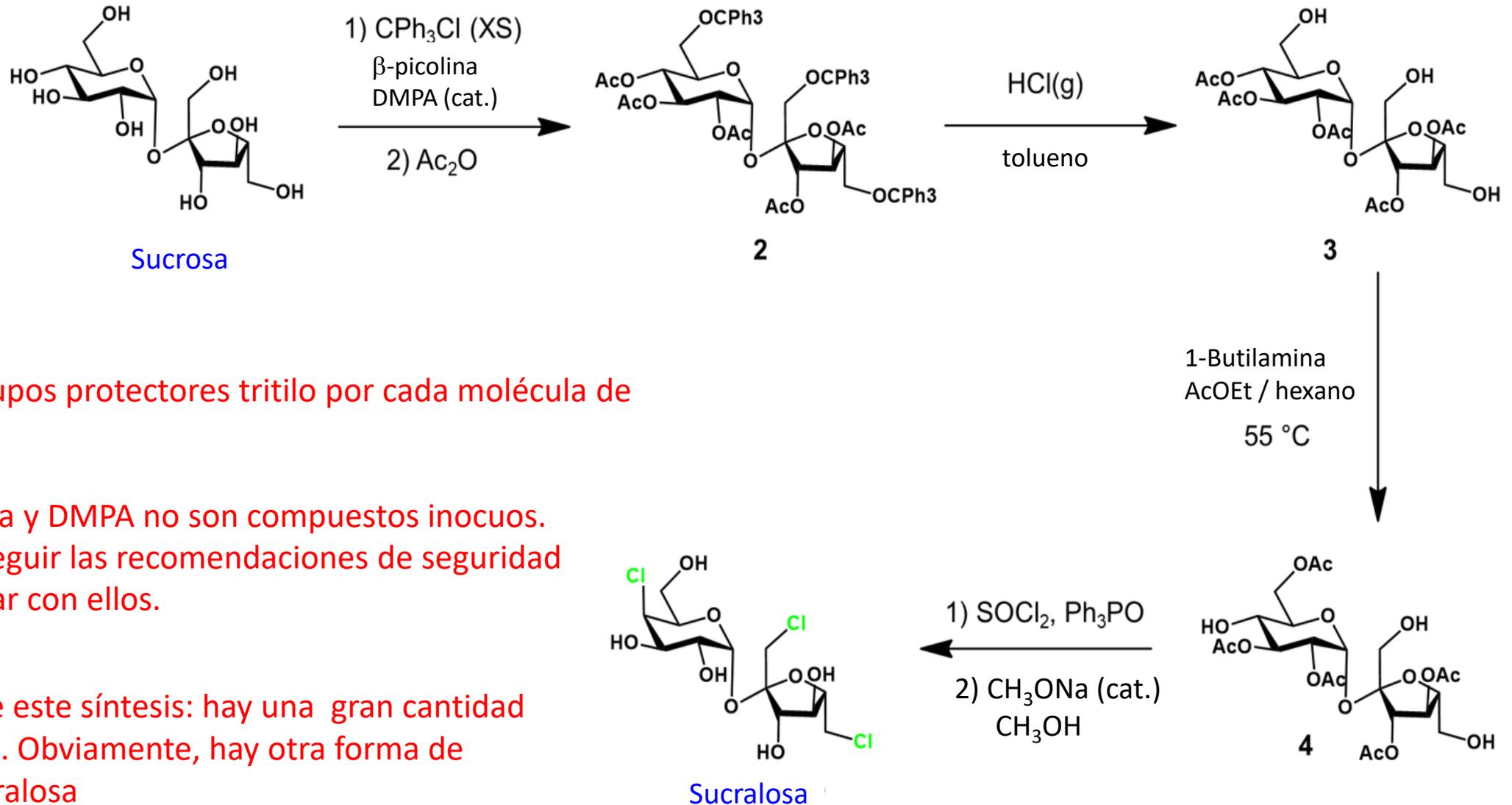
- Se introducen en condiciones básicas (piridina)
- Se eliminan (escinden) en condiciones ácidas suaves, por ejemplo, ácido mineral en éter



Cloruro de tritilo



Cloruro de Dimetoxitritilo
(Dmt)



Hay tres grupos protectores tritilo por cada molécula de sucralosa

La β -picolina y DMPA no son compuestos inocuos. Se deben seguir las recomendaciones de seguridad para trabajar con ellos.

Problema de este síntesis: hay una gran cantidad de desechos. Obviamente, hay otra forma de obtener sucralosa

GRUPOS FUNCIONALES Y SU GRUPO PROTECTOR

GRUPO FUNCIONAL	GRUPO PROTECTOR
Alcoholes (carbohidratos, azúcares, R-OH)	<i>t</i> -butil ésteres
Aminas (1 ^o y 2 ^o , por ejemplo, R-NH ₂ , R-NH-R ')	acetamidas
Aldehídos Cetonas	Acetales cetales
Ácidos carboxílicos	<i>t</i> -butil ésteres

Importancia de los grupos protectores

47th



International Chemistry Olympiad

PREPARATORY PROBLEMS

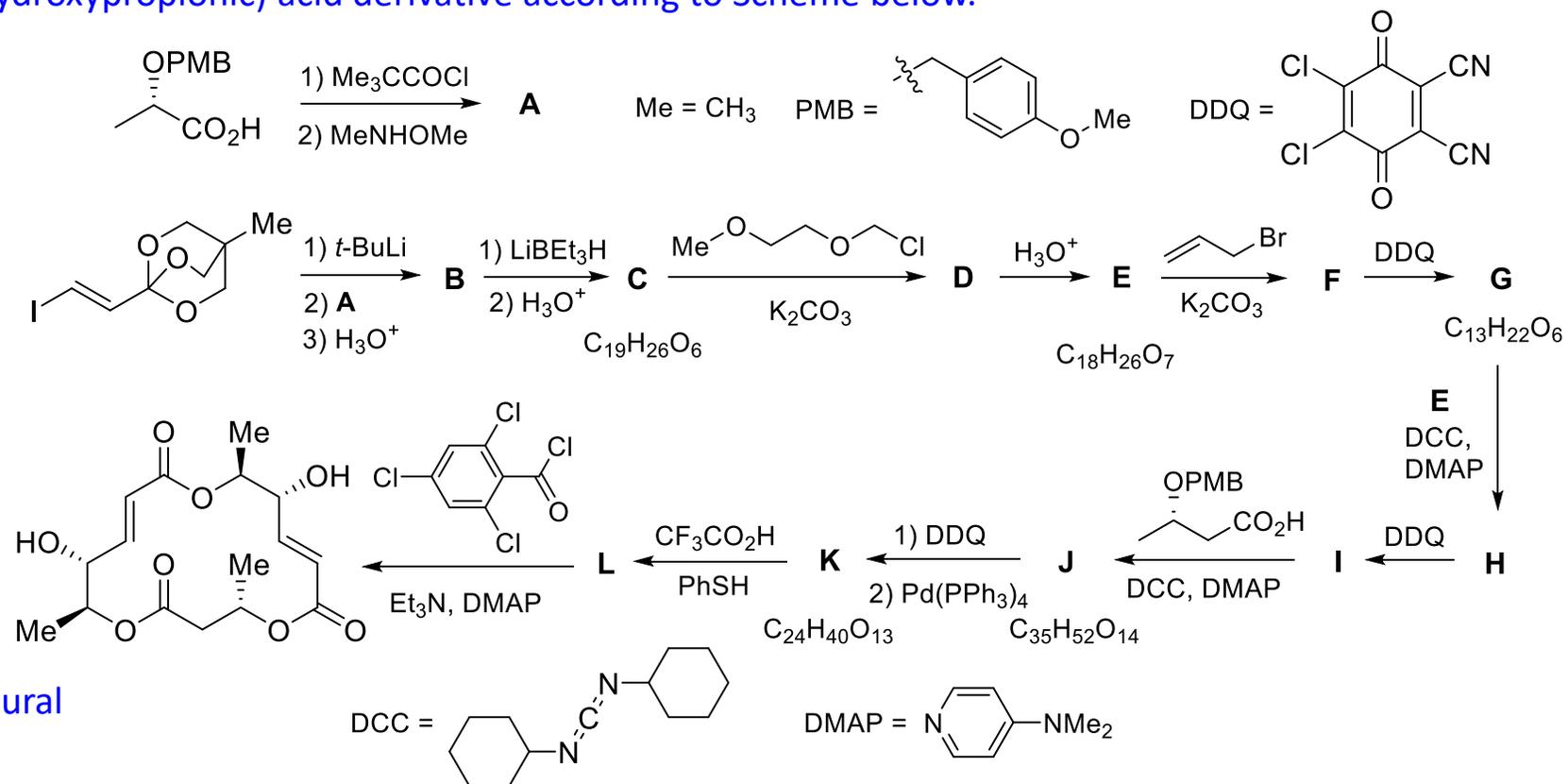
Edited by Anton Sirota

26 theoretical problems
8 practical problems

2015

Problem 23. Synthesis of large rings. The magic or routine work?

The synthesis of large rings is a challenging problem of the synthetic organic chemistry. On the contrary, Nature solves this problem efficiently. Thus, various fungus produce macrolactone polyketides. One of them, Macrospheptide A, attracts attention as potent, orally bioavailable inhibitor of the interaction between cancer and endothelial cells. A number of syntheses of this molecule was reported. One of them was based on the utilization of lactic (2-hydroxypropionic) acid derivative according to Scheme below.

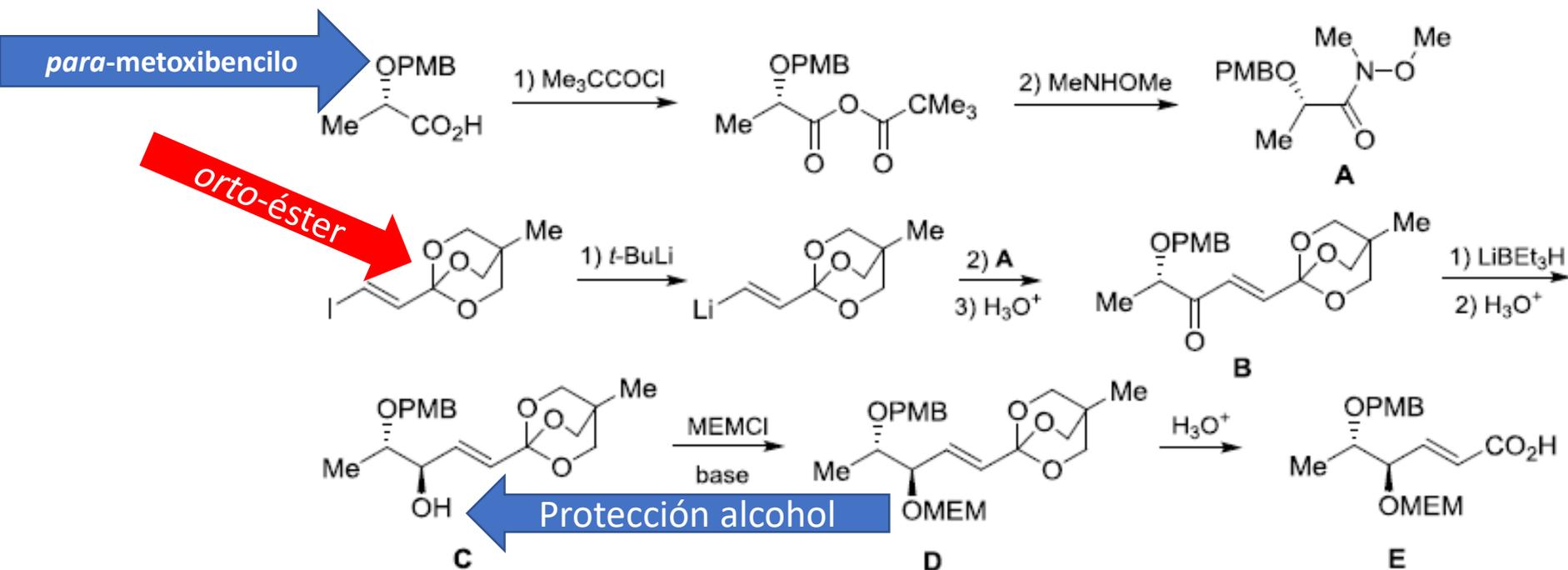


1. Decipher this scheme. Write down the structural formulae of compounds **A-L**.

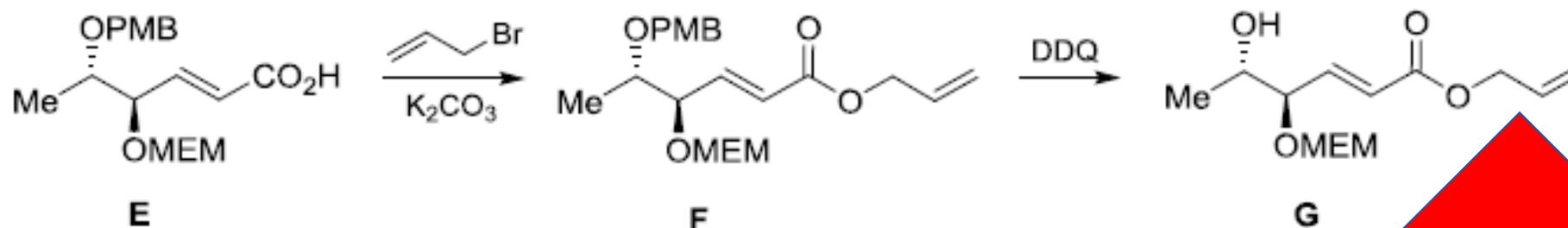
2. Write down the IUPAC name of compound **E**.

El **Macrosferólido A** consta de dos fragmentos de ácido 4,5-dihidroxi-2-hexenoico. La molécula E participa dos veces durante la síntesis del producto final. Se puede concluir que E es un derivado protegido del ácido anterior. Por otra parte, podemos suponer que el ácido (*p*-metoxibenciloxi)-2-propiónico (su fórmula molecular es $C_{11}H_{14}O_4$) es la fuente del fragmento $CH_3CH(OH)CH(OH)$ en E; otro compuesto de partida – el orto-éster con la fórmula molecular $C_8H_{11}IO_3$ – proporciona el fragmento $CH=CHC(O)-X$ para la formación de E. El análisis de las fórmulas moleculares de los compuestos C y E muestra que la transformación de C a E procede con la pérdida de 1 átomo de carbono, pero con la introducción de 1 átomo de oxígeno adicional. Durante la alquilación de C con cloruro de alquilo se introduce el sustituyente 2-metoxietoximetilo en lugar de un átomo de H, es decir, añadimos $C_4H_8O_2$. Por lo tanto, al-D-E intensificar la molécula perdido C_5H_8O . Es un paso de la hidrólisis orto-éster. A su vez, C, obtenido por la reducción del compuesto B, tiene 1 átomo de hidrógeno más, pero 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de yodo de menos de dos compuestos iniciales juntos. Si se toma en cuenta la presencia del fragmento dihidroxialquenilo en E se puede concluir que la transformación B a C es la reducción del fragmento de cetona en el correspondiente alcohol. Por lo tanto, B es un producto de la condensación de las moléculas de partida, el *orto*-éster del ácido 5-hidroxi-4-oxo-hex-2-enoico protegido. En otras palabras, se puede escribir la estructura de B sin el conocimiento de las reacciones utilizadas para la síntesis B.

Estas reacciones son para la preparación de la amida de ácido láctico, protegido por la PMB (a través formación anhídrido mixto como intermediario) y el ataque de alquenil-litio generado a partir de yoduro de alquenilo por tratamiento con *ter*-BuLi, en esta amida. Este método de síntesis de cetonas fue propuesto por Weinreb y Nahm en 1981 (reacciones de ésteres con RLi o RMgX no producen cetonas con buen rendimiento, ya que las cetonas son más reactivas que los ésteres de partida; por el contrario las amidas de Weinreb forman quelatos estables que se descomponen después de sólo un tratamiento acuoso). Finalmente, el análisis de la estructura de **Macrosferólido A** permite concluir que la configuración absoluta del átomo quiral a partir de ácido láctico no cambió durante estas reacciones. Se tiene configuración (*S*). El segundo estereocentro tiene configuración (*R*)

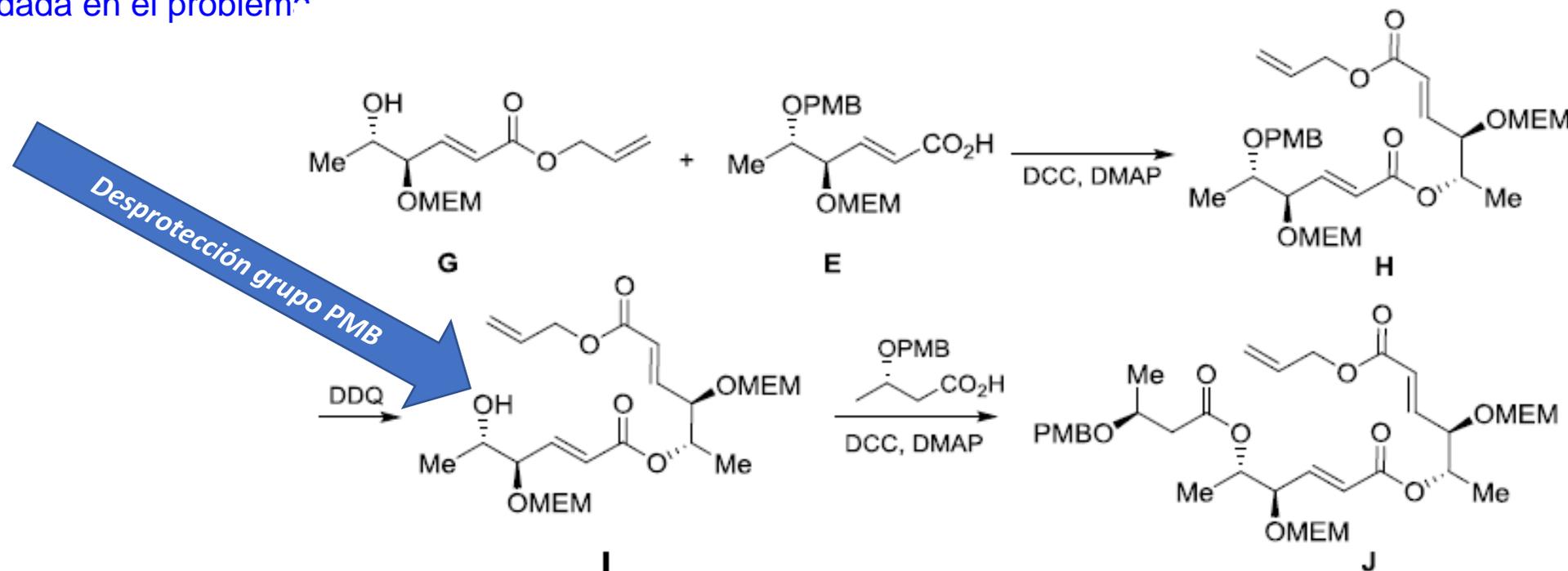


Las condiciones de reacción para la alquilación de E con bromuro de alilo muestra que es la formación de éster, pero no la alquilación de Friedel-Crafts del anillo de benceno activado. Por lo tanto, F es el éster alílico del ácido E. La comparación de su fórmula molecular ($C_{21}H_{30}O_7$) con el de G ($C_{13}H_{22}O_6$) muestra que la transformación F a G procede con la pérdida de 8 átomos de carbono, 8 átomos de hidrógeno y 1 átomo de oxígeno. Contabilizando para la estructura de F, se puede concluir que este paso es la eliminación de 4-metoxibencilo (su sustitución por un átomo de hidrógeno)

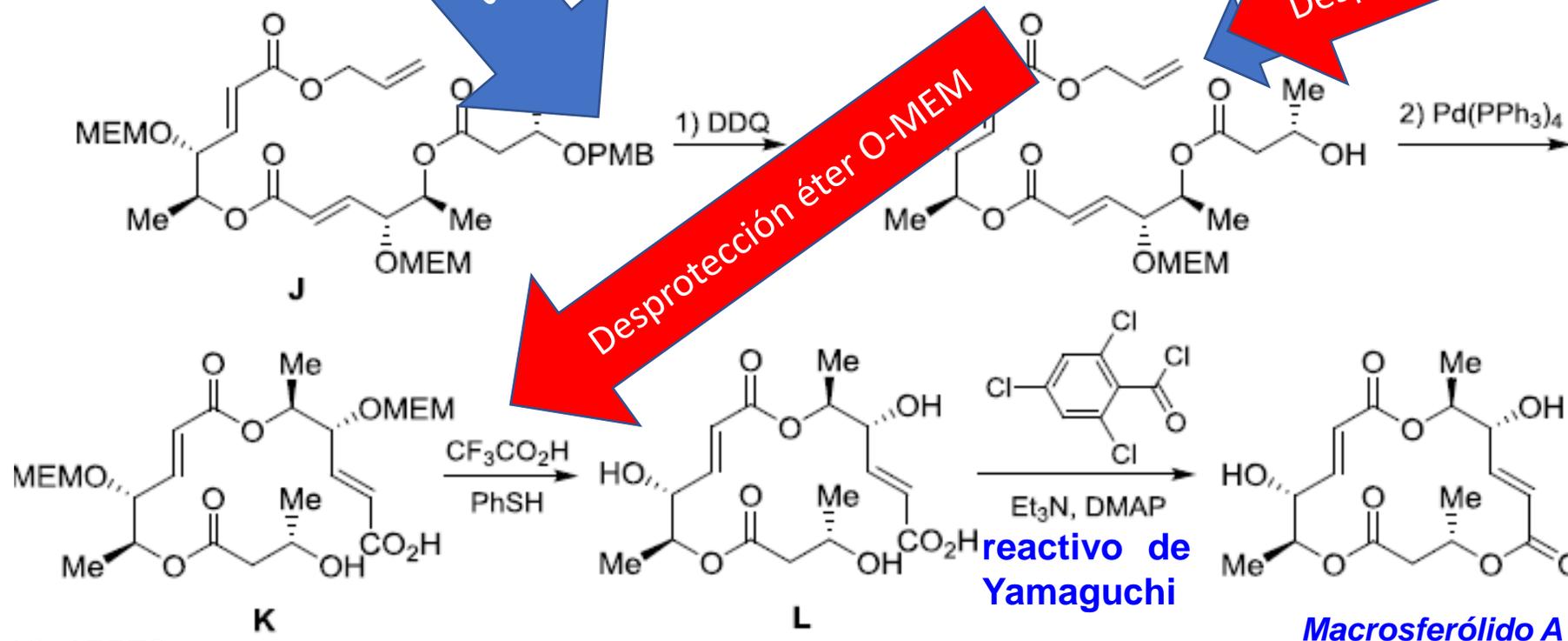


Éster
alílico

El siguiente paso es la reacción de G con E. La molécula de G tiene un grupo hidroxilo; la molécula de E tiene una función de ácido carboxílico sin protección. El **Macrosferólido A** tiene el fragmento que corresponde al éster (sin la protección de los grupos). Incluso si uno no conoce el acoplamiento mostrado, se puede concluir que este paso es la formación de éster. Por otra parte, la comparación de las formulas moleculares confirma esta suposición. La formación del éster de G y E produce el compuesto H con la fórmula molecular de $C_{31}H_{46}O_{12}$. El tratamiento de H con DDQ conduce a la eliminación del 4- grupo metoxibencilo proporcionando un grupo hidroxilo libre. La condensación del alcohol I con ácido 3-(p-metoxibenciloxi)butírico produce el éter J con la fórmula molecular de $C_{35}H_{52}O_{14}$ ($C_{23}H_{38}O_{11} + C_{12}H_{16}O_4 - H_2O$). Esta fórmula coincide con la fórmula dada en el problema.



La transformación de **J** está acompañada de la pérdida de 11 átomos de carbono, 12 átomos de hidrógeno y 1 átomo de oxígeno. El primer paso es la eliminación del grupo 4-metoxibencilo. Por lo tanto, el segundo paso es la eliminación de un fragmento de C_3H_4 . El análisis de la estructura de **J** muestra que es la eliminación del grupo alilo (su sustitución por un átomo de hidrógeno; una hidrólisis común es inapropiada en este caso debido a la presencia de otros grupos éster). La síntesis de **Macrosferólido A** se llevó a cabo por la eliminación de los grupos de protección de metoxietoximetil y 4-metoxibencilo para formar **L**, sobre el cual se lleva a cabo la ciclación inducida por el reactivo de Yamaguchi.



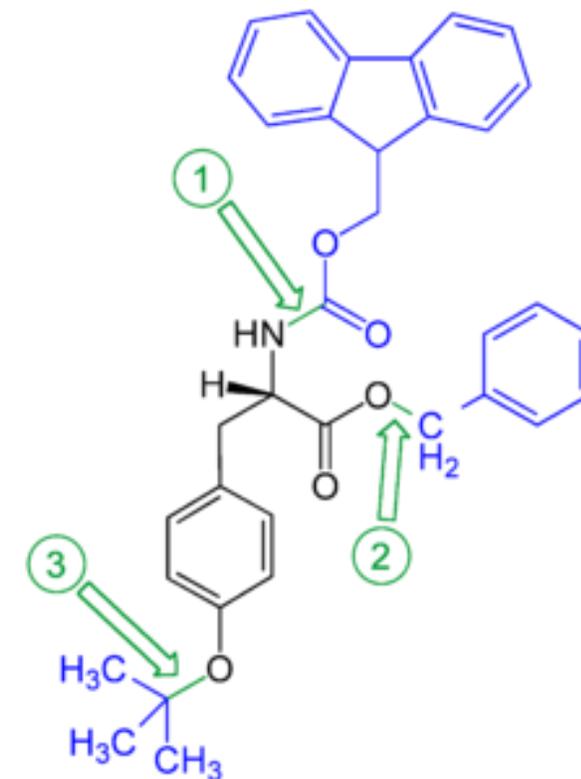
PROTECCIÓN ORTOGONAL

Protección ortogonal de L-tirosina (los grupos protectores están marcados en azul, el aminoácido se muestra en negro).

- (1) grupo amino protegido con Fmoc
- (2) grupo carboxilo protegido con éster bencílico
- (3) grupo hidroxilo fenólico protegido con éter *ter*-butílico de tirosina.

La protección ortogonal es una estrategia que permite la desprotección específica de un grupo protector en una estructura de protección múltiple sin afectar a los demás. Por ejemplo, el aminoácido tirosina podría protegerse como un éster bencílico en el grupo carboxilo, un carbamato de fluorenilmetileno en el grupo amina y un éter *ter*-butílico en el grupo fenol. El éster bencílico se puede eliminar mediante una hidrogenólisis, el grupo fluorenilmetileno (Fmoc) mediante bases (como piperidina) y el *ter*-butiléter fenólico se puede escindir con ácidos (por ejemplo, con ácido trifluoroacético).

Un ejemplo común de esta aplicación, la síntesis de péptidos Fmoc, en la que los péptidos se cultivan en solución y en fase sólida, es muy importante. Los grupos protectores en la síntesis en fase sólida con respecto a las condiciones de reacción como el tiempo de reacción, la temperatura y los reactivos se pueden estandarizar para que se lleven a cabo mediante una máquina, mientras que se pueden alcanzar rendimientos muy por encima del 99%. De lo contrario, la separación de la mezcla resultante de productos de reacción es prácticamente imposible. La técnica fue introducida en el campo de la síntesis de péptidos por Robert Bruce Merrifield en 1977.



PROTECCIÓN –DESPROTECCIÓN

No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas serán obviamente mejores que otras

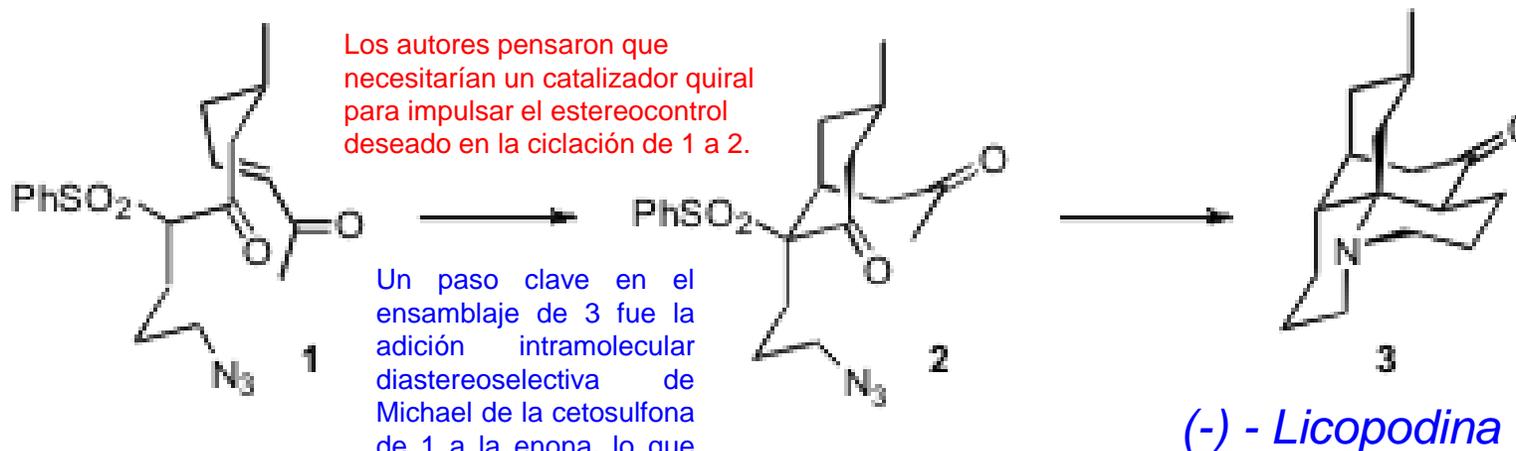
PASOS QUE DEBERÍA TOMAR EN CUENTA UN QUÍMICO

1. Analizar la molécula
2. Hacer un modelo y evaluar el tamaño y la forma general, la conformación de los anillos, etc .; buscar elementos de simetría (o regiones que contengan pseudoasimetría)
3. Evaluar la conectividad de los enlaces (topología). Es particularmente importante comprender cómo están conectados los átomos en moléculas policíclicas (por ejemplo, alcaloides, ver lycopodina)
4. Identificar grupos funcionales y su disposición relativa. Reconocer motivos estructurales clave (reconocimiento de patrones) –retones, Claisen, aldol, Mannich, Diels-Alder. A menudo se convierten en las desconexiones estratégicas de los vínculos para
 - a) Formar y romper enlaces
 - b) Estrategia para formar enlaces
 - c) Grupos funcionales protegidos

5. Buscar centros estereogénicos (evaluar la quiralidad)
6. Si hay más de uno, evaluar si están relacionados y cómo. Esto determinará los enfoques disponibles para instalar estos centros.
¿Puede confiar en la forma del sustrato para dictar el resultado esteroquímico de la reacción (control del sustrato) o tendrá que depender de fuentes externas (control de reactivos)?
5. Evaluar la estabilidad general de la molécula.
6. Identificar los grupos lábiles y pensar en incorporarlos en las últimas etapas de la síntesis.
¿Es la molécula propensa a reorganizarse o descomponerse en condiciones ácidas o básicas?
5. Dado que las etapas finales de una síntesis a menudo implican la eliminación de grupos protectores, la estabilidad del producto a las condiciones de desprotección es obviamente importante.

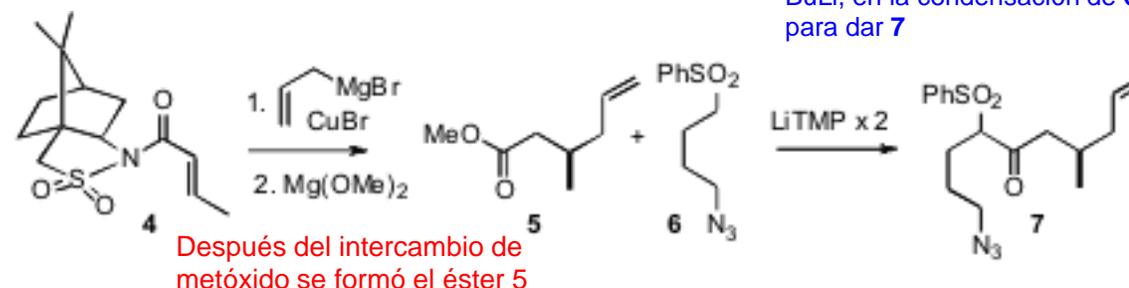
Síntesis de Carter de (-) – Lycopodine

Rich G. Carter de la Universidad Estatal de Oregon (J. Am. Chem. Soc. **2008**., 9238 DOI: 10.1021 / ja803613w)
Primera síntesis enantioselectiva del alcaloide Lycopodium (-) - lycopodine (3).

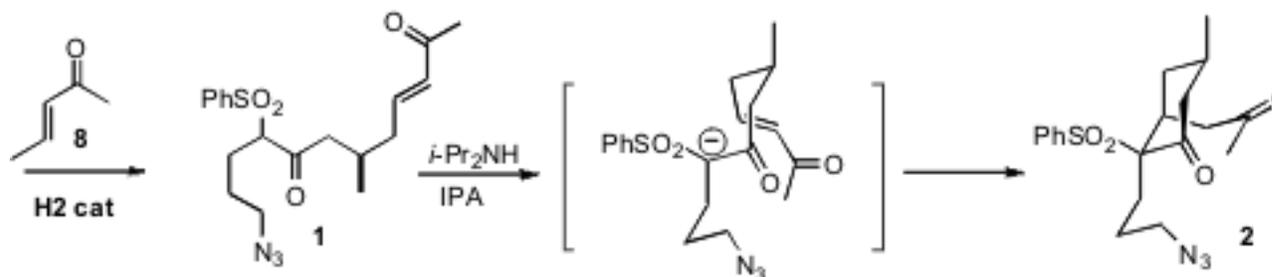


Los autores encontraron que la doble desprotonación con LiTMP dio resultados superiores, frente a LDA o BuLi, en la condensación de 6 con 5 para dar 7

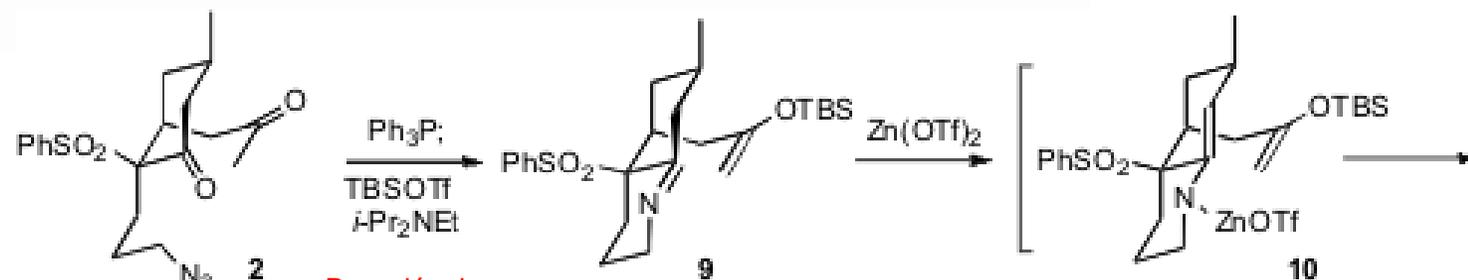
El sustrato de ciclación clave 1 tenía un solo grupo metilo secundario. Si bien eso podría haberse derivado de un producto natural, fue operativamente más fácil efectuar la adición conjugada controlada por un auxiliar quiral a la crotonil amida 4



La metátesis con pentenona 8 dio el sustrato intramolecular de Michael 1.



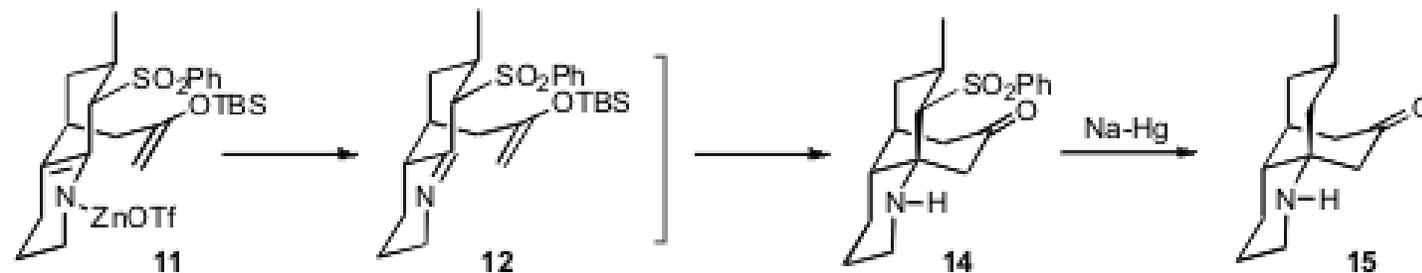
Como control, probaron primero una base aquiral y observaron que el diastereoisómero deseado 2 cristalizaba de la mezcla de reacción en un 89% rendimiento.



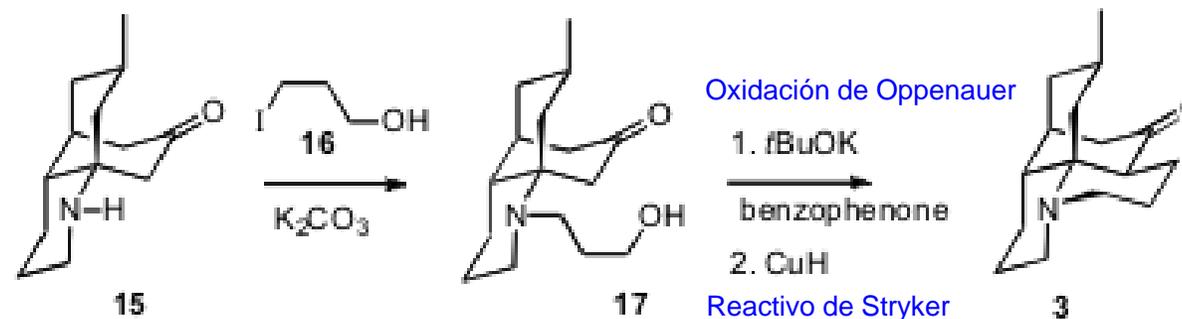
Reacción de
Staudinger

Para preparar la condensación de Mannich intramolecular, la azida se redujo para dar la imina y la metilcetona se convirtió en el silil enol éter

En condiciones ácidas de Lewis, el grupo sulfonilo experimentó una migración 1,3 no anticipada, para dar 11.



La ciclación intramolecular de 12 permitió formar 14 en forma cristalina. La reducción convirtió 14 en la cetona 15 (racémica).



Oxidación de Oppenauer

1. *t*BuOK
benzophenone
2. CuH

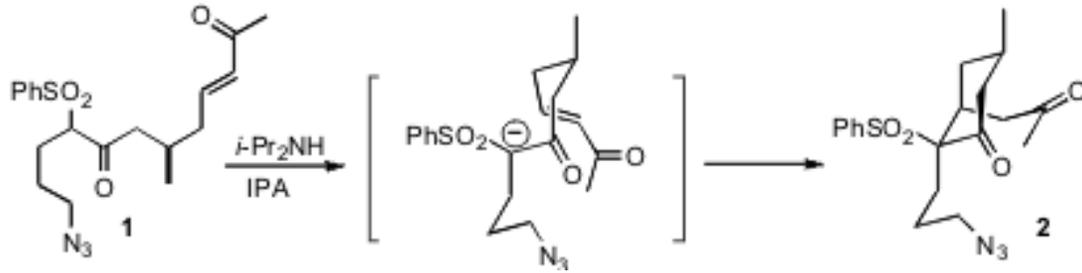
Reactivo de Stryker

Para completar la síntesis, la amina 15 se alquiló con 16 para dar el alcohol 17. La oxidación de Oppenauer seguida de la condensación aldólica liberó la enona ciclada, que se redujo con el reactivo de Stryker para dar (-) – Licopodina (3).

(-) - Licopodina

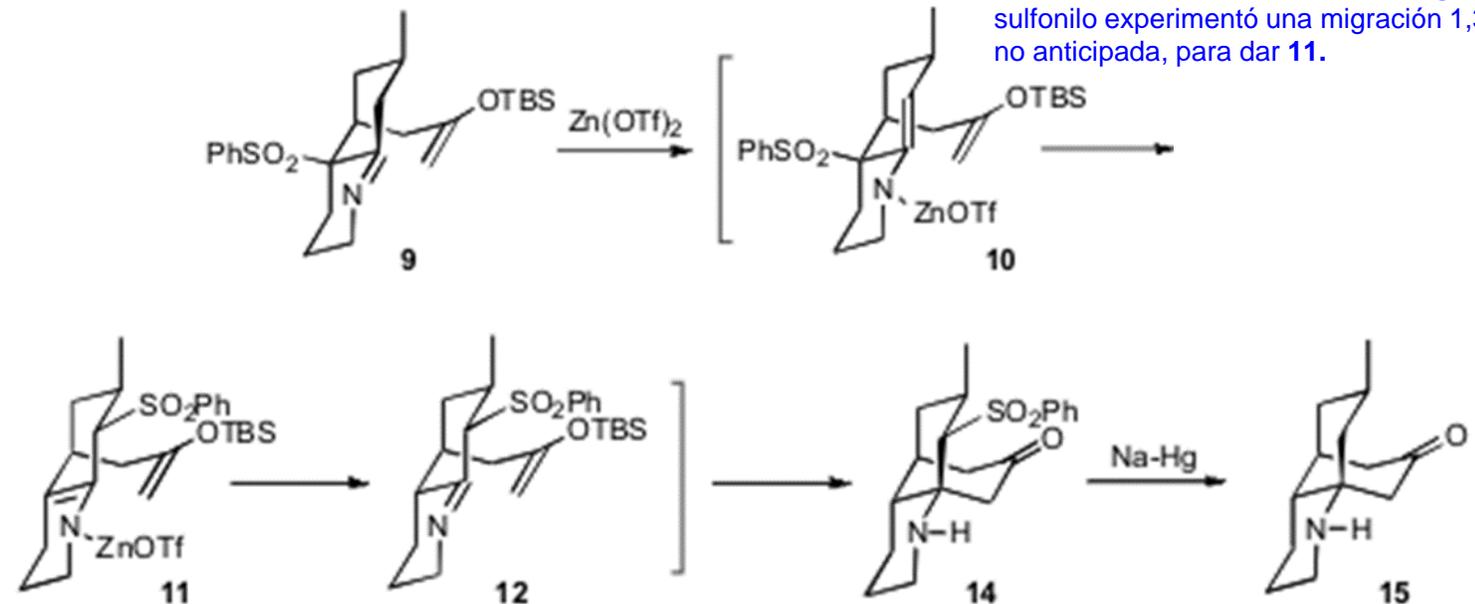
Tanto la ciclación de 1 a 2 como la ciclación de 9 a 14 son sorprendentes. Puede ser que la demanda estérica del grupo fenilsulfonilo desestabilice el estado de transición que compite por la ciclación de 1.

Ciclación de 1 a 2



Ciclación de 9 a 14

En condiciones ácidas de Lewis, el grupo sulfonilo experimentó una migración 1,3 no anticipada, para dar 11.

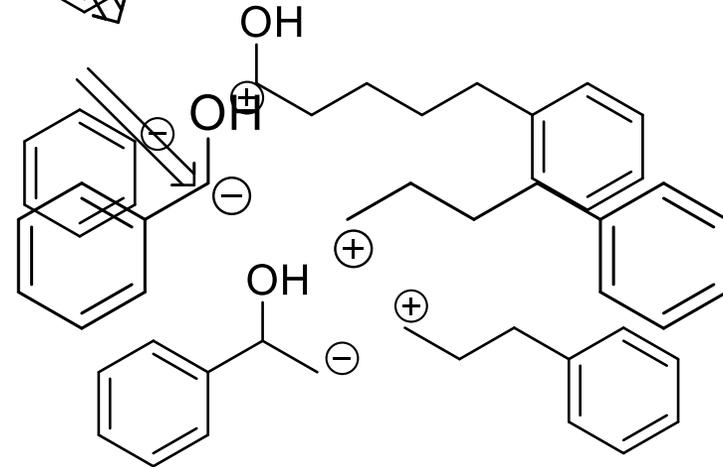
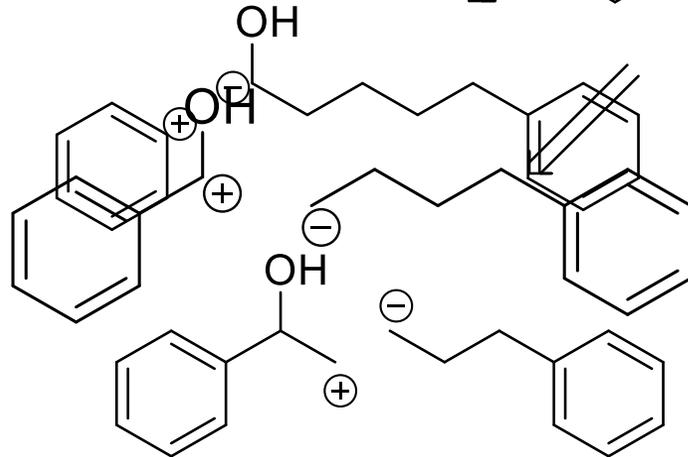
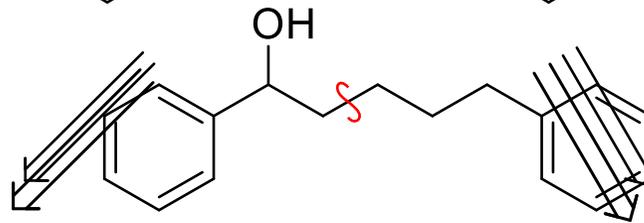
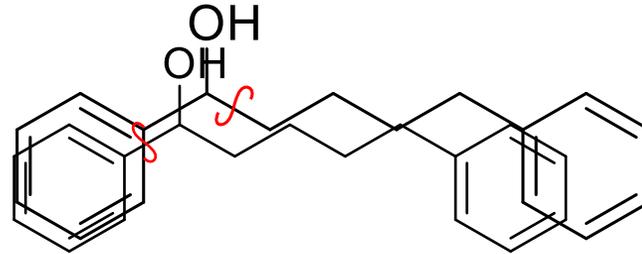
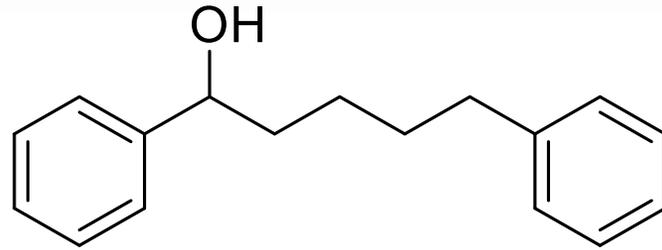


RETROSÍNTESIS

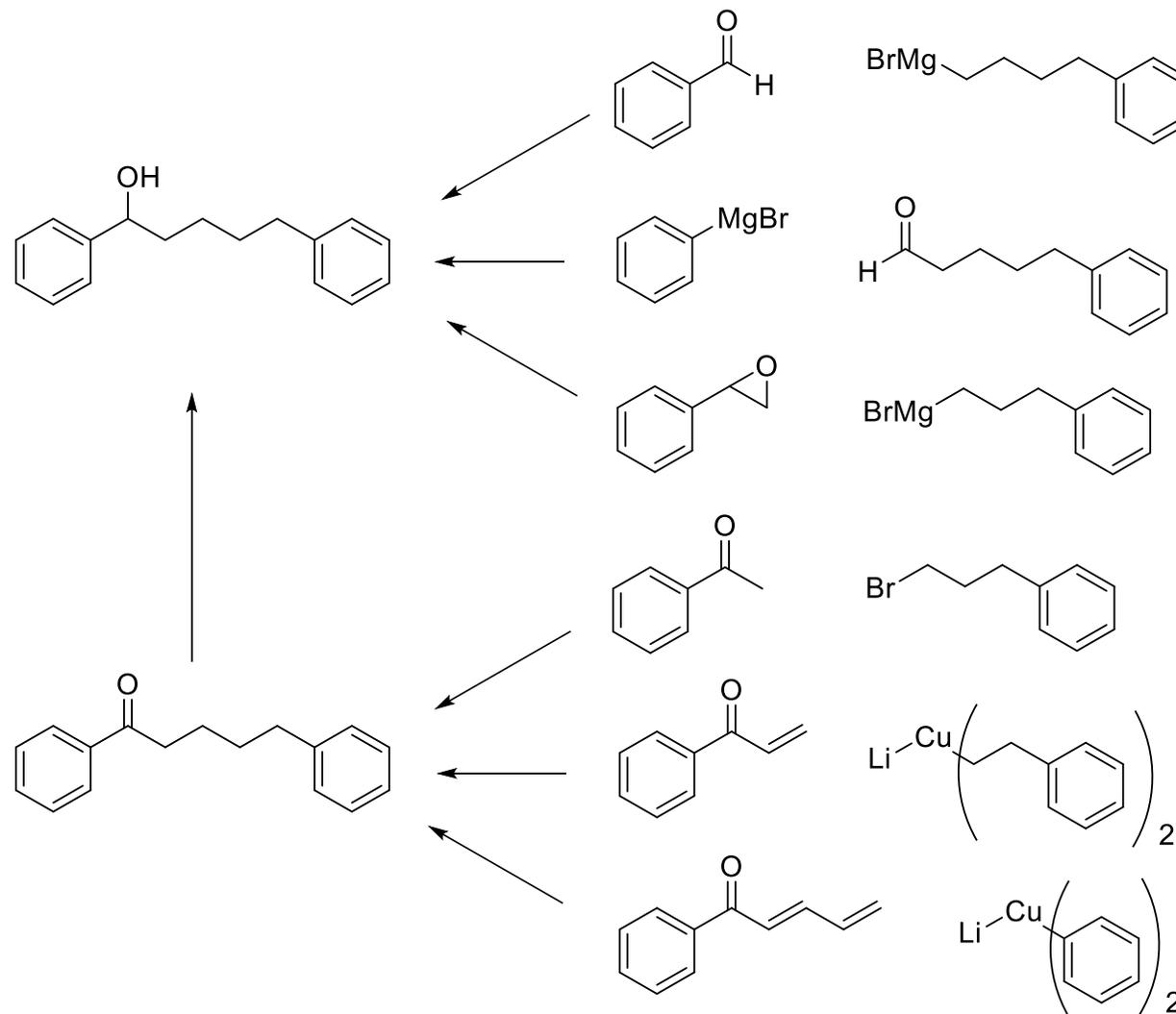
Una vez que el químico sintético tiene un buen conocimiento de la molécula objetivo, el desafío y el objetivo constante deben ser reducir la molécula a bloques de construcción de tamaño similar de complejidad aproximadamente similar (a menudo es más fácil decirlo que hacerlo).

Esta simplificación debe continuar hasta que el químico encuentre una molécula útil, materia prima, disponible comercialmente.

Tutorial: <http://www.uea.ac.uk/~c286/interactive/star.htm>



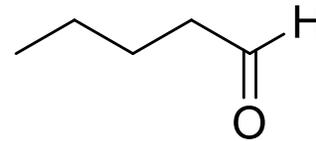
Retrosíntesis Árbol sintético



PUNTOS A CONSIDERAR

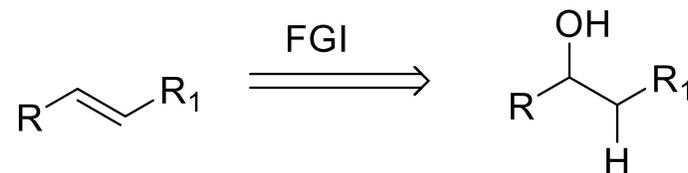
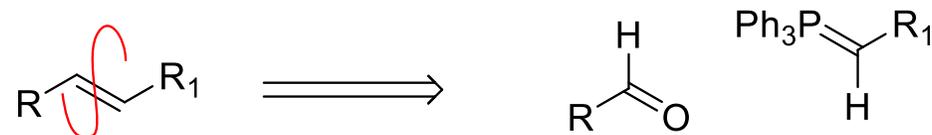
1. El químico observará la característica más complicada y analizará la primera
2. El siguiente paso sería analizar los estados de oxidación de los grupos funcionales.
 - ¿Pueden aprovecharse o será mejor introducir estos grupos en un estado de oxidación diferente y oxidar o reducir en una etapa posterior?
 - Alternativamente, estos grupos pueden presentarse mejor en forma enmascarada. Resolución en las primeras etapas de la síntesis

EJEMPLO



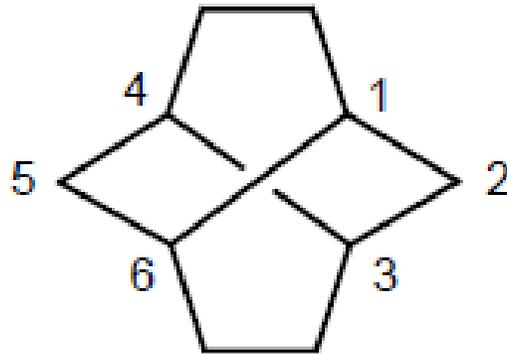
3. Se pueden aprovechar los elementos de simetría o pseudoasimetría identificados. Una buena desconexión es aquella que produce dos estructuras aproximadamente idénticas. Las desconexiones de dos enlaces también son buenas, ya que generalmente simplifican la molécula en componentes más pequeños como una como una desconexión de un enlace
4. Los enlaces a heteroátomos son relativamente fáciles de formar (C-O (N (S / P) y a menudo proporcionan desconexiones estratégicas. Los grupos carbonilos son **MUY ÚTILES**

5. Los dobles enlaces pueden ser un sitio estratégico para la desconexión



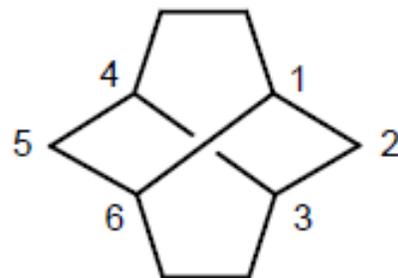
alquenos renovables - es más fácil trabajar con ellos

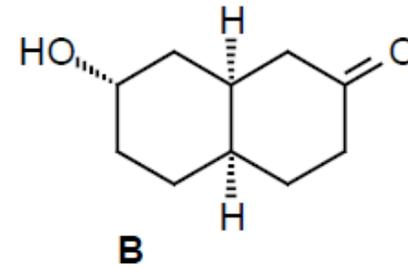
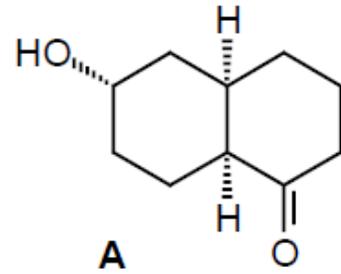
6. En sistemas policíclicos, la desconexión de un punto de ramificación puede ser estratégica para simplificar enormemente el problema.

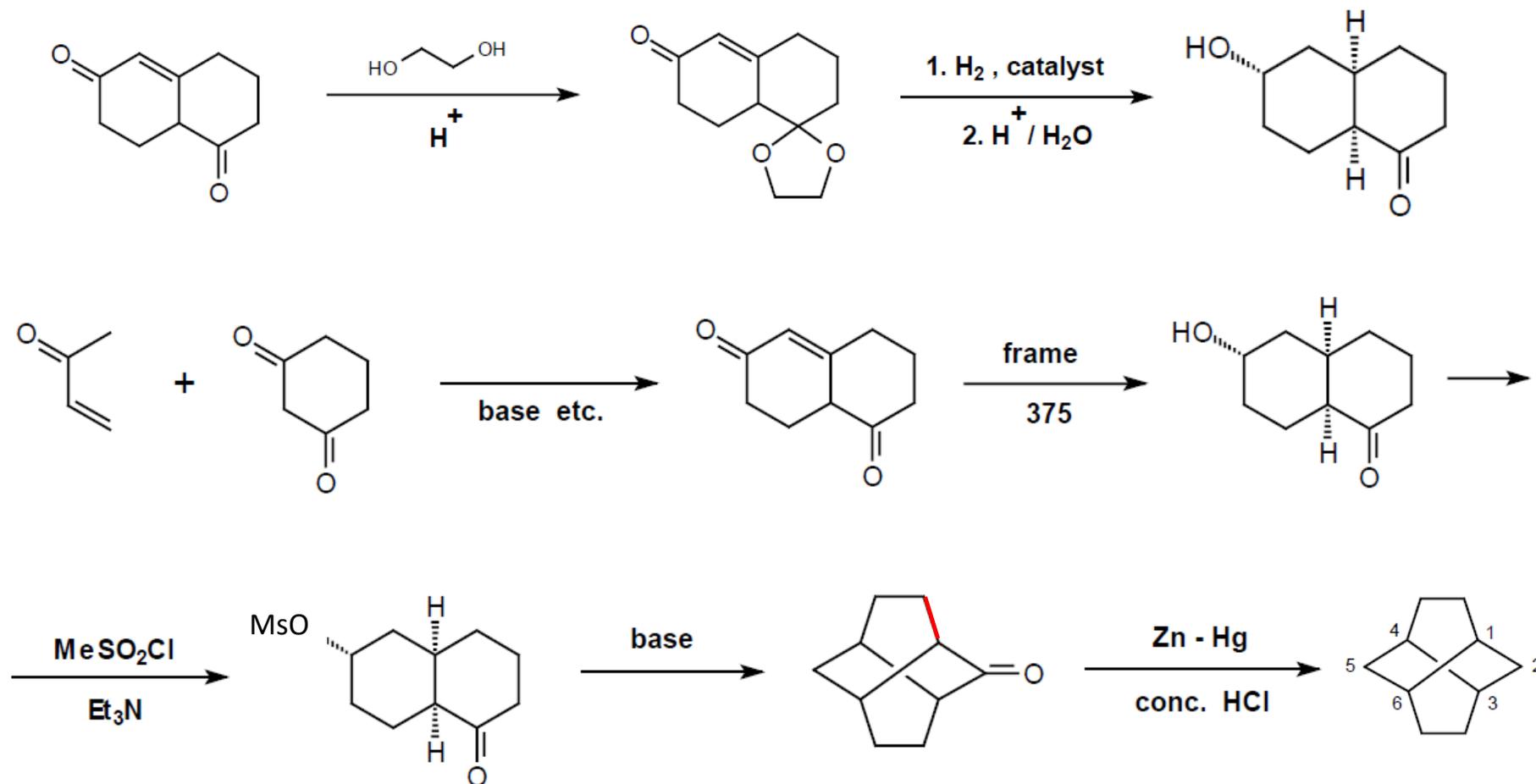


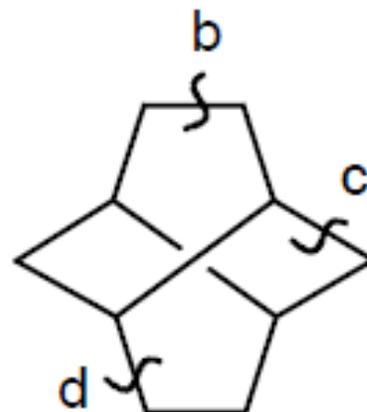
Twistano

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO









Hamon, D.P.G.; Young, R.N.
The analytical approach to synthesis: Twistane.
Austral. J. Chem., **1976**, 29, 145

¿CÓMO EVITA UN QUÍMICO LA PROTECCIÓN / DESPROTECCIÓN?

- Encuentre una molécula con funcionalidad preferida en su lugar: e.g de productos naturales.
Sin embargo, esto es muy difícil.
- Emplear biotransformaciones para transformaciones moleculares selectivas o dirigidas; p.ej.

CARBONILO \longrightarrow FORMACIÓN DE ESTER \longrightarrow HIDROLISIS DEL ÉSTER

AMINA \longrightarrow AMIDA \longrightarrow REDUCCIÓN

TIPOS DE REACCIÓN

La biología sintética como otra herramienta de síntesis
y se emplea en transformaciones

ESTEREOQUÍMICA Y QUÍMICA VERDE

- No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas serán obviamente mejores que otras
 - Una segunda área en la que los químicos emplean reacciones átomo ineficaces en gran medida es la creación y modificación de moléculas que contienen centros quirales.
- Pero primero, un breve repaso sobre la quiralidad ..

ESTRATEGIAS BASADAS EN LA ESTEREOQUÍMICA

Por razones prácticas y estéticas, ahora es práctica común planificar la síntesis de tal manera con el fin de producir una OM (TGT) enantioméricamente pura (o enriquecida). Esto se ha convertido en una necesidad virtual en los laboratorios de investigación farmacéutica, en donde la estereoquímica es el denominador común entre la química y la biología.

Hanessian, S. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 1189.

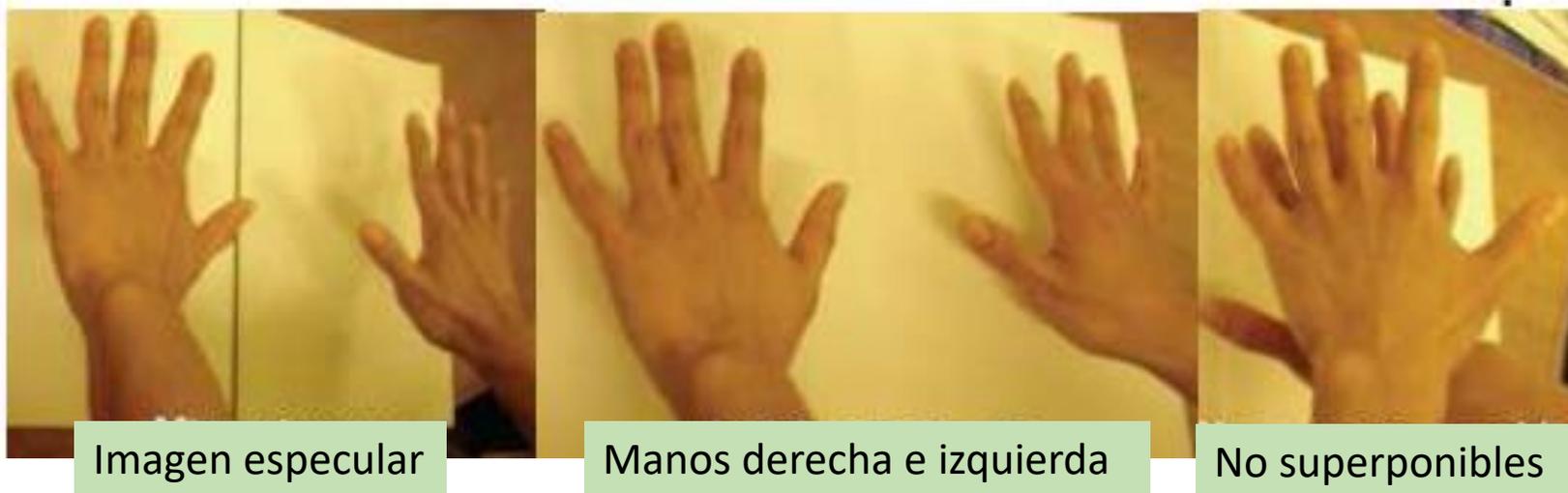
Hay básicamente tres estrategias principales para adoptar cuando se considera la síntesis de un enantiómero puro de una molécula:

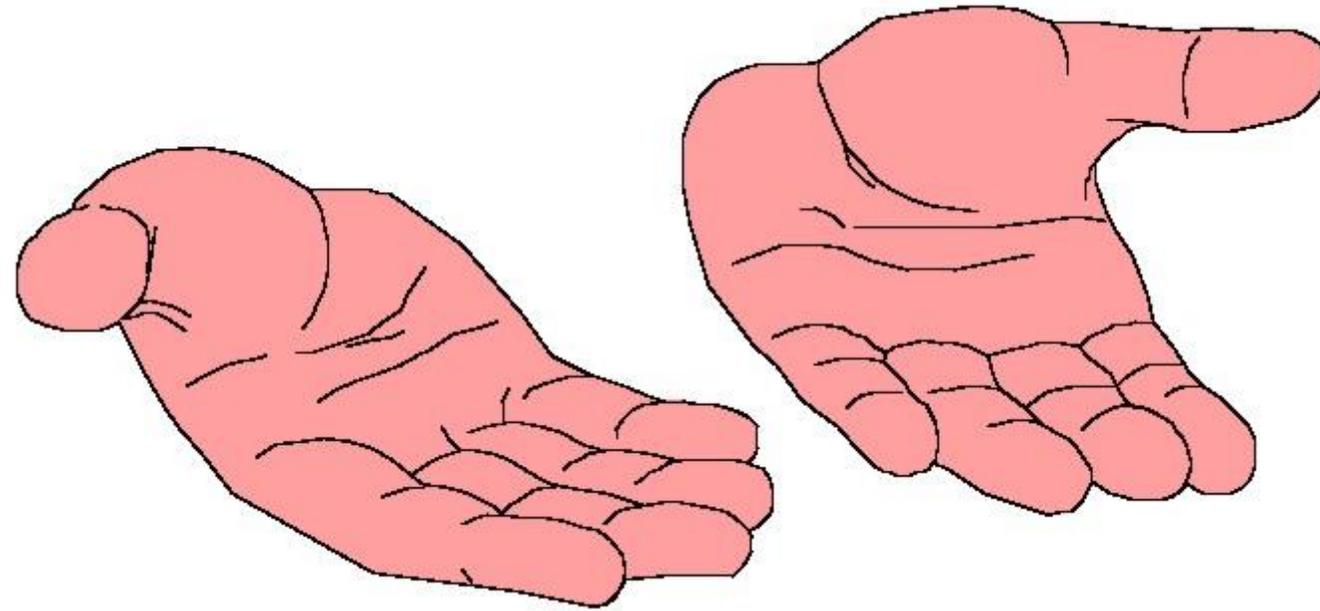
- 1) Resolución de un compuesto final racémico o bien un intermedio racémico
- 2) Uso de un material de partida enantioméricamente puro, que se puede obtener por resolución, o por un proceso asimétrico o bien haciendo uso de la “librería quiral”
- 3) A través de una síntesis asimétrica

Estereoisómeros - isómeros que difieren sólo por la disposición de los sustituyentes en el espacio

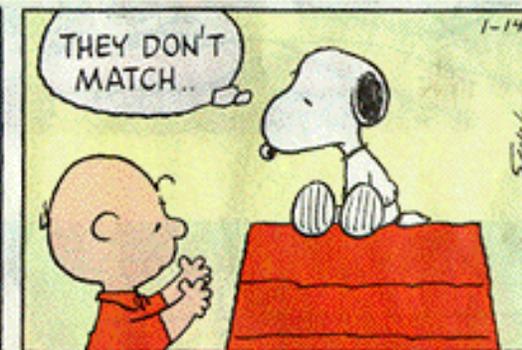
Elemento estereogénico- el origen de estereoisomerismo, ya sea un centro estereogénico, eje o plano, dentro de la molécula. El cambio de dos sustituyentes sobre este elemento conduce a diferentes estereoisómeros

Compuesto quiral - simplemente una molécula (o un objeto) que no se pueden superponer sobre su imagen especular. La quiralidad es una propiedad de todo el objeto y no de una parte de ella. El ejemplo más obvio es nuestras manos

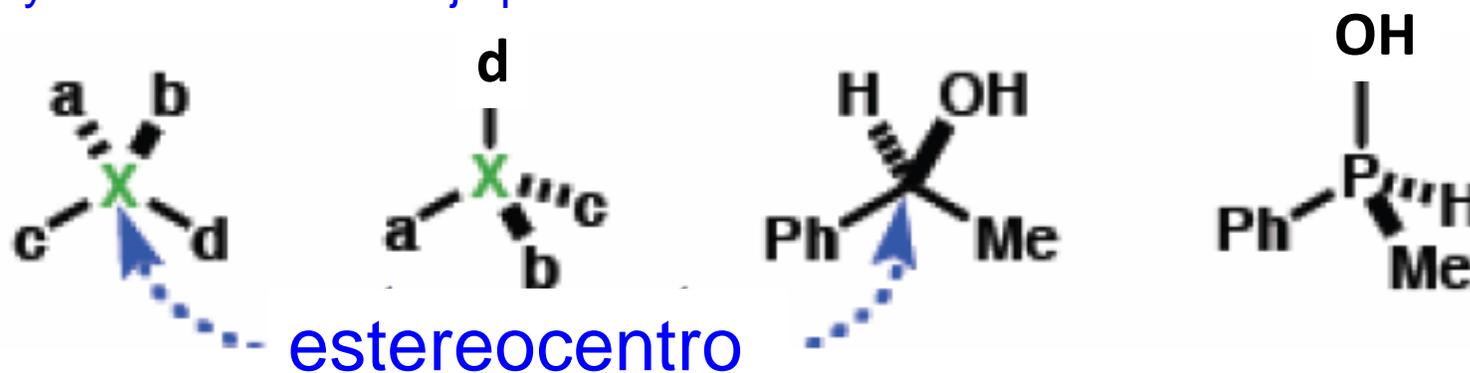


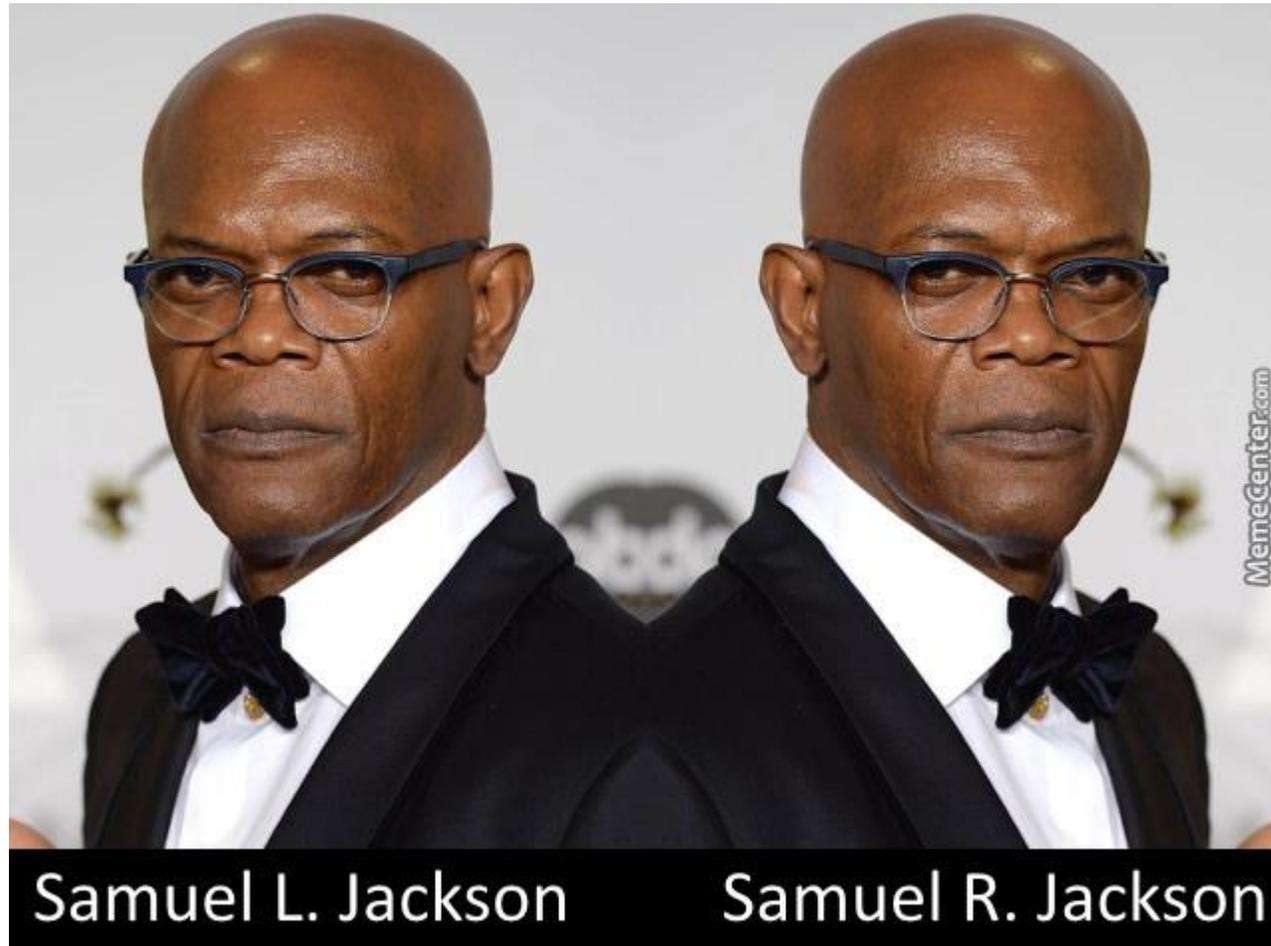


PEANUTS® SNOOPY LEARNS STEREOCHEMISTRY



Molécula con un único estereocentro o estereounidad, se tolera la antigua definición de centro quiral. En una estructura tetraédrica (Xabcd) o piramidal trigonal (Xabc), el átomo X a la que los cuatro (o tres, respectivamente) abc(d) sustituyentes se unen. Los pares de electrones libres son considerados como un sustituyente con la más baja prioridad

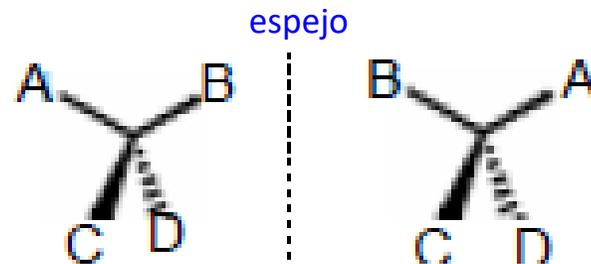
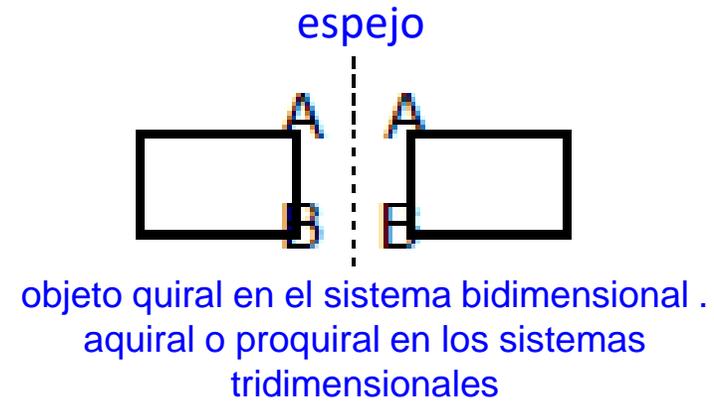




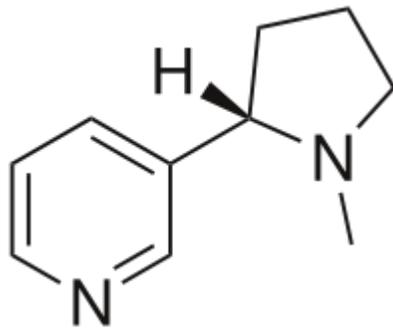
ESTEREOQUÍMICA - QUIRALIDAD

Todos los objetos pueden clasificarse con respecto a una propiedad que llamamos quiralidad (del griego *cheir* que significa mano) Un objeto quiral no es idéntico en todos los aspectos (es decir, superponible) con su imagen especular. Un objeto aquiral es idéntico (superponible en) su imagen especular

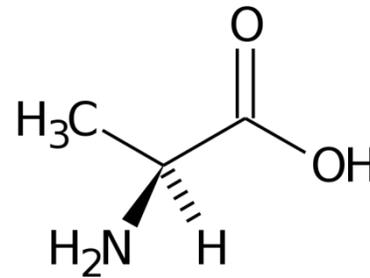
La quiralidad es una propiedad dimensional en el sentido de que se refiere a la orden de dimensión. Un objeto puede ser quiral en uno, dos y tres dimensiones del sistema. Un sistema quiral en una dimensión es aquiral o proquiral en una dimensión de orden superior .



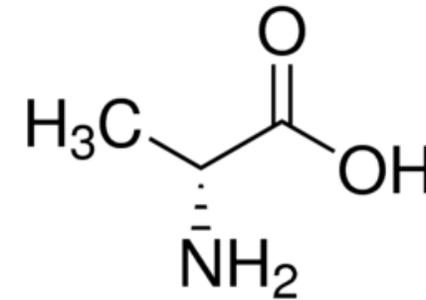
La Naturaleza produce una enorme variedad de compuestos quirales. A menudo cada enantiómero tiene muy diferentes efectos, propiedades y usos. Se debe controlar la estereoquímica.



Nicotina
Toxina / estimulante



L-alanina
Aminoácido esencial en mamíferos



D-alanina
Aminoácido pared celular de bacterias

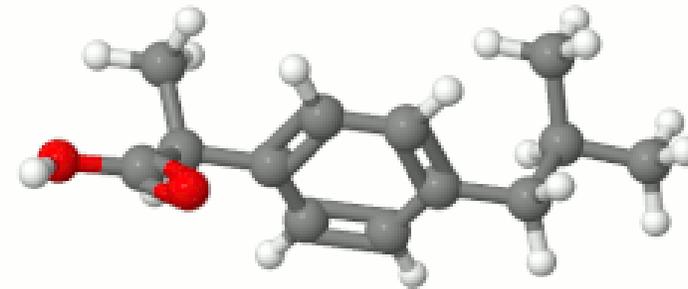
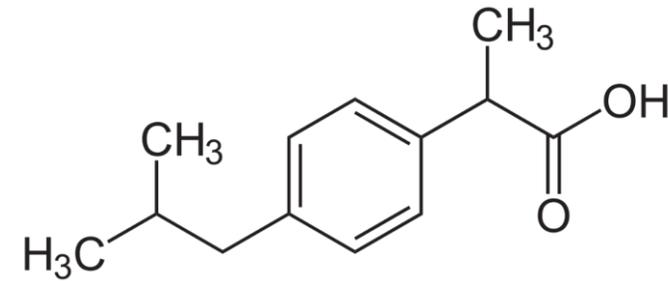
La estereoquímica puede parecer un tema trivial porque las diferencias entre los estereoisómeros suelen ser sutiles. Sin embargo, en la naturaleza, y lo más importante, en sistemas biológicos como el cuerpo humano, estas sutiles diferencias tienen amplias implicaciones. La mayoría de los fármacos, por ejemplo, a menudo se componen de un solo estereoisómero de un compuesto, y aunque un estereoisómero puede tener efectos positivos en el organismo, otro estereoisómero puede ser tóxico.

Debido a esto, una gran parte del trabajo realizado por los químicos orgánicos sintéticos en la actualidad consiste en diseñar métodos para sintetizar compuestos que son solo un estereoisómero

Por ejemplo, la unión del ibuprofeno, un analgésico común

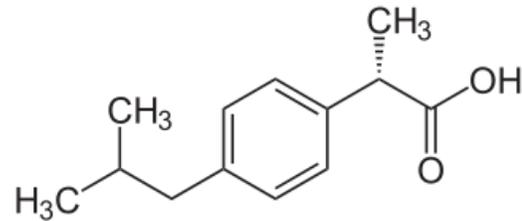
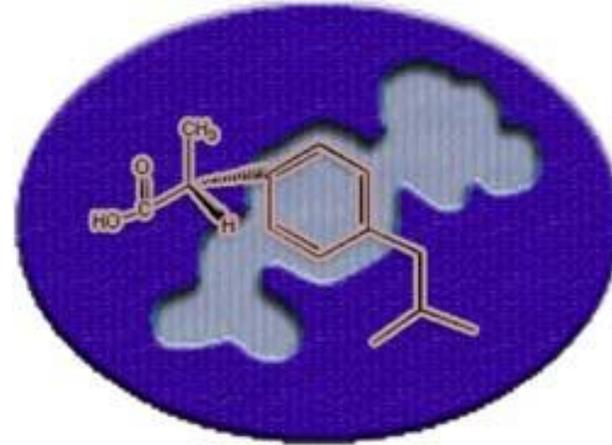
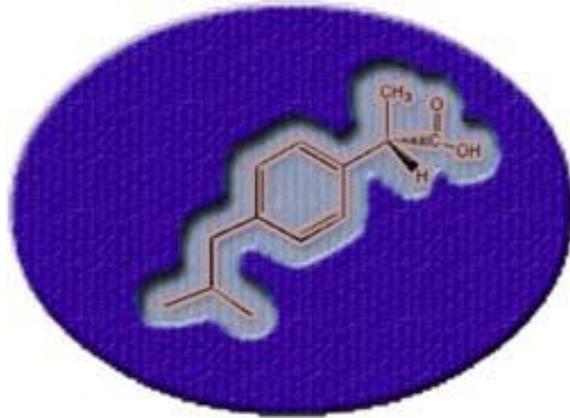


ácido **isobutilpropanoicofenólico**
(isobutilfenilpropanóico)

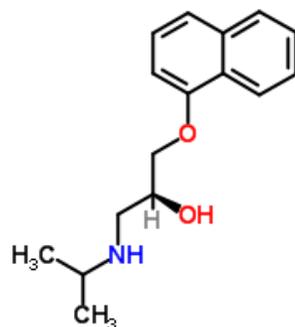


Inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), que convierte al ácido araquidónico en prostaglandinas

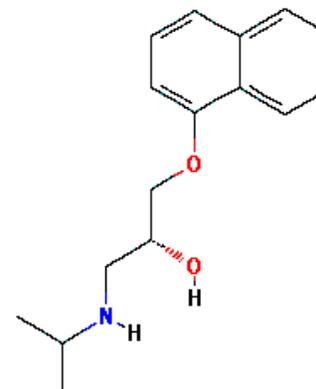
Mientras que un estereoisómero del compuesto tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor de proteína, el otro no lo hace ni puede unirse y, por lo tanto, es ineficaz como analgésico. Como se muestra arriba: solo un estereoisómero de ibuprofeno tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor, por lo que solo un isómero alivia activamente el dolor.



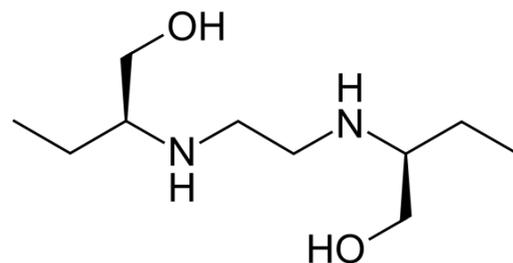
(S)-Ibuprofeno



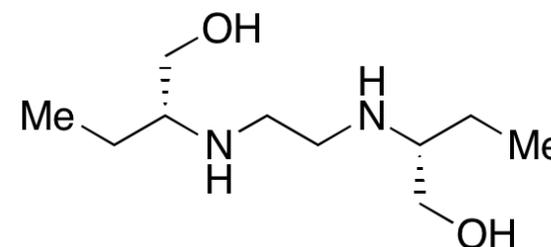
(-)-Propranolol
β-bloqueador para enfermedades del corazón



(+)-Propranolol
contraceptivo



Etambutol
Tuberculostático (anti-TB)

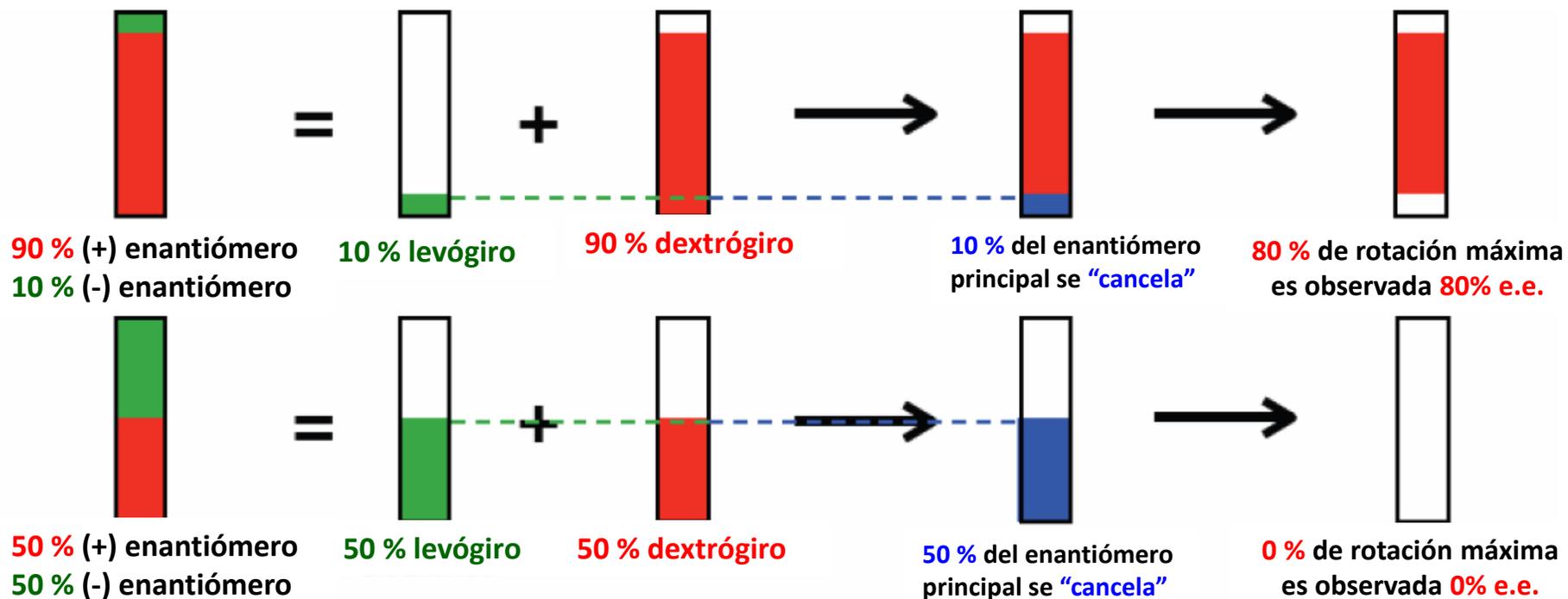


Enantiómero (R,R)
causa ceguera

- Aproximadamente un tercio de los productos farmacéuticos son quirales
- 90 % de los medicamentos que más se venden (top 10), el ingrediente activo es quiral

Nombre	Ventas globales 2003 (Billones de \$ usa)	Ingrediente activo	Forma de los ingredientes activos	Efecto terapéutico
Lipitor	10.3	Astrovastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Zocor	6.1	Simvastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Ziprexa	4.8	Olanzapina	Aquiral	Agente sicotrópico
Norvaso	4.5	Amlodipina	Racemato	Bloqueador de los canales de calcio
Procrit	4.0	Epoetina	Proteína	Estimulante de la producción de células rojas
Prevacid	4.0	Lansoprazol	Racemato	Inhibidor de la secreción gástrica
Nexium	3.8	Esomeprazol	Enantiómero	Inhibidor de la secreción gástrica
Plavix	3.7	Clopidogrel	Enantiómero	Inhibidor de la agregación de plaquetas
Advair	3.7	Salmeterol	Racemato	Broncodilatador β -adrenérgico
		Fluticasona	Enantiómero	Agente antiinflamatorio
Zoloft	3.4	Sertalina	Enantiómero	Inhibidor de la retoma de serotonina
Total	46.3			

Exceso enantiomérico



Racemato (mezcla racémica) - mezcla 1 a 1 de enantiómeros (50 % de cada uno)

racemización - la conversión de 1 enantiómero de una mezcla 1: 1 de enantiómeros

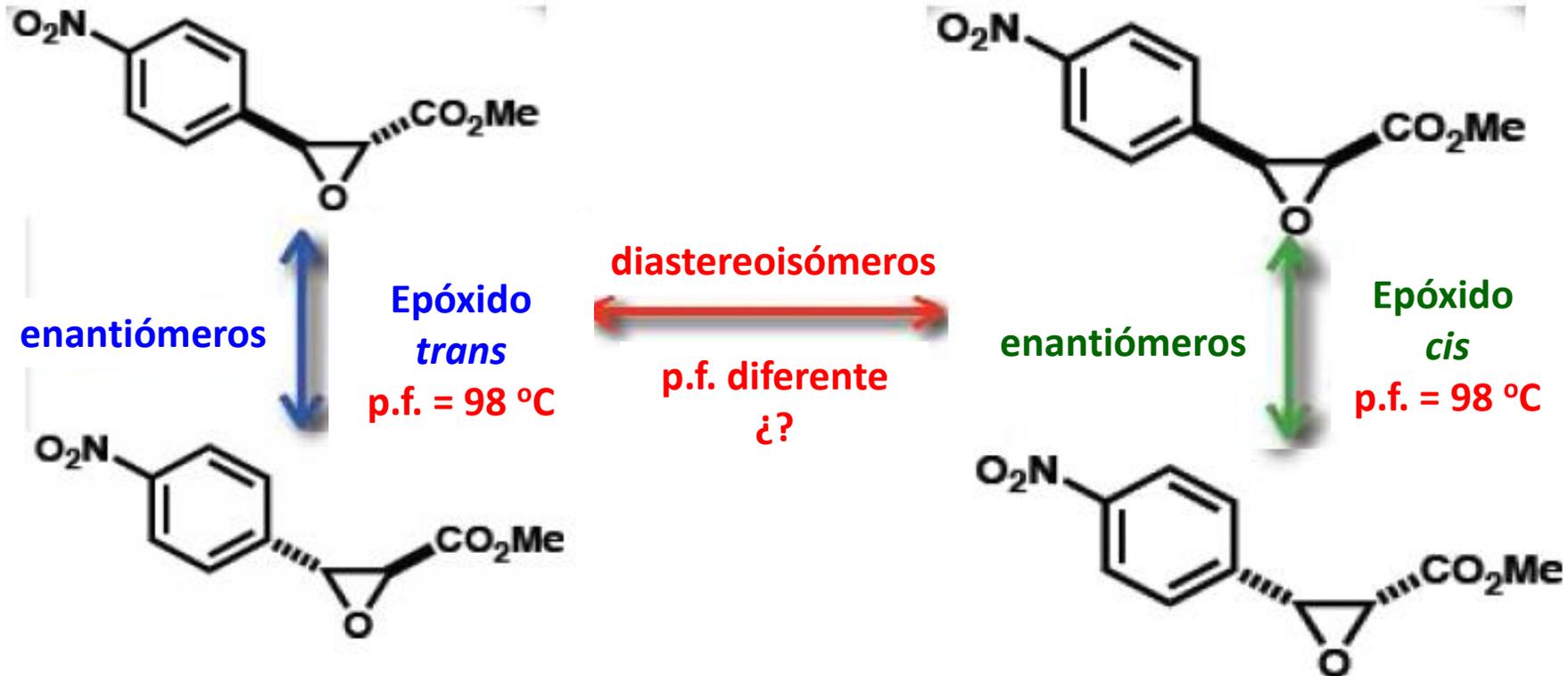
Polarímetro mide diferencia en la cantidad de cada enantiómero.

Nuevos métodos más fiables y pureza medidos en términos de exceso enantiomérico (e.e.)

$$\text{Exceso enantiomérico (\% ee)} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \%R - \%S$$

Compuestos con dos centros estereogénicos

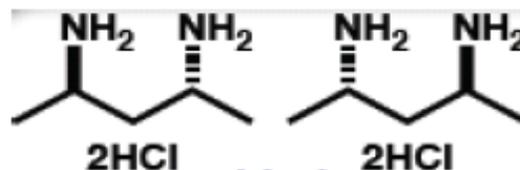
Una molécula con 1 centro estereogénico existe como 2 estereoisómeros o enantiómeros. Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas (en un entorno aquiral). Una molécula con 2 o más centros estereogénicos puede existir como 4 o 2^n estereoisómeros. Los enantiómeros (imágenes especulares) todavía tienen propiedades físicas idénticas. Los diastereoisómeros (imágenes no-especulares) tienen propiedades diferentes.



COMPUESTOS CON DOS CENTROS ESTEREOGÉNICOS

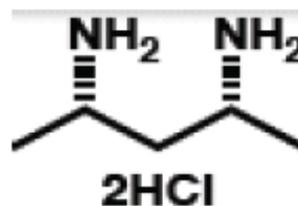
Los **enantiómeros** difieren sólo por su estereoquímica absoluta (R o S etc) y los **diastereoisómeros** difieren en su estereoquímica relativa.

Estereoquímica relativa - define la configuración con respecto a cualquier otro elemento estereogénico dentro de la molécula, pero no diferencia enantiómeros.



Quiral

Solubilidad 0.1 g/100 mL EtOH



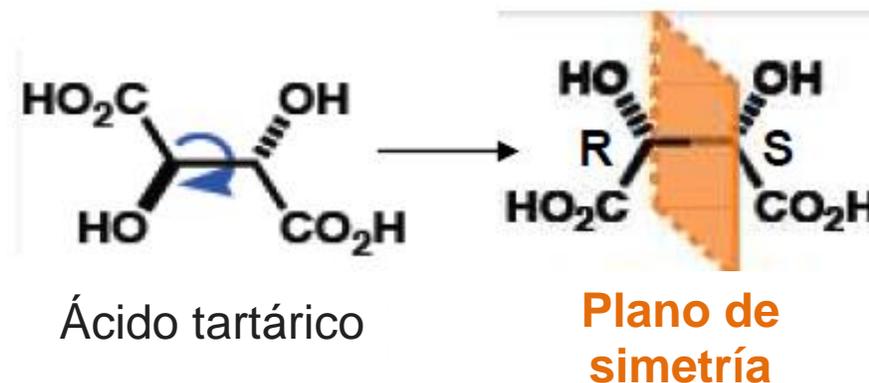
meso

Solubilidad 3.3 g/100 mL EtOH

Una molécula sólo puede tener un enantiómero pero cualquier número de diastereoisómeros. Las propiedades físicas diferentes de los diastereoisómeros nos permiten purificarlos

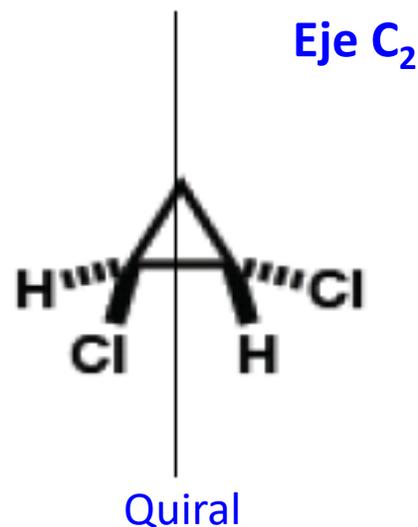
Compuestos meso

La regla 2ⁿ da el número máximo de estereoisómeros pero en el caso especial de los compuestos *meso*, el número de posibles estereoisómeros es menor

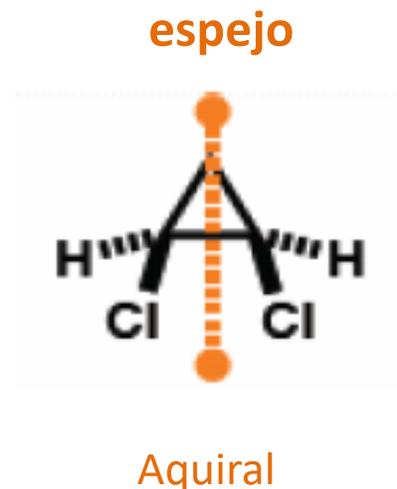


Un **compuesto meso** es una estructura aquiral de una serie de diastereoisómeros que también incluye al menos un miembro quiral. En forma simplificada se puede decir que es una molécula que contiene al menos un centro estereogénico pero que tiene un elemento de simetría de segundo orden (plano de simetría) por lo que es aquiral

Los **compuestos meso** tienen un plano de simetría que divide la molécula en dos subunidades (cada una con estereocentros) que cada una es la imagen especular de la otra, una con configuración (R) en un lado y la otra con configuración (S) en el otro lado



No hay plano de simetría
Forma imágenes especulares no superponibles pero debido a la presencia del eje de simetría C_2 es una molécula asimétrica



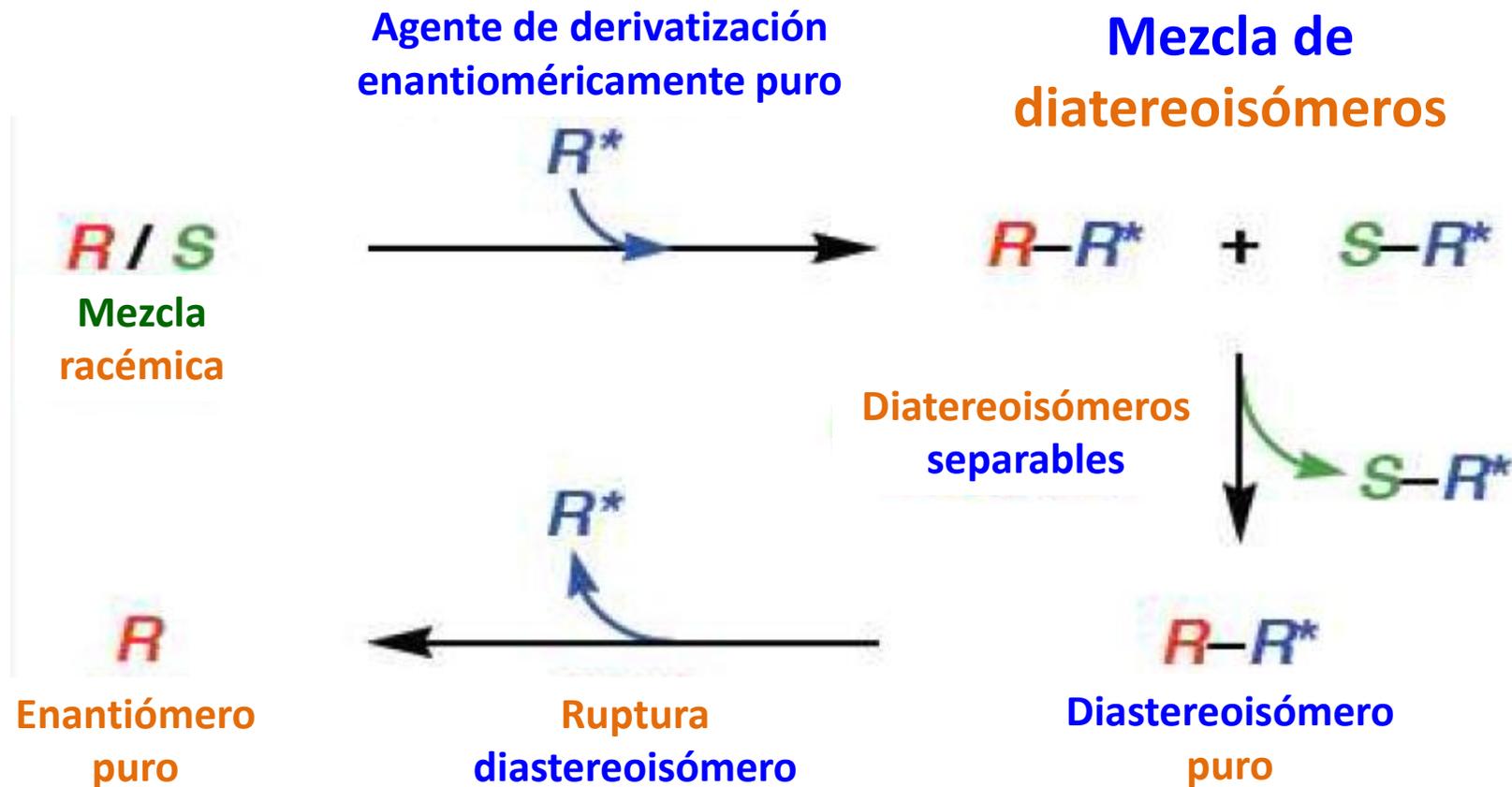
hay plano de simetría
forma imágenes especulares superponibles:
compuesto meso

La diferencia en los diastereómeros permite que los agentes de derivatización quirales puedan resolver enantiómeros.

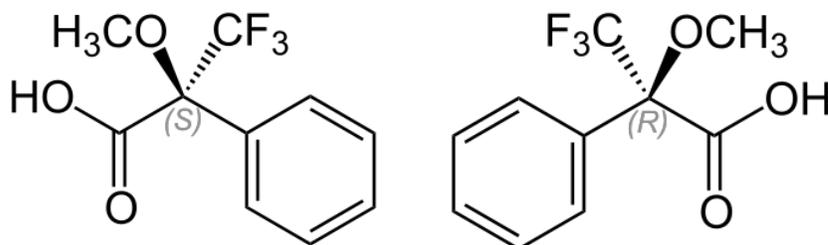
Recuerde que un buen agente quiral de derivatización deberá:

- Ser enantioméricamente puro (o no tendrá sentido usarlo, será inútil)
- La reacción de acoplamiento de ambos enantiómeros debe alcanzar el 100% (si está midiendo ee)
- Las condiciones de acoplamiento no deben epimerizar los centros estereogénicos Los enantiómeros deben contener punto de unión

La lista anterior es probable que este influenciada dependiendo de si usted está midiendo % ee o separando los enantiómeros a escala preparativa



Los agentes de derivatización más usados para alcoholes y aminas son el ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (APT_M) o ácido de Mosher



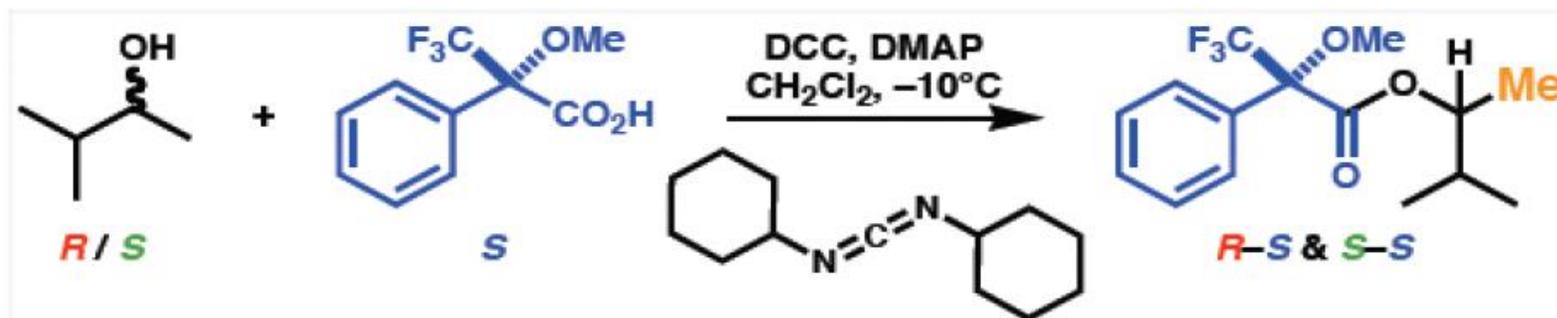
ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético
(MPTA) (ácido de Mosher)

Una diferencia típica en los desplazamientos químicos de RMN-¹H 0,15 ppm y RMN-¹⁹F da una señal para cada diastereoisómero

No poseen α -hidrógeno de modo que tienen una configuración estable

Los diastereoisómeros se pueden separar con frecuencia

En muchos casos el uso de ambos enantiómeros de MPTA se puede utilizar para determinar la configuración absoluta de un estereocentro



DCC = DICICLOHEXILCARBODIIMIDA

Diferencia en las señales de RMN entre los diastereoisómeros:

RMN-¹H $\Delta\delta = 0.08$ (CH₃)

RMN-¹⁹F $\Delta\delta = 0.17$ (CF₃)

(JACS, 1973 , 512 , JOC 1973 , 2143 y JACS 1991 , 4092)

PUNTOS CLAVES DE APRENDIZAJE

- La protección / desprotección son estrategias importantes en la síntesis química
- La retrosíntesis (análisis retrosintético) es una herramienta importante para diseñar síntesis más ecológicas
- La quiralidad tiene importantes implicaciones biológicas
- La resolución quiral no es del todo eficiente en masa (50 % de una a mezcla racémica se pierde en la resolución)
- Existen algunos enfoques no químicos para separar moléculas quirales