



FACTOR ECOLÓGICO COMO ESTÍMULO DE LA EVOLUCIÓN DE LA QUÍMICA ORGÁNICA SINTÉTICA INDUSTRIAL

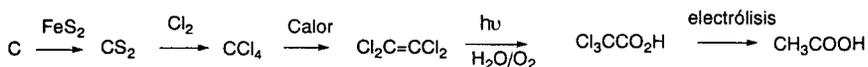
Shevtsova Galina
*Pontificia Universidad Católica del Perú,
Departamento de Ciencias, Sección Química
Apartado 1761, Lima, Perú*

RESUMEN

El bienestar de la sociedad moderna es imposible de imaginar sin miles de millones de los productos de la síntesis orgánica. Los fármacos, colorantes sintéticos y muchos otros hoy se preparan en las empresas químicas. El otro lado de la moneda son los residuos que quedan en su preparación. Por lo tanto, son necesarias las tecnologías más eficientes y ecológicamente no dañinas. La creación de tales tecnologías es el problema fundamental de la química moderna.

DESARROLLO DE LA SÍNTESIS ORGÁNICA

El término “química orgánica” fue introducido por el químico sueco Berzhelius en el año 1807. Lo usó para referirse a la química de los compuestos que obtenía de la materia viva. Este químico famoso ha sido un ferviente seguidor de la teoría del vitalismo, según la cual todos los compuestos orgánicos tienen una “fuerza vital” misteriosa, porque era imposible sintetizarlos a partir de los compuestos inorgánicos. Fue la ironía del destino que precisamente su alumno F. Wohler hizo tambalear esta teoría, cuando sintetizó la úrea a partir del cianato de amonio, y escribió a su maestro: “Debo decirle a Ud. que puedo hacer la úrea sin riñones y sin animales”. Sin embargo, no ha sido fácil convencer a los vitalistas y, terminantemente, la hipótesis de la fuerza vital fue rechazada solamente al pasar varias decenas de años. El último clavo en el ataúd de esta teoría lo clavó A.Kolbe, cuando en el 1845 sintetizó el *ácido acético* a partir de sus elementos:



Kolbe alcanzó su objetivo- probó la inconsistencia del vitalismo. Sin embargo, su método para la obtención del ácido acético hoy día sirve como un ejemplo que la síntesis orgánica no debe ser así: el método es de muchas etapas, produce montañas de residuos inorgánicos e involucra compuestos intermedios malolientes y tóxicos, que son difíciles de aislar.

La siguiente etapa en el desarrollo de la síntesis orgánica ha sido relacionada con el nombre de U. Perkin, quien en 1856 obtuvo el primer colorante sintético, la *mauveína* (la púrpura de anilina). Como suele suceder en el caso de un descubrimiento, este ocurrió de manera completamente inesperada. Perkin iba a sintetizar una droga antimalarial,

la *quinina* (en aquella época conocía solamente su fórmula molecular, $C_{20}H_{24}N_2O_2$), y la toluidina de partida resultó estar contaminada con la anilina. Como resultado del experimento se formó un producto de color púrpura y Perkin enseguida comprendió la importancia de su descubrimiento. El nuevo colorante sintético reemplazó al natural, que era mas costoso que el oro, puesto que lo aislaban de las conchas de los caracoles mediterráneos. Desde la época de la mauveína ha comenzado la síntesis orgánica industrial de los colorantes, en base del alquitrán de hulla, como la materia prima.

Tras el descubrimiento de la moveína han seguido las síntesis exitosas de la *alizarina* (1869) e *índigo* (1878). Así, la producción de los colorantes fué el fundamento de la industria química naciente, al principio, predominantemente alemana.

En la primera mitad de nuestro siglo los éxitos de la química orgánica han permitido realizar síntesis complejas y elegantes de los productos naturales: *terpineol* (Perkin-junior, 1904), *tropinona* (R. Robinson, 1917), *quinina* (P. Woodward y Y. Doering, 1944). En los años 50 y 60 la síntesis orgánica clásica se convierte en un arte. La síntesis total de la *vitamina B₁₂* se puede considerar como la cumbre intelectual de aquellos tiempos.

En los últimos años los químicos sintéticos tratan de resolver problemas cada vez mas complejos. Por ejemplo, obtener el preparado anticancerígeno *taxol*, que actualmente es aislado de la corteza del tejo pacífico (*Taxus brevifolia*). La demanda de este fármaco es alta, sin embargo no se tienen arboles de tejo en abundancia. Por lo tanto se busca la síntesis comercialmente asequible. Sin embargo, este problema no es tan sencillo. Taxol contiene 12 átomos de carbono asimétricos, y por ello los químicos deben encontrar un método de obtención de un solo estereoisómero de los 2^{12} (4096) estereoisómeros posibles. Este es un problema verdaderamente colosal.

FACTOR AMBIENTAL

Pese a los niveles altos que ha alcanzado la síntesis orgánica, la industria química produce demasiados residuos y está afrontando problemas ambientales serios. Se ha estimado la cantidad de los resi-

duos por cada kilogramo del producto (Factor-E) en la industria química (en la tabla 1 se presentan los datos de los últimos 20 años).

Tabla 1. Factor Ecológico (Factor-E) de las diversas ramas de la Industria Química

Rama	Producción, t	Factor-E
Purificación de petróleo	$10^5 - 10^6$	0,1
Química de gran tonelaje	$10^4 - 10^6$	1 - 5
Química fina	$10^3 - 10^4$	5 - 50
Industria farmacéutica	$10^1 - 10^3$	25 - 100

Con el término "residuo" se entiende todo, excepto el producto. La masa principal son las sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sulfato de amonio), que se forman de la neutralización ácido-base. En la industria farmacéutica también hay bastante residuos, puesto que los tecnólogos utilizan exceso de reactivos y síntesis multietápicas. Sin embargo, los tiempos cambian, y ha llegado el momento para que la industria química adopte una "dieta" sin sales.

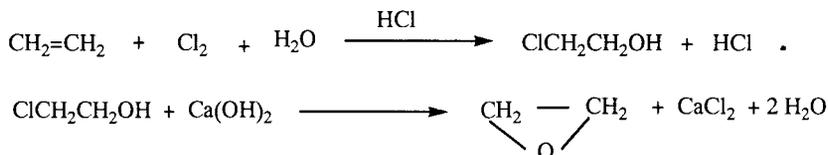
La clave del problema de la minimización de los residuos es la selectividad (la razón del rendimiento del producto a la cantidad del material de partida, expresada en porcentaje), que es la evaluación estándar de la eficiencia de la síntesis. Si una síntesis se hizo minuciosamente (y no hubo pérdidas mecánicas), y sin embargo, la selectividad ha sido baja, se ha debido a la ruta poco elegante.

Los químicos orgánicos distinguen varios tipos de la selectividad: quimioselectividad, regioselectividad, estereoselectividad, enantioselectividad, diastereoselectividad. Pero, ignoran a una de ellos, la **selectividad atómica** o **utilización atómica**. La poca atención a este parámetro importante es la causa principal de los residuos en la producción química fina.

ATOMO POR ÁTOMO

La **selectividad atómica ó utilización atómica** es un parámetro que se obtiene de dividir la masa molecular del producto deseado entre la suma de las masas moleculares de todos los productos (tomando en cuenta los coeficientes estequiométricos).

Tomamos por ejemplo, en calidad de ilustración, la producción del *óxido de etileno*. El método clásico industrial de clorohidrina es:



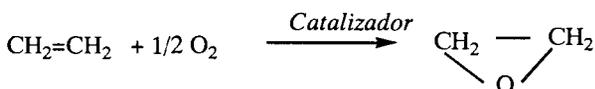
En suma:



Masa molecular 44 111 18

Utilización atómica = $(44:173) \times 100\% = 25\%$

Método petroquímico moderno:



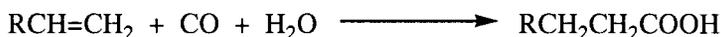
Utilización atómica = 100%

El método clásico tiene una selectividad atómica de 25 % y mas bien este proceso da como producto principal el cloruro de calcio, y el óxido de etileno es un producto lateral. Aun si el rendimiento químico fuese 100 %, por cada kg del óxido de etileno se formaría 3 kg de desechos. Pero en el proceso petroquímico moderno, el óxido de etileno se obtiene con el uso de catalizadores, en una sola etapa con 100 % de la selectividad atómica.

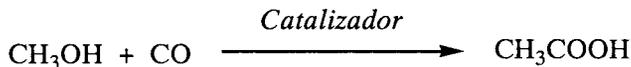
La comparación de estos valores permite evaluar fácilmente los diversos métodos sintéticos desde el punto de vista del daño potencial al medio ambiente

IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS

El ejemplo de la producción del óxido de etileno muestra que se puede sustituir las síntesis obsoletas, donde se utilizaban las cantidades estequiométricas de los reactantes por los procesos catalíticos más puros. Otro ejemplo de la tecnología con alta selectividad atómica es la carbonilación catalítica:



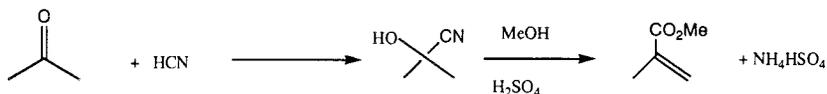
Así se obtiene el *ácido acético* en una sola etapa, en presencia del catalizador de rodio y los iones de yoduro en calidad del promotor (proceso de Monsanto):



De todo el ácido acético producido en todo el mundo (5 millones de toneladas al año), mas del 50 % se obtiene por este método. No hay duda de que el método es mucho más elegante que la síntesis de Kolbe.

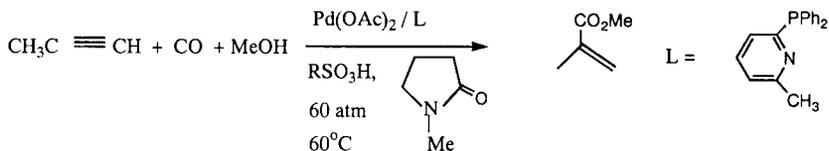
Otro ejemplo es la obtención del *metacrilato de metilo*, cuya demanda anual es mas de un millón de toneladas. Tradicionalmente se obtiene a partir de la acetona (coproducto lateral en la obtención del fenol) y el cianuro de hidrógeno (producto lateral en la producción del acrilonitrilo). Pareciera que todo está bien: los productos laterales son usados en la síntesis del otro compuesto, excepto que por cada kg del metacrilato de metilo se forman 2,5 kg del bisulfito de amonio (Factor-E =2,5). En cambio, en el otro proceso, no hace mucho desarrollado por los investigadores de "Shell", el producto deseado se obtiene en una sola etapa sobre un catalizador de paladio. La reacción transcurre en condiciones suaves, y la materia prima se obtiene mediante la pirólisis de las fracciones de petróleo.

Método clásico



Utilización atómica = 46,5 %

Método catalítico



Selectividad atómica = 100 %

Estos ejemplos muestran que la catálisis va a jugar un papel importante en el desarrollo de procesos ecológicamente puros, sin la formación de productos salinos.

Pero, si tal solución del problema es sencilla y atractiva ¿por qué entonces los procesos catalíticos no se utilizan tan ampliamente en los procesos de producción? Una de las causas consiste en que desde la época de Berzelius (a propósito, fue él quien introdujo el término “catálisis”) la síntesis orgánica y la catálisis se desarrollaban separadamente una de la otra. La catálisis se consideraba como una rama de la físico-química. A decir verdad, los procesos catalíticos se usaban ampliamente desde los años 30 en la purificación del petróleo, pero los científicos que se ocupaban de estos desarrollos no fueron químicos orgánicos. Y resultaba, que la producción de los productos químicos finos, el campo soberano de los químicos orgánicos, se ha basado solamente en los procesos estequiométricos.

Entre tanto, las reacciones clásicas tales como oxidación con permanganato y dicromato, reducción con polvo de cinc e hidruros metálicos, diversos métodos de sustitución aromática (halogenación,

sulfonación, nitración, diazotación y acilación por Friedel-Crafts) hace tiempo debieron ceder el lugar a los procesos catalíticos más rápidos, más eficientes y ecológicamente más puros.

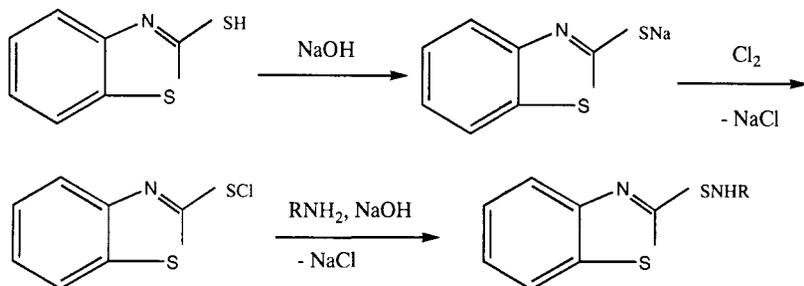
Muchos procesos elegantes, con un alto valor de utilización atómica fueron introducidos en la producción. Por ejemplo, la producción del *ibuprofeno* y la *caprolactama*. La nueva tecnología de la producción del *ibuprofeno* (un analgésico popular) se basa en dos etapas, ambas catalíticas: hidrogenación y carbonilación sobre los catalizadores de paladio. Ha sido desarrollado también un nuevo proceso catalítico para la obtención del producto intermedio de muchos procesos de la *caprolactama*, la *oxima de la ciclohexanona* (la reacción ocurre en un catalizador de óxido de titanio regenerable).

REACTIVOS PELIGROSOS

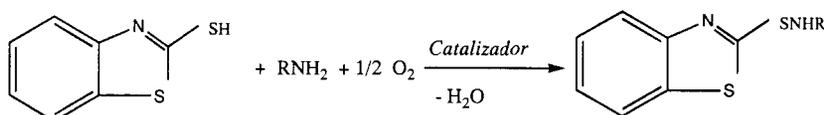
Aunque es imposible por ahora renunciar a la utilización de muchos compuestos peligrosos y tóxicos (fosgeno, dimetilsulfato, formaldehído, azida de sodio y etc.), su utilización industrial debe ser reducida al mínimo. En algunos casos, la carbonilación catalítica y uso de los ácidos sólidos ha permitido ya olvidar a los reactivos como el fosgeno y el fluoruro de hidrógeno.

La atención de la sociedad esta puesta en gran medida en aquellos procesos que utilizan cloro. Obviamente, cuando un producto terminado contiene cloro, no se puede dejar de usarlo en la producción. Sin embargo, en muchos casos el cloro participa solamente en las reacciones intermedias, y se puede renunciar a utilizarlo. Por ejemplo, en la producción de una serie de los sulfenamidas, que se usan como aditivos para el caucho. Tradicionalmente se producen mediante un proceso en tres pasos, con el uso de cloro. El proceso propuesto por la compañía "Monsanto" ocurre sobre un catalizador de carbono activado, en una sola etapa, en condiciones suaves. El oxidante en este proceso es el oxígeno molecular y, el único producto lateral es el agua:

Método clásico



Método catalítico



R = ciclohexilo, ter-butilo, etc.

LA ELECCIÓN DEL SOLVENTE Y LA BIOCATÁLISIS

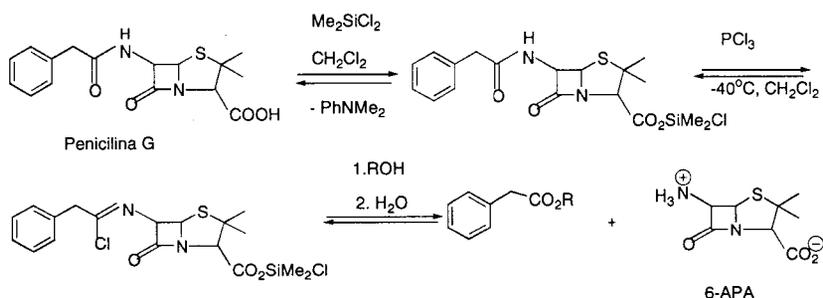
Muchos solventes preferidos por los químicos (por ejemplo, los hidrocarburos clorados) hace tiempo que se encuentran en la lista negra. A menudo los químicos no solamente utilizan cantidades demasiado grandes de un solvente, sino también se equivocan en su elección. Lógicamente, el cambio de un solvente por otro frecuentemente requiere una total remodelación de un proceso.

Por lo tanto, es necesario en primer lugar elegir un solvente desde el punto de vista ecológico y, luego optimizar un proceso en este solvente. Muchas síntesis se puede realizar en agua y, es necesario desarrollar catalizadores capaces de trabajar en este medio. Y aquí, el papel clave lo van a desempeñar los biocatalizadores.

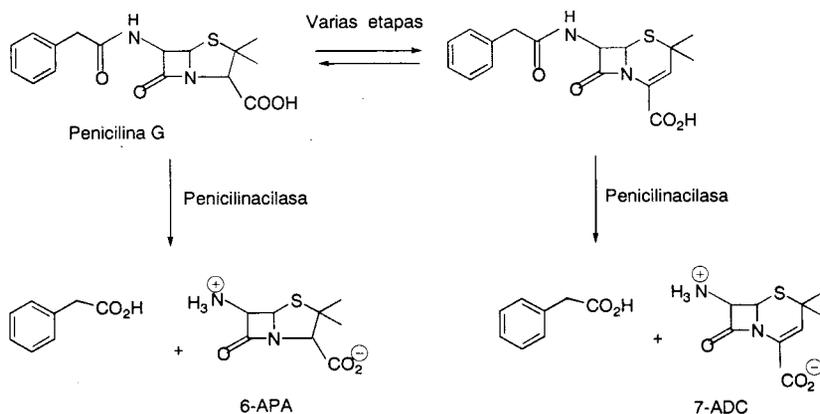
Un excelente ejemplo es la síntesis de los antibióticos semisintéticos: los ácidos *6-aminopenicilánico* (*6-APA*) y *7-aminodesacetoxicefalosporínico* (*7-ADC*).

Cada año en el mundo se producen 6000 y 500 toneladas de estos productos intermedios clave. El 6-APA se obtenía hasta hace poco por una ruta larga. Los rendimientos eran grandes, pero se necesitaban las cantidades estequiométricas del pentacloruro de fósforo y de la *N,N*-dimetilaniлина en la solución del cloruro de metileno, además, la reacción requería una temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La compañía "Gist-brocades" encontró una ruta alternativa-proceso de una sola etapa en medio acuoso con el uso de fermentos. Una tecnología "verde" análoga se puede utilizar para la síntesis del 7-ADC:

Método clásico



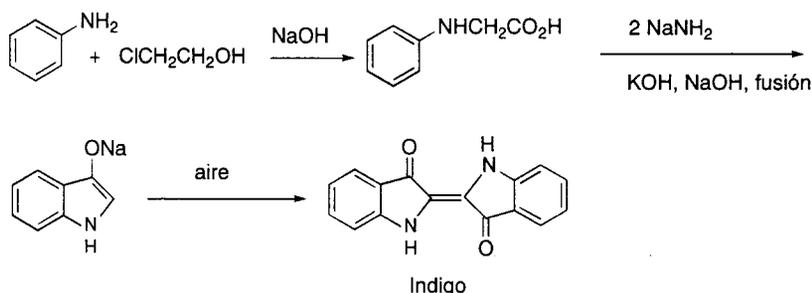
Método enzimático



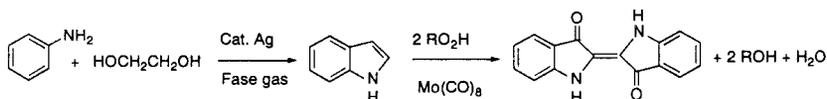
LA RUTA "VERDE" HACIA EL INDIGO

La mayor parte de las 13 mil toneladas del índigo hoy se obtienen mediante la fusión alcalina de la N-fenilglicina. Un defecto serio de este método con una baja utilización atómica es la formación de una gran cantidad de las sales inorgánicas. Hace poco la compañía "Mitsui Toatsu Chemicals" ha desarrollado un proceso catalítico.

Método clásico



Método catalítico



El indol se oxida selectivamente hasta el índigo en presencia de un catalizador homogéneo de molibdeno. El coproducto es alcohol y es fácilmente reciclable en la reacción.

Tal vez, en el futuro, este método se pueda reemplazar por uno aun más "verde". Los científicos de "Genencor" han descubierto unos microorganismos, capaces de convertir el triptofano en índigo.

CONCLUSIÓN

Finalmente, después de 150 años la síntesis orgánica se une a la industria y a la catálisis, para hacer la producción química más elegante y ecológicamente inofensiva. En muchos casos las tecnologías catalíticas ya son accesibles y, se puede esperar que en el futuro cercano este proceso de cambio de tecnologías tomará un carácter masivo y los métodos catalíticos desplazarán los procesos químicos clásicos. En algunos casos se puede utilizar las membranas catalíticas, para separar la parte orgánica de la acuosa. Precisamente así lo hace la Naturaleza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serratos, Félix. *Organic Chemistry in Action: The Design of Organic Synthesis*. Elsevier, 1990.
2. *Catalysis: an Integrated Approach*. Ed. R.A. van Santen, et.al. Elsevier, 1999.
3. *Organic Synthesis Highlights II*. Ed. Herbert Waldmann. VCH, 1995.
4. Nicolaou, K C.; Sorensen, E. *Classics in Total Synthesis*. VCH, 1999
5. Rauchle, F., Korswagen R. *Revista de Química*, vol.XIV, Junio 2000
6. Sheldon, R. *Khimia i zhizn XXI veka*, N. 4, 1999.
7. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 1990.