

# QUÍMICA VERDE

Sostenibilidad a través de la  
Ciencia

Carlos Estévez



# Productos Químicos del Siglo XX

- ✓ Antibióticos y otras sustancias medicinales
  - Amoxicilina, Nitroglicerina
- ✓ Fertilizantes y pesticidas modernos
  - Sevin, Atrazina
- ✓ Polímeros
  - Nylon 6,6; PVC



# La Generación de Residuos en la Producción Química

Sector Industrial	Producción Anual (Tm)	Tm residuo/ Tm producto	
Refino petróleo	$10^6 - 10^8$	<0.1	
Bulk chemicals	$10^4 - 10^6$	1 - 5	
Química Fina	$10^2 - 10^4$	5 - 50	←
Farmacéuticos	$10 - 10^3$	25 - 100	←



# Impacto ambiental de los productos químicos

- ✓ La manufactura, uso y vertido de los productos químicos ha resultado en daños en el medio ambiente
- ✓ La Industria Química ha vertido cantidades significativas de sustancias peligrosas al aire, el agua y la atmósfera



# Impacto Territorial de los Residuos Industriales

## El caso de Cataluña

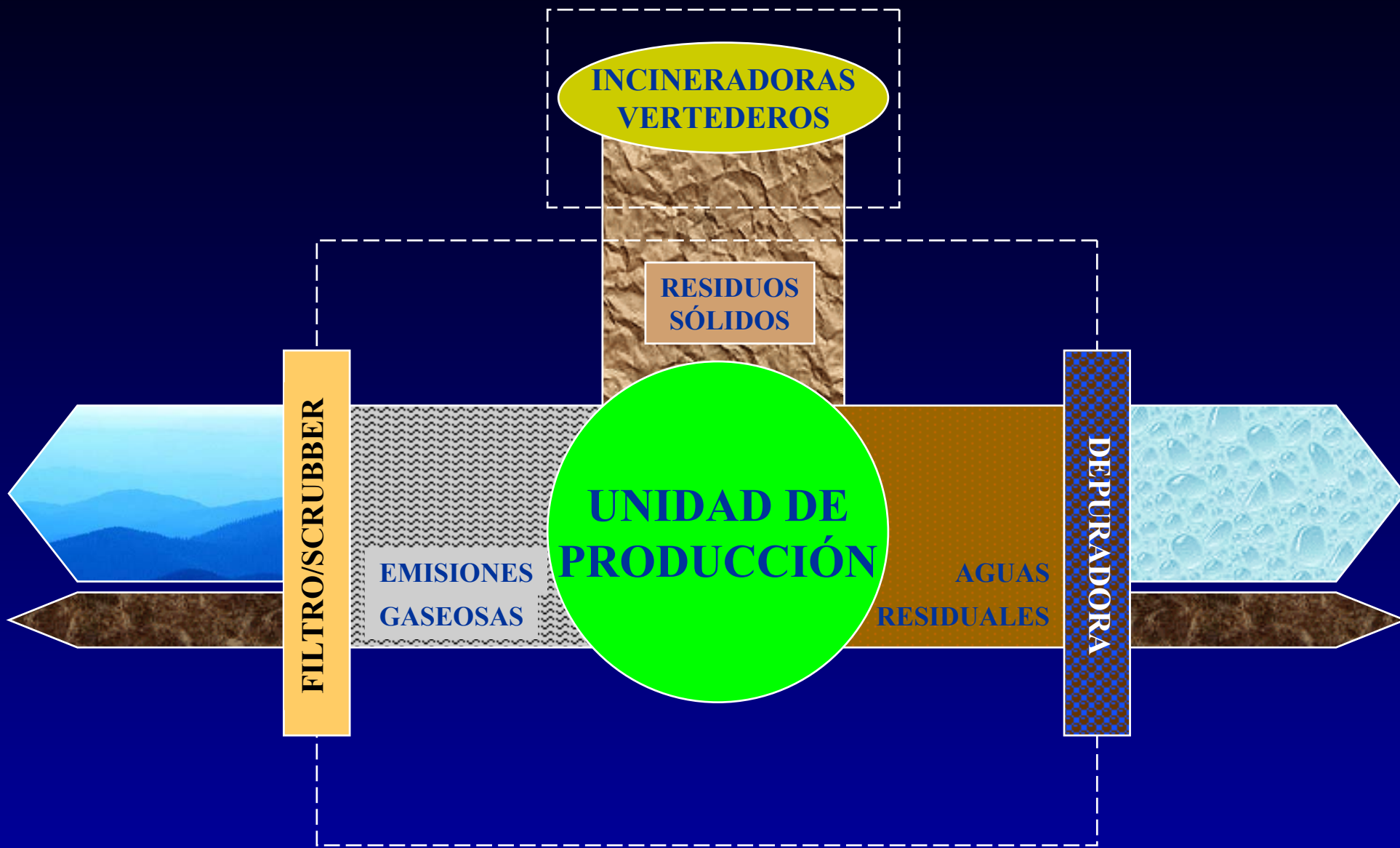
- Con un territorio de 30 000 km<sup>2</sup> , donde 10 000 km<sup>2</sup> son áreas protegidas, se desarrollan 60 000 actividades industriales, ganaderas y del sector servicios.
- La población humana en Cataluña es de 6 millones de personas.
- El impacto ambiental del ganado es equivalente a una población humana de 12 millones de personas.
- El sector industrial y de servicios genera 3,7 millones de Tm de residuos anualmente, que supone el generado por una población equivalente de 20 millones de personas.



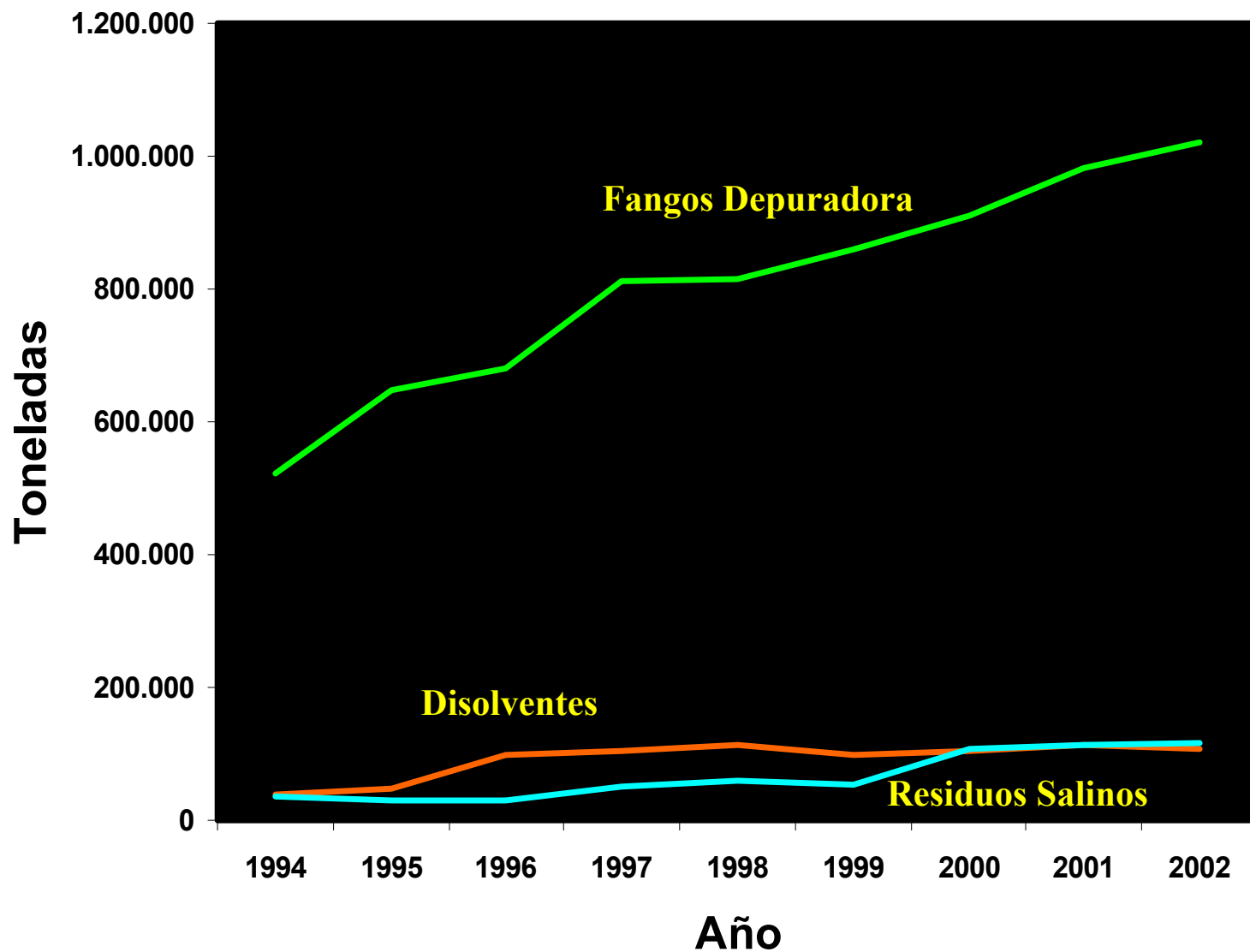
# Enfoque Histórico de los Problemas Ambientales

- ✓ Tratamiento de residuos, control y disposición; monitorización de contaminantes; limpieza de lugares contaminados
- ✓ Establecimiento de límites para vertidos en aire y agua y la disposición de residuos en suelos
- ✓ “Reglamentación e Inspección”

# Estrategias de Tratamiento



## Evolución Residuos en Cataluña







# Coste Ambiental para las Industrias

- ✓ Los costes asociados con los procesos químicos han pasado de ser simplemente operacionales a incluir los de responsabilidad legal, cumplimiento de la legislación y los costes de tratamiento, control y disposición de residuos



# El Coste Ambiental para las Industrias

- ✓ Disolventes. Cuestan lo mismo comprarlos que gestionarlos como residuos.
- ✓ Residuos Incinerables y Residuos Sólidos Especiales. El precio de su gestión ha aumentado constantemente en los últimos años.
- ✓ Reciclaje y Valorización. La capacidad de reciclaje es limitada. No todos los residuos pueden valorizarse.



# El Coste Ambiental de los Residuos

El caso de los disolventes en el sector Química Fina en Europa

Disolventes Residuales  
Generados

200,000 Tm / año

Coste de la Gestión  
Ambiental de los  
Residuos

0,30 - 3,00 € / kg

Impacto Económico  
en el Sector

590,000,000 € / año





# Productos Químicos con Efectos Adversos no Previstos y no Deseados

- ✓ Talidomida
- ✓ DDT.
- ✓ CFCs.
- ✓ Disruptores endocrinos
- ✓ Precursores de nitrosaminas
- ✓ Sustancias bioacumulables
- ✓ Materiales persistentes y no biodegradables

Sustancia	Efecto Ambiental	Protocolos, Directivas y Programas	Año
<b>CFCs,</b> CCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> Br Halones, HBFCs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destrucción de Ozono Estratosférico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Montreal Protocol</b></li> </ul>	1987
Combustibles Fósiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto Invernadero (CO<sub>2</sub>)</li> <li>• Calentamiento Global</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kioto Protocol</b></li> </ul>	1997
DBPs, Contaminantes Ambientales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contaminación del Agua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Framework Directive: 2000/60/CE</li> <li>• Related Directives: 80/68/CE, 76/464/CE)</li> </ul>	2000
Contaminantes Orgánicos Persistentes ( <b>POPs</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia en el medio</li> <li>• Bioacumulación</li> <li>• Toxicidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UNEP Chemicals Programme</li> <li>• Rotterdam Convention</li> <li>• <b>Stockholm Convention</b></li> </ul>	1997
<b>DISOLVENTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emisión de <b>VOCs</b></li> <li>• Formación de O<sub>3</sub> Troposférico</li> <li>• Riesgos Laborales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Directives: 99/13/CE, 2001/81/CE</li> <li>• <b>CAFE Programme</b></li> <li>• <b>Llei PRL</b></li> </ul>	1999
<b>PRODUCTOS COMERCIALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>REACH</b></li> </ul>	2003



# Percepción Social de la Química

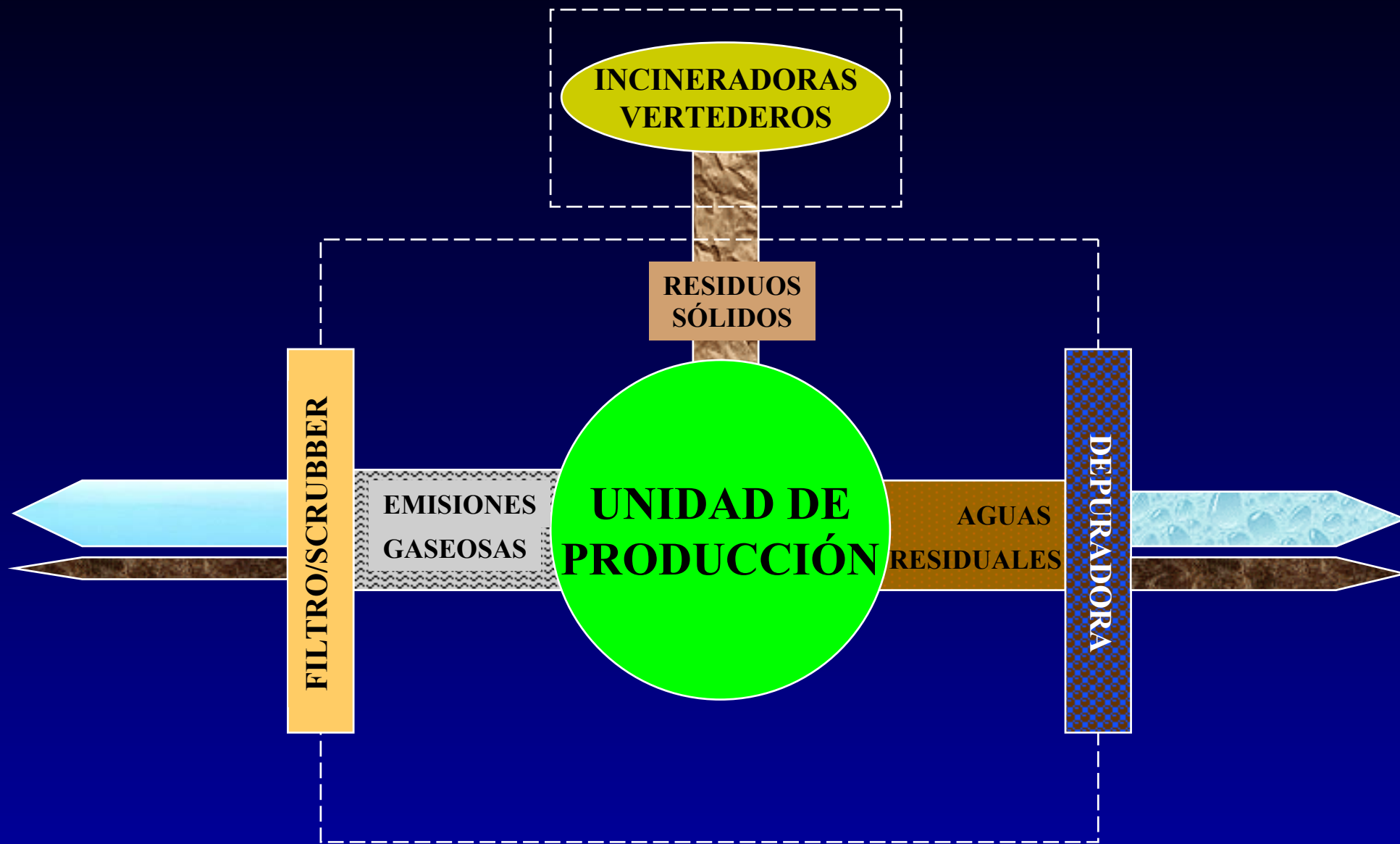
- ✓ Hace tiempo la Química fue considerada como un campo de innovación que proporcionó importantes contribuciones para el bienestar de la sociedad y como un signo de modernidad y progreso
- ✓ Hoy en día muchos ven la Química como una actividad que está diezmando el planeta



# Prevención de la Contaminación

- ✓ La Prevención de la Contaminación es la nueva ética ambiental
- ✓ Los residuos son eliminados o reducidos en origen
- ✓ El tratamiento de los residuos, su control y la disposición son innecesarios

# Estrategias de Prevención

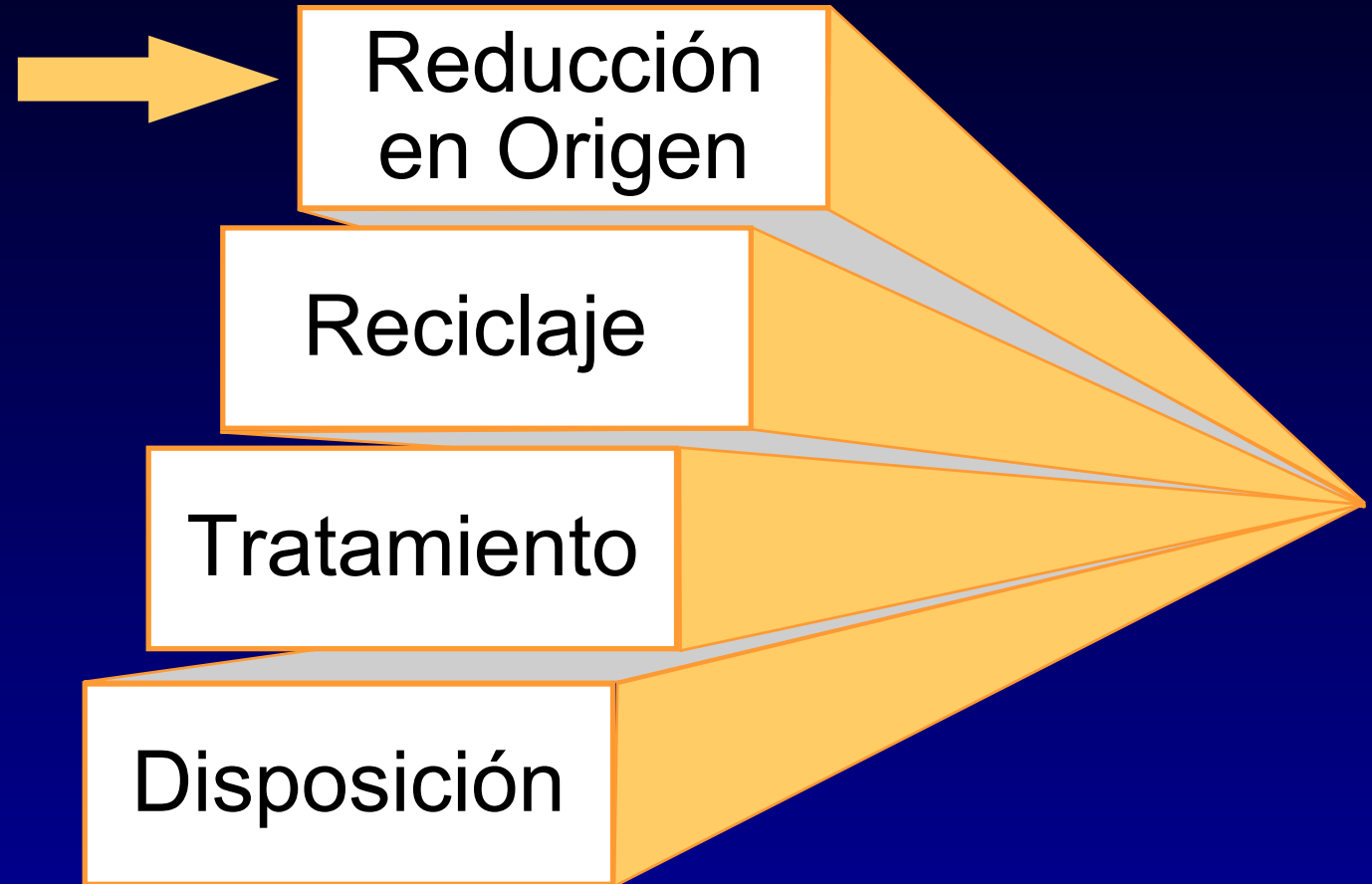






# Jerarquía para la gestión ambiental

Prevención de la Contaminación



# Prevención de la Contaminación

✓ La Prevención de la Contaminación puede realizarse mediante varios métodos:

- Control de stocks
- Control del proceso
- Reciclaje interno y valorización
- Buenas Prácticas
- Química Verde

**NUEVO**

(Desde 1990)





# Química Verde

- ✓ La Química Verde es el uso de la Química para reducir la contaminación en origen. Constituye el nivel más fundamental (molecular) para la minimización de residuos



# Química Verde

- ✓ La Química Verde es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso o la generación de residuos y sustancias tóxicas



# Síntesis Ambientalmente Benigna del Sildenafil/Viagra<sup>TM</sup> (\*)

**Consumo Mundial**  
**9 Comprimidos/seg**

50 mg SILDENAFILO / Comprimido



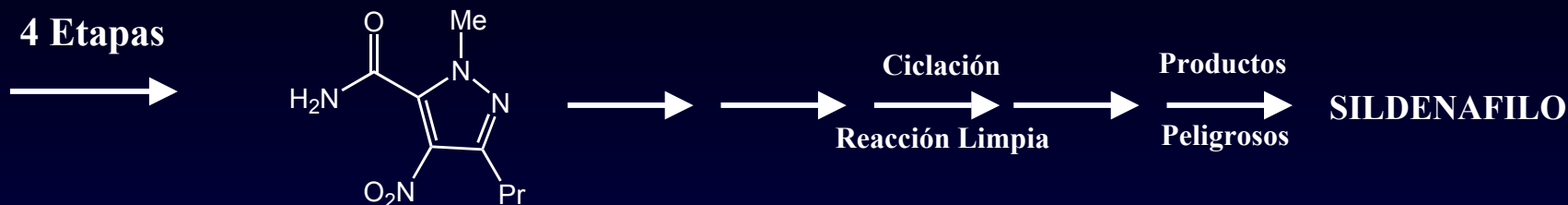
\*Comercializado por Pfizer



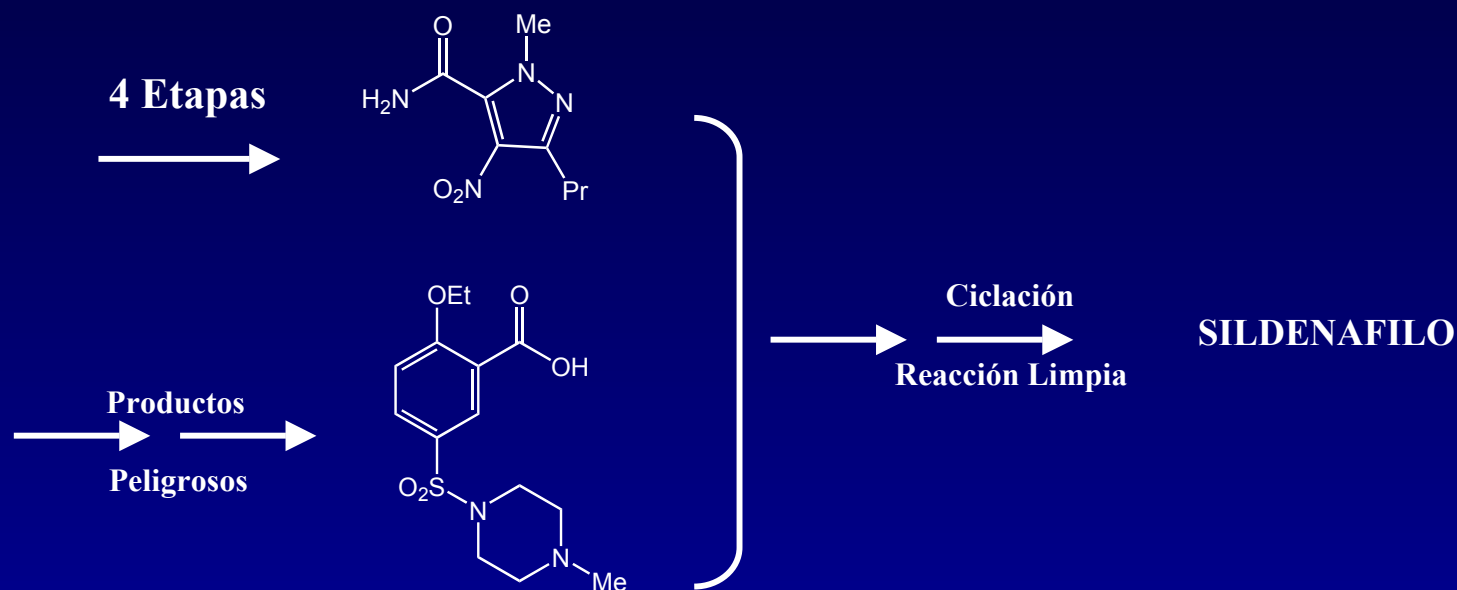
# Problemas de la Síntesis Clásica

- ✓ Síntesis de una molécula compleja que debe cumplir estrictos requisitos de calidad.
- ✓ Síntesis multietapa. Producción tipo Batch.
- ✓ Sólo en las 4 últimas etapas se generan 1000 L de residuos orgánicos por kg de Sildenafil producido

# Nueva Síntesis del Sildenafil



**Ruta de Laboratorio:** La reacción limpia es una etapa central. Los productos potencialmente tóxicos están en la etapa final.



**Ruta Comercial:** Las etapas se han reordenado de forma convergente de forma que la reacción más limpia está al final.

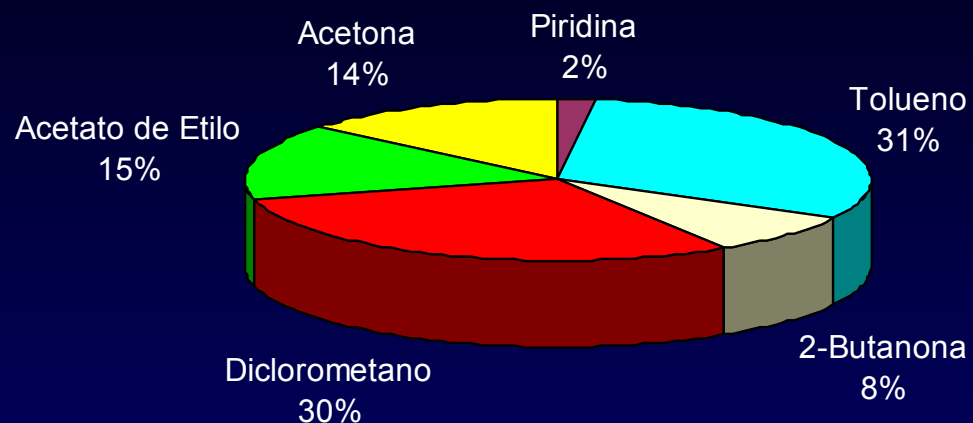


# Residuos Orgánicos por kilo de Sildenafil

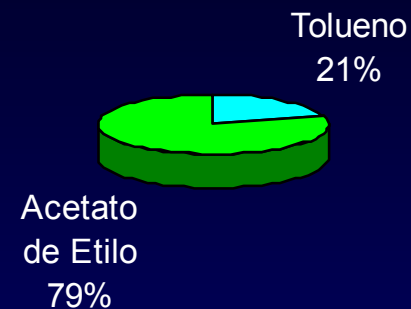


# Minimización de Disolventes

Ruta de Laboratorio (125 000 L/año)



Ruta Comercial (13 500 L/año)



	Residuos	Impacto	Salud	Seguridad
Agua	Verde	Verde	Verde	Verde
Acetato de Etilo	Amarillo	Verde	Amarillo	Amarillo
Tolueno	Amarillo	Rojo	Amarillo	Amarillo
Acetona	Rojo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
2-Butanona	Rojo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Diclorometano	Rojo	Rojo	Rojo	Verde
Piridina	Rojo	Rojo	Rojo	Amarillo



# Sea-Nine™\*: Agente Antifouling más Seguro

**El DCOI es el primer agente antifouling no basado en derivados organoestánnicos registrado por la EPA en una década**



4,5-Dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one  
**DCOI**

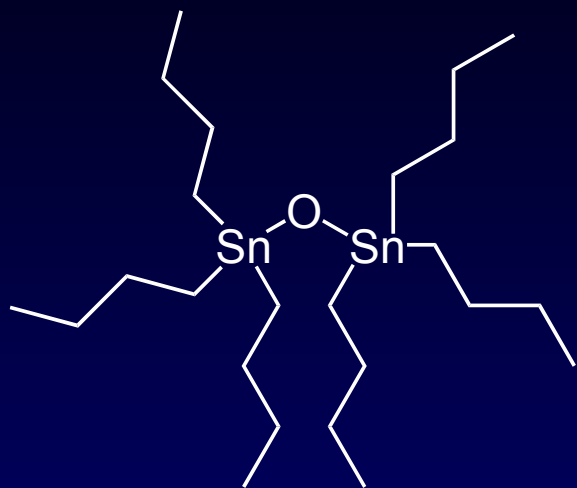
\*Desarrollado por *Rohm & Haas*



# El Problema del Crecimiento de Organismos Marinos en Superficies de Navíos

- ✓ La fijación de algas y otros organismos marinos sobre la superficie de los cascos frena el avance de los navíos en el mar debido al rozamiento hidrodinámico.
- ✓ Ello origina un impacto económico al consumirse mayor cantidad de combustible y también ecológico pues se emite mayor cantidad de  $\text{CO}_2$  y se producen más óxidos de nitrógeno y de azufre que causan lluvia ácida.
- ✓ El crecimiento no deseado de plantas y animales marinos en los buques tiene un coste de  $3 \times 10^9$  millones de US \$ para la industria de transporte de mercancías.

# El TBTO ha sido el producto industrial de referencia como agente antifouling



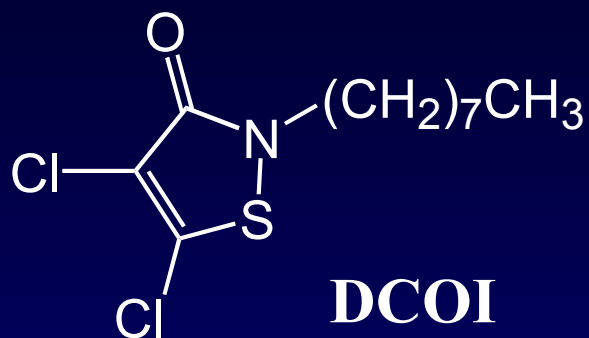
**TBTO**

## ∇ Inconveniente

S:

- a) Producto persistente en el medio ambiente  
 $t_{1/2}$ (agua de mar)= 9 días;  
 $t_{1/2}$ (sedimentos)= 6-9 meses.
- b) Presenta toxicidad aguda y crónica en animales de experimentación. En particular inmunosupresión incluso a concentraciones de 0.002 ppb.
- c) Es bioacumulable (BF = 10 000 , causa alteraciones reproductivas e incrementa el grosor de las conchas de crustáceos.

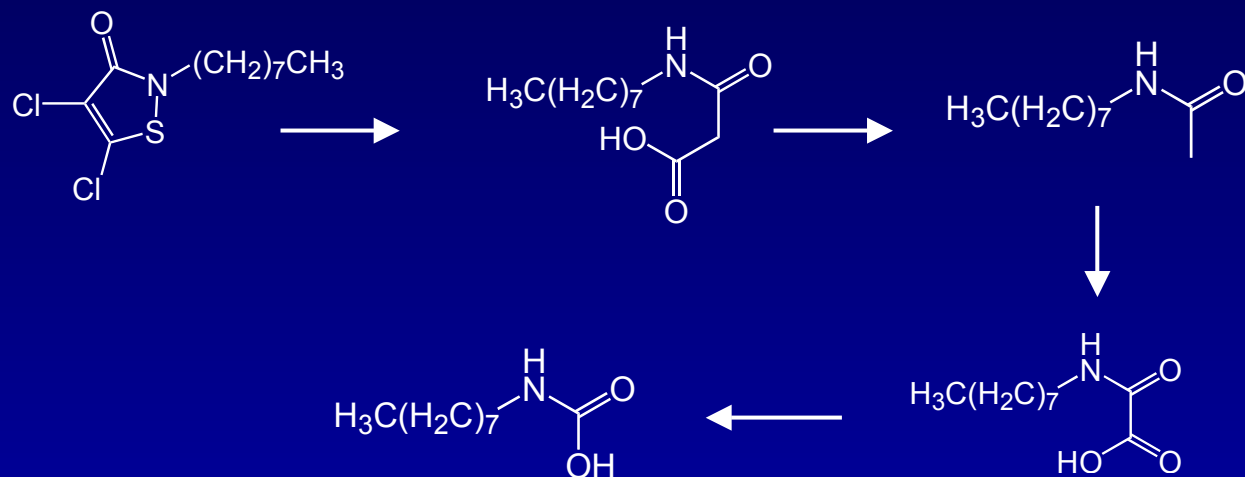
# El DCOI es una Alternativa más Segura a los Derivados Organoestannicos



## ✓ Ventajas

- a) Producto más biodegradable  
 $t_{1/2}$ (agua de mar)= 1 día;  
 $t_{1/2}$ (sedimentos)= 1 hora.

Ruta metabólica para la biodegradación del DCOI por los microorganismos de los sedimentos, donde se acumula preferentemente, disminuyendo la biodisponibilidad para los organismos marinos. De esta forma se evitan problemas de toxicidad crónica.





# El DCOI es una Alternativa más Segura a los Derivados Organoestannicos

## ✓ Ventajas

:

b) No se bioacumula

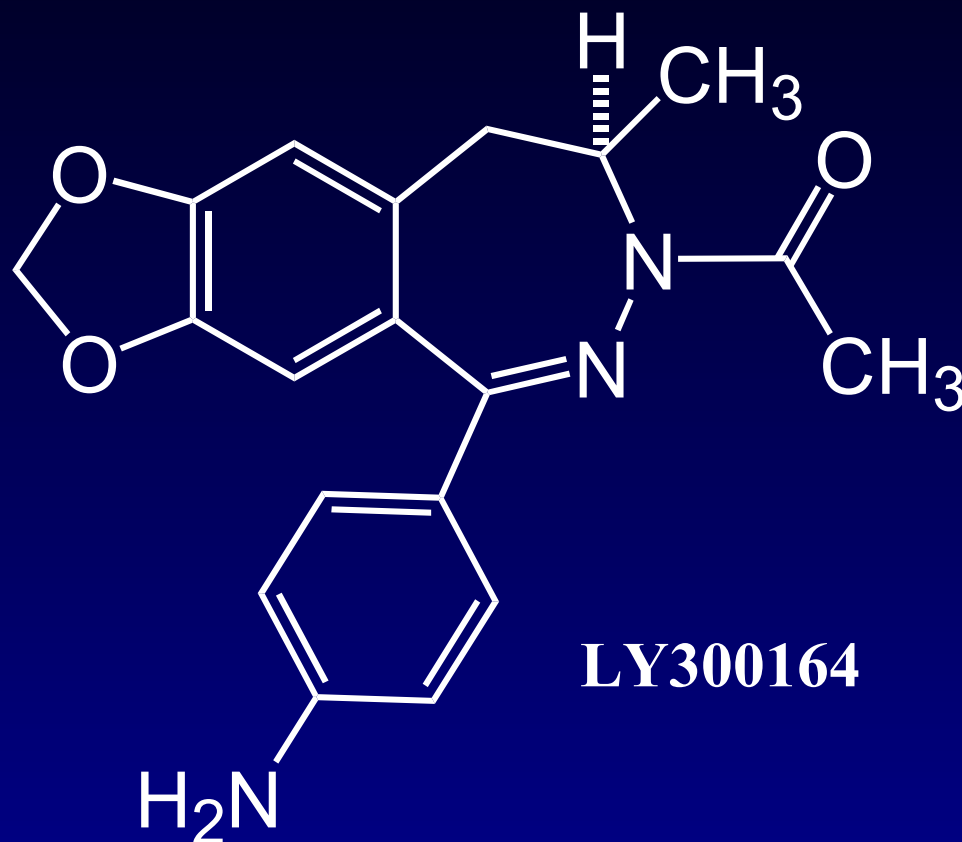
$$B_F = 0;$$

c) No presenta toxicidad crónica aunque mantiene la toxicidad aguda. La concentración ambiental máxima permitida es de 0.63 ppb (TBTO = 0.002 ppb).



# Síntesis Ambientalmente Benigna del LY300164\*

**LY300164 es una benzodiazepina que protege el SNC de daños isquémicos. Fármaco en desarrollo para el tratamiento de la epilepsia y desórdenes neurodegenerativos**



\*Desarrollado por *Lilly Research Laboratories*





# Problemas del Desarrollo Químico de Fármacos

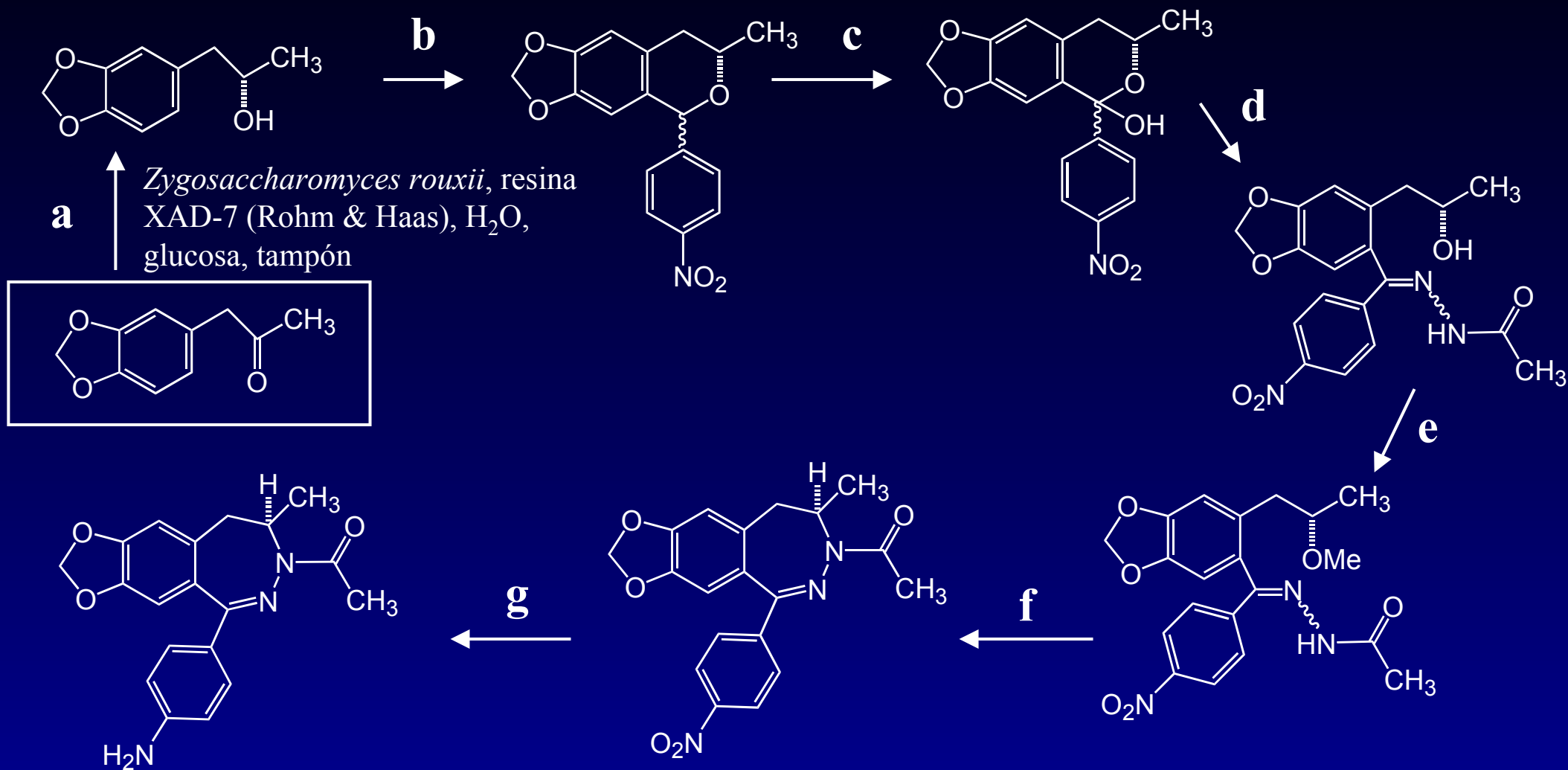
- ▼ La síntesis original que sirvió para apoyar los ensayos clínicos preliminares era económicamente viable pero adolecía de un uso excesivo de materias primas, reactivos (incluyendo  $\text{CrO}_3$ , disolventes y agentes auxiliares) que resultó en una generación de residuos



# Estrategia Sintética Destinada a Mejorar el Perfil Ambiental del Proceso

- ✓ La situación de la síntesis original incentivó el desarrollo de un nuevo esquema sintético que mejorara las condiciones de seguridad para los operarios de planta y limitara el impacto ambiental.
- ✓ La estrategia consistió en un mayor control de los ajustes del estado de

# Síntesis Verde: Proceso Biocatalítico



**Condiciones de Reacción:** (a) (96%); (b) p-NO<sub>2</sub>PhCHO, HCl, Tolueno (90%); (c) 50% NaOH, Aire, DMSO/DMF (>95%); (d) H<sub>2</sub>NNHAc, EtOH, HCl catalítico (91%); (e) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87%); (f) *t*-BuOLi, THF (91%, >99% ee); (g) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH (87%)



# Evaluación de la Mejora de la Eficiencia y el Impacto Ambiental

**BASE: 100 kg LY300164**

- ✓ Se eliminaron 34 000 litros de disolventes
- ✓ Se eliminaron 300 kg de residuos de cromo
- ✓ Solo se aislaron 3 de los 6 intermedios de síntesis
- ✓ El rendimiento global se incrementó de un 16% a un 55%
- ✓ El nuevo protocolo de síntesis implicó la integración de innovaciones químicas, microbiológicas y de

# Síntesis Ambientalmente Benigna del Ganciclovir

Ganciclovir es el principio activo de Cytovene<sup>®</sup>, un potente agente antiviral con una demanda comercial en 1993 de 50 Tm / año.



**Ganciclovir**

\*Comercializado por Roche

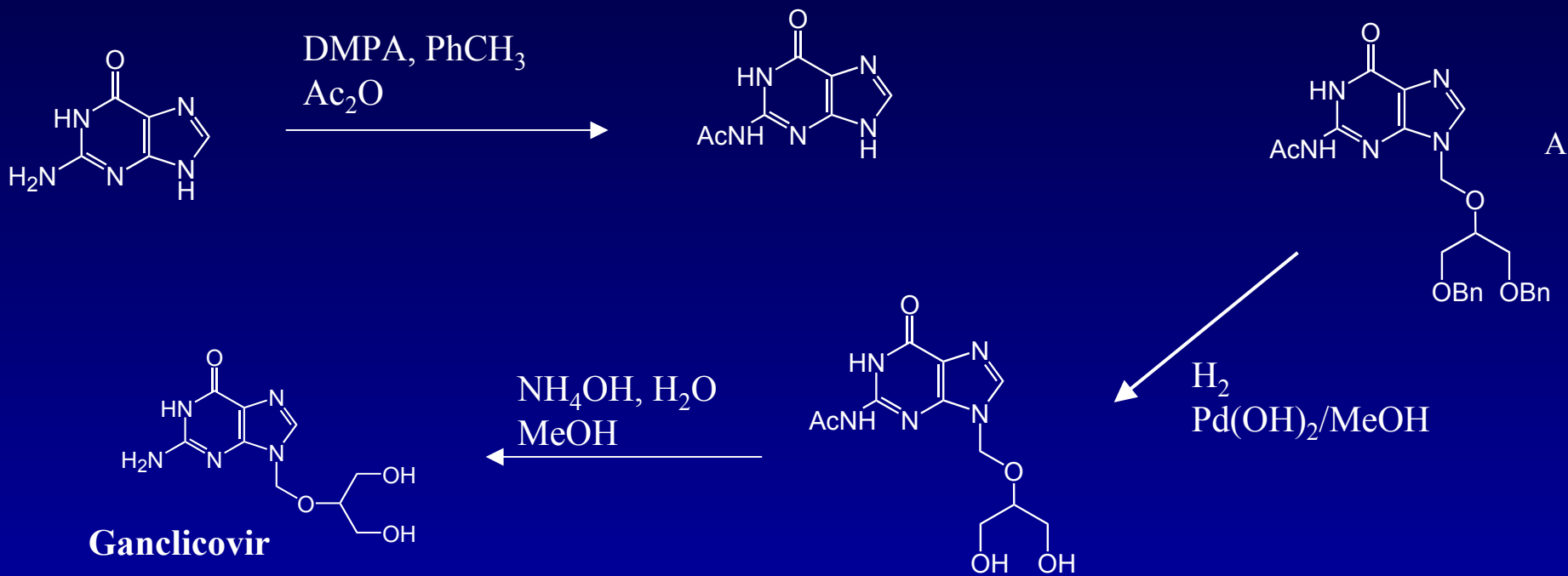
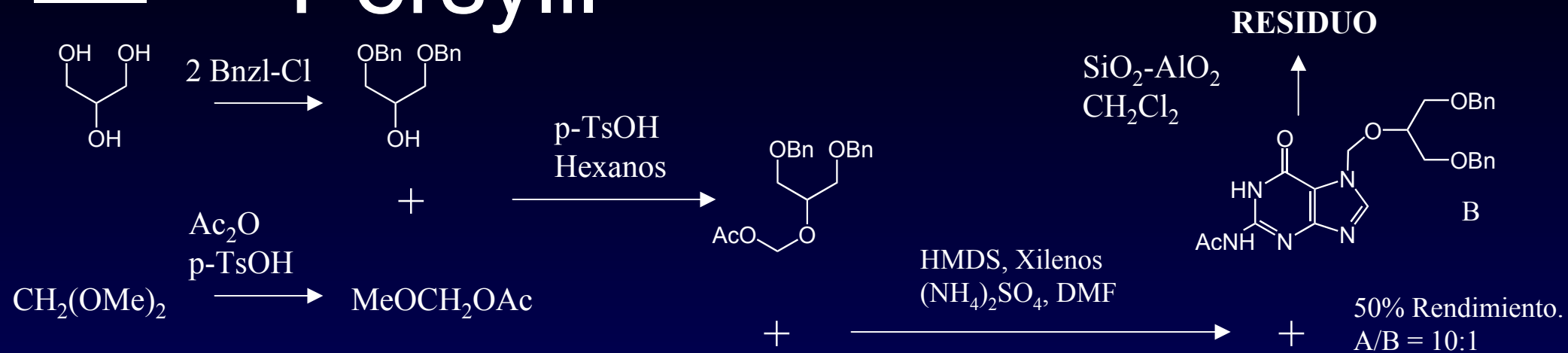


# Aplicaciones médicas de Cytovene®

- ✓ Tratamiento de las infecciones de retina por Citomegalovirus (CMV) en pacientes afectados por inmunodepresión (SIDA).
- ✓ Prevención de la afección por CMV en receptores de transplantes.

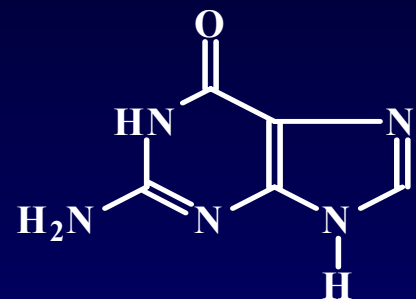
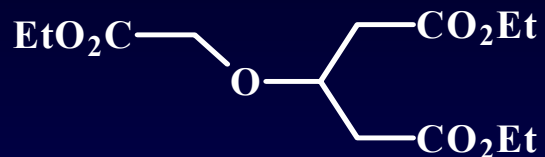


# Ruta Clásica: Proceso Persyilil



# Proceso Triester Guanina

1. HMDS, TfOH



(EtCO)<sub>2</sub>O, DMAP  
MeOH, PhCH<sub>3</sub>

2. NH<sub>4</sub>OH, MeOH



Ganciclovir

PROCESO TRIESTER GUANINA (2ª Generación)





# Evaluación del impacto ambiental y de la eficiencia

## COMPARACIÓN DEL PROCESO TRIESTER GUANINA CON EL PROCESO PERSILYL

BASE: 1000 kg Ganciclovir	1ª Generación Persilyl	2ª Generación Triester Guanina
Número de etapas	6	1
Número de aislamientos	6	1
Rendimiento global	40	60
Material procesado (kg)	3 506 737	635 773
Reactivos reciclados (kg)	80 100	467 900
Número de materias primas	20	9
Masa de materias primas (kg)	30 400	16 000
Volumen del reactor (m <sup>3</sup> )	58.0	27.2
Emisión de vapores (kg)	2 102	712
Residuos sólidos y líquidos	38 900	4 315
Energía para calefacción (kcal)	3 746 110	1 905 906
Energía para enfriamiento (kcal)	1 463 820	309 295
Tiempo del proceso (h)	49	29
Throughput (kg/m <sup>3</sup> -h)	0.35	1.27
Utilización de disolvente fresco (kg)	18 742	1 133



# Síntesis Química Verde

- ✓ Diseño de rutas sintéticas de bajo impacto ambiental
- ✓ Disolventes alternativos
- ✓ Diseño de productos más seguros
- ✓ Uso de reactivos verdes
- ✓ Materias primas alternativas



# Química Verde: Un Nuevo Enfoque Científico

La Química Verde supone un cambio fundamental en la forma en que la ciencia plantea el diseño químico y la síntesis de las sustancias



# Química Verde: Énfasis en el Diseño

La Química Verde se diferencia del enfoque tradicional en varios sentidos:

- ✓ El objetivo es reducir la peligrosidad intrínseca del proceso químico

**Riesgo = Peligrosidad x Exposición**

- ✓ Puede ser económicamente competitiva
- ✓ Va más allá del cumplimiento de la legislación
- ✓ Evita los problemas antes de que ocurran
- ✓ Considera todos los impactos del ciclo de vida en el momento del diseño



# Química Verde

- ✓ No es la solución a todos los problemas ambientales
- ✓ Proporciona mejoras ambientales a todos los niveles del Ciclo de Vida del producto/proceso