



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN INGENIERÍA QUÍMICA

**DISEÑO MOLECULAR Y OTRAS ESTRATEGIAS PARA LA SELECCIÓN DE
SOLVENTES Y CO-SOLVENTES EN PROCESOS DE SEPARACIÓN**

José Antonio Scilipoti

DIRECTORES

Dr. Esteban Alberto BRIGNOLE
Dr. Martín CISMONTI DUARTE

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2014

Prefacio

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ingeniería Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Ingeniería Química durante el período comprendido entre diciembre de 2009 y marzo de 2014, bajo la dirección del Dr. Esteban Alberto Brignole (UNS) y la co-dirección del Dr. Martín Cismondi Duarte (UNC).

.....



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/....../..... , mercedo la calificación de(.....)

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y al Concejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas por el apoyo financiero que fue indispensable para realizar este trabajo.

A mis directores Esteban Brignole, por la valiosa orientación profesional y humana que me dio todos estos años; y a Martín Cismondi por su conducción y amistad.

Al PLAPIQUI y al hermoso conjunto de personas que trabajan en él, que revolucionaron mi manera de entender los ambientes laborales. A Selva y Marcelo por su predisposición para responder mis preguntas y por la precisión de sus respuestas; a Nora por exceder sus responsabilidades laborales para convertirse en la madre adoptiva de nosotros los becarios; a Belén siempre tan sincera y profesional; al querido Willy por su entrañable camaradería. A Francisco por la amistad, los mates y las confidencias; a Gera por su transparencia y energía; y al Guishe por su constante derroche de alegría.

Estoy inmensamente agradecido al grupo IDTQ, en donde pasé los últimos cuatro años de mi doctorado y que es, sin dudas, el lugar más lindo en donde trabajé hasta el día de hoy. Es difícil agradecer individualmente a cada una de las personas que trabajan ahí porque, en mayor o menor medida, todo lo que recibí me lo dieron todos. Entre las tantas cosas que me gustaría mencionar, agradezco mucho las charlas. Es un grupo en donde se discute mucho, en el mejor sentido de la palabra. Se discute mucho y todos los días, y eso para mí ya es ganar. Escucharlos y participar en esas charlas creó y nutrió una componente muy linda en mi persona. Ya desde temprano, desde que llegaba a la oficina y estaba la Noe con el mate listo y ganas de charlar, que era la manera más linda de empezar el día, o las “Flores de Charlas” con la Agos y el Juancito, charlas que extraño y guardo como un recuerdo precioso en mi corazón. Agradezco también las religiosas y siempre tan interesantes reuniones grupales, por su horizontalidad, por sus tensiones y sus distenciones. Charlas que me despertaron una gran admiración por el grupo en general y por algunas personas en particular por sus naturales y necesarias capacidades de conducción, como la de Juani, Raquel, Martín, Agos o Lali. También agradezco, y extraño, nuestros almuerzos siempre tan llenos de risas y discusiones de las más variadas. Entre otras, valoro mucho las discusiones y el compromiso político del grupo en general. Escuchar sus opiniones políticas fue y es para mí algo muy

enriquecedor, como las a veces coléricas y siempre respetables opiniones de Uacha, entre muchas otras. Agradezco también las charlas con Ana e Iva por su sensatez. A Alfon por la paciencia en sus explicaciones. Y al Sebita por las imborrables aventuras y por la nobleza.

En este grupo están mis hermanos de la vida y los más lindos amigos y compañeros con los que hasta ahora compartí los momentos cotidianos y extraordinarios más felices.

Por fuera del ambiente laboral, en estos últimos años, también tuve ayudas e influencias de lo más valiosas. Los conocí a Chango y Lucas, que generaron cambios muy importantes en mi vida. Hace un tiempo me descubrí diciéndole a algún desconocido que si en este último tiempo alguien vio algo lindo en mí, no era más que el reflejo de esas religiosas y maravillosas noches de charlas y guitarras que compartimos juntos. También tuve la suerte de conocerla a la Vale, a quien le agradezco su infinito amor y comprensión. Tuve la inmensa alegría de que Laurita y mi hermano Nicoloco se vinieran a vivir a Córdoba, pocas cosas me gustan tanto y me hacen sentir tan en mi lugar como compartir con ellos paseos, viajes, comidas o silencios. Mi eterno agradecimiento a Juani, otro hermano de la vida, y a Belén, dos personas que renuevan constantemente mis ganas de jugar (por jugar) y de las que más aprendí y aprendo de tantas cosas, principalmente a buscarme.

Por último, quiero agradecer a mi familia, en especial a mi mamá y a mi papá, por esa incondicionalidad que a mis 33 años no deja de sorprenderme y porque, en el fondo, sé que mucho de lo que hago o intento hacer, es por y gracias a ellos.

Resumen

La selección de solventes para procesos de separación resulta desde hace mucho tiempo un problema de gran relevancia para las industrias química, petroquímica, farmacéutica, alimenticia, etc., y ha dado origen a áreas de investigación y desarrollo, como la del Diseño Molecular de Solventes.

Una familia de problemas de separación de gran interés está vinculada a la separación de productos derivados de la hidrólisis de biomasa lignocelulósica debido a que una gran cantidad de estos compuestos resultan inhibidores de la actividad de enzimas y microorganismos involucrados en el proceso de fermentación alcohólica. En general, la extracción con solventes de estos compuestos es una alternativa factible para el proceso de detoxificación. En particular, el problema de extracción líquido-líquido posee características especiales debido a que en este caso el producto de interés es el refinado (caldo de fermentación) y no el extracto. El extracto obtenido es una mezcla de compuestos parafínicos, heterocíclicos y aromáticos que provienen fundamentalmente de la degradación de la lignina y de la hemicelulosa. En consecuencia la selección de solventes es complicada por el gran número y variedad de los compuestos que deben ser recuperados y por la necesidad de una eficiente recuperación del solvente tanto del extracto como del refinado. Por otra parte el solvente seleccionado debe ser compatible con las restricciones ambientales actuales.

En esta tesis se enfrenta el problema de búsqueda y selección de solventes para el proceso de detoxificación en biorrefinerías estudiando la combinación de un enfoque de diseño molecular asistido por computadoras, basado en el análisis de estructuras moleculares y de las interacciones entre grupos, con una sistematización de la evolución del comportamiento de fases de series de compuestos con miembros de distintas familias moleculares.

Debido a la presencia de la gran cantidad de compuestos asociativos contenidos en la mezcla proveniente del hidrolizado de material lignocelulósico, se desarrolló una plataforma computacional para la estimación de propiedades de mezcla, acoplada al algoritmo de síntesis de estructuras moleculares, basada en el modelo termodinámico A-UNIFAC.

Considerando la gran variedad de compuestos aromáticos inhibidores de la fermentación, se extendieron las reglas de combinación y de factibilidad en la síntesis de estructuras moleculares ramificadas a la familia de compuestos aromáticos.

Además, en esta tesis se amplió el rango de condiciones a cubrir por los modelos a contribución grupal utilizados y se mejoró la capacidad predictiva de propiedades físicas de compuestos puros. Finalmente, desarrolló una nueva metodología de diseño y selección de solventes para llevar a cabo síntesis orgánicas.

Abstract

Solvent selection for separation processes has been from a long time a problem of great relevance for chemical, petrochemical, pharmaceutical, food industry, etc., and it has given rise to research and development like Molecular Design of Solvent.

A very important family of separation problems is linked to the separation of biomass products derived because a large amount of these compounds are enzymes and microorganisms activity inhibitors involved in the fermentation processes. Generally, extraction with solvents of these compounds is a feasible alternative for the detoxification process. In particular, the liquid-liquid extraction problem has special features because in this case the interest product is the refined (fermentation broth) and not the extract. The extract obtained is a mixture of paraffinic, heterocyclic and aromatic compounds originating from the degradation of lignin and hemicellulose. Consequently the selection of solvents is complicated by the large number and variety of compounds to be recovered and by the need of an efficient solvent recovery from both extract and refining. In addition, the selected solvent must be compatible with current environmental restrictions.

This thesis addresses the problem of solvents selection for the detoxification process in biorefineries studying the combination of a computer-aided molecular design approach, based on the analysis of molecular structures and interactions between groups, with a systematization of the evolution of the phase behavior of compounds series with members of different molecular families.

Due to the large amount of associative compounds in the hydrolysate, a computational platform was developed for estimating properties of mixture, coupled to molecular structures synthesis algorithm, based on the A-UNIFAC thermodynamic model.

Considering the large variety of aromatics inhibitors, the combination and feasibility rules in the synthesis of branched molecular structures were extended to the family of aromatic compounds.

Furthermore, in this thesis the range of conditions to cover by the group contribution models used was extended and the predictive ability of physical properties of pure

compounds was improved. Finally, we developed a new methodology of molecular design and selection of solvents to carry out organic synthesis.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

Introducción	21
--------------------	----

CAPÍTULO 2

Biocombustibles.....	25
2.1. Introducción.....	25
2.2. Biocombustibles	26
2.2.1 Clasificación	27
2.3. Biorrefinerías de lignocelulosa.....	30
2.4. Bioetanol.....	32
4.1 Bioetanol convencional	35
4.2 Bioetanol a partir de biomasa lignocelulósica.....	36
4.3 Lignocelulosa como materia prima para la producción de bioetanol.....	37
2.5. Detoxificación del hidrolizado	39
2.6. Extracción líquido-líquido como proceso de detoxificación.....	41
Referencias	46

CAPÍTULO 3

Diseño Molecular Asistido por Computadoras para la Selección de Solventes en Procesos de Separación	51
---	----

3.1. Introducción.....	51
3.2. Qué es el DIMAC	52
3.3. DIMAC en la selección de solventes.....	54
3.4. ECOFAS.....	56
3.4.1 Síntesis Molecular	57
3.4.2 Evaluación Molecular.....	63
3.4.3 Elementos básicos del algoritmo	64
3.5. MOLDES Invertido	72
Referencias	76

CAPÍTULO 4

El Efecto Asociativo en el Diseño Molecular de Solventes	79
4.1. Introducción.....	79
4.2. Propiedades Basadas en el Equilibrio Entre Fases	80
4.2.1. Equilibrio líquido-vapor	80
4.2.2. Equilibrio líquido-líquido	81
4.2.3. Modelos a contribución grupal	82
4.3. Diseño molecular asistido por computadoras con A-UNIFAC	93
4.3.1. Caracterización de los sitios asociativos	94
4.3.2. Algoritmo para el cálculo de la contribución asociativa al coeficiente de actividad	96
4.4. ECOFAS como herramienta en el problema de selección de solventes en los procesos de detoxificación en biorrefinerías	98
Referencias	103

CAPÍTULO 5

Síntesis de estructuras aromáticas ramificadas.....	107
5.1. Introducción.....	107

5.2. Procedimiento de síntesis	108
5.2.1 Combinación de grupos	108
5.2.2 Estructuras aromáticas intermedias	109
5.2.3 Estructuras alifáticas intermedias	112
5.2.4 Estructuras aromáticas intermedias ramificadas.....	113
5.2.5 Terminaciones	113
5.3. Aplicaciones de ECOFAS	114
5.3.1. ECOFAS aplicado en problemas de separación con agentes másicos ...	116
5.3.2. Predicción de propiedades y utilización de la base de datos	120
Referencias	124

CAPÍTULO 6

Predicción de Propiedades de Compuesto Puro en el Diseño Molecular De Solventes	125
6.1. Introducción.....	125
6.2. Temperatura de ebullición normal y propiedades críticas.....	127
6.2.1. Temperatura de ebullición normal.....	127
6.2.2. Volumen crítico	128
6.2.3. Presión crítica	129
6.2.4. Relación T_b/T_c	131
6.2.5. Resultados.....	136
6.3. Viscosidad	138
Referencias	143

CAPÍTULO 7

Diseño y Selección de Solventes para Llevar a Cabo Síntesis Orgánicas	145
7.1. Introducción.....	145

7.2. Características de la metodología para la selección de solventes en sistemas reactivos.....	147
7.2.1. Reactividad del solvente.....	147
7.2.2. Estado de agregación del solvente en las condiciones de reacción	148
7.2.3. Separación de fases.....	148
7.2.4. Selectividad	148
7.2.5. Propiedades medioambientales	149
7.2.6. Otras propiedades	149
7.2.7. Etapas del algoritmo para el diseño y selección de solventes	149
7.3. Aplicación de ECOFAS en el diseño de solventes para sistemas reactivos..	150
7.3.1. Esterificación de alcoholes	150
7.3.2. Bio-transformación de tolueno a tolueno cis-glicol	152
Referencias	155

CAPÍTULO 8

Conclusiones y Recomendaciones para Trabajo Futuro	157
--	-----

Anexo I

Bases de Datos	161
Gruposram.mds	162
Bases con Parámetros de Interacción	162
Prop.pdb.....	163

Anexo II

Documentación de ECOFAS	165
Tipos de Datos	165
FinalStructure	165
Isomers	166

IntermediateStructures	167
Bound	167
Ingreso de Datos	169
Archivo Input_Databases.f90	169
Archivo Input_User.f90.....	171
Diseño Molecular	172
Archivo Design.f90	172
Archivo Design_Satellites.f90.....	173
Evaluación Molecular.....	175
Archivo Evaluation.f90	175
Archivo Pure_Properties.f90	176
Archivo Mixture_Properties.f90.....	180
Archivo UNIFAC.f90.....	181
Otras Subrutinas	182
Archivo write.f90	182
Archivo DataHandlind.f90	183
Archivo CheckData.f90	185

Índice de Tablas

Tabla 2.1 - Combustibles para el transporte	31
Tabla 2.2 - Importancia de algunos desechos agrícolas para la producción de etanol ...	35
Tabla 2.3 - Contenido de celulosa, hemicelulosa y lignina en residuos comunesa.....	38
Tabla 3.1 - Explosión combinatorial ($K=20$)	53
Tabla 3.2 - Redefinición de las propiedades de combinación	58
Tabla 3.3 - Propiedades de combinación de los grupos UNIFAC.....	60
Tabla 3.4 - Criterios de factibilidad para estructuras cíclicas y lineales ramificadas.....	61
Tabla 3.5 - Diseño de solventes en la extracción de vainillina de una solución acuosa.	74
Tabla 3.6 - Comparación de los coeficientes de distribución obtenidos a partir de la implementación del enfoque MOLDES Invertido en la evaluación del acetato de etilo y el 1-pentanol como solventes para la detoxificación.....	75
Tabla 4.1 - Parámetros de superficie y volumen de grupos UNIFAC.....	88
Tabla 4.2 - Parámetros de autoasociación y de asociación cruzada	94
Tabla 4.3 - Caracterización de grupos asociativos	95
Tabla 4.4 - Propiedades primarias másicas para la extracción líquido-líquido.....	100
Tabla 4.5 - MOLDES Invertido en la evaluación del rendimiento del etil acetato y el 1-pentanol como solventes para la detoxificación. Comparación de sus coeficientes de distribución.....	101
Tabla 5.1 - Grupos aromáticos UNIFAC	110
Tabla 5.2 - Estructuras aromáticas intermedias obtenidas a partir del conjunto G_{ar}	111
Tabla 5.3 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la recuperación de benceno de una mezcla con hexano....	117
Tabla 5.4 - Resultados del procedimiento de síntesis.....	118
Tabla 5.5 - Clasificación de solventes generada por ECOFAS para la separación de benceno de una mezcla con hexano por de extracción líquida ^a	120

Tabla 5.6 - Clasificación de solventes generada por ECOFAS para la recuperación de acetato de n-propilo de una mezcla con alcohol n-propílico por dedestilación extractiva. $T = 368 \text{ K}$ y $P = 1 \text{ atm.}^a$	122
Tabla 5.7 - Coeficientes de reparo octanol-agua	123
Tabla 6.1 - Contribuciones grupales para la estimación de temperatura normal de ebullición y propiedades críticas.	130
Tabla 6.2 - Contribuciones asociativas.....	135
Tabla 6.3 - Comparación de estimaciones entre el método original y el propuesto.....	135
Tabla 6.4a	137
Tabla 6.5 - Predicción de viscosidades para algunas series homólogas (los valores se estimaron para cada compuesto a 100 diferentes puntos entre su punto de congelamiento y su punto de ebullición).	140
Tabla 6.6 - Contribuciones grupales para la predicción de viscosidades de líquidos orgánicos.....	141
Tabla 7.1 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la reacción de esterificación metanol + ácido acético.....	151
Tabla 7.2 - Algunos de los solventes candidatos generados por ECOFAS para la promoción de la reacción de esterificación metanol + ácido acético. Modelo: A-UNIFAC.	152
Tabla 7.3 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la reacción:tolueno + $\text{O}_2 =$ tolueno cis-glicol (agua+bio-catalizador).	153
Tabla 7.4 - Algunos de los solventes candidatos generados por ECOFAS para la promoción de la reacción:tolueno + $\text{O}_2 =$ tolueno cis-glicol (agua+bio-catalizador)..	154
Tabla AI.1 - Estructuración de las líneas de la base de datos <i>Gruposram.mds</i>	163
Tabla AI.2 - Estructuración de las líneas de la base de datos <i>Prop.pdb</i>	164

Índice de Figuras

Figura 2.1 - Producción mundial diaria promedio de biocombustibles. Estimaciones futuras según informe 2012 de la IEA.....	34
Figura 2.2 - Estructura de la lignina	39
Figura 2.3 - Estructuras químicas de algunos compuestos inhibidores.....	40
Figura 2.4 - Esquema de un proceso global de ELL en la etapa de detoxificación.....	44
Figura 3.1 - Estructura del programa ECOFAS	71
Figura 4.1 - Algoritmo para el cálculo de la contribución asociativa. AGN y ASGi son variables de entrada. AGN = número de grupos asociativos; ASGi = número de sitios de cada grupo asociativo, con $i = k$ o $i = j$	97
Figura 4.2 - Variación del coeficiente de distribución para el 2-propanol en el sistema benceno/agua	102
Figura 5.1 - Diagrama de flujo de la síntesis de estructuras aromáticas ramificadas...	115
Figura 5.2 - Rendimiento de diferentes familias de solventes con un solo grupo funcional para el problema de separación de benceno / hexano.....	119
Figura 5.3 - Biocompatibilidad durante una hora de fermentación de alcanos, alcoholes y ácido oleico en función del valor de Log Pow	123
Figura 6.1 - Valores experimentales del punto de ebullición normal para n-alcanos y n-alcoholes.	132
Figura 6.2 - Valores experimentales del punto de ebullición para n-alcanos ¹⁴ (▲), junto con los resultados de algunos métodos predictivos ((JR) ³ , (MP) ⁵ , (CG) ⁴ , (PR) ⁷).....	133
Figura 6.3 - Valores experimentales del punto de ebullición para n-alcoholes ¹⁴ (▲), junto con los resultados de algunos métodos predictivos ((JR) ³ , (MP) ⁵ , (CG) ⁴ , (PR) ⁷).	134
Figura 6.4 - Valores experimentales del punto de ebullición normal ¹⁴ para familias homólogas de compuestos orgánicos junto con las estimaciones del método propuesto ¹⁵	136

Figura 6.5 - Predicción de viscosidades de familias homólogas de líquidos orgánicos a 313 °K junto con sus valores experimentales¹⁴ (n-alcanoles (×), ácidos grasos(▲), cetonas(■), aldehídos(◆) y n-alquenos(●)). 140

Figura AII.1 - Sección inicial de una lista simplemente enlazada con una cadena principal formada por objetos del tipo FinalStructure (—) en donde se almacenan las estructuras aceptadas, y ramificaciones formadas por objetos del tipo isomers (— —) en donde se almacenan todos los isómeros encontrados en la base de datos Prop.Pdb para la estructura almacenada en el nodo desde donde nace la ramificación..... 168

CAPÍTULO 1

Introducción

En el diseño de productos, el objetivo es encontrar uno a más compuestos químicos que presenten un conjunto de propiedades deseadas. La identidad del producto final es desconocida pero se posee cierto conocimiento de cómo deberá comportarse, y el problema radica en encontrar aquellos compuestos químicos más apropiados que exhiban las características requeridas. Tradicionalmente, la búsqueda de nuevos compuestos químicos para aplicaciones específicas (tales como drogas, productos de sustitución, solventes, refrigerantes, polímeros, etcétera) ha sido un proceso complejo, prolongado y caro, generalmente basado en estudios e investigaciones sobre una gran cantidad de compuestos y familias de compuestos que involucran desde búsquedas en bases de datos hasta ensayos condicionados por prueba y error. Desde hace aproximadamente tres décadas, el avance en el uso de metodologías computacionales ha permitido un enfoque más sistemático para la solución de este tipo de problemas, basado en el Diseño Molecular Asistido por Computadoras (DIMAC).

Las propiedades de los compuestos diseñados se estiman utilizando modelos a contribución grupal. En estos modelos predictivos, la estructura de los compuestos

químicos se descompone en grupos sub-moleculares característicos y a partir de la información previamente asignada a cada grupo es posible estimar las propiedades físicas de una estructura molecular determinada. En otras palabras, los modelos a contribución grupal permiten calcular las propiedades de una sustancia en función de su estructura molecular. En las metodologías DIMAC, se invierte el concepto utilizado por estos modelos buscando diseñar compuestos para los cuales se han especificado previamente sus propiedades.

Una de las principales aplicaciones que utilizan el enfoque DIMAC es el diseño molecular de solventes, que consiste en la síntesis y selección de estructuras que cumplan con determinadas propiedades solventes para ser utilizadas industrialmente en procesos de separación basados en agentes másicos. El diseño de estos procesos de separación generalmente se realiza en dos etapas: la primera etapa consiste en la evaluación de los potenciales solventes a utilizar, mientras que en la segunda etapa se diseñan las secuencias de separación para los solventes más promisorios identificados. La primera etapa es fundamental porque un diseño óptimo con un solvente promedio puede significar costos de operación mucho más elevados que un diseño promedio con un solvente óptimo. En consecuencia, en el diseño molecular de solventes el objetivo fundamental es encontrar los agentes másicos de separación que presenten las mejores características físicas y que, además, reduzcan los costos de operación de un proceso de separación.

Entre los problemas de separación existentes en la actualidad, uno de los más importantes tanto por el desafío tecnológico que ofrece como por la significancia social, económica y ambiental del proceso global en el que están inmersos, es el proceso de detoxificación implicado en biorrefinerías para la producción de etanol. Durante la hidrólisis de biomasa, especialmente de aquella con alto contenido en lignina, se generan una gran variedad de compuestos que son tóxicos para el organismo que posteriormente se utilizará durante la etapa de fermentación. La extracción líquida es una alternativa factible para separar estos compuestos de la mezcla generada en la hidrólisis (hidrolizado). A diferencia de los procesos de extracción líquido-líquido convencionales, la detoxificación implica la extracción de una gran cantidad y variedad de compuestos, y el producto de valor es el refinado y no el extracto. En esta tesis se presentan nuevas metodologías, basadas en un algoritmo DIMAC, que permiten

enfrentar los desafíos implicados en la selección de solventes para este particular proceso de separación.

En el **capítulo 2**, se presenta una breve introducción sobre biocombustibles, su clasificación y se describen las principales características del proceso de extracción líquido-líquido aplicado a la detoxificación del hidrolizado.

En el **capítulo 3**, nos introducimos en el diseño molecular asistido por computadoras y en su aplicación para la selección de solventes. Se presenta ECOFAS, un programa para la síntesis y selección de estructuras moleculares cuya principal aplicación es la selección de solventes en procesos de extracción líquido-líquido, destilación extractiva y en la promoción de reacciones orgánicas en fase líquida. Al final de este capítulo se desarrolla un enfoque invertido al convencional para la selección de solventes asistida por computadoras en procesos de extracción líquida, que permite afrontar las características particulares del problema de detoxificación.

En el **capítulo 4**, se introducen los modelos UNIFAC y A-UNIFAC para el cálculo de propiedades de mezcla y se desarrolla una nueva metodología que permite tener en cuenta el efecto asociativo en el contexto DIMAC. Esta metodología permite la implementación del modelo termodinámico a contribución grupal A-UNIFAC. Finalmente se ilustra, con algunos ejemplos, los resultados de su aplicación en la selección de solventes para el problema de detoxificación.

En el **capítulo 5**, presentamos un nuevo algoritmo para la construcción de estructuras aromáticas ramificadas. Este algoritmo, motivado por la aplicación del enfoque invertido tratado en el capítulo 3, permite generar muchas de las estructuras producidas durante el hidrolizado de la biomasa lignocelulósica. Al final del capítulo se describen las aplicaciones y principales características de ECOFAS ejemplificadas en problemas estudiados en la literatura.

En el **capítulo 6**, se presentan dos metodologías para la predicción de temperaturas de ebullición y viscosidades de compuestos puros y sus resultados se comparan con métodos clásicos y actuales.

En el **capítulo 7**, desarrollamos una metodología implementada en ECOFAS que permite la aplicación del enfoque DIMAC a la selección de solventes para la promoción de reacciones en fase líquida de compuestos orgánicos. Finalmente, mostramos algunos

ejemplos que demuestran la aplicación de esta metodología en problemas estudiados en la literatura.

Finalmente, en el **capítulo 8**, se enuncian las conclusiones principales de esta tesis y se sugieren áreas de trabajo a futuro en los temas expuestos.

CAPÍTULO 2

Biocombustibles

2.1. Introducción

La creciente industrialización del mundo y la consecuente motorización masiva han conducido a un fuerte aumento en la demanda de combustibles fósiles¹. Durante el siglo XX se generaron importantes desarrollos en refinerías de petróleo, carbón y gas que permitieron la explotación de la por ese entonces barata y accesible materia prima de origen fósil utilizada por estas industrias y el transporte. Entre los productos generados a partir de este tipo de materia prima se encuentran las naftas, los fertilizantes, los plásticos, las fibras sintéticas, solventes, lubricantes, asfaltos, etcétera^{2,3}.

En la actualidad, los combustibles fósiles abarcan el 80% de la energía primaria^a consumida mundialmente, de los cuales el 58% es destinado al sector de transporte⁴. En

^a La CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe) define la energía primaria como⁵⁷:...*los recursos naturales disponibles en forma directa o indirecta que no sufren ninguna modificación química o física para su uso energético. Las principales fuentes normalmente consideradas*

paralelo al agotamiento de las fuentes de petróleo, en el mundo aumentan las emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) debidas principalmente a los gases liberados durante la quema de combustibles fósiles⁵⁻⁷, lo cual conlleva numerosos efectos negativos que incluyen el cambio climático, el retroceso de glaciares, el aumento del nivel del mar, la pérdida de la biodiversidad, etc.⁸. El incremento de la demanda de energía conduce a un aumento en el precio del petróleo crudo, afectando directamente la actividad de la economía global⁹. Este progresivo agotamiento de los combustibles fósiles convencionales, aumento del consumo de energía, costos y emisiones de GEI han impulsado el desarrollo de nuevas fuentes de energías renovables, eficientes, rentables y con menos emisiones netas de gases perjudiciales para el medioambiente^{10,11}.

Entre la gran variedad de energías alternativas, los biocombustibles, el gas natural y el gas de síntesis o Sintegas (Syngas, en inglés) sean quizás, en un futuro cercano, las cuatro fuentes de energía sustentable de mayor importancia estratégica. Dentro de estas cuatro, los biocombustibles son la fuente de energía más favorable al medioambiente debido a su capacidad de renovación, la biodegradabilidad y emisión de gases de buena calidad¹².

2.2. Biocombustibles

Cuando hablamos de biocombustibles, hacemos referencia a combustibles líquidos, gaseosos y sólidos derivados principalmente de material orgánico originado en un proceso biológico. Una gran variedad de biocombustibles pueden ser generados a partir de biomasa, como el etanol, butanol, biodiesel, Fischer-Tropsch diésel, hidrógeno y metano¹³. Las principales ventajas en la utilización de biocombustibles radican en los recursos renovables necesarios para su producción. Estas materias primas se encuentran distribuidas de manera más homogénea que los recursos fósiles explotados en la producción de combustibles convencionales, lo cual favorece la independencia y seguridad en el suministro de energía de una población. Además, se verían reducidas las

por los balances energéticos de los países de América Latina y el Caribe son: petróleo, gas natural, carbón mineral, hidroelectricidad, leña y otros subproductos de la leña, biogás, geotérmica, eólica, nuclear, solar y otras primarias como el bagazo y los residuos agropecuarios o urbanos.

emisiones de GEI, debido a que el dióxido de carbono, uno de los principales gases implicados en el efecto invernadero, liberado en la combustión, se equipara con el secuestrado durante la fotosíntesis balanceando el incremento neto de este gas en la atmósfera.

2.2.1 Clasificación

En general, los biocombustibles se clasifican en primarios y secundarios. Los biocombustibles primarios son utilizados sin un procesamiento previo, principalmente para calefaccionar, cocinar o en la producción de electricidad; mientras que los biocombustibles secundarios son generados a partir del procesamiento de la biomasa. Estos pueden ser utilizados en vehículos y en muchos procesos industriales. Los biocombustibles secundarios además se dividen en biocombustibles de primera, segunda y tercera generación según el tipo de biomasa y la tecnología utilizada para su producción. En esta tesis trataremos problemas implicados en la producción del bioetanol como un biocombustible líquido de 2da generación y como adaptar una estrategia de diseño de productos para la selección de solventes en el procesamiento de biomasa.

Los biocombustibles líquidos han sido estudiados e investigados principalmente para reemplazar a los combustibles líquidos tradicionales (diésel y naftas). En los últimos años se ha popularizado una nueva clasificación que los divide en biocombustibles de *Primera Generación* y *Segunda Generación*¹⁴. La principal distinción entre ellos es la materia prima utilizada en su producción. Existen nuevos trabajos de investigación que apuntan a la producción de *biocombustibles de tercera generación*¹⁵.

Biocombustibles líquidos de primera generación

La primera generación de biocombustibles líquidos incluye a aquellos combustibles generalmente producidos a partir de azúcares¹⁶⁻²³, granos o semillas^{5,24-26} y que requieren un proceso relativamente simple para la generación del producto final. Los más conocidos son el etanol producido a partir de la fermentación de azúcares extraídos de plantas de cultivo y del almidón contenido en los granos de maíz u otros cultivos ricos en almidón¹⁴. El bioetanol se produce generalmente a partir de materia orgánica con alto contenido de azúcares fermentables por enzimas generadas a partir de levaduras. Las levaduras convierten los azúcares de 6 carbonos (principalmente

glucosa) en etanol. La destilación y la deshidratación son los últimos pasos para conseguir la concentración deseada de etanol, que luego puede ser mezclado con combustibles fósiles o utilizado directamente como combustible. Cuando la materia prima utilizada son granos, se utiliza generalmente un proceso de hidrólisis para convertir el almidón en glucosa²⁷. Los procesos convencionales utilizan solamente el germen de las semillas o granos para la producción de etanol lo cual representa un pequeño porcentaje de la masa total de la planta, generando grandes cantidades de residuos⁴. El biodiesel producido a partir de aceites vegetales de plantas oleaginosas a través de procesos de transesterificación es otro de los biocombustibles de primera generación más utilizados. La transesterificación puede utilizar catalizadores alcalinos, ácidos o enzimáticos, y etanol o metanol y producir ésteres de ácidos grasos (biodiesel) y glicerina como subproducto⁴. También en el proceso de producción de biodiesel una pequeña fracción de la biomasa es utilizada, y en consecuencia se generan grandes cantidades de residuos.

La primera generación de biocombustibles se genera en cantidades comerciales significativas en muchos países. La viabilidad de la producción de estos biocombustibles sin embargo es cuestionada debido a su conflicto con el suministro de alimentos¹⁵.

Biocombustibles líquidos de segunda generación

Los biocombustibles líquidos de segunda generación son producidos a partir de biomasa lignocelulósica proveniente de residuos no comestibles de la producción de cultivos alimenticios o de la totalidad de la biomasa generada en el cultivo de vegetales no comestibles (hierbas o árboles específicamente cultivados para la producción de energía). La principal ventaja de la producción de biocombustibles de segunda generación es finalizar con la competencia directa entre alimentos y combustibles asociada a los de primera generación. La materia prima involucrada en estos procesos puede ser generada específicamente con propósitos energéticos, permitiendo una mayor producción por unidad de superficie. Como resultado, aumenta la eficiencia del uso del suelo en comparación con los combustibles de primera generación. De acuerdo a lo expresado por Larson¹⁴, esta materia prima posee un alto potencial para reducir los costos, e importantes beneficios energéticos y medioambientales.

La producción de biocombustibles de segunda generación requiere equipos de producción más sofisticados, mayor inversión por unidad de producción e instalaciones a gran escala para reducir costos. Para conseguir la inclusión definitiva de este tipo de biocombustibles aún son necesarias nuevas investigaciones, desarrollos y aplicaciones sobre la producción de materias primas y tecnologías de procesamiento.

La segunda generación de biocombustibles puede también clasificarse en términos del proceso o método utilizado para convertir la biomasa en combustible. Los dos principales procesos utilizados pueden ser bioquímicos o termoquímicos. Algunos de estos biocombustibles, como el etanol y el butanol, son producidos a través de procesos bioquímicos. De los que se obtienen tras la utilización de un proceso termoquímico, muchos son producidos comercialmente a partir de combustibles fósiles, entre los que se encuentran el metanol, diésel Fischer-Tropsch (FTL), y DME. También son producidos termoquímicamente combustibles sin refinar (como los aceites de pirólisis) pero requieren un considerable procesamiento adicional para poder ser utilizados en motores de combustión interna¹⁴.

La conversión de la biomasa a través de métodos termoquímicos involucra procesos que requieren temperaturas y presiones mucho más elevadas que las necesarias en los procesos bioquímicos, aunque los primeros poseen una mayor flexibilidad en cuanto a la materia prima que puede ser utilizada y una mayor diversidad en los combustibles producidos²⁸.

En resumen, la producción de biocombustibles de segunda generación permite un uso más eficiente del suelo debido al aprovechamiento total de la biomasa en comparación de los biocombustibles de primera generación. Además, los bajos costos de la materia prima y el uso de biomasa no comestible favorecen y promueven la utilización de este tipo de combustibles.

Biocombustibles líquidos de tercera generación

Estos biocombustibles se obtienen a partir de algas cultivadas. Actualmente, el principal producto es el biodiesel del aceite de alga. Una vez obtenido el aceite presente en las algas, la tecnología de proceso es la misma que la utilizada para la producción de biocombustibles de primera y segunda generación. Dentro de esta categoría, también se

incluyen la producción de bio-propanol y bio-butanol. Para estos últimos dos productos se estima que su producción no será comercialmente viable antes del 2050²⁷.

La Tabla 2.1 resume las tecnologías básicas y materias primas utilizadas para la producción de las tres generaciones de biocombustibles utilizados en el transporte.

2.3. Biorrefinerías de lignocelulosa

Las refinerías de petróleo convencionales utilizan distintos procesos físicos y químicos para refinar el (petróleo) crudo en diferentes fracciones que luego serán utilizadas para la producción de combustibles y diferentes materiales y productos químicos. Además de la materia prima, estos productos poseen en común un relativamente bajo valor económico, razón por la cual son ampliamente producidos. Conceptualmente, no existen grandes diferencias entre las tradicionales refinerías de petróleo y las biorrefinerías, en las cuales también se producen, a partir de biomasa, combustibles y diferentes productos químicos de valor agregado. Las principales diferencias entre estos dos tipos de refinerías yacen en la materia prima utilizada, las técnicas de conversión y en los productos generados. Sin embargo, algunos de los productos que hoy en día son producidos en las refinerías de petróleo, potencialmente pueden también ser producidos en biorrefinerías. El objetivo de las biorrefinerías radica en crear y producir sustitutos sustentables para los combustibles y productos químicos producidos actualmente en las refinerías de petróleo.

Tabla 2.1 - Combustibles para el transporte

Biocombustible	Tecnología básica	Materia prima principal	Co-productos
Biocombustibles de Primera Generación			
Bioetanol	Fermentación (de azúcares). Hidrólisis y fermentación (de almidón)	EEUU: maíz. América del Sur: caña de azúcar. Europa: cereales, remolacha azucarera. Canadá: maíz, cereales.	Alimentos para animales (maíz y cereales), bagazo de caña para energía.
Biodiesel	Transesterificación de aceites y grasas	Aceite de oleaginosas. EEUU: soja, girasol. Europa: colza. Canadá: soja, colza. América del Sur: soja.	Glicerina
Biocombustibles de Segunda Generación			
Bioetanol	Separación de biomasa en varias etapas, hidrólisis, detoxificación, fermentación.	Biomasa lignocelulósica, cultivos o biomasa especiales, bagazo de caña de azúcar, otros.	
Biodiesel, metanol, FTL, DME, otros.	Gasificación de biomasa de baja humedad de la que se derivan combustibles líquidos y químicos básicos	Biomasa lignocelulósica tales como madera y paja, materias primas secundarias como desechos de plástico.	La síntesis de Fisher-Tropsch puede usarse como materia prima para la industria química.
Biocombustibles de Tercera Generación			
Biodiesel, combustibles para aviación, bioetanol, biobutanol	Bioreactores para etanol, transesterificación para biodiesel, otras técnicas en desarrollo	Microalgas marinas, microalgas de estanque	Alimentos de alta proteína para animales, biopolímeros, fertilizantes agrícolas

En adición a los beneficios actuales y potenciales expuestos hasta el momento con respecto a la utilización de biocombustibles, desde un punto de vista económico, las biorrefinerías de lignocelulosa poseen grandes ventajas debido al bajo costo de la materia prima utilizada. Los trabajos presentados por Lynd *et al.*(2008)²⁹ y Lynd (2011)³⁰ declaran que el costo del materia prima, con un petróleo crudo a U\$S 50-75 por barril, ronda los U\$S 8,7-13,5 por giga-joule. Además, el valor agregado en el refinado de petróleo es de alrededor del 25% desde la materia prima hasta el producto terminado³⁰. Esto significa que el costo de la materia prima constituye cerca de las tres cuartas partes del valor total de los productos finales. En un corto/mediano plazo, la biomasa lignocelulósica podría costar alrededor entre 50 y 60 dólares por tonelada seca, valores que corresponden a un precio de U\$S 3-4 por giga-joule^{29,30}.

Aunque en la actualidad los costos en la refinación de biomasa puedan ser hasta tres veces más caros que en el refinado de petróleo, las diferencias en los valores de la materia prima mencionadas en el párrafo anterior, podría concluir en precios competitivos para los productos finales. Además, los avances tecnológicos que se vienen desarrollando en los últimos años permiten prever que los costos productivos en biorrefinerías disminuyan en tanto que el precio del petróleo crudo sea más barato en el futuro. De cualquier manera, aún es necesario contar con innovaciones y desarrollos tecnológicos que permitan realizar todo el potencial que posee el biorrefinado de material lignocelulósico para que realmente sus productos se vuelvan competitivos contra productos del mismo tipo derivados del petróleo.

2.4. Bioetanol

Se conoce como bioetanol al etanol producido a partir de biomasa vegetal. El etanol puede ser mezclado con naftas o utilizado directamente en motores de combustión interna adaptados a su uso³¹. Aunque un litro de etanol contiene el 66% de la energía provista por un litro de nafta, a su vez posee un alto nivel de octanaje, por lo que su mezcla mejora el rendimiento de las mismas. Este mayor rendimiento implica una mejora en la combustión de los vehículos permitiendo, de esta manera, reducir la emisión de monóxido de carbono, de hidrocarburos sin combustionar y de compuestos cancerígenos. El bioetanol sólo posee una pequeña cantidad de azufre, en comparación

con las naftas y, por lo tanto, su mezcla ayuda a reducir el azufre contenido en las mismas minimizando la emisión de óxido de azufre, un compuesto cancerígeno y el principal componente de la lluvia ácida³².

El bioetanol es, con mucho, el biocombustible más ampliamente utilizado en el mundo. Según la Agencia Internacional de Energía (IEA, por sus siglas en inglés)^b, en su segundo informe anual sobre el mercado de energías renovables en 2012, la producción mundial de biocombustibles se incrementará de 300 millones de litros por día en 2012 a 377 millones de litros por día para el año 2018. El mismo informe estima que el etanol seguirá siendo, para ese año, el biocombustible dominante con una producción diaria de 289 millones de litros. Como puede verse en la Figura 2.1, la perspectiva para la producción mundial de biocombustibles, especialmente para el bioetanol y el biodiesel, es que continúen expandiéndose rápidamente en los próximos años³³.

La complejidad del proceso de producción de etanol depende esencialmente de la materia prima utilizada. De esta manera, las tecnologías implementadas van desde la simple conversión de azúcares por fermentación a las múltiples etapas de conversión de biomasa lignocelulósica a etanol. Existen tres tipos de biorrefinerías para la producción de etanol a partir de biomasa: están las que utilizan el maíz como materia prima, las que parten de biomasa lignocelulósica básica y las de biomasa lignocelulósica integrada en donde, además de etanol, se obtienen otros subproductos incluyendo el concepto de biorrefinería forestal integrada^{34,35}.

La selección de la materia prima más apropiada para la producción de etanol depende fuertemente de las condiciones locales. En América del Norte y en muchos países europeos, la principal fuente de bioetanol son los cultivos ricos en almidón. Mientras que en países con climas tropicales como Brasil, Colombia y la India poseen una producción de bioetanol basada principalmente en el cultivo de la caña de azúcar. Este tipo de materia prima, que requiere de procesos relativamente sencillos para su conversión a etanol, posee la gran desventaja de utilizar suelos fértiles para su cultivo generando una gran controversia por su competencia con el suministro de alimentos. Es a partir de esta dificultad donde nacen los biocombustibles de segunda generación:

^b IEA: <http://www.iea.org/>

combustibles procedentes de materias primas que no compiten con la industria alimenticia.

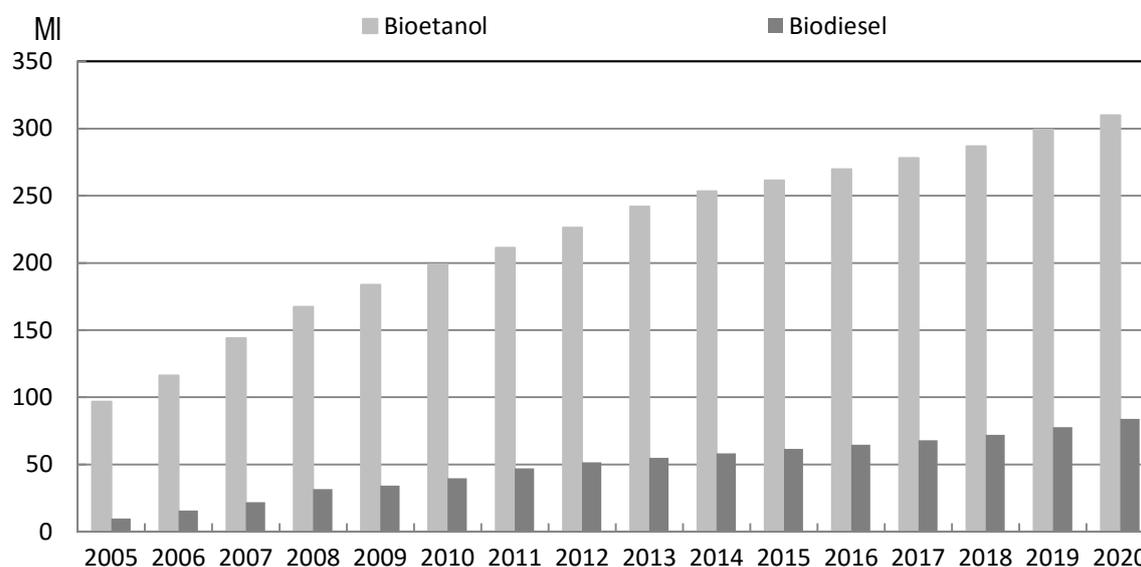


Figura 2.1 - Producción mundial diaria promedio de biocombustibles. Estimaciones futuras según informe 2012 de la IEA ^c

Una de las más importantes materias primas para la producción de biocombustibles de segunda generación es la lignocelulosa. Sus principales ventajas radican en la variedad de materia prima en la que puede encontrarse, el bajo costo de la misma, su alto valor energético, no genera controversias con la producción alimenticia, entre otras³⁸. La Tabla 2.2 muestra algunos materiales lignocelulósicos testeados para la producción de bioetanol. En general, estos materiales suelen dividirse en seis grupos principales: residuos de cultivos, maderas duras (como el álamo), maderas blandas (pino, picea), desechos de celulosa (imprentas, papeles de oficina, etc...), biomasa herbácea (alfalfa, grama, etc...), y residuos sólidos municipales. La composición de estos materiales puede ser encontrada en la bibliografía, en trabajos como el publicado por Sun and Cheng (2002)³⁹.

^c Agencia Internacional de Energía: <https://www.iea.org/>

Tabla 2.2 - Importancia de algunos desechos agrícolas para la producción de etanol

Residuo Agrícola	Importancia	Referencia
Mazorca de maíz	Rica en hemicelulosa, producida a partir de la cáscara de maní durante su molienda.	Gulati <i>et al.</i> (1996) ³⁶
Cáscara de girasol	Bajo valor comercial, trae problemas para su eliminación debido a su baja densidad, contiene un 53% de celulosa, 17,5% de hemicelulosa y 11,4% de lignina.	Sharma <i>et al.</i> (2004) ³⁷
Paja de arroz	Disponible como residuo agrícola a granel, contiene 40% de celulosa, 18% de hemicelulosa y 5,5% de lignina.	Kaur <i>et al.</i> (1998)
Fibra de alfalfa	Consiste principalmente en celulosa, hemicelulosa, lignina y solo posee pequeñas cantidades de pectinas y proteínas.	Austin <i>et al.</i> (1994), Hatfield (1990), Koegel and Straub (1996)

4.1 Bioetanol convencional

Para la producción de bioetanol a partir de la caña de azúcar el lavado, corte y trituración de la materia prima son suficientes para la liberación de los azúcares que se utilizarán en la fermentación. El uso de maíz como materia prima requiere, además, una etapa de molienda (seca o húmeda) del cultivo⁴⁰. El etanol producido a partir de estas materias primas, se conoce como bioetanol convencional, y es en la actualidad el proceso industrial más utilizado mundialmente para la producción de etanol a partir de biomasa. El etanol proveniente de cultivos de maíz genera grandes polémicas. Además de competir con la industria alimenticia, muchas críticas lo acusan de ser un dispendio de recursos. Se afirma que el maíz es uno de los cultivos que mayor demanda de agua y energía requiere para crecer y que su utilización como materia prima para la producción de biocombustibles significa balance energético nulo o muy poco significativo⁴¹. La producción de etanol a partir de la caña de azúcar no ha sido criticada tan fuertemente como la del etanol proveniente del maíz, sin embargo las zonas de cultivo de esta materia prima requiere de suelos fértiles y muchas veces involucra la deforestación de bosques y selvas.

4.2 Bioetanol a partir de biomasa lignocelulósica

El proceso para la producción de bioetanol a partir de material lignocelulósico, también conocido como etanol celulósico, consiste básicamente en cuatro etapas: pretratamiento de la materia prima, conversión de los polisacáridos presentes en la biomasa en monosacáridos por medio de hidrólisis ácida o enzimática, conversión de estos monosacáridos en etanol por fermentación y un proceso de destilación o purificación⁴². Uno de los mayores problemas de este proceso es que la mezcla que se genera a partir de la hidrólisis (el hidrolizado) no solo contiene azúcares fermentables sino también un amplio espectro de compuestos que poseen efectos inhibidores sobre los microorganismos de fermentación.

La materia prima lignocelulósica para la producción de etanol es la fuente de biomasa renovable más abundante en el planeta. Los materiales lignocelulósicos contienen azúcares polimerizados en celulosa y hemicelulosa que pueden ser liberados a través de la hidrólisis del material para luego ser fermentados a etanol a partir de microorganismos como la *Saccharomyces cerevisiae*. Sin embargo, la fermentación del hidrolizado de este material es limitada por una amplia gama de compuestos tóxicos generados principalmente durante hidrólisis del material lignocelulósico^{43,44}. Estos efectos inhibitorios sobre los microorganismos de fermentación reducen significativamente el rendimiento y la productividad del proceso, aumentando los costos de producción. Por estas razones, en las biorrefinerías que utilizan material lignocelulósico para la producción de etanol, se introduce una importante etapa de separación para eliminar estos compuestos de la mezcla de hidrolizados: la detoxificación.

El etanol producido a partir de biomasa lignocelulósica, comprendido dentro de los biocombustibles de segunda generación, es un moderno biocombustible que puede ser producido a partir de una amplia variedad de materias primas de bajo costo y alto valor energético. Este tipo de materia prima, a diferencia de las utilizadas en la producción de bioetanol convencional, no genera efectos de importancia en los precios mundiales de productos destinados a la alimentación humana y animal, y las zonas de cultivo que requieren no compiten con las tierras agrícolas⁴⁵⁻⁴⁷. A pesar de los beneficios que presenta el bioetanol lignocelulósico en comparación con el bioetanol producido por métodos convencionales, aún se requieren nuevos desarrollos tecnológicos para que este

biocombustible sea comercialmente competitivo. Como se mencionó anteriormente, uno de los principales problemas en la producción de bioetanol se encuentra en la separación de los compuestos inhibidores de la fermentación que se generan en la hidrólisis del material lignocelulósico.

4.3 Lignocelulosa como materia prima para la producción de bioetanol

La lignocelulosa posee una compleja estructura y composición. Está principalmente compuesta por celulosa (38-50%), hemicelulosa (23-32%) y lignina (10-25%)⁴⁸. Se calcula que la biomasa lignocelulósica comprende alrededor del 50% de la biomasa mundial y su producción anual fue estimada en un rango de entre 10 a 50 mil millones de toneladas en todo el planeta³⁸, por lo que es un recurso casi ilimitado para la producción de biocombustibles. La celulosa es un polímero lineal compuesto exclusivamente por unidades de β -glucosa unidas por enlaces β -1,4-glucosídico⁴⁹. Las extensas cadenas de celulosa se agrupan en largas cadenas de miofibrillas y estas, a su vez, se encuentran agrupadas creando las fibras de celulosa. Las fibras de celulosa se estabilizan y mantienen unidas principalmente por enlaces de hidrógeno que surgen de la interacción entre los grupos hidroxilo en las cadenas de celulosa⁵⁰. Estos enlaces de hidrógeno contribuyen a crear una estructura cristalina en la macromolécula de celulosa⁴⁹. Se sugiere que la estructura altamente cristalina de la celulosa puede tener un efecto negativo en la hidrólisis enzimática de la celulosa en azúcares fermentables⁴⁸. La macromolécula de celulosa, sin embargo, también posee áreas con un orden inferior de agregación, regiones amorfas⁵⁰, más susceptibles a la hidrólisis enzimática⁴⁸. EN contraste con la celulosa, la hemicelulosa no es una macromolécula homogénea consistente principalmente en diferentes tipos de azúcares de 5 o 6 átomos de carbono, como la arabinosa, xilosa, galactosa, glucosa y manosa. La hemicelulosa también se encuentra con frecuencia acetilada en donde aparecen grupos de cadena lateral, tales como ácidos urónicos y 4-O-metil ésteres⁴⁸. La composición química de la hemicelulosa está fuertemente ligada al tipo de material lignocelulósico al que pertenece. En herbáceas y de madera dura, la hemicelulosa se compone principalmente de glucuronoxilano y a un menor grado de glucomanano. La hemicelulosa proveniente de maderas blandas consiste principalmente en galactoglucomanano y

arabinoglucuronoxilano⁵¹. En contraste con la celulosa, la hemicelulosa es principalmente amorfa, lo que le otorga una mayor reactividad y, por lo tanto, es más fácilmente hidrolizable que la celulosa⁴⁸. La lignina es el tercer principal componente de los materiales lignocelulósicos. A diferencia de la celulosa y la hemicelulosa, la lignina no está compuesta por azúcares. Es un polímero amorfo, tridimensional y ramificado formado por alcoholes aromáticos que da soporte estructural, rigidez, impermeabilidad y protección a los polisacáridos estructurales (celulosa y hemicelulosa) y es altamente resistente a la degradación química y biológica⁵². Al igual que en la hemicelulosa, la composición de la lignina depende del tipo de material lignocelulósico del que proviene. La Figura 2.2 muestra una sección típica de una molécula de lignina.

Tabla 2.3 - Contenido de celulosa, hemicelulosa y lignina en residuos comunes

Materiales Lignocelulósicos	Celulosa (%)	Hemicelulosa (%)	Lignina (%)
Maderas duras	40–55	24–40	18–25
Maderas blandas	45–50	25–35	25–35
Cáscaras de nuez	25–30	25–30	30–40
Mazorca de maíz	45	35	15
Pastos	25–40	35–50	10–30
Papel	85–99	0	0–15
Paja de trigo	30	50	15
Basura reciclada	60	20	20
Hojas	15–20	80–85	0
Semillas de algodón (fibras)	80–95	5–20	0
Periódicos	40–55	25–40	18–30
Residuos de papeleras	60–70	10–20	5–10
Sólidos de aguas residuales	8–15	ND ^b	24–29
Residuos porcinos	6.0	28	ND ^b
Estiércol sólido del ganado	1.6–4.7	1.4–3.3	2.7–5.7

^a Fuentes: Sun and Cheng (2002)

^b ND - no disponible

Los enlaces químicos entre la celulosa, hemicelulosa y lignina que componen la estructura del material lignocelulósico consisten en enlaces de hidrógeno y enlaces covalentes. Se cree que la unión entre la hemicelulosa no ramificada y microfibrillas de celulosa está formada exclusivamente por enlaces de hidrógeno, mientras que las cadenas laterales de hemicelulosa ramificada forman enlaces covalentes con la lignina⁴⁸.

En la **Tabla 2.3** se indican los contenidos típicos de celulosa, hemicelulosa y lignina de algunos materiales.

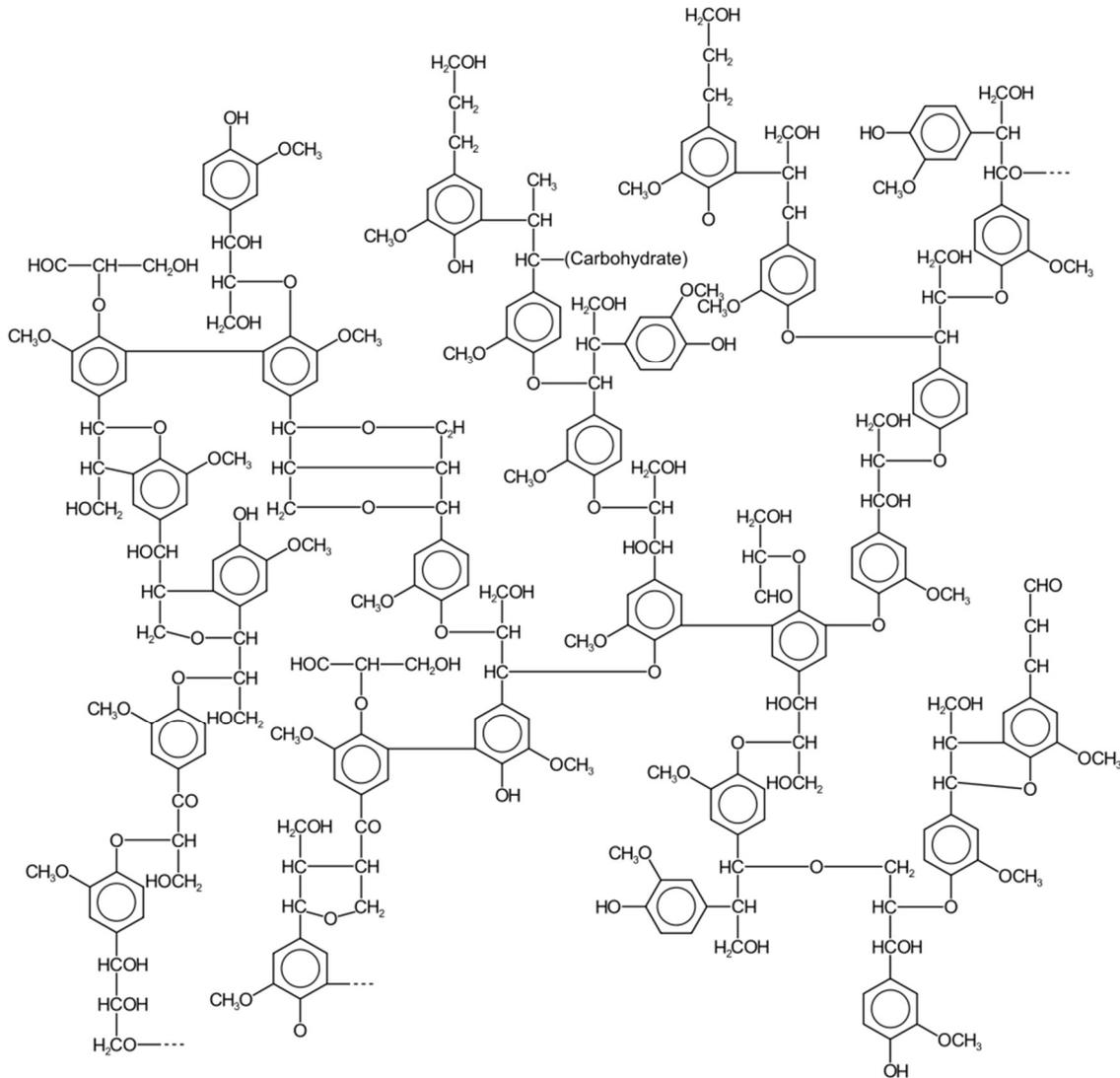


Figura 2.2 - Estructura de la lignina

2.5. Detoxificación del hidrolizado

La formación de compuestos que inhiben enzimas o el crecimiento de microorganismos es un problema importante asociado con la producción de bioetanol lignocelulósico. Estos inhibidores interfieren con el proceso de hidrólisis enzimática⁵³ y, principalmente, con la fermentación⁵⁴. Pueden clasificarse dentro de tres diferentes tipos de estructuras: ácidos carboxílicos, aldehídos furánicos y compuestos aromáticos⁵⁵. La Figura 2.3 muestra algunos de los compuestos inhibidores en diferentes tipos de materias primas

lignocelulósicas. El proceso de detoxificación para la eliminación de estos compuestos es fundamental si se quiere conseguir una fermentación eficiente.

La detoxificación comprende una fracción importante dentro de los costos totales de producción de etanol. Por ejemplo, el estudio realizado por von Sivers *et al.*⁵⁶ muestra que la etapa de detoxificación para la obtención de etanol a partir del sauce representa más del 20% del costo total de producción. Se hace evidente, entonces, que la detoxificación es una etapa clave en el diseño de procesos de biorrefinerías que utilizan material lignocelulósico.

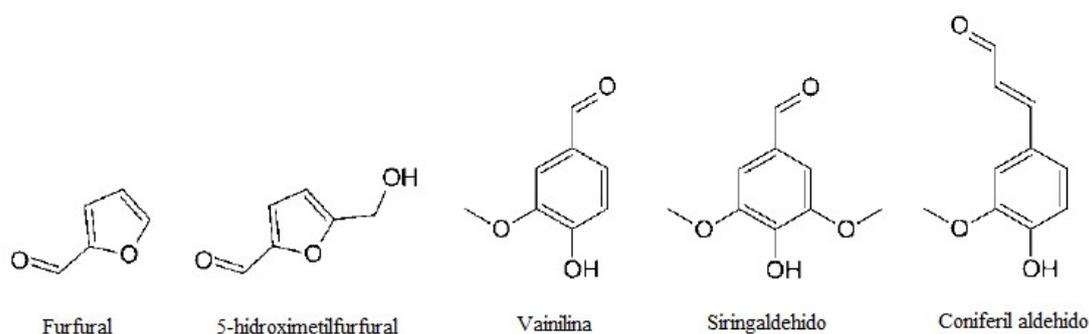


Figura 2.3 - Estructuras químicas de algunos compuestos inhibidores.

Una alternativa factible para el proceso de detoxificación es la extracción líquido-líquido (ELL). A diferencia de los convencionales problemas de separación, en la ELL de los compuestos inhibidores de la fermentación, el producto de valor es el refinado y no el extracto. El extracto será una mezcla de compuestos aromáticos y parafínicos provenientes principalmente de la degradación del material lignocelulósico.

El problema de selección de solventes encuentra nuevos desafíos en este contexto. Por un lado, el solvente debe ser capaz de extraer un gran número y una gran variedad de compuestos y, además, deberá poder recuperarse del extracto y del refinado. En esta tesis se propone una aplicación para la selección de solventes en el proceso de detoxificación de hidrolizados de material lignocelulósico en el contexto del diseño molecular de solventes asistido por computadoras.

2.6. Extracción líquido-líquido como proceso de detoxificación

El proceso de la ELL está basado en la diferencia de solubilidad de un soluto en diferentes solventes. En un sistema dado, el soluto se distribuirá entre los solventes en una cierta relación de partición que se mantendrá constante mientras no se altere el equilibrio del sistema.

En el proceso convencional, una mezcla, la *alimentación*, se contacta con un líquido inmiscible o parcialmente inmiscible, *el solvente*, que se ha seleccionado con el objeto de extraer preferencialmente a un compuesto de interés, el *soluto*. Este proceso de contacto se lleva a cabo en el *extractor*. Durante el contacto, el soluto es transferido hacia el solvente conformando una nueva solución, que se encontrará a la salida del extractor, conocida como *extracto*. El *refinado*?, es la solución residual que contendrá pequeñas cantidades del soluto y del solvente. En general, es necesario agregar a la etapa de extracción dos columnas de destilación para recuperar el solvente del extracto y del refinado. Además, suele adicionarse una tercera columna de destilación para purificar el soluto.

El solvente escogido para conseguir una exitosa ELL será el resultado de una situación de compromiso entre ciertas propiedades requeridas. Las propiedades fundamentales que debe poseer un solvente adecuado y algunas definiciones importantes en un sistema de ELL se enumeran a continuación^d:

Coefficiente de distribución: es la propiedad fundamental a considerar en una operación de ELL. Esta propiedad evalúa la proporción relativa de distribución del soluto entre las fases del refinado y el extracto cuando se alcanza un estado de equilibrio, y es expresada mediante la siguiente ecuación:

$$m_A = \frac{y_A}{x_A} = \frac{\gamma_{A,B}}{\gamma_{A,S}} \quad (2.1)$$

donde

^d En el Capítulo 4 se da una breve descripción de los fundamentos termodinámicos para la obtención de estas propiedades

A: soluto;

B: principal componente en la alimentación;

S: solvente;

m_A : coeficiente de distribución del componente A ;

y_A : concentración de A en la fase extracto;

x_A : concentración de A en la fase refinado;

$\gamma_{A,B}$: coeficiente de actividad de A en la fase refinado;

$\gamma_{A,S}$: coeficiente de actividad de A en la fase extracto.

Selectividad: La selectividad es la medida que informa la eficacia de un solvente para extraer un soluto determinado frente a otro componente no deseado presente en la alimentación. Podemos también aplicar este concepto cuando el compuesto no deseado es el principal componente en el refinado. En general, la selectividad se define como la razón entre los coeficientes de distribución entre dos componentes:

$$\beta_{A,B} = \frac{m_A}{m_B} \quad (2.2)$$

donde

$\beta_{A,B}$ = selectividad del solvente respecto a los componentes A y B ;

m_A = coeficiente de distribución del componente A ;

m_B = coeficiente de distribución del componente B .

Poder solvente: esta propiedad hace referencia a la capacidad del solvente para extraer un soluto y es inversamente proporcional a la cantidad de solvente necesaria en un sistema determinado. La siguiente es la ecuación que se utilizó para definir esta propiedad:

$$Sp = \frac{1}{\gamma_{A,S}} \quad (2.3)$$

Pérdida de solvente: se utiliza esta propiedad para analizar la cantidad de solvente que será absorbida por el refinado. Como puede verse en la siguiente ecuación, se utiliza la información de solubilidad del solvente en el principal componente del refinado para averiguar esta propiedad:

$$Sl = \frac{1}{\gamma_{S,B}} \quad (2.4)$$

Volatilidad relativa: esta propiedad es fundamental para poder seleccionar solventes fácilmente recuperables tanto del refinado como del extracto en un sistema dado. Mientras mayor sea la diferencia entre las volatilidades más fácilmente se conseguirá la separación entre ellos. Se define entonces la volatilidad relativa como una medida que compara las presiones de vapor entre dos componentes:

$$\alpha = \gamma_{S,B} \frac{P_{sat}^S}{P_{sat}^B} \quad (2.5)$$

donde

$\gamma_{S,B}$: coeficiente de actividad a dilución infinita del solvente (s) en el refinado o extracto(b);

P_{sat}^S : presión de saturación del solvente;

P_{sat}^B : presión de saturación del refinado o compuesto B.

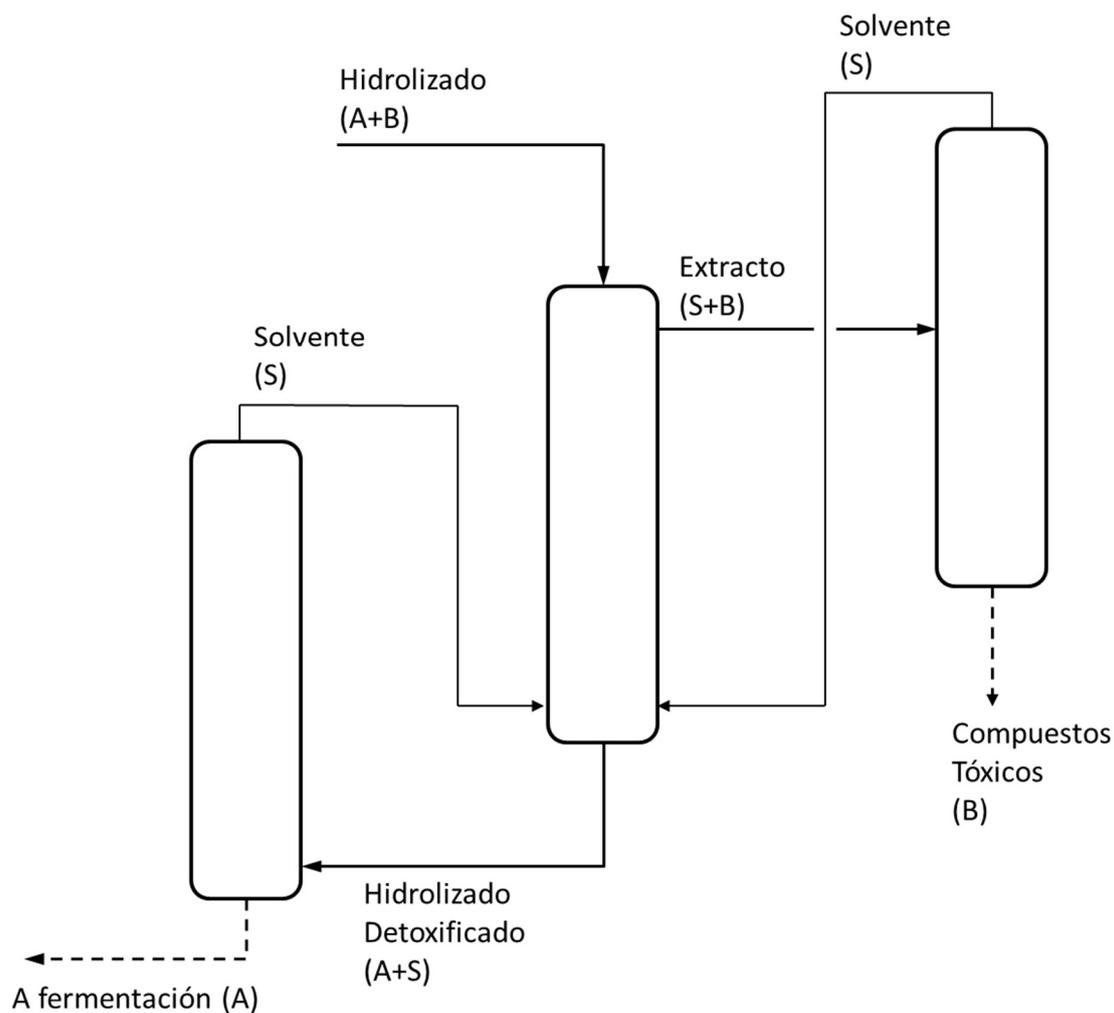


Figura 2.4 - Esquema de un proceso global de ELL en la etapa de detoxificación

Como se menciona anteriormente, en una ELL diseñada para extraer los compuestos inhibidores de la fermentación presentes en el hidrolizado, la corriente de interés es el refinado. En esta corriente acuosa estarán los azúcares que serán convertidos en etanol durante el proceso de fermentación y deberá estar libre de los compuestos tóxicos que habrán sido extraídos por el solvente. La Figura 2.4 esquematiza el proceso de detoxificación en donde la alimentación es el hidrolizado, una mezcla compuesta por agua (B), azúcares y compuestos inhibidores (A). En el extracto se encontrarán el solvente (S) y el soluto (los inhibidores) que deberán ser separados posteriormente en una columna de destilación para recuperar el solvente, y en el refinado estarán presentes los azúcares y una pequeña cantidad de solvente que también deberá ser recuperada en otra columna de destilación.

La búsqueda sistemática de solventes de detoxificación de hidrolizados nos llevará a generar una nueva estrategia para la síntesis y selección de solventes y la predicción de propiedades tal como se desarrolla en las próximas secciones de esta tesis. Así en el Capítulo 3, luego de introducirnos en la estrategia del Diseño Molecular Asistido por Computadoras y su aplicación en el diseño y selección de solventes, presentamos una estrategia invertida para la selección de solventes motivada por las particularidades ya mencionadas en los problemas de separación durante el proceso de detoxificación. En el Capítulo 4 desarrollaremos la metodología utilizada para tener en cuenta los efectos asociativos en una estrategia DIMAC y la implementación del modelo A-UNIFAC en el diseño y selección de solventes. Más adelante, en los capítulos 5 y 6, presentaremos una nueva estrategia para el diseño de estructuras aromáticas ramificadas y un nuevo método para la predicción de propiedades físicas de compuesto puro.

Referencias

- (1) Agarwal, A. K. Biofuels (alcohols and Biodiesel) Applications as Fuels for Internal Combustion Engines. *Prog. Energy Combust. Sci.* **2007**, *33*, 233.
- (2) Bender, M. H. Potential Conservation of Biomass in the Production of Synthetic Organics. **2000**, *30*, 49.
- (3) Demirbas, M. F. Current Technologies for Biomass Conversion into Chemicals and Fuels. *Energy Sources, Part A Recover. Util. Environ. Eff.* **2006**, *28*, 1181.
- (4) Escobar, J. C.; Lora, E. S.; Venturini, O. J.; Yáñez, E. E.; Castillo, E. F.; Almazan, O. Biofuels: Environment, Technology and Food Security. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2009**, *13*, 1275.
- (5) Zhao, R.; Bean, S. R.; Wang, D.; Park, S. H.; Schober, T. J.; Wilson, J. D. Small-Scale Mashing Procedure for Predicting Ethanol Yield of Sorghum Grain. *J. Cereal Sci.* **2009**, *49*, 230.
- (6) Singh, A.; Pant, D.; Korres, N. E.; Nizami, A.-S.; Prasad, S.; Murphy, J. D. Key Issues in Life Cycle Assessment of Ethanol Production from Lignocellulosic Biomass: Challenges and Perspectives. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 5003.
- (7) Prasad, S.; Singh, A.; Jain, N.; Joshi, H. C. Ethanol Production from Sweet Sorghum Syrup for Utilization as Automotive Fuel in India. *Energy & Fuels* **2007**, *21*, 2415.
- (8) Gullison, R. E.; Frumhoff, P. C.; Canadell, J. G.; Field, C. B.; Daniel, C.; Hayhoe, K.; Avissar, R.; Curran, L. M.; Friedlingstein, P.; Chris, D. Tropical Forests and Climate Policy. **2007**.
- (9) He, Y.; Wang, S.; Lai, K. K. Global Economic Activity and Crude Oil Prices: A Cointegration Analysis. *Energy Econ.* **2010**, *32*, 868.
- (10) Singh, A.; Smyth, B. M.; Murphy, J. D. A Biofuel Strategy for Ireland with an Emphasis on Production of Biomethane and Minimization of Land-Take. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2010**, *14*, 277.
- (11) Prasad, S.; Singh, A.; Joshi, H. C. Ethanol as an Alternative Fuel from Agricultural, Industrial and Urban Residues. *Resour. Conserv. Recycl.* **2007**, *50*, 1.
- (12) Bhatti, H. N.; Hanif, M. A.; Qasim, M. Biodiesel Production from Waste Tallow. *Fuel* **2008**, *87*, 2961.
- (13) Demirbas, A. Comparison of Transesterification Methods for Production of Biodiesel from Vegetable Oils and Fats. *Energy Convers. Manag.* **2008**, *49*, 125.

- (14) Larson, D. Biofuel Production Technologies : Status , Prospects and Implications for Trade and Development. In; United Nations Conference on Trade and Development: New York and Geneva, 2008.
- (15) Patil, V.; Tran, K.-Q.; Giselrød, H. R. Towards Sustainable Production of Biofuels from Microalgae. *Int. J. Mol. Sci.* **2008**, *9*, 1188.
- (16) Love, G.; Gough, S.; Brady, D.; Barron, N.; Nigam, P.; Singh, D.; Marchant, R.; McHale, A. P. Continuous Ethanol Fermentation at 45°C Using *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 Immobilized in Calcium Alginate and Kissiris. *Bioprocess Eng.* **1998**, *18*, 187.
- (17) Nigam, P.; Banat, I. M.; Singh, D.; McHale, A. P.; Marchant, R. Continuous Ethanol Production by Thermotolerant *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 Immobilized on Mineral Kissiris at 45°C. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1997**, *13*, 283.
- (18) Brady, D.; Nigam, P.; Marchant, R.; McHale, A. P. Ethanol Production at 45°C by Alginate-Immobilized *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 during Growth on Lactose-Containing Media. *Bioprocess Eng.* **1997**, *16*, 101.
- (19) Brady, D.; Marchant, R.; McHale, L.; McHale, A. P. The Effects of Mn²⁺ on Ethanol Production by *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 during Growth on Lactose-Containing Media at 45°C. *Biotechnol. Lett.* **1995**, *17*, 233.
- (20) Brady, D.; Nigam, P.; Marchant, R.; McHale, L.; McHale, A. P. Ethanol Production at 45°C by *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 Immobilized in Magnetically Responsive Alginate Matrices. *Biotechnol. Lett.* **1996**, *18*, 1213.
- (21) Riordan, C.; Love, G.; Barron, N.; Nigam, P.; Marchant, R.; McHale, L.; McHale, A. P. Production of Ethanol from Sucrose at 45°C by Alginate-Immobilized Preparations of the Thermotolerant Yeast Strain *Kluyveromyces Marxianus* IMB3. *Bioresour. Technol.* **1996**, *55*, 171.
- (22) Love, G.; Nigam, P.; Barron, N.; Singh, D.; Marchant, R.; McHale, A. P. Ethanol Production at 45°C Using Preparations of *Kluyveromyces Marxianus* IMB3 Immobilized in Calcium Alginate and Kissiris. *Bioprocess Eng.* **1996**, *15*, 275.
- (23) Banat, I. M.; Nigam, P.; Marchant, R. Isolation of Thermotolerant, Fermentative Yeasts Growing at 52°C and Producing Ethanol at 45°C and 50°C. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *8*, 259.
- (24) Gibbons, W. R.; Westby, C. A. Cofermentation of Sweet Sorghum Juice and Grain for Production of Fuel Ethanol and Distillers' Wet Grain. *Biomass* **1989**, *18*, 43.
- (25) Suresh, K.; Kiran sree, N.; Rao, L. V. Utilization of Damaged Sorghum and Rice Grains for Ethanol Production by Simultaneous Saccharification and Fermentation. *Bioresour. Technol.* **1999**, *68*, 301.

- (26) Turhollow, A. F.; Heady, E. O. Large-Scale Ethanol Production from Corn and Grain Sorghum and Improving Conversion Technology. *Energy Agric.* **1986**, *5*, 309.
- (27) (IEA), I. E. A. Biofuels for transport international perspective. International Energy Agency (IEA) <http://www.iea.org/textbase/nppdf/free/2004/biofuels2004.pdf>.
- (28) Farias, F. E. M.; Silva, F. R. C.; Cartaxo, S. J. M.; Fernandes, F. A. N.; Sales, F. G. EFFECT OF OPERATING CONDITIONS ON FISCHER-TROPSCH LIQUID PRODUCTS. **2007**, 287, 283.
- (29) Lynd, L. R.; Laser, M. S.; Bransby, D.; Dale, B. E.; Davison, B.; Hamilton, R.; Himmel, M.; Keller, M.; McMillan, J. D.; Sheehan, J. How Biotech Can Transform Biofuels. *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*.
- (30) Lynd, L. Lee Lynd. *Nat Biotech* **2011**, *29*, 196.
- (31) Ryan, L. B.; Turton, H. *Sustainable Automobile Transport: Shaping Climate Change Policy*; Edward Elgar Publishing, 2007.
- (32) Nations, U. *The State of Food and Agriculture. BIOFUELS: Prospects, Risks and Opportunities*; 2008.
- (33) *The Focus-Abengoa Foundation and F.O. Licht Open the 11th Edition of the World Biofuels 2012 Conference in Seville.*
- (34) Huang, H.-J.; Ramaswamy, S.; Tschirner, U. W.; Ramarao, B. V. A Review of Separation Technologies in Current and Future Biorefineries. *Sep. Purif. Technol.* **2008**, *62*, 1.
- (35) Bajpai, P. Integrated Forest Biorefinery. In *Biotechnology for Pulp and Paper Processing SE - 19*; Springer US, 2012; pp. 375–402.
- (36) Gulati, M.; Kohlmann, K.; Ladisch, M. R.; Hespell, R.; Bothast, R. J. Assessment of Ethanol Production Options for Corn Products. *Bioresour. Technol.* **1996**, *58*, 253.
- (37) Sharma, S. K.; Kalra, K. L.; Kocher, G. S. Fermentation of Enzymatic Hydrolysate of Sunflower Hulls for Ethanol Production and Its Scale-Up. *Biomass and Bioenergy* **2004**, *27*, 399.
- (38) Claassen, P. A. M.; Van Lier, J. B.; Contreras, A. M. L.; Van Niel, E. W. J.; Sijtsma, L.; Stams, A. J. M.; De Vries, S. S.; Weusthuis, R. A. Utilisation of Biomass for the Supply of Energy Carriers. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *52*, 741.
- (39) Sun, Y.; Cheng, J. Hydrolysis of Lignocellulosic Materials for Ethanol Production: A Review. *Bioresour. Technol.* **2002**, *83*, 1.

-
- (40) Gupta, R. B.; Demirbas, A. *Gasoline, Diesel and Ethanol Biofuels from Grasses and Plants*; Cambridge University Press, 2010.
- (41) Mubako, S.; Lant, C. Water Resource Requirements of Corn-based Ethanol. *Water Resour. Res.* **2008**, *44*.
- (42) Mosier, N.; Wyman, C.; Dale, B.; Elander, R.; Lee, Y. Y.; Holtzapple, M.; Ladisch, M. Features of Promising Technologies for Pretreatment of Lignocellulosic Biomass. *Bioresour. Technol.* **2005**, *96*, 673.
- (43) Palmqvist, E.; Hahn-Hägerdal, B. Fermentation of Lignocellulosic Hydrolysates. II: Inhibitors and Mechanisms of Inhibition. *Bioresour. Technol.* **2000**, *74*, 25.
- (44) Luo, C.; Brink, D. L.; Blanch, H. W. Identification of Potential Fermentation Inhibitors in Conversion of Hybrid Poplar Hydrolyzate to Ethanol. **2002**, *22*, 125.
- (45) Fargione, J.; Hill, J.; Tilman, D.; Polasky, S.; Hawthorne, P. Land Clearing and the Biofuel Carbon Debt. *Science (80-)*. **2008**, *319*, 1235.
- (46) Searchinger, T.; Heimlich, R.; Houghton, R. A.; Dong, F.; Elobeid, A.; Fabiosa, J.; Tokgoz, S.; Hayes, D.; Yu, T.-H. Use of US Croplands for Biofuels Increases Greenhouse Gases through Emissions from Land-Use Change. *Science (80-)*. **2008**, *319*, 1238.
- (47) Sims, R. E. H.; Mabee, W.; Saddler, J. N.; Taylor, M. An Overview of Second Generation Biofuel Technologies. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 1570.
- (48) Hu, F.; Ragauskas, A. Pretreatment and Lignocellulosic Chemistry. *Bioenergy Res.* **2012**, *5*, 1043.
- (49) Pu, Y.; Zhang, D.; Singh, P. M.; Ragauskas, A. J. The New Forestry Biofuels Sector. *Biofuels, Bioprod. Biorefining* **2008**, *2*, 58.
- (50) Klemm, D.; Heublein, B.; Fink, H.; Bohn, A. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 3358.
- (51) Vogel, K. P.; Jung, H.-J. G. Genetic Modification of Herbaceous Plants for Feed and Fuel. *CRC. Crit. Rev. Plant Sci.* **2001**, *20*, 15.
- (52) Aro, N.; Pakula, T.; Penttilä, M. Transcriptional Regulation of Plant Cell Wall Degradation by Filamentous Fungi. *FEMS Microbiol. Rev.* **2005**, *29*, 719.
- (53) Ximenes, E.; Kim, Y.; Mosier, N.; Dien, B.; Ladisch, M. Deactivation of Cellulases by Phenols. *Enzyme Microb. Technol.* **2011**, *48*, 54.
- (54) Pienkos, P. T.; Zhang, M. Role of Pretreatment and Conditioning Processes on Toxicity of Lignocellulosic Biomass Hydrolysates. *Cellulose* **2009**, *16*, 743.
- (55) Jönsson, L. J.; Alriksson, B.; Nilvebrant, N.-O. Bioconversion of Lignocellulose: Inhibitors and Detoxification. *Biotechnol Biofuels* **2013**, *6*, 16.

- (56) Sivers, M. Von; Zacchi, G.; Olsson, L.; Hahn-Hügerdal, B. Cost Analysis of Ethanol Production from Willow Using Recombinant Escherichia Coli. *Biotechnol. Prog.* **1994**, *10*, 555.
- (57) CEPAL. Sostenibilidad Energética en América Latina y el Caribe, el aporte de las fuentes renovables <http://www.eclac.org/publicaciones/xml/9/13319/Lcl.1966e.pdf> (accessed Aug 26, 2013).

CAPÍTULO 3

Diseño Molecular Asistido por Computadoras para la Selección de Solventes en Procesos de Separación

3.1. Introducción

Tradicionalmente, la selección de un producto para una aplicación específica estuvo precedida por estudios e investigaciones sobre una gran cantidad de compuestos y familias de compuestos que involucran desde búsquedas en bases de datos hasta ensayos condicionados por prueba y error. Generalmente, estos métodos requieren demasiado tiempo y esfuerzo para llevarse a cabo. A principio de los años '80 Gani y Brignole (1983)¹ propusieron una nueva metodología para resolver estos problemas basada en

modelos predictivos a contribución grupal. En general, este nuevo y sistemático enfoque consiste en diseñar estructuras moleculares que cumplan con un conjunto de propiedades específicas a partir de grupos submoleculares previamente definidos. Para ello, es necesario generar distintas combinaciones de los grupos submoleculares para conformar diferentes estructuras que serán evaluadas y seleccionadas de acuerdo a sus propiedades físicas estimadas por métodos a contribución grupal. Este procedimiento conlleva un gran número de cálculos e iteraciones por lo que solo es viable cuando es implementado en una computadora. De esta manera nace el Diseño Molecular Asistido por Computadoras (DIMAC).

3.2. Qué es el DIMAC

Un algoritmo de DIMAC se utiliza para sintetizar compuestos químicos que cumplan con ciertas propiedades deseadas. Estas propiedades son estimadas por modelos termodinámicos a contribución grupal cuyas unidades estructurales (grupos submoleculares) son los bloques de construcción utilizados para la síntesis, los cuales están conformados por un conjunto predefinido de átomos y poseen una contribución específica e identificable a los distintos tipos de propiedades. El problema de DIMAC puede ser definido como: *Dado un conjunto de bloques de construcción y un conjunto de propiedades deseadas, generar estructuras moleculares que cumplan con estas propiedades.* Muchas aplicaciones han sido desarrolladas para el diseño de polímeros ², refrigerantes ^{3,4}, solventes ⁵⁻⁸ y otros.

En general, una estrategia para el DIMAC puede estar dividida en dos etapas. Una primera etapa para la síntesis de estructuras cuyas principales características son la selección de grupos que participarán en la síntesis, la caracterización de estos grupos y los criterios de factibilidad molecular; y una segunda etapa de evaluación molecular caracterizada principalmente por la implementación de los métodos a contribución grupal para efectuar los cálculos y estimar las propiedades, y de esta manera verificar el cumplimiento de las restricciones impuestas sobre las propiedades físicas y los criterios de selección.

En la síntesis de estructuras, generalmente se procede combinando directamente los grupos preseleccionados y conformando de este modo todas las estructuras moleculares

posibles. Aunque atractivo, este procedimiento posee la desventaja de generar un gran número de combinaciones posibles, muchas de las cuales suelen ser estructuras que no están presentes en la naturaleza o no pueden ser sintetizadas químicamente. El número total de combinaciones posibles con una cantidad de entre 2 y N grupos en su estructura a partir de K grupos seleccionados que pueden repetirse en la estructura está dado por la siguiente ecuación ⁹:

$$\sum_{i=2}^N \frac{(K+i-1)!}{i!(K-1)!} \quad (3.6)$$

La Tabla 3.1 muestra cómo el número de combinaciones puede crecer rápidamente a valores muy grandes.

Tabla 3.1 - Explosión combinatorial (K=20)

N	Número de estructuras
4	10,605
5	53,109
6	230,209
7	888,009
8	3,108,084
9	10,014,984
10	30,044,994

Para reducir esta explosión combinatoria, innecesaria para el objetivo de diseño molecular aplicado, se introducen criterios que aseguran la factibilidad estructural y química. A través de los criterios de factibilidad estructural se intenta evitar efectos de proximidad. Básicamente, estas restricciones consisten en caracterizar los enlaces libres de cada grupo sub-molecular y fijar las reglas de combinación para determinar la forma en que se combinarán entre ellos. Por otro lado, las restricciones de factibilidad química controlan las combinaciones entre grupos, buscando asegurar que las estructuras generadas sean químicamente factibles.

El procedimiento de evaluación molecular está estrechamente ligado al objetivo por el cual se diseñan las estructuras moleculares. En esta etapa se evalúan las estructuras generadas durante la síntesis molecular en función de las restricciones impuestas sobre las propiedades físicas y los criterios de selección. Estas restricciones suelen imponer que el valor de una propiedad no supere y/o no se encuentre por debajo de límites predefinidos. Dependiendo de la aplicación DIMAC en particular, las propiedades evaluadas pueden ser de dos tipos principales: propiedades físicas del componente puro o propiedades de equilibrio de fases. Ambos tipos de propiedades se estiman mediante modelos predictivos a contribución grupal. Las primeras dependen únicamente de la estructura del componente y generalmente se evalúan con modelos semiempíricos a contribución grupal. Entre ellas se encuentran el punto normal de ebullición, viscosidad, constantes críticas, calor latente de vaporización, densidad, etc. Horvath ¹⁰ da una lista de posibles aplicaciones DIMAC basadas exclusivamente en la estimación de este tipo de propiedades. En cuanto a las propiedades de equilibrio, son aquellas que evalúan el comportamiento del componente en una mezcla y, por lo tanto, dependen de la presencia de otro u otros compuestos en un sistema determinado. Para estimar estas propiedades se utilizan modelos termodinámicos a contribución grupal (Capítulo 6). Algunas de estas propiedades son solubilidad, volatilidad relativa, coeficiente de distribución, selectividad, etc.

3.3. DIMAC en la selección de solventes

En los procesos de separación con agentes másicos, tales como la extracción líquido-líquido o la destilación extractiva, la selección de un solvente óptimo es la principal consideración a tener en cuenta en la etapa de diseño. Esta selección está sujeta a muchos factores como el grado de pureza del compuesto a ser extraído, al tipo de materiales presentes en las instalaciones, consideraciones medioambientales, económicas, etc. Tradicionalmente, la elección del solvente adecuado culminaba luego de un exhaustivo examen sobre una gran cantidad de compuestos y familias de compuestos disponibles generalmente en bases de datos. Esta metodología, basada en conocimientos previos sobre los compuestos, además de ser costosa y de demandar demasiado tiempo, está restringida por la relativa baja cantidad de solventes potencialmente seleccionables. Debido a estas limitaciones, en las últimas décadas se

han establecido enfoques más sistemáticos para solucionar este tipo de problemas basados en el DIMAC.

La metodología de DIMAC aplicada en la selección de solventes en procesos de separación fue introducida a principios de los años 80 por Gani y Brignole ¹¹ como una manera alternativa de utilizar el modelo termodinámico a contribución grupal UNIFAC ¹². A partir de este trabajo nace el Diseño Molecular de Solventes cuyo origen se encuentra en la formulación inversa del problema de selección de solventes:

“Dada una mezcla a separar, sintetizar a partir del conjunto de bloques de construcción estructuras moleculares con las propiedades solventes deseadas.”

Los grupos submoleculares son los bloques de construcción utilizados para diseñar moléculas mientras que las propiedades solventes son estimadas mediante el modelo termodinámico UNIFAC. Este método posee la ventaja de no limitarse al examen de un conjunto predefinido de compuestos, ya que a partir de los grupos UNIFAC se pueden construir y evaluar una gran cantidad de estructuras moleculares. Este algoritmo fue diseñado para construir estructuras lineales (sin ramificaciones); se caracterizaron grupos con valencia uno y dos únicamente. Brignole *et al.* ¹³ extienden esta metodología mejorando el procedimiento de síntesis y evaluación. En base a estos trabajos, Pretel *et al.* ⁵ presentan el programa MOLDES (Molecular Design of Solvents) que es utilizado para la selección de solventes en procesos de extracción líquido-líquido y destilación extractiva. El algoritmo es capaz de diseñar estructuras alifáticas lineales, aromáticas y mixtas (una parte aromática y otra alifática). Este programa de diseño molecular clasifica a los grupos en intermedios (con dos o más enlaces libres) y terminales (un enlace libre). De esta manera se generan estructuras moleculares intermedias que luego son completadas a una estructura molecular final con la adición de grupos terminales. Para conseguir estructuras moleculares factibles y evitar efectos de proximidad, se definieron 3 tipos de enlaces en la síntesis de estructuras alifáticas: enlaces de tipo *K* (enlace a un átomo o grupo electronegativo, como OH, CHO o CH₃COO), de tipo *L* (enlace a un átomo de carbono de un grupo parcialmente electronegativo, como CH₂Cl o CONH₂) y los enlaces *J_i* que son una generalización de los enlaces no restringidos introducidos por Brignole (1985). Los enlaces *J₁*, *J₂*, *J₃* y *J₄* corresponden a los grupos CH₃, CH₂, CH y C respectivamente. Para la síntesis de estructuras aromáticas se encuentran los enlaces de tipo *I* (enlace a un átomo de carbono aromático con hidrógeno

no sustituido, como ACH) y *H* (enlace a un átomo de carbono aromático con hidrógeno sustituido, como ACCH₂). Las reglas para la combinación de estos enlaces son las siguientes:

- R1: Los enlaces *K* pueden combinarse sólo con enlaces del tipo *J_i*.
- R2: Los enlaces *L* pueden combinarse con enlaces *L* o *J_i*.
- R3: Los enlaces remanentes *J_i* de un grupo cambian a *L* luego de la combinación de uno de ellos con un enlace *K*.
- R4: Un anillo aromático solo puede tener enlaces *I* y *H*.
- R5: Un anillo aromático tiene permitido un número máximo de enlaces *H*.

Sin embargo, esta caracterización de grupos con sus reglas combinatoriales poseía cierta ineficacia para generar estructuras ramificadas. Cismondi y Brignole ¹⁴ presentan un trabajo en donde se propone una modificación del algoritmo que perfecciona el diseño de estructuras ramificadas. Para ello, introducen una nueva clasificación de las propiedades de combinación de grupos de acuerdo con su electronegatividad. Redefinieron las propiedades de combinación grupal en términos exclusivamente de enlaces de tipo *J* y *K*. Eliminaron la caracterización de grupos con enlaces de tipo *L*, considerados ahora como una combinación de grupos *K* (electronegativos) y *J* (neutros). En la sección 4.1 se muestra con más detalle el procedimiento de síntesis de este algoritmo. Finalmente, Cismondi *et al.* ¹⁵ presentan ECOFAC, una versión mejorada de MOLDES que permite el diseño de estructuras lineales y ramificadas, predicción de propiedades de compuesto puro y de soluciones con el agregado de algunas propiedades de interés ambiental como el coeficiente de reparto octanol-agua.

En paralelo, se realizaron otras mejoras al método propuesto inicialmente por Gani y Brignole, como el trabajo de Gani, Nielsen y Fredenslund ⁶ y Harper y Gani ¹⁶. En la literatura existe una importante cantidad de trabajos posteriores en relación al diseño molecular de solventes asistido por computadora ^{9,17-22}.

3.4. ECOFAS

Desarrollado durante la presente tesis, ECOFAS es un software para el diseño molecular de productos basado en ECOFAC¹⁵ que permite el diseño generalizado de estructuras

moleculares no limitándose a las aplicaciones relacionadas con los procesos de separación. En esta nueva versión se implementa el modelo termodinámico A-UNIFAC²³ con lo cual fue necesario introducir el efecto asociativo en el diseño de estructuras moleculares, junto con un nuevo método para la predicción de propiedades de compuestos puros²⁴ basado en el trabajo presentado por Pretel *et al.* (1992)²⁵. Además, el diseño de estructuras aromáticas se extiende a anillos aromáticos ramificados y se introducen el enfoque del MOLDES Invertido (ver sección 6) y la aplicación para el diseño de solventes en la promoción de reacciones químicas. Cabe mencionar que el programa ofrece la posibilidad de predecir o buscar en las bases de datos tanto propiedades de compuesto puro como propiedades de mezcla de compuestos ingresados por el usuario. A continuación, se introducen las características principales del procedimiento de síntesis y evaluación de estructuras moleculares y posteriormente se describe el funcionamiento y la interacción entre los distintos módulos del programa.

3.4.1 Síntesis Molecular

Básicamente, la síntesis molecular consiste en el agregado y combinación de grupos hasta llegar a una estructura cerrada, es decir, sin enlaces libres. Este procedimiento necesariamente se encuentra regido por una identificación o caracterización de grupos y una serie de reglas que dirigen el proceso combinatorial, los criterios de factibilidad. Como se describe en la sección anterior, la caracterización grupal y los criterios de factibilidad en el proceso de síntesis fueron evolucionando y ramificándose partiendo del trabajo pionero de Gani y Brignole (1983) y, en este caso en particular, culminando en el actual programa ECOFAS.

Caracterización de las propiedades de combinación de grupos

Muchos de los grupos UNIFAC, que involucran además del grupo funcional un grupo CH₃, CH₂, CH o C, pueden identificarse como grupos “combinados”. Algunos ejemplos de estos grupos son CHNH, CH₂CO, CH₂NH₂, CCl, CH₃N, etc. Estos grupos fueron definidos de esta manera con el objeto de mejorar las predicciones del modelo UNIFAC. En la caracterización de enlaces propuesta por Pretel *et al.*, el enlace libre del átomo de carbono fue definido como un enlace moderadamente electronegativo identificado como de tipo *L*. La actual caracterización, propuesta por Cismondi y Brignole (2004), considera a este tipo de grupos como una combinación entre un grupo

K (electronegativo) y un grupo J (neutro). Esto equivale a caracterizar no solamente a los enlaces libres del grupo, sino también a sus enlaces internos. Por ejemplo, la nueva caracterización aplicada al grupo CCl es (K,1)(J,4) informando que el grupo posee un enlace del tipo K y cuatro del tipo J , uno de los cuales es un enlace interno en el grupo. En la Tabla 3.2 pueden verse algunos ejemplos comparando ambas caracterizaciones. Al grupo metilo también se lo caracteriza como un grupo neutral pero es identificado como de tipo M , diferenciándolo del resto de los grupos neutrales (de tipo J) para evitar que sea tenido en cuenta en los criterios de factibilidad como se explicará más adelante. La Tabla 3.3 muestra la caracterización de la totalidad de los grupos utilizados por ECOFAS para la síntesis de estructuras moleculares. Los mismos se dividen en 19 metagrupos: 14 alifáticos y 5 aromáticos.

Tabla 3.2 - Redefinición de las propiedades de combinación

Grupos UNIFAC	Valencia	Caracterización previa	Descomposición en subgrupos	Nuevas propiedades de combinación
CH ₂ Cl	1	(L,1)	$J_2 + K_1$	(K,1)(J,2)
CHCl	2	(L,2)	$J_3 + K_1$	(K,1)(J,3)
CCl	3	(L,3)	$J_4 + K_1$	(K,1)(J,4)
CH ₂ CO	2	(K,1)(L,1)	$J_2 + K_2$	(K,2)(J,2)
CHNH	3	(K,1)(L,2)	$J_3 + K_2$	(K,2)(J,3)
CH ₂ N	3	(K,2)(L,1)	$J_2 + K_3$	(K,3)(J,2)

Teniendo en cuenta que algunos grupos pueden estar conformados por una combinación de grupos puros de tipo K y J , y que por lo tanto cualquier estructura molecular es en definitiva también una combinación de los mismos grupos, el concepto de síntesis puede resumirse de la siguiente manera: *cada grupo J no puede ser combinado con más de un grupo K* . Es decir que la construcción de moléculas químicamente factibles requiere de la existencia de un enlace entre dos grupos J (enlace del tipo J - J) por cada grupo K incorporado en la molécula luego del primero (esta definición es válida para estructuras no cíclicas).

Criterios de factibilidad para la síntesis de estructuras moleculares

Los criterios de factibilidad se redefinen de la siguiente manera para compuestos cíclicos:

$$K \leq NJJ \quad (3.7)$$

y para compuestos no cíclicos

$$K - 1 \leq NJJ \quad (3.8)$$

donde NJJ es el número de enlaces $J-J$ en la molécula. Las condiciones son válidas tanto para las estructuras intermedias como para las estructuras finales. Los grupos metilo, del tipo M , no se consideran en la adición de nuevos grupos K puesto que no permiten nuevas adiciones debido a su valencia única.

Balance de enlaces de tipo J

Si se construye una estructura intermedia que contenga una cantidad de grupos K inferior a la cantidad de enlaces libres de dicha estructura, podemos expresar un balance para los enlaces entre dos grupos J (enlace del tipo $J-J$) de la siguiente manera:

$$\sum_i iJ_i = 2NJJ + NJF \quad \text{cuando } K \leq NJF \quad (3.9)$$

donde J_i es el número de grupos J de valencia i y NJF el número de enlaces libres del tipo J en la estructura intermedia. Por otro lado, si la cantidad de grupos K presentes es superior a la cantidad de enlaces libres, el balance es:

$$\sum_i iJ_i = 2NJJ + NJF + 2(K - NJF) \quad \text{cuando } K > NJF \quad (3.10)$$

Tabla 3.3 - Propiedades de combinación de los grupos UNIFAC

Propiedades de combinación		Grupos			
(M,1)		CH ₃			
(J,2)		CH ₂			
(J,3)		CH			
(J,4)		C			
(J,2)	(K,1)	CH ₂ Cl	CH ₂ NH ₂	CH ₂ CN	CH ₂ SH
(J,3)	(K,1)	CHCl	CHNH ₂	HCON(CH ₂) ₂	
(J,4)	(K,1)	CCl	CF		
(J,2)	(K,2)	CH ₂ CO	CH ₂ COO	CH ₂ O	CH ₂ NH
		CONHCH ₂	CONCH ₃ CH ₂	FCH ₂ O	CH ₂ S
		C ₂ H ₄ O ₂			
(J,3)	(K,2)	CH-O	CHNH	CON(CH ₂) ₂	CHS
(J,2)	(K,3)	CH ₂ N			
	(K,1)	CH ₂ =CH	OH	CH ₃ CO	CHO
		CH ₃ COO	HCOO	CH ₃ O	CH ₃ NH
		C ₅ H ₄ N	COOH	CHCl ₂	CCl ₃
		CH ₂ NO ₂	I	Br	CH≡C
		Cl(C≡C)	SiH ₃	CCl ₂ F	HCClF
		CClF ₂	C ₂ H ₅ O ₂	CH ₃ S	C ₄ H ₃ S
		CONH ₂	CONHCH ₃	CON(CH ₃) ₂	CF ³
	(K,2)	CH=CH	CH ₂ =C	CH ₃ N	C ₅ H ₃ N
		CCl ₂	CHNO ₂	C≡C	COO
		SiH ₂	SiH ₂ O	C ₄ H ₂ S	CF ₂
	(K,3)	CH=C	SiH	SiHO	
	(K,4)	C=C	Si	SiO	
	(I,1)	ACH	ACF		
	(H,1)	ACCH ₃	ACOH	ACNH ₂	ACCl
		ACNO ₂			
	(K,1)	(H,1) AC	ACCOO		
(J,2)	(K,1)	(H,1) ACCH ₂			
(J,3)	(K,1)	(H,1) ACCH			

El número de enlaces libres del tipo J está dado por:

$$NJF = J_3 + 2J_4 + 2 \quad (\text{estructura no cíclica y } J \geq 1) \quad (3.11)$$

o

$$NJF = J_3 + 2J_4 \quad (\text{estructura cíclica}) \quad (3.12)$$

Multiplicando por 2 la inecuación (3.8), despejando $2NJF$ de la ecuación (3.9) para $K \leq NJF$, reemplazando NJF de la ecuación (3.11) y reordenando, se obtiene:

$$K \leq J_2 + J_3 + J_4 \quad (3.13)$$

o por definición

$$K \leq J \quad (3.14)$$

donde $J = J_2 + J_3 + J_4$.

Cuando $K > NJF$, usamos la ecuación (3.10) en lugar de la ecuación (3.9) y obtenemos la siguiente expresión:

$$2K \leq J + NJF \quad (3.15)$$

Tabla 3.4 - Criterios de factibilidad para estructuras cíclicas y lineales ramificadas

	$K \leq NJF$	$K > NJF$
Estructuras no cíclicas	$K \leq J$	$2K \leq J + NJF$
Estructuras cíclicas	$K \leq J$	$2K \leq J + NJF$
$J=0$		$K \leq 1$

De manera similar podemos obtener un criterio general para la factibilidad de las estructuras cíclicas a partir de la inecuación (2) y utilizando la ecuación (7) en lugar de la (6). La Tabla 3.4 resume la generalización de los criterios de factibilidad.

Reducción del tamaño del problema combinatorial

En la síntesis de estructuras ramificadas, el número de enlaces libres (*NFA*) viene dado por:

$$NFA = 2 + NV_3 + 2NV_4 \quad (\text{compuestos no cíclicos}) \quad (3.16)$$

o

$$NFA = NV_3 + 2NV_4 \quad (\text{compuestos cíclicos}) \quad (3.17)$$

donde NV_3 y NV_4 representan el número de grupos de valencia 3 y 4, respectivamente.

En comparación con la síntesis de estructuras lineales, esta diversidad de posibilidades en cuanto al número de enlaces libres incrementa fuertemente las dimensiones del problema combinatorial. Para limitar y reducir el tamaño de este problema, se implementaron las siguientes etapas en el algoritmo acotando, además, a un máximo de 12 grupos en la estructura final sintetizada:

1. El usuario define las restricciones sobre las propiedades del producto o solvente.
2. El usuario, además, selecciona los grupos intermedios y terminales que participarán en el proceso de síntesis
3. Se generan las meta-Estructuras Moleculares Intermedias (meta-IMSs) con una cantidad de NFAs que puede estar entre 2 y 8, a partir de los meta-grupos intermedios seleccionados, las cuales satisfacen los criterios de factibilidad. Luego, cada meta-IMS es reemplazada por todas las combinaciones posibles de grupos intermedios seleccionados para formar IMSs concretas.
4. De manera similar, se obtienen las pre-Estructuras Moleculares Finales (pre-FMS) a través de la adición de NFA-2 grupos terminales a cada IMS.
5. Selección de las pre-FMS de acuerdo con los criterios de selección (restricción en las propiedades físicas) elegidos por el usuario.
6. Terminación de las FMSs mediante la adición de todas las combinaciones posibles de un par de los grupos terminales seleccionados a cada pre-FMS

aceptada en la etapa anterior, siempre y cuando se conserve su factibilidad química.

7. Selección de las FMS de acuerdo con los criterios de selección elegidos por el usuario.
8. Clasificación y presentación de las FMS obtenidas en función de su complejidad molecular e índice de rendimiento, u otro criterio especificado por el usuario, mostrando las propiedades físicas estimadas.

En general, los modelos termodinámicos a contribución grupal para el cálculo de coeficientes de actividad, tal como UNIFAC, se utilizan en un problema de diseño de solvente. Este tipo de modelos requiere la disponibilidad de parámetros de interacción binaria entre los grupos de los componentes presentes en la mezcla. Cabe agregar, entonces, que en el caso del diseño de solventes, las etapas 3 a 7 eliminan todas aquellas estructuras intermedias o finales que posean grupos sin parámetros de interacción binaria con alguno de los grupos comprendidos dentro del sistema en particular que se esté considerando.

3.4.2 Evaluación Molecular

El éxito del algoritmo depende en gran medida de la etapa de evaluación molecular, la cual está estrechamente ligada al problema de diseño que se esté resolviendo. Esta etapa debe ser capaz de estimar con aceptable exactitud, u obtener de una base de datos, las propiedades físicas de mezcla o de compuesto puro necesarias para satisfacer los requerimientos de los criterios de selección formulados para el diseño del proceso en particular que se esté considerando. Ciertas propiedades de mezclas, como el coeficiente de reparto octanol-agua, suelen ser requeridas incluso cuando el problema de diseño consiste en la síntesis de un compuesto puro. En el caso del diseño de solventes, las restricciones sobre las propiedades de las estructuras solventes sintetizadas pueden requerir el cálculo del punto de ebullición normal, viscosidad o constantes críticas dentro de lo que se refiere a las propiedades de compuesto puro, o propiedades de mezcla tales como la solubilidad del soluto, selectividad del solvente, pérdida de solvente, etc.

La manera más directa de llevar a cabo esta etapa es analizar las estructuras moleculares finales una vez que fueron sintetizadas. Sin embargo, como puede verse en los pasos 5 y

7 del algoritmo de síntesis detallados en la sección anterior, las pre-FMS son evaluadas y seleccionadas antes de que estas sean terminadas, con el objetivo de disminuir el tamaño del problema combinatorial. La potencialidad de una pre-FMS es evaluable debido a que en general contiene las mayores contribuciones grupales de las propiedades físicas de la estructura final. Entonces, eliminar aquellas pre-FMS que no satisfacen los criterios de selección produce una reducción significativa del tamaño del problema combinatorial y, en consecuencia, del tiempo y capacidad de cómputo.

En los capítulos 4 y 5 se estudian las diferentes aplicaciones de ECOFAS y se analizan las propiedades para evaluar las estructuras en las distintas etapas de síntesis molecular.

3.4.3 Elementos básicos del algoritmo

La mayoría de las posibilidades que ofrece ECOFAS relacionadas al diseño molecular, como el Diseño Molecular de Solventes, Diseño Molecular de Solutos (MOLDES Invertido), o el Diseño Molecular de Productos en general, utilizan, en su metodología, tanto la etapa de síntesis como la de evaluación molecular. En cambio, las características relacionadas exclusivamente a la predicción de propiedades necesitan sólo la secuencia de cálculos involucrados en la etapa de evaluación molecular.

Actualmente, el algoritmo está implementado en el lenguaje FORTRAN y el programa computacional resultante consiste en tres módulos principales: Un módulo de especificación de datos, un módulo para la síntesis de estructuras moleculares y un tercer módulo para la evaluación de estructuras en donde están incluidos todos los submódulos relacionados con la predicción de propiedades a contribución grupal.

Módulo de especificación de datos

Este módulo se encarga de solicitar al usuario todos los datos necesarios para especificar el problema que se esté corriendo. Recordemos que ECOFAS puede utilizarse en problemas de selección de solventes, en procesos de separación como la destilación extractiva o la extracción líquido-líquido, en la selección de solventes para la promoción de reacciones químicas de compuestos orgánicos, en el diseño de productos en general y en el cálculo de propiedades o de rendimiento de compuestos específicos. Las etapas involucradas en la especificación de datos y el tipo de datos solicitados dependen exclusivamente del problema a considerar. A continuación se detallan

brevemente estas etapas y el tipo de datos solicitados en los distintos tipos de problemas tratados en ECOFAS.

Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solventes en procesos de separación

La síntesis y selección de solventes puede aplicarse a procesos de extracción líquido-líquido o destilación extractiva. La especificación del problema de separación se realiza a través de la especificación de la mezcla que contiene el componente que se desea separar y del proceso de separación que se utilizará. La mezcla a separar debe ser identificada como una alimentación binaria (componente a ser recuperado + principal componente en el refinado) utilizando los grupos submoleculares UNIFAC que la componen. Una vez identificados estos dos componentes, se verifica la disponibilidad de los parámetros de interacción binaria para los grupos que los conforman, de manera de hacer posible la predicción de las propiedades de equilibrio.

Además de la definición de la mezcla y el proceso de separación, debe especificarse la temperatura de operación o si el sistema forma un azeótropo dependiendo de si el proceso de separación elegido es una extracción líquido-líquido o una destilación extractiva, y deben elegirse el tipo de estructuras a generar, los grupos que participarán en la síntesis molecular, el tipo de parámetros UNIFAC (líquido-líquido, líquido-vapor o dilución infinita) y el modelo termodinámico a contribución grupal a utilizar para la predicción de las propiedades de mezcla (UNIFAC o A-UNIFAC) . Los tipos de estructuras que el programa permite generar son: Aromáticas (cerradas y ramificadas), Alifáticas (lineales y ramificadas) o Cíclicas. En función de la familia de estructuras elegida y de la disponibilidad de parámetros de interacción binaria, se presenta el conjunto de grupos disponibles a ser seleccionados para su participación en el proceso de síntesis. Esta selección se realiza en dos etapas: en primer lugar se seleccionan los grupos que conformarán las estructuras intermedias (grupos intermedios; valencia igual o mayor a 2) y, en segundo lugar, aquellos grupos con valencia simple (grupos terminales). Al finalizar esta selección, se verifica que exista al menos un par de grupos, uno intermedio y otro terminal, con parámetros de interacción para garantizar la síntesis de estructuras.

Finalmente, debe especificarse un último conjunto de datos constituido por las restricciones sobre las propiedades físicas de las estructuras solventes deseadas, las cuales dependen del problema de separación elegido.

Las etapas de este módulo en un problema de diseño molecular de solventes, se esquematizan de la siguiente manera:

1. Selección del proceso de separación
 - extracción líquido-líquido
 - destilación extractiva
2. Selección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir las propiedades de mezcla
 - UNIFAC
 - A-UNIFAC
3. Selección de la tabla de parámetros binarios
 - líquido-líquido
 - líquido-vapor
 - dilución infinita
4. Identificación de la mezcla binaria a separar
 - 4.1. Composición grupal del componente a separar (soluto)
 - 4.2. Composición grupal del principal componente en el refinado
 - 4.3. Verificación de la disponibilidad de parámetros de interacción binaria para los grupos que conforman los componentes de la mezcla.
5. Selección del tipo de estructuras a sintetizar
 - 5.1. Aromáticas
 - 5.2. Alifáticas
 - 5.3. Cíclicas
6. Selección de grupos que participarán en la síntesis
 - 6.1. Selección de grupos intermedios
 - 6.1.1. Eliminación de aquellos grupos intermedios que no posean parámetros de interacción con los grupos de la mezcla a separar
 - 6.1.2. Selección del conjunto de grupos intermedios a partir del conjunto de grupos remanentes en 6.1.1
 - 6.2. Selección de grupos terminales

- 6.2.1. Eliminación de aquellos grupos terminales que no posean parámetros de interacción con los grupos de la mezcla a separar y cuyas funcionalidades no estén representadas en los grupos intermedios seleccionados
- 6.2.2. Selección del conjunto de grupos terminales a partir del conjunto de grupos remanentes de 6.2.1
- 6.3. Verificación de la existencia de parámetros de interacción binaria entre por lo menos un grupo intermedio y un grupo terminal
7. Especificación de los criterios de selección (se determinan las restricciones sobre las propiedades físicas requeridas)

En esta última etapa, por defecto, el programa presenta una lista de propiedades, con límites previamente establecidos. El usuario puede agregar o quitar propiedades de esta lista y establecer nuevos límites en ellas.

Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solutos (enfoque MOLDES Invertido)

Este módulo de especificación de datos es similar al anterior con la particularidad de que las estructuras generadas serán solutos y no solventes. Deben especificarse el principal componente en el refinado y el solvente elegido para efectuar la separación. El algoritmo interpreta que la mezcla a separar es un sistema binario y generará una lista de componentes potencialmente extraíbles en una mezcla con el componente presente en el refinado por el solvente elegido. Las etapas de este módulo son:

1. Selección del proceso de separación
 - extracción líquido-líquido
 - destilación extractiva
2. Selección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir las propiedades de mezcla
 - UNIFAC
 - A-UNIFAC
3. Selección de la tabla de parámetros binarios
 - líquido-líquido
 - líquido-vapor
 - dilución infinita

4. Identificación del solvente y del principal componente en el refinado
 - 4.1. Composición grupal del solvente
 - 4.2. Composición grupal del principal componente en el refinado
 - 4.3. Verificación de la disponibilidad de parámetros de interacción binaria para los grupos que conforman estos componentes.
5. Selección del tipo de estructuras a sintetizar
 - 5.1. Aromáticas
 - 5.2. Alifáticas
 - 5.3. Cíclicas
6. Selección de grupos que participarán en la síntesis (sub-etapas son equivalentes a las de la etapa 6 del Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solventes en procesos de separación)
7. Especificación de los criterios de selección (se determinan las restricciones sobre las propiedades físicas requeridas)

Módulo de especificación de datos en el Diseño de Productos

Esta opción se utiliza para generar estructuras que cumplan con ciertos requisitos en sus propiedades físicas independientemente de algún proceso u operación en particular. Además de los límites en las propiedades de compuesto puro, el usuario puede especificar límites en propiedades de mezcla en ocasiones en que se requiera generar estructuras que presenten solubilidades especificadas o, en relación con lo anterior, compuestos que generen una nueva fase con algún componente en particular. Al hacerlo, el programa le solicitará al usuario ingresar el componente que formará el sistema binario con las estructuras generadas.

Las etapas de este módulo son las siguientes:

1. Selección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir las propiedades de mezcla[°]
 - UNIFAC
 - A-UNIFAC

[°] Cabe aclarar que dentro de las propiedades de compuesto puro se encuentra el coeficiente de partición octanol-agua, razón por la cual en este módulo se requiere la elección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir propiedades de mezcla.

2. Selección de la tabla de parámetros binarios
 - líquido-líquido
 - líquido-vapor
 - dilución infinita
3. Elección del cálculo de propiedades de mezcla. En caso de que se requieran, el programa solicitará el componente que formará el sistema binario.
4. Selección del tipo de estructuras a sintetizar
 - 4.1. Aromáticas
 - 4.2. Alifáticas
 - 4.3. Cíclicas
5. Selección de grupos que participarán en la síntesis (sub-etapas son equivalentes a las de la etapa 6 del Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solventes en procesos de separación)
6. Especificación de los criterios de selección (se determinan las restricciones sobre las propiedades físicas requeridas)

Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solventes en la promoción de reacciones químicas

Esta herramienta permite el diseño de solventes con las propiedades más apropiadas para la promoción entre compuestos orgánicos en fase líquida (Capítulo 7). Las etapas involucradas en este módulo para el ingreso de datos son las siguientes:

1. Selección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir las propiedades de mezcla
 - UNIFAC
 - A-UNIFAC
2. Selección de la tabla de parámetros binarios
 - líquido-líquido
 - líquido-vapor
 - dilución infinita
3. Identificación de reactivos y productos
 - 3.1. Composición grupal de reactivos
 - 3.2. Composición grupal de productos
 - 3.3. Verificación de la disponibilidad de parámetros de interacción binaria para los grupos que conforman estos componentes.

4. Especificación de las condiciones de reacción
5. Selección del tipo de estructuras a sintetizar
 - 5.1. Aromáticas
 - 5.2. Alifáticas
 - 5.3. Cíclicas
6. Selección de grupos que participarán en la síntesis (sub-etapas son equivalentes a la etapa 6 del Módulo de especificación de datos en el Diseño Molecular de Solventes en procesos de separación)
7. Especificación de los criterios de selección (se determinan las restricciones sobre las propiedades físicas requeridas)

Módulo de especificación de datos en el Cálculo de Propiedades

Esta característica en ECOFAS permite estimar propiedades físicas de un componente o mezcla especificados. Las etapas que lo conforman se describen a continuación:

1. Selección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir las propiedades de mezcla^f
 - UNIFAC
 - A-UNIFAC
2. Selección de la tabla de parámetros binarios
 - líquido-líquido
 - líquido-vapor
 - dilución infinita
3. Identificación del componente o la mezcla
4. Especificación de los criterios de selección (se determinan las restricciones sobre las propiedades físicas requeridas)

Módulo de síntesis y selección molecular

Este módulo utiliza los datos obtenidos por el módulo de especificación de datos e implementa los procedimientos de síntesis de estructuras moleculares factibles, descrito en las secciones anteriores, para cada tipo de estructuras; y realiza los

^f Cabe aclarar que dentro de las propiedades de compuesto puro se encuentra el coeficiente de partición octanol-agua, razón por la cual en este módulo se requiere la elección del modelo termodinámico que se utilizará para predecir propiedades de mezcla.

procedimientos de evaluación molecular basados en las propiedades físicas calculadas y en las restricciones determinadas sobre las mismas. La evaluación molecular, como se mencionó anteriormente, se aplica en las pre-FMS, con el objetivo de reducir el número de las mismas que continúan el proceso de síntesis, y en las FMS de manera de efectuar la selección final de moléculas. Una vez finalizado este proceso de síntesis y selección, las FMS que satisfacen todas las restricciones sobre las propiedades físicas son ordenadas en base a alguna propiedad, combinación de propiedades o característica que permita evaluar su funcionalidad para el proceso de diseño considerado.

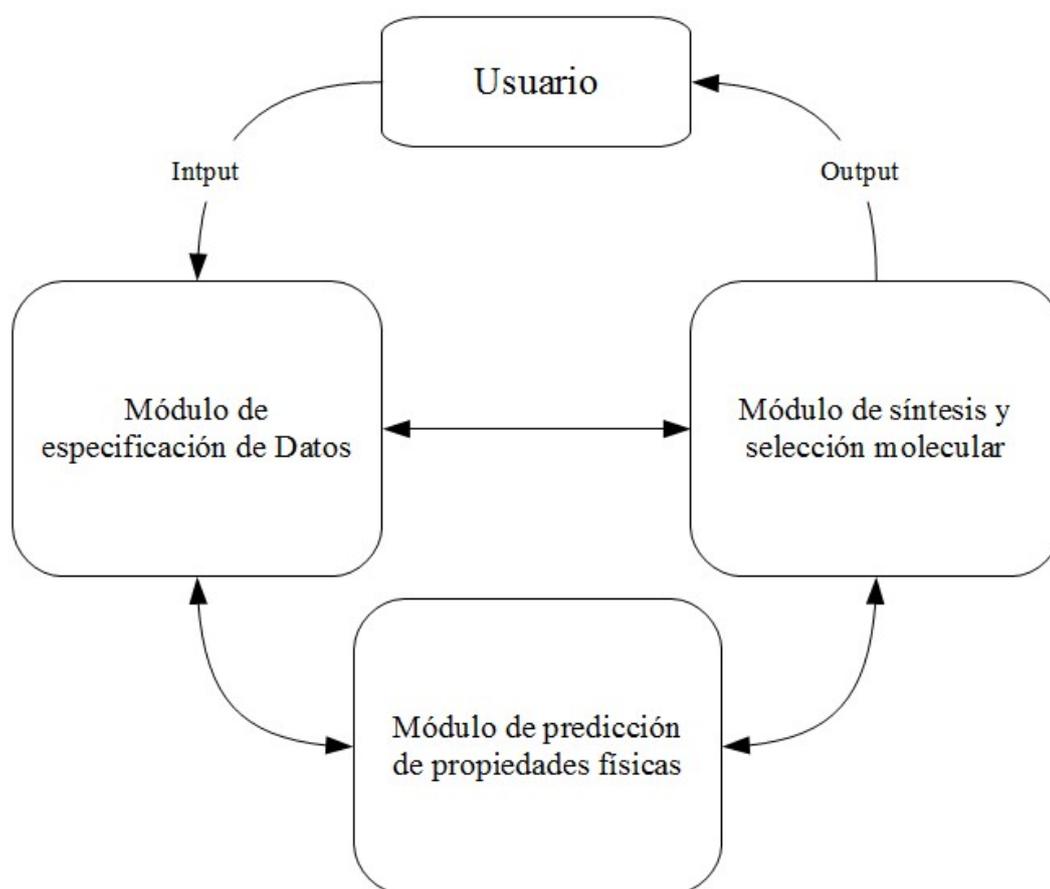


Figura 3.1 - Estructura del programa ECOFAS

Módulo de predicción de propiedades

En este módulo están implementados los cálculos y las especificaciones de todos los modelos termodinámicos a contribución grupal para la predicción de propiedades. Los

dos módulos descritos anteriormente, requieren la información de estos modelos termodinámicos y, por lo tanto, interactúan continuamente con este módulo. El módulo de especificación de datos, por ejemplo, necesita conocer los parámetros grupales de interacción binaria disponibles para realizar la selección de grupos. El módulo de síntesis y evaluación molecular requiere la predicción de propiedades efectuada por los modelos termodinámicos para poder evaluar las estructuras sintetizadas. Con estos objetivos, el programa accede a las subrutinas y funciones para el cálculo de propiedades de componente puro y de equilibrio entre fases incluidas en este módulo, y a las bases de datos que poseen la información de los modelos predictivos a través de este módulo.

La Figura 3.1 esquematiza la estructura de ECOFAS y la interacción entre los módulos que lo componen.

3.5. MOLDES Invertido

Los avances realizados en esta tesis están motivados principalmente en el problema de selección de solventes para procesos de separación en biorrefinerías. En el capítulo anterior se vio que la separación de los compuestos orgánicos que son tóxicos para el proceso de fermentación de azúcares provenientes de la hidrólisis de biomasa a través de la extracción líquido-líquido difiere en algunos aspectos de los problemas de extracción líquida convencionales: el número de compuestos a extraer es bastante elevado, existe una gran variedad de estos compuestos, el extracto que los contiene posee un interés secundario y el principal producto es el refinado. Los potenciales solventes, además de evaluarse en función de las clásicas propiedades primarias de solvente, deberían someterse a una selección con nuevas restricciones en las propiedades físicas. Un solvente adecuado para la detoxificación debería tener una alta volatilidad relativa en relación con el agua, una pérdida de solvente moderada y un relativamente bajo peso molecular con respecto a los productos extraídos. Además, las estructuras seleccionadas deberán poder ser recuperadas del extracto en el destilado y ser fácilmente separados de la fase acuosa del refinado. Estas restricciones reducen significativamente el número de solventes apropiados para este tipo de operación de separación.

Las características antes mencionadas permiten formular de una manera diferente el problema de evaluación de solventes: *“Dado un solvente en particular, evaluar su rendimiento en la remoción de todos los solutos que pueden ser derivados del conjunto de grupos característico de los compuestos presentes en el hidrolizado de biomasa lignocelulósica”*. En base a esta formulación, se diseñó un algoritmo basado en la metodología síntesis y evaluación de ECOFAS que permite generar compuestos removibles de una mezcla en particular a partir de un solvente elegido por el usuario. A continuación se presentarán algunos resultados que ejemplifican la estrategia del MOLDES Invertido.

La Tabla 3.5 muestra el resultado de una corrida convencional de ECOFAS para selección de solventes (MOLDES original) en el proceso de la extracción de vainillina de una solución acuosa. La vainillina es uno de los compuestos que han demostrado ser tóxicos durante la fermentación²⁶. Entre las estructuras mejores posicionadas en el ranking de resultados se encuentran los primeros alcoholes de la serie de n-alcános, el pentanal (valeraldehído), hexanal, butirato de metilo y el acetato de etilo. A partir de esta información, podríamos evaluar cada una de las estructuras generadas utilizando el enfoque de MOLDES Invertido y, según el análisis de los resultados, escoger aquel solvente que haya mostrado un mejor rendimiento. Aunque un análisis más detallado de este conjunto de solventes, nos permitiría hacer una selección conveniente para continuar con el estudio, reduciendo de esta manera las variables del problema. El comportamiento solvente de la serie de n-alcános resulta atractivo para el proceso de detoxificación. Sin embargo, los primeros compuestos de esta serie deberían no ser considerados por la formación de mezclas azeotrópicas con el agua. Existe, en esta serie, una compensación entre el coeficiente de distribución en el tipo de compuestos a separar y la pérdida de solvente; a medida que crece el tamaño de la cadena parafínica, disminuyen el valor de pérdida de solvente como así también el coeficiente de distribución. Entonces, se puede pensar que un solvente razonable para el problema de detoxificación es el n-pentanol debido, además de lo expuesto anteriormente, a su bajo punto de ebullición (410-412 K) y a que puede ser extraído fácilmente del refinado acuoso. Otro potencial candidato es el acetato de etilo. Se ha reportado ^{27,28} que el acetato de etilo es un buen solvente para la detoxificación debido a la remoción en un 56% del ácido acético y a la completa extracción del furfural, vainillina y del ácido 4-hridobenzóico, además de encontrarse una gran cantidad de compuestos fenólicos de

bajo peso molecular en el extracto. En base a estas consideraciones, elegimos al n-pentanol y al acetato de etilo para evaluar su rendimiento según el enfoque de MOLDES Invertido.

La Tabla 3.6 compara los resultados obtenidos tras la evaluación del n-pentanol y el acetato de etilo como solventes promisorios para la extracción líquida de los compuestos inhibitorios en proceso de fermentación. Esta tabla se confeccionó tomando aquellos solutos en común entre la lista de estructuras (solutos) generadas por ECOFAS en ambas corridas. Se descartaron, además, los compuestos que no están presentes en las mezclas de hidrolizados o que no han sido reportados como tóxicos para la fermentación.

Tabla 3.5 - Diseño de solventes en la extracción de vainillina de una solución acuosa

Componente a ser recuperado:	(ACH) ₃ (AC) ₂ (ACOH) ₁ (CHO) ₁ (CH ₃ O) ₁			
Temperatura de ebullición (K) :	558			
Grupos que participan en la síntesis:	(CH ₂), (CH=CH), (CH ₂ CO), (CH ₂ COO), (CH ₂ O), (FCH ₂ O), (CH ₃), (OH), (CHO)			
Nombre	Tb (K)	Selectividad	Pérdida de solvente (%)	Coefficiente distribución
1-Butanol	390.8	18.74	8.6	10.31
Valeraldehído	376.1	17.13	6.4	7.47
1-Pentanol	410.9	17.86	3.9	7.26
1-Hexanol	430.1	16.97	1.7	5.34
1-Hexanal	401.4	14.49	2.7	4.44
1-Heptanol	449.4	16.14	0.72	4.06
1-Octanol	468.4	15.38	0.3	3.18
Butirato de metilo	375.9	8.1	1.8	0.88
Acetato de etilo	189.4	17.45	6.48	1.15
<i>Solventes con dos grupos funcionales</i>				
2-butoxietanol	444.5	4.48	7	9.86
Heptanodiol	539	11.76	6.24	6.82

Examinando la Tabla 3.6, vemos que el mejor rendimiento, según los valores de los coeficientes de distribución y de la pérdida de solvente para cada compuesto, lo posee el n-pentanol. Es necesario tener en cuenta que los valores estimados para estas propiedades de solvente fueron obtenidos utilizando el modelo UNIFAC. Este modelo

no tiene en cuenta los posibles efectos asociativos entre las moléculas, lo cual puede producir importantes desviaciones en las predicciones. Muchos de los grupos funcionales presentes en los compuestos generados tras la hidrólisis del material lignocelulósico, como el grupo carboxilo, el hidróxilo o grupo éster, poseen la capacidad de asociar. Esta razón nos llevó a implementar un modelo termodinámico para la predicción de propiedades de mezcla, como A-UNIFAC, que sí tenga en cuenta los efectos de asociación. En el siguiente capítulo desarrollaremos la metodología para la implementación de este modelo en ECOFAS y compararemos los resultados obtenidos con los presentados en esta sección.

Tabla 3.6 - Comparación de los coeficientes de distribución obtenidos a partir de la implementación del enfoque MOLDES Invertido en la evaluación del acetato de etilo y el 1-pentanol como solventes para la detoxificación.

Grupos que participan en la síntesis:

(CH₂), (CH=CH), (CH₂CO), (CH₂COO), (CH₂O), (FCH₂O), (CH₃), (OH), (COOH), (CHO), (ACH), (AC), (ACOH)

Solutos	Acetato de etilo (6.48)*	1-Pentanol (3.88)*
Ácido acético	0.33	0.81
Ácido p-hidroxibenzóico	1.97	4.93
Vainillina	1.15	1.98
Ácido 3,4-dihidroxibenzóico	0.12	0.73
Ácido ferúlico	10.81	10.34
Ácido metilpropanedióico	0.09	0.43
Fenol	24.51	24.52

*Pérdida de solvente

Referencias

- (1) R. Gani, E. A. B. Molecular Design of Solvents for Liquid Extraction Based on UNIFAC. *Fluid Phase Equilibria*, 13 331-340 **1983**, 13, 331.
- (2) Venkatasubramanian, V.; Chan, K.; Caruthers, J. M. Computer-Aided Molecular Design Using Genetic Algorithms. *Comput. Chem. Eng.* **1994**, 18, 833.
- (3) Joback, K. G. Designing Molecules Possessing Desired Physical Property Values, 1989.
- (4) Churi, N.; Achenie, L. E. K. Novel Mathematical Programming Model for Computer Aided Molecular Design. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, 35, 3788.
- (5) Pretel, E. J.; López, P. A.; Bottini, S. B.; Brignole, E. A. Computer-Aided Molecular Design of Solvents for Separation Processes. *AIChE J.* **1994**, 40, 1349.
- (6) Gani, R.; Nielsen, B.; Fredenslund, A. A Group Contribution Approach to Computer-Aided Molecular Design. *AIChE J.* **1991**, 37, 1318.
- (7) Marcoulaki, E. C.; Kokossis, a. C. On the Development of Novel Chemicals Using a Systematic Optimisation Approach. Part II. Solvent Design. *Chem. Eng. Sci.* **2000**, 55, 2547.
- (8) Foli, M.; Adjiman, C. S.; Pistikopoulos, E. N. The Design of Solvents for Optimal Reaction Rates. **2004**, 175.
- (9) Joback, K. G.; Stephanopoulos, G. SEARCHING SPACES OF DISCRETE SOLUTIONS: THE DESIGN OF MOLECULES POSSESSING DESIRED PHYSICAL PROPERTIES. **1995**, 21.
- (10) Horvath, A. L. *Molecular Design: Chemical Structure Generation from the Properties of Pure Organic Compounds*; Access Online via Elsevier, 1992.
- (11) Gani, R.; Brignole, E. A. Molecular Design of Solvents for Liquid Extraction Based on UNIFAC. *Fluid Phase Equilib.* **1983**, 13, 331.
- (12) Fredenslund, A.; Jones, R. L.; Prausnitz, J. M. Group-Contribution Estimation of Activity Coefficients in Nonideal Liquid Mixtures. *AIChE J.* **1975**, 21, 1086.
- (13) Brignole, E. A.; Bottini, S.; Gani, R. A Strategy for the Design and Selection of Solvents for Separation Processes. *Fluid Phase Equilib.* **1986**, 29, 125.
- (14) Cismondi, M.; Brignole, E. A. Molecular Design of Solvents: An Efficient Search Algorithm for Branched Molecules. **2004**, 784.
- (15) Cismondi, M.; Diaz, M. S.; Espinosa, S.; Brignole, E. A. MOLECULAR SOLVENT DESIGN AND NEAR CRITICAL SOLVENTS OPTIMIZATION WITH ECOFAC. *Lat. Am. Appl. Res.* **2003**, 33, 269.

- (16) Harper, P. M.; Gani, R. A Multi-Step and Multi-Level Approach for Computer Aided Molecular Design. *Comput. Chem. Eng.* **2000**, *24*, 677.
- (17) Constantinou, L.; Bagherpour, K.; Gani, R.; Klein, J. A.; Wu, D. T. Computer Aided Product Design: Problem Formulations, Methodology and Applications. *Comput. Chem. Eng.* **1996**, *20*, 685.
- (18) Yang, X.; Song, H. Computer Aided Molecular Design of Solvents for Separation Processes. *Chem. Eng. Technol.* **2006**, *29*, 33.
- (19) Friedler, F.; Fan, L. T.; Kalotai, L.; Dallos, A. A Combinatorial Approach for Generating Candidate Molecules with Desired Properties Based on Group Contribution. *Comput. Chem. Eng.* **1998**, *22*, 809.
- (20) Louaer, I.; Meniai, A.-H.; Larkeche, O.; Bencheikh-Lehocine, M. Computer-Aided Design and Test of New Refrigerants for Anabsorption Cycle Using Group Contribution Methods. *Desalination* **2007**, *206*, 620.
- (21) Lei, Z.; Wang, H.; Zhou, R.; Duan, Z. Solvent Improvement for Separating C4 with ACN. *Comput. Chem. Eng.* **2002**, *26*, 1213.
- (22) Chen, B.; Lei, Z.; Li, Q.; Li, C. Application of CAMD in Separating Hydrocarbons by Extractive Distillation. *AIChE J.* **2005**, *51*, 3114.
- (23) Mengarelli, A. C.; Brignole, E. a.; Bottini, S. B. Activity Coefficients of Associating Mixtures by Group Contribution. *Fluid Phase Equilib.* **1999**, *163*, 195.
- (24) Scilipoti, J.; Cismondi, M.; Brignole, E. a. Prediction of Physical Properties for Molecular Design of Solvents. *Fluid Phase Equilib.* **2013**.
- (25) Pretel, E.; Lopez, P.; Mengarelli, A.; Brignole, E. Prediction of Physical Properties for Molecular Design of Solvents. *Lat. Am. Appl. Res.* **1992**, *22*, 187.
- (26) Luo, C.; Brink, D. L.; Blanch, H. W. Identification of Potential Fermentation Inhibitors in Conversion of Hybrid Poplar Hydrolyzate to Ethanol. **2002**, *22*, 125.
- (27) Wilson, J. J.; Deschatelets, L.; Nishikawa, N. K. Comparative Fermentability of Enzymatic and Acid Hydrolysates of Steam-Pretreated Aspenwood Hemicellulose by *Pichia Stipitis* CBS 5776. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 592.
- (28) Palmqvist, E.; Hahn-Hägerdal, B. Fermentation of Lignocellulosic Hydrolysates. I: Inhibition and Detoxification. *Bioresour. Technol.* **2000**, *74*, 17.

CAPÍTULO 4

El Efecto Asociativo en el Diseño Molecular de Solventes

4.1. Introducción

En ECOFAS, la selección de moléculas se realiza evaluando las propiedades físicas de las estructuras sintetizadas. Un conjunto de estas propiedades son aquellas relacionadas con el equilibrio entre fases. Este conjunto de propiedades se calculan en base a modelos termodinámicos a contribución grupal. Entre éstas se incluyen el poder solvente, la selectividad, el coeficiente de distribución, la pérdida de solvente, la volatilidad relativa y otras. En este capítulo se introducen los modelos UNIFAC y A-UNIFAC utilizados por ECOFAS para la predicción de propiedades de equilibrio, y se describe la metodología desarrollada para la introducción del efecto asociativo en el DIMAC.

4.2. Propiedades Basadas en el Equilibrio Entre Fases

4.2.1. Equilibrio líquido-vapor

El cálculo del equilibrio líquido-vapor ha sido tradicionalmente enfocado desde dos aproximaciones:

- 1- modelos de coeficiente de actividad (Ley de Raoult modificada o enfoque γ - ϕ)
- 2- ecuaciones de estado (enfoque ϕ - ϕ)

En ambos casos, el punto de partida es el criterio de isofugacidad en el equilibrio. Para una mezcla de NC componentes, el criterio de isofugacidad se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$\hat{f}_i^V = \hat{f}_i^L \quad i = 1, 2, \dots, NC \quad (4.18)$$

donde

\hat{f}_i^V : fugacidad del componente i en la fase vapor;

\hat{f}_i^L : fugacidad del componente i en la fase líquida.

Para modelos γ - ϕ , la Ec. (4.18) se reescribe de la siguiente forma:

$$y_i \phi_i^V P = x_i \gamma_i \phi_i^S P_i^S \quad (4.19)$$

donde

x_i, y_i : composiciones molares del componente i en la fase líquida y vapor, respectivamente;

ϕ_i^V : coeficiente de fugacidad del componente i en la fase vapor;

γ_i : coeficiente de actividad del componente i en la fase líquida;

ϕ_i^S : coeficiente de fugacidad del componente i en el punto de saturación;

P : presión total;

P_i^S : presión de saturación del componente i ;

POY : factor de corrección de Poynting.

A presiones bajas y moderadas $\varphi_i^S \approx 1$ y $POY \approx 1$, y la Ec.(4.19) se reduce a la siguiente expresión:

$$y_i \varphi_i^V P = x_i \gamma_i P_i^S \quad (4.20)$$

Si la fase vapor puede considerarse como un gas ideal, entonces $\varphi_i^V = 1$ y obtenemos una Ley de Raoult modificada sólo por el efecto de los coeficientes de actividad en fase líquida.

En el enfoque ϕ - ϕ , la Ec.(4.18) se escribe de la siguiente manera:

$$y_i \varphi_i^V = x_i \varphi_i^L \quad (4.21)$$

donde

φ_i^L : coeficiente de fugacidad del componente i en la fase líquida;

En ambos enfoques de cálculo o modelado, los coeficientes de fugacidad se obtienen de ecuaciones de estado. Los coeficientes de actividad se obtienen de métodos predictivos que representan la fase líquida. Tanto las ecuaciones de estado como los modelos de coeficientes de actividad se usan como base para la predicción del equilibrio entre fases a contribución grupal.

4.2.2. Equilibrio líquido-líquido

En general, el equilibrio líquido-líquido se ha representado utilizando modelos de coeficientes de actividad. Cuando dos fases líquidas alcanzan el equilibrio se satisface el criterio de isoactividad:

$$\gamma_{i,1} x_{i,1} = \gamma_{i,2} x_{i,2} \quad i = 1, 2, \dots, NC \quad (4.22)$$

donde

γ_{ij} : coeficiente de actividad del componente i en la fase j ;

x_{ij} : fracción molar del componente i en la fase j ;

4.2.3. Modelos a contribución grupal

Los modelos a contribución grupal para el cálculo de propiedades de equilibrio entre fases resultan particularmente atractivos porque permiten predecir propiedades de mezclas para las cuales no existen datos experimentales. El concepto de considerar una mezcla como una solución de grupos funcionales, en lugar de una solución de moléculas, fue introducido por Wilson y Deal (1962)¹. En este caso, se utilizan parámetros que caracterizan las interacciones binarias entre grupos funcionales, en lugar de parámetros que caracterizan las interacciones binarias entre compuestos químicos. De esta manera, el número de parámetros de interacción es mucho menor, dado que el número de grupos funcionales es mucho menor que el número de especies químicas. El concepto de solución de grupos fue utilizado para desarrollar los modelos ASOG (Derr y Deal, 1969)² y UNIFAC (Fredenslund *et al.*, 1975)³. El modelo UNIFAC, el más popular de los dos, permite obtener coeficientes de actividad de fases líquidas en mezclas de compuestos no electrolitos, con mayor o menor grado de no idealidad. Dos décadas más tarde, Mengarelli *et al.* (1999)⁴ proponen una modificación en el modelo UNIFAC que tiene en cuenta de manera explícita efectos asociativos como los de tipo puente hidrógeno, entre ciertos grupos polares. Este modelo se denominó A-UNIFAC. A continuación, se introducen los modelos UNIFAC y A-UNIFAC, utilizados por ECOFAS para la predicción de propiedades de equilibrio.

Modelo UNIFAC

El modelo termodinámico a contribución grupal UNIFAC (Fredenslund *et al.*, 1975, 1977)^{3,5} ha demostrado ser una herramienta simple y confiable para la predicción de coeficientes de actividad en fase líquida. Este método combina el concepto de solución de grupos con el modelo UNIQUAC, una derivación de la teoría cuasi-química para mezclas líquidas de Guggenheim⁶, en el cual el coeficiente de actividad de un componente en una mezcla se descompone en una contribución *combinatorial* debida a las diferencias de tamaño y forma entre las moléculas, y una contribución *residual* debida a las energías de interacción entre las mismas. La contribución combinatorial depende de parámetros de componentes puros, mientras que la contribución residual depende de parámetros de interacción entre las moléculas. El modelo UNIFAC conserva

la forma de la contribución combinatorial del modelo UNIQUAC con la diferencia de que los parámetros del componente puro son calculados mediante la suma de las contribuciones grupales de los grupos submoleculares que componen la molécula. Por otro lado, el término residual se basa en el modelo ASOG (Derr y Deal, 1969)², donde los coeficientes de actividad en una mezcla están relacionados con las interacciones entre los grupos submoleculares que conforman la estructura de cada componente.

La ecuación del modelo UNIFAC para el coeficiente de actividad del componente i en una mezcla multicomponente es:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (4.23)$$

donde

γ_i = coeficiente de actividad del componente i ;

$\ln \gamma_i^C$ = contribución combinatorial al $\ln \gamma_i$;

$\ln \gamma_i^R$ = contribución residual al $\ln \gamma_i$.

El término combinatorial se calcula de la siguiente manera:

$$\ln \gamma_i^C = 1 - \frac{\phi_i}{x_i} + \ln \frac{\phi_i}{x_i} - 5q_i \left(1 - \frac{\phi_i}{\theta_i} + \ln \frac{\phi_i}{\theta_i} \right) \quad (4.24)$$

con

$$\phi_i = \frac{x_i r_i}{\sum_j x_j r_j} \qquad \theta_i = \frac{x_i q_i}{\sum_j x_j q_j}$$

donde ϕ_i y θ_i son las fracciones de volumen y de área molecular del componente i en la mezcla, respectivamente, y x_i es la fracción molar del componente i en la fase líquida.

Los parámetros de componente puro r_i y q_i son, respectivamente, el volumen y la

superficie molecular de van der Waals. En UNIFAC, estos r_i y q_i son calculados como la suma de los parámetros grupales de volumen R_k y de área superficial Q_k :

$$r_i = \sum_k v_k^i R_k \qquad q_i = \sum_k v_k^i Q_k$$

donde v_k^i es el número de grupos de tipo k presente en el componente i .

La contribución residual al coeficiente de actividad del componente i en una mezcla está dada por la siguiente ecuación:

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^i (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^i) \quad (4.25)$$

donde Γ_k es el coeficiente de actividad residual del grupo k en la solución y Γ_k^i el coeficiente de actividad residual del grupo k en una solución de referencia que contiene solo moléculas del tipo i . Este último término es necesario para normalizar el valor de γ_i^R que alcanza la unidad cuando $x_i \rightarrow 1$.

El coeficiente de actividad grupal para cada grupo k se calcula como:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[1 - \ln \left(\sum_m \Theta_m \Psi_{mk} \right) - \sum_m \frac{\Theta_m \Psi_{km}}{\sum_n \Theta_m \Psi_{nm}} \right] \quad (4.26)$$

Esta ecuación también se utiliza para el cálculo de Γ_k^i . En la eq. (4.26), las sumatorias se extienden sobre todos los grupos presentes en la solución. Θ_m es la fracción de área superficial del grupo m y se calcula de manera similar a θ_i :

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (4.27)$$

donde X_m es la fracción molar del grupo m en la muestra y se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$X_m = \frac{\sum_i v_m^i x_i}{\sum_i \sum_n v_n^i x_i} \quad (4.28)$$

la variable de interacción grupal Ψ_{mn} entre los grupos m y n depende de la temperatura y se calcula a partir de los parámetros residuales a_{mn} del modelo:

$$\Psi_{mn} = \exp\left[-\frac{U_{mn} - U_{nn}}{RT}\right] = \exp\left[-\frac{a_{mn}}{T}\right] \quad (4.29)$$

Los parámetros de interacción residuales a_{mn} tienen unidades de temperatura y no son simétricos ($a_{mn} \neq a_{nm}$) debido a que cuantifican la diferencia de interacción entre dos grupos distintos U_{mn} y entre grupos iguales U_{nn} . Originalmente, los parámetros de interacción eran independientes de la temperatura, pero modificaciones posteriores⁷ propusieron la dependencia de a_{mn} con la temperatura. En cualquier caso estos parámetros de interacción se obtienen a partir de datos experimentales de equilibrio entre fases de mezclas que contengan los grupos de interés. Los primeros parámetros publicados por Fredenslund *et al.* (1975) fueron obtenidos a partir de datos de equilibrio líquido-vapor (ELV), que luego fueron actualizados en sucesivos trabajos⁸⁻¹². Sin embargo, el modelo basado en la tabla de parámetros de ELV arroja resultados poco precisos para la predicción del equilibrio líquido-líquido (ELL), debido a la incapacidad de los modelos de energías libres de exceso en representar el equilibrio líquido-vapor y el equilibrio líquido-líquido al mismo tiempo con aceptable exactitud. Por esta razón, Magnussen *et al.* (1981)¹³ desarrollaron una nueva tabla de parámetros de interacción basada en datos de ELL.

En UNIFAC, los grupos submoleculares se dividen en diferentes conjuntos de grupos principales. Cada conjunto de grupos principales contiene diferentes subgrupos que poseen los mismos parámetros de interacción a_{mn} . Los subgrupos, por su parte, están caracterizados por los parámetros de volumen R y de área superficial Q (ver Tabla 4.1).

El modelo UNIFAC puede obtener muy buenas predicciones para una gran variedad de sistemas debido a la disponibilidad de parámetros de interacción para un vasto número de grupos, y por lo tanto es una herramienta muy útil para resolver problemas de equilibrio de fase como los que se encuentran frecuentemente en el diseño de procesos químicos¹⁴⁻²⁰. Sin embargo, UNIFAC posee algunas limitaciones detalladas a continuación:

- El modelo no es capaz de distinguir entre isómeros debido a que está basado en el concepto de solución de grupos.
- Su aplicabilidad está limitada a bajas presiones y temperaturas, y a sistemas que no posean gases condensables ni electrolitos.
- No considera los efectos de proximidad.
- No considera efectos asociativos.

A-UNIFAC

Mengarelli *et al.*(1999)⁴, proponen una modificación del modelo UNIFAC que permite tener en cuenta los efectos asociativos en el cálculo del coeficiente de actividad. Esta modificación consiste en adicionar un término asociativo a las contribuciones combinatorial y residual originales. Este término está basado en la teoría de Wertheim²¹⁻²⁴ y utiliza el enfoque a contribución grupal propuesto por Zabaloy *et al.*²⁵ y Gros *et al.*²⁶ en el modelo GCA-EOS. En la teoría de Wertheim, el mecanismo de asociación se determina a través de los sitios asociativos asignados a una molécula. De manera similar, en un modelo a contribución grupal la manera en que los grupos se asocian está determinada por el número y tipo de sitios asociativos de cada grupo.

La expresión general para la contribución asociativa es una función de la fracción no asociada del grupo k a través de sitio l en la solución ($X^{(l,k)}$) y en el componente puro i ($X_i^{(l,k)}$), y tiene la siguiente forma:

$$\ln \gamma^{asoc} = \sum_{k=1}^{NGA} \left\{ \nu_k^i \sum_{l=1}^{M_k} \left[\ln \left(\frac{X^{(l,k)}}{X_i^{(l,k)}} \right) + \frac{X_i^{(l,k)} - X^{(l,k)}}{2} \right] + \sum_{l=1}^{M_k} \left(\frac{1}{X^{(l,k)}} - \frac{1}{2} \right) n_k^* \left(\frac{\partial X^{(l,k)}}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_j} \right\} \quad (4.30)$$

donde n_k^* es el número de moles del grupo asociativo k , ν_k^j el número de grupos del grupo k en el componente i . $X^{(l,k)}$ es una función de la densidad de cada grupo asociativo n

presente en la solución (ρ_n^*) y de la fuerza de asociación entre el sitio l del grupo k y el sitio m del grupo n ($\Delta^{(l,k,m,n)}$), y está dada por la siguiente expresión:

$$X^{(l,k)} = \left[1 + \sum_{n=1}^{NGA} \sum_{m=1}^{M_n} \rho_n^* X_i^{(m,n)} \Delta^{(l,k,m,n)} \right]^{-1} \quad (4.31)$$

De forma análoga, la fracción de sitios l del grupo k no asociada en el componente puro i es:

$$X_i^{(l,k)} = \left[1 + \sum_{n=1}^{NGA} \sum_{m=1}^{M_n} (\rho_n^*)_i X_i^{(m,n)} \Delta^{(l,k,m,n)} \right]^{-1} \quad (4.32)$$

La densidad del grupo asociativo n en la mezcla ρ_n^* y en el componente puro $(\rho_n^*)_i$ son adimensionales y se calculan a través de las siguientes expresiones:

$$\rho_n = \frac{\sum_{i=1}^{NC} v_n^i x_i}{\sum_{i=1}^{NC} r_i x_i} \quad (4.33)$$

y

$$(\rho_n)_i = \frac{v_n^i}{r_i} \quad (4.34)$$

donde x_i es la fracción molar del componente i en la mezcla, v_n^i es la cantidad de grupos n contenidos en una molécula del componente i , NC es la cantidad de componentes en la mezcla y r_i representa el volumen de van der Waals del componente i .

La fuerza de asociación $\Delta^{(l,k,m,n)}$ es una función de dos parámetros: la energía ($\varepsilon^{(l,k,m,n)}$) y el volumen de asociación ($\kappa^{(l,k,m,n)}$):

Tabla 4.1 - Parámetros de superficie y volumen de grupos UNIFAC

Grupo principal	Sub-grupos	Nro.	R	Q	Ejemplos	Grupos asignados
1 "CH2"	CH3	1	0.901	0.848	Hexane:	2 CH3, 4 CH2
	CH2	2	0.674	0.540	2-Methylpropane:	3 CH3, 1 CH
	CH	3	0.447	0.228	Neopentane:	4 CH3, 1 C
	C	4	0.220	0.000		
2 "C=C"	CH2=CH	5	1.345	1.176	1-Hexene:	1 CH3, 3 CH2, 1 CH2=CH
	CH=CH	6	1.117	0.867	2-Hexene:	2 CH3, 2 CH2, 1 CH=CH
	CH2=C	7	1.117	0.988	2-Methyl-1-butene:	2 CH3, 1 CH2, 1 CH2=C
	CH=C	8	0.889	0.676	2-Methyl-2-butene:	2 CH3, 1 CH=C
	C=C	9	0.661	0.485	2,3-Dimethylbutene:	4 CH3, 1 C=C
3 "ACH"	ACH	10	0.531	0.400	Benzene	6 ACH
	AC	11	0.365	0.120	Naphthalene	8 ACH, 2AC
4 "ACCH2"	ACCH3	12	1.266	0.968	Toluene:	5 ACH, 1 ACCH3
	ACCH2	13	1.040	0.660	Ethylbenzene:	1 CH3, 5 ACH, 1 ACCH2
	ACCH	14	0.812	0.348	Cumene:	2 CH3, 5 ACH, 1 ACCH
5 "OH"	OH	15	1.000	1.200	2-Propanol:	2 CH3, 1 CH, 1 OH
6 "CH3OH"	CH3OH	16	1.431	1.432	Methanol:	1 CH3OH
7 "H2O"	H2O	17	0.920	1.400	Water:	1 H2O
8 "ACOH"	ACOH	18	0.895	0.680	Phenol:	5 ACH, 1 ACOH
9 "CH2CO"	CH3CO	19	1.672	1.488	Butanone:	1 CH3, 1 CH2, 1 CH3CO
	CH2CO	20	1.446	1.180	3-Pentanone:	2 CH3, 1 CH2, 1 CH2CO
10 "CHO"	CHO	21	0.998	0.948	Propionaldehyde:	1 CH3, 1 CH2, 1 CHO
11 "CCOO"	CH3COO	22	1.903	1.728	Butylacetate:	1 CH3, 3 CH2, 1 CH3COO
	CH2COO	23	1.676	1.420	Methylpropionate:	2 CH3, 1 CH2COO
12 "HCOO"	HCOO	24	1.242	1.188	Ethylformate:	1 CH3, 1 CH2, 1 HCOO
13 "CH2O"	CH3O	25	1.145	1.088	Dimethylether:	1 CH3, 1 CH3O
	CH2O	26	0.918	0.780	Diethylether:	2 CH3, 1 CH2, 1 CH2O

Tabla 4.1 (cont.)

Grupo principal	Sub-grupos	Nro.	R	Q	Ejemplos	Grupos asignados
14 "CH ₂ NH ₂ "	CH-O	27	0.691	0.468	Diisopropylether:	4 CH ₃ , 1 CH, 1 CH-O
	FCH ₂ O	28	0.918	1.100	Tetrahydrofuran:	3 CH ₂ , 1 FCH ₂ O
	CH ₃ NH ₂	29	1.596	1.544	Methylamine:	1 CH ₃ NH ₂
	CH ₂ NH ₂	30	1.369	1.236	Ethylamine:	1 CH ₃ , 1 CH ₂ NH ₂
15 "CH ₂ NH"	CHNH ₂	31	1.142	0.924	Isopropylamine:	2 CH ₃ , 1 CHNH ₂
	CH ₃ NH	32	1.434	1.244	Dimethylamine:	1 CH ₃ ; 1 CH ₃ NH
	CH ₂ NH	33	1.207	0.936	Diethylamine:	2 CH ₃ , 1 CH ₂ , 1 CH ₂ NH
16 "CH ₂ N"	CHNH	34	0.980	0.624	Diisopropylamine:	4 CH ₂ , 1 CH, 1 CHNH
	CH ₃ N	35	1.187	0.940	Trimethylamine:	2 CH ₃ , 1 CH ₃ N
	CH ₂ N	36	0.960	0.632	Triethylamine:	3 CH ₃ , 2 CH ₂ , 1 CH ₂ N
17 "ACNH ₂ "	ACNH ₂	37	1.060	0.816	Aniline:	5 ACH, 1 ACNH ₂
18 "Pyridine"	C ₅ H ₅ N	38	2.999	2.113	Pyridine:	1 C ₅ H ₅ N
	C ₅ H ₄ N	39	2.833	1.833	2-Methylpyridine:	1 CH ₃ , 1 C ₅ H ₄ N
	C ₅ H ₃ N	40	2.667	1.553	2,3-Dimethylpyridine:	2 CH ₃ , 1 C ₅ H ₃ N
19 "CCN"	CH ₃ CN	41	1.870	1.724	Acetonitrile:	1 CH ₃ CN
	CH ₂ CN	42	1.643	1.416	Propionitrile:	1 CH ₃ , 1 CH ₂ CN
20 "COOH"	COOH	43	1.301	1.224	Aceticacid:	1 CH ₃ , 1 COOH
	HCOOH	44	1.528	1.532	Formicacid:	1 HCOOH
21 "CCl"	CH ₂ Cl	45	1.465	1.264	1-Chlorobutane:	1 CH ₃ , 2 CH ₂ , 1 CH ₂ Cl
	CHCl	46	1.238	0.952	2-Chloropropane:	2 CH ₃ , 1 CHCl
	CCl	47	1.006	0.724	2-Chloro-2-methylpropane:	3 CH ₃ , 1 CCl
22 "CCl ₂ "	CH ₂ Cl ₂	48	2.256	1.988	Dichloromethane:	1 CH ₂ Cl ₂
	CHCl ₂	49	2.061	1.684	1,1-Dichloroethane:	1 CH ₃ , 1 CHCl ₂
	CCl ₂	50	1.802	1.448	2,2-Dichloropropane:	2 CH ₃ , 1 CCl ₂
23 "CCl ₃ "	CHCl ₃	51	2.870	2.410	Chloroform:	1 CHCl ₃
	CCl ₃	52	2.640	2.184	1,1,1-Trichloroethane:	1 CH ₃ , 1 CCl ₃
24 "CCl ₄ "	CCl ₄	53	3.390	2.910	Tetrachloromethane:	1 CCl ₄

Tabla 4.1 (cont.)

Grupo principal	Sub-grupos	Nro.	R	Q	Ejemplos	Grupos asignados
25 "ACCI"	ACCI	54	1.156	0.844	Chlorobenzene:	5 ACH, 1 ACCI
26 "CNO2"	CH3NO2	55	2.009	1.868	Nitromethane:	1 CH3NO2
	CH2NO2	56	1.782	1.560	1-Nitropropane:	1 CH3, 1 CH2, 1 CH2NO2
	CHNO2	57	1.554	1.248	2-Nitropropane:	2 CH3, 1 CHNO2
27 "ACNO2"	ACNO2	58	1.420	1.104	Nitrobenzene	5 ACH, 1 ACNO2
28 "CS2"	CS2	59	2.057	1.650	Carbondisulfide:	1 CS2
29 "CH3SH"	CH3SH	60	1.877	1.676	Methanethiol:	1 CH3SH
	CH2SH	61	1.651	1.368	Ethanethiol:	1 CH3, 1 CH2SH
30 "Furfural"	Furfural	62	3.168	2.481	Furfural:	1 furfural
31 "DOH"	DOH	63	2.409	2.248	1,2-Ethanediol:	1 DOH
32 "I"	I	64	1.264	0.992	Iodoethane:	1 CH3, 1 CH2, 1 I
33 "Br"	Br	65	0.949	0.832	Bromoethane:	1 CH3, 1 CH2, 1 Br
34 "C=C"	CH=C	66	1.292	1.088	1-Hexyne:	1 CH3, 3 CH2, 1 CH ^o C
	C=C	67	1.061	0.784	2-Hexyne:	2 CH3, 2 CH2, 1 C ^o C
35 "DMSO"	DMSO	68	2.827	2.472	Dimethylsulfoxide:	1 DMSO
36 "ACRY"	ACRY	69	2.314	2.052	Acrylonitrile:	1 ACRY
37 "CICC"	Cl-(C=C)	70	0.791	0.724	Trichloroethene:	1 CH=C, 3 Cl-(C=C)
38 "ACF"	ACF	71	0.695	0.524	Hexafluorobenzene:	6 ACF
39 "DMF"	DMF	72	3.086	2.736	N,N-Dimethylformamide:	1 DMF
	HCON(CH2)2	73	2.632	2.120	N,N-Diethylformamide:	2 CH3, 1 HCON(CH2)2
40 "CF2"	CF3	74	1.406	1.380	Perfluorohexane:	2 CF3, 4 CF2
	CF2	75	1.011	0.920	Perfluoromethylcyclohexane	1 CF3, 5 CF2, 1 CF
	CF	76	0.615	0.460		
41 "COO"	COO	77	1.380	1.200	Methylacrylate:	1 CH3, 1 CH2=CH, 1 COO
42 "SiH2"	SiH3	78	1.604	1.263	Methylsilane:	1 CH3, 1 SiH3
	SiH2	79	1.444	1.006	Diethylsilane:	2 CH3, 2 CH2, 1 SiH2
	SiH	80	1.285	0.749	Heptamethyltrisiloxane:	7 CH3, 2 SiO, 1 SiH
	Si	81	1.047	0.410	Hexamethyldisiloxane:	6 CH3, 1 SiO, 1 Si

Tabla 4.1 (cont.)

Grupo principal	Sub-grupos	Nro.	R	Q	Ejemplos	Grupos asignados
43 "SiO"	SiH ₂ O	82	1.484	1.062	1,3-Dimethyldisiloxane:	2 CH ₃ , 1 SiH ₂ O, 1 SiH ₂
	SiHO	83	1.303	0.764	1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane:	4 CH ₃ , 1 SiHO, 1 SiH
	SiO	84	1.104	0.466	Octamethylcyclotetrasiloxane:	8 CH ₃ , 4 SiO
44 "NMP"	NMP	85	3.981	3.200	N-Methylpyrrolidone:	1 NMP
45 "CClF"	CCl ₃ F	86	3.036	2.644	Trichlorofluoromethane:	1 CCl ₃ F
	CCl ₂ F	87	2.229	1.916	Tetrachloro-1,2-difluoroethane:	2 CCl ₂ F
	HCCl ₂ F	88	2.406	2.116	Dichlorofluoromethane:	1 HCCl ₂ F
	HCClF	89	1.649	1.416	1-Chloro-1,2,2,2-tetrafluoroethane:	1 CF ₃ , 1 HCClF
	CClF ₂	90	1.817	1.648	1,2-Dichlorotetrafluoroethane:	2 CClF ₂
	HCClF ₂	91	1.967	1.828	Chlorodifluoromethane:	1 HCClF ₂
	CClF ₃	92	2.172	2.100	Chlorotrifluoromethane:	1 CClF ₃
	CCl ₂ F ₂	93	2.624	2.376	Dichlorodifluoromethane:	1 CCl ₂ F ₂
	46 "CON"	CONH ₂	94	1.452	1.248	Acetamide:
CONHCH ₃		95	2.191	1.796	N-Methylacetamide:	1 CH ₃ , 1 CONHCH ₃
CONHCH ₂		96	1.964	1.488	N-Ethylacetamide:	2 CH ₃ , 1 CONHCH ₂
CON(CH ₃) ₂		97	2.859	2.428	N,N-Dimethylacetamide:	1 CH ₃ , 1 CON(CH ₃) ₂
CONCH ₃ CH ₂		98	2.632	2.120	N,N-Methylethylacetamide:	2 CH ₃ , 1 CONCH ₃ CH ₂
CON(CH ₂) ₂		99	2.405	1.812	N,N-Diethylacetamide:	3 CH ₃ , 1 CON(CH ₂) ₂
47 "OCCOH"	C ₂ H ₅ O ₂	100	2.123	1.904	2-Ethoxyethanol:	1 CH ₃ , 1 CH ₂ , 1 C ₂ H ₅ O ₂
	C ₂ H ₄ O ₂	101	1.895	1.592	2-Ethoxy-1-propanol:	2 CH ₃ , 1 CH ₂ , 1 C ₂ H ₄ O ₂
48 "CH ₂ S"	CH ₃ S	102	1.613	1.368	Dimethylsulfide:	1 CH ₃ , 1 CH ₃ S
	CH ₂ S	103	1.386	1.060	Diethylsulfide:	2 CH ₃ , 1 CH ₂ , 1 CH ₂ S
	CHS	104	1.159	0.748	Diisopropylsulfide:	4 CH ₃ , 1 CH, 1 CHS
49 "Morpholine"	MORPH	105	3.474	2.796	Morpholine:	1 MORPH
50 "Thiophene"	C ₄ H ₄ S	106	2.857	2.140	Thiophene:	1 C ₄ H ₄ S
	C ₄ H ₃ S	107	2.691	1.860	2-Methylthiophene:	1 CH ₃ , 1 C ₄ H ₃ S
	C ₄ H ₂ S	108	2.525	1.580	2,3-Dimethylthiophene:	2 CH ₃ , 1 C ₄ H ₂ S

$$\Delta^{(l,k,m,n)} = \kappa^{(l,k,m,n)} \left[\exp\left(\frac{\varepsilon^{(l,k,m,n)}}{kT}\right) - 1 \right] \quad (4.35)$$

Los valores para $\kappa^{(l,k,m,n)}$ y $\varepsilon^{(l,k,m,n)}$ pueden verse en la Tabla 4.2.

La estimación de γ^{asoc} requiere el cálculo de las fracciones no asociadas de los grupos asociativos y de sus derivadas parciales. Aplicando el procedimiento de minimización propuesto por Michelsen y Hendriks (2001)²⁷, se simplifica el cálculo de esta derivada parcial y la Ec.(4.23) se reduce a:

$$\ln \gamma^{asoc} = \sum_{k=1}^{NGA} \left\{ v_k^i \sum_{l=1}^{M_k} \left[\ln\left(\frac{X^{(l,k)}}{X_i^{(l,k)}}\right) + \frac{X_i^{(l,k)} - 1}{2} \right] + r_i \rho_k \sum_{l=1}^{M_k} \left(\frac{1 - X_i^{(l,k)}}{2} \right) \right\} \quad (4.36)$$

Esta expresión final para la contribución asociativa al coeficiente de actividad en el modelo A-UNIFAC dependerá de la cantidad y tipo de sitios asociativos y de los componentes presentes en la mezcla.

4.3. Diseño molecular asistido por computadoras con A-UNIFAC

Con el objetivo de encontrar nuevas herramientas para hacer frente al problema de la búsqueda de solventes en la separación de los compuestos tóxicos para los procesos de fermentación generados a partir de la hidrólisis de biomasa en el contexto de la producción de combustibles líquidos de segunda generación, uno de los desarrollos llevados a cabo en esta tesis fue la implementación de un modelo termodinámico a contribución grupal para el cálculo de coeficientes de actividad que tenga en cuenta los efectos de asociación, tal como A-UNIFAC. Este trabajo fue motivado por la necesidad de encontrar predicciones confiables en las mezclas encontradas en los hidrolizados de biomasa, compuestas por estructuras asociativas tales como ácidos carboxílicos, derivados furánicos y compuestos oxigenados.

Tabla 4.2 - Parámetros de autoasociación y de asociación cruzada

		ε/k (K)	κ
Autoasociación			
	COOH	4100.0	0.0020
	OH	3125.0	0.0062
	H ₂ O	3125.0	0.0062
<i>i</i>	<i>j</i>	ε_{ij}/k (K)	κ_{ij}
Asociación cruzada			
COOH	OH	3612.5	0.0035
	H ₂ O ^a	3612.5	0.0035
	COOR	2912.0	0.0038
	<i>A</i> _{ring}	1810.0	0.0030
OH	COOR	1975.0	0.0710
	<i>A</i> _{ring}	1690.0	0.0635
	H ₂ O	3125.0	0.0062

^a Con $k_{\text{COOH,H}_2\text{O}} = 0.63$.

De acuerdo con lo discutido en la sección anterior, puede notarse que el principal inconveniente en la implementación del modelo A-UNIFAC en un algoritmo de diseño de estructuras a partir de grupos funcionales, es la identificación automática del tipo de interacción (asociación) que existirá entre los grupos presentes en la solución. Estas interacciones dependerán esencialmente del tipo de sitio y grupo asociativo considerado. A continuación se describen las estrategias y el algoritmo utilizado.

4.3.1. Caracterización de los sitios asociativos

En el modelo A-UNIFAC, lo primero que debe hacerse para realizar los cálculos de asociación es definir y especificar los sitios de asociación presentes en una molécula o grupo funcional, y determinar la fuerza de asociación entre estos sitios. A partir de algunas simplificaciones hechas en el modelo de asociación, Ferreira *et al.* (2005)²⁸ definieron cuatro tipo de grupos asociativos, con sus respectivos sitios de asociación, con la intención de poder utilizar el modelo en mezclas que contienen alcoholes, agua, ácidos carboxílicos, ésteres, hidrocarburos aromáticos y alcanos:

- **Grupo ácido (COOH).** Posee un sitio asociativo el cual puede autoasociarse y tener asociación cruzada.

- **Grupo hidróxilo (OH).** Posee dos sitios de asociación, uno electropositivo y otro electronegativo, que le permiten tanto autoasociar como asociarse con otros compuestos. Este grupo es usado para representar enlaces por puente hidrógeno en agua y alcoholes.
- **Grupo éster (COO).** Este grupo posee un sitio asociativo electronegativo que le permite formar asociaciones cruzadas con otros compuestos pero no puede autoasociarse.
- **Grupo anillo aromático (A_{ring}).** Posee un sitio electronegativo incapaz de autoasociar pero que le permite asociarse a sitios electropositivos.

Existen, dentro de los grupos definidos en el modelo UNIFAC, otros grupos asociativos que aún no han sido parametrizados tales como grupos amina, cetona, aldehídos y halógenos.

Tabla 4.3 - Caracterización de grupos asociativos

Grupo	Número de sitios	Tipo de sitio asociativo
COOH	1	I
OH	2	II – III
H ₂ O	2	II – III
COOR	1	II
A_{ring}	1	II

Con el objetivo de implementar las definiciones anteriores en el contexto del diseño molecular de solventes, se identificaron y caracterizaron tres tipos distintos de sitios de asociación:

- I. **Positivo/Negativo (+/-):** característico del grupo COOH. Este sitio es capaz de asociarse con los otros dos tipos de sitios, II y III, y posee autoasociación.
- II. **Negativo (-):** no autoasocia. Puede asociarse con los otros dos tipos de sitios; I y III.

- III. **Positivo (+):** no autoasocia. Puede asociarse con los otros dos tipos de sitios; I y II

La Tabla 4.3 resume los grupos con sus sitios de asociación identificados y caracterizados hasta el momento.

4.3.2. Algoritmo para el cálculo de la contribución asociativa al coeficiente de actividad

Examinando la Ec. (4.35), vemos que la principal dificultad para la automatización del cálculo radica en la confección de la matriz de fuerzas de asociación para la cual es necesario confeccionar las matrices de parámetros de energía y volumen de asociación. El algoritmo que se encarga de esta tarea, en primer lugar deberá identificar aquellos grupos que poseen la capacidad de asociar, sus sitios asociativos y luego el tipo de asociación entre ellos. La identificación de los grupos asociativos, y de sus sitios de asociación, se realiza de acuerdo con lo descrito en la sección anterior, recorriendo todos los grupos constitutivos de cada componente en la mezcla y reconociendo como capaces de asociar a aquellos que aparecen en la Tabla 4.3. La caracterización del sitio o los sitios asociativos de cada grupo en el conjunto de grupos identificados con la capacidad de asociar, condicionará la interacción entre ellos y determinará los parámetros que contendrán las matrices de energía y volumen de asociación. Para conseguirlo, el algoritmo examina todas las interacciones posibles y determina, en base a las siguientes tres condiciones, si existe o no interacción (y, en consecuencia, parámetros de interacción) entre el sitio A del grupo k y el sitio B del grupo j:

- Si el sitio A es del tipo I o el sitio B es del tipo I, $\varepsilon^{A_k B_j} \neq 0$ y $\kappa^{A_k B_j} \neq 0$
- Si el sitio A y el sitio B son de distinto tipo, $\varepsilon^{A_k B_j} \neq 0$ y $\kappa^{A_k B_j} \neq 0$
- Si el sitio A es del mismo tipo que el sitio B y ese tipo no es el I, $\varepsilon^{A_k B_j} = 0$ y $\kappa^{A_k B_j} = 0$

Puesto que el sitio de asociación del tipo I puede tanto autoasociar como asociar con cualquiera de los otros dos tipos de sitios, los parámetros de asociación cuando esté presente un sitio de este tipo serán siempre distintos de cero. También puede verse que, según la caracterización de sitios y sus capacidades para asociar, sitios de distinto tipo

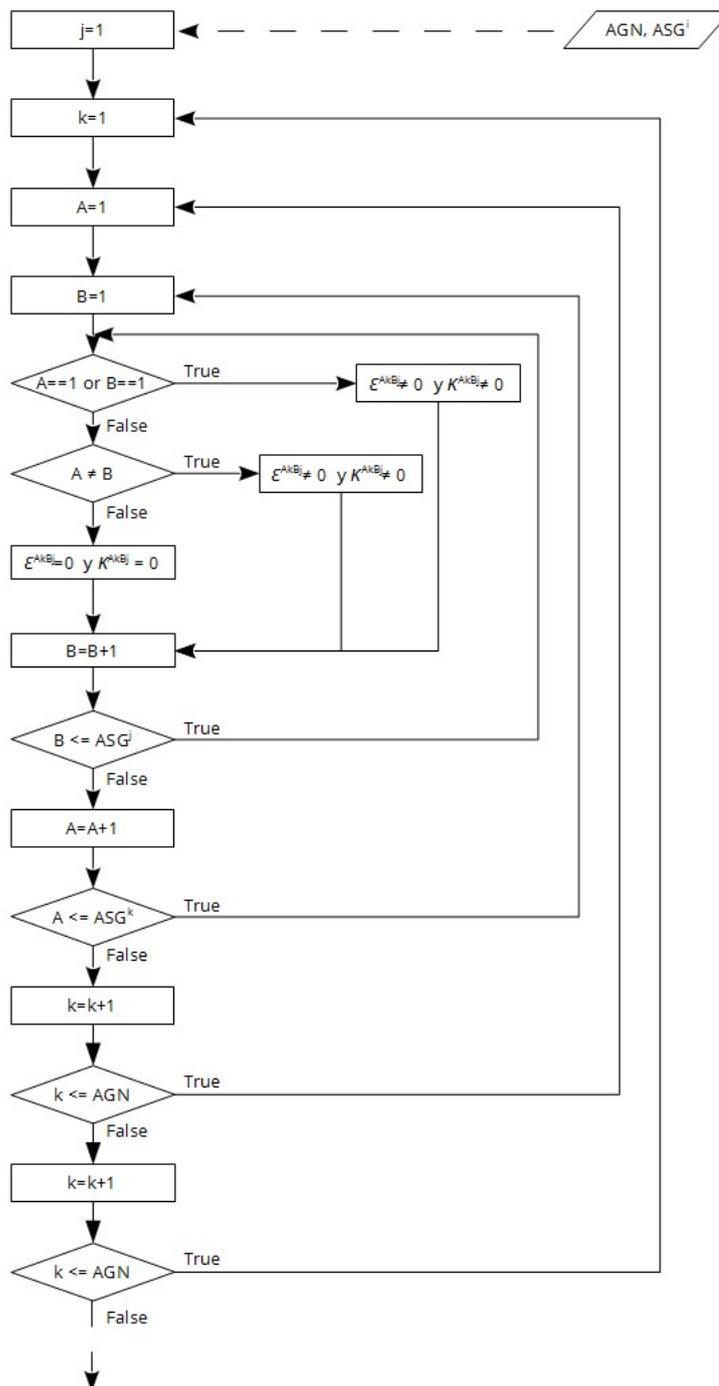


Figura 4.1 - Algoritmo para el cálculo de la contribución asociativa. AGN y ASG_i son variables de entrada. AGN = número de grupos asociativos; ASG_i = número de sitios de cada grupo asociativo, con i = k o i = j.

siempre podrán asociarse y, por lo tanto, sus parámetros de asociación serán distintos de cero. Solo en el caso en que se consideren dos sitios idénticos (con excepción del sitio tipo I), los parámetros de asociación serán iguales a cero. La Figura 4.1 muestra un diagrama de flujo que resume lo explicado aquí.

Por ejemplo, en una mezcla que contiene solamente moléculas de un ácido parafínico y agua, los grupos asociativos serán el COOH (1) y H₂O (2). Las matrices de parámetros de volumen y energías tendrán la siguiente forma:

$$\chi^{(l,k,m,n)} = \begin{bmatrix} \chi^{(1,1,1,1)} & \chi^{(1,2,1,1)} & \chi^{(2,1,1,1)} & \chi^{(2,2,1,1)} \\ \chi^{(1,1,1,2)} & \chi^{(1,2,1,2)} & \chi^{(2,1,1,2)} & \chi^{(2,2,1,2)} \\ \chi^{(1,1,2,1)} & \chi^{(1,2,2,1)} & \chi^{(2,1,2,1)} & \chi^{(2,2,2,1)} \\ \chi^{(1,1,2,2)} & \chi^{(1,2,2,2)} & \chi^{(2,1,2,2)} & \chi^{(2,2,2,2)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \neq 0 & \neq 0 & - & \neq 0 \\ \neq 0 & = 0 & - & \neq 0 \\ - & - & - & - \\ \neq 0 & \neq 0 & - & = 0 \end{bmatrix}$$

donde χ representa a ε y κ . Los elementos [2,2] y [4,4] representan la interacción entre los mismos sitios del grupo 2, los cuales al ser sitios del tipo II y III no autoasocian y, por lo tanto su energía y volumen de asociación son iguales a 0. No existen elementos en la fila y columna 3 debido a que el grupo 1 solo posee un sitio asociativo. Una vez conformadas estas dos matrices, utilizando la Ec. (4.35) pueden averiguarse los elementos de la matriz de fuerzas de asociación.

4.4. ECOFAS como herramienta en el problema de selección de solventes en los procesos de detoxificación en biorrefinerías

Sobre el trabajo presentado por Gani y Brignole en 1983, se han propuesto e implementado muchos desarrollos que permitieron ampliar su campo de aplicación. En esta tesis, motivados por las particularidades de los problemas de separación involucrados en la producción de biocombustibles de segunda generación, se introducen nuevas modificaciones con el objetivo de proponer una nueva herramienta que permita hacer frente a este tipo de problemas. Entre ellas se encuentra la implementación en ECOFAS del modelo A-UNIFAC, un enfoque a contribución grupal que tiene en cuenta los efectos de asociación. En la sección anterior hemos desarrollado la metodología que

nos permitió introducir el efecto asociativo en el diseño molecular y por consiguiente la implementación de A-UNIFAC. A continuación mostraremos los resultados obtenidos y los compararemos con UNIFAC, el modelo que hasta ahora había sido implementado en el programa para el cálculo de las propiedades de equilibrio de fases.

Examinando los tipos de compuestos inhibidores de la fermentación generalmente presentes en el hidrolizado lignocelulósico (ver capítulo 2), pueden encontrarse una gran variedad de grupos con la capacidad de asociar. La presencia de estos efectos asociativos entre los compuestos en la mezcla del hidrolizado conduce a una menor exactitud en las predicciones de las propiedades de equilibrio de fase hechas por UNIFAC, al no poseer éste información sobre dichos efectos en el cálculo de los coeficientes de actividad. Esta incapacidad inherente al modelo y la necesidad de encontrar predicciones confiables a la hora de encontrar solventes adecuados en los procesos de extracción de biorrefinerías justifica la inclusión de un modelo como A-UNIFAC en el diseño de solventes.

En ECOFAS, las propiedades primarias de los solventes se estiman en base a los coeficientes de actividad a dilución infinita calculados con el modelo UNIFAC o A-UNIFAC, según se muestra en la Tabla 4.4. La selección de la tabla de parámetros ELL¹³ para calcular las propiedades de los solventes parecería adecuada, ya que dicha tabla fue especialmente desarrollada para predecir el equilibrio líquido-líquido. Sin embargo, Gupte y Danner (1987)²⁹ han encontrado que las predicciones de coeficientes de distribución de solutos son poco confiables. Por otro lado, no se ha realizado ninguna revisión, ni extensión de esa tabla desde su publicación original. La misma posee 32 grupos, frente a los 64 grupos que componen la tabla original de parámetros de ELV además de haber sido esta revisada y extendida en varias ocasiones desde su publicación original⁸⁻¹². En consecuencia, las predicciones realizadas para las propiedades primarias de solvente para el diseño molecular en problemas de extracción líquido-líquido presentadas en este capítulo, fueron efectuadas aplicando los parámetros de la tabla de ELV.

Tabla 4.4 - Propiedades primarias másicas para la extracción líquido-líquido

Propiedades	Estimación
Selectividad	$\beta = \frac{\gamma_{B,S}^{\infty} MW_A}{\gamma_{A,S}^{\infty} MW_B}$
Ceficiente de distribución	$m = \frac{\gamma_{A,B}^{\infty} MW_B}{\gamma_{A,S}^{\infty} MW_S}$
Pérdida de solvente	$Sl = \frac{1}{\gamma_{S,B}^{\infty}} \frac{MW_S}{MW_B}$
Poder solvente	$Sp = \frac{1}{\gamma_{A,S}^{\infty}} \frac{MW_A}{MW_S}$
Volatilidad relativa (solvente/refinado)	$\alpha_{S,B} = \gamma_{S,B}^{\infty} \frac{P_S^S}{P_B^S}$
Volatilidad relativa (solvente/soluto)	$\alpha_{S,A} = \gamma_{S,A}^{\infty} \frac{P_S^S}{P_A^S}$

En el capítulo anterior comparamos el rendimiento del 1-pentanol y el acetato de etilo como solventes para la detoxificación utilizando el enfoque de MOLDES Invertido. La Tabla 4.5 se muestran los coeficientes de distribución estimados con A-UNIFAC y se comparan con los resultados obtenidos previamente con UNIFAC.

En la literatura, hasta el momento, existen escasos datos de equilibrio para los compuestos encontrados en la mezcla proveniente del hidrolizado de biomasa lignocelulósica. De los compuestos presentados en la Tabla 4.5 se encontraron datos del equilibrio solo para los sistemas agua/ácido acético/acetato de etilo³⁰, agua/ácido acético/1-pentanol³¹ y agua/fenol/acetato de etilo³². Los coeficientes de distribución basados en estos datos son 1.73, 3.56 y 170.75, respectivamente. Como ya se ha mencionado, las predicciones de ECOFAS se basan en relaciones de los coeficientes de actividad a dilución infinita del soluto en el solvente y en el agua, mientras que los datos experimentales se miden a concentraciones de soluto diluidas, pero finitas. Es

importante destacar, además, que los coeficientes de distribución de solutos que presentan efectos de asociación varían significativamente con la concentración en la región diluida. La Figura 4.2 muestra un ejemplo típico de las variaciones del coeficiente de distribución del 2-propanol en el sistema agua/benceno.

Tabla 4.5 - MOLDES Invertido en la evaluación del rendimiento del etil acetato y el 1-pentanol como solventes para la detoxificación. Comparación de sus coeficientes de distribución.

Grupos que participan en la síntesis:
 (CH₂), (CH=CH), (CH₂CO), (CH₂COO), (CH₂O), (FCH₂O), (CH₃), (OH), (COOH), (CHO), (ACH), (AC), (ACOH)

Solutos	UNIFAC		A-UNIFAC	
	Acetato de etilo (6.48)*	1-Pentanol (3.88)*	Acetato de etilo (6.22)*	1-Pentanol (2.34)*
Ácido acético	0.33	0.81	0.22	0.39
Ácido p-hidroxibenzóico	1.97	4.93	6.34	2.48
Vainillina	1.15	1.98	13.43	2.13
Ácido 3,4-dihidroxibenzóico	0.12	0.73	0.92	0.15
Ácido ferúlico	10.81	10.34	29.92	28.21
Ácido metilpropanedióico	0.09	0.43	0.05	0.095
Fenol	24.51	24.52	101.93	29.34

*Pérdida de solvente

Si bien las predicciones deberían ser confirmadas por datos experimentales, teniendo en cuenta lo mencionado en el párrafo anterior, podemos concluir que, según los resultados obtenidos con A-UNIFAC, el acetato de etilo muestra mejores condiciones solventes para la remoción líquida de estos compuestos tóxicos que el 1-pentanol. En concordancia con estas predicciones, la extracción líquida con acetato de etilo ha demostrado mejorar el rendimiento de la fermentación por *P. stipitis*³³ debido a la extracción en un 56% de ácido acético y a la completa remoción de furfural, ácido vanillinico y al ácido 4-hidroxibenzóico. También se ha reportado que la extracción con acetato de etilo incrementa, con un factor de 12, la velocidad de consumo de glucosa del

hidrolizado proveniente de pino³⁴. El 84% de los compuestos fenólicos fueron removidos del hidrolizado de madera de *Eucalyptus* luego de la extracción líquida con acetato de etilo³⁵. Cabe destacar que los compuestos fenólicos de bajo peso molecular fueron sugeridos como los mayores inhibidores de la fermentación encontrados en el extracto de acetato de etilo³⁶.

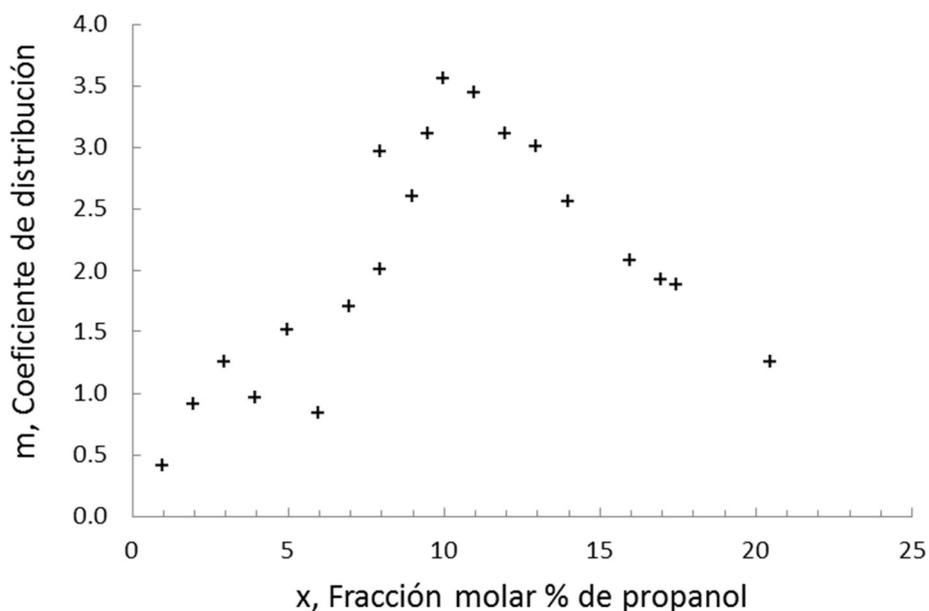


Figura 4.2 - Variación del coeficiente de distribución para el 2-propanol en el sistema benceno/agua

Algunos de los compuestos listados en la Tabla 4.5, como el ácido ferúlico o la vainillina, no hubiesen podido ser sintetizados con el algoritmo para la síntesis de estructuras aromáticas existente en ECOFAC. Por esta razón, en ECOFAS se implementa una nueva metodología para la síntesis de estructuras aromáticas ramificadas que nos permitió diseñar muchas de las estructuras presentes en el hidrolizado de material lignocelulósico. Esta y otras nuevas características presentadas en ECOFAS se desarrollan en el siguiente capítulo.

Referencias

- (1) Wilson, G. M.; Deal, C. H. Activity Coefficients and Molecular Structure. Activity Coefficients in Changing Environments-Solutions of Groups. *Ind. Eng. Chem. Fundam.* **1962**, *1*, 20.
- (2) Derr, E. L.; Deal, C. H. Analytical Solution of Groups: Correlation of Activity Coefficients through Structural Group Parameters. In *Inst. Chem. Eng. Symp. Ser.*; 1969; Vol. 32, p. 40.
- (3) Fredenslund, A.; Jones, R. L.; Prausnitz, J. M. Group-Contribution Estimation of Activity Coefficients in Nonideal Liquid Mixtures. *AIChE J.* **1975**, *21*, 1086.
- (4) Mengarelli, A. C.; Brignole, E. a.; Bottini, S. B. Activity Coefficients of Associating Mixtures by Group Contribution. *Fluid Phase Equilib.* **1999**, *163*, 195.
- (5) Fredenslund, A. *Vapor-Liquid Equilibria Using UNIFAC: A Group-Contribution Method*; Elsevier, 1977.
- (6) Guggenheim, E. A. *Mixtures: The Theory of the Equilibrium Properties of Some Simple Classes of Mixtures, Solutions and Alloys*; Clarendon Press, 1952.
- (7) Weidlich, U.; Gmehling, J. A Modified UNIFAC Model. 1. Prediction of VLE, hE, And. Gamma.. Infin. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1987**, *26*, 1372.
- (8) Gmehling, J.; Rasmussen, P.; Fredenslund, A. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. Revision and Extension. 2. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1982**, *21*, 118.
- (9) Macedo, E. A.; Weidlich, U.; Gmehling, J.; Rasmussen, P. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. Revision and Extension. 3. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1983**, *22*, 676.
- (10) Tiegs, D.; Rasmussen, P.; Gmehling, J.; Fredenslund, A. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. 4. Revision and Extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1987**, *26*, 159.
- (11) Hansen, H. K.; Rasmussen, P.; Fredenslund, A.; Schiller, M.; Gmehling, J. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. 5. Revision and Extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1991**, *30*, 2352.
- (12) Wittig, R.; Lohmann, J.; Gmehling, J. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. 6. Revision and Extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 183.
- (13) Magnussen, T.; Rasmussen, P.; Fredenslund, A. UNIFAC Parameter Table for Prediction of Liquid-Liquid Equilibria. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1981**, *20*, 331.

- (14) Chen, F.; Holten-Andersen, J.; Tyle, H. New Developments of the UNIFAC Model for Environmental Application. *Chemosphere***1993**, *26*, 1325.
- (15) Fornari, T.; Bottini, S.; Brignole, E. A. Application of UNIFAC to Vegetable Oil-Alkane Mixtures. *J. Am. oil Chem. Soc.***1994**, *71*, 391.
- (16) Jiaqi, L. REVISION AND APPLICATION OF UNIFAC PARAMETERS FOR HYDROCARBON-DMF SYSTEM [J]. *Chem. Eng.***1995**, *1*.
- (17) Kuramochi, H.; Maeda, K.; Kato, S.; Osako, M.; Nakamura, K.; Sakai, S. Application of UNIFAC Models for Prediction of Vapor-liquid and Liquid-liquid Equilibria Relevant to Separation and Purification Processes of Crude Biodiesel Fuel. *Fuel***2009**, *88*, 1472.
- (18) Kuramochi, H.; Noritomi, H.; Hoshino, D.; Kato, S.; Nagahama, K. Application of UNIFAC Models to Partition Coefficients of Biochemicals between Water And α -N-Octanol Or α -N-Butanol. *Fluid Phase Equilib.***1998**, *144*, 87.
- (19) Ruihong, Z.; Huanqi, Z.; Xiangjing, Z. Application of UNIFAC Method to the Mathematic Simulation Distillation of Methanol [J]. *Chem. Eng.***2000**, *1*, 12.
- (20) Ortega, J.; Legido, J. L. Application of the UNIFAC and Nitta-Chao Models to Describing the Behavior of Methyl Ester/alkane Mixtures, and Experimental Data for (methyl α -N-Alkanoates+ α -N-Heptadecane) Binary Mixtures. *Fluid Phase Equilib.***1994**, *95*, 175.
- (21) M. Wertheim, J. Statist. Phys. 35. **1984**, 19.
- (22) M. Wertheim, J. Statist. Phys. 35. **1984**, 35.
- (23) M. Wertheim, J. Statist. Phys. 42. **1986**, 459.
- (24) M. Wertheim, J. Statist. Phys. 42. **1986**, 477.
- (25) Zabaloy, M. S.; Mabe, G. D. B.; Bottini, S. B.; Brignole, E. A. Vapor Liquid Equilibria in Ternary Mixtures of Water-Alcohol-Non Polar Gases. *Fluid Phase Equilib.***1993**, *83*, 159.
- (26) Gros, H. P.; Bottini, S.; Brignole, E. A. A Group Contribution Equation of State for Associating Mixtures. *Fluid Phase Equilib.***1996**, *116*, 537.
- (27) Michelsen, M. L.; Hendriks, E. M. Physical Properties from Association Models. *Fluid Phase Equilib.***2001**, *180*, 165.
- (28) Ferreira, O.; Macedo, E. A.; Bottini, S. B. Extension of the A-UNIFAC Model to Mixtures of Cross-and Self-Associating Compounds. *Fluid Phase Equilib.***2005**, *227*, 165.

- (29) Gupte, P. A.; Danner, R. P. Prediction of Liquid-Liquid Equilibria with UNIFAC: A Critical Evaluation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1987**, *26*, 2036.
- (30) Colombo, A.; Battilana, P.; Ragaini, V.; Bianchi, C. L.; Carvoli, G. Liquid-Liquid Equilibria of the Ternary Systems Water+ Acetic Acid+ Ethyl Acetate and Water+ Acetic Acid+ Isophorone (3, 5, 5-Trimethyl-2-Cyclohexen-1-One). *J. Chem. Eng. Data* **1999**, *44*, 35.
- (31) Fahim, M. A.; Al-Muhtaseb, S. A.; Al-Nashef, I. M. Phase Equilibria of the Ternary System Water+ Acetic Acid+ 1-Pentanol. *J. Chem. Eng. Data* **1996**, *41*, 562.
- (32) Alvarez Gonzalez, J. R.; Macedo, E. A.; Soares, M. E.; Medina, A. G. Liquid-Liquid Equilibria for Ternary Systems of Water-Phenol and Solvents: Data and Representation with Models. *Fluid Phase Equilib.* **1986**, *26*, 289.
- (33) Wilson, J. J.; Deschatelets, L.; Nishikawa, N. K. Comparative Fermentability of Enzymatic and Acid Hydrolysates of Steam-Pretreated Aspenwood Hemicellulose by *Pichia Stipitis* CBS 5776. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 592.
- (34) Clark, T. A.; Mackie, K. L. Fermentation Inhibitors in Wood Hydrolysates Derived from the Softwood *Pinus Radiata*. *J. Chem. Technol. Biotechnol. Biotechnol.* **1984**, *34*, 101.
- (35) Cruz, J. M.; Domínguez, J. M.; Domínguez, H.; Parajó, J. C. Solvent Extraction of Hemicellulosic Wood Hydrolysates: A Procedure Useful for Obtaining Both Detoxified Fermentation Media and Polyphenols with Antioxidant Activity. *Food Chem.* **1999**, *67*, 147.
- (36) Zhuang, J.; Liu, Y.; Wu, Z.; Sun, Y.; Lin, L. Hydrolysis of Wheat Straw Hemicellulose and Detoxification of the Hydrolysate for Xylitol Production. *BioResources* **2009**, *4*, 674.
- (37) Laane, C.; Boeren, S.; Vos, K.; Veeger, C. Rules for Optimization of Biocatalysis in Organic Solvents. *Biotechnol. Bioeng.* **1987**, *30*, 81.
- (38) Zautsen, R. R. M.; Maugeri-Filho, F.; Vaz-Rossell, C. E.; Straathof, A. J. J.; Van der Wielen, L. A. M.; de Bont, J. A. M. Liquid-liquid Extraction of Fermentation Inhibiting Compounds in Lignocellulose Hydrolysate. *Biotechnol. Bioeng.* **2009**, *102*, 1354.
- (39) Daugulis, A. J.; Axford, D. B.; Ciszek, B.; Malinowski, J. J. Continuous Fermentation of High-Strength Glucose Feeds to Ethanol. *Biotechnol. Lett.* **1994**, *16*, 637.
- (40) Jassal, D. S.; Zhang, Z.; Hill, G. A. In-situ Extraction and Purification of Ethanol Using Commercial Oleic Acid. *Can. J. Chem. Eng.* **1994**, *72*, 822.

CAPÍTULO 5

Síntesis de estructuras aromáticas ramificadas

5.1. Introducción

La gran cantidad y variedad de compuestos aromáticos generados en la hidrólisis de material lignocelulósico y la necesidad de conseguir estructuras que representen con mayor fidelidad los compuestos tóxicos a la hora de implementar el enfoque de MOLDES Invertido, impulsaron el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de estructuras aromáticas. Esta metodología permite la síntesis de anillos aromáticos ramificados no limitándose a las simples ramificaciones encontradas en los grupos UNIFAC, como por ejemplo: $ACCH_3$, $ACOH$, $ACCOO$, etc.

En la primera parte de este capítulo presentamos el nuevo enfoque para la síntesis de estructuras aromáticas ramificadas implementado en el proceso de síntesis de ECOFAS

y posteriormente describimos algunas de las principales aplicaciones y características del programa.

5.2. Procedimiento de síntesis

A partir de la caracterización de los grupos UNIFAC, se puede dividir una estructura aromática con ramificaciones alifáticas en 2 partes: por un lado el anillo aromático conformado por 6 grupos aromáticos con o sin hidrógenos sustituidos, y la o las estructuras alifáticas que conforman las ramificaciones del anillo. Si estas últimas estructuras no contienen ramificaciones, se pueden identificar los dos tipos de grupos que las componen: grupos de valencia doble y grupos de valencia simple. Se puede ver, entonces, que para la construcción de compuestos aromáticos con ramificaciones lineales se requieren tres conjuntos de grupos con caracterizaciones distintas: aromáticos (G_{ar}), de valencia doble (G_{al}) y grupos de valencia simple (G_{Ter}).

El proceso de síntesis consiste en la combinación de los grupos pertenecientes a los diferentes conjuntos para generar estructuras intermedias que a su vez serán luego combinadas entre sí para obtener las estructuras finales. Debido a que el número de combinaciones aumenta de manera exponencial a medida que crece la cantidad de elementos que se combinan, se establecen algunos criterios que eliminan, o “filtran”, aquellas combinaciones que representen moléculas o estructuras moleculares intermedias inexistentes en la naturaleza o físicamente imposibles de sintetizar.

La síntesis comienza con la combinación de los grupos individuales para generar estructuras intermedias que luego serán combinadas de manera sistemática para obtener las estructuras moleculares finales. A continuación, se detallan cada una de las etapas del procedimiento de síntesis y se describen los tipos de estructuras intermedias que se obtienen en cada una de ellas.

5.2.1 Combinación de grupos

Los grupos pertenecientes a los conjuntos G_{ar} , G_{al} y G_{Ter} —seleccionados previamente para el diseño— son combinados entre sí para generar estructuras aromáticas intermedias

(ARIs), alifáticas intermedias (ALIs) y terminaciones (TERs), respectivamente. El tamaño combinatorial en esta etapa está dado por la siguiente ecuación:

$$\sum_{i=1}^k \frac{(NG + i - 1)!}{i! (NG - 1)!} \quad (5.37)$$

donde k es la cantidad máxima de grupos que pueden aparecer en una estructura y NG el número de grupos que fueron seleccionados para el proceso de combinación.

5.2.2 Estructuras aromáticas intermedias

En la síntesis de las estructuras ARIs participan exclusivamente aquellos grupos caracterizados como grupos aromáticos, mostrados en la Tabla 5.1. Cada estructura estará constituida por 6 grupos, por lo que la Ec. (5.37) se reduce a:

$$\frac{(NG + 6 - 1)!}{6! (NG - 1)!} \quad (5.38)$$

Al conjunto de grupos aromáticos se lo puede dividir en dos subconjuntos: grupos no restrictivos y grupos restrictivos. Se consideran grupos no restrictivos a los carbonos aromáticos sin hidrógenos sustituidos (con propiedad de combinación I) y grupos restrictivos a los que poseen hidrógenos sustituidos (con propiedad de combinación H). Según las propiedades de combinación propuestas por Cismondi y Brignole¹, los grupos pertenecientes al subconjunto de grupos aromáticos restrictivos pueden poseer, además de enlaces del tipo H , otros enlaces del tipo J y K . En la etapa de síntesis de ARIs, solo se tienen en cuenta los enlaces I y H . Más adelante, en la etapa de terminación de las estructuras aromáticas ramificadas, se tendrán en cuenta la cantidad de enlaces J y K presentes en estos grupos.

Para eliminar no solo posibles estructuras inestables o reactivas sino también aquellas que podrían conducir a predicciones de UNIFAC poco confiables debido a efectos de proximidad, solamente se sintetizarán estructuras ARIs con un máximo de n_{sus} carbonos con hidrógenos sustituidos, es decir:

Tabla 5.1 - Grupos aromáticos UNIFAC

Propiedades de combinación			Grupos			
	(I,1)		ACH	ACF		
	(H,1)		ACCH ₃	ACOH	ACNH ₂	ACCl
			ACNO ₂			
(K,1)	(H,1)		AC	ACCOO		
(J,2)	(K,1)	(H,1)	ACCH ₂			
(J,3)	(K,1)	(H,1)	ACCH			

(5.39)

$$0 \leq H \leq n_{sus}$$

donde H es el número de grupos restrictivos y n_{sus} puede tomar valores entre 0 y 3 según el procedimiento de síntesis que se esté ejecutando. Teniendo en cuenta la presencia de grupos como (ACCH), con dos enlaces libres, se añade un nuevo criterio de factibilidad que impide la síntesis de anillos aromáticos con más de 3 enlaces libres en su estructura (NFA_{ar}), es decir:

$$NFA_{ar} \leq 3 \tag{5.40}$$

El conjunto de estructuras ARIs (E_{ar}) generado a partir de la combinación de los grupos pertenecientes al conjunto G_{ar} puede contener, entonces, estructuras que no permiten ramificaciones, es decir con $NFA_{ar}=0$, y estructuras con enlaces libres que permitirán, más adelante, el agregado de grupos terminales o cadenas alifáticas que completen la molécula. A partir de la Ec. (5.40), podemos dividir al conjunto E_{ar} en 4 nuevos conjuntos: E_{ar}^0 , E_{ar}^1 , E_{ar}^2 y E_{ar}^3 , compuestos por estructuras ARIs con 0, 1, 2 y 3 enlaces libres respectivamente.

Considérese, por ejemplo, el problema de síntesis de estructuras aromáticas intermedias a partir del siguiente conjunto de grupos aromáticos seleccionados:

$$G_{ar} = \{(ACH), (ACH_3), (ACH_2), (ACOH)\}$$

A partir del conjunto anterior se obtienen los subconjuntos de grupos no restrictivos, G_{NR} , y de grupos restrictivos, G_R :

$$G_{NR} = \{(ACH)\}$$

$$G_R = \{(ACH_3), (ACH_2), (ACOH)\}$$

La Tabla 5.2 muestra los conjuntos E_{ar}^i , con todas las ARIs factibles sintetizadas a partir del conjunto G_{ar} que cumplen con los criterios de factibilidad de las Ecs. (5.39) y (5.40), para $n_{sus}=3$.

Tabla 5.2 - Estructuras aromáticas intermedias obtenidas a partir del conjunto G_{ar}

<i>i</i>	Estructuras aromáticas intermedias	
0	(ACH) ₆ (ACH) ₅ (ACOH) ₁ (ACH) ₄ (ACCH3) ₁ (ACOH) ₁ (ACH) ₃ (ACCH3) ₃ (ACH) ₃ (ACCH3) ₁ (ACOH) ₂	(ACH) ₅ (ACCH3) ₁ (ACH) ₄ (ACCH3) ₂ (ACH) ₄ (ACOH) ₂ (ACH) ₃ (ACCH3) ₂ (ACOH) ₁ (ACH) ₃ (ACOH) ₃
1	(ACH) ₅ (ACCH2) ₁ (ACH) ₄ (ACCH2) ₁ (ACOH) ₁ (ACH) ₃ (ACCH3) ₁ (ACCH2) ₁ (ACOH) ₁	(ACH) ₄ (ACCH3) ₁ (ACCH2) ₁ (ACH) ₃ (ACCH3) ₂ (ACCH2) ₁ (ACH) ₃ (ACCH2) ₁ (ACOH) ₂
2	(ACH) ₄ (ACCH2) ₂ (ACH) ₃ (ACCH2) ₂ (ACOH) ₁	(ACH) ₃ (ACCH3) ₁ (ACCH2) ₂
3	(ACH) ₃ (ACCH2) ₃	

De las estructuras ARIs obtenidas, algunas constituyen compuestos aromáticos completos, dado que no poseen enlaces libres, y otras requieren de un proceso de terminación. Como se mencionó anteriormente, este proceso de terminación tiene por objeto completar los enlaces alifáticos libres periféricos al anillo aromático que en general corresponden a grupos mixtos (con hidrógeno sustituido), salvo en el caso del grupo (AC).

5.2.3 Estructuras alifáticas intermedias

La síntesis de una estructura ALI sigue básicamente el procedimiento descrito por Cismondi y Brignole con la particularidad, en este caso, de que solo participan grupos de valencia doble; lo cual significa que se sintetizarán exclusivamente estructuras alifáticas lineales. Además, estas estructuras ALIs están restringidas a una cantidad máxima de dos grupos. Esta restricción es implementada debido a que los compuestos aromáticos que motivaron el desarrollo de este algoritmo de síntesis, aquellos que se encuentran generalmente en el hidrolizado de biomasa lignocelulósica, poseen ramificaciones lineales de no más de 4 grupos funcionales², por lo que teniendo en cuenta el grupo terminal que completará la ramificación además de los subgrupos aportados por grupos aromáticos mixtos, no es necesario que la estructura ALI cuente con más de dos grupos.

Una vez generadas todas las combinaciones posibles a partir de los grupos intermedios del conjunto G_{al} , se seleccionan aquellas que cumplan con el criterio de factibilidad para estructuras no cíclicas propuesto por Cismondi y Brignole:

$$K \leq J \quad \text{cuando} \quad K \leq NJF_{al} \quad (5.41)$$

y

$$2K \leq J + NJF_{al} \quad \text{cuando} \quad K > NJF_{al} \quad (5.42)$$

En este contexto, se construyen estructuras lineales no cíclicas, por lo tanto el número de enlaces libres $NJF_{al} = 2$.

Las ALIs factibles sintetizadas conforman el conjunto E_{al} . Este conjunto posee una cantidad NE de estructuras factibles sintetizadas. Estas estructuras deben ser añadidas a cada anillo ARI según la cantidad de enlaces libres que posea el mismo. Puesto que la cantidad máxima de enlaces libres en una ARI es 3, se generan 3 nuevos conjuntos E_{al}^1 , E_{al}^2 y E_{al}^3 , cuyos elementos sean combinaciones de 1, 2 y 3 elementos, respectivamente, del conjunto E_{al} . La cantidad de elementos N_{al} en cada conjunto E_{al}^i , con $1 \leq i \leq 3$, esto dada por:

$$N_{al} = \frac{(NE + i - 1)!}{i! (NE - 1)!} \quad (5.43)$$

Consideremos que se seleccionan dos grupos alifáticos para la síntesis de estructuras lineales intermedias. El conjunto de grupos intermedios seleccionados es el siguiente:

$$G_{al} = \{(CH_2), (CH = CH)\}$$

Partiendo del conjunto G_{al} , las únicas estructuras lineales factibles con una longitud máxima de dos grupos que conforman el conjunto E_{al} son:

- I- (CH_2) ,
- II- $(CH = CH)$,
- III- $(CH_2)_2$ y
- IV- $(CH_2) - (CH = CH)$.

Puesto que la combinación $(CH = CH)_2$ no cumple con los criterios de factibilidad.

Los 4 elementos del conjunto E_{al} , según la Ec. (5.43), generan las 4, 10 y 20 combinaciones que conformarán los conjuntos E_{al}^1 , E_{al}^2 y E_{al}^3 , respectivamente.

5.2.4 Estructuras aromáticas intermedias ramificadas

Cada ARI del conjunto E_{ar}^i será combinada con todos los elementos (ALI) del conjunto E_{al}^i para conformar el conjunto AR^i cuyos elementos serán las *estructuras aromáticas intermedias ramificadas* (EAR), de las cuales se seleccionarán sólo aquellas que cumplan con los criterios de factibilidad y las restricciones en las propiedades físicas impuestas en el problema de diseño que se esté corriendo. El número de elementos máximo en el conjunto AR^i está dado por el producto de la cantidad de elementos de E_{ar}^i y E_{al}^i .

5.2.5 Terminaciones

El conjunto G_{Ter} está constituido por todos los grupos terminales (de valencia simple) seleccionados para el diseño. A partir de este conjunto, de igual manera en que se generan los conjuntos E_{al}^i , se obtienen los conjuntos G_{Ter}^i , con $1 \leq i \leq 3$, que contienen

todas las combinaciones posibles de i grupos terminales o terminaciones (TERs). A cada elemento (a cada EAR) del conjunto AR^i se lo combina con todos los elementos del conjunto G_{TER}^i para obtener, de esta manera, las EAFs.

Estas combinaciones también se encuentran restringidas a los criterios de factibilidad de estructuras lineales simples, de modo que si con el agregado de una TER a una EAR es imposible conseguir que al menos una de las posibles combinaciones entre las ramificaciones alifáticas del anillo aromático y los grupos terminales cumpla con las Ecs. (5.41) y (5.42), la combinación TER-EAR será descartada. Recordemos que este proceso de síntesis al igual que el modelo termodinámico a contribución grupal UNIFAC, no distinguen entre los isómeros que puedan formar un mismo conjunto de grupos.

Una vez, entonces, conformadas todas las combinaciones factibles entre EARs y TERs, las estructuras finales se seleccionan de acuerdo a las restricciones en las propiedades físicas impuestas en el problema de diseño.

La Figura 5.1 muestra un diagrama de flujo que resume el procedimiento de síntesis para estructuras aromáticas ramificadas.

5.3. Aplicaciones de ECOFAS

Desde sus comienzos, ECOFAS ha demostrado ser una confiable herramienta para la búsqueda y selección de solventes en procesos de separación con agentes másicos^{1,3-5}. Además de permitir el diseño de estructuras, el programa ofrece la posibilidad tanto de predecir como de buscar en su base de datos propiedades físicas de compuestos específicos. En esta nueva edición de ECOFAS se incorporaron nuevas características que permiten obtener resultados más confiables y amplían su campo de aplicación. Algunas de ellas se han desarrollado en los capítulos precedentes y otras se presentarán en los capítulos 6 y 7.

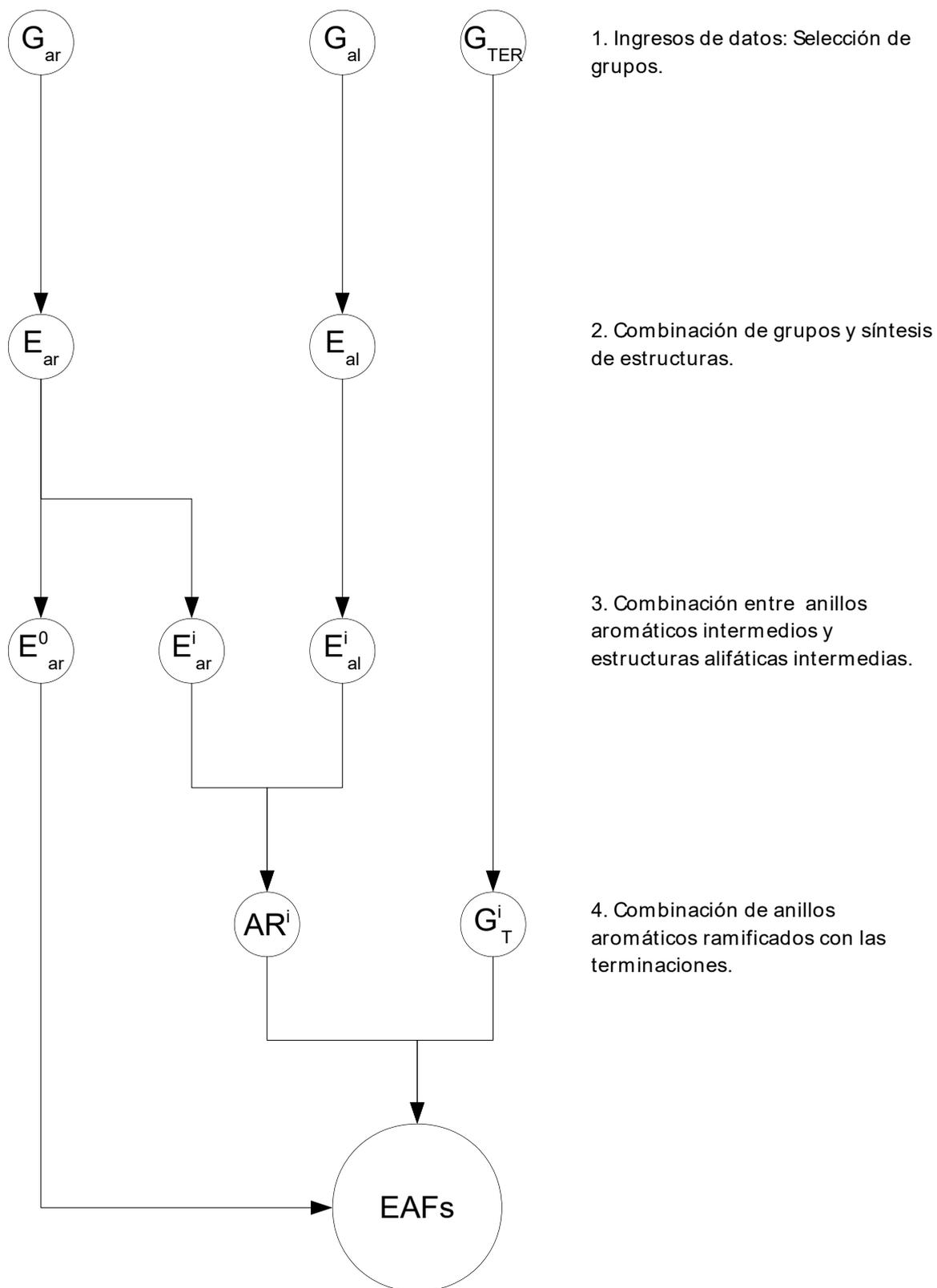


Figura 5.1 - Diagrama de flujo de la síntesis de estructuras aromáticas ramificadas.

En esta sección exponemos algunos ejemplos que ilustran las principales aplicaciones del programa. En el Anexo II se puede encontrar un instructivo que introduce en el uso de las nuevas y preexistentes características de ECOFAS y complementa lo desarrollado a continuación.

5.3.1. ECOFAS aplicado en problemas de separación con agentes másicos

La principal herramienta de ECOFAS es su aplicación del diseño molecular de estructuras para la selección de solventes en problemas de separación con agentes másicos. En esta sección ilustramos con algunos ejemplos el desempeño de ECOFAS en problemas típicos de extracción líquido-líquido y destilación extractiva.

Recordemos que esta característica puede ser utilizada aplicando alguno de los siguientes enfoques:

- Enfoque tradicional: *Dada una mezcla a separar y un conjunto de grupos submoleculares, sintetizar aquellas estructuras moleculares con las propiedades solvente deseadas.*
- Enfoque invertido: *Dado un solvente en particular, evaluar su rendimiento en la remoción de todos los solutos que pueden ser derivados del conjunto de grupos característico de los compuestos presentes en una mezcla especificada.*

Extracción líquida

En el Capítulo 3 se desarrolló el enfoque invertido y se dio un ejemplo de su aplicación en el problema de separación de compuestos inhibidores de la fermentación generados a partir de la hidrólisis de biomasa.

Tomamos como ejemplo, aplicando el enfoque tradicional, el problema de extracción de benceno de una mezcla con hexano. La definición y los límites de este problema se detallan en la Tabla 5.3. El amplio margen permitido en la pérdida de solvente se debe a la naturaleza del problema de separación.

Tabla 5.3 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la recuperación de benceno de una mezcla con hexano.**Definición del problema**

Componente a ser recuperado:	(ACH) ₆
Componente principal en el refinado:	(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄
Tipo de operación de separación:	extracción líquido-líquido
Temperatura de operación (K):	320
Grupos intermedios seleccionados:	C, CH, CH ₂ , DMF-2
Grupos terminales seleccionados:	CH ₃ , CH ₂ =CH, OH, CHO, CH ₃ COO, HCOO, CH ₂ CN, CH ₂ SH

Restricciones del problema

mínima selectividad para pre-FMS (g/g):	1.00
máxima pérdida de solvente para pre-FMS (g/g %):	8.00
mínima selectividad para FMS (g/g):	6.00
mínimo poder solvente para FMS (g/g %):	20.00
máxima pérdida de solvente para FMS (g/g %):	4.00
mínimo coeficiente de distribución (g/g):	0.60
máximo peso molecular:	260.00

En la Tabla 5.4 se muestra un resumen de los resultados del diseño y selección de estructuras moleculares. En la Tabla 5.5 se detalla una lista con los solventes que presentan mejor rendimiento. En esta lista aparecen dialdehídos, triésteres y diferentes combinaciones de estos grupos funcionales en una misma estructura. Debería considerarse que, en algunos casos, los compuestos que presentan sólo un grupo funcional, esté o no repetido en su estructura, son más fáciles y menos costosos de obtener en comparación con los que presentan diferentes grupos funcionales.

La Figura 5.2 muestra cómo las restricciones en las propiedades solventes limitan la síntesis de estructuras. Se grafican la evolución del punto de ebullición, la selectividad, el coeficiente de distribución y la pérdida de solvente en función del peso molecular para diferentes series homólogas de solventes. Con excepción de la familia de dialdehídos, las selectividades disminuyen con el aumento del peso molecular mientras que los coeficientes de distribución aumentan. Esta característica, junto con los bajos valores de pérdida de solvente, posicionan a los dialdehídos de bajo peso molecular

entre las estructuras con mejor rendimiento como solventes en este problema de separación. Sin embargo, la reactividad de estos compuestos impide que sean usados en la práctica.

Tabla 5.4 - Resultados del procedimiento de síntesis

estructuras meta-intermedias generadas:	255
estructuras intermedias generadas:	255
solventes meta-prefinales generados:	1664
solventes prefinales generados:	25595
solventes prefinales rechazados con elevado peso molecular:	16247
solventes prefinales rechazados sin información completa de parámetros de interacción binaria:	4156
solventes prefinales evaluados:	5192
solventes prefinales aceptados:	4622
solventes meta-finales generados:	4638
solventes finales generados:	42436
solventes finales rechazados con elevado peso molecular:	21887
solventes finales rechazados sin información completa de parámetros de interacción binaria:	10846
solventes finales evaluados:	9703
solventes que satisfacen todos los límites en las propiedades:	742

Las tres familias restantes muestran comparativamente buenos valores en sus coeficientes de distribución. De estas familias, los diésteres presentan muy alta pérdida de solvente y baja selectividad. Los triésteres y dicianuros, por su parte, poseen bajos valores de pérdida de solvente y una alta selectividad.

Es importante mencionar que los resultados del diseño de solventes asistido por computadoras deben tomarse como una guía preliminar en el proceso de selección. Se debe tener en cuenta que aquí las propiedades son estimadas por lo que deberían ser confirmadas con valores experimentales. Además, es necesario realizar una evaluación económica para conseguir un óptimo resultado en la selección del solvente.

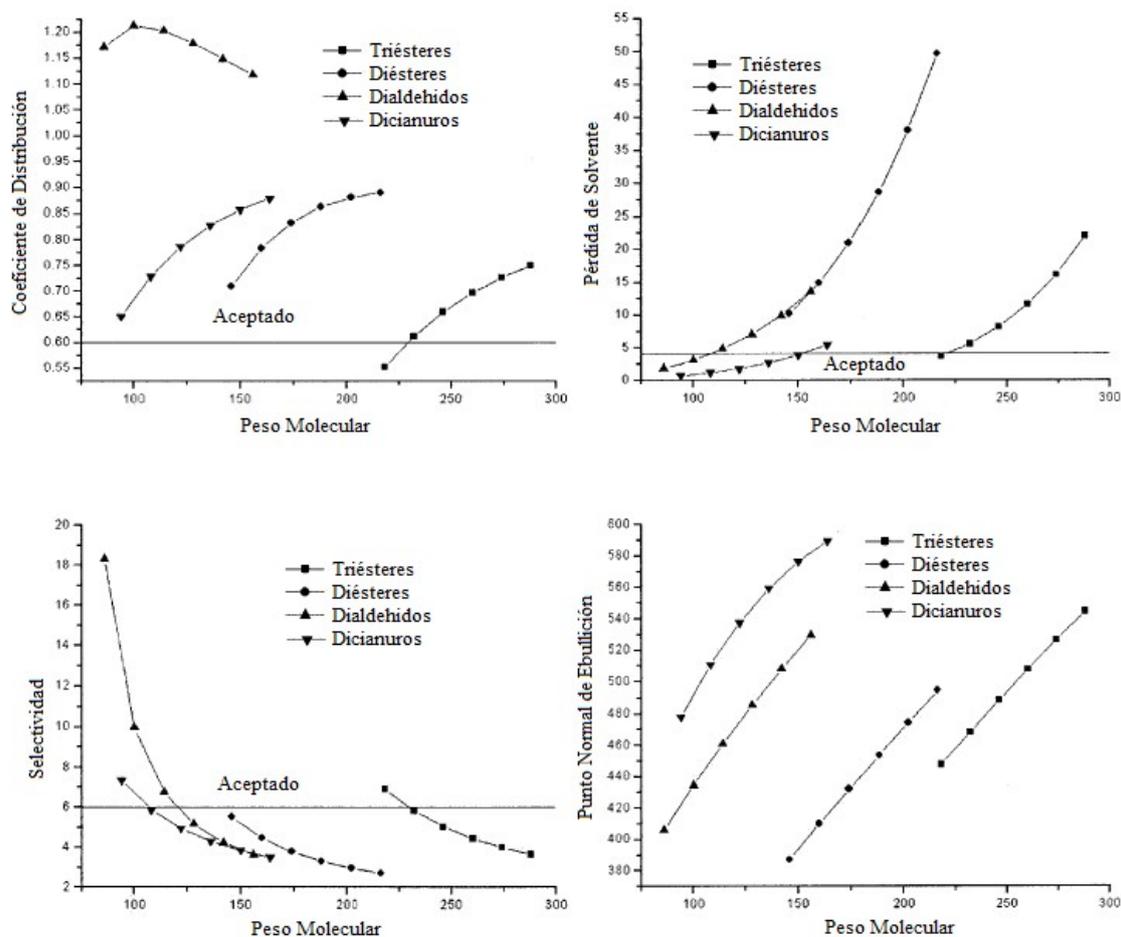


Figura 5.2 - Rendimiento de diferentes familias de solventes con un solo grupo funcional para el problema de separación de benceno / hexano.

Destilación extractiva

Para ilustrar la aplicación de ECOFAS utilizamos como ejemplo la recuperación de acetato de n-propilo (A) de alcohol n-propílico (B) estudiada por Cepeda y Resa⁶. En este problema, el acetato de n-propilo forma un azeótropo con el alcohol n-propílico ($x_A = 0.38$, $T_{aze} = 368$ K). El solvente seleccionado deberá cumplir con las siguientes propiedades:

- Selectividad ≥ 3.0 ;
- Poder solvente ≥ 30.0 (g/g%);
- $T_{bS} - T_{bA} \geq 50$ K.

Tabla 5.5 - Clasificación de solventes generada por ECOFAS para la separación de benceno de una mezcla con hexano por de extracción líquida^a

Solvente	Selectividad (g/g)	Poder solv. (g/g%)	Pérd. solv. (g/g%)	Coef. Dist. (g/g)
(CH ₃)(CH ₂)(CH)(CHO) ₂	10.04	71.96	3.10	1.21
(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ (CH) ₃ (CH ₃ COO)(HCOO) ₂	7.68	64.87	2.10	1.10
(CH ₃) ₄ (CH) ₅ (CHO) ₂ (HCOO)	6.29	63.60	2.59	1.07
(CH ₃)(CH ₂) ₂ (CH)(CHO)(HCOO)	6.85	62.54	3.17	1.06
(CH ₃) ₃ (CH ₂)(CH) ₄ (CHO)(CH ₃ COO)(HCOO)	6.85	61.92	3.46	1.05
(CH ₂) ₈ (CH)(CHO)(HCOO) ₂	6.46	60.90	1.63	1.03
(CH ₃) ₂ (CH ₂)(CH) ₃ (CH ₃ COO) ₂ (HCOO)	8.45	60.83	3.37	1.03
(CH ₃)(CH ₂) ₄ (C) ₁ (HCOO) ₂ (CH ₂ SH)	6.03	60.60	3.14	1.02
(CH ₃)(CH ₂)(CH) ₂ (CH ₂ =CH)(CHO)(HCOO)	6.51	58.04	3.34	0.98

^a Datos estimados con UNIFAC

La Tabla 5.6 muestra los mejores solventes encontrados por ECOFAS junto con los valores obtenidos por Cepeda y Resa⁶.

Etilbenceno, noneno, n-decano y los xilenos muestran los mejores rendimientos para este problema de separación. A partir de sus estudios experimentales, Cepeda y Resa⁶ recomiendan el uso de xilenos y de hidrocarburos saturados con más de 9 átomos de carbono.

5.3.2. Predicción de propiedades y utilización de la base de datos

Además de los métodos a contribución grupal utilizados para predecir propiedades tanto de compuestos puros como de mezclas, a través de ECOFAS es posible acceder a una amplia base de datos de propiedades físicas. Entre estas propiedades se encuentran, por ejemplo, densidades de líquidos, presiones de vapor, temperaturas de ebullición, constantes críticas, entalpías de vaporización, entre otras. Utilizando esta característica de ECOFAS, en complemento con sus métodos predictivos, es posible obtener información sobre las propiedades de una vasta variedad de estructuras y, además,

generar tablas que muestren la variación de una dada propiedad en función de una variable, como por ejemplo la variación de presión de vapor en función del peso molecular para una serie homóloga de compuestos orgánicos especificada a una temperatura dada o la variación de la presión de vapor en función de la temperatura para un compuesto en particular. En adición a esto último, es posible obtener tablas que muestren los cambios de una propiedad de mezcla en función de una variable especificada, como la variación del coeficiente de distribución de una familia de compuestos en función del peso molecular. Al mismo tiempo, ECOFAS permite evaluar el rendimiento de uno o más solventes especificados por el usuario para la separación de uno o más solutos de una mezcla dada. Cabe agregar que el programa posee una herramienta que posibilita la modificación de sus bases de datos de manera interactiva. En el Anexo I se detallan el formato y la manera en que ECOFAS hace uso de estas bases de datos.

Entre las propiedades de mezcla, se destacan aquellas que permiten el análisis del posible impacto ambiental de un compuesto. ECOFAS permite estimar el coeficiente de partición (o de reparto) octanol-agua, una medida del carácter hidrófobo de una sustancia. A continuación, debido a la importancia de esta propiedad, damos un ejemplo que ilustra la aplicación de ECOFAS en estimarla para un grupo de solventes que demostraron poseer un buen rendimiento en el proceso de detoxificación.

Coefficiente de reparto octanol-agua

El logaritmo del coeficiente de partición de un componente en una mezcla formada por octanol y agua ($\text{Log } P_{ow}$), además de ser una propiedad que indica el impacto medioambiental de un compuesto, tradicionalmente es utilizado como una regla general para la selección de solventes orgánicos en bio-procesos desde el punto de vista de la bio-compatibilidad⁷, una medida relacionada con la producción de CO_2 . Generalmente, los solventes que poseen valores de $\text{Log } P_{ow}$ superiores a 4 son considerados bio-compatibles. Como el valor de $\text{Log } P_{ow}$ de un solvente está en función de su polaridad, puede considerarse que los coeficientes de partición para diferentes solutos en una mezcla solvente-agua estén también relacionados con este valor.

Tabla 5.6 - Clasificación de solventes generada por ECOFAS para la recuperación de acetato de n-propilo de una mezcla con alcohol n-propílico por dedestilación extractiva. $T = 368\text{ K}$ y $P = 1\text{ atm.}^a$

Solvente	Select.	Select. exp. ^b	Poder solv. (g/g %)	PIx100 ^c
Etilbenceno	5.40	4.23	80.60	14.20
Noneno	4.64		46.45	10.31
n-decano	5.26	4.63	35.70	9.84
Clorobenceno	3.71	4.70	86.00	9.78
Decalina	4.64	4.63	42.60	9.71
cloro octano	4.95		47.11	9.57
Xileno	3.95	4.37	67.10	9.10
Diclorobenceno	3.10	4.79	60.93	6.89
Mesitileno	2.32	4.24	35.70	4.05

^a Datos estimados con UNIFAC

^b Datos experimentales tomados de Cepeda y Resa⁶

^c $PI = \alpha_{B,A}^{\infty} / (MW_s x_{ms})^3$

La Tabla 5.7 muestra las predicciones hechas por ECOFAS para las series de alcanos y alcoholes alifáticos estudiadas por Zautsen *et al.*⁸ como posibles solventes en la extracción líquida de compuestos inhibidores durante el proceso de fermentación. Al desarrollarse la fermentación en simultáneo con el proceso de extracción, es necesario que el solvente sea altamente bio-compatibile. Zautsen *et al.* estudiaron la bio-compatibilidad de estos solventes orgánicos y encontraron que la misma aumenta con el incremento del valor del $\text{Log } P_{ow}$. La Figura 5.3 muestra los resultados de este trabajo.

Es evidente la importancia de la predicción de esta propiedad no solamente, como se mencionó anteriormente, por la información que puede suministrar en cuanto al coeficiente de partición de solutos entre la fase del refinado y el extracto, sino también, y principalmente, en bio-procesos como lo es la producción de bioetanol. Por lo tanto, debe utilizarse un modelo que ofrezca predicciones confiables. La Tabla 5.7 muestra que los valores del $\text{Log } P_{ow}$ obtenidos a través de A-UNIFAC fueron más precisos que los obtenidos con UNIFAC. Estos resultados son esperables debido a la cantidad de grupos asociativos que se encuentran en este tipo de mezclas. Entre los resultados, se introducen además los valores de $\text{Log } P_{ow}$ para el alcohol oleico y el ácido oleico puesto que se ha demostrado poseer una completa bio-compatibilidad en procesos de extracción in situ de etanol^{9,10}.

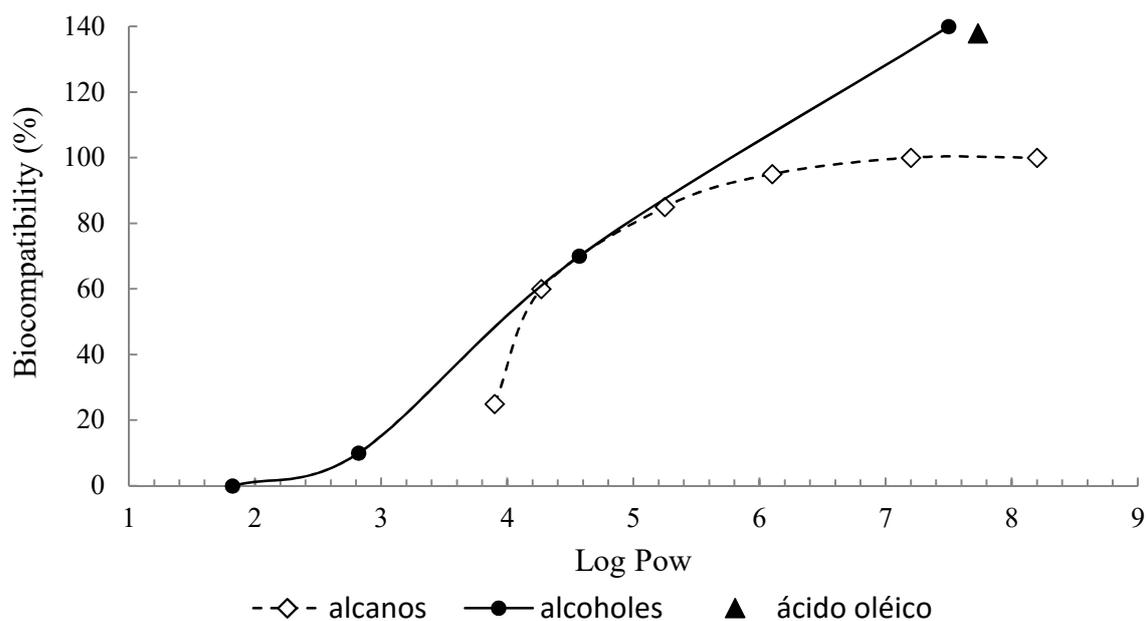


Figura 5.3 - Biocompatibilidad durante una hora de fermentación de alcanos, alcoholes y ácido oleico en función del valor de Log Pow ^g.

Tabla 5.7 - Coeficientes de reparo octanol-agua

Solvente	Log P_{ow}		
	UNIFAC	A-UNIFAC	Experimental
hexano	2.72	3.35	3.90
octano	3.59	4.42	4.27
decano	4.46	5.49	5.25
dedecano	5.33	6.56	6.10
tetradecano	6.20	7.64	7.20
hexadecano	7.07	8.71	8.20
pentanol	1.34	1.58	1.51
hexanol	1.78	2.12	1.82
octanol	2.65	3.19	2.82
decanol	3.52	4.26	4.57
alcohol oléico	6.13	7.90	7.50
ácido oléico	6.53	8.59	7.73

^g Adaptación del gráfico publicado en el trabajo presentado por Zautsenet *al.* (2008)

Referencias

- (1) Cismondi, M.; Brignole, E. A. Molecular Design of Solvents: An Efficient Search Algorithm for Branched Molecules. **2004**, 784.
- (2) Luo, C.; Brink, D. L.; Blanch, H. W. Identification of Potential Fermentation Inhibitors in Conversion of Hybrid Poplar Hydrolyzate to Ethanol. **2002**, 22, 125.
- (3) Pretel, E. J.; López, P. A.; Bottini, S. B.; Brignole, E. A. Computer-Aided Molecular Design of Solvents for Separation Processes. *AIChE J.* **1994**, 40, 1349.
- (4) Cismondi, M.; Diaz, M. S.; Espinosa, S.; Brignole, E. A. MOLECULAR SOLVENT DESIGN AND NEAR CRITICAL SOLVENTS OPTIMIZATION WITH ECOFAC. *Lat. Am. Appl. Res.* **2003**, 33, 269.
- (5) Brignole, E. A.; Bottini, S.; Gani, R. A Strategy for the Design and Selection of Solvents for Separation Processes. *Fluid Phase Equilib.* **1986**, 29, 125.
- (6) Cepeda, E.; Resa, J. M. Separación Por Destilación Extractiva de Mezclas Formadas Por Alcoholes Y Sus Eteres Del Acido Acético. I. Selección de Disolventes. *An. Quim* **1984**, 80, 755.
- (7) Laane, C.; Boeren, S.; Vos, K.; Veeger, C. Rules for Optimization of Biocatalysis in Organic Solvents. *Biotechnol. Bioeng.* **1987**, 30, 81.
- (8) Zautsen, R. R. M.; Maugeri-Filho, F.; Vaz-Rossell, C. E.; Straathof, A. J. J.; Van der Wielen, L. A. M.; de Bont, J. A. M. Liquid-liquid Extraction of Fermentation Inhibiting Compounds in Lignocellulose Hydrolysate. *Biotechnol. Bioeng.* **2009**, 102, 1354.
- (9) Daugulis, A. J.; Axford, D. B.; Ciszek, B.; Malinowski, J. J. Continuous Fermentation of High-Strength Glucose Feeds to Ethanol. *Biotechnol. Lett.* **1994**, 16, 637.
- (10) Jassal, D. S.; Zhang, Z.; Hill, G. A. In-situ Extraction and Purification of Ethanol Using Commercial Oleic Acid. *Can. J. Chem. Eng.* **1994**, 72, 822.

CAPÍTULO 6

Predicción de Propiedades de Compuesto Puro en el Diseño Molecular De Solventes

6.1. Introducción

Para afrontar cualquier problema de diseño en la industria química, es necesario tener acceso a un confiable conjunto de propiedades físicas y químicas tanto de compuesto puro y como de mezclas. Una enorme cantidad de datos han sido recolectados y correlacionados en los últimos años, pero el constante y rápido avance tecnológico mantiene siempre una importante brecha entre la demanda y la disponibilidad de esta información. Por estas razones, el ingeniero debe contar siempre con uno o varios métodos para predecir estas propiedades.

Las propiedades macroscópicas se encuentran relacionadas con la estructura molecular y el tipo de interacción entre átomos, lo cual determina la magnitud y la predominancia del tipo de fuerzas intermoleculares. Por ejemplo, el tipo de unión y estructura de una molécula determina su capacidad de almacenar energía y, por lo tanto, su capacidad calorífica. Este concepto sugiere que una propiedad macroscópica puede ser calculada a partir de contribuciones grupales. Las características relevantes de una estructura están relacionadas con el tipo de átomos, grupos de átomos, tipos de enlaces, etc.; a estas características se les asignan ciertos factores de peso para luego determinar una propiedad, usualmente a través de una operación algebraica, sumando las contribuciones de las distintas partes de la molécula.

Desde mediados de la década del '50 se han desarrollado métodos a contribución grupal para predecir tanto propiedades de compuesto puro como de mezcla. Entre los métodos desarrollados para la predicción de propiedades de compuesto puro se encuentran: Lydersen et al.(1995)¹, Spencer y Daubert (1973)², Joback y Reid (1987)³, Constantinou y Gani (1994)⁴, Marrero y Pardillo (1999)⁵, entre otros. Una vasta revisión de métodos de predicción de propiedades físicas está disponible en la última edición de "The Properties of Gases and Liquids" de Poling et al.(2001)⁶.

El éxito del DIMAC depende en gran medida de la capacidad de los métodos empleados para predicción de propiedades físicas. En el capítulo 3 se introdujeron los modelos UNIFAC y A-UNIFAC empleados por ECOFAS para la predicción de propiedades de mezcla. En este capítulo desarrollaremos los modelos que ECOFAS emplea para la predicción de propiedades de compuesto puro. Se presenta un nuevo modelo para la predicción de temperaturas de ebullición basado en el método presentado por Pretel et al. (1992)⁷, y un modelo para la estimación de viscosidades propuesto por Sastri y Rao (1992)⁸ es revisado y adaptado para su implementación con grupos UNIFAC.

6.2. Temperatura de ebullición normal y propiedades críticas

En las últimas décadas, varios métodos a contribución grupal han sido desarrollados para predecir propiedades de compuesto puro. Algunos de estos métodos emplean un gran número de contribuciones grupales con el objetivo de mejorar la exactitud de sus predicciones. Constantinou y Gani⁴, por ejemplo, emplean un enfoque de dos niveles basado en contribuciones de primer y segundo orden. Ericksen *et al.*⁹ utilizan más de 300 grupos en su metodología. Otros métodos más recientes, como el presentado por Marrero-Morejon y Gani¹⁰, emplean un enfoque de 3 niveles con 167 contribuciones de primer orden, 160 de segundo orden y 51 de tercer orden (324 en total). Este gran número de contribuciones, aunque ayudan a conseguir predicciones más precisas, hacen más dificultosa la codificación de las estructuras moleculares y, en consecuencia, la predicción de propiedades en el marco del DIMAC basado en grupos UNIFAC. En el método que desarrollaremos a continuación, se utilizan sólo 60 contribuciones grupales, correspondientes a los grupos UNIFAC, más 10 contribuciones que tienen en cuenta los efectos de asociación que pueden ser consideradas como de segundo orden.

6.2.1. Temperatura de ebullición normal

En el diseño de solventes para procesos de extracción líquida y destilación extractiva, una propiedad de componente puro fundamental es la temperatura de ebullición normal (T_b). Las diferencias de T_b entre el solvente y los componentes a separar permiten determinar las condiciones de operación en los procesos de recuperación del solvente y las posibilidades de formación de azeótropos.

El desarrollo de un método predictivo de T_b en el contexto de ECOFAS requiere el uso de contribuciones grupales. Araya¹¹ propuso el siguiente método basado en la ecuación de Riedel¹²:

$$V_c = \frac{RT_c}{P_c} [3.72 + 0.26(\alpha c - 7.0)]^{-1} \quad (6.44)$$

donde

$$\alpha c = 0.9076 \left[1.0 + \frac{(T_b/T_c) \ln P_c}{1.0 - (T_b/T_c)} \right]$$

$$R = 82.06 \text{ cm}^3 \text{ atm} / \text{K molg};$$

T_c : temperatura crítica, K;

P_c : presión crítica, atm;

V_c : volumen crítico, cm^3 .

Esta ecuación provee una manera de obtener T_b a partir de las propiedades críticas. Se ha demostrado² que esta ecuación arroja buenos resultados cuando se utilizan valores experimentales de las propiedades. Introduciendo la definición de αc en la Ec. (6.44), el valor de la constante R y reordenando, se obtiene:

$$T_b = V_c P_c (T_b / T_c) \left[0.02876 \ln \left(\frac{T_b / T_c}{1 - (T_b / T_c)} \right) + 0.02603 \right] \quad (6.45)$$

La Ec. (6.45) permite calcular T_b una vez conocidas las propiedades críticas V_c , P_c y la relación T_b/T_c . Los dos primeros valores, V_c y P_c , se estiman a partir de las técnicas a contribución grupal propuesta por Araya¹¹ que se describen a continuación. Posteriormente, presentaremos la nueva ecuación para el cálculo de la relación T_b/T_c desarrollada durante esta tesis.

6.2.2. Volumen crítico

El volumen crítico está relacionado con el volumen molar de ebullición normal (V_b) a través de la ecuación propuesta por Tyn y Calus¹³:

$$Vb = 0.285 Vc^{1.048} \quad (6.46)$$

Donde Vb está dado en [cm³/mol]. Invirtiendo el sentido de la Ec. (6.46), se obtiene Vc a partir de Vb . El valor de Vb puede alternativamente estimarse utilizando las técnicas de volúmenes aditivos de Schroeder o Le Bas¹². Transformando las contribuciones atómicas y de tipos de enlaces de Schroeder y de Le Bas en contribuciones de grupos UNIFAC, el Vc puede estimarse a partir de:

$$Vc = 3.5088 \left(\sum_i \Delta V_i \right)^{1.048} \quad (6.47)$$

Las unidades de Vc están dadas en [cm³/mol]. La sumatoria en la Ec. (6.47) da el valor de Vb y la variable ΔV_i es la contribución del grupo i para el cómputo de Vb . Los valores de estas contribuciones grupales para los grupos UNIFAC se muestran en la Tabla 6.1. En el caso de los compuestos aromáticos, Vb debe incrementarse en 12 mientras que para compuestos cíclicos en -7.

6.2.3. Presión crítica

Para calcular la presión crítica se utiliza el método desarrollado por Lydersen¹ que presenta una relación simple y muy confiable:

$$Pc = \frac{PM}{(\sum_i \Delta P_i + 0.34)^2} \quad (6.48)$$

Aquí Pc está dado en [atm]. ΔP_i es la contribución grupal del grupo i a la Pc , y PM es el peso molecular del compuesto. Las contribuciones ΔP_i de los grupos utilizados por el método de Lydersen se adaptaron a los grupos UNIFAC. La Tabla 6.1 muestra los valores obtenidos.

Tabla 6.1 - Contribuciones grupales para la estimación de temperatura normal de ebullición y propiedades críticas.

Grupo	ΔT_i^a	ΔP_i^b	ΔV_i^c
(CH3)	0.81657	0.227	27.0
(CH2)	0.21255	0.227	21.0
(CH)	-0.47637	0.210	14.0
(C)	-1.12485	0.210	7.0
(CH2=CH)	0.72378	0.328	42.0
(CH=CH)	0.41659	0.396	35.0
(CH2=C)	0.36748	0.396	35.0
(CH=C)	-0.16239	0.396	28.0
(C=C)	-1.36322	0.396	14.0
(ACH)	0.32794	0.154	14.0
(AC)	-0.14141	0.154	7.0
(ACCH3)	0.53988	0.381	37.0
(ACCH2)	-0.06893	0.381	28.0
(ACCH)	-0.74388	0.364	21.0
(OH)	0.34054	0.060	12.0
(ACOH)	-0.15581	0.134	3.0
(CH3CO)	0.80272	0.517	48.0
(CH2CO)	-0.14346	0.517	46.0
(CHO)	0.69690	0.330	33.0
(CH3COO)	0.03480	0.697	58.0
(CH2COO)	0.06700	0.697	52.0
(HCOO)	0.04700	0.470	38.0
(CH3O)	0.66342	0.387	38.5
(CH2O)	0.06030	0.387	31.5
(CH-O)	-0.38482	0.370	24.5
(FCH2O)	0.02700	0.304	31.5
(CH2NH2)	0.75214	0.322	42.0
(CHNH2)	0.00928	0.305	35.0
(CH3NH)	1.02921	0.362	42.0
(CH2NH)	0.07506	0.362	35.0
(CHNH)	-0.60478	0.345	28.0
(CH3N)	0.11552	0.397	35.0
(CH2N)	-0.33848	0.397	28.0
(ACNH2)	0.91529	0.249	28.0
(C5H4N)	1.23375	0.900	92.6
(C5H3N)	0.46621	0.900	85.6
(CH2CN)	0.14900	0.587	49.0

Tabla 6.1 (cont.)

Grupo	ΔT_i	ΔP_i	ΔV_i
(COOH)	0.94178	0.400	38.0
(CH ₂ Cl)	0.04200	0.547	45.5
(CHCl)	0.03150	0.530	38.5
(CCl)	0.017	0.53	31.5
(CHCl ₂)	0.049	0.85	63
(CCl ₂)	0.03400	0.850	56.0
(CCl ₃)	0.05100	1.170	80.5
(ACCl)	0.02800	0.474	33.5
(CH ₂ NO ₂)	0.07500	0.647	53.2
(CHNO ₂)	0.06700	0.630	46.2
(ACNO ₂)	0.06600	0.574	41.2
(CH ₂ SH)	0.03500	0.497	49.0
(I)	0.01200	0.830	38.5
(Br)	0.07015	0.500	31.5
(CH=C)	1.28148	0.306	21.0
(C=C)	0.87037	0.306	14.0
Cl-(C=C)	0.01700	0.320	35.5
(ACF)	0.02900	0.378	19.5
(DMF-2)	0.06200	0.954	29.3
(CF ₃)	0.05400	0.882	38.5
(CF ₂)	0.03600	0.658	28.0
(CF)	0.01800	0.434	17.5
(COO)	0.04700	0.470	21.0

^a Para la estimación de T_b/T_c

^b Para la estimación de P_c en [atm]

^c Para la estimación de V_c en [cm³/mol]

6.2.4. Relación T_b/T_c

La siguiente ecuación fue la utilizada anteriormente para el cálculo de la relación T_b/T_c , presentada por Pretel *et al.* (1992)⁷:

$$T_b/T_c = 0.567 + \sum_i \Delta T_i - \left(\sum_i \Delta T_i \right)^2 \quad (6.49)$$

Donde ΔT_i es la contribución grupal del grupo i a la relación T_b/T_c . La Ec. (6.49), basada en el método de Lydersen¹, presenta dos desventajas: en primer lugar, no tiene en cuenta los efectos asociativos entre las moléculas y, en segundo lugar, su funcionalidad no reproduce cualitativamente la tendencia de los datos experimentales. En series homólogas, como la de los n-alcanos o la de ácidos grasos insaturados, el efecto relativo de la asociación es mayor cuanto menor es el peso molecular del compuesto. Estos efectos asociativos incrementan los valores experimentales en la T_b con respecto a los predichos por el modelo. Esta diferencia disminuye con el aumento del peso molecular en la serie, puesto que las fuerzas de van der Waals comienzan a prevalecer. Esta incidencia del efecto asociativo en la T_b puede observarse en la Figura 6.1 donde se comparan valores experimentales para la serie de n-alcanos y n-alcoholes.

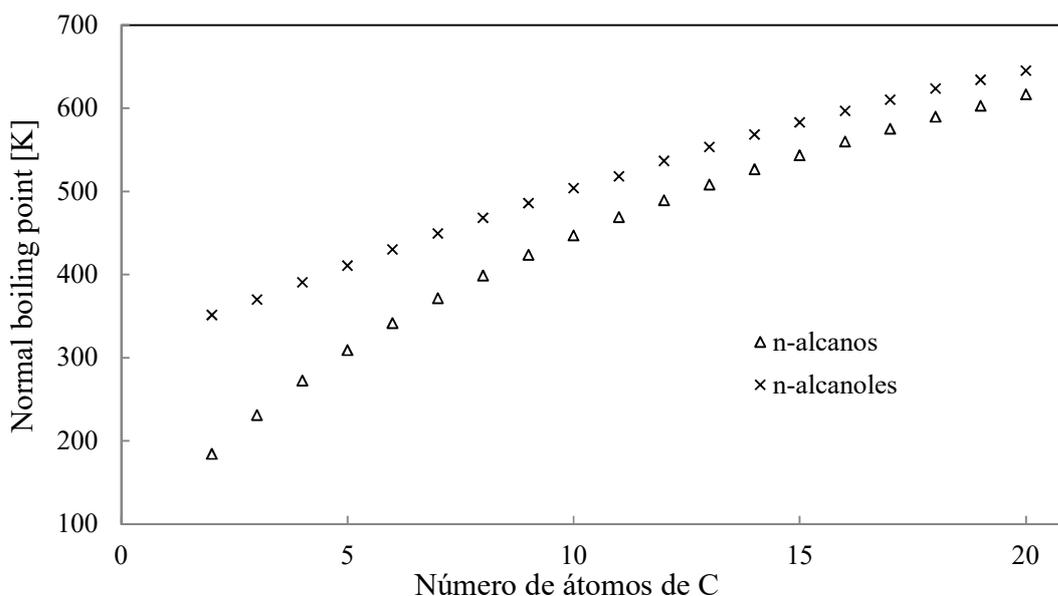


Figura 6.1 - Valores experimentales del punto de ebullición normal para n-alcanos y n-alcoholes.

Las Figura 6.2 Figura 6.3 muestran predicciones del valor de T_b por algunos de los métodos mencionados hasta aquí para las familias de n-alcanos y n-alcoholes. Las curvas conformadas por los valores estimados por el método de Pretel en ambos gráficos muestran un máximo que no representa cualitativamente los datos experimentales. Además, en la

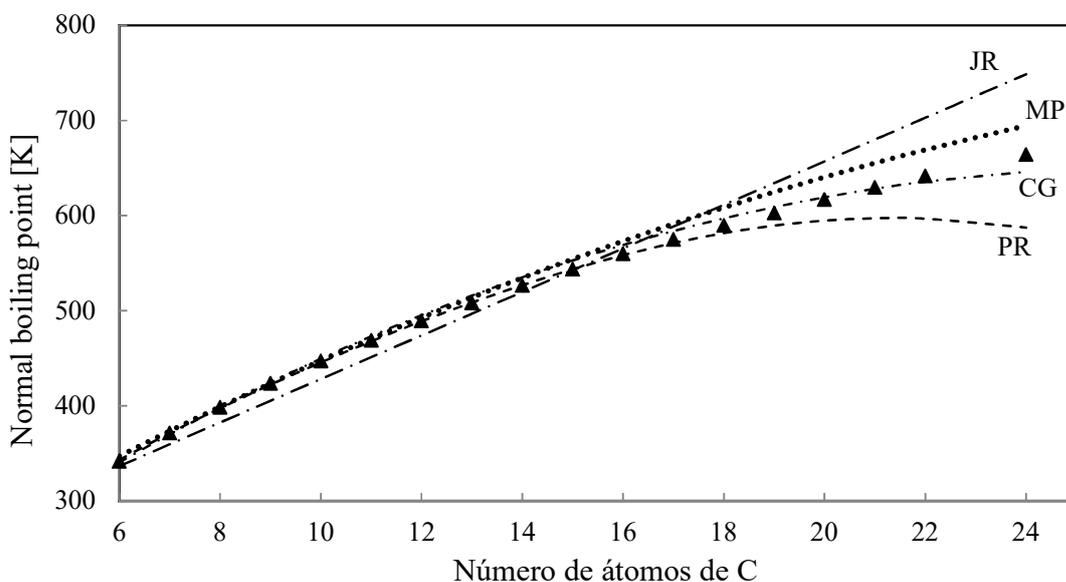


Figura 6.2 - Valores experimentales del punto de ebullición para n-alcenos¹⁴ (▲), junto con los resultados de algunos métodos predictivos ((JR)³, (MP)⁵,(CG)⁴,(PR)⁷)

Figura 6.3, puede observarse la desviación para los primeros compuestos de la serie de n-alcenos relacionada con los efectos de asociación descritos en el párrafo anterior.

Por las razones expuestas anteriormente, y debido a que las predicciones realizadas por el modelo para la P_c y el V_c fueron suficientemente satisfactorias, el cálculo para la relación T_b/T_c fue revisado y modificado. La nueva ecuación propuesta tiene la siguiente forma:

$$T_b/T_c = 1 - \frac{PM^a}{b + \sum_i v_i \Delta T_i} + \frac{\sum_i v_i \Delta A_i}{c + PM^d e} \quad (6.50)$$

donde

ΔT_i : la contribución grupal del grupo i (Tabla 6.1);

ΔA_i : la contribución grupal asociativa del grupo i ;

a : 0.0268;

b : 1.0 para compuestos no cíclicos y 3.0 para compuestos cíclicos;

$c:$ 0.122;

$d:$ 1.3769;

$e:$ 0.1219.

La Tabla 6.2 muestra los típicos grupos asociativos y sus respectivas contribuciones.

La Ec. (6.50) toma en cuenta el efecto asociativo cuando uno o más grupos con capacidades para asociar están presentes en la estructura. Como ya se ha mencionado, a medida que el peso molecular del compuesto se incrementa, el efecto relativo de asociación disminuye. La modificación propuesta incorpora claramente este efecto para las predicciones de T_b en compuestos asociativos.

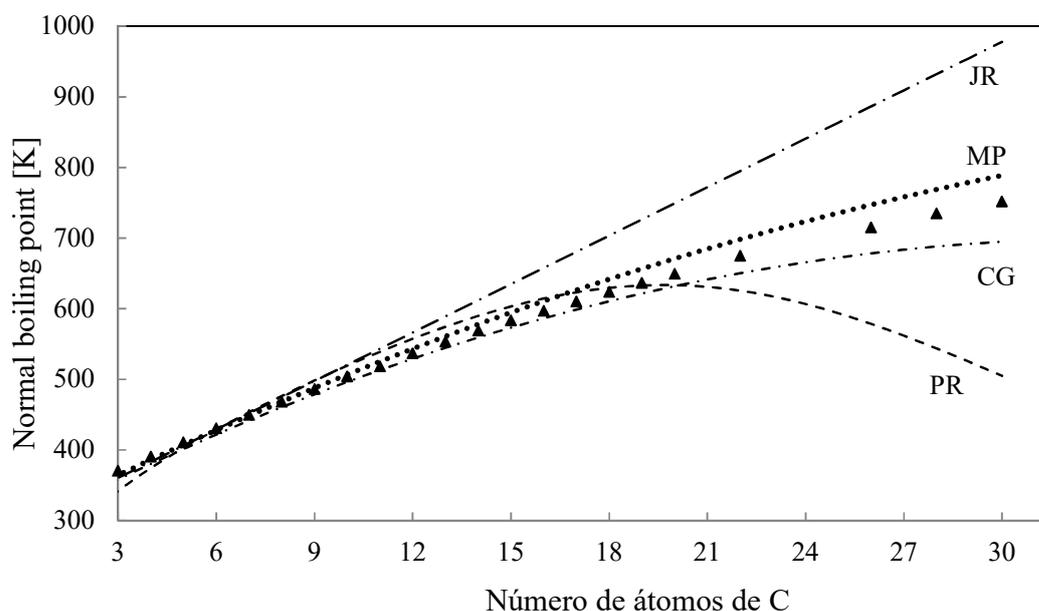


Figura 6.3 - Valores experimentales del punto de ebullición para n-alcoholes¹⁴ (▲), junto con los resultados de algunos métodos predictivos ((JR)³, (MP)⁵,(CG)⁴,(PR)⁷)

Tabla 6.2 - Contribuciones asociativas

Grupo	ΔA_i	Grupo	ΔA_i
(OH)	3.2699	(CH3NH)	0.42421
(ACOH)	6.72246	(CH2NH)	1.35171
(CH3CO)	3.12579	(CHNH)	0.54872
(CH2CO)	5.24096	(CH3N)	1.10779
(CHO)	2.56732	(CH2N)	0.69218
(CH3O)	1.52582	(ACNH2)	-2.37065
(CH2O)	1.33862	(C5H4N)	-0.40481
(CH-O)	-1.18554	(C5H3N)	0.06607
(CH2NH2)	0.92518	(COOH)	2.80158
(CHNH2)	0.86706	(Br)	-13.63086

Tabla 6.3 - Comparación de estimaciones entre el método original y el propuesto.

Compuestos	Nro. De compuestos	E.A.P. ¹ (Pretel <i>et al.</i>)	E.R.P. ² (Pretel <i>et al.</i>)	E.A.P. ¹ (Método propuesto)	E.R.P. ² (Método propuesto)
alcanos	94	26.97	4.41%	3.67	0.92%
alquenos	75	16.13	4.21%	3.34	0.90%
alquinos	16	50.16	15.34%	10.37	3.30%
cicloalcanos	14	28.32	8.73%	10.92	3.22%
alcoholes	45	17.04	3.90%	5.8	1.35%
aldeídos	29	22.72	5.31%	8.21	2.09%
éteres	31	8.66	2.56%	2.94	0.82%
cetonas	27	20.67	4.91%	10.24	2.38%
ácidos	49	17.69	3.33%	12.78	2.21%
aminas	30	15.39	3.87%	5.63	1.17%
aromáticos ³	63	14.96	3.02%	4.4	0.91%
aromáticos ⁴	77	24.65	4.51%	21.69	3.84%
Terpenos	6	93.28	20.61%	41.58	9.19%
Total	556	27.43	6.52%	10.89	2.49%

¹E.A.P.: Error absoluto promedio

²E.R.P.: Error relativo promedio

³Compuestos aromáticos con hidrógenos sustituidos por cadenas alifáticas sin grupos funcionales.

⁴Compuestos aromáticos con hidrógenos sustituidos por grupos funcionales y cadenas alifáticas con grupos funcionales.

6.2.5. Resultados

La Tabla 6.3 compara las predicciones para T_b utilizando las Ecs. (6.49) y (6.50) para predecir la relación T_b/T_c . EN todos los casos, el método basado en la Ec. (6.50) arroja predicciones más precisas. Ambos métodos demuestran dificultades en las predicciones realizadas sobre compuestos aromáticos con hidrógenos sustituidos por el grupo COOH, y en compuestos cíclicos con dobles enlaces dentro de su estructura. Esto evidencia la necesidad de introducir nuevos grupos tales como ACCOOH dentro de los aromáticos y CH=CH, CH=C, C=C para la conformación exclusiva de estructuras cíclicas. La Figura 6.4 muestra algunos gráficos con las predicciones realizadas sobre distintas series homólogas por el método propuesto, y sus comparaciones con valores experimentales. Las Tabla 6.4 a, b y c ejemplifican la aplicación del nuevo método en tres compuestos que no participaron en el proceso de ajuste de parámetros.

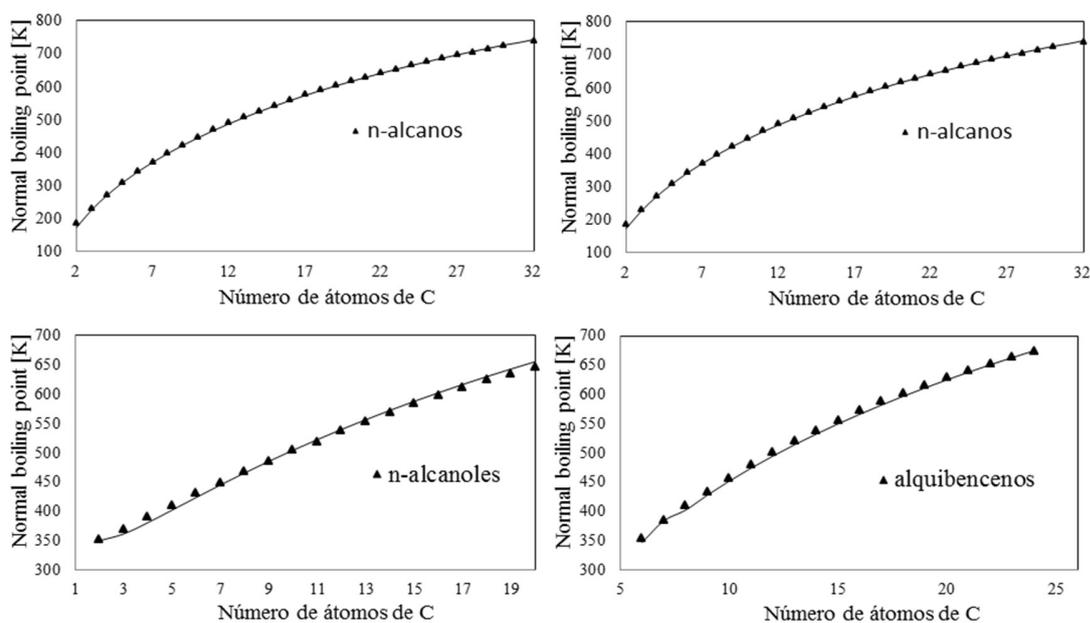


Figura 6.4 - Valores experimentales del punto de ebullición normal¹⁴ para familias homólogas de compuestos orgánicos junto con las estimaciones del método propuesto¹⁵

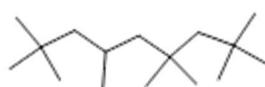
Cabe mencionar que aunque alguno de los métodos más complejos mencionados al principio de esta sección, con un enfoque multinivel, puedan llegar a obtener resultados aún

Predicción de Propiedades de Compuesto Puro en el Diseño Molecular De Solventes

más precisos^{4,5,9,16}, nuestro método ha demostrado ser lo suficientemente confiable, a pesar de encontrarse limitado al uso de los grupos UNIFAC, como para ser utilizado en el contexto del diseño molecular.

Tabla 6.4a

Estimación de la temperatura normal de ebullición del 2,2,4,4,6,8,8-Heptametilnonano

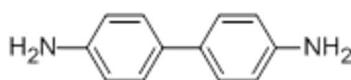


Grupo	Frecuencia	Contribuciones			
		ΔT_i	ΔP_i	ΔV_i	ΔA_i
1	9	0.81657	0.23	27	0
2	3	0.21255	0.23	21	0
3	1	-0.47637	0.21	14	0
4	3	-1.12485	0.21	7	0

Estimada $T_b = 523.810$ K; Experimental $T_b = 519.5$ K

Tabla 6.4b

Estimación de la temperatura normal de ebullición de la Bencidina

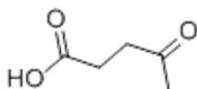


Grupo	Frecuencia	Contribuciones			
		ΔT_i	ΔP_i	ΔV_i	ΔA_i
10	8	0.32794	0.15	14	0
11	2	-0.14141	0.15	7	0
34	2	0.91529	0.25	28	-2.37

Estimada $T_b = 685.19$ K; Experimental $T_b = 674.85$ K

Tabla 6.4c

Estimación de la temperatura normal de ebullición del ácido Levulínico



Grupo	Frecuencia	Contribuciones			
		ΔT_i	ΔP_i	ΔV_i	ΔA_i
2	2	0.21255	0.23	21	0
17	1	0.80272	0.52	48	3.13
38	1	0.94178	0.4	38	2.8

Estimada $T_b = 499.89$ K; Experimental $T_b = 518.15$ K

6.3. Viscosidad

La viscosidad de líquidos es una propiedad clave en muchos procesos de separación como la cromatografía líquido-líquido, la extracción líquida y la absorción de gases. En general, la eficiencia de la separación se reduce con el aumento de la viscosidad. Usualmente es preferible una viscosidad no mayor a 0.5 cp.

En esta tesis se ha revisado y extendido un modelo a contribución grupal basado en grupos UNIFAC para la predicción de viscosidades de líquidos orgánicos puros a partir de la relación entre la viscosidad y la presión de vapor presentada por Sastri y Rao⁸. Los autores observaron que el gráfico de la viscosidad en función de la presión de vapor es una línea recta, en coordenadas logarítmicas, y por lo tanto puede ser expresada como:

$$\mu = AP_{sat}^{-N} \quad (6.51)$$

donde μ (mPa s^{-1}) es la viscosidad del líquido a una temperatura T , P_{sat} es la presión de vapor del líquido a la misma temperatura y A y N son constantes. Si P_{sat} está dada en (atm), la constante A es igual a la viscosidad del líquido en su punto de ebullición normal μ_B . Entonces, la Ec. (6.51) toma la forma:

$$\mu = \mu_B P_{sat}^{-N} \quad (6.52)$$

Se ha encontrado que los valores de μ_B y de N no varían significativamente entre líquidos similares, como los encontrados en series homólogas.

La presión de vapor puede ser estimada a partir de la siguiente expresión¹⁷:

$$\ln P_{sat} = (4.5398 + 1.0309 \ln T_b) \left[1 - \frac{(3 - 2T/T_b)^{0.19}}{T/T_b} - 0.38(3 - 2T/T_b)^{-0.81} \ln(T/T_b) \right] \quad (6.53)$$

Los valores de μ_B y de N pueden ser obtenidos a partir de parámetros a contribución de grupos funcionales que son correlacionados utilizando datos experimentales de viscosidad:

$$\mu_B = \sum v_i \Delta \mu_{Bi} + \sum v_i \Delta \mu_{Bc} \quad (6.54)$$

$$N = 0.2 + \sum v_i \Delta N_i + \sum v_i \Delta N_c \quad (6.55)$$

donde μ_{Bi} y ΔN_i son las contribuciones grupales del grupo funcional i a la viscosidad molecular del líquido a su temperatura de ebullición normal y al exponente N , respectivamente. Además, μ_{Bc} y ΔN_c son correcciones relacionadas con las estructuras espaciales de distintos grupos funcionales. Las contribuciones de los grupos funcionales considerados en este modelo fueron transformadas a contribuciones de grupos UNIFAC. Estos nuevos parámetros son presentados en la Tabla 6.6. La función objetivo utilizada para la optimización de parámetros fue la clásica sumatoria de mínimos cuadrados.

En resumen, predicciones de viscosidad de compuestos químicos orgánicos a diferentes temperaturas por debajo del punto de ebullición normal pueden obtenerse fácilmente utilizando las ecuaciones (6.52) a (6.55) junto con los parámetros de la Tabla 6.6.

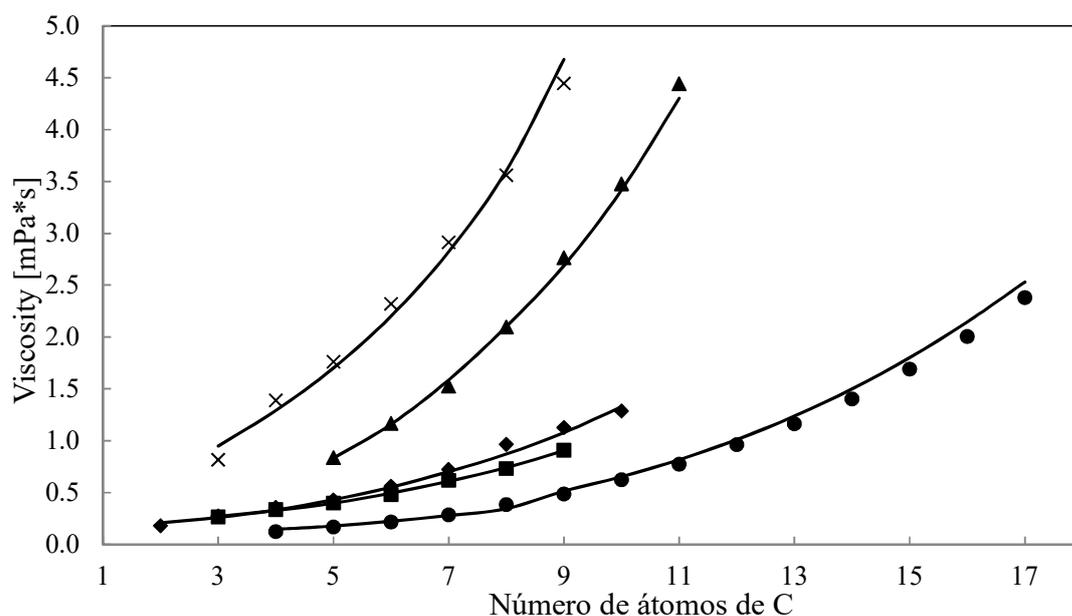


Figura 6.5 - Predicción de viscosidades de familias homólogas de líquidos orgánicos a 313 °K junto con sus valores experimentales¹⁴ (n-alcóholes (x), ácidos grasos(▲), cetonas(■), aldehídos(◆) y n-alcenos(●)).

Tabla 6.5 - Predicción de viscosidades para algunas series homólogas (los valores se estimaron para cada compuesto a 100 diferentes puntos entre su punto de congelamiento y su punto de ebullición).

Compuestos	Cant.	Porcentaje acumulativo de los valores estimados con errores menores al					
		10%	20%	30%	40%	50%	60%
n-alcóanos	29	93.1	96.6	100			
alcóanos ramificados alifáticos insaturados	37	87.5	100				
aromáticos	78	78.9	85.3	94.1	100		
alcoholes	45	68.4	78.9	78.9	89.5	100	
ácidos	31	77.8	88.9	100			
aminas	54	53.3	80	86.7	93.3	100	
cetonas	26	61.5	76.9	88.5	100		
aldehídos	29	60.9	78.3	91.3	100		
éteres	31	79.2	87.5	95.8	100		

Los errores para los valores predichos de viscosidad en diferentes series homólogas se presentan en la Tabla 6.5, donde para cada familia, el porcentaje de compuestos con un error relativo menor a un valor dado es reportado. Por ejemplo, para alcanos ramificados, el error es menor al 20% en todos los compuestos analizados. Los datos experimentales fueron tomados de la base de datos DIPPR¹⁴. La Figura 6.5 muestra los valores estimados de viscosidad para varias series homólogas en función del número de átomos de C a una temperatura de 313K.

Tabla 6.6 - Contribuciones grupales para la predicción de viscosidades de líquidos orgánicos

Grupo	$\Delta\mu_i$	ΔN_i	Grupo	$\Delta\mu_i$	ΔN_i
(CH ₃) ⁽¹⁾	0.105	0.000	(C ₅ H ₃ N)	-0.150	0.050
(CH ₂)	0.00	0.00	(CH ₃ CN) ⁽⁵⁾	0.345	0.000
(CH)	-0.110	0.050	(CH ₂ CN)	0.110	0.050
(C)	-0.180	0.100	(COOH) ⁽⁶⁾	0.220	0.100
(CH ₂ =CH) ⁽²⁾	0.085	0.000	(HCOOH)	1.630	0.000
(CH=CH)	-0.005	0.000	(CH ₂ CL)	0.185	0.000
(CH ₂ =C)	0.085	0.000	(CHCL)	0.060	0.050
(CH=C)	-0.005	0.000	(CCL)	-0.010	0.100
(C=C)	-0.100	0.000	(CH ₂ CL ₂)	0.180	0.000
(ACH)	0.050	0.000	(CHCL ₂)	0.230	0.050
(AC)	-0.120	0.000	(CCL ₂)	0.160	0.100
(ACCH ₃)	-0.015	0.050	(CHCL ₃)	0.540	0.000
(ACCH ₂)	-0.120	0.025	(CCL ₃)	0.330	0.100
(ACCH)	-0.230	0.000	(CCL ₄)	0.920	0.000
(OH) ⁽³⁾	0.280	0.350	(ACCL)	0.030	0.025
(CH ₃ OH)	0.544	0.000	(CH ₃ NO ₂)	0.640	0.000
(H ₂ O)	0.900	0.000	(CH ₂ NO ₂)	0.180	0.050
(ACOH)	0.090	0.275	(CHNO ₂)	0.070	0.050
(CH ₃ CO)	0.135	0.025	(ACNO ₂)	0.040	0.050
(CH ₂ CO)	0.030	0.025	(CS ₂)	0.345	0.000
(CHO)	0.140	0.050	(CH ₃ SH)	0.180	0.000
(CH ₃ COO)	0.145	0.050	(CH ₂ SH)	0.150	0.025
(CH ₂ COO)	0.040	0.050	(FURF)	1.480	0.000
(HCOO)	0.205	0.050	(CH ₂ OH) ₂	17.500	0.000

Tabla 6.6 - *Cont.*

Grupo	$\Delta\mu_i$	ΔN_i	Grupo	$\Delta\mu_i$	ΔN_i
(CH3O)	0.125	0.050	(I)	0.000	0.000
(CH2O)	0.020	0.050	(BR)	0.000	0.000
(CH-O)	-0.090	0.100	(CH=C) ⁽⁷⁾	0.190	0.000
(FCH2O)	0.080	0.050	(C=C)	0.190	0.000
(CH3NH2) ⁽⁴⁾	0.180	0.000	(ME2SO)	2.098	0.000
(CH2NH2)	0.170	0.100	(ACRY)	0.336	0.000
(CHNH2)	0.090	0.100	CL-(C=C)	0.150	0.000
(CH3NH)	0.125	0.075	(ACF)	-1.020	0.025
(CH2NH)	0.020	0.075	(DMFA)	0.800	0.000
(CHNH)	0.090	0.075	(DMF-2)	0.185	0.300
(CH3N)	-0.010	0.050	(CF3)	0.210	0.150
(CH2N)	-0.115	0.050	(CF2)	0.000	0.150
(ACNH2)	0.030	0.100	(CF)	-0.080	0.200
(C5H5N)	0.920	0.000	(COO)	0.460	0.000
(C5H4N)	0.020	0.050			

(1) Para n-alcanos con $C > 8$ $\Delta N_c = 0.05$; (2) Para n-alquenos $C > 8$ $\Delta N_c = 0.05$; (3) Para n-alcoholes $C < 11$ $\Delta\mu_c = 0.615 - 0.092C + 0.004C^2 - 10 - 0.58C$; (4) $\Delta\mu_i = 0.220$ en $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}_2$; (5) $\Delta\mu_i = 0.135$ en $\text{CN-(CH}_2\text{)}_n\text{-CN}$; (6) $\Delta\mu_i = 0.250$ en ácidos saturados, $\Delta\mu_i = 0.195$ y $\Delta N_i = 0.175$ en ácidos aromáticos; (7) Para n-alquinos $C > 8$ $\Delta N_c = 0$.

Referencias

- (1) Lydersen, A. L.; Greenkorn, R. A.; Hougen, O. A. *Estimation of Critical Properties of Organic Compounds by the Method of Group Contributions*; University of Wisconsin, 1955.
- (2) Spencer, C. F.; Daubert, T. E. A Critical Evaluation of Methods for the Prediction of Critical Properties of Hydrocarbons. *AIChE J.* **1973**, *19*, 482.
- (3) Joback, K. G.; Reid, R. C. Estimation of Pure-Component Properties from Group-Contributions. *Chem. Eng. Commun.* **1987**, *57*, 233.
- (4) Constantinou, L.; Gani, R. New Group Contribution Method for Estimating Properties of Pure Compounds. *AIChE J.* **1994**, *40*, 1697.
- (5) Marrero-Morejón, J.; Pardillo-Fontdevila, E. Estimation of Pure Compound Properties Using Group-interaction Contributions. *AIChE J.* **1999**, *45*, 615.
- (6) Poling, B. E.; Prausnitz, J. M.; John Paul, O.; Reid, R. C. *The Properties of Gases and Liquids*; McGraw-Hill New York, 2001; Vol. 5.
- (7) Pretel, E.; Lopez, P.; Mengarelli, A.; Brignole, E. Prediction of Physical Properties for Molecular Design of Solvents. *Lat. Am. Appl. Res.* **1992**, *22*, 187.
- (8) Sastri, S. R. S.; Rao, K. K. A New Group Contribution Method for Predicting Viscosity of Organic Liquids. *Chem. Eng. J.* **1992**, *50*, 9.
- (9) Ericksen, D.; Wilding, W. V.; Oscarson, J. L.; Rowley, R. L. Use of the DIPPR Database for Development of QSPR Correlations: Normal Boiling Point. *J. Chem. Eng. Data* **2002**, *47*, 1293.
- (10) Marrero, J.; Gani, R. Group-Contribution Based Estimation of Pure Component Properties. *Fluid Phase Equilib.* **2001**, *183*, 183.
- (11) Araya López, P. *Diseño Molecular de Solventes En Operaciones de Transferencia de Masa*, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina, 1988.
- (12) Reid, P. Sherwood, *The Properties of Gases and Liquids*, 1977.
- (13) Tyn, M. T.; Calus, W. F. Estimating Liquid Molal Volume. *Processing* **1975**, *21*, 16.
- (14) Rowley, R. L.; Wilding, W. V.; Oscarson, J. L.; Zundel, N. A.; Marshall, T. L.; Daubert, T. E.; Danner, R. P. DIPPR Data Compilation of Pure Compound Properties. *Des. Inst. Phys. Prop.* **2003**.

- (15) Scilipoti, J.; Cismondi, M.; Brignole, E. A. Prediction of Physical Properties for Molecular Design of Solvents. *Fluid Phase Equilib.* **2014**, *362*, 74.
- (16) Hukkerikar, A. S.; Sarup, B.; Ten Kate, A.; Abildskov, J.; Sin, G.; Gani, R. Group-Contribution+ (GC+) Based Estimation of Properties of Pure Components: Improved Property Estimation and Uncertainty Analysis. *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *321*, 25.
- (17) Lyman, W. J.; Reehl, W. F.; Rosenblatt, D. H. Handbook of Chemical Property Estimation Methods. **1990**.

CAPÍTULO 7

Diseño y Selección de Solventes para Llevar a Cabo Síntesis Orgánicas

7.1. Introducción

Los solventes pueden ejercer diversas influencias sobre las reacciones químicas. En reacciones endotérmicas, por ejemplo, el calor podría ser suministrado a través de un solvente inerte precalentado con una alta capacidad calorífica, mientras que en reacciones exotérmicas, el excedente energético puede ser removido permitiendo que un solvente hierva o absorba calor. En reacciones que involucran reactivos sólidos, un solvente puede utilizarse para disolver a los reactivos y permitir el contacto entre ellos. Cuando existe equilibrio líquido-líquido entre los reactivos un solvente adecuado que no intervenga en la reacción puede garantizar que en todo el trayecto reactivo el sistema continúe siendo homogéneo. De manera similar, las reacciones en fase gaseosa, que generalmente se llevan

a cabo en condiciones de elevada temperatura y/o presión, pueden producirse en una fase líquida a temperaturas y/o presiones significativamente menores. También, aquellos reactivos que presentan una alta reactividad en cierto solvente, podrían ser estudiados de forma segura en otro solvente. Finalmente, un solvente puede ser utilizado para influenciar una reacción a través de la remoción de uno o más productos del medio de reacción.

En contraposición a los beneficios que pueden obtenerse en el uso químico de un solvente, éstos suelen presentar numerosos riesgos medioambientales y de toxicidad en seres humanos; por lo que generalmente están sometidos a continuas regulaciones gubernamentales. Siguiendo los Principios de Química Verde de Anastas y Warner¹, si un solvente orgánico debe ser empleado, su utilización debería estar minimizada y optimizada para conseguir un mínimo impacto medioambiental y maximizar su rendimiento operacional.

En la industria, la selección de solventes en procesos que involucran reacciones químicas comúnmente se realiza en base a los conocimientos y experiencias. Sin embargo, resulta necesario desarrollar metodologías que combinen estos enfoques basados en la experiencia con enfoques basados en el cálculo. Esta metodología combinada, con la ayuda de computadoras, ha demostrado^{2,3} ser muy eficaz a la hora de formular y resolver problemas de diseño y selección de solventes para la concreción de reacciones orgánicas.

En estos últimos años se han estudiado varias metodologías para la selección de solventes en sistemas reactivos³⁻⁹. Sin embargo, aún son escasas las metodologías que implementen un enfoque donde los solventes seleccionados sean clasificados y comparados en términos de su rendimiento con respecto a diferentes tipos de reacciones orgánicas. En este capítulo se presenta una metodología DIMAC aplicada a la selección de solventes para un sistema de reacción especificado, teniendo en cuenta criterios químicos y medioambientales. Esta metodología utiliza datos experimentales complementados con modelos predictivos de propiedades físicas de compuesto puro como así también de mezclas, utilizadas por un algoritmo sistematizado para el diseño y selección de estructuras moleculares, que en conjunto permiten al usuario encontrar una lista de los solventes más adecuados, clasificados en función de ciertos criterios preestablecidos, para la promoción de una reacción orgánica en fase líquida.

7.2. Características de la metodología para la selección de solventes en sistemas reactivos

El enfoque para la selección de solventes en sistemas reactivos orgánicos podría resumirse como: *Dada una reacción orgánica (reactivos, productos, cinética de reacción, etc.) y un conjunto de bloques de construcción (grupos submoleculares), sintetizar estructuras moleculares que, utilizadas como solventes, permitan promover la reacción.*

A continuación, en esta sección, se describen las propiedades de reacción y solvente que permiten definir el problema junto con una breve descripción del papel que juegan en la metodología.

7.2.1. Reactividad del solvente

El solvente seleccionado debería ser neutral frente a los reactivos, productos y compuestos inertes que participan en la reacción. Una opción para determinar su neutralidad, es examinar una base de datos de reacciones y determinar si en alguna de las reacciones listadas se encuentra el solvente candidato como un reactivo o producto junto con alguno de los compuestos presentes en el sistema reactivo. Sin embargo, esta opción no ofrece las garantías suficientes puesto que no todas las posibles reacciones entre el solvente y los compuestos en el sistema reactivo pudieron haber sido testeadas y listadas en la base de datos. Una segunda posibilidad consiste en verificar si existen parámetros binarios de interacción entre los grupos funcionales que participan en el solvente y los grupos funcionales de los reactivos. La existencia de parámetros de interacción está indicando que entre esos grupos no hay reacción a menos que intervenga un catalizador específico. Sin embargo la falta de parámetros no necesariamente implica que haya reacción pues puede deberse a falta de información experimental. Esta última alternativa es la utilizada en esta primera versión de la metodología que presentamos.

7.2.2. Estado de agregación del solvente en las condiciones de reacción

El solvente debería estar en fase líquida en las condiciones de temperatura y presión de la reacción. Para ello, será necesario emplear métodos predictivos de propiedades de compuesto puro (punto normal de ebullición, punto de fusión y presión de vapor) y, de manera complementaria verificar la existencia de los valores de estas propiedades en una base de datos con el fin de verificar si el solvente estará en estado líquido en las condiciones en que se efectuará la reacción, es decir si $T_f < T < T_b(P)$.

7.2.3. Separación de fases

La adición del solvente seleccionado podría ocasionar la formación de una nueva fase líquida. Para tener una primera aproximación, podrían analizarse los valores del coeficiente de actividad para todos los sistemas binarios reactivo-solvente y, a partir de esta selección, llevar a cabo un cálculo más preciso de estabilidad de fases¹⁰. Dependiendo de los resultados de este análisis, es posible averiguar si la adición de un solvente causará o no una separación de fases. Un análisis análogo puede llevarse a cabo con los pares solvente-producto. La generación de una nueva fase por la adición de un solvente puede utilizarse para desplazar el equilibrio de la reacción eliminando, por ejemplo, un producto del sistema reactivo. Esto sería posible cuando los coeficientes de actividad de los reactivos en el solvente son mucho mayores que los del producto.

7.2.4. Selectividad

La selectividad es, como se ha mencionado previamente (Ec. 2.2), la relación entre los coeficientes de distribución dos componentes en un sistema específico. Esta propiedad es muy importante en situaciones en donde es preferible eliminar a los productos del sistema de reacción (alta selectividad del solvente hacia los productos) o, de manera contraria, que el producto de una reacción sea insoluble en el sistema en donde está presente el solvente. Por ejemplo, la adición de una mezcla solvente/anti-solvente donde el solvente posee una

alta selectividad hacia los reactivos y el anti-solvente promueve la precipitación de los productos es utilizada en la producción de Ibuprofeno¹¹.

7.2.5. Propiedades medioambientales

Las propiedades medioambientales podrían utilizarse, en determinadas situaciones, como un criterio para realizar una selección preliminar de solventes. Entre estas, propiedades como la LC_{50} ¹² o el $\log K_{ow}$ deberían verificarse para asegurar que el solvente cumple con las regulaciones locales. En esta metodología, es posible estimar, a partir de los modelos UNIFAC y A-UNIFAC, el valor del $\log K_{ow}$ para las estructuras sintetizadas (Capítulo 5).

7.2.6. Otras propiedades

El conocimiento de otras propiedades podría ayudar a seleccionar los solventes candidatos para promover una reacción. Como se describe en el Capítulo 5, ECOFAS permite estimar diversas propiedades tanto de compuesto puro como de mezclas, tales como viscosidad, constantes críticas, presiones de vapor, etc.

7.2.7. Etapas del algoritmo para el diseño y selección de solventes

En esta sección presentaremos las etapas involucradas en la metodología desarrollada para la identificación de potenciales solventes para un sistema de reacción específico. El algoritmo consiste en una secuencia de pasos, algunos de ellos interactivos, que conducen al usuario hacia la solución. A continuación se describen brevemente cada uno de estos pasos.

- **Paso 1:** especificar reactivos, productos y condiciones de reacción.
- **Paso 2:** especificar las limitaciones en las propiedades solventes. Se deberá indicar si se requiere una separación de fases con los reactivos o con los productos. Además, se deberá especificar el criterio de clasificación (selectividad, poder solvente, K_{ow} , etc...) en función del cual se listarán los solventes seleccionados.

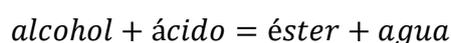
- **Paso 3:** Especificar el tipo de estructuras a generar y los grupos que participarán de esta síntesis.
- **Paso 4:** Se descartan los grupos para los que no se dispone de parámetros de interacción con los grupos funcionales de reactivos y productos.
- **Paso 5:** se realiza la síntesis y selección de estructuras en base a la información suministrada en los pasos anteriores.
- **Paso 6:** Clasificación y listado de los solventes seleccionados en función del criterio especificado en el paso 2.

7.3. Aplicación de ECOFAS en el diseño de solventes para sistemas reactivos

En esta sección ilustramos con algunos ejemplos la aplicación de la metodología diseño y selección de solventes utilizada por ECOFAS a sistemas reactivos.

7.3.1. Esterificación de alcoholes

La esterificación de alcoholes con ácidos grasos produce ésteres grasos y agua según el siguiente esquema de reacción:



Esta reacción generalmente tiene lugar en presencia de un catalizador y puede ser favorecida por la remoción de productos de la fase donde se lleva a cabo la reacción. Una manera de remover los productos es provocando la evaporación del agua y/o extrayendo el éster por la adición de un solvente. En este ejemplo no serán consideradas estas opciones. Otra alternativa podría ser encontrar solventes que separen los reactivos de los productos. Para ayudar a la eliminación del agua, ciertos líquidos que son insolubles en agua y destilan con ella a temperaturas inferiores a su punto de ebullición normal, se añaden con frecuencia en mezclas de esterificación (Reid, 1952)¹³. En base a los resultados de ese trabajo, se establecen los límites y la definición del problema detallados en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la reacción de esterificación metanol + ácido acético.

Definición del problema

Reactivos:	CH ₃ OH + CH ₃ COOH
Producto de interés:	H ₂ O
Modelo:	A-UNIFAC
Temperatura de operación (K):	400
Tipo de estructuras a generar:	aromáticas, alifáticas
Grupos aromáticos seleccionados:	AC, ACH, ACH ₂ , ACH ₃ , ACOH
Grupos intermedios seleccionados:	CH ₂ , CH ₂ CO
Grupos terminales seleccionados:	CH ₃ , CH ₂ =CH, CH ₃ CO

Restricciones del problema

separación de fases:	Sí (productos)
mínima selectividad para pre-FMS (wt) (reactivos):	1.00
mínima selectividad para FMS (wt) (reactivos):	6.00
máximo log <i>K_{ow}</i> :	4.00
máximo peso molecular:	260.00

Puesto que con la remoción de uno de los productos puede favorecerse la reacción, y para simplificar el problema, se considera al agua como único producto de la reacción. La Tabla 7.2 muestra una lista parcial de los solventes seleccionados. Todos los solventes fueron inmiscibles en agua y altamente solubles en al menos uno de los reactivos. Los compuestos aromáticos seleccionados deberían descartarse por su elevada toxicidad. En relación, las cetonas listadas poseen menor toxicidad, son relativamente estables y muestran buenas propiedades solventes. En concordancia con estos resultados, se ha verificado³ que la adición de 2-nonanona como solvente aumenta hasta en un 20% la conversión de metanol a acetato de etilo con la remoción de 50% del agua a una segunda fase líquida.

Tabla 7.2 - Algunos de los solventes candidatos generados por ECOFAS para la promoción de la reacción de esterificación metanol + ácido acético. Modelo: A-UNIFAC.

Nombre	Selectividad		log K _{ow}
	metanol	ácido acético	
benceno	24.17	176.58	1.89
tolueno	29.85	151.71	1.93
2-heptanona	10.02	65.25	1.90
2-octanona	10.57	65.60	2.30
2-nonanona	11.08	65.67	2.49
2-decanona	11.56	65.70	2.68

7.3.2. Bio-transformación de tolueno a tolueno cis-glicol

Se emplea el método *fed-batch* para llevar a cabo la reacción que posee el siguiente esquema:



El objetivo es crear una segunda fase orgánica, además de la fase acuosa, que permita remover el tolueno sin reaccionar y reciclarlo en la alimentación fresca. Es difícil la separación de tolueno del producto y este, a su vez, es soluble en agua. En la Tabla 7.3 se detalla la definición del problema y los límites impuestos en las propiedades.

El solvente ideal para esta reacción debería ser totalmente inmiscible con el agua y evitar que cantidades significantes de reactivo (tolueno) queden disueltas en el producto. La Tabla 7.4 muestra algunas de las estructuras seleccionadas por ECOFAS como solventes candidatos para promover esta reacción. El análisis realizado por Gani *et al.*³ determina que la 2-heptanona posee las mejores propiedades solvente para llevar a cabo la promoción de esta reacción. En el trabajo citado, la verificación entre un conjunto de potenciales solventes se lleva a cabo examinando los diagramas de fase ternarios de equilibrio líquido-líquido en sistemas solvente-agua-tolueno, confirmando que la 2-heptanona y el tolueno son totalmente miscibles entre sí mientras que la 2-heptanona es ligeramente soluble en agua, lo cual significa que la mayor parte del tolueno será removida hacia la fase orgánica.

Sin embargo, analizando las estimaciones de pérdida de solvente mostradas en la Tabla 7.4, vemos que las cetonas poseen los valores más elevados de esta propiedad. Esto último sugiere que aunque sea eficiente la extracción de tolueno por parte de la 2-heptanona, parte de este solvente quedará disuelto en la fase acuosa.

Tabla 7.3 - Definición del problema y restricciones de propiedades para la selección de solventes con ECOFAS en la reacción: tolueno + O₂ = tolueno cis-glicol (agua+bio-catalizador).

Definición del problema

Reactivos:	(ACH)5(ACHCH ₃)
Principal componente en el medio reactivo:	H ₂ O
Temperatura de operación (K):	307
Tipo de estructuras a generar:	aromáticas, alifáticas
Grupos aromáticos seleccionados:	AC, ACH, ACH ₂ , ACH ₃ , ACOH
Grupos intermedios seleccionados:	CH ₂ , CH ₂ CO
Grupos terminales seleccionados:	CH ₃ , CH ₂ =CH, CH ₃ CO

Restricciones del problema

Separación de fases:	Sí (productos)
mínima selectividad para pre-FMS (wt)(reactivos):	1.00
mínima selectividad para FMS (wt)(reactivos):	6.00
máximo log <i>K_{ow}</i>	4.00
máximo peso molecular:	260.00

Tabla 7.4 - Algunos de los solventes candidatos generados por ECOFAS para la promoción de la reacción: tolueno + O₂ = tolueno cis-glicol (agua+bio-catalizador).

Fórmula	Isómeros	Selectividad	log K _{ow}	Pérdida de Solvente
(ACH) ₆ (ACH) ₄ (ACCH ₃) ₂	benceno m-xileno, o-xileno, p-xileno	>10	1.89	0.232
(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	n-octano	>10	1.95	0.02
(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₇	n-nonano	>10	2.81	0.01
(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₈	n-decano	>10	3.11	<0.01
(CH ₃) (CH ₂) ₃ (CH ₃ CO)	2-hexanona	>10	3.39	<0.01
(CH ₃) (CH ₂) ₄ (CH ₃ CO)	2-heptanona	>10	1.61	2.40
(CH ₃) (CH ₂) ₅ (CH ₃ CO)	2-octanona	>10	1.90	0.99
(CH ₃) (CH ₂) ₂ (CH ₂ =CH)	1-penteno	>10	2.30	0.40
(CH ₃) (CH ₂) ₃ (CH ₂ =CH)	1-hexeno	>10	1.32	0.20
(CH ₃) (CH ₂) ₃ (CH ₂ =CH)	1-hexeno	>10	1.61	0.08

En este capítulo se ha presentado un enfoque basado en el diseño molecular asistido por computadoras para la selección de solventes aplicado a facilitar la síntesis de reacciones orgánicas en fase líquida. Si bien esta primera versión de la metodología, que funciona a partir de un procedimiento análogo al de la extracción líquido-líquido, obtuvo resultados similares al de otros trabajos implicados en esta problemática, aún se requiere del desarrollo de nuevos algoritmos que permitan una mayor especificidad de la aplicación. La selección de solventes llevada a cabo mediante la aplicación de esta metodología debería ser considerada como un primer paso hacia la elección final del solvente. Los solventes aquí identificados deben ser estudiados más rigurosamente a través cálculos cuantitativos basados en la experimentación. Esto último sugiere que la combinación de herramientas computacionales para el cálculo de propiedades con las prácticas industriales puede conducir al desarrollo de metodologías que pueden ser de gran utilidad tanto en la práctica académica como industrial.

Referencias

- (1) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, 2000.
- (2) Foli, M.; Gani, R.; Jiménez-gonzález, C.; Constable, D. J. C. Systematic Selection of Green Solvents for Organic Reacting Systems *. **2008**, *16*, 376.
- (3) Gani, R.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C. Method for Selection of Solvents for Promotion of Organic Reactions. *Comput. Chem. Eng.***2005**, *29*, 1661.
- (4) Buxton, A.; Livingston, A. G.; Pistikopoulos, E. N. Reaction Path Synthesis for Environmental Impact Minimization. *Comput. Chem. Eng.***1997**, *21*, S959.
- (5) Curzons, a. D.; Constable, D. C.; Cunningham, V. L. Solvent Selection Guide: A Guide to the Integration of Environmental, Health and Safety Criteria into the Selection of Solvents. *Clean Technol. Environ. Policy***1999**, *1*, 82.
- (6) Folić, M.; Adjiman, C. S.; Pistikopoulos, E. N. The Design of Solvents for Optimal Reaction Rates. *Comput. Aided Chem. Eng.***2004**, *18*, 175.
- (7) Folić, M.; Adjiman, C. S.; Pistikopoulos, E. N. Design of Solvents for Optimal Reaction Rate Constants. *AIChE J.***2007**, *53*, 1240.
- (8) Jiménez-González, C.; Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Cunningham, V. L. Expanding GSK's Solvent Selection Guide—application of Life Cycle Assessment to Enhance Solvent Selections. *Clean Technol. Environ. Policy***2004**, *7*, 42.
- (9) Z. Andrade, C.; Alves, L. Environmentally Benign Solvents in Organic Synthesis: Current Topics. *Curr. Org. Chem.***2005**, *9*, 195.
- (10) Michelsen, M. L. The Isothermal Flash Problem. Part II. Phase-Split Calculation. *Fluid Phase Equilib.***1982**, *9*, 21.
- (11) Karunanithi, A. T.; Achenie, L. E. K.; Gani, R. Optimal (solvent) Mixture Design through a Decomposition Based CAMD Methodology. *Comput. Aided Chem. Eng.***2004**, *18*, 217.
- (12) Stephan, C. E. Methods for Calculating an LC50. *Aquat. Toxicol. hazard Eval.***1977**, *1*, 65.
- (13) Reid, E. E. Esterification. *Ind. Eng. Chem.***1952**, *44*, 1988.

CAPÍTULO 8

Conclusiones y Recomendaciones para Trabajo Futuro

En esta tesis se ha presentado ECOFAS, un software de diseño molecular asistido por computadoras para la síntesis y selección de compuestos orgánicos, basado en modelos predictivos a contribución grupal. ECOFAS ha demostrado ser una eficiente herramienta acotando el universo de estructuras moleculares, que pueden representarse mediante los modelos a contribución grupal, a un conjunto de compuestos químicos que satisfacen las propiedades deseadas.

Este conjunto de compuestos, según el caso, puede resultar un importante punto de partida para el desarrollo de investigaciones, basadas en la experimentación, que permitan determinar con mayores precisiones el compuesto óptimo a ser utilizado en un determinado proceso. Si bien en la literatura ha sido planteada la utilización de metodologías DIMAC en

la búsqueda de compuestos que presenten características óptimas para su rendimiento en aplicaciones específicas, este tipo de prácticas debe realizarse cuidadosamente debido a las limitaciones de los modelos predictivos a contribución grupal utilizados. Asimismo, lo anterior sugiere que la práctica industrial actual puede ser combinada con herramientas computacionales permitiendo implementar métodos resolutivos que podrían resultar de gran interés tanto para el experto (al proporcionar un conjunto integrado de herramientas y los datos necesarios para la solución y verificación de problemas) como para aquellos que enfrentan por primera vez un problema (proporcionando una metodología sistemática, con sus herramientas correspondientes).

La principal característica de ECOFAS es aquella que permite el diseño y selección de solventes. El programa ha sido aplicado a diferentes procesos de separación con agentes másicos, entre ellos, el proceso de detoxificación en biorrefinerías de lignocelulosa para la producción de etanol. Las peculiares características de este proceso hacen particularmente más complejo y complicado el problema de selección de solventes en relación con la convencional extracción líquida. Sin embargo, los resultados obtenidos han demostrado ser acordes con muchos de los solventes propuestos en la literatura y, además, se sugirieron solventes alternativos. En el Capítulo 3 se enfrentó este problema aplicando el enfoque de Moldes Invertido, utilizando el modelo UNIFAC, para estudiar al n-pentanol y al acetato de etilo como potenciales solventes a ser utilizados en la extracción. Estos solventes fueron seleccionados a partir del análisis previo realizado con el enfoque tradicional para la extracción de vanillina, un compuesto tóxico para la fermentación, de una solución acuosa. Las mejores propiedades solventes fueron observadas en el n-pentanol. Sin embargo, en el Capítulo 4, aplicando el mismo enfoque invertido pero con la utilización del modelo A-UNIFAC, se encontró que el acetato de etilo posee mejores características para ser utilizado como solvente en el proceso de detoxificación. Este último resultado coincide con los trabajos encontrados en la literatura, lo cual demuestra lo conveniente que resulta implementar un modelo termodinámico que tenga en cuenta los efectos asociativos, como A-UNIFAC, en este tipo de mezclas. Cabe añadir que para conseguir la síntesis de los compuestos aromáticos que se listaron en estas aplicaciones del enfoque invertido se debió implementar la metodología de síntesis de estructuras aromáticas ramificadas, desarrollada en el Capítulo 5, evidenciando la importancia de poseer un algoritmo de síntesis molecular

que permita el diseño de estructuras complejas como las requeridas en este tipo de problemas. Tanto la inclusión de A-UNIFAC como la extensión del algoritmo de síntesis molecular, permitieron obtener mejores resultados en la aplicación de ECOFAS para enfrentar el problema de selección de solventes en un proceso de extracción líquida con las particularidades que presenta la detoxificación del hidrolizado de material lignocelulósico. Esto motiva a sugerir la inclusión de nuevos modelos termodinámicos, para el cálculo de propiedades tanto de compuesto puro como de propiedades de mezcla, que complementen o mejoren las predicciones realizadas por los modelos incluidos hasta el momento en el programa. Además, se hace evidente que el continuo desarrollo y perfeccionamiento del algoritmo dedicado a la síntesis no solamente permitirá la obtención de resultados más confiables sino que también potenciará la aplicabilidad de esta metodología.

Si bien en la aplicación de ECOFAS a la selección de solventes para llevar a cabo síntesis de reacciones orgánicas en fase líquida, presentada en el Capítulo 7, aún se requiere del desarrollo de nuevos algoritmos que permitan una mayor especificidad de la aplicación, los resultados obtenidos fueron satisfactorios y comparables con metodologías mayormente establecidas en esta temática. Asimismo, esta nueva característica del programa demuestra la flexibilidad en cuanto al campo de aplicación de este tipo de metodologías en general y de ECOFAS en particular. En relación a esto último, las futuras aplicaciones de ECOFAS son muy variadas y no deben limitarse a procesos de escala industrial. Actualmente el programa permite diseñar y seleccionar moléculas con propiedades específicas independizándose de su aplicación. Sin embargo, es necesario el desarrollo de algoritmos que, utilizando esta característica, posibiliten el diseño de compuestos con funcionalidades específicas como polímeros, refrigerantes, aditivos y otros.

Retomando el diseño de solventes y en base a las posibilidades de aplicación de ECOFAS, el programa debería ser capaz de seleccionar automáticamente el proceso más conveniente para separar una mezcla dada, puesto que la metodología provee las herramientas adecuadas para analizar la naturaleza molecular de la misma y en base a ella determinar el proceso de separación adecuado. Los nuevos desarrollos deberán proveerle al programa una interfaz visual y permitir una interacción con simuladores y optimizadores de manera de

permitir que esta metodología no solamente ofrezca información sobre qué compuestos podrían utilizarse sino también la manera en que podrían implementarse.

Resumiendo lo expuesto hasta el momento, se propone la siguiente lista con los potenciales trabajos futuros a realizar sobre las líneas de investigación abordadas en esta tesis:

- Encontrar nuevas aplicaciones de ECOFAS en procesos y aplicaciones que requieran tanto de la identificación de un compuesto con las mejores características para llevar a cabo sus objetivos como alternativas al o los compuestos utilizados.
- Perfeccionar el algoritmo de síntesis de manera tal que pueda utilizar bloques de construcción más generales, independizándose de los grupos propios de un modelo a contribución grupal, y que sea capaz de codificar la estructura una vez sintetizada en los distintos modelos implementados en el programa.
- Desarrollar una interfaz gráfica amigable e intuitiva para el ingreso de datos por parte del usuario y flexible para el análisis de resultados.
- Ampliar la base de datos *Prop.pdb* y reparametrizar las contribuciones grupales con nuevos datos experimentales con el objeto conseguir resultados más confiables por parte de los métodos de predicción de propiedades de compuesto puro.
- Incluir nuevas bases de datos que posean información sobre propiedades de mezcla y de reacciones orgánicas.
- Ampliar el tipo de propiedades estimadas, en especial de aquellas relacionadas con el medioambiente.
- En relación con el punto anterior, incluir nuevos modelos predictivos a contribución grupal que no solamente permitan ampliar el número de propiedades estimadas por el programa, sino que a su vez consigan complementar las predicciones cubriendo algunos aspectos en donde los modelos ya implementados no aseguren resultados confiables.
- Acoplar el programa con algoritmos de simulación y optimización que permitan enfrentar globalmente el problema de diseño de procesos.

Anexo I

Bases de Datos

ECOFAS utiliza las siguientes bases de datos, todas implementadas en un archivo de texto plano y sin caracteres separatorios:

- *Gruposram.mds*: contiene las propiedades subgrupales de cada una de las tablas de parámetros^h UNIFAC.
- *Intrcn.mds*: contiene los parámetros de interacción de cada una de las tablas de parámetros UNIFAC para el cálculo del término residual del coeficiente de actividad con modelo UNIFAC.

^h Tablas de parámetros: 1 - líquido-líquido, 2 - líquido-vapor, 3- dilución infinita.

- *Intrcnas.mds*: contiene los parámetros de interacción de cada una de las tablas de parámetros UNIFAC para el cálculo del término residual del coeficiente de actividad con modelo A-UNIFAC.
- *Pareneas.mds*: contiene los parámetros de energía de asociación de cada una de las tablas de parámetros UNIFACⁱ para el cálculo del término asociativo del coeficiente de actividad con modelo A-UNIFAC.
- *Parvolas.mds*: contiene los parámetros de volumen de asociación de cada una de las tablas de parámetros UNIFAC^j para el cálculo del término asociativo del coeficiente de actividad con modelo A-UNIFAC.
- *Prop.pdb*: contiene las propiedades físicas de compuestos puros (Daubert, Danner, Sibul, & Stebbins, 1989).

Gruposram.mds

Está dividida en cuatro partes: La primera corresponde a los grupos presentes en la tabla de parámetros de equilibrio líquido-líquido (ELL) del modelo UNIFAC, la segunda a la tabla de equilibrio líquido-vapor (ELV), la tercera a la tabla de parámetros a dilución infinita y la cuarta es una intersección de las tres anteriores, es decir, contiene todos los grupos, y sus propiedades, existentes en UNIFAC.

Cada parte posee 150 líneas. La Tabla AI.1 muestra la estructura de cada línea.

Bases con Parámetros de Interacción

Las cuatro bases de datos que contienen parámetros de interacción (*Intrcn.mds*, *Intrcnas.mds*, *Pareneas.mds* y *Parvolas.mds*) poseen el mismo formato. Están divididas en tres partes: la primera contiene la matriz de parámetros de interacción correspondiente a la tabla de parámetros de ELL del modelo UNIFAC, la segunda a la tabla de ELV y la tercera a la tabla de parámetros a dilución infinita.

ⁱ El modelo A-UNIFAC aún no ofrece datos para los grupos de las tablas 1 y 3.

^j El modelo A-UNIFAC aún no ofrece datos para los grupos de las tablas 1 y 3.

Tabla AI.1 - Estructuración de las líneas de la base de datos *Gruposram.mds*.

Información	Cantidad de caracteres	Ejemplo¹
Fila nro.	-	165
Grupo ppal. (nro.)	4	5
Grupo ppal. (fórmula)	8	(OH)
Subgrupo (fórmula)	8	(OH)
SD	4	0
SD	4	0
Caracterización grupal	3	SV2
Cant. de enlaces tipo m	2	0
Cant. de enlaces tipo j	2	0
Cant. de enlaces tipo k	2	1
Cant. de enlaces tipo i	2	0
Cant. de enlaces tipo h	2	0
Volumen (R)	15	0.10000000D+01
Superficie (Q)	15	0.12000000D+01
Peso Molecular	15	0.17000000D+02
Contribución a Tb/Tc	15	0.29020000D-01
Contribución a PC	15	0.60000000D-01
Contribución a VC	15	0.12000000D+02
Contribución a viscosidad (μ)	15	0.28000000D+00
Contribución a viscosidad (N)	15	0.34999999D+00
Contribución asociativa a Tb/Tc	15	0.32699031D+01
Cantidad de sitios asociativos	2	2
Tipo de sitio asociativo	2	2
Tipo de sitio asociativo	2	3

¹ tabla de parámetros de ELV

Cada parte posee 70 líneas. Cada línea posee 850 caracteres. Los primeros 8 caracteres están destinados a contener la fórmula del grupo principal seguido por 70 cadenas de 12 caracteres en donde se almacenan los parámetros de interacción con el resto de los grupos. Al final posee dos caracteres, el primero vacío y el segundo contiene el salto de línea.

Prop.pdb

Esta base de datos contiene 1097 líneas. En cada línea se almacenan la identificación y propiedades físicas de un compuesto. La estructura de cada línea se muestra en la Tabla AI.2.

Tabla AI.2 - Estructuración de las líneas de la base de datos *Prop.pdb*.

Información	Unidades	Caracteres	Ejemplo
Número de identificación		4	961
Nombre		35	agua
Fórmula química		20	H2O
Fórmula estructural		35	HOH
Configuración UNIFAC		60	17 1 0 0 0 0...
Temperatura crítica	K	13	0.647130D+03
Presión crítica	Pa	13	0.220550D+08
Volumen crítico	m ³ kmol ⁻¹	13	0.559500D-01
Factor compres. Crítico	Mpa	13	0.229000D+00
Punto de fusión	K	13	0.273150D+03
Punto normal de ebullición	K	13	0.373150D+03
Vol. Molar líquido	m ³ kmol ⁻¹	13	0.180690D-01
Factor acéntrico		13	0.344900D+00
Parámetro solubilidad	(J/m ³) ^½	13	0.478130D+05
Peso molecular		13	0.180000D+02
Radio de giro	m	13	0.000000D+00
Momento dipolar	C m	13	0.000000D+00
Coef 1 (Pres. de Vapor)	Pa	13	0.000000D+00
Coef 2 (Pres. de Vapor)	Pa	13	0.000000D+00
Coef 3 (Pres. de Vapor)	Pa	13	0.000000D+00
Coef 4 (Pres. de Vapor)	Pa	13	0.000000D+00
Coef 5 (Pres. de Vapor)	Pa	13	0.000000D+00
Temp. Min. (Pres. de Vapor)	K	13	0.000000D+00
Temp. Max. (Pres. de Vapor)	K	13	0.000000D+00
Coef 1 Cap. Calorífica Gas	J/(kmol·K)	13	0.000000D+00
Coef 2 Cap. Calorífica Gas	J/(kmol·K)	13	0.000000D+00
Coef 3 Cap. Calorífica Gas	J/(kmol·K)	13	0.000000D+00
Coef 4 Cap. Calorífica Gas	J/(kmol·K)	13	0.000000D+00
Coef 5 Cap. Calorífica Gas	J/(kmol·K)	13	0.000000D+00
Temp. Min. (Cap. Cal. Liq.)	K	13	0.000000D+00
Temp. Max. (Cap. Cal. Liq.)	K	13	0.000000D+00
Entalpía formación gas	J/kmol	13	0.000000D+00
Calor de vaporización	J/kmol	13	0.000000D+00
SD		13	0.000000D+00

Anexo II

Documentación de ECOFAS

Tipos de Datos

A continuación se detallan los principales tipos de datos (objetos) presentes en ECOFAS.

FinalStructure

En este objeto se almacena toda la información relacionada con cada estructura aceptada en el proceso de diseño. El programa, utilizando la subrutina *Incorporate_Structure*, genera una lista simplemente enlazada a la cual se le agrega por delante un objeto del tipo *FinalStructure* por cada estructura aceptada. Este objeto posee dos punteros: *next*, declarado para apuntar al siguiente objeto en la lista, y *nextisomer*, declarado para apuntar a un objeto del tipo *isomers*. A partir de este último puntero es posible generar una ramificación de la lista principal que estará conformada por objetos del tipo *isomers* y tendrá una longitud igual a la cantidad de isómeros encontrados en la base de datos

“Prop.pdb” para la estructura almacenada en el objeto *FinalStructure* desde nace parte esta segunda lista. La Figura AII.1 ilustra lo que aquí se ha explicado.

```
type FinalStructure
  integer::Formula(DiffStructGroups,2)
  doubleprecision::MolecularWeight
  doubleprecision::BoilingPoint
  doubleprecision::Hvap
  doubleprecision::DifferenceBP
  doubleprecision::RDER
  doubleprecision::Viscosity
  doubleprecision::Selectivity
  doubleprecision::SolventPower
  doubleprecision::RelVolatility
  doubleprecision::GroupNumber
  doubleprecision::SolventLost
  doubleprecision::DistCoefficient
  doubleprecision::Kow
  integer::FunctionalGroups
  integer::position
  integer::NumberIsomers
  type(FinalStructure), pointer::next
  type(isomers), pointer::nextisomer
endtype FinalStructure
```

Isomers

En objetos de este tipo de almacena la información recuperada de la base de datos “Prop.pdb” para cada isómero encontrado por estructura generada. El atributo *next* permite que este objeto se utilizado como nodo para formar una lista. Las listas formadas por objetos *isomers* se disponen como ramificaciones de la lista de estructuras finales generadas, conformada por objetos del tipo *FinalStructure*.

```
type isomers
  integer::index
  character(len=35)::name
  character(len=35)::FormChem
  integer::Formula(DiffStructGroups,2)
  doubleprecision::BoilingPoint
  doubleprecision::LiquidMolarVolume
  type(isomers), pointer::next
endtype
```

IntermediateStructures

En este objeto, de tipo similar a FinalStructure, se almacenan las estructuras intermedias durante el proceso de diseño.

```
type IntermediateStructure
  integer::Formula(DiffStructGroups,2)
  doubleprecision::MolecularWeight
  doubleprecision::BoilingPoint
  doubleprecision::Selectivity
  doubleprecision::GroupNumber
  doubleprecision::SolventLost
  doubleprecision::DistCoefficient
  doubleprecision::Kow
  integer::FunctionalGroups
  integer::position
  integer::NumberIsomers
  type(FinalStructure), pointer::next
endtype IntermediateStructure
```

Bound

Este tipo de datos sirve para almacenar las limitaciones en las propiedades que deberán cumplir las estructuras diseñadas. En él se almacenan los límites inferior (*LowerBound*) y superior (*UpperBound*), la existencia de estos límites (*ExistLowerBound* y *ExistUpperBound*, respectivamente), la cadena de caracteres que se imprimirán por pantalla indicando la propiedad a limitar (*cartel*), las unidades en que se mide esta propiedad (*unit*) y el número que permitirá al usuario seleccionar la propiedad (*ID*).

```
type bound
  character(len=8)::ID
  character(len=56)::cartel
  character(len=7)::unit
  logical::ExistLowerBound, ExistUpperBound, ExistRunValue
  double precision:: LowerBound, Upperbound, RunValue
endtype bound
```

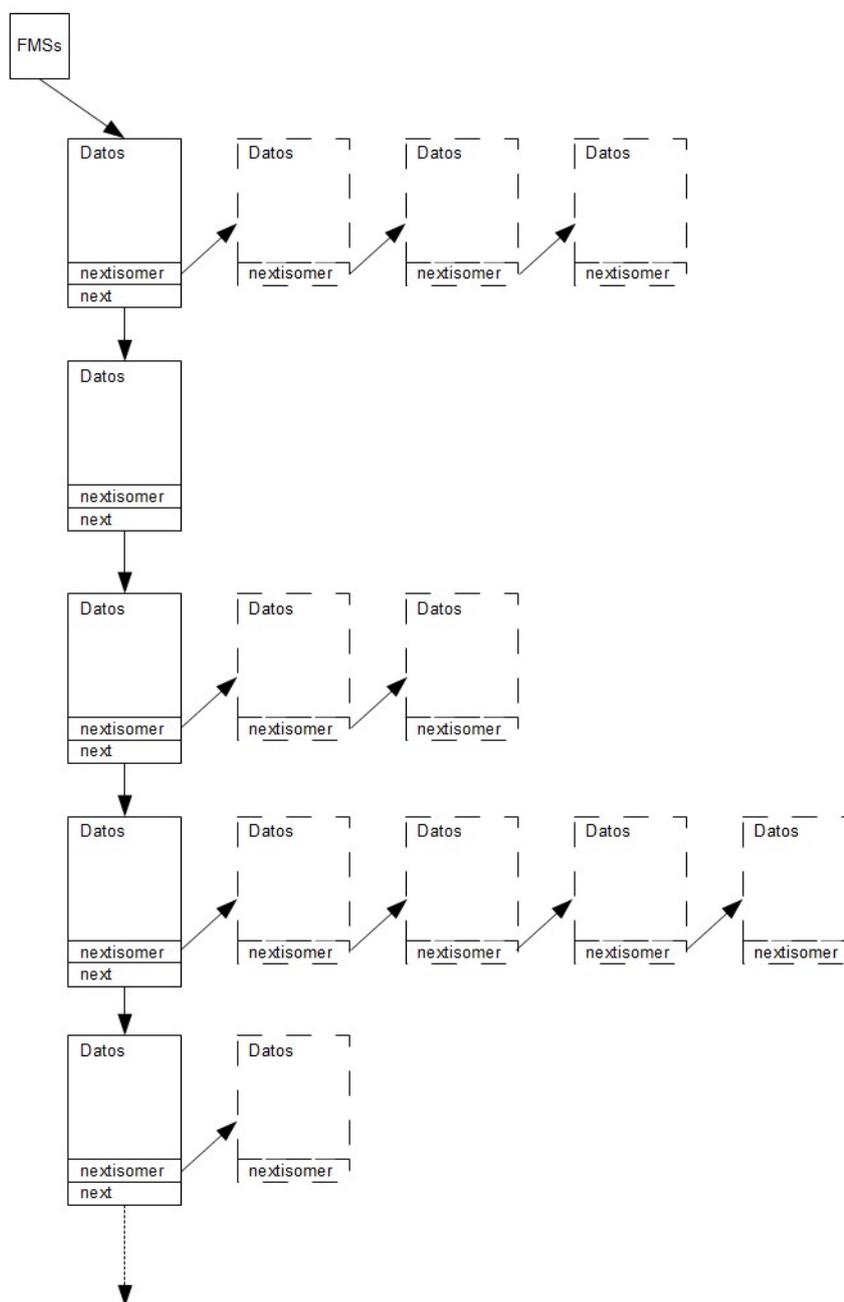


Figura AII.1 - Sección inicial de una lista simplemente enlazada con una cadena principal formada por objetos del tipo FinalStructure (—) en donde se almacenan las estructuras aceptadas, y ramificaciones formadas por objetos del tipo isomers (---) en donde se almacenan todos los isómeros encontrados en la base de datos Prop.Pdb para la estructura almacenada en el nodo desde donde nace la ramificación.

Ingreso de Datos

Archivo Input_Databases.f90

Subrutina: ab_ban

Abre las siguientes bases de datos:

- INTRCN.MDS (unit=13): posee los parámetros de interacción utilizados en el término residual para el cálculo del coeficiente de actividad del modelo UNIFAC.
- INTRCNAS.MDS (unit=13): posee los parámetros de interacción utilizados en el término residual para el cálculo del coeficiente de actividad del modelo A-UNIFAC.
- GRUPOSRAM.MDS (unit=14): posee las propiedades de todos los grupos UNIFAC.
- PARVOLAS.MDS (unit=15): posee los parámetros de volumen de asociación de los grupos asociativos del modelo A-UNIFAC.
- PARENEAS.MDS(unit=16): posee los parámetros de energía de asociación de los grupos asociativos del modelo A-UNIFAC.

La unidad 13 puede contener o la base INTRCN.MDS o INTRCNAS.MDS dependiendo si se elige el modelo UNIFAC o A-UNIFAC, respectivamente. Las unidades 14 y 15 son abiertas (y utilizadas) sólo si se elige el modelo A-UNIFAC. La elección del modelo se consigue llamando a la subrutina *MODEL*.

Subrutina ci_ban

Cierra las bases de datos abiertas por *ab_ban*.

Subrutina Store_Pr

Almacena las propiedades grupales leídas de la unidad 14. La lectura de esta unidad se consigue llamando a la subrutina *Leer_Pr*.

Subrutina Store_In

Almacena los parámetros de interacción leídos de la unidad 13 o las unidades 13, 14 y 15. La lectura de parámetros se consigue llamando a las funciones *Leer_In*, *Leer_Vo*, *Leer_En*.

Subrutina Inter

Controla la existencia de parámetros de interacción entre los grupos que participan en el problema que se esté ejecutando.

Subrutina car_car

Carga los números de los subgrupos según su valencia para el diseño molecular de solventes y los nombres de todos los subgrupos de la base de datos correspondiente.

Subrutina Sel_Gru_Fam

Lee los subgrupos de la familia de componentes a generar por pantalla, seleccionando aquellos para los cuales existe información de los parámetros de interacción. Si la familia es de subgrupos de valencia simple se realiza una pre-selección para eliminar aquellos grupos que forman estructuras isómeras con los subgrupos ingresados.

Subrutina Car_Combprop

Devuelve las propiedades de combinación del subgrupo ingresado de tabla de parámetros UNIFAC correspondiente.

Funciones Leer_In, Leer_Vo, Leer_En

Leen los parámetros de interacción para dos grupos ingresados de las unidades 13 (*Leer_In*), 14 (*Leer_Vo*) y 15 (*Leer_En*).

Función Mainsg

Devuelve el número de grupo principal del subgrupo ingresado.

Función Max_Sub

Devuelve el número máximo de subgrupos en la tabla de parámetros UNIFAC correspondiente.

Función Max_Sub_Int

Devuelve el número máximo de grupos principales en la tabla de parámetros UNIFAC correspondiente.

Archivo Input_User.f90

Subrutina Ingresar_Componentes

Presenta por pantalla los subgrupos disponibles de la tabla de parámetros correspondiente permitiendo al usuario seleccionar hasta 10 de estos subgrupos para el ingreso de un componente.

Subrutina Model

Permite al usuario elegir el modelo termodinámico (UNIFAC o A-UNIFAC).

Subrutina Rec_inf

Recupera la información almacenada en el archivo de entrada *.mdi.

Subrutina Seleccion_Grupos

Se encarga de llamar a las subrutinas encargadas de presentar por pantalla los grupos disponibles según la familia de compuestos a generar elegida, y permitir al usuario seleccionar aquellos que participarán en el diseño molecular.

Subrutina Ingresar_Problema

Esta subrutina se utiliza cuando se desea resolver un problema de extracción líquido-líquido o destilación extractiva, y permite al usuario ingresar las características particulares del proceso.

Subrutina Constraints_Selection

Esta subrutina pide al usuario que especifique qué tipo de propiedades serán evaluadas y cuáles serán sus límites. Algunas propiedades y sus límites están cargadas por defecto en función de la aplicación que se esté corriendo.

Diseño Molecular

La principal subrutina de este módulo es *Structure_Generator*. Esta subrutina es la encargada de llamar a todas las demás funciones y subrutinas involucradas en el diseño molecular. *Structure_Generator* permite el diseño de estructuras aromáticas, alifáticas y cíclicas a partir del conjunto de grupos seleccionados por el usuario.

Archivo Design.f90

Subrutina Structure_Generator

Requiere el ingreso de los componentes de la mezcla para el cálculo de propiedades de mezcla. La temperatura de operación es una variable de entrada opcional puesto que esta subrutina puede ser llamada para diseñar estructuras independientemente de su aplicación.

Variables:

- MS: arreglo que contiene los dos principales componentes de la mezcla.
- Top: temperatura de operación.
- FMSs: puntero que apunta al inicio de la lista que contiene todas estructuras diseñadas y aceptadas.
- jist: Cantidad de estructuras diseñadas y aceptadas.

```
subroutine STRUCTURE GENERATOR (MS,Top,FMSs,jist)

  use StructureDesign
  use constantes
  implicit none
!Variables de ENTRADA
  integer,dimension(NCOMP,DIFFSTRUCTGROUPS,2),intent(in)::MS
  doubleprecision,intent(in)::Top
!Variables de SALIDA
  type(FinalStructure),pointer,intent(out)::FMSs
  integer,intent(out)::jist

endsubroutine STRUCTURE_GENERATOR
```

Archivo Design_Satellites.f90

Subrutina Genestintram

Esta subrutina genera estructuras alifáticas intermedias ramificadas.

Variables:

- mdv: cantidad de grupos intermedios seleccionados.
- NGK4: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K4.
- NGK3: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K3.
- NGK3J2: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K3, J2.
- NGK2J3: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K2, J3.
- NGK1J4: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K1, J4.
- NGJ3: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación J3.
- NGK2: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K2.
- NGK2J2: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K2, J2.
- NGK1J3: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación K1, J3.
- NGJ2: cantidad de grupos intermedios seleccionados con propiedad de combinación J2.
- IMSs: puntero que apunta al inicio de la lista simplemente enlazada que contiene todas las estructuras alifáticas intermedias generadas.
- jis: cantidad de nodos en la lista a la que apunta IMSs.

```
subroutine Genestintram(mdv,NGK4,NGJ4,NGK3,NGK3J2,NGK2J3,NGK1J4,&
NGJ3,NGK2,NGK2J2,NGK1J3,NGJ2,IMSS,jis)

  use constantes
  implicit doubleprecision (A-H,O-Z)
  !Variables de ENTRADA
  ineger,intent(in)::mdv,NGK4,NGJ4,NGK3,NGK3J2,NGK2J3,NGK1J4,&
  NGJ3,NGK2,NGK2J2,NGK1J3,NGJ2
  !Variables de SALIDA
  type(IntermediateStructure),pointer,intent(out)::IMSS
  integer,intent(out)::jis

endsubroutine Genestintram
```

Subrutina Genestin

Genera estructuras intermedias alifáticas lineales o anillos aromáticos intermedios con hasta tres ramificaciones.

Variables:

- ifam: tipo de estructuras intermedias a generar.
- mdv: cantidad de grupos intermedios seleccionados.
- IMSS: puntero que apunta al inicio de la lista simplemente enlazada que contiene todas las estructuras intermedias generadas.
- jis: cantidad de nodos en la lista a la que apunta IMSS.

```
subroutine genestint(ifam,mdv,IMSS,jis)

  use constantes
  implicit double precision (A-H,O-Z)
  !Variables de ENTRADA
  integer,intent(in)::ifam,mdv
  !Variables de SALIDA
  type(IntermediateStructure),pointer,intent(inout)::IMSS
  integer,intent(out)::jis

endsubroutine genestint
```

Otras subrutinas

Además de *Genestin*, el archivo posee otras 7 pequeñas subrutinas que son llamadas desde *StructureGenerator*. A continuación se listan y describen brevemente cada una de ellas.

- *Alif_Fact*: elimina todas las estructuras alifáticas intermedias no factibles.

- *Arom1* y *Arom2*: son subrutinas que controlan la existencia de casos especiales para compuestos aromáticos.
- *Aromi*: realiza el test de factibilidad y controla los casos especiales de estructuras aromáticas intermedias.
- *Aromn*: determina el número de grupos terminales que deben agregarse a una estructura aromática intermedia.
- *Comb_Term*: genera todas las combinaciones posibles de grupos terminales para completar estructuras lineales y ramificadas.
- *Ingresar_Terminal*: agrega grupos terminales a una estructura intermedia.

Evaluación Molecular

Este módulo hereda todas las subrutinas y funciones de los módulos que contienen los modelos de predicción de propiedades. La subrutina *Evaluate* se encarga de aceptar o rechazar una estructura en función de los límites impuestos en las propiedades.

Archivo Evaluation.f90

Subrutina Evaluate

Es utilizada para evaluar cualquier tipo de estructura en cualquier instancia del diseño. Esta subrutina llama a las subrutinas y funciones necesarias para estimar las propiedades (tanto de componente puro como de mezcla) que se estén evaluando y así poder aceptar o rechazar estructuras. Las estructuras aceptadas serán agregadas por delante a la lista simplemente enlazada donde apunta el puntero *Struct*.

Variables:

- *FinalStruct*: variable lógica que indica si se trata de una estructura intermedia (False) o final (True).
- *Mezcla*: Variable lógica que indica si se deben (True) o no (False) evaluar propiedades de mezcla.

- Puro: Variable lógica que indica si se deben (True) o no (False) evaluar propiedades de compuesto puro.
- MS: Arreglo de tres dimensiones que contiene el compuesto (ubicado en la última posición de la primera dimensión del arreglo) a evaluar y los restantes componentes de la mezcla.
- NC: número de componentes en el vector MS (cantidad de posiciones en la primera dimensión del arreglo).
- Top: temperatura de operación.
- icom: tipo de estructura (1 - aromática, 2 - molécula de un grupo, 3 - alifática, 4 - cíclicas).
- Struct: puntero que apunta a la cabeza de la lista formada por los objetos de tipo *FinalStructure*. En esta lista se almacenan las estructuras aceptadas junto con sus propiedades estimadas.

```

subroutine Evaluate (FinalStruct, Mezcla, Puro, MS, NC, Top, icom, &
Struct)

  use PropertiesData
  use MixtureProp
  use PureProp
  use StructuresDesign
  implicit none

!Variables de ENTRADA
  integer, intent (in) :: icom, NC
  double precision, intent (in) :: Top
  logical, intent (in) :: Mezcla, Puro, FinalStruct

!Variables de ENTRADA/SALIDA
  type (FinalStructure), pointer, intent (inout) :: Struct
  integer, dimension (NC, DIFFSTRUCTGROUPS, 2), intent (inout) :: MS

endsubroutine Evaluate

```

Archivo Pure_Properties.f90

Este archivo contiene el módulo *PureProp* el cual alberga a la subrutina *Calc_Prop_Pure* desde donde es posible llamar a todas las demás funciones de este módulo involucradas en el cálculo de alguna propiedad de compuesto puro.

Subrutina Calc_Prop_Pure

El llamado de esta subrutina permite calcular cualquiera de las propiedades de compuesto puro que permiten estimar los modelos implementados hasta el momento en ECOFAS. Para hacer el llamado es necesario indicar el compuesto al cual se le deberán estimar sus propiedades, el tipo de estructura molecular del compuesto (alifática, aromática, etc.) y un valor de temperatura (generalmente la temperatura de operación de un proceso) para el cálculo de la presión de vapor y viscosidad. El resto de los argumentos son de salida opcionales y se utilizan para indicar qué y cuántas propiedades se deben calcular.

```
subroutine Calc_Prop_Pure(compuesto, icom, Top, MWT, TCT, PCT, VCT, &
BPT, VISCT, DENST, HVAPT, PvpT, FuncGroup)

  use constantes
  implicit none

!Variables de ENTRADA
  integer, dimension(DiffStructGroups, 2), intent(in)::compuesto
  integer, intent(in)::ICOMP
  doubleprecision, intent(in)::Top
!Variables de SALIDA (opcionales)

  doubleprecision, intent(out), optional::MW, TC, PC, VC, BP, VISC, DENS, &
  HVAP, Pvp
  integer, intent(out), optional::FuncGroup

endsubroutine Calc_Prop_Pure
```

Función Group_Number

Devuelve la cantidad de subgrupos distintos de la estructura ingresada.

```
integer function Group_Number(compuesto)

  implicit none
  integer, dimension(DiffStructGroups, 2), intent(in)::compuesto

endfunction Group_Number
```

Función Molecular_Weight

Devuelve el peso molecular de la estructura ingresada.

```
doubleprecision function Molecular_Weight(compuesto)

  implicit none
```

```
integer, dimension(DiffStructGroups,2), intent(in)::compuesto
endfunction Molecular_Weight
```

Función Critical_Volume

Devuelve el volumen crítico de la estructura ingresada. El segundo argumento indica el tipo de estructura (1 - aromática, 2 – molécula de un grupo, 3 - alifática, 4 - cíclica).

```
doubleprecision function Critical_Volume(compuesto, icomp)

implicit none
integer, dimension(DiffStructGroups,2), intent(in)::compuesto
integer::icomp

endfunction Critical_Volume
```

Función Critical_Pressure

Devuelve la presión crítica de la estructura ingresada. El segundo argumento almacena el peso molecular del compuesto.

```
doubleprecision function Critical_Pressure(compuesto, pmol)

implicit none
integer, dimension(DiffStructGroups,2), intent(in)::compuesto
doubleprecision, intent(in)::pmol

endfunction Critical_Pressure
```

Función TbTc_Ratio

Devuelve la relación T_b/T_c de la estructura ingresada. El segundo y tercer argumento almacenan el tipo de estructura y el peso molecular de la misma, respectivamente.

```
doubleprecision function TbTc_Ratio(compuesto, icomp, pmol)

implicit none
integer, dimension(DiffStructGroups,2), intent(in)::compuesto
integer::icomp
doubleprecision, intent(in)::pmol

endfunction TbTc_Ratio
```

Función Normal_Boiling_Point

Devuelve la temperatura normal de ebullición. No requiere el ingreso de la estructura pero si los valores de V_c , P_c y de la relación T_b/T_c de la misma.

```
doubleprecision function Normal_Boiling_Point (Vc, Pc, TbTc)
  implicit none
  doubleprecision, intent (in) :: Vc, Pc, TbTc
endfunction Normal_Boiling_Point
```

Función Vapor_Pressure

Devuelve la presión de vapor de una estructura molecular con punto de ebullición B_p a la temperatura T .

```
doubleprecision function Vapor_Pressure (T, Bp)
  implicit none
  doubleprecision, intent (in) :: T, Bp
endfunction Vapor_Pressure
```

Función Functional_Groups

Devuelve la cantidad de grupos funcionales o la cantidad de carbonos sustituidos de la estructura ingresada. El segundo argumento indica el tipo de estructura.

```
integer function Functional_Groups (compuesto, icoomp)
  implicit none
  integer, dimension (DiffStructGroups, 2), intent (in) :: compuesto
  integer, intent (in) :: icoomp
endfunction Functional_Groups
```

Función Viscosity

Devuelve la viscosidad de la estructura ingresada del tipo *icoomp* a la temperatura T . Deben ingresarse su punto normal de ebullición (B_p) y su presión de vapor (P_{vap}).

```
doubleprecision function Viscosity (compuesto, icoomp, T, Bp, Pvpap)
  implicit none
```

```
integer, dimension(DiffStructGroups, 2), intent(in) :: compuesto
integer, intent(in) :: icoomp
doubleprecision, intent(in) :: T, Bp, Pvpap
endfunction Viscosity
```

Archivo Mixture_Properties.f90

Subrutina Solvent_Properties

Devuelve las propiedades solvente estimadas para un componente frente a una mezcla binaria especificada. El arreglo de entrada MS (i,:) contiene el soluto (i=1), principal componente en el refinado (i=2) y solvente (i=3). La variable mop informa el tipo de operación de separación. La variable Top, la temperatura de operación

```
subrutine Solvent_Properties(MS, mop, Top, Select, SolPow, SolLost, &
RelVol, DistCoef)

  use Constantes
  implicit none

!Variables de ENTRADA
  integer, dimension(NCOM, DIFFSTRUCTGROUPS, 2), intent(in) :: MS
  integer, intent(in) :: mop
  doubleprecision, intent(in) :: Top

!Variables de SALIDA (OPCIONALES)
  doubleprecision, intent(out), optional :: Select, SolPow, SolLost, &
  RelVol, DistCoef

endsubrutine Solvent_Properties
```

Subrutina Solbin

Recibe un vector con dos componentes, una variable con la temperatura y realiza un análisis de estabilidad de fases.

Devuelve el valor de la volatilidad relativa de un compuesto con respecto a otro.

Función Rel_Vol_Pro

Función ow_Partition_Coefficient

Devuelve el valor del coeficiente de partición octanol-agua del compuesto ingresado.

Archivo UNIFAC.f90

Este archivo contiene todas las subrutinas involucradas en el cálculo de coeficientes de actividad utilizando los modelos UNIFAC o A-UNIFAC.

La subrutina UNIFAC realiza el cálculo del termino combinatorial y llama a las subrutinas Gamma_Res y Gamma_Assoc para el cálculo de los dos restantes términos. El llamado de la segunda dependerá si se utiliza o no el modelo A-UNIFAC.

Subrutina UNIFAC

Realiza el cálculo del logaritmo natural del coeficiente actividad utilizando el modelo UNIFAC o A-UNIFAC.

Variables:

- Compuestos: contiene los componentes de la mezcla
- x: contiene las fracciones molares de cada componente en la mezcla
- NC: cantidad de componentes en la mezcla
- asoc: variable lógica. "True" indica que debe utilizarse el modelo A-UNIFAC
- LnGamma: guarda los valores del logaritmo natural de los coeficientes de actividad estimados.

```

subroutine UNIFAC (Compuestos,x,NC,T,assoc,lnGamma)
  use constantes
  implicit none

!Variables de ENTRADA
  integer,intent(in)::NC
  integer,dimension(NC,DIFFSTRUCTGROUPS,2),intent(in)::Compuestos
  double precision,dimension(NC),intent(in)::x
  logical,intent(in)::assoc

!Variables de SALIDA
  double precision,dimension(NC),intent(out)::lnGamma

endsubroutine UNIFAC

```

Subrutina Gamma_Res

Calcula el término residual del logaritmo del coeficiente de actividad.

Subrutina Gamma_Assoc

Calcula el término asociativo del logaritmo del coeficiente de actividad.

Otras Subrutinas

Archivo write.f90

Subrutina Write_Results

Escribe por pantalla o en un archivo las estructuras resultantes del diseño y evaluación molecular.

Variables

- FMSs: vector que apunta al principio de la lista simplemente enlazada que contiene los objetos en donde están guardadas las estructuras diseñadas junto con sus propiedades.
- mop: informa el tipo de aplicación elegida al ejecutar el programa.
- idev: indica si los resultados deben escribirse por consola (idev=6) o en un archivo de texto (idev=unit).
- ifam: informa el tipo de estructuras generadas (1 - aromática, 2 - molécula de un grupo, 3 - alifática, 4 - cíclicas)
- nsol: contiene el número máximo de estructuras a ser listadas.

```
subroutine Write Results (FMSs,mop,idev,ifam,nsol)
  use StructuresDesign
  use constantes
  implicit none
!Variables de ENTRADA
  type(FinalStructure),pointer,intent(in)::FMSs
  integer,intent(in)::mop,idev,ifam,nsol
endsubroutine Write_Results
```

Subrutina Groups_Present

Escribe por pantalla los grupos ingresados en el arreglo de entrada *grupos*. En el arreglo *fs* se guarda el nombre de cada grupo.

```
subroutine Groups_Present (fs,grupos)
  use constantes
  implicit none
!Variables de ENTRADA
  character(len=8),dimension(NMG),intent(in)::fs
  integer,dimension(NMG),intent(in)::grupos
endsubroutine
```

Archivo DataHandlind.f90

Subrutina Score

Se encarga de ordenar, en una primera instancia, los objetos de la lista que contiene las estructuras seleccionadas en el módulo de evaluación molecular en función de la propiedad seleccionada por el usuario. Una vez realizado este ordenamiento, se reacomodan los objetos en función del número de grupos funcionales contenidos en la estructura (o de carbonos sustituidos si se trata de estructuras aromáticas).

Variables:

- *punt*: vector que apunta a la cabeza de la lista de objetos de tipo *FinalStructure* que contienen las estructuras a ordenar y sus propiedades.
- *nsol*: cantidad de estructuras a imprimir. Una vez clasificadas los objetos en función de la propiedad seleccionada, se ordenan las primeras *nsol* estructuras según el número de grupos funcionales.

```
subroutine score (punt,nsol)
  use StructuresDesign
  use PROP_PDB,only:Properties_DataBase
  implicit none
!Variables de ENTRADA/SALIDA
```

```

type(FinalStructure),pointer,intent(inout)::punt
integer,intent(in)::nsol

endsubroutine score

```

Subrutina MolvesInvertido

Esta subrutina invierte las posiciones entre el soluto y el solvente en el arreglo MS para poder estimar las propiedades de mezcla según el enfoque "Moldes Invertido".

Subrutina CR_PUNTF

Esta subrutina es llamada cada vez que un subgrupo es ingresado y lo agrega en el vector *ngrup*. Al mismo tiempo, agrega en el vector *npunt* la posición en la que se ubicó el subgrupo en *ngrup*. Por ejemplo, si se ingresan, en este orden, los subgrupos 3, 6 y 1, el contenido de *ngrup* y *npunt* será el siguiente:

ngrup:

3	6	1	0	0	0	0	0	...	0
---	---	---	---	---	---	---	---	-----	---

npunt:

3	0	1	0	0	2	0	0	...	0
---	---	---	---	---	---	---	---	-----	---

Se realizan acciones análogas a los vectores *ngrup* y *npunt* con los vectores *npint* y *nintt*, respectivamente, pero con los grupos principales correspondientes a cada subgrupo ingresado.

```

subroutine CR_PUNTF (group,npunt,ngrup,npint,nintt)

  use constantes
  implicit none

  !Variables de ENTRADA
  integer,intent(in)::group
  !Variables de ENTRADA/SALIDA
  integer,dimension(NMG),intent(inout)::npunt,ngrup
  integer,dimension(NMGP),intent(inout):: npint,nintt

endsubroutine CR_PUNTF

```

Archivo CheckData.f90

Subrutina Search_Isomers

Agrega a cada objeto de la lista que contiene las estructuras finales seleccionadas, un objeto del tipo *isomers* (ver módulo *StructuresDesign*) por cada isómero encontrado en la base de datos "Prop.pdb". La búsqueda de isómeros se realiza llamando a la subrutina *Check_Datos*.

Subrutina Chack_Datos

Esta subrutina chequea o confirma la existencia en el banco de datos "Prop.pdb" de uno o más compuestos cuya estructura de grupos según UNIFAC sea igual a la que contiene el vector de entrada *comp*. La variable de salida *nisom* indica el número de diferentes isómeros que satisfacen tal condición. Sus números identificatorios y nombres se almacenan en los vectores *ident* y *nombre* respectivamente.

```
subroutine checkdatos (comp,nisom,ident,nombre)
  use constantes
  implicit none

  integer,dimension(DiffStructGroups,2),intent(in)::comp
  integer,intent(out)::nisom
  integer,dimension(8),intent(out)::ident
  character(len=35),dimension(8),intent(out)::nombre

endsubroutine
```