

Título de la Tesis: "Diseño molecular de solventes con ayuda de computadoras"

Doctorado en Ingeniería Química

Autor: Pretel, Eduardo José

Directores: Dr. Esteban Brignole

## Resumen

La búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos químicos tales como drogas, polímeros, solventes industriales, refrigerantes u otro tipo de sustancias de uso específico, es un proceso complejo, prolongado y caro. En la mayoría de los casos, esta tarea requiere un extenso trabajo experimental en el que una gran cantidad de compuestos deben ser investigados. Desde hace aproximadamente una década, el avance del uso de las computadoras en el cálculo de propiedades de mezclas, ha permitido la generación de metodologías computacionales para el diseño de compuestos químicos con propiedades físicas determinadas. Estos métodos permiten reducir los tiempos y esfuerzos necesarios en la búsqueda de nuevas sustancias y reciben el nombre de metodologías para el Diseño Molecular con Ayuda de Computadoras (DIMAC).

En el pasado, la búsqueda de compuestos químicos con propiedades físicas determinadas requería un arduo trabajo experimental. En la actualidad, los modelos predictivos a contribución grupal permiten estimar rápidamente las propiedades físicas de

**Título de la Tesis: “Diseño molecular de solventes con ayuda de computadoras”**

**Doctorado en Ingeniería Química**

**Autor: Pretel, Eduardo José**

**Directores: Dr. Esteban Brignole**

gran variedad de compuestos. Esta información orienta la selección de aquellas sustancias que satisfacen los objetivos buscados, las cuales podrán ser estudiadas en laboratorios o plantas piloto. En los modelos predictivos a contribución grupal, los compuestos químicos se descomponen en grupos submoleculares característicos y en función de información particular para cada grupo, se calculan las propiedades físicas de los compuestos. Es decir, los modelos a contribución grupal permiten calcular las propiedades de las sustancias en función de su estructura grupal. En las metodologías DIMAC se invierte el uso de estos modelos, de manera de que especificando las propiedades deseadas y un conjunto inicial de grupos submoleculares, se generan los compuestos químicos posibles por combinación de los grupos de ese conjunto inicial y se seleccionan aquellos compuestos sintetizados que satisfacen las propiedades fijadas.

Las metodologías para el diseño molecular de solventes han sido una de las aplicaciones DIMAC más exitosas desarrolladas en los últimos años. Esta aplicación consiste en la generación de solventes de uso industrial para procesos de separación basados en agentes másicos. Es decir, frente a un problema de separación de mezclas multicomponentes, la metodología genera los solventes que disuelven preferencialmente a uno o más componentes de la mezcla, haciendo factible su separación. El diseño de procesos de separación con agentes másicos se realiza, generalmente, en dos etapas. En la primera, se evalúan los solventes potenciales y en la segunda, se sintetizan las secuencias de separación para los solventes más promisorios identificados. La primera etapa es fundamental porque un diseño óptimo con un solvente promedio puede ser mucho más costoso que un diseño promedio con un solvente óptimo. En el diseño molecular de solventes el objetivo fundamental es encontrar los agentes másicos más promisorios y que, además, reduzcan los costos de operación de un proceso de separación.

Hasta el presente, las metodologías desarrolladas para el diseño molecular de solventes son limitadas, dado que se han basado en el estudio de relativamente pocas propiedades del problema de separación estudiado y consideran únicamente la síntesis de estructuras moleculares simples. En esta tesis, se introduce una nueva metodología

Título de la Tesis: “Diseño molecular de solventes con ayuda de computadoras”

Doctorado en Ingeniería Química

Autor: Pretel, Eduardo José

Directores: Dr. Esteban Brignole

denominada MOLDES (Diseño Molecular de Solventes/Molecular Design of Solvents) que permite la generación de estructuras moleculares ramificadas y extiende el análisis de los solventes sintetizados a todas las operaciones de separación que involucren al solvente en el proceso estudiado. MOLDES se aplica a la selección de solventes para procesos de extracción líquido-líquido, destilación extractiva, absorción de gases y extracción supercrítica. En cada caso, se estudian problemas de separación típicos de la literatura y se analizan los resultados de las selecciones de solventes obtenidas con MOLDES.

En la recuperación de productos de alto valor comercial a partir de soluciones diluidas, los costos dominantes están asociados al manejo de los caudales másicos involucrados en todas las etapas de separación. En consecuencia, siempre es importante producir una reducción de los volúmenes de los caudales manipulados. Esta reducción puede obtenerse, en forma económica y efectiva, mediante extracción o absorción con un solvente que tenga gran afinidad por los solutos deseados y mediante una etapa de separación que separe al soluto del solvente. La selección de un agente de separación másico requiere la evaluación de un gran número de solventes potenciales. MOLDES es una metodología de prediseño que permite realizar esta tarea en forma eficiente. La decisión final sobre el agente másico a utilizar debe obtenerse del diseño, optimización y evaluación económica de una secuencia de separación factible con los solventes más promisorios obtenidos.

El desarrollo de MOLDES requiere la identificación de los elementos que componen una metodología DIMAC. En general, las primeras metodologías desarrolladas surgieron estrechamente vinculadas con la aplicación u objetivo de diseño, ocasionando que los elementos del algoritmo de síntesis y selección molecular aparezcan entremezclados. En consecuencia, antes de desarrollar una aplicación particular, es necesario identificar claramente los elementos que componen un algoritmo para el Diseño Molecular con Ayuda de Computadoras. Como todo problema de síntesis, el DIMAC requiere la definición de las unidades estructurales básicas a partir de las cuales se forman los elementos sintetizados y de las relaciones entre esas unidades y los objetivos buscados. En este caso, las unidades

Título de la Tesis: "Diseño molecular de solventes con ayuda de computadoras"

Doctorado en Ingeniería Química

Autor: Pretel, Eduardo José

Directores: Dr. Esteban Brignole

de síntesis son grupos submoleculares que poseen comportamientos característicos e identificables a partir de su estructura atómica. La resolución del problema de diseño molecular consiste en la generación de las diferentes combinaciones de los grupos submoleculares y en la selección de aquellas que satisfacen las propiedades deseadas. Debido a la naturaleza combinatoria del problema de síntesis, se han propuesto diferentes estrategias que permiten resolver el DIMAC eficientemente. Estas metodologías se clasifican en combinatoriales, evolutivas y optimizantes, según las estrategias desarrolladas para realizar la síntesis y selección molecular. MOLDES utiliza un algoritmo combinatorial particionado que permite reducir el espacio de memoria necesario para representar las estructuras moleculares y produce una búsqueda eficiente de los compuestos químicos deseados.

MOLDES realiza la síntesis y selección de solventes para procesos de separación mediante agentes másicos. Esta tarea está controlada por varios factores que dependen de los requerimientos de pureza, ambientales y económicos del proceso de separación considerado. En consecuencia, la aplicación de una metodología DIMAC a este tipo de problemas resulta muy adecuada, ya que existen numerosas restricciones sobre las propiedades físicas de los solventes a sintetizar. En MOLDES el problema de síntesis y selección de solventes queda formulado de la siguiente manera: *dada una mezcla a separar y un conjunto de grupos submoleculares, se sintetizan compuestos químicos con las propiedades solventes deseadas*. Los compuestos químicos se identifican a través de su estructura molecular grupal. Las estructuras moleculares se obtienen por combinación de los grupos seleccionados. Sin embargo, no todas las combinaciones de grupos constituyen compuestos químicamente factibles. En consecuencia, es necesario introducir reglas para controlar las combinaciones de los grupos submoleculares, de manera de asegurar la factibilidad de las estructuras moleculares generadas. En MOLDES, este objetivo se consigue definiendo propiedades de combinación para los enlaces libres de los grupos submoleculares y derivando las reglas que determinan los modos permitidos de las combinaciones en función de las propiedades definidas. Luego, estas reglas se incorporan al procedimiento de síntesis permitiendo la generación de moléculas factibles y evitando combinaciones de grupos que

Título de la Tesis: "Diseño molecular de solventes con ayuda de computadoras"

Doctorado en Ingeniería Química

Autor: Pretel, Eduardo José

Directores: Dr. Esteban Brignole

conducen a compuestos químicos que no existen o no pueden sintetizarse químicamente.

La selección de solventes con MOLDES requiere la predicción de las propiedades físicas de las estructuras moleculares sintetizadas en relación a los procesos de separación estudiados. En general, se calculan dos tipos de propiedades físicas: de componentes puros y de equilibrio entre fases. Las primeras se estiman mediante correlaciones semiempíricas y las segundas, mediante modelos termodinámicos a contribución grupal. En ambos casos, los modelos predictivos utilizados deben seleccionarse cuidadosamente en función de los objetivos del diseño molecular. MOLDES se utiliza en la selección de solventes para extracción líquido-líquido, destilación extractiva, absorción de gases y extracción supercrítica. Generalmente, los procesos de extracción líquido-líquido y de destilación extractiva se realizan a presiones bajas o moderadas. En consecuencia, los modelos termodinámicos para predecir las propiedades físicas de equilibrio de los solventes para estos procesos, deben ser aplicables a las condiciones mencionadas. Para estos casos, MOLDES emplea el modelo UNIFAC. Por otro lado, los procesos de absorción de gases y de extracción supercrítica se realizan, generalmente, a presiones elevadas. En este caso, se requiere un modelo termodinámico a contribución grupal adecuado a altas presiones. MOLDES emplea la ecuación de estado a contribución grupal GC-EOS. Las propiedades de equilibrio de fases no son suficientes para determinar la potencialidad de un solvente. Además, deben considerarse propiedades de componentes puros tales como la temperatura de ebullición, la densidad, el calor latente de vaporización y, en algunos casos, las propiedades críticas. En esta tesis, se generaliza un método predictivo que permite estimar temperaturas de ebullición, propiedades críticas y densidades. Este método se correlaciona con datos experimentales para más de 500 componentes contenidos en una base de datos especialmente desarrollada para este fin.