

Vamos a comenzar en breve, a las 1 CST / 2 EST

La Química e Ingeniería Sostenible y Verde: Herramienta Innovadora en la Industria Farmacéutica



La química verde y sostenible es un vehículo que nos permite desarrollar procesos creativos, eficientes e innovadores que proveen el producto deseado minimizando el impacto ambiental, y en muchos casos, de manera más económica. Este tipo de proceso es una prioridad para la industria farmacéutica. La Mesa Redonda Farmacéutica del Instituto de Química Verde de la Sociedad de Química de Estados Unidos (ACS GCI PR,

por sus siglas en inglés) ha logrado el desarrollo de unas herramientas "verdes" que facilitan catalizar la implementación de la química e ingeniería verde en esta industria globalmente. En esta presentación discutiremos el impacto positivo de la química verde en la industria farmacéutica y las herramientas "verdes", que se utilizan en los procesos y en las rutas sintéticas para el desarrollo y la comercialización de nuevos productos farmacéuticos.

Ponente y Moderadora



Isamir Martínez
ACS Green Chemistry
Institute



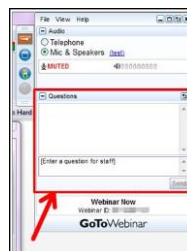
Ingrid Montes
Universidad de
Puerto Rico, Recinto
de Río

El Decimoséptimo Webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

<http://bit.ly/HerramientaInnovadora>

1

¿Tiene preguntas para el ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2

¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?



Díganos de dónde son ustedes y cuántas personas están en su grupo!

3

La Diversidad de la Audiencia



Hoy tenemos representantes de 13 países

4

¡C&EN en Español!

C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

APRIL 26, 2018

Un polímero fuerte y estable que puede reciclarse una y otra vez

Un tratamiento químico o térmico convierte el plástico en su monómero puro de nuevo.



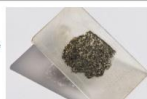
Strong, stable polymer can be recycled again and again

Heat or chemical treatment converts plastic back to its pure monomer repeatedly.

APRIL 18, 2018

Diamantes en meteoritos: pistas de cuando el sistema solar estaba muy abarrotado

Los minerales podrían haberse formado en un planeta con una masa tan grande como Marte.



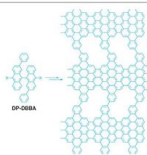
Diamonds from rare meteorites hint at crowded early solar system

The minerals may have formed in a body as big as Mars.

APRIL 12, 2018

Grafeno perforado que funciona como transistor

Un material semiconductor obtenido mediante síntesis química con gran potencial en propiedades a la carta.



Holey graphene translates to working transistor

Semiconductor material made via chemical synthesis has potential to be tunable.

Gracias a una colaboración con la organización española Divúlgame.org, C&EN ahora es capaz de ofrecer traducciones al español de algunos de nuestros mejores contenidos. Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.

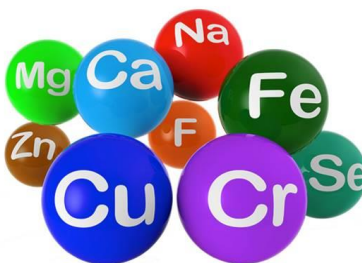


Dr. Bibiana Campos Seijo
Editora en Jefe, C&EN

<http://bit.ly/CENespanol>

5

¿Has descubierto el elemento que falta ?



<http://bit.ly/benefitsACS>

Entérate de los beneficios de ser miembro(a) de ACS !

6

Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)
The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®
ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator
Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/benefitsACS>

7

Sociedad Química de México



Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de las ciencia química.

www.sqm.org.mx

8

Sugieran temas y expertos que les interesarían para los próximos webinars. acswebinars@acs.org



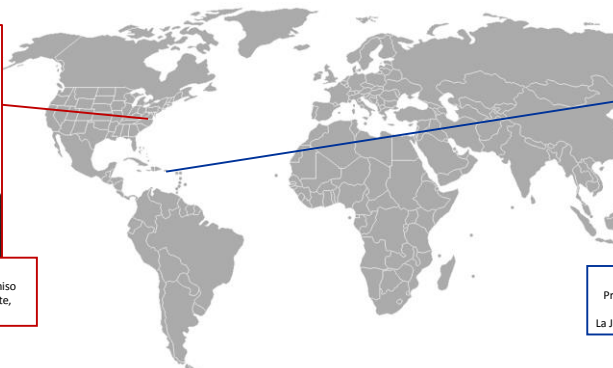
<http://bit.ly/ACS-SQMwebinars>

9

***“La Química e Ingeniería Sostenible y Verde:
Herramienta Innovadora en la Industria Farmacéutica”***



Dra. Isamir Martínez
Gerente de Alianzas Científicas y Compromiso Empresarial, ACS Green Chemistry Institute, American Chemical Society



Dra. Ingrid Montes
Profesora de Química Orgánica, Universidad de Puerto Rico, Recinto de Río Piedras y La Junta de Directores, American Chemical Society

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/HerramientaInnovadora>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

10

Contenido



Qué es la química verde, qué es la sostenibilidad?



Métricas y colaboraciones industriales del Instituto de Química Verde

- La Mesa Redonda de la Industria Farmacéutica (ACS GCI PR, por sus siglas en inglés)



Herramientas verdes útiles para la implementación de la química e ingeniería verde y sostenible



Instituto de Química Verde de la Sociedad de Química de los EE.UU. (ACS Green Chemistry Institute)

Te invitamos a volver a imaginar la química e ingeniería para un futuro sostenible!

Las innovaciones en la química verde y sostenible tienen la llave para resolver la mayoría de los problemas ambientales y de la salud humana que enfrenta el mundo de hoy.

- Avanzando la ciencia
- Promoviendo la educación
- Acelerando la industria



Por qué usar la Química Verde?



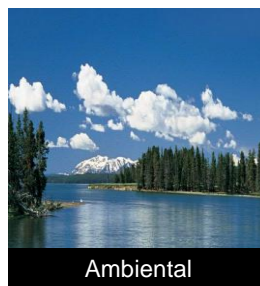
- Provee el mejor potencial de eficiencia para un proceso químico.
- ¡Oportunidad para la innovación!
- Logro de una eficiencia superior sintética que ofrece muchas ventajas.

OPRD., 2006, 10, 315.

Provee una plataforma que se alinea a las metas corporativas ambientales, sociales, and económicas.



Qué es un futuro sostenible?



Balance social, ambiental y económico que responde a las necesidades globales a través de generaciones.

- **Meta:** que la industria farmacéutica pueda satisfacer las necesidades de los pacientes globalmente a un costo que puedan pagar pero minimizando la huella ambiental.



Métricas y Colaboraciones Industriales del Instituto de Química Verde



Pharmaceutical Roundtable

Mesa redonda de la industria farmacéutica

(ACS GCI PR, por sus siglas en inglés)



ACS Green Chemistry Institute®

17



What Is Green Chemistry?



Green Chemistry & Engineering Design Principles



Research & Innovation

Tools, metrics, research grants, and current research topics



Students & Educators

Resources, grants, awards, workshops, summer school, and more



Industry & Business

Industry partnerships to accelerate industrial adoption of green chemistry

22nd Annual Green Chemistry & Engineering Conference

Product innovation **using** greener chemistries

PORTLAND, OR | JUNE 18 - 20, 2018

#GCANDE
@ACSGCI
GCANDE.ORG

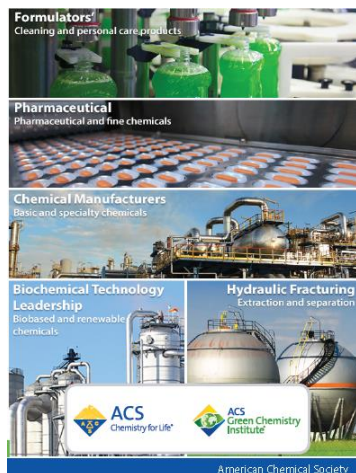


ACS Green Chemistry Institute®

18

www.acs.org/greenchemistry

Mesas Redondas Industriales del Instituto de Química Verde



“Catalizando la integración de la química e ingeniería verde y sostenible globalmente en la industria de la química.”

- Convocamos compañías de todo el mundo para que se enfoquen en la ciencia de la química e ingeniería verde y sostenible y en su implementación.



<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/industry-business.html>

19

La Mesa Redonda de la Industria Farmacéutica



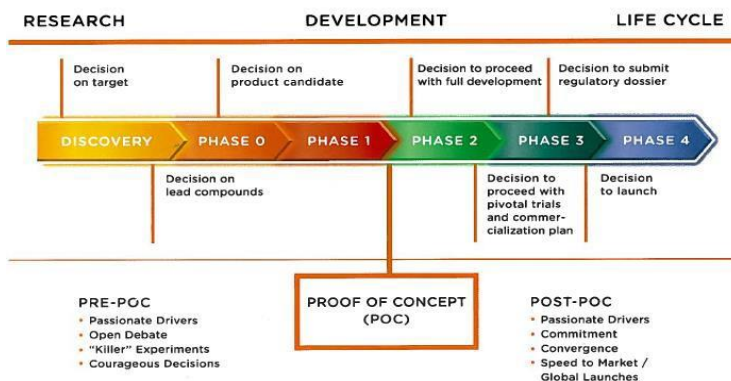
- Creada en el 2005 para catalizar modelos innovadores para mejorar la eficiencia del proceso y la calidad del producto usando química e ingeniería verde y sostenible.
- Provee liderazgo e influencia la industria y la cadena de suministros.



Miembros de la Mesa Redonda Farmacéutica del Instituto de Química Verde en el 2018



Integración de la Química Verde en la Industria Farmacéutica

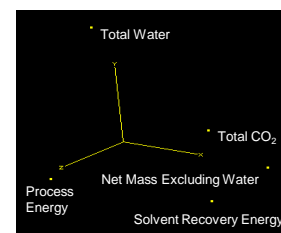
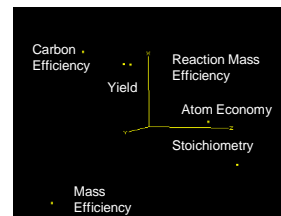


- A través de las diferentes etapas del ciclo de vida del producto: investigación, desarrollo y comercialización. ¡Mientras mas temprano, mejor!



Por qué definir métricas?

- **Para estandarizar la medida de cuán verde es el proceso químico.**
 - Es un factor crítico para determinar el comportamiento del sistema.
 - Establecer correlaciones con procesos económicos.
- **Para establecer evaluaciones corporativas entre las diferentes compañías.**
 - Para impulsar el cambio, demostrar mejoras y aumentar la transparencia de los procesos.



Por qué No Sólo Mejorar el % de Rendimiento

Para un proceso de manufactura (producto intermedio):

- Un paso en un “proceso típico” de manufactura farmacéutica produce un 35 -95% de rendimiento; **promedio de 86%**.
- Un “proceso típico” de manufactura tiene 6 pasos con un % de rendimiento de **30 - 40%**.
- El % de rendimiento total **no considera el uso de reactivos, disolvente, catalítico**. Si estos se consideran, **el promedio general de los materiales totales es de 16 kg/kg para un producto intermedio**.
- Asumiendo 100% rendimiento en cada paso:16 kg/kg en materiales resultará en una **Productividad de Masa de 2%**.



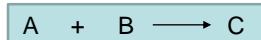
% de rendimiento ≠ química verde



Otras Opciones

Economía atómica (Trost)

Science, 1991, 254, 1471



$$AE = \frac{\text{MW of C}}{\text{MW of A} + \text{MW of B}}$$

E-Factor (Sheldon)

$$E \text{ Factor} = \frac{\text{Total waste (kg)}}{\text{kg product}}$$

Industry segment	Tonnes per annum	E factor (kg waste per kg product)
Oil refining	10 ⁶ -10 ⁸	<0.1
Bulk chemicals	10 ⁴ -10 ⁶	<1-5
Fine chemicals	10 ² -10 ⁴	5-50
Pharmaceuticals	10-10 ³	25 - >100

Green Chem., 2002, 4, 521

Green Chem., 2017, 19, 18



Un desafío para esta industria...

- Disminuir la cantidad de material que se usa para preparar un producto farmacéutico.
- La Mesa redonda de la industria farmacéutica (ACS GCI PR) ha desarrollado una métrica llamada la **intensidad de masa del proceso**.
 - permite que la data de cada compañía se pueda comparar de una manera equitativa y uniforme.



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



¿Cuál es el E-Factor y el valor de PMI para un proceso verde y sostenible “IDEAL”?

- E-factor = PMI = 0
- E-factor = 0, PMI = 1
- E-factor = PMI = 1
- E-factor = 1, PMI = 0



27



Métrica: Intensidad de Masa del Proceso (PMI, *por sus siglas en inglés*)

$$\text{Intensidad de masa del proceso} = \frac{\text{Cantidad de materiales de entrada (kg)}}{\text{Cantidad ingrediente activo a granel de salida (kg)}}$$

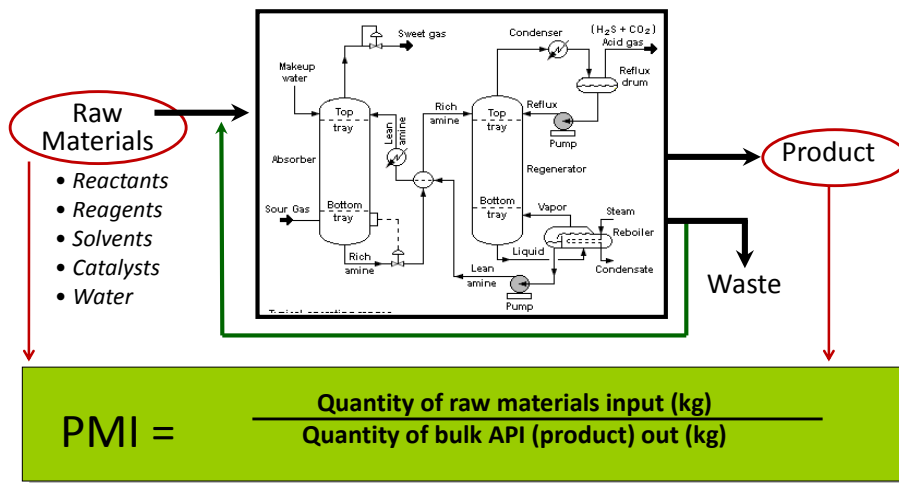
Proceso todos los pasos de una ruta sintética desde los **materiales de partida comúnmente disponibles** hasta el ingrediente activo final (a granel)

Materia prima son todos los materiales incluyendo agua que es usado directamente en el proceso de sintetizar, aislar y purificar el producto activo en su forma final.

Producto activo a granel es la forma final del producto del ingrediente activo que fue producido en la síntesis, secado de acuerdo a las especificaciones.



Intensidad de Masa del Proceso



Calculadora para PMI: síntesis lineal

Step Name/Number	1	
	Value	Units
Physical Batch Size		
Assay Purity		
Assay Batch Size		
Yield		
Assay Kg/product		
Product Purity		
Raw Materials	Physical Charge (kg)	
Substrates		
Reagents		
Solvents		
Aqueous		
PROCESS STEP METRICS		
Mass Substrate (kg)		0
Mass Reagents (kg)		0
Mass Solvents (kg)		0
Mass Aqueous (kg)		
Step PMI		#DIV/0!
Step PMI Excluding H2O		#DIV/0!
Cumulative PMI		#DIV/0!
Cumulative PMI Excluding H2O		#DIV/0!

PMI Excel Spreadsheet

– Hoja de cálculo con cálculos insertados

Cálculos:

– Sólo necesita llenar las cantidades de los reactivos, disolvente y agua.

– Calcula el PMI del paso y el completo para secuencias lineales

– Calcula el PMI global y PMI específicos para reactivos, disolvente y agua.





Calculadora para PMI: síntesis convergente

Step Name/Number	2	
	Value	Units
Physical Batch Size	155	kg
Substrate Assay Purity	99%	wt%
Assay Batch Size	153.5	kg
Molar Yield	91%	
Assay Kg product	217	kg
Product/Intermediate Purity	100%	wt%
Raw Materials		
	Physical Charge	Units
Substrates		
Product from step 1	155	kg
Reagents		
Diisopropylethylamine	105	kg
4-chlorobenzoyl chloride	147	kg
Solvents		
2-MeTHF	700	kg
heptane	450	kg
Aqueous		
2N HCl	420	kg
25% NaCl	220	kg
PROCESS STEP METRICS		
Mass Substrate (kg)	155	
Mass Reagents (kg)	252	
Mass Solvents (kg)	1150	
Mass Aqueous (kg)	640	
Step PMI	10.1	
Step PMI Substrate, Reagents, Solvents	7.2	
Step PMI Substrates and Reagents	1.9	
Step PMI Solvents	5.3	
Step PMI Water	2.9	
Cumulative PMI	19.0	
Cumulative PMI Substrate, Reagents, Solvents	14.0	
Cumulative PMI Substrates and Reagents	3.2	
Cumulative PMI Solvents	10.8	
Cumulative PMI Water	5.0	

Step 1 Input Table		
	Value	Units
Assay Batch Size (input pure)		kg
Assay Kg product (output pure)		kg
Raw Materials		
	Physical Charge	Units
Main Substrate (Enter only 1 substrate, prepopulated from assay batch size)	0.00	kg
Fragment Substrates (Bill top down)		
None		kg
None		kg
None		kg
Reagents		
		kg
		kg

- **Secuencia lineal:** 11 pasos (máximo)
- **Síntesis convergente:** Hasta 3 ramificaciones de 11 pasos
- *Máximo de 44 pasos en una secuencia lineal hasta 44 pasos en diferentes ramificaciones.*



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL

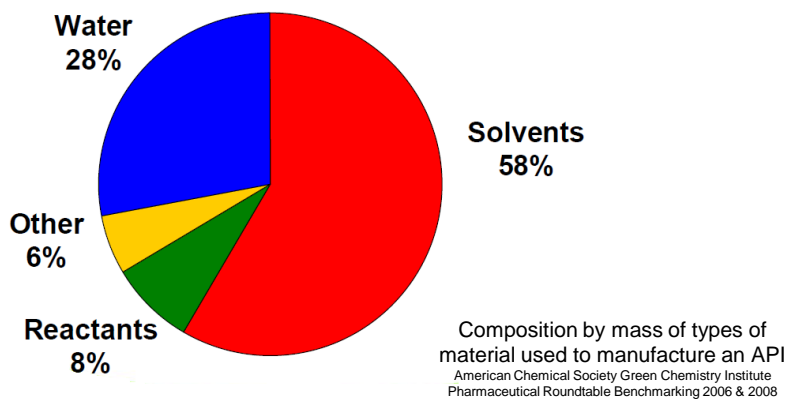


¿Qué componente de un proceso químico contribuye más al total del PMI?

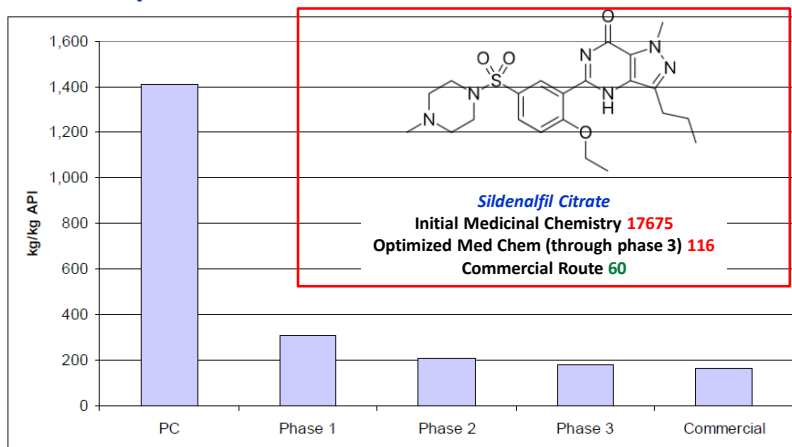
- Reactivos
- Agua
- Catalítico
- Solvente



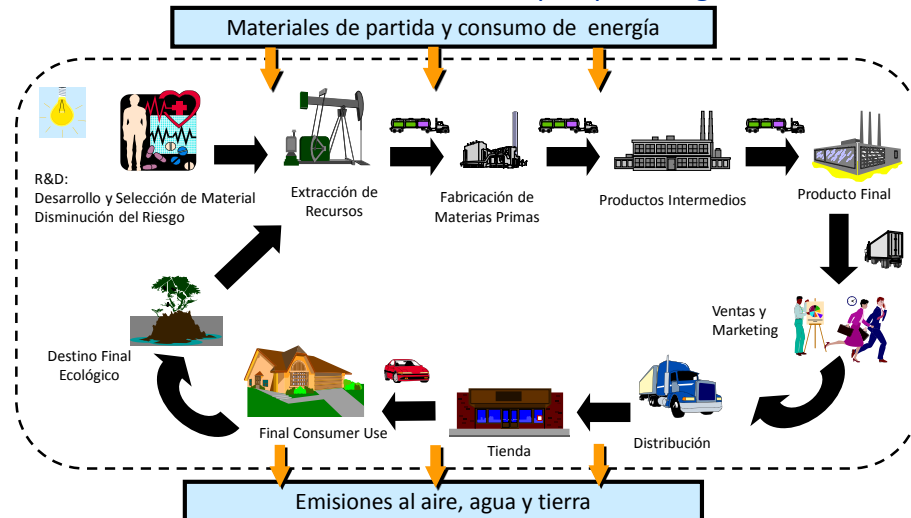
Composición de PMI en un Proceso Farmacéutico



“PMI” por Fase de Desarrollo – Valores de las medianas



Análisis de Ciclo de Vida– una perspectiva general

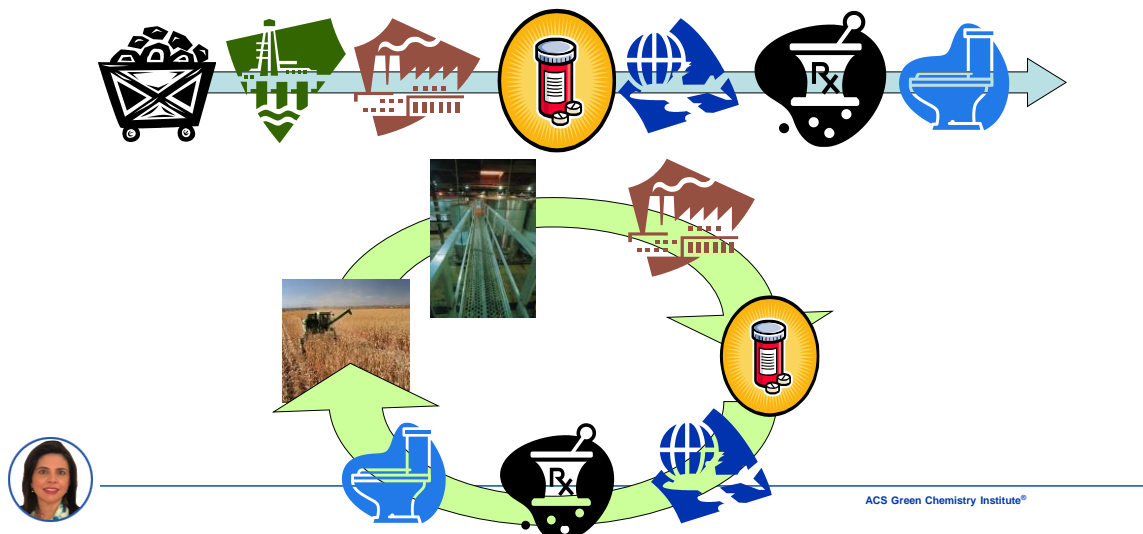


- Herramienta para predecir PMI
- Herramienta para PMI-LCA

¡Pronto!



Bio-procesos, cerrando el ciclo – una visión sostenible



Herramientas de Química Verde

- Guías de solventes
- Guías de reactivos



Desarrollo de una Guía de Disolvente

- Durante un proceso farmacéutico la selección del disolvente es primordial para determinar la sostenibilidad de los métodos de producción comercial.
 - Estudios corporativos comparativos (benchmarking) han demostrado que los disolventes contribuyen a más del 50% de los materiales usados en la manufactura del ingrediente activo farmacéutico.
 - Algunas compañías farmacéuticas crearon su propia guía de selección de disolventes enfocándose en áreas de *seguridad del empleado, seguridad del proceso y regulaciones del medio ambiente*.

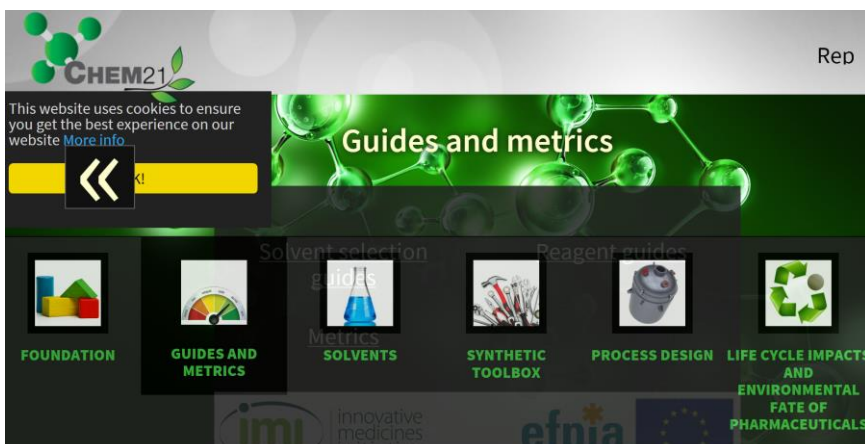


Org. Process Res. Dev., 2015, 19, 740

ACS Green Chemistry Institute®

39

Plataforma Educativa “CHEM 21”




- Un recurso excelente para químicos interesados en aprender como hacer las rutas sintéticas del ingrediente activo farmacéutico más verde.

<http://learning.chem21.eu/>

ACS Green Chemistry Institute®

40

La Guía de Disolventes de Chem21

Family	Solvent	BP (°C)	FP (°C)	Worst H3xx	H4xx	Safety score ^a	Health score	Env. score	Ranking by default	Ranking from the survey
Water	Water	100	na	none	none	1	1	1	Recommended	Recommended
Alcohols	EtOH	78	13	H319	none	4	3	3	Recommended	Recommended
	<i>i</i> -PrOH	82	12	H319	none	4	3	3	Recommended	Recommended
	<i>n</i> -BuOH	118	29	H318	none	3	4	3	Recommended	Recommended
Esters	Ethyl acetate	77	-4	H319	none	5	3	3	Recommended	Recommended
	<i>i</i> -PrOAc	89	2	H319	none	4	2	3	Recommended	Recommended
	<i>n</i> -BuOAc	126	22	H336	none	4	2	3	Recommended	Recommended
Ethers	Diethyl ether	34	-45	H302	none	10	3	7	Hazardous	HH
	Diisopropyl ether	69	-28	H336	none	9	3	5	Hazardous	Hazardous
	Me-THF	80	-11	H318	none	6	5	3	Problematic	Problematic
	1,4-Dioxane	101	12	H351	none	7	6	3	Problematic	Hazardous
	Anisole	154	52	none	none	4	1	5	Problematic	Recommended
	DME	85	-6	H360	none	7	9	3	Hazardous	Hazardous
Hydrocarbons	Pentane	36	-40	H304	H411	8	3	7	Hazardous	Hazardous
	Hexane	69	-22	H361	H411	8	7	7	Hazardous	Hazardous
	Heptane	98	-4	H304	H410	6	2	7	Problematic	Problematic
	Me-Cyclohexane	101	-4	H304	H411	6	2	7	Problematic	Problematic
	Benzene	80	-11	H350	none	6	10	3	Hazardous	HH
	Toluene	111	4	H351	none	5	6	3	Problematic	Problematic
	Xylenes	140	27	H312	none	4	2	5	Problematic	Problematic

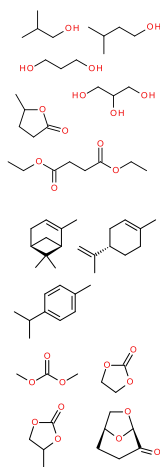


<http://learning.chem21.eu/methods-of-facilitating-change/tools-and-guides/solvent-selection-guides/guide-tables>

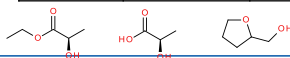
41

La Guía de Disolventes de Chem21: Disolventes Bio-derivados

Ranking of bio-derived solvents



Family	Solvent	BP (°C)	FP (°C)	Worst H3xx	H4xx	Safety score ^a	Health score	Env. score	Ranking by default
Alcohols	<i>i</i> -Butanol	107	28	H318	none	3	4	3	Recommended
	<i>i</i> -Amyl alcohol	131	43	H315	none	3	2	3	Recommended
	1,3-Propane diol	214	>100	none	none	1	1	7	Problematic
	Glycerol	290	177	none	none	1	1	7	Problematic
Esters	<i>i</i> -Butyl acetate	115	22	H336	none	4	2	3	Recommended
	<i>i</i> -Amyl acetate	142	25	none	none	3	1	5	Recommended
	Glycol diacetate	186	82	none	none	1	1	5	Recommended
	<i>g</i> -Valerolactone	207	100	n.a.	n.a.	1	5	7	Problematic
	Diethyl succinate	218	91	n.a.	n.a.	1	5	7	Problematic
Hydrocarbons	D-Limonene	175	49	H304	H400	4	2	7	Problematic
	Turpentine	166	38	H302	H411	4	2	7	Problematic
	<i>p</i> -Cymene	177	27	n.a.	n.a.	4	5	5	Problematic
Aprotic polar	Dimethyl carbonate	90	16	none	none	4	1	3	Recommended
	Ethylene carbonate	248	143	H302	none	1	2	7	Problematic
	Propylene carbonate	242	132	H319	none	1	2	7	Problematic
	Cyrene	203	61	H319	n.a.	1	2	7	Problematic
Miscellaneous	Ethyl lactate	155	47	H318	none	3	4	5	Problematic
	Lactic acid	230	113	H318	none	1	4	7	Problematic
	TH-Furfuryl alcohol	178	75	H360	none	1	9	5	Hazardous



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



La toxicidad de benceno es conocida. Sin embargo,
¿cuál de los siguientes es o ha sido uso de este disolvente?

- Aditivo de la gasolina (petróleo)
- Loción afeitadora
- Para descafeinar el café
- Detergente de limpieza fuerte



43



Consejos y Trucos para los Químicos Medicinales

Purificación: Green Chromatography decision tree (*Green Chem.* 2014, **16**, 4060)

Disolventes: GSK, Pfizer, Sanofi solvent guides

Alternatives to DMF and DCM in amide couplings
(*Green Chem.* 2012, **14**, 596)

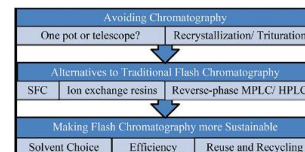


Table 2 Illustrative representation of the amidation dataset.^a

Solvent	Amide Coupling Type																	
	Aryl Acid – Aryl Amine				Aryl Acid – Alkyl Amine				Alkyl Acid – Aryl Amine				Alkyl Acid – Alkyl Amine					
	HATU	COMU	DIC	HOBt	PfBOP	T3P	HATU	COMU	DIC	HOBt	PfBOP	T3P	HATU	COMU	DIC	HOBt	PfBOP	T3P
TBME	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
CPME	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
CH ₂ Cl ₂	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
DMC	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
DMF	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
EtOAc	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
IPA	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
2-MeTHF	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W

^a Key: Red = <50% conv., orange = 50-70% conv., green = >70% conv.; * Indicates 100% conv. within 4 h. ** Indicates 100% conv. within 1 h.



Reactivos, energía, recursos

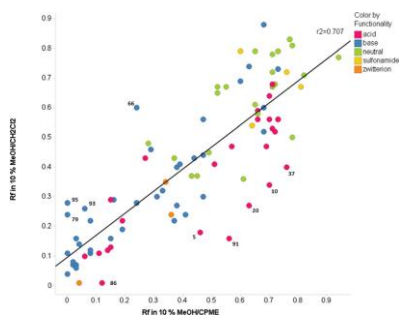
<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/research-innovation/tools-for-green-chemistry/medchem-tips-and-tricks.html>

44

Alternativas para la cromatografía

Replacement of dichloromethane within chromatographic purification: a guide to alternative solvents†‡

Donna S. MacMillan,^a Jane Murray,^b Helen F. Sneddon,^c Craig Jamieson^d and Allan J. B. Watson^{a,d}



Relative Eluting Strengths of Green Chromatography Solvent Mixtures

Neutral Compounds



A convenient guide to help select replacement solvents for dichloromethane in chromatography†

Joshua P. Taygerly,^{a,d} Larry M. Miller,^b Alicia Yee^c and Emily A. Peterson^{a,d}




Green Chem., 2012, 14, 3016 and 3020

ACS Green Chemistry Institute®

45

Acceso en Línea: “reagentguides.com”


The reagent guides purpose is to encourage chemists to choose a ‘greener’ choice of reaction conditions. The guides aim to achieve this by providing transparency through the use of Venn diagrams in addition to improving understanding by discussion and up to date references.



The Reagent Guides


Select the chemical transformation of interest

[VIEW >](#)



How to Interpret the Venn Diagrams

[VIEW >](#)



Ethos of the Reagent Guides

Understand the purpose behind the construction of the guides.

[VIEW >](#)

Name: **reagent**
Password: **guide**



<https://www.reagentguides.com>

ACS Green Chemistry Institute®

46

Desarrollo de una Guía de Reactivos

Tres Características Ideales.....

1) Proveer una evaluación balanceada de los métodos químicos:

- buen % rendimiento en una variedad amplia de moléculas con propiedades de fármacos ("drug-like" molecules).
- Puedan ser utilizadas para productos en escala grande
- Procesos verdes (seguridad del científico, economía atómica, etc.)



2) Proveer acceso fácil para la literatura química.

3) Para concientizar las metodologías verdes en la literatura



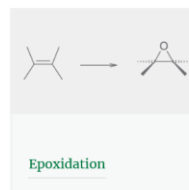
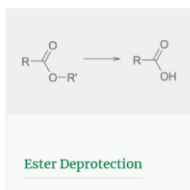
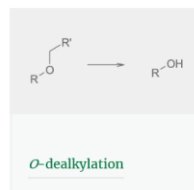
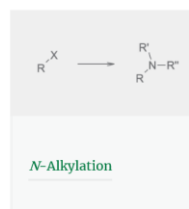
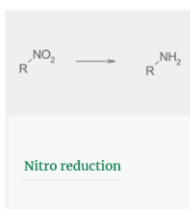
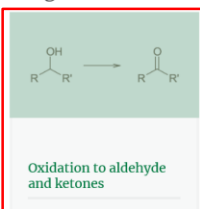
Dunn *et al.*, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 31

ACS Green Chemistry Institute®

47

Guías de Reactivos

Reagent Guides



Otras Guías Disponibles:

- Boc deprotection
- Amide reduction
- Bromination
- Reductive amination
- Metals removal
- Buchwald-Hartwig
- Iodination
- Chlorination
- Chiral Hydrogenation
- Suzuki-Miyaura

Pronto....

- Fluorination
- Amide bond formation



<https://www.reagentguides.com>

ACS Green Chemistry Institute®

48

Inicialmente: Información General de la Transformación

Home / Reagent Guides / Oxidation to aldehyde and ketones

Oxidation of Alcohols Reagent Guide

The inclusion of an article in this document does not give any indication of safety or operability. Anyone wishing to use any reaction or reagent must consult and follow their internal chemical safety and hazard procedures and local laws regarding handling chemicals.

View circa Jan.2014

Cr reagents used for oxidation seem to have been replaced largely by greener reagents, although publications persist on 'green' variants of Cr (VI) oxidants.

MnO₂ and hypervalent iodine oxidations are still fairly common in early phase development/med chem publications and occur frequently in early routes – these reagents tend to be designed out or replaced with greener ones. Hypervalent iodine reagents do still find use with some complex substrates. Variants of catalytic hypervalent iodine reagents are now appearing. The most common oxidation pathways use TEMPO-type catalysts with a terminal oxidant, the Corey–Kim method, and activated DMSO variants (Swern oxidation). A very popular DMSO activating agent for larger scale work is the pyridine SO₂ complex.

Chlorine–pyridine, Ba(MnO₄)₂, and, to a lesser extent, nickel peroxide [probably NiO(OH)₂] find little use as oxidants for the synthesis of aldehydes or ketones. Over the past five years, there has been an exponential increase in the number of publications related to the use of metals and air (O₂) or H₂O₂, presumably due to the good atom economy and ease of processing. Process intensification and flow chemistry are used to minimize issues with exothermic chemistry and hazards associated with flammable solvents and oxidants. Many more biocatalytic approaches to alcohol oxidation are also being developed.

General Review

Caron, S.; Dugger, R. W.; Gut Ruggieri, S.; Ragan, J. A.; Brown Ripjin, D. H. Large-Scale Oxidations in the Pharmaceutical Industry. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2943–2989.

Oxidation to aldehyde and ketones

Overview

List of Reagents

- Nickel Peroxide, NiO(OH)₂
- Manganese Dioxide, MnO₂
- Hypervalent iodine reagents – general overview
- IBX 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid
- Dess Martin Periodate
- NaCl₂ A simple system for the oxidation of alcohols
- PDC Pyridium dichromate oxidations
- PCC Review on Cr(VI) oxidation
- Oppenauer oxidation: An Integrated Approach
- DMSO–Oxalyl Chloride, Swern oxidation
- DMSO/DCC Pfitzner–Moffat (also TFAA activation)
- DMSO – Pyridine–SO₂ (Parikh–Doering)
- DMSO activation in Pseudo-Swern reaction
- Me₂S/NCS Corey – Kim oxidation
- NaOCl bleach oxidation
- TCA Trichloroisocyanuric Acid: A Safe and Efficient Oxidant
- TPAP/NMO (tetrapropylammonium per Ruthenate)

Introducción a la transformación aspectos comunes con revisiones literarias



ACS Green Chemistry Institute®

49

Lista de Reactivos

Dos categorías en términos de la profundidad de cobertura

Full Review

- NiO₂ oxidation of alcohols
- MnO₂ oxidations in organic chemistry
- Hypervalent iodine reagents – general overview
- IBX 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid
- Dess Martin Periodate
- NaCl₂ A simple system for the oxidation of alcohols
- PDC Pyridium dichromate oxidations
- PCC Review on Cr(VI) oxidation
- Oppenauer oxidation: An Integrated Approach
- DMSO –Oxalyl Chloride, Swern oxidation
- DMSO/DCC Pfitzner–Moffat (also TFAA activation)
- DMSO – Pyridine–SO₂ (Parikh–Doering)
- DMSO activation in Pseudo-Swern reaction
- Me₂S/NCS Corey – Kim oxidation
- NaOCl bleach oxidation
- TCA Trichloroisocyanuric Acid: A Safe and Efficient Oxidant

Light touch overview

- BaMnO₄ oxidation of primary and secondary alcohols
- Potassium Ferrate A Novel Oxidizing Reagent Based on Potassium Ferrate(VI)
- Oxidation with Chlorine /Pyridine complexes
- RuCl₃
- PIPO- Polymer immobilised TEMPO
- Ce Cerium(IV) ammonium nitrate
- Aqueous oxone
- AZIDO (TEMPO variants)

- RuCl₃
- PIPO- Polymer immobilised TEMPO
- Ce Cerium(IV) ammonium nitrate
- Aqueous oxone
- AZIDO (TEMPO variants)

Alternativa...

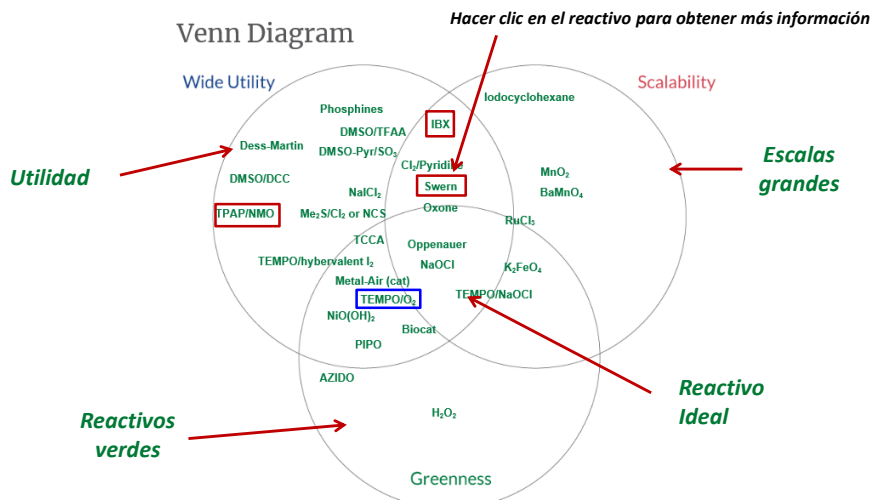
Venn Diagram



ACS Green Chemistry Institute®

50

Descripción de la Clasificación de los Reactivos



Mecanismo de la Reacción

TEMPO-Bleach oxidation

Mechanism + Description

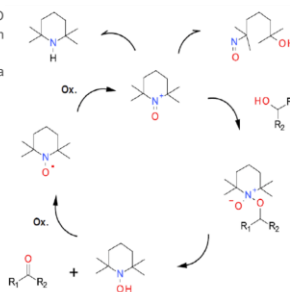
As previous for TEMPO NaOCl is often used as a co-oxidant which generates NaCl as a by-product. NaBr or borates are often added as a promoter.

General Comments

A common terminal oxidant is bleach (NaOCl) which is often employed with a Bromide or borate co-catalyst. Reactions in water of bi-phasic reactions are often helped by the addition of a phase transfer catalyst

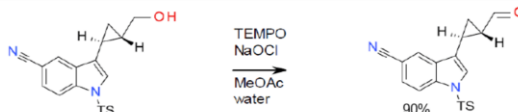
Key References

- [Org. Process Res. Dev., 2005, 9 \(5\), 577-582](#) - Production of Aldehydes by Continuous Bleach Oxidation of Alcohols Catalyzed by 4-Hydroxy-TEMPO
- [Org. Process Res. Dev., 2008, 12 \(2\), 322-338](#) - Discussion of optimisation to prevent racemisation (50 L scale)
- [Org. Process Res. Dev., 2010, 14 \(2\), 441-458](#) - DOE and robustness studies on TEMPO stage statin oxd'n (2000 L scale)
- [Org. Process Res. Dev., 2010, 14 \(1\), 142-151](#) - Use of NaI to prevent chlorination of heteroaromatic (50 L scale)

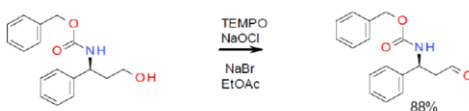


Ejemplos a Escala

Relevant Scale up examples



Org. Process Res. Dev., 2008, 12 (2), 168–177 – 100 L oxid'n in MeOAc or THF



Org. Process Res. Dev., 2008, 12 (6), 1104–1113 – 2000 L prep of Maraviroc intermediate



- reagentguides.com: ¡Herramienta excelente, utilícela!
- ¡ Danos tu opinión de cómo mejorar esta herramienta! gcipr@acs.org

<https://www.reagentguides.com>

ACS Green Chemistry Institute®

Programa de Becas de Investigación de la Mesa Redonda de la Industria Farmacéutica: solicitud de propuestas

- [2018 Research Grant for Greener Chromatography Modalities](#): \$50,000 (1 año)

Objetivo: reducir la intensidad de masa del proceso (PMI) en operaciones de cromatografía y/o reemplazar la cromatografía en procesos de bio-farma. Reducir el consumo de agua, resinas ó químicos en la purificación de anticuerpos monoclonales.

- [2018 Ignition Grant Program for Green Chemistry and Engineering Research](#) \$25,000 (1 año)

Objetivo: un llamado a la innovación. Búsqueda de ideas novedosas que pueden solucionar de una manera sostenible problemas de química e ingeniería las industria farmacéutica (desde investigación hasta la comercialización).

Fecha límite para someter propuesta: 1 de junio 1, 2018.

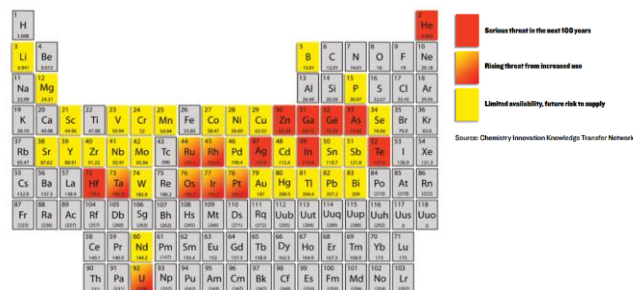


<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/industry-business/pharmaceutical.html>

54

La Industria Farmacéutica Necesita Investigación e Innovación en las Sigüientes Áreas:

- **Catálisis con no metales** o metales sostenibles
 - Biocatálisis
- Métodos catalíticos/sostenibles para formación (directa) de **amidas o péptidos**.
- **Activación de C-H** alifático y aromático *via* oxidantes verdes de alta selectividad.
- **Reducciones de amidas** sin LiAlH_4 and di- borano.
- **Sustitución directa de alcoholes**.
- **Inmovilización de catalíticos** sin perdida significativa de la cinética.
- **Hidrogenación Asimétrica** de olefinas/ enamines/ imines no funcionalizadas.
- Mejores procesos para reacciones de **fluorinación/ trifluorometoxylación**.
- Química **Wittig sin Ph_3PO** .
- Nuevos procesos para **oxidaciones, C-O o procesos redox para C-N**.
- **Nuevos Disolventes:**
 - Reemplazos viables para disolventes polares apróticos.
 - Reemplazos viables para disolventes halogenados.
- **Materiales de partida bio-renovables**



Áreas Esenciales para la Investigación en la Ingeniería Verde

Rank	Main Key Areas	Sub-areas/aspects	Notes
1	Continuous Processing	Primary, Secondary, Semi-continuous	12
2	Bioprocesses	Biotechnology, Fermentations, etc.	11
3	Separation and Reaction Technologies	Membranes, crystallization, etc.	11
4	Solvent Selection, Recycle and Optimization	Property modeling, separation, recycling technology, regulatory aspects etc.	10
5	Process Intensification	Thin film, microfluidic systems, etc	9
6	Integration of Life Cycle Assessment (LCA) / Assessment (LCA), Life Cycle Assessment, Social LCA, streamlined tools		4
7	Integration of Process Strategy, links with education, etc.		4
8	Scale-up	Mass and energy transfer, Kinetics, and others	3
9	Process Efficiency	Baseline for pharmaceuticals, estimation, energy optimization	1
10	Energy Integration	Process integration, Process Synthesis, Combined Heat and Power, etc	0



Conclusiones

- La química e ingeniería verde y sostenible es una **manera diferente de hacer química y es un llamado a la innovación para un futuro sostenible**.
- El **Instituto de Química Verde de la Sociedad de Química de los EE.UU.** establece colaboraciones industriales para catalizar la implementación de la química e ingeniería verde en industrias.
- El **uso de diferentes métricas** es importante para medir cuán verde son los procesos químicos. Con éstas, se pueden hacer comparaciones entre industrias e impulsar la implementación de métodos verdes.
- Compañías farmacéuticas junto al Instituto han formado una **Mesa redonda farmacéutica** donde se fomenta el intercambio de las mejores prácticas y se desarrollan herramientas verdes que ayudan a implementar procesos verdes.
 - **herramientas verdes existentes** (como guías de disolventes, guía de reactivos, calculadoras de PMI, plataforma educativa Chem21, entre otras) están disponibles para uso público sin costo
 - **disponibilidad de becas** en áreas de química verde de alto interés para la industria farmacéutica



¡Gracias por su atención! ¿Preguntas?

Dra. Isamir Martínez, Ph.D., PMP

i_martinez@acs.org

What's Your Green Chemistry?™

We want to hear your story. Contact gci@acs.org

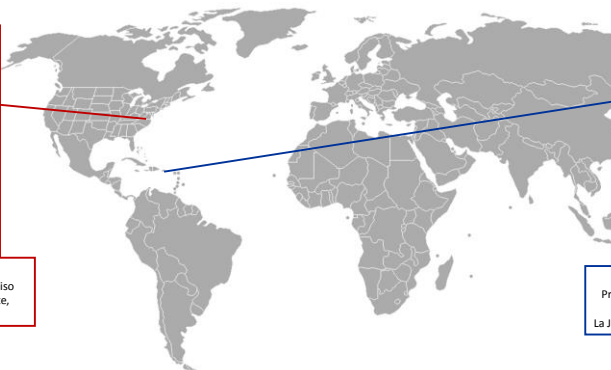
www.acs.org/greenchemistry



“La Química e Ingeniería Sostenible y Verde: Herramienta Innovadora en la Industria Farmacéutica”



Dra. Isamir Martínez
Gerente de Alianzas Científicas y Compromiso
Empresarial, ACS Green Chemistry Institute,
American Chemical Society



Dra. Ingrid Montes
Profesora de Química Orgánica, Universidad de
Puerto Rico, Recinto de Río Piedras y
La Junta de Directores, American Chemical Society

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/HerramientaInnovadora>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

59

Sugieran temas y expertos que les interesarían para
los próximos webinars. acswebinars@acs.org



<http://bit.ly/ACS-SQMwebinars>

60

¡C&EN en Español!

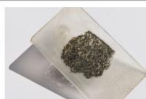
C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

APRIL 26, 2018
Un polímero fuerte y estable que puede reciclarse una y otra vez
 Un tratamiento químico o térmico convierte el plástico en su monómero puro de nuevo.



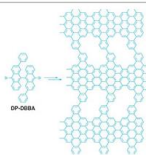
Strong, stable polymer can be recycled again and again
 Heat or chemical treatment converts plastic back to its pure monomer repeatedly.

APRIL 18, 2018
Diamantes en meteoritos: pistas de cuando el sistema solar estaba muy abarrotado
 Los minerales podrían haberse formado en un planeta con una masa tan grande como Marte.



Diamonds from rare meteorites hint at crowded early solar system
 The minerals may have formed in a body as big as Mars.

APRIL 12, 2018
Grafeno perforado que funciona como transistor
 Un material semiconductor obtenido mediante síntesis química con gran potencial en propiedades a la carta.



Holey graphene translates to working transistor
 Semiconductor material made via chemical synthesis has potential to be tunable.

Gracias a una colaboración con la organización española Divúlgame.org, C&EN ahora es capaz de ofrecer traducciones al español de algunos de nuestros mejores contenidos. Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.



Dr. Bibiana Campos Seijo
 Editora en Jefe, C&EN

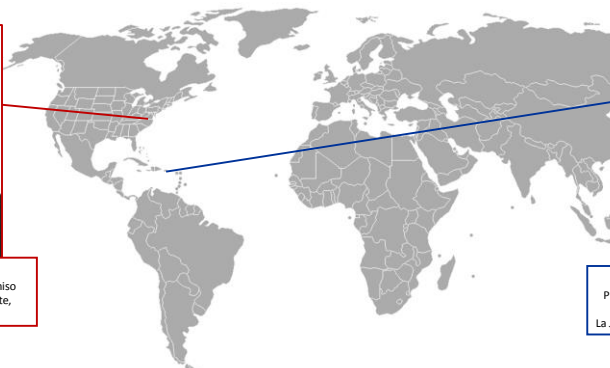
<http://bit.ly/CENespanol>

61

“La Química e Ingeniería Sostenible y Verde: Herramienta Innovadora en la Industria Farmacéutica”



Dra. Isamir Martínez
 Gerente de Alianzas Científicas y Compromiso Empresarial, ACS Green Chemistry Institute, American Chemical Society



Dra. Ingrid Montes
 Profesora de Química Orgánica, Universidad de Puerto Rico, Recinto de Río Piedras y La Junta de Directores, American Chemical Society

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/HerramientaInnovadora>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

62

La Diversidad de la Audiencia



Hoy tenemos representantes de **13 países**

63

Sociedad Química de México



Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de las ciencia química.

www.sqm.org.mx

64



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química más sana"



Sugieran temas y expertos que les interesarían para los próximos webinars. acswebinars@acs.org



<http://bit.ly/ACS-SQMwebinars>

65