UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA Y AMBIENTAL

"EVALUACIÓN DEL ESCALAMIENTO A NIVEL INDUSTRIAL SOBRE LA PRIMERA ETAPA DE LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE BRASINOESTEROIDES DEL TIPO 22(*S*)-2,6-DIOXO-24-NOR-5α-COLANOS."

SEBASTIÁN NICOLÁS JORQUERA HERNÁNDEZ

MEMORIA DE TITULACIÓN PARA OPTAR POR TÍTULO DE
INGENIERO CIVIL QUÍMICO

PROFESORA GUÍA
ALDONZA JAQUES SOLÍS

PROFESOR CORREFERENTE
LUIS ESPINOZA CATALÁN

ENERO 2023
VALPARAÍSO, CHILE

Agradecimientos

El principal agradecimiento hacia mis padres Vicky y Fabián quienes me han entregado todo lo necesario y más para yo poder estar en estas instancias, que siempre han estado a mi lado y apoyado en todo momento a lo largo de todo este proceso para obtener una profesión desde el momento en que me mudé desde Rancagua a Valparaíso para comenzar mi vida universitaria. Jamás terminaré de contribuir lo que ellos han hecho por mí, todo el amor y comprensión que me han dado junto con la libertad de escoger lo que me gusta, confiando plenamente en mí. Nuevamente, muchas gracias por haber contribuido de la manera que lo han hecho, siempre, y por haberme entregado sus valores y enseñanzas que han formado al hombre que soy hoy en día.

Igualmente agradezco a mi familia en general por el bello núcleo familiar en el cual crecí y me desarrollé como persona, por entregarme tanto amor, cariño y buenos valores humanos, los cuales siempre llevo presente tanto en mi corazón como en mis pensamientos a mi hermana Fernanda, abuelos Raúl, Silvia y Cristina, tíos Roberto y Raúl, tías Gladys, Carmen, Juana, primas Paulina, Cristina, Paola y bisabuela Berta.

A mis amigos que aún conservo de toda la vida Nicolás, Natalia, Karim y Carolina, que me han acompañado desde antaño, y también a mis amigos que he formado en de la universidad y que compartimos juntos este complejo proceso de evolución en todo ámbito, el cual fue hermoso y sin duda recordaré por el resto de mi vida. Gracias totales a mis amigos de carrera y generación Ana, Valentina, Carlos, Roxana, Robinson, César, Sebastián, Benjamín, Moisés, Héctor, Allan, Eduardo, Jan, Pilar e Iride por compartir desde cero nuestra experiencia como universitarios, a mis amigos más grandes Javier, Cristóbal, Esteban, Joaquín y Hayk por entregarme su sabiduría y consejos formulados a partir de su experiencia, lo cual me fue muy útil dentro de mi formación; y por último a mis amigos menores Gabriel, Maximiliano, Matías, Felipe, Sebastián, Martín, Luis Felipe y Carlos por su energía y entusiasmo por vivir algo muy similar a lo que viví, complementándonos, madurando y aprendiendo entre sí sobre la vida.

Por último, agradezco a la universidad y su calidad de docentes, en particular hacia la profesora Aldonza Jaques y hacia el profesor Luis Espinoza, con los cuales he tenido el agrado de trabajar en tareas de docencia como ayudante y que me han inspirado a escogerlos para realizar mi trabajo de título conjugando dos áreas que no suelen ser muy relacionadas, pero fueron las que más cautivaron mi atención a lo largo de mi formación profesional, la química orgánica y los fenómenos de transporte. También agradecer a la profesora Beatriz Vivanco por su disponibilidad y conocimientos sobre colorimetría y análisis químico, y al profesor Patricio Núñez por su conocimiento y directriz en cuanto al diseño experimental efectuado en el presente trabajo.

Resumen ejecutivo

Los brasinoesteroides (BRs) representan un grupo de hormonas vegetales que regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas a lo largo de su ciclo vital. Son destacados por su potencial hormonal que protege a estos seres vivos bajo condiciones de estrés biótico y abiótico. Este trabajo de memoria describe el escalamiento desde nivel de laboratorio sobre un paso de una ruta de síntesis asignada para la formulación de nuevos análogos de BRs del tipo 22(*S*)-2,6-dioxo-24-nor-5α-colanos, a un nivel industrial de producción masiva realizando los estudios técnicos, económicos y de mercado para la evaluación de su factibilidad.

La investigación de mercado proporcionó información sobre el alto valor de oportunidad que posee el producto dado a su alto grado de pureza y eficacia dirigido hacia un mercado emergente en nuestro país, con una demanda cada vez mayor a raíz de los diversos cambios climáticos y escasez de recursos hídricos, lo que induce a nuevas soluciones a estas problemáticas medioambientales en corto plazo. El nicho de mercado para los reguladores de crecimiento vegetal en Chile es pequeño, por lo que la competitividad es baja y su demanda se proyecta en base al cultivo de las 6 hortalizas más comunes en el país, determinando así una cantidad anual de producción de 5,000 [ton].

Para el trabajo en planta se consideran 48 semanas hábiles con una jornada laboral de 8 [h] diarias, una capacidad productiva del compuesto (**34**) igual a 3,04 [ton/ciclo] demorando 1,2 [h] cada ciclo. Dentro del balance de masa del proceso productivo se tienen 1,34 [ton/h] de solución de ácido crómico (Jones) en un 25% de exceso para oxidar a 2,69 [ton/h] de reactivo orgánico (**10**) disuelto con 42,1 [ton/h] de acetona y posteriormente con 0,12 [ton/h] de metanol (98% de rendimiento de la reacción). Luego se procede a evaporar los solventes más volátiles para entrar a la etapa de extracción en matriz líquida con 3,46 [ton/h] de diclorometano en la fase orgánica, obteniendo una corriente de extracto de 6,12 [ton/h] y 39,65 [ton/h] de refinado. Finalmente, en la etapa de cristalización se evapora a presión reducida todo el solvente orgánico, obteniendo un flujo final de 2,60 [ton/h] de producto dioxidado (**34**) para ser almacenado y empacado. El volumen del reactor R-201 diseñado con un sobredimensionamiento del 10% corresponde a 80,2 [m^3], determinado en base a la concentración alcanzada de producto (**34**) igual a 0,107 M a los 10 [min] que toma la reacción. Los estudios cinéticos mediante espectrofotometría UV-VIS revelaron que la reacción de dioxidación posee una cinética de primer orden con respecto al agente oxidante, con una constante de velocidad de pseudo-primer orden igual a $8{,}19 \times 10^{-4}$ [s^{-1}] a 20 [°C].

El estudio económico consideró el costo de todos los equipos involucrados en el proceso, costo de inversión (CAPEX) y costos de operación (OPEX) que junto con el ingreso por ventas lograron estimar los indicadores económicos del VAN igual a $49,814,677.40, un %TIR igual a 5,2% y un *Payback* de 1 años, lo que se traduce en una alta rentabilidad y viabilidad financiera para el proyecto.

Índice General

Tabla de contenido

Agradecimientos 1

Resumen ejecutivo 2

Índice General 3

Índice de Esquemas 6

Índice de Figuras 7

Índice de Tablas 9

Introducción 10

1. Marco teórico 11

1.1. Fitohormonas 11

1.1.1. Definición y su principal función 11

1.2. Brasinoesteroides 12

1.2.1. Definición 12

1.2.2. Origen 12

1.2.3. Estructura química 15

1.2.4. Relación Estructura Actividad 17

1.2.5. Aplicaciones y usos agrícolas 21

1.3. Síntesis de Brasinoesteroides 23

1.3.1. Sustratos naturales utilizados como material de partida 23

1.3.2. Análogos con modificaciones en la cadena lateral 24

1.3.3. Síntesis racional de brasinoesteroides 26

1.3.3.1. Oxidación de Jones 28

2. Planteamiento del problema 30

3. Objetivos 32

3.1. Objetivo General 32

3.2. Objetivos Específicos 32

4. Estudio de mercado 33

4.1. Propiedades del producto 33

4.2. Métodos de producción del producto 33

4.3. Principales proveedores de materias primas y volúmenes de suministros 34
4.4. Volúmenes de producción del producto en el mercado objetivo en los últimos cinco años y sus principales productores 34
4.5. Volúmenes de importaciones y exportaciones del producto en el mercado objetivo en los últimos cinco años 35
4.6. Precios nacionales del producto 37
4.7. Equilibrio de oferta y demanda del producto 37
5. Estudio técnico 40
5.1. El escalamiento 40
5.2. Descripción general del proceso 40
5.3. Secciones del proceso 41
5.3.1. Preparación del reactivo de Jones 41
5.3.2. Oxidación 41
5.3.3. Evaporación/Condensación 42
5.3.4. Extracción líquido-líquido 42
5.3.5. Cristalización 42
5.3.6. Tratamiento de efluentes 43
5.4. Balances de masa y energía 43
5.5. Diseño del reactor R-201 45
5.5.1. Balance de materiales 47
5.5.2. Capacidad de producción 48
5.5.3. Concentración óptima y tiempo de reacción 49
5.5.3.1. Metodología 50
5.5.4. Dimensiones del reactor R-201 55
5.6. Especificaciones de otros equipos 60
5.6.1. Bomba B-203 60
5.6.2. Evaporador H-301 61
5.7. Lista de equipos 61
5.8. Ubicación y diseño de planta 64
6. Estudio económico 66
6.1. Estimación de costos de equipos principales 66

6.2. Evaluación de costos 68
6.2.1. Costos de inversión (CAPEX) 68
6.2.2. Costos de operación (OPEX) 69
6.2.3. Ingresos por actividades del proyecto 70
6.3. Indicadores económicos 71
7. Discusión de resultados 74
8. Conclusiones 79

Índice de Esquemas

Esquema 1. Secuencia de síntesis para la obtención de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos benzoilados en C-23. Reactivos: **a.**oxidación de Jones ($CrO_3/H_2SO_4/(CH_3)_2CO$), 24 [h].; **b.**$Pb(OAc)_4/Cu(OAc)_2/C_5H_5N/C_6H_6$, 280 [°C], refl.; **c.**HCl 2,5%, CH_3OH; **d.**dihidroxilación de Upjohn (OsO_4/NMO), 24 [h].; **e.**4-R-$PhCOCl/CH_2Cl_2/C_5H_5N$/DMAP, 0-5 [°C], atm N_2, 12 [h]., separación por C.C/HPLC y posterior recristalización. 27

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura de algunas fitohormonas principales. 11
Figura 2. Estructura y numeración del esqueleto del Brasinólido (BL). 14
Figura 3. Estructura de algunos BRs naturales más estudiados. 14
Figura 4. Patrones de sustituyentes en los anillos A, B y en la cadena lateral de brasinoesteroides de origen natural. 16
Figura 5. Núcleo común para BRs de origen natural [22]. 18
Figura 6. Variación de la actividad biológica según el anillo A [21]. 19
Figura 7. Variación de la actividad biológica según el anillo B [21]. 20
Figura 8. Diferentes conformaciones del núcleo esteroidal en cuanto a la fusión de los anillos A/B [21]. 20
Figura 9. Variación de la actividad biológica según la cadena lateral [21]. 21
Figura 10. Estructuras de esteroides de origen natural empleados en la síntesis de BRs.... 23
Figura 11. Estructuras de análogos de BRs con cadena lateral tipo 23,24-bisnorpregnanos con modificaciones en cadena lateral y funcionalizadas en forma de éteres, ésteres, amidas y ácidos carboxílicos. 24
Figura 12. Estructuras de análogos de BRs del tipo (22*R*, 23*R*)-23-arilbrasinoesteroides.. 25
Figura 13. Estructuras de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos con ésteres de benzoato en la cadena lateral. 26
Figura 14. Estructuras de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos benzoilados en C-23 a estudiar en el presente trabajo. 26
Figura 15. Reacciones involucradas en el mecanismo de la oxidación de alcoholes secundarios con ácido crómico (Reactivo de Jones) [59]. 28
Figura 16. Semirreacciones de reducción para carbono en forma de formaldehído y cromo en forma de anión cromato. 28
Figura 17. Reacción global para la oxidación de metanol utilizando ácido crómico (reactivo de Jones). 29
Figura 18. Ecuación balanceada sobre la dioxidación de ácido hiodeoxicólico utilizando el reactivo de Jones. 29
Figura 19. Niveles de ventas anuales sobre reguladores de crecimiento de plantas en el periodo 2017-2028 en América del Norte [69]. 35
Figura 20. Superficie utilizada por cultivos de hortalizas más comunes en Chile durante los últimos cinco años [75]. 38
Figura 21. Extracto de la ficha técnica del producto BRASINOST-1 [74]. 38
Figura 22. Proyección sobre la demanda nacional de regulador de crecimiento vegetal para hortalizas proyectada durante el periodo 2017-2021. 39
Figura 23. Esquema típico de un reactor asistido con agitación motora. 46
Figura 24. A: Patrón de flujo generado por impulsor axial. B: Patrón de flujo generado por impulsor radial. 47

Figura 25. Barrido espectral dentro del tramo UV-VIS para cromóforo Cr^{+6} de muestra de H_2CrO_4 13.4 mM en C_3H_6O. 51
Figura 26. Linealidad entre absorbancias y concentraciones para distintas soluciones de H_2CrO_4 en C_3H_6O leídas a λ=450 [nm]. 52
Figura 27. Gráficos de absorbancia vs. tiempo para la reacción de dioxidación en función del consumo del reactivo de Jones a distintas cantidades en exceso. 53
Figura 28. Evolución del consumo del reactivo de Jones en el tiempo para la reacción de dioxidación a distintas cantidades en exceso. 53
Figura 29. Gráfico entre logaritmos de velocidad contra concentración de Jones para experimento con un 25% exceso de Jones. 54
Figura 30. Esquema sobre las dimensiones del reactor R-201. 56
Figura 31. Número de potencia frente a número de Reynolds para tanques agitados de 4 paletas y proporciones geométricas definidas [80]. 58
Figura 32. Potencia de consumo del motor (P_M) y de engranaje (P_E) en función de la velocidad del agitador [86]. 59
Figura 33. Potencia de consumo del mezclado (P_L) en función de la velocidad del agitador [86]. 59
Figura 34. Ubicación de la planta en la comuna de Puchuncaví, Valparaíso, Chile. 64
Figura 35. *Layout* sobre la planta de dioxidación de ácido hiodeoxicólico. 65

Índice de Tablas

Tabla 1. Importaciones globales de USA y Canadá durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y herbicidas [72]. 36
Tabla 2. Exportaciones globales de USA y Canadá durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y herbicidas [72]. 36
Tabla 3. Niveles de importaciones/exportaciones globales nacionales durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y fertilizantes [72]. 37
Tabla 4. Precios nacionales de algunos promotores de crecimiento vegetal disponibles [73,74]. 37
Tabla 5. Detalle de subprocesos y duración para la puesta en marcha y finalización del reactor R-201. 48
Tabla 6. Parámetros de diseño del reactor R-201. 56
Tabla 7. Parámetros adimensionales y potencia teórica y real consumida por el motor del sistema de agitación del reactor R-201. 58
Tabla 8. Valores de potencia por componentes para el sistema de agitación acoplado al reactor R-201. 59
Tabla 9. Valores sobre las alturas estimadas dentro del balance de energía para el diseño de la bomba B-203. 60
Tabla 10. Lista de equipos requeridos para la 1^{era} sección sobre Preparación del Reactivo de Jones 61
Tabla 11. Lista de equipos requeridos para la 2da sección sobre Oxidación. 62
Tabla 12. Lista de equipos requeridos para la 3^{era} sección de Evaporación. 62
Tabla 13. Lista de equipos requeridos para la 4ta sección de Extracción l-l. 63
Tabla 14. Lista de equipos requeridos para la 5ta sección de Cristalización. 63
Tabla 15. Costo de equipos principales para el proceso. 66
Tabla 16. Costes totales de inversión mediante el método de Peters & Timmerhaus [97]. 69
Tabla 17. Planilla de funcionarios (cantidad), sueldos respectivos y costes implicados. 69
Tabla 18. Coste de insumos en base a flujos requeridos para el proceso. 70
Tabla 19. Detalle sobre los costos de operación (OPEX). 70
Tabla 20. Detalle de ingreso por ventas en base a los productos finales obtenidos por la ruta de síntesis del Esquema 1. 71
Tabla 21. Valores sobre indicadores económicos calculados para este proyecto a partir del flujo de caja. 73

Introducción

Hasta la década del 70 fue asumido que los principales procesos de crecimiento y desarrollo vegetal eran controlados cinco tipos o familias de fitohormonas reguladoras: auxinas, giberelinas, citoquininas, etileno y ácido abscísico [1]. Inicialmente los brasinoesteroides (BRs) fueron subestimados con respecto a los otros reguladores vegetales hasta que se evidenció su actividad promotora en la caracterización de mutantes enanos de BRs aislados de *Arabidopsis* [2].

Hoy los BRs son una de las ocho familias conocidas de fitohormonas vegetales [3] que exhiben un amplio espectro de efectos biorreguladores (mitosis celular, biosíntesis de etileno, fotomorfogénesis, producción de frutos, etc.) y antiestrés (alta salinidad, sequía, gradientes de temperatura, hongos, plagas, etc.), con amplias perspectivas de aplicación en procesos relacionados con el área de la agricultura y biotecnología [4]. Estas hormonas vegetales son del tipo esteroidal e incluyen más de 80 compuestos naturales relacionados estructural y funcionalmente. Cabe destacar que ejercen su acción fisiológica a concentraciones muy bajas en comparación con otros metabolitos y/o reguladores del crecimiento vegetal.

Atendiendo a que los BRs son potentes reguladores del crecimiento vegetal pueden ser considerados buenos candidatos para mejorar el rendimiento y la calidad de cultivos comerciales además de combatir el estrés abiótico que existe actualmente como lesiones de herbicidas, pesticidas, metales pesados, condiciones de sequía, entre otros factores, a partir de dosis muy reducidas, convirtiendo su aplicación en una alternativa sostenible y ecológica de intensificar la producción agrícola. Por lo tanto, la producción a gran escala de estas fitohormonas resulta una interesante opción para mantener la cantidad y calidad de la cosecha de diversos vegetales y frutas frente a la escasez de recurso hídricos, uno de los factores medioambientales más fuertes que se vive en Chile hoy en día para cualquier actividad productiva.

1. Marco teórico

1.1. Fitohormonas

1.1.1. Definición y su principal función

Las hormonas vegetales son producidas a nivel celular en ciertas partes de la planta (algunas zonas con mayor concentración que otras) para luego ejercer su acción fisiológica a nivel local y a muy bajas concentraciones en comparación con nutrientes y vitaminas, alrededor de $1x10^{-9}$ a $1x10^{-6}$ M [5]. Para los análogos sintéticos que producen efectos fisiológicos similares a las fitohormonas naturales se denominan "reguladores del crecimiento vegetal".

Las fitohormonas son las principales reguladoras en la etapa de crecimiento y desarrollo de la planta, encargándose de diferentes procesos durante todo su ciclo de vida como la diferenciación, metabolismo, morfogénesis y senescencia, también son responsables de mediar las respuestas frente a estímulos o factores medioambientales. Su rol compromete a una variedad muy amplia de procesos fisiológicos. Parte del conocimiento actual se debe a los bioensayos realizados mediante su aplicación exógena.

Sobre la base de su estructura y función fisiológica, las hormonas vegetales se clasifican en varios tipos principales, incluyendo las auxinas (AU), citoquininas (CK), ácido abscísico (ABA), giberelinas (GA), etileno, jasmonatos (JA), ácido salicílico (SA) y brasinoesteroides (BRs) [5]. (Figura 1).

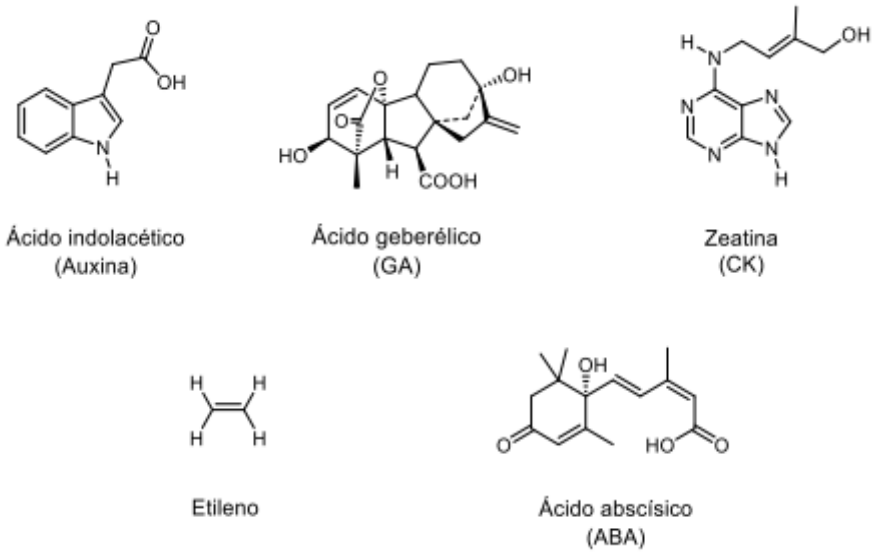


Figura 1. Estructura de algunas fitohormonas principales.

Se ha dilucidado el rol de las auxinas en procesos de floración, dominancia apical, elongación de celdas y crecimiento de los meristemos; las giberelinas participan en la germinación de semillas e inducen la formación de flores y frutos; por su parte, las citoquininas retardan la caída de la hoja y el envejecimiento e inducen la diferenciación celular y la formación de nuevos tejidos; mientras que el ácido abscísico es responsable del cierre de estomas cuando existe un déficit hídrico o bien inhibe el crecimiento vegetal en momentos de estrés tipo biótico, produciendo una especie de letargo; y por último, el etileno, facilita la maduración de los frutos, la degradación de la clorofila y la posterior caída de las hojas [6].

Es importante tener en cuenta que el crecimiento y desarrollo de las plantas está regulado por un equilibrio entre las hormonas estimulantes del crecimiento (auxinas, giberelinas, citoquininas y brasinoesteroides) y las hormonas inhibidoras del crecimiento (ácido abscísico, etileno y jasmonatos) [6].

1.2. Brasinoesteroides

1.2.1. Definición

Los brasinoesteroides (de ahora en adelante BRs) son hormonas endógenas promotoras del crecimiento vegetal, biosintetizadas a partir de esteroles. Son estructuralmente similares a los derivados de colesterol (de tipo esteroidal polihidroxiladas), a las hormonas esteroides humanas-progesteronas y a las hormonas esteroides animales ecdisteroides. Desde el descubrimiento de brasinólido BL (**1**), hasta la fecha se han caracterizado 81 BRs de origen natural, incluidos 5 conjugados, y más de 137 análogos sintéticos [7,8].

La familia de los BRs está constituida por polihidroxi-esteroides ubicuos en los tejidos vegetales. Los BRs fueron formalmente reconocidos como la sexta clase de hormonas vegetales en el 16ª encuentro de la asociación internacional de sustancias del crecimiento vegetal [8,9].

1.2.2. Origen

Los inicios de la investigación de BRs puede considerarse a partir del año 1968 en Japón [10] o en 1970 en USA [11]. Durante la década de los 60 algunos investigadores tenían la hipótesis de que la germinación acelerada y el crecimiento de los granos de polen estaban asociados con la presencia de promotores de crecimiento que podrían haber sido los compuestos actualmente denominados BRs.

En 1968 Marumo y colaboradores [10] descubrieron a partir de un extracto metanólico de la planta conocida en Japón como “isunoki” (*Distylium racemosum*) tres fracciones que fueron identificadas como A_1, A_2 y B, las cuales al ser testeadas en el ensayo biológico de

Inclinación de la Lámina de Arroz (ILA) presentaban una inusual pero atractiva actividad promotora del crecimiento vegetal, ya que fueron más activas que el ácido indolacético (IAA). Además, antes de evaluar su actividad biológica fueron llevadas a cabo purificaciones a través de cromatografía y al determinar los valores de RF de cada fracción se encontró que estos eran claramente diferentes de los valores del resto de fitohormonas conocidas hasta el momento.

Dos años después en USA, Mitchell y colaboradores [11], por su parte, reportaron un extracto derivado del polen de colza (*Brassica napus L.*), el cual fue aislado y caracterizado como un compuesto lipofílico con actividad hormonal. El extracto fue estudiado utilizando el bioensayo de Segundo Entrenudo de Frijol (SEF) y se encontró que producía un poderoso efecto de elongación del segundo entrenudo. El extracto de polen fue entonces denominado "brassinos", derivado del nombre de la especie de la planta en que fue primero identificado. Los investigadores atribuyeron el estatus de hormona vegetal a los "brassinos" ya que eran compuestos orgánicos aislados de forma natural de las plantas y que habían inducido crecimiento cuando eran aplicados en cantidades diminutas a otras plantas.

La naturaleza química de los "brassinos" no fue descubierta sino hasta después del esfuerzo coordinado en diferentes laboratorios de USA con el fin de iniciar un programa especial para procesar 227 [kg] de polen de colza coleccionado de abejas, este programa no estuvo exento de críticas, sin embargo la importancia del potencial agronómico de esta investigación aseguró suficiente financiamiento y fue recompensado cuando Grove y colaboradores [12] (1979) aislaron del polen de colza un nuevo esteroide promotor de crecimiento en las plantas, obteniéndose 4 [mg] del compuesto activo llamado brasinólido (**1**) [(22*R*, 23*R*, 24*S*)-2α-3α,22,23-tetrahidroxi-24-metil-homo-7-oxa-5α-colestan-6-ona] (Figura 2) a partir de 40 [kg] de polen de colza. Su estructura molecular fue caracterizada mediante técnicas espectroscópicas y cristalografía de rayos-X.

Éste quizás fue el acontecimiento más importante desde el descubrimiento del ácido giberélico. Actualmente se le conoce como el primer brasinoesteroide natural aislado.

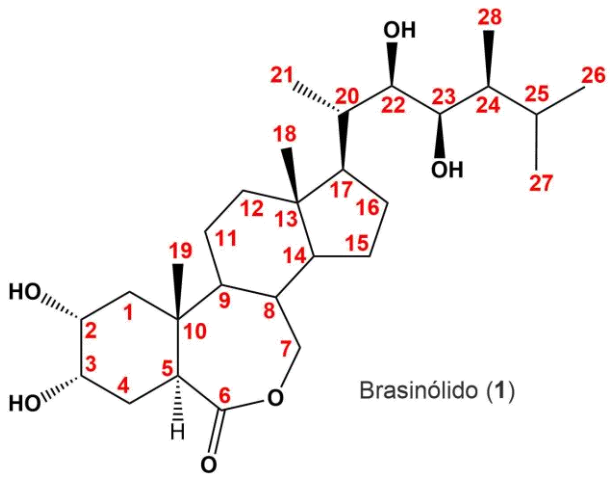


Figura 2. Estructura y numeración del esqueleto del Brasinólido (BL).

Grove y colaboradores [12] probaron la actividad del BL mediante el bioensayo SEF y como resultado se determinó que a bajas concentraciones hubo un incremento aproximadamente de un 200% en la longitud del entrenudo, dando lugar a incremento de la elongación y división celular. Algunos otros BRs de origen natural identificados por Ikekawa y colaboradores [13] a partir de un análisis cromatográfico acoplado a masa a partir de 16 [kg] de extracto metanólico de la especie *Distylium racemosum* fueron: 156 [ng/kg] de norbrasinólido (**2**), 133 [ng/kg] de castasterona (**3**) y 16 [ng/kg] de brasinona (**4**) (Figura 3).

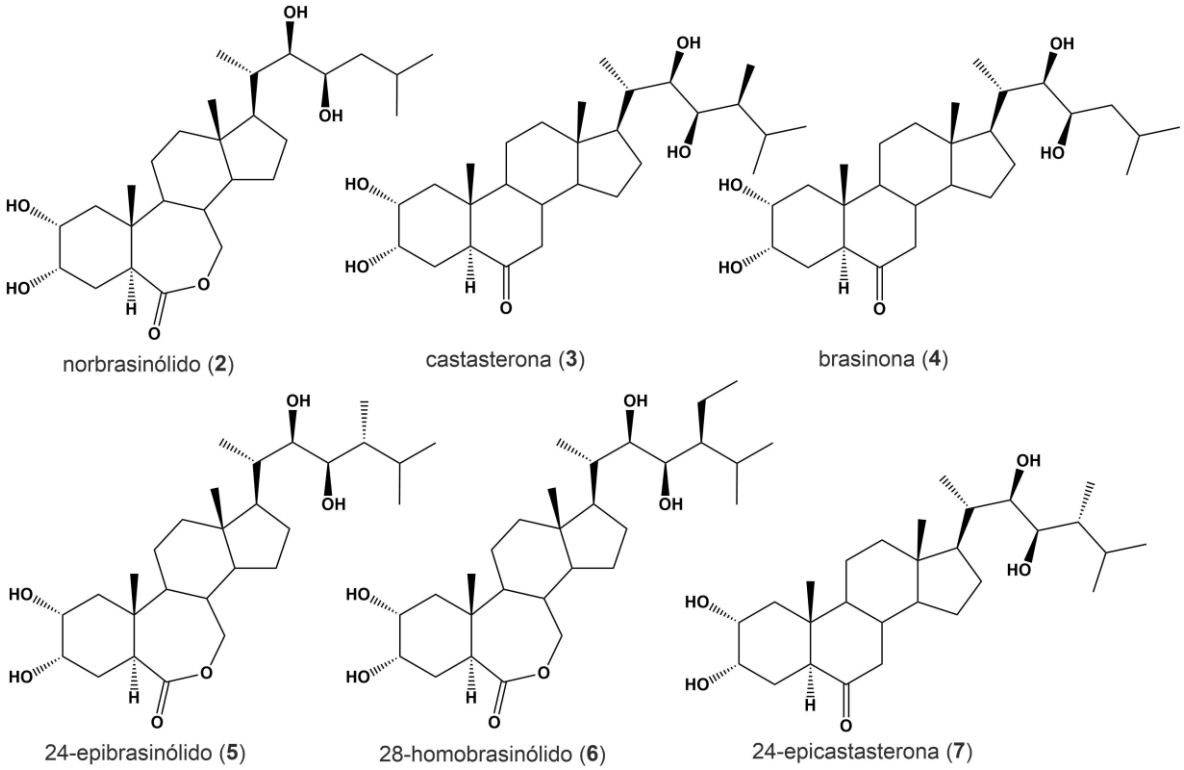


Figura 3. Estructura de algunos BRs naturales más estudiados.

En 1980 fue reportada la primera síntesis de BL, eliminando así la necesidad de una obtención masiva de extractos de plantas [14].

El término brasinoesteroides fue asignado por Mandava (1988) a los esteroides que promovían el crecimiento vegetal en el bioensayo SEF [15]. Las actividades fisiológicas inicialmente estudiadas de los BRs no eran distinguibles de las de otras fitohormonas como otra familia de hormonas vegetales. No fue sino hasta 1996 cuando Clouse y colaboradores [2] encontraron pruebas contundentes de que los BRs estaban involucrados y eran indispensables para el crecimiento y desarrollo de las plantas, con el descubrimiento de mutantes insensibles y deficientes de BRs. Las mutantes presentaban enanismo y otras alteraciones fisiológicas que en algunos casos pudieron ser revertidas con la adición de los brasinoesteroides. Con estas evidencias tanto genéticas como bioquímicas, se confirió a los BRs la calidad de hormonas vegetales.

1.2.3. Estructura química

Los brasinoesteroides son derivados polihidroxilados del esqueleto 5α-colestano y sus variaciones estructurales comprenden un patrón de sustitución en los anillos A y B, así como en el C-17 de la cadena lateral, variando tanto el tipo como la posición de las funcionalidades oxigenadas presentes entre alcoholes, dioles, trioles, epóxidos, cetonas, lactonas.

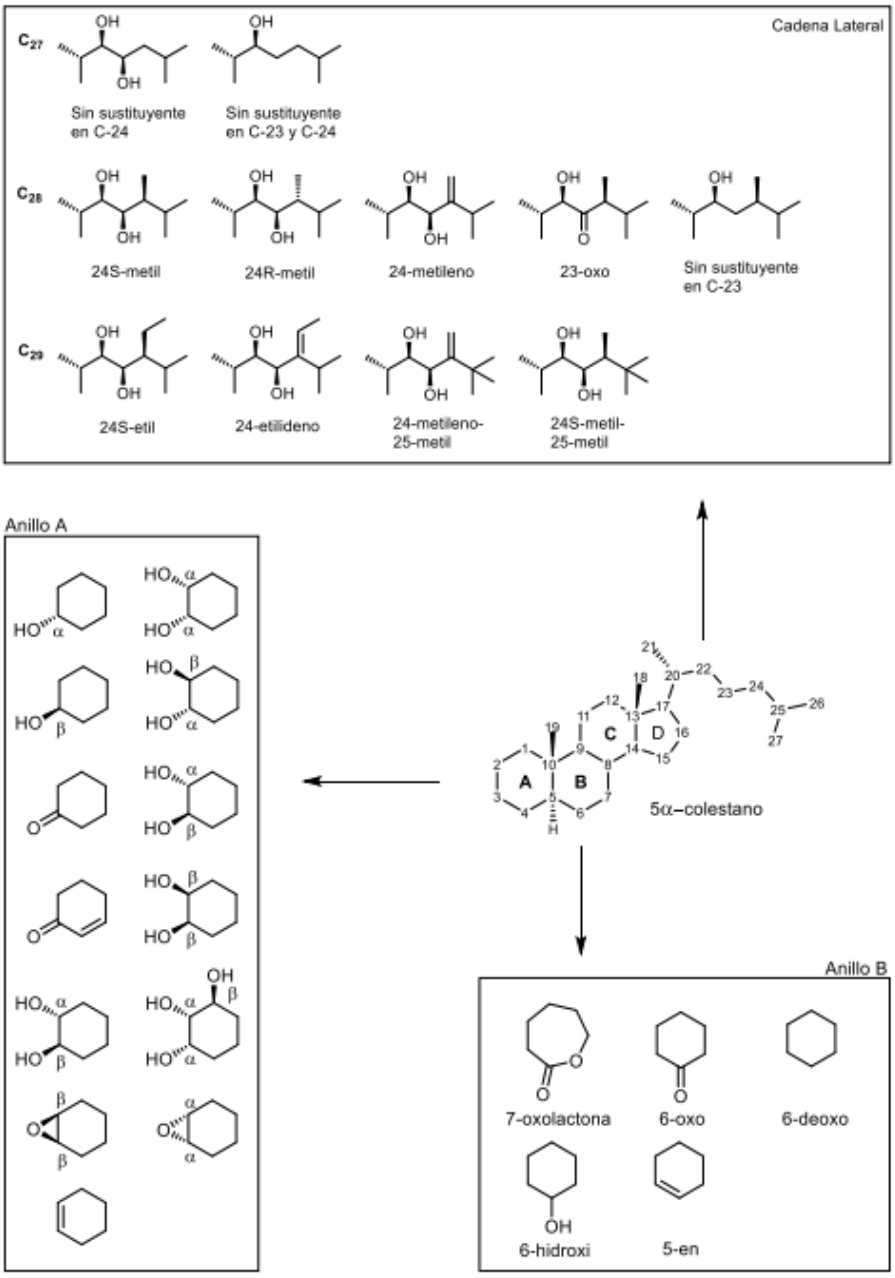


Figura 4. Patrones de sustituyentes en los anillos A, B y en la cadena lateral de brasinoesteroides de origen natural.

1.2.4. Relación Estructura Actividad

Las plantas poseen la inherente habilidad para sentir y responder a la estimulación de su entorno, lo cual es crucial para su supervivencia ya que dependen de la adaptación de las señales del medio para un óptimo crecimiento y desarrollo. Dicha adaptación provoca muchos mecanismos, incluida la alteración de los niveles de hormonas endógenas. Por su parte, los BRs ejercen su rol a concentraciones extremadamente bajas, en comparación con otros reguladores del crecimiento vegetal.

La flexión de la hoja causada por extractos de *Distylium racemosum* en el ensayo ILA [10] fue uno de los primeros informes del efecto fisiológico de BRs en plantas. En este ensayo, los BRs causaron hinchazón dependiente de la dosis en plántulas etioladas de arroz. El ángulo de la curvatura de la hoja provocado por la inflamación se utiliza como un bioensayo sensible durante el aislamiento de BRs y los procesos de cuantificación [16].

Tanto el brasinólido (**1**) como sus análogos sintéticos se utilizaron posteriormente en diversos bioensayos, que indicaron que los BRs controlan importantes funciones de desarrollo, y que además de la promoción de la elongación, división celular y de la flexión de la hoja, también muestran respuestas de estrés incluidas la termotolerancia y la senescencia, así como la diferenciación vascular y la reorientación de los microtúbulos [16].

Así, esta familia de fitohormonas presentan una marcada actividad biológica en las plantas con su aplicación, induciendo un amplio rango de respuestas fisiológicas, entre las que se destaca el incremento en la expansión celular de las hojas, aumento de elongación del tallo, crecimiento del tubo polínico, germinación de las semillas, desenrollamiento de las hojas, reorientación de las microfibrillas de celulosa, induce la formación de tejido conductor, influyen en la fotomorfogénesis, división celular, fertilidad, participan en la inducción de biosíntesis de etileno y en la polarización de la membrana, además son sustancias que influyen positivamente contra el estrés de tipo biótico y abiótico, incrementando la tolerancia al estrés de temperatura, salino e hídrico, actúan como agentes protectores contra pesticidas e incrementan la producción de las cosechas de muchas especies [17-19].

Evidentemente, el mayor efecto de los BRs se traduce en la estimulación del crecimiento longitudinal de tejidos jóvenes vía elongación y división celular [2]. En general, los cambios que se inducen en el crecimiento y desarrollo de la planta por aplicación de BRs son el resultado de una cascada de eventos bioquímicos. Observaciones claves en la interacción de los BRs junto con otras hormonas en la elongación del tallo, incluyen una respuesta sinérgica con auxinas y un efecto aditivo con giberelinas. Sin embargo, los BRs inhiben la elongación de la raíz que puede ser la consecuencia de la síntesis de etileno inducida por estas mismas hormonas [16].

Las propiedades fisiológicas anteriormente mencionadas permiten considerar a los BRs como sustancias naturales altamente promisorias, apropiadas para su uso hacia la protección de

plantas y aumento en la producción agrícola, siendo un tipo de hormonas no tóxicas y ambientalmente compatibles [20].

En cuanto a la estructura química de esta familia de fitohormonas anteriormente mencionada, los BRs de origen natural comparten ciertas características conformacionales que brindan de potencial hormonal [21]:

1) Anillo A: presenta de uno a tres grupos oxigenados (principalmente grupos hidroxilos), siempre oxigenado en C-3.
2) Anillo B: presenta un grupo 6-oxo-7-oxalactona, 6-ceto o el anillo puede estar completamente saturado entre C-5 y C-6.
3) Fusión de anillos A-D: todos presentan fusión tipo trans.
4) Cadena lateral: grupos 22,23-dihidroxi; grupos 24-metil o 24-etil (estos últimos dando origen a la serie 28-homo); algunas veces un grupo metilo en C-25 y/o una insaturación entre C-24 y C-28.

Es posible representar la fórmula estructural general para BRs naturales en la Figura 5, en la cual se observan todas las variaciones que se encuentran en compuestos totalmente caracterizados conocidos hasta la fecha. Se puede evidenciar que el único fragmento estructural distintivo es la cadena lateral del (20*S*, 22*R*, 23*R*)-colestano-22, 23-diol con un oxígeno en C-3. Los BRs naturales con este núcleo en común presentan una alta lipofilicidad, por lo general con un esqueleto del tipo 5α-colestano oxigenado al menos en C-3, C-22 y C-23 [22].

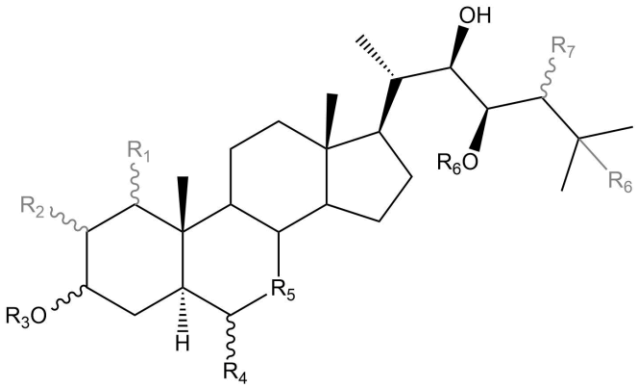


Figura 5. Núcleo común para BRs de origen natural [22].

La actividad biológica de los BRs es evaluada por diferentes bioensayos cuyos resultados no son sistemáticamente consistentes. El ensayo ILA es el bioensayo más comúnmente usado, sin embargo, diferentes grupos realizan modificaciones particulares en el protocolo básico de ILA, así como la utilización de diferentes cultivares de arroz [23,24], que introducen datos cruzados cuantitativos no válidos para realizar una comparación. Ya que no hay un solo sistema para evaluar la bioactividad de los BRS, cada grupo diferente de investigación determina la relación existente entre la estructura de la molécula junto con su actividad

biológica de acuerdo con sus propios datos obtenidos a través de estándares específicos, cultivares y protocolos de bioensayo. No obstante, debería notarse que la actividad relativa de los BRs varia con el tipo de bioensayo escogido [25]. Dado a que este tipo de fitohormonas pueden producir varias respuestas en diferentes tipos de bioensayos, la comparación directa de los datos derivados debe ser tomada con precaución. Similarmente, la actividad relativa de los compuestos no se mantiene constante en todo el intervalo de dosis en un tipo dado de ensayo. Entonces, los datos medidos en un amplio intervalo de dosis proporcionan más información que una única dosis estudiada [26].

Debido a la falta de estandarización para bioensayos, el análisis de datos cruzados es también complicado por la combinación de sustituyentes, ya que los valores de bioactividad son afectados por la naturaleza del sustituyente; por ejemplo, al pasar de lactona a 6-cetona se observó que la actividad decrece de 100% a 50% en el par brasinólido (**1**)/castasterona (**4**) en el bioensayo ILA [27], mientras que 24-epicastasterona (**5**) es cerca de 3 veces más activa que castasterona (**4**) en el bioensayo SEF [28].

La siguiente perspectiva cualitativa de relación estructura-actividad ha sido aceptada:

1) Anillo A: 2α,3α-dihidroxi > 3α-hidroxi ≈ 3 dehidro > 3β-hidroxi

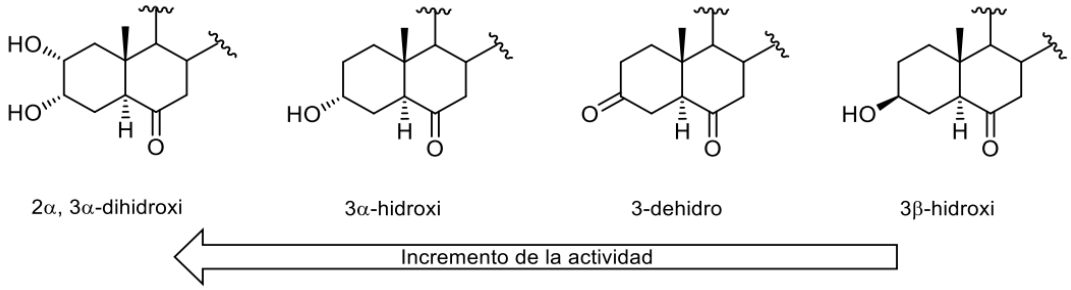


Figura 6. Variación de la actividad biológica según el anillo A [21].

Según Bajguz y Tretyn [7] con respecto al anillo A, los BRs poseen grupos hidroxilos vecinales en C-2 y C-3. Los dos grupos hidroxilo vecinales 2α, 3α presentes en este anillo representan una característica estructural general de los BRs más activos, tal como brasinólido (**1**) y castasterona (**4**). El orden decreciente de actividad es: 2α, 3α > 2α, 3β > 2β, 3α > 2β, 3β.

2) Anillo B: 6-oxo-7-oxalactona > 6-ceto >> 7-oxo-6-oxalactona ≈ 6-deoxo

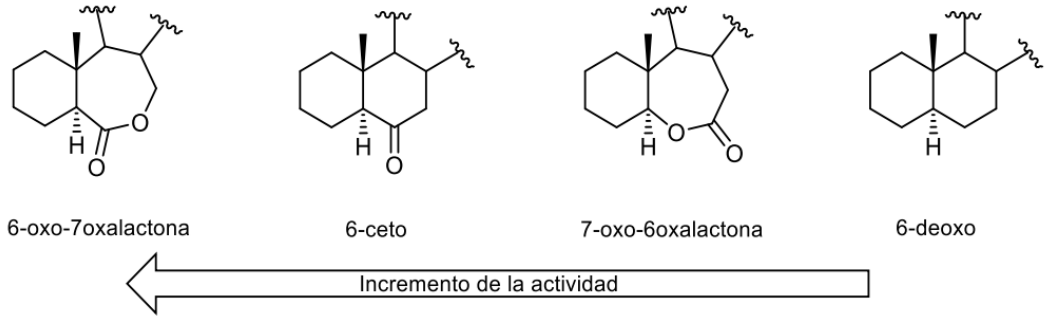


Figura 7. Variación de la actividad biológica según el anillo B [21].

Con respecto a la oxidación del anillo B, los BRs se dividen en los tipos 7-oxalactona, 6-oxo y 6-deoxo. Como un cuarto tipo, hay un solo BR de origen natural con un grupo hidroxilo en C-6. En general, los BRs del tipo 7-oxalactona tienen mayor actividad biológica que los de tipo 6-oxo. Sin embargo, algunas veces los 6-oxo BRs poseen una actividad hormonal similar a los del tipo 7-oxalactona, pero los BRs no oxidados revelan no tener efecto de actividad en el ensayo SEF o muy débil en el ensayo ILA [7].

3) Fusión de anillos: A/B trans > A/B cis

En la estructura casi rígida del núcleo esteroidal de BRs de la serie 5α, el anillo A y B asumen una conformación de silla. Este tipo de conformación también ha sido confirmada para el anillo B de 6-ceto BRs, mientras que en 6-oxo-7-oxalactonas el anillo B tiende a la posición en el mismo plano como los anillos C y D [12,29]. En los BRs de la serie 5β, el anillo A también asume conformación de silla, pero está situada casi perpendicular al plano formado por los anillos B, C y D. (Figura 8)

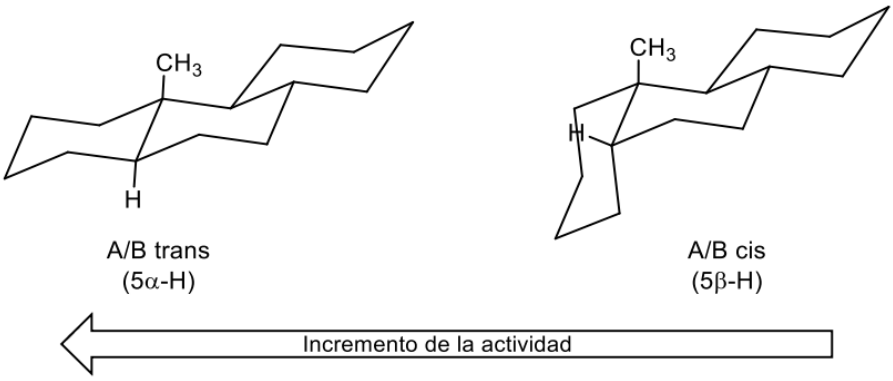


Figura 8. Diferentes conformaciones del núcleo esteroidal en cuanto a la fusión de los anillos A/B [21].

Aunque los BRs con fusión de anillo A/B cis (5β-H) no han sido aislados aún de fuentes naturales, algunos análogos han sido sintetizados [30].

4) Cadena lateral: 22(*R*), 23(*R*)-dihidroxi >> 22(*S*), 23(*S*)-dihidroxi > 22(*S*)-hidroxi y 24(*S*)-metil > 24(*R*)-metil ≈ 28-homo

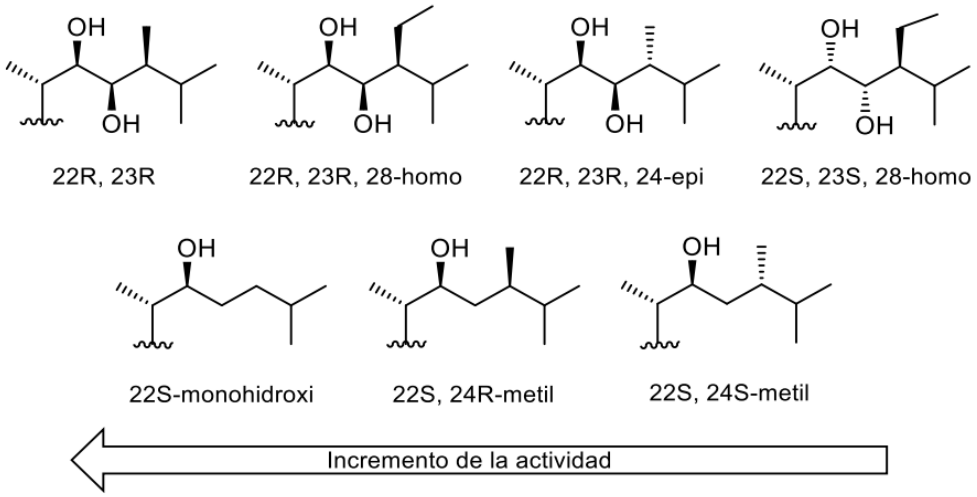


Figura 9. Variación de la actividad biológica según la cadena lateral [21].

Con respecto a la cadena lateral, la relación estructura-actividad parece estar controlada por más factores complejos y que son menos sencillos. Por ejemplo, remover la cadena lateral conduce casi por completo a la pérdida de la actividad, pero el acortamiento de esta misma por dos carbonos terminales no tiene efectos adversos [31].

Acorde con la configuración de la cadena lateral del colestano, los BRs se dividen en 11 tipos según los sustituyentes de C-23, C-24 y C-25 los cuales son: 23-oxo, 24(*S*)-metil, 24(*R*)-metil, 24-metileno, 24(*S*)-etil, 24-etilideno, 24-metileno-25-metil. 24-metil-25-metil, sin sustituyentes en C-23, sin sustituyentes en C-24 y sin sustituyentes en C-25.

Además, los brasinoesteroides se pueden clasificar como compuestos C-27, C-28 y C-29, dependiendo del patrón de sustitución alquílico de la cadena lateral.

La presencia de un grupo alquil saturado (metil o etil) en la posición C-24 y un grupo metil en C-25 generan los BRs más activos. La mayoría de los BRs de origen natural llevan un grupo alquilo con orientación *S* en C-24. No obstante, hay excepciones entre los BRs que tienen orientación *R* del grupo alquil, por ejemplo 24-epibrasinólido (**2**) o 24-epicastasterona (**5**) [7].

1.2.5. Aplicaciones y usos agrícolas

Debido a su importancia para el desarrollo de las plantas y su posible uso como herramienta en la mejora del rendimiento de cultivos incluso bajos condiciones inadecuadas, se considera a los BRs como compuestos prometedores para la aplicación en la agricultura. Su

conveniente uso potencial agronómico esta dado por su fuerte influencia en el crecimiento vegetal al mostrar varios tipos de actividades hormonales reguladoras, su papel en la superación del estrés ambiental y de ser productos naturales no tóxicos, no genotóxicos, bioseguros y amigables con el medioambiente, por lo que pueden utilizarse para mejorar el crecimiento, rendimiento, calidad y la tolerancia de varias plantas al estrés biótico y abiótico [32,33]. Los BRs pueden ser fácilmente aplicados a plantas y semillas, se ha mostrado la aplicación práctica con óptimos resultados en condiciones de laboratorio y de campo en diferentes tipos de cultivos como arroz, trigo, cebada, maíz, lechuga, soya, algodón, tabaco, papa, mostaza, betabel, melón, cacahuate, arándano, entre otros.

Aunque la actividad del brasinólido (**1**) ha mostrado ser la más alta, la mayoría de los resultados en ensayo de campo han sido obtenidos utilizando los BRs de origen natural como el 24-epibrasinólido (**2**) y el 28-homobrasinólido (**3**) no solo porque son más fácilmente sintetizados que el brasinólido (**1**), lo cual se traduce en cierto grado de beneficios económicos, sino que también presentan más alta estabilidad bajo condiciones de campo [1]. En Rusia y Bielorrusia, el 24-epibrasinólido (**2**) es utilizado como ingrediente activo en promotores del crecimiento siendo oficialmente registrado desde 1992 y recomendados para el tratamiento de plantas agrícolas como tomate, papa, pepino, pimiento y cebada [34].

Las condiciones medio ambientales y el método de aplicación en las plantas tienen efectos significativos sobre los resultados con BRs. Fue propuesto que el brasinólido (**1**) podría ser llamado “hormona del estrés”, ya que se observaba crecimiento de los cultivos aun en condiciones de completo estrés [35]. Las plantas responden a muy pequeñas dosis de BRs (5-50 [mg/ha]), cantidades comparables a las que producen naturalmente [32], incrementando la productividad del cultivo, protegiendo a las plantas contra enfermedades e infecciones, reduciendo o sustituyendo el uso de pesticidas tradicionales que son a menudo poco amigables con el medio ambiente. El imidaclorip es el insecticida de mayor venta en el mundo y se usa comúnmente contra el saltaplantas marrón. El estrés inducido por los pesticidas ha revelado que los BRs alivian los efectos citotóxicos por la aceleración del metabolismo de varios pesticidas, y en consecuencia reduce la acción residual. Por lo tanto, pueden prevenir los residuos de pesticidas en la agricultura, los cuales amenazan constantemente la seguridad de los alimentos a consumir [8].

Sin embargo, una limitación para la explotación comercial de los BRs en la producción de cultivos es que son metabolizados rápidamente por las plantas a productos menos bioactivos. Además, son requeridas reiteradas aplicaciones exógenas para compensar la desactivación metabólica [26].

1.3. Síntesis de Brasinoesteroides

1.3.1. Sustratos naturales utilizados como material de partida

Los ácidos biliares naturales como el hiodeoxicólico (**10**), quenodesoxicólico (**10a**), cólico (**10b**) y desoxicólico (**10c**) son derivados de ácidos cólicos (Figura 10) que muestran por ventaja elevada disponibilidad comercial y costo relativamente bajo, su uso principal ha estado dirigido hacia la producción de hormonas esteroidales tanto animales [36-39] como vegetales [40-41].

El ácido hiodeoxicólico (**10**) fue aislado por primera vez a partir de bilis de cerdo [42] y presentado como un ácido 3,6-dihidroxicolánico. A pesar de ser un subproducto de la industria empacadora de productos cárnicos no recibió mucha atención, esta pérdida de interés fue indudablemente atribuida a la dificultad de su aislamiento a partir del crudo de la bilis animal. Sin embargo, el desarrollo del proceso adecuado para aislar el ácido hiodeoxicólico dio como resultado un material fácilmente accesible empleado para la preparación de esteroides fisiológicamente activos [40].

Este ácido ha sido mayormente empleado como sustrato de partida natural ya que además de su abundancia presenta el esqueleto básico tipo *cis* 5β-colestano con las funciones orgánicas en posiciones adecuadas que permiten modificaciones químicas para sintetizar análogos con los requerimientos estructurales en el anillo A y B generalmente aceptados para una buena actividad estimulante del crecimiento vegetal. Se ha reportado la síntesis de brasinólido (**1**) [43] y de un gran número de análogos de BRs [36, 38-39, 44-49] a partir de este derivado de ácido cólico.

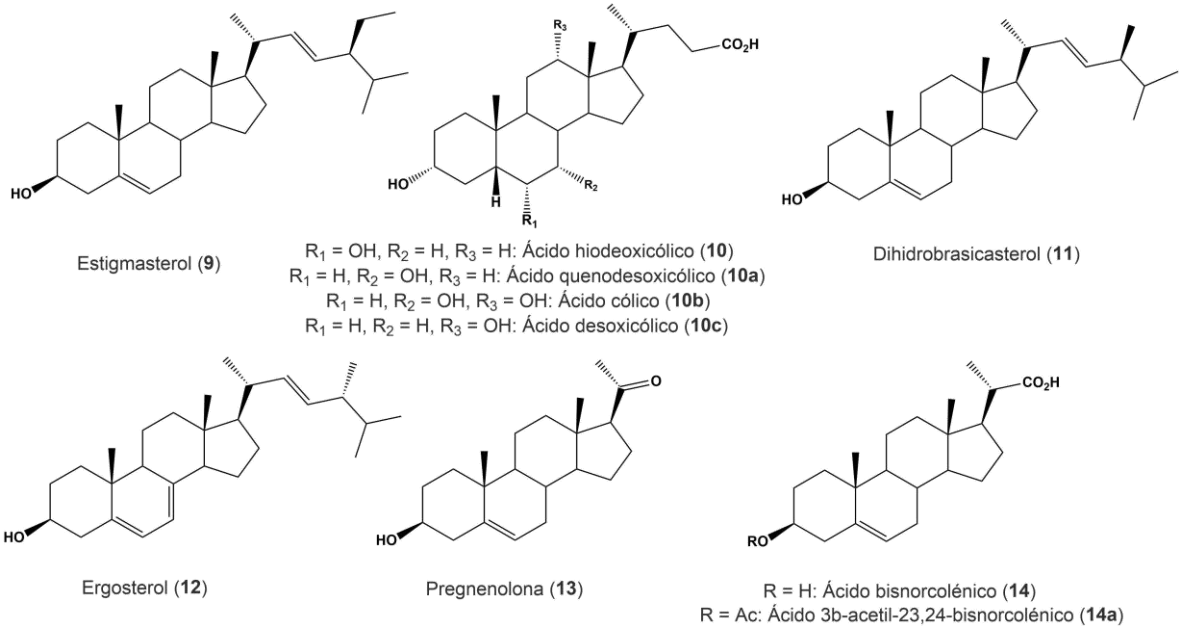


Figura 10. Estructuras de esteroides de origen natural empleados en la síntesis de BRs.

1.3.2. Análogos con modificaciones en la cadena lateral

Se ha reportado una amplia gama de análogos de BRs con modificaciones estructurales tales como funciones oxigenadas (ácidos, cetonas, lactonas, éteres) en diferentes posiciones en los anillos A y B, funciones nitrogenadas, cadenas laterales reducidas o aumentadas, entre otras, logrando en ciertas oportunidades identificar ciertos patrones estructurales que exhiben actividades biológicas en distintos bioensayos [26, 50-58]. Algunos ejemplos de estas moléculas son incluidos en la Figura 6. Back y colaboradores [26] estudiaron análogos de brasinólido (**1**) con grupos cicloalquilos de diferente tamaño unido a C-24 (**22**: ciclobutilo, **23**: ciclopropilo, **24**: ciclohexilo), determinando que los análogos más activos corresponden a los que poseen sustituyentes cicloalquílicos de menor tamaño de anillo (**22** y **23**). Por otro lado, las moléculas de las series **18a-f** [50] y **19a-d** [51] fueron evaluadas en el bioensayo SEF, resultando con una destacada actividad biológica los análogos **18b** y **19c** por sobre el resto de su respectiva serie. Además, la serie de análogos **21a-g** fue evaluada dentro de ensayos de curvatura propios del PEF y elongación del SEF, obteniendo un prometedor resultado con potenciales perfiles de actividad hormonal el análogo **21b** por sobre el control positivo tratado con 24-epibrasinólido (**5**) en ambos bioensayos.

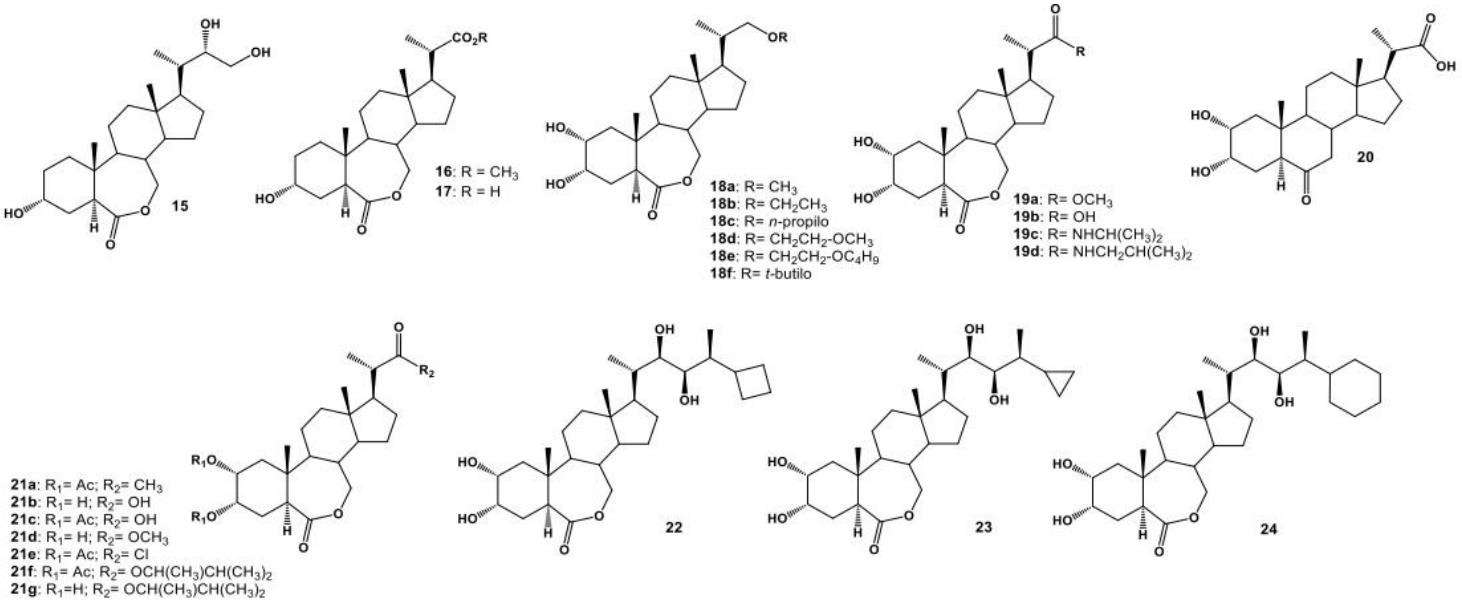


Figura 11. Estructuras de análogos de BRs con cadena lateral tipo 23,24-bisnorpregnanos con modificaciones en cadena lateral y funcionalizadas en forma de éteres, ésteres, amidas y ácidos carboxílicos.

Se han informado sobre interesantes trabajos relacionados con la síntesis de BRs del tipo arilbrasinoesteroides con incorporación de sistemas aromáticos heterocíclicos y con sustituyentes en las posiciones *orto*, *meta* y *para* [52-55]. Los análogos **25a-h** han sido sintetizados por Hayashi y colaboradores [53], concluyendo que el análogo **25b** demostró ser más activo biológicamente en los bioensayos de crecimiento de plantas de maíz dulce y de

elongación celular en pepino (*Cucumis sativus*). En cuanto a los análogos **26a-i** y **27a-h** fueron sintetizados por Kvasnica y colaboradores [54] (excepto los análogos **26c-f** que fueron sintetizados por Zhou y Huang [52]), determinando que los análogos **26a**, **26b**, **26c**, **27a**, **27b**, **27d** y **27f** poseen una mayor actividad biológica que brasinólido (**1**) según el ensayo de inhibición de los tallos de guisantes etiolados en base al valor del IC50 calculado. Los análogos **28a-q**, **26a-d** y **26f** fueron sintetizados por Korinkova y colaboradores [55], destacando el potencial hormonal entregado por los análogos **26a** y **26b** por sobre el control positivo utilizado con 24-epibrasinólido (**5**) según el mismo bioensayo de guisantes etiolados anteriormente mencionado.

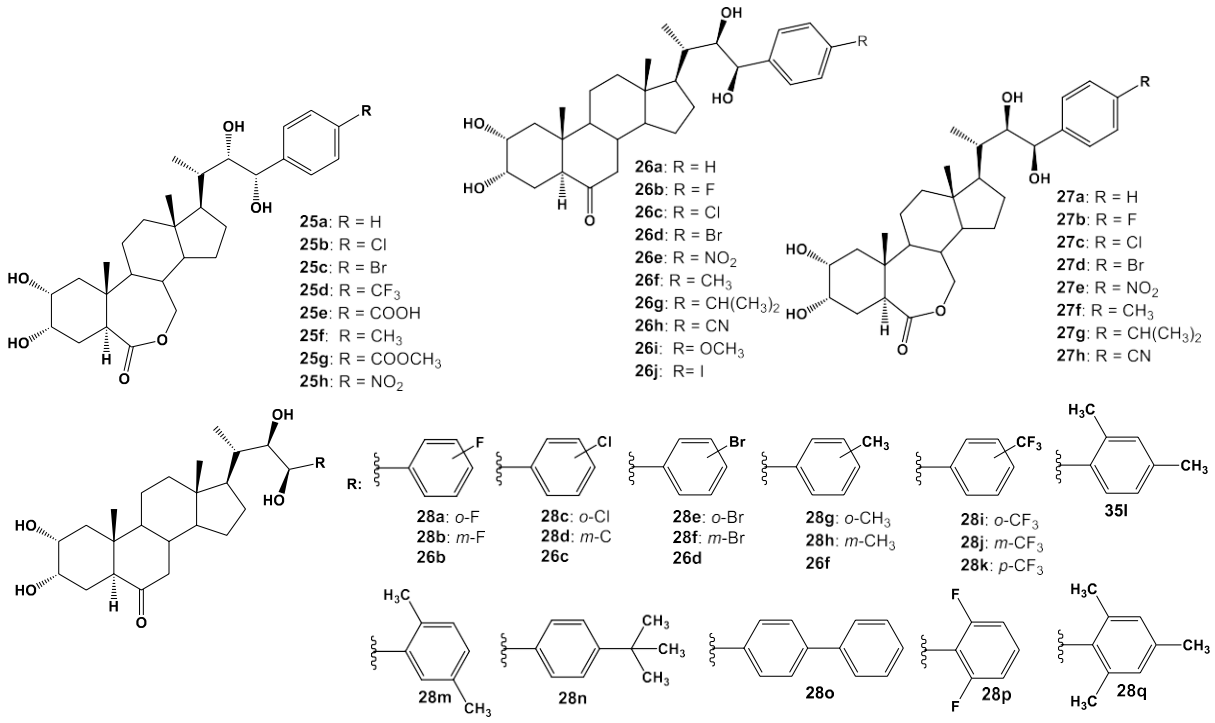


Figura 12. Estructuras de análogos de BRs del tipo (22*R*, 23*R*)-23-arilbrasinoesteroides.

Asimismo, otro trabajo reportado sobre la síntesis de nuevos análogos de BRs del tipo 24-norcolanos benzoilados en la cadena lateral (Figura 13), correspondientes a los análogos **29a**, **29b** y **30** obtenidos a partir de ácido hiodeoxicólico (**10**) [56, 57], fueron evaluados mediante el bioensayo ILA obteniendo que los análogos **29a** y **29b** exhibieron una mayor actividad biológica que su control positivo con brasinólido (**1**), mientras que el otro análogo dibenzoilado (**30**) demostró una significativa disminución en cuanto a potencial hormonal [58]. Por otro lado, los compuestos **31** y **32** también fueron testeados en el mismo bioensayo (ILA), no obstante, la mezcla de diasteroisómeros **31a/31b** (proporción 1,00/0,44) fue significativamente más activa que brasinólido (**1**) a una concentración de $1x10^{-8}$ M.

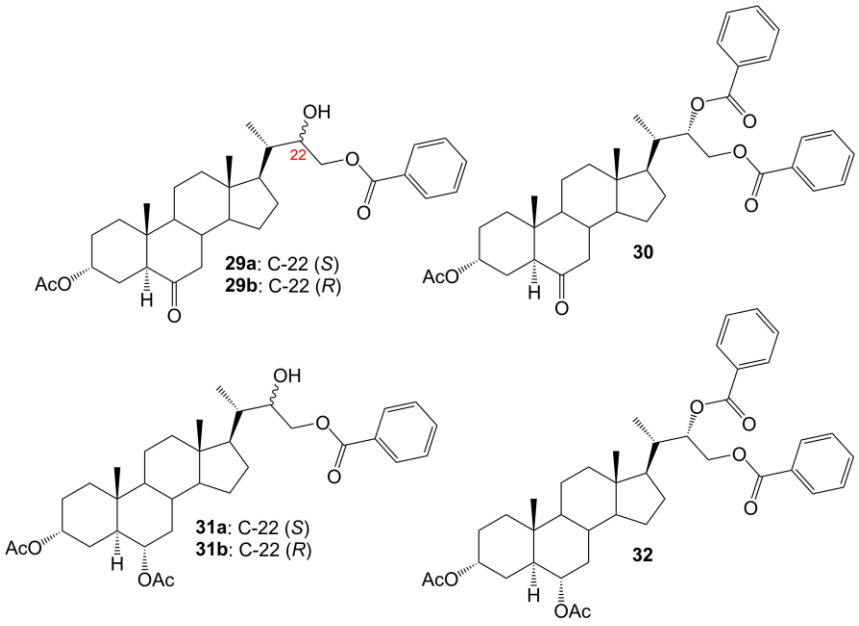


Figura 13. Estructuras de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos con ésteres de benzoato en la cadena lateral.

1.3.3. Síntesis racional de brasinoesteroides

Puesto a la interesante actividad biológica pronosticada por los resultados del estudios de acoplamiento molecular realizados para una serie de nuevos análogos de BRs señalados en la Figura 13 (**29a** y **29b**), se propone utilizar como caso de estudio para el presente trabajo de memoria la siguiente síntesis racional para análogos de BRs con cadena lateral del tipo 24-norcolano con funciones oxo en C-3 y C-6, funciones benzoato en C-23 conteniendo sustituyentes aceptores y donadores de electrones en la posición 4 del anillo aromático (Figura 14).

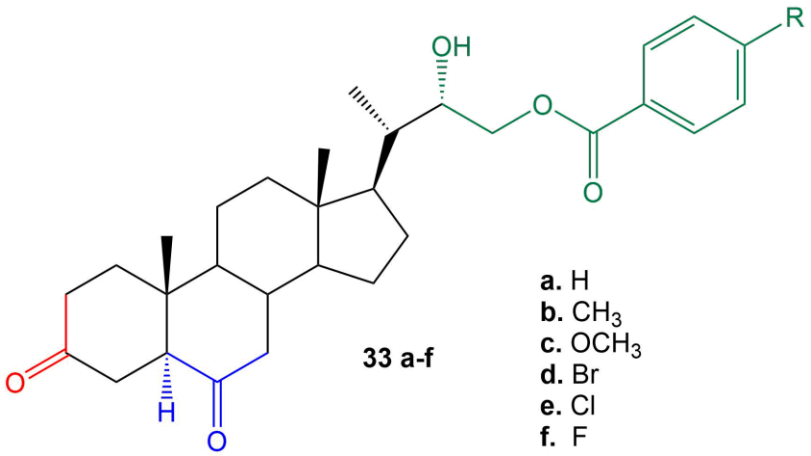
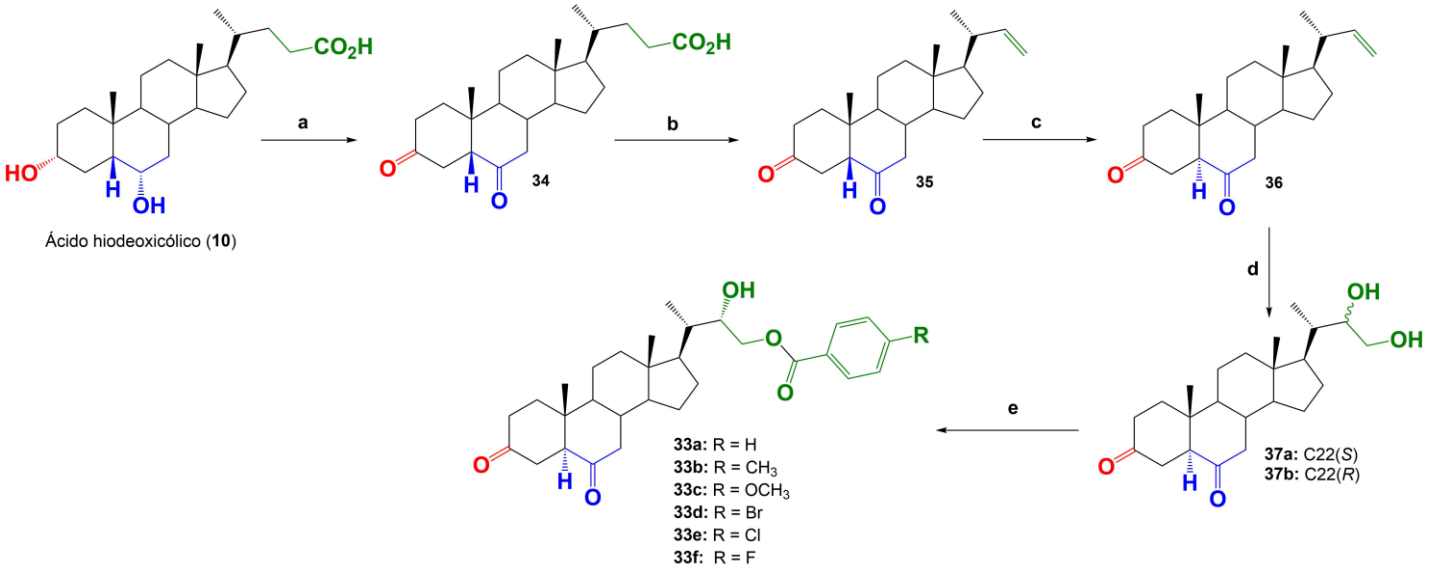


Figura 14. Estructuras de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos benzoilados en C-23 a estudiar en el presente trabajo.

La síntesis química estará dirigida por el Dr. Luis Espinoza Catalán, encargado del Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la UTFSM (Casa Central). Todos los pasos, reactivos y solventes se detallan en el siguiente esquema.



Esquema 1. Secuencia de síntesis para la obtención de análogos de BRs del tipo 24-norcolanos benzoilados en C-23. Reactivos: **a.** Oxidación de Jones ($CrO_3/H_2SO_4/C_3H_6O$), 24 [h].; **b.** $Pb(OAc)_4/Cu(OAc)_2/C_5H_5N/C_6H_6$, 280 [°C], refl.; **c.** HCl 2,5% v/v, CH_3OH, 260 [°C], refl.; **d.**dihidroxilación de Upjohn (OsO_4/NMMO/C_3H_6O), 24 [h].; **e.**4-R-PhCOCl/CH_2Cl_2/C_5H_5N/DMAP, 0-5 [°C], atm N_2, 12 [h]., separación por C.C/HPLC y posterior recristalización.

Los derivados benzoilados de la serie **33a-f** serán obtenidos a partir desde el ácido hiodeoxicólico (**10**), de acuerdo con la ruta de síntesis indicada en el Esquema 1. El ácido dioxidado (**34**) será obtenido mediante una reacción de oxidación de alcoholes utilizando el reactivo de Jones [59]. Para la obtención de la olefina (**35**) se emplea una reacción de descarboxilación radicalaria a partir del ácido dioxidado (**34**) con el sistema $Pb(OAc)_4/Cu(OAc)_2$ [56]. Posteriormente, la olefina (**35**) es sometida a una reacción de isomerización en medio ácido para la formación de su de la olefina con fusión de anillos A/B trans (**36**) [60]. Luego, la olefina isomerizada (**36**) se transforma a una mezcla de glicoles (**37**) mediante una reacción de dihidroxilación empleando el agente oxidante OsO_4 junto con el agente restituyente NMMO (Upjohn), con el fin de obtener una mayor proporción del diasteroisómero *S* (mezcla epimérica con proporción **37a/37b** = 5,0/1,0 [61]). Posteriormente, se realiza la separación respectiva de los diasteroisómeros (**37**) mediante la técnica de HPLC. Para la obtención de la serie de compuestos finales **33a-f** se somete al glicol **37a** junto con diferentes cloruros ácidos de benzoilos sustituídos en posición *para* a través de reacciones de benzoilación.

Por último, el glicol **37a** (configuración *S* para el átomo C-22) será tratado con los correspondientes cloruros de benzoílo *para*-sustituidos mediante una reacción de benzoilación selectiva en C-23 para obtener los derivados benzoilados **33a-f** según lo reportado para otros análogos de estructuras similares [56].

1.3.3.1. Oxidación de Jones

Correspondiente la primera etapa de la ruta de síntesis presentada (Esquema 1), la cual oxida a los alcoholes secundarios posicionados en los carbonos C-3 y C-6 del precursor (**10**). Estos alcoholes son oxidados a las cetonas respectivas mediante la acción del reactivo de Jones (H_2CrO_4).

Este reactivo suele ser utilizado para la oxidación de alcoholes primarios y secundarios disueltos en acetona dado al alto rendimiento que reportó Jones y sus colaboradores [59] para la obtención de cetonas saturadas. Hasta ahora no se ha establecido un mecanismo determinado, por lo que a partir de extensos estudios se ha propuesto la siguiente secuencia de reacciones redox, tal como lo indica la Figura 15.

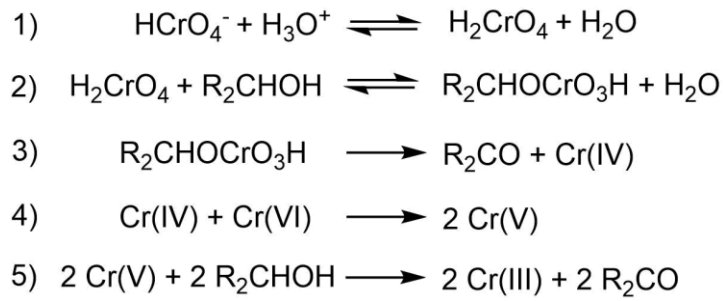


Figura 15. Reacciones involucradas en el mecanismo de la oxidación de alcoholes secundarios con ácido crómico (Reactivo de Jones) [59].

Por otra parte, se tienen las semirreacciones fundamentales de reducción respectivamente para las especies que participan en la reacción:

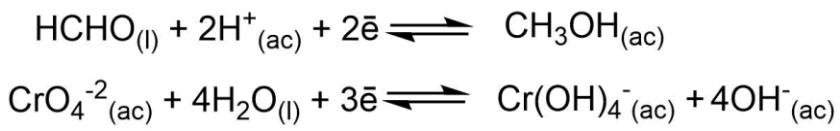


Figura 16. Semirreacciones de reducción para carbono en forma de formaldehído y cromo en forma de anión cromato.

Por lo que la reacción global de oxidación de alcoholes utilizando cromo hexavalente, a partir de las dos semirreacciones anteriores, viene dada por la siguiente ecuación equilibrada:

Figura 17. Reacción global para la oxidación de metanol utilizando ácido crómico (reactivo de Jones).

Extrapolando la estequiometría de la reacción anterior al caso de estudio, se debe tener en cuenta la cantidad de grupos hidroxilos del sustrato (compuesto **10**), por lo que la estequiometría para la reacción de dioxidación con ácido hiodeoxicólico (**10**) viene dada por:

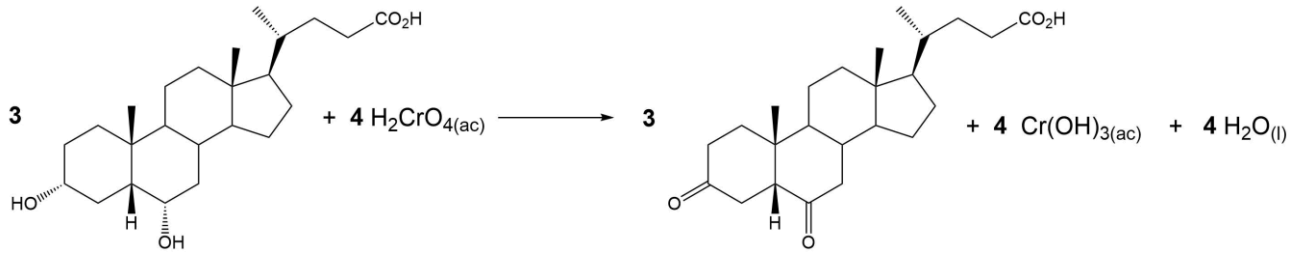


Figura 18. Ecuación balanceada sobre la dioxidación de ácido hiodeoxicólico utilizando el reactivo de Jones.

El procedimiento indica con base una solución de ácido hiodeoxicólico (**10**) (2 [g], 5,1 [mmol]) en acetona (200 [mL]) se agrega gota a gota 2,8 [mL] de solución de reactivo de Jones (formulado por 6,5 [g] de trióxido de cromo disuelto en una mezcla de 6 [mL] de ácido sulfúrico concentrado con 18 [mL] de agua), manteniendo agitación y una temperatura por debajo de los 10 [°C]. Luego de 30 [min], se añaden 5 [mL] de metanol sin detener la agitación durante 15 [min]. Posteriormente se evapora el solvente para luego diluir el crudo de reacción con agua (realizar una extracción líquido-líquido utilizando diclorometano (3 x 150 [mL]). Luego la fase orgánica extraída es evaporada a presión reducida hasta sequedad. Se obtiene un sólido incoloro (1,94 [g]) correspondiente al ácido dioxidado (**34**) con un 97% de rendimiento [60].

2. Planteamiento del problema

Los BRs son conocidos por jugar un rol crítico en una variedad de procesos fisiológicos al ser aplicados de manera exógena a concentraciones bajas. A pesar de las ventajas que ofrecen estos metabolitos, su abundancia natural dentro del organismo de las plantas es extremadamente bajo, por lo que la extracción a partir de su matriz vegetal posee bajos rendimientos y costos de operación altos, lo cual constituye un factor limitante para su obtención y aplicación exógena a otros sistemas vegetales de manera extendida.

Respecto a la alternativa sobre síntesis total de BRs, resulta una tarea muy compleja y poco práctica dado a los aspectos estructurales que posee el esqueleto base de esta familia de hormonas vegetales. En cambio, la alternativa de una síntesis parcial proporciona un camino más factible para obtener cantidades suficientes de estos compuestos, tanto para propósitos científicos como productivos a gran escala. Resulta atractivo formular una ruta de síntesis para la obtención de BRs minimizando los costos y cantidad de reactivos a través de una menor cantidad de pasos sintéticos, empleando precursores esteroidales como material de partida disponibles en el mercado actualmente.

Atendiendo a uno de los el BRs con mayor actividad hormonal reportado corresponde al brasinólido (**1**), actualmente es sintetizado mediante complejas vías de síntesis y poco rentables, se ha evaluado su reemplazo por análogos más accesibles en general, como lo es el caso del 24-epibrasinólido (**5**) obtenido a partir del precursor natural ergosterol (**12**); sin embargo, este compuesto posee un costo de venta elevado mayor a $90 [USD] por cada 5 [mg] [8], lo que limita en gran parte su aplicación a pesar de su estabilidad en condiciones de campo y una alta actividad hormonal. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos análogos de BRs con alta actividad biológica y bajo costo de producción es una tarea que podría resultar muy beneficiosa para el área de la agricultura, específicamente.

Desde el punto de vista químico, los BRs poseen una estructura tridimensional determinada a raíz de la cantidad de carbonos quirales posicionados a diferentes zonas de la molécula y muchos grupos funcionales en su esqueleto. Algunos compuestos sintéticos se han destacado por poseer una notable actividad biológica, como es el caso de algunas formulaciones comerciales en base de análogos espirostánicos de BRs, como el BIOBRAS-16 utilizado exitosamente en la agricultura cubana para estimular el crecimiento de las plantas [62]. Mientras que otros análogos de BRs con cadena lateral del tipo 24-norcolanos han sido sintetizados y evaluados en ensayos de elongación de hipocótilos y expansión de cotiledones de rábanos [63, 64].

Frente a esta problemática, se propone como trabajo de memoria el escalamiento y evaluación técnica-económica sobre la primera etapa del proceso de síntesis de análogos de BRs con cadena lateral del tipo 24-norcolanos y benzoilados en C-23 (Esquema 1), utilizando como compuesto de partida el ácido hiodeoxicólico, que posee como ventajas una elevada

disponibilidad comercial y costo relativamente bajo, además de presentar el esqueleto básico tipo *cis* 5β-colestano con las funciones orgánicas adecuadas que permite trabajar directamente para lograr la serie de compuestos **33a-f**. Esto con el fin de estudiar la factibilidad del levantamiento de una planta productora de reguladores de crecimiento vegetal de calidad para abastecer y promover la agricultura a nivel nacional frente a los obstáculos ambientales persistentes a largo plazo que afectan al cultivo masivo de hortalizas.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Escalar teóricamente y evaluar la factibilidad económica del proceso productivo para la obtención del primer intermediario de la ruta sintética asignada para análogos de brasinoesteroides del tipo 24-norcolanos benzoilados en C-23.

3.2. Objetivos Específicos

- Reconocer las características del mercado nacional/internacional de las hormonas vegetales, proveedores de materia prima, precio de venta y evolución de niveles de importaciones/exportaciones y producción nacional.
- Emplear ingeniería básica y conceptual para diseñar el proceso productivo, diagrama de flujo y efectuar los balances de masa y energía junto con la especificación de los equipos involucrados.
- Determinar el tiempo óptimo de reacción y concentración de producto alcanzada mediante el estudio cinético utilizando la técnica de espectrofotometría UV-VIS.
- Diseñar el equipo principal del proceso (reactor R-201) junto con sus especificaciones técnicas respectivas.
- Evaluar económicamente la factibilidad del proyecto a partir de indicadores financieros junto con la estimación del CAPEX y OPEX requeridos.

4. Estudio de mercado

4.1. Propiedades del producto

Una de las principales ventajas de utilizar los BRs como reguladores de crecimiento vegetal radica en su modo de aplicación exógena, a través del remojo de semillas, tratamiento de raíces o bien mediante pulverización foliar. Dentro de los modos de aplicación más utilizados se encuentran el remojo de semillas y aplicación directa.

Dentro de las propiedades de estas fitohormonas destacan su capacidad de reforzar la resistencia térmica de la planta, reducir el intercambio iónico a nivel celular en situaciones de estrés abiótico, incrementar la defensa antioxidante y la osmorregulación, entre otras respuestas fisiológicas [65].

4.2. Métodos de producción del producto

Puesto a que los BRs actúan a muy bajas concentraciones, los métodos existentes de producción de algunos análogos naturales usualmente provienen a partir de rutas sintéticas que poseen un precursor natural como sustrato esteroidal inicial a ser modificado (semi-síntesis). Desde el descubrimiento de esta familia de fitohormonas, elaborar métodos sintéticos apropiados para la producción de los BRs tomó más de una década. Incluyendo el método de aplicación exógena como agroquímico, cantidades requeridas para cierto tipo de cultivo y la etapa calve en que se debe aplicar para su óptimo efecto son aspectos que deber considerar y definir al momento de su producción.

Una de las rutas más destacada por su altos rendimientos fue formulada por Donaubauer y colaboradores [66], en donde a partir de estigmasterol (**9**) obtienen el brasinólido (**1**), con un rendimiento global del 70%, a través de 4 pasos en donde ocurren reacciones estereoselectivas (por agentes quirales) para lograr obtener los centros quirales en las mismas posiciones que de la molécula original; sus resultados indican una actividad hormonal muy similar a la de brasinólido (**1**) en los ensayos ILA y SEF. Es relevante señalar que uno de los últimos pasos de la ruta sintética presentada (Esquema 1) induce a la síntesis de otro BRs de origen natural mediante reacciones de oxidación regioselectivas (28-homobrasinólido (**6**)).

Preparaciones de agroquímicos con BRs como ingredientes bioactivos son elaborados actualmente en China, Japón e India [67]. En Rusia y Bielorrusia, el producto Epin ® (con 24-epibrasinólido (**5**) como compuesto activo) fue aplicado en la agricultura en 1992, enmarcándose como regulador para papa, tomate, pepino, pimienta y cebada. Compañías productoras de pesticidas en China y Japón comenzaron a introducir BRs en sus fórmulas a grandes escalas, mientras que, en India, una empresa agroquímica privada comenzó a introducir a 28-homobrasinólido (**6**) al mercado [68].

4.3. Principales proveedores de materias primas y volúmenes de suministros

De acuerdo con el Esquema 1, el precursor natural a utilizar como reactivo corresponde al ácido hiodeoxicólico (**10**), el cual es provisto por Sigma-Aldrich ® con disponibilidad de venta a granel (pureza del 98%).

En cuanto al trióxido de cromo, el cual se emplea como única fuente de cromo hexavalente para formular ácido crómico (Jones) es distribuido por Productos Químicos Chile S.A con despacho en todo Chile. Esta misma compañía posee stock de ácido sulfúrico, acetona y diclorometano a granel o por demanda particular, resultando en un interesante y único proveedor para todos estos insumos a facturar en cantidades industriales.

4.4. Volúmenes de producción del producto en el mercado objetivo en los últimos cinco años y sus principales productores

En el mercado se encuentran diversos productos que contienen en su fórmula distintos tipos de hormonas o reguladores de crecimiento de origen sintético junto con otros metabolitos esenciales como aminoácidos, vitaminas y minerales en las concentraciones apropiadas que demandan los organismos vegetales. Estas mezclas son clasificadas como bioestimulantes y sus efectos sobre las plantas suelen promover su crecimiento y desarrollo de forma general, sin afectar o competir de forma directa o indirecta en otros procesos fisiológicos propios de la etapa en que se encuentre [69].

Puesto que en Chile el mercado de los reguladores de crecimiento no es algo del todo conocido, la información disponible sobre volúmenes de producción y/o ventas en el rubro de las hormonas vegetales es escaza. Por ende, el análisis sobre este tópico en particular será enfocado en Norte América puesto a la gran cantidad de empresas dentro del rubro existente y su vasta trayectoria y cantidad de información dentro de los últimos 10 años.

El mercado de los reguladores de crecimiento alcanzó los 3.23 BUSD como balance del año 2020 [70]. Se predijo que para el año 2021 un aumento esta cifra aumentará a los 3.96 BUSD y para siete años después (2028) cercano a los 7.16 BUSD, estimando una TCAC de 9.94% durante el periodo 2021-2028. Considerando el factor COVID-19, el cual impactó de manera negativa a la economía mundial, el mercado de los reguladores de crecimiento vegetal exhibió una deficiencia del 19,46% respecto a lo esperado en base al crecimiento anual calculado durante los años 2017-2019.

Numerosas compañías internacionales dentro del rubro de la producción de reguladores de crecimiento vegetal han reportado estrategias para combatir el impacto provocado por pandemia producto del COVID-19, requiriendo de un gran esfuerzo en implementar nuevas alternativas. La compañía estadounidense Corteava, productora de agroquímicos y semillas, se ha enfocado en monitorear y seguir los movimientos de sus proveedores de materias primas con el fin de no alterar su cadena de suministro y por ende su producción [71].

Figura 19. Niveles de ventas anuales sobre reguladores de crecimiento de plantas en el periodo 2017-2028 en América del Norte [69].

Desde un punto de vista más global, otras empresas del área de las fitohormonas sintéticas se preparan para aumentar su tasa de producción dado al incremento en el consumo por parte de ciertos países como Australia y Japón, lo que repercute en lograr márgenes de beneficios más sustanciales. Acorde a un reporte publicado por una de las industrias más representativas dentro de la producción de paltas (Avocados Australia Limited (AAL)), se tuvo una producción de 87,546 [ton] de paltas durante el periodo 2019-2020, lo que refleja un 2% de incremento respecto al periodo 2018-2019. Indican que la aplicación de reguladores de crecimiento en los cultivos de frutas y verduras será considerable dentro de los próximos 10 años acorde a la creciente demanda presupuestada en el país [70].

4.5. Volúmenes de importaciones y exportaciones del producto en el mercado objetivo en los últimos cinco años

De manera global, la compra y venta de reguladores de crecimiento para cultivos masivos se ha visto favorecida dentro de un periodo de cinco años, como lo evidencian países norteamericanos como USA y Canadá en del periodo de 2014-2018 respecto a la comercialización de promotores de crecimiento vegetal junto con herbicidas. Uno de los factores que permitieron esta alza en cuanto volúmenes de importaciones/exportaciones de modo general, fue la demanda tanto nacional como internacional de cada país, la cual se estima en el rango de 136.82-101.77 [kg/ha] de fertilizante por cada hectárea cultivable [70]. Algunas destacadas empresas de USA en cuanto a producción y comercialización de fitohormonas y fertilizantes destacan Corteava y FMC Corporation.

Tabla 1. Importaciones globales de USA y Canadá durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y herbicidas [72].

País	Año	Cantidad [ton]	Valor Comercial [MUSD]
Estados Unidos	2018	89,289	$603,687
	2017	79,870	$532,661
	2016	72,259	$504,505
	2015	65,690	$498,264
	2014	42,685	$398,376
Canadá	2019	141,838	$775,472
	2018	153,367	$877,685
	2017	160,596	$866,895
	2016	170,291	$803,461
	2015	140,962	$706,018

Tabla 2. Exportaciones globales de USA y Canadá durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y herbicidas [72].

País	Año	Cantidad [ton]	Valor Comercial [MUSD]
Estados Unidos	2018	203,877	$1,619,316
	2017	206,851	$1,781,375
	2016	203,907	$1,370,020
	2015	180,743	$1,436,362
	2014	194,367	$1,659,187
Canadá	2019	4,891	$37,136
	2018	5,792	$30,823
	2017	4,639	$32,552
	2016	9,269	$49,511
	2015	6,230	$64,122

Puesto que Chile es uno de los mayores productores agrícolas en Iberoamérica y un importante actor en los mercados agroalimentarios mundiales, (especializado en el sector agrícola), los niveles de importaciones de fertilizantes y reguladores de crecimiento vegetal han ido aumentando paulatinamente, generando un potencial incentivo en la aplicación de este tipo de productos en el cultivo a nivel nacional con el objetivo de aumentar la cantidad y calidad de sus hortalizas. A su vez, Chile presenta altos niveles de exportaciones de abonos y fertilizantes manufacturados a causa de la disponibilidad de nitratos naturales provenientes de reservas en el norte del país, en su mayoría.

Tabla 3. Niveles de importaciones/exportaciones globales nacionales durante cinco años consecutivos sobre productos promotores de crecimiento vegetal y fertilizantes [72].

País	Tipo	Año	Cantidad $x10^6$ [Kg]	Valor Comercial $x10^3$ [USD]
Chile	Importaciones	2018	18,425,700	$121,586.28
		2017	20,898,700	$120,623.64
		2016	16,493,000	$109,087.11
		2015	13,787,800	$113,280,46
		2014	12,794,000	$117,564.21
	Exportaciones	2018	1,156,050	$5,651.19
		2017	1,107,260	$6,069.43
		2016	1,333,420	$6,143.24
		2015	1,545,290	$8,376.78
		2014	1,405,870	$8,252.82

4.6. Precios nacionales del producto

A continuación, se indica la tabla de precios sobre algunos reguladores de crecimiento para plantas con stock disponible en el país actualmente.

Tabla 4. Precios nacionales de algunos promotores de crecimiento vegetal disponibles [73,74].

Producto	Fabricante	Vendedor	Composición	Formato [L]	Precio [CLP]
BRASINOST-1	Reyes e Inostrosa Control Biológico Ltda.	IONA Ltda.	Análogos de Brasinoesteroides, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 10% m/v, Coformulantes 100% m/v.	1.0	29,750
B-2000	Reyes e Inostrosa Control Biológico Ltda.	IONA Ltda.	Análogos de Brasinoesteroides, Cetona Polihidroxilada 0.02% m/v.	1.0	33,750
STIMULATE ® FRUIT SIZER	Stoller	GMT y Cía Ltda.	Citoquininas, Ácido Giberílico, Ácido Indolbutírico, Ácido Indolacético	1.0; 5.0; 20	32,990
STIMULATE	Stoller	GMT y Cía Ltda.	Citoquininas, Ácido Giberílico, Ácido 3-indolbutírico	1.0; 10; 20	35,990
N-LARGE	Stoller	GMT y Cía Ltda.	Ácido Giberélico 41.6 m/v	1.0; 10; 20	30,990
X-CYTE	Stoller	GMT y Cía Ltda.	Citoquininas 0.04% m/v	1.0; 10; 20	23,990

4.7. Equilibrio de oferta y demanda del producto

Para analizar la demanda nacional de los reguladores de crecimiento vegetal, se debe considerar la superficie sembrada o plantada de ciertas hortalizas dentro de los últimos cinco años. A su vez, la cantidad de bioestimulante aplicada a cada cultivo será estimada partir de la cantidad sugerida de algún producto vigente dentro del mercado a utilizar como referencia (BRASINOST-1).

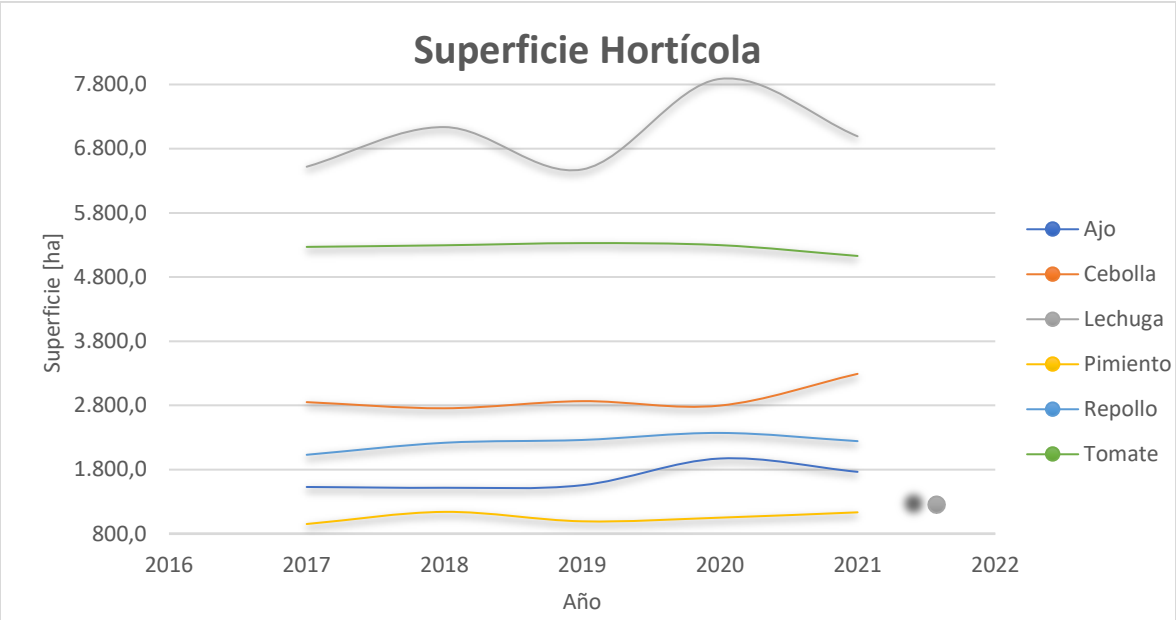


Figura 20. Superficie utilizada por cultivos de hortalizas más comunes en Chile durante los últimos cinco años [75].

La ficha técnica del producto referente seleccionado indica la dosificación óptima en [mL] por cada zona de cultivo en [ha] para las siguientes hortalizas:

USOS Y DOSIS		
Cultivo	**Dosis/Ha**	**Momentos de aplicación**
Tomate	2 - 3	5 a 7 días después del transplante 50% de floración
Pimiento	2-3	Inicio de floración. 50% de floración.
Cebolla	 2,0	35 Días después del transplante 70 – 75 Días después del transplante
Ajo	 2,0	45 – 50 Días después del transplante 75 – 80 Días después del transplante
Repollo	0,5 0,75	5 – 7 Días después del transplante Inicio de formación del repollo.
Lechuga	0,5 0,5	Inmersión de semilla (30 minutos) 10 Días después del transplante
Arroz	0,5 0,5 0,5	Ahijamiento activo. Inicio de paniculación. Llenado de granos
Maíz	1,5 - 2	Preferentemente antes de la emergencia de la inflorescencia masculina o con la última aplicación de agroquímicos.
Trigo	0,1 0,4 0,5	Inmersión de la semilla Inicio de encañado o formación de la espiga Inicio de flor. Aplicar 1 vez por temporada
En todos los casos agregue un agente tensoactivo del tipo no-iónico.		

Figura 21. Extracto de la ficha técnica del producto BRASINOST-1 [74].

Con los datos presentados se estima el comportamiento de la demanda requerida para cada hortaliza estudiada dentro del mismo período, considerando el tiempo de aplicación que requieren por separado.

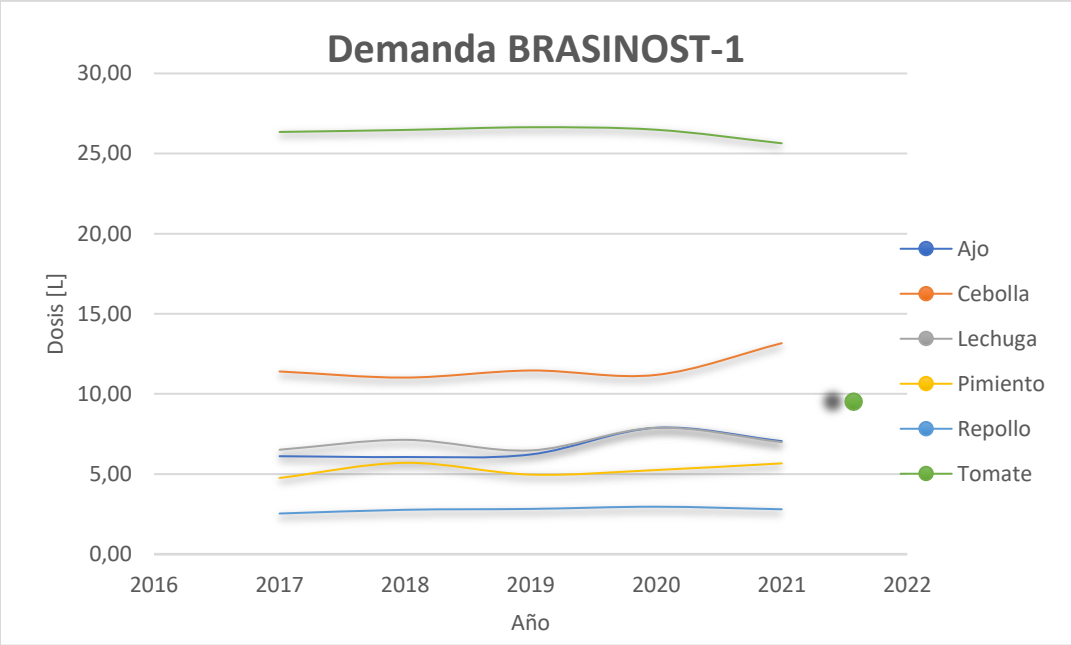


Figura 22. Proyección sobre la demanda nacional de regulador de crecimiento vegetal para hortalizas proyectada durante el periodo 2017-2021.

Con estos datos es posible evaluar una cantidad a producir de regulador de crecimiento vegetal dentro de un año, calculando la demanda promedio considerando todas las hortalizas mencionadas anteriormente (las más recurrentes en Chile), estimando cubrir una demanda de 600 [m^3/año]. Cabe señalar que la formulación del biorregulador posee otros elementos, además del componente hormonal activo (BRs), por lo que se utiliza como referencia la composición (% m/v) del BRs en solución como concentración óptima formulada para su óptima funcionalidad. Finalmente, la cantidad de producto dioxidado (**34**) a producir anualmente debe cubrir una demanda determinada de estimada en 5,000 [ton/año].

5. Estudio técnico

5.1. El escalamiento

Este concepto nace de la definición de medición, o bien de la asignación numérica a las propiedades de un objeto u operaciones, de acuerdo con ciertos criterios y reglas. Dado este concepto, el escalamiento permite el desarrollo y aplicación de los criterios y reglas de asignación numérica que determinan las unidades de medida significativas para definir un sistema grande a partir de uno pequeño y viceversa; por lo que de un trabajo a nivel de laboratorio puede proporcionar los datos necesarios para que a través de una técnica adecuada de escalamiento, se pueda definir un proceso a nivel piloto y que a su vez este último sea la base para definir una planta industrial. Por ello el proceso de escalamiento se puede definir como la generación del conocimiento para transformar ideas en implementaciones exitosas, y así poder determinar las unidades de medida significativas a partir de criterios y reglas con el fin de evaluar y reducir riesgos a niveles aceptables para la implementación exitosa a escala comercial [76].

La similitud es un factor importante en este trabajo, ya que se establece una relación entre el reactor modelo y su escala a manejar abarcando las dimensiones del equipo y los factores que gobiernan a la reacción que se lleva a cabo.

Una aplicación importante del uso de los parámetros adimensionales es en la evaluación del uso de modelos para predecir el comportamiento de un sistema prototipo. El principio de similitud hace referencia a la relación existente entre sistemas físicos y el tamaño de estos, siendo básico en el escalamiento de procesos físicos y químicos. El uso de análisis dimensional para tratar un problema físico, y presentarlo como un conjunto de números adimensionales es una forma segura de reproducir un escalamiento simple y confiable desde el modelo a pequeña escala hasta una planta técnica de escala completa.

5.2. Descripción general del proceso

Para la obtención del primer intermediario de la ruta de síntesis escogida (Esquema 1) sobre nuevos análogos de brasinoesteroides del tipo 22(*S*)-2,6-dioxo-24-nor-5α-colanos, se incurre en una reacción de oxidación empleando el agente oxidante denominado reactivo de Jones y como sustrato el precursor natural (**10**).

La reacción de oxidación de Jones es comúnmente utilizada para oxidar alcoholes primarios en ácidos carboxílicos y alcoholes secundarios en cetonas, presentando un alto rendimiento y facilidad de purificación para compuestos orgánicos dado a la naturaleza del reactivo (principalmente cromo hexavalente) y subproductos formados en medio ácido. El procedimiento suele presentar inconvenientes cuando la molécula a oxidar posee grupos funcionales con bajos valores de pK_b dado a la presencia del ácido fuerte (H_2SO_4), lo que puede solucionarse disminuyendo la cantidad de H_2SO_4 en la formulación del reactivo, lo que se implica la disminución del poder oxidante del reactivo de Jones [77].

El proceso consta de siete secciones: para la primera sección se tiene la del reactivo de Jones a partir de ácido sulfúrico, trióxido de cromo y agua; en la segunda se tiene el proceso de oxidación como tal, en donde ambos grupos hidroxilos (R-OH) de la molécula sustrato se transforman en grupos carbonilos (R-CO-R) o cetonas; luego en la tercera sección se procede a la evaporación de los solventes orgánicos empleados en la reacción (acetona y metanol) para seguir dentro de la próxima sección (4ta) sobre extracción en medio líquido del producto dioxidado (**34**) recuperado en la fase orgánica. Finalmente, en la quinta sección se tiene el proceso de obtención de cristales de dioxidado (**34**) mediante evaporación a presión reducida. El tratamiento de las corrientes acuosas con alto contenido de cromo y las corrientes con solventes orgánicos están presentes dentro de la planificación del estudio técnico.

5.3. Secciones del proceso

5.3.1. Preparación del reactivo de Jones

Para la formulación del reactivo de Jones compuesto por trióxido de cromo (CrO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4) al 98% m/m y agua en una proporción establecida anteriormente. Este reactivo se prepara de manera previa a la reacción de dioxidación y se utiliza en exceso para lograr la oxidación completa (ambos grupos hidroxilos del sustrato de partida **10**). La principal razón de ser preparado cada vez que se inicia un ciclo de reacción se fundamenta en la disminución del poder oxidante del reactivo al transcurrir mucho tiempo de almacenamiento considerable. El sólido violeta (CrO_3) contenido en el tanque de almacenamiento T-102 es transportado por la correa C-101 (corriente 5) al mezclador M-101, el cual recibe a otras dos corrientes más: una de agua proveniente del tanque T-101 e impulsado por la bomba B-101 (corriente 3) y otra de ácido sulfúrico (corriente 7) inicialmente almacenado en el tanque T-103 e impulsado por la bomba B-103. Luego de un mezclado homogéneo, se logra la formulación del reactivo (H_2CrO_4) para transportarlo hacia el tanque T-203 con ayuda de la bomba B-104. Una vez almacenado el reactivo de Jones, la válvula de diafragma situada en la corriente 11 comienza a aumentar su % de abertura para ser depositado gradualmente a la solución previamente cargada al reactor R-201, como se detalla en la siguiente sección.

5.3.2. Oxidación

El sólido ácido (**10**) almacenado en el tanque T-201 es transportado al reactor *batch* R-201 mediante la correa C-201, para así comenzar la carga y homogenización con otra corriente de acetona, la cual es almacenada en el tanque T-203 y movilizado por la bomba B-202 hacia el reactor R-201. Luego de lograr la disolución total del sustrato (15 [min]), se da ingreso del reactivo de Jones (5 [min]) por acción de la gravedad (corriente 11 situada por la parte superior del rector R-201) para luego comienzo a la reacción de dioxidación a temperatura ambiente y agitación permanente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción (10 [min]) se abre la válvula de la corriente 14 para ingresar el volumen necesario de CH_3OH para finalizar la reacción, manteniendo la agitación, con el objetivo de desactivar al agente oxidante y no

transportar corrientes con cromo hexavalente. Finalmente, se procede a la descarga (20 [min]) en la corriente resultante 18 para luego ser enviada al evaporador H-301 por la bomba B-203.

5.3.3. Evaporación/Condensación

La corriente 18 ingresa al evaporador H-301 con la finalidad de eliminar todo el solvente (principalmente acetona, metanol y ácido fórmico) para el próximo proceso de extracción. Como servicio se proporciona vapor de agua saturado suministrado por la caldera pirotubular Q-301, el cual ingresa por la válvula de la corriente 31, resultando en la corriente 32 agua líquida subenfriada, la cual es reutilizada en la siguiente sección del proceso y finalmente devuelta a la matriz de agua T-303. Cabe mencionar que esta última matriz es la responsable de proveer agua para la caldera Q-301, además de la acción del ventilador F-301 que ingresa aire para dar paso a la combustión y puesta en marcha de su funcionamiento. Por otra parte, la corriente 20 libre de solventes es impulsada por la bomba B-301 hacia la sección de extracción en medio líquido. La corriente (22) gaseosa de solventes es ingresada al condensador H-302 por la apertura de la válvula V-301, produciendo una corriente de condensados (23) depositado por la bomba B-304 en el tanque T-301 clasificado para solventes orgánicos no halogenados. La corriente de servicio utilizada (corrientes 2 y 25) en el condensador H-302 proviene de la matriz de agua T-101 e ingresada por acción de la bomba B-102, posteriormente es depositada en la matriz T-303 y transportada por la bomba B-302.

5.3.4. Extracción líquido-líquido

La corriente libre de solventes 21 es impulsada por la bomba B-301 hacia el equipo *mixer-settler* E-401, en donde se mezcla (*mixer*) con otra corriente orgánica (35) rica en diclorometano (DCM), para luego ser separados por vasos comunicantes al sedimentador próximo (*settler*) por diferencia de densidades en otras dos corrientes, la corriente 38 (conteniendo el producto dioxidado (**34**)) y 37 (fase acuosa). Mediante la acción de la bomba B-402 la corriente rica en producto (18) es transferida a la última sección del proceso, mientras que parte de la fase acuosa del fondo es recirculada al mezclador (*mixer*) por la corriente 40 y la otra parte (corriente 39) es eliminada por la bomba B-402 al tanque de desechos acuosos con cromo trivalente T-401 para ser posteriormente tratado por personal autorizado.

5.3.5. Cristalización

Dentro del último proceso para la obtención del primer producto intermediario para nuevos análogos de BRs se recurre al rotavapor R-501, recibiendo la corriente (41) orgánica cargada para evaporar a baja presión el solvente orgánico en su totalidad y así la obtención de cristales. Una vez completada la evaporación al vacío, el sólido blanco **34** es transportado por la correa C-501 y almacenado dentro del contenedor T-501 asistido con ventilación (para

eliminar cualquier traza de agua o solvente halogenado remanente) listo para ser envasado y transportado.

5.3.6. Tratamiento de efluentes

En cuanto a la mezcla de solventes contenida en el tanque de almacenamiento T-301 es acumulada hasta su nivel máximo para luego ser desechada por personal autorizado para tratar solventes orgánicos no halogenados. La destilación y posterior separación de ambos líquidos resulta una operación poco eficiente dado a que ambas sustancias poseen puntos de ebullición muy cercanos entre sí ($\Delta T \approx 8.5$ [°C]), además de las fuerzas intermoleculares presentes y polaridad similar entre ellos. Una alternativa resulta en implementar un sistema de destilación por etapas para lograr una mayor separación entre los solventes C_3H_6O/H_2O

Para los residuos líquidos con alta concentración de cromo trivalente (T-401), catalogados como residuos peligrosos, serán transportados y tratados por profesional calificado bajo el cumplimiento del decreto 148 [78].

5.4. Balances de masa y energía

Con el objeto de producir 5,000 [ton/año] de producto en base a los criterios anteriormente señalados, se establecen as continuación todos los flujos involucrados de reactivos, solventes y servicios en las diferentes secciones descritas previamente.

Preparación del reactivo de Jones: La proporción previamente establecida entre sustrato y agente oxidante se estima en una razón 3:4 (Figura 18), lo que se traduce en 1,14 [ton/h] de CrO_3, 1,93 [ton/h] de H_2SO_4 y 3,16 [ton/h] de H_2O. La formación del ácido crómico a partir de trióxido de cromo en medio acuoso a pH bajo se describe por la siguiente ecuación:

$$CrO_{3\,(s)} + H_2O_{(l)} \leftrightarrow H_2CrO_{4\,(ac)}$$

A partir de estas cantidades, resulta una corriente de agente oxidante en la salida del mezclador M-201 equivalente a 6,23 [ton/h], la cual es posteriormente almacenada en el tanque T-104.

Oxidación: Considerando 2.69 [ton/h] de sustrato ($C_{24}H_{40}O_4$) se requieren 42,1 [ton/h] de solvente orgánico para lograr una disolución óptima del sólido ácido, tomando como base las proporciones iniciales indicadas antes. Una vez lograda la homogeneización, se procede a descargar el flujo de Jones calculado en la etapa anterior. Prontamente finalizado el tiempo de reacción, se ingresan 0,12 [ton/h] de CH_4O para realizar el *work-up* y desactivar el Jones remanente. Considerando que la reacción posee un 98 % de rendimiento, se obtiene un total de 50,87 [ton/h] en la corriente 18 compuesta por 2,60 [ton/h] de producto dioxidado (**34**), 0,05 [ton/h] de sustrato sin reaccionar, 1,93 [ton/h] de H_2SO_4, 0,11 [ton/h] de H_2CO_2, 3,11 [ton/h] de H_2O y 42,1 [ton/h] de C_3H_6O. La reacción de desactivación del agente oxidante utilizando metanol viene dada por la Figura 17. Todas las cantidades anteriormente expresadas fueron calculadas en base a la estequiometría de las reacciones que toman lugar dentro del reactor.

Evaporación/Condensación: Con el fin de evaporar la totalidad de los solventes más volátiles de la corriente de descarga del reactor R-201 (0,11 [ton/h] H_2CO_2 + 42,1 [ton/h] C_3H_6O), se requiere de 9,37 [ton/h] de vapor de agua saturado proveniente de la caldera Q-301, obteniendo así una corriente de 42,21 [ton/h] de vapores orgánicos, los cuales proceden a ser condensados en el equipo H-302 y enviados por la bomba B-304 al tanque de residuos orgánicos no halogenados T-301. La corriente de agua proveniente de la matriz T-101 mediante la corriente 2 utilizada para condensar los vapores orgánicos fue de 7,01 [ton/h]. Este último flujo calculado tiene en cuenta la temperatura ambiente del agua inicial en la matriz (cercana a 10 [°C]), elevando su temperatura hasta 40 [°C] (temperatura límite para no generar incrustaciones en cañerías) por causa de los vapores orgánicos ingresados a una temperatura cercana a los 65 [°C]. El crudo de la reacción libre de solventes es enviado por la corriente 20 e impulsado por la bomba B-301 con un flujo total de 8,57 [ton/h].

Extracción líquido-líquido: Realizando los balances necesarios para esta operación unitaria, entre la corriente 21 (8,57 [ton/h]) denominada como Carrier (fase acuosa inicial), la corriente 35 (3,46 [ton/h]) de CH_2Cl_2 como Solvente (fase orgánica descargada), se obtiene la corriente 39 como Extracto (fase orgánica cargada) y la corriente 37 de Refino (fase acuosa final). Se deben tener en cuenta los supuestos de que no existe arrastre ni pérdidas entre fases, además de un coeficiente de partición alto para el producto dioxidado en la fase orgánica ($\log(P)_{CH_2Cl_2/H_2O} \gg 1$). Los balances de materia global y por componente se presentan a continuación:

$$F + S = E + R \tag{1}$$

$$F \cdot X_F + S \cdot X_S = E \cdot X_E + R \cdot X_R \tag{2}$$

Puesto que flujo de solvente (S) es puro y existe una afinidad mucho mayor por la fase orgánica que la acuosa por parte del producto dioxidado, se puede estimar el flujo de extracto (E) en función de las fracciones másicas X_E, X_F y el flujo de alimentación (F):

$$E = F \cdot \left(\frac{X_F}{X_E}\right) \tag{3}$$

Se reporta un flujo total de alimentación (F) igual a 17,83 [ton/h], una fracción másica de dioxidado (X_F) de 0,15 [ton/ton], un flujo de solvente (S) de 3,46 [ton/h], en la fase del Extracto (X_E) la fracción másica de dioxidado resultante igual a 0,43 [ton/ton], lo que implica un flujo de extracto (E) equivalente a 6,12 [ton/h] y por ende un flujo de refinado (R) igual a 15,18 [kg/h] compuesto por todas las especies inorgánicas iniciales. A su vez, se considera también la extracción de la cantidad remanente de sustrato contenido en la corriente inicial acuosa 21 dado a su alta solubilidad (análogamente, $\log(P)_{CH_2Cl_2/H_2O} \gg 1$). El flujo de agua agregado por la corriente 36 fue calculado para obtener un cociente O/A (orgánico/acuoso)

igual a 0,3, valor óptimo para la extracción completa (> 99%) del producto de interés. Se incluye una recirculación (corriente 39) del sobrenadante acuoso con el fin de minimizar pérdidas por arrastre del compuesto de interés y así aumentar la eficiencia de la extracción.

Cristalización: Con una corriente de orgánico cargado de 6,12 [ton/h] se procede a la evaporación del solvente orgánico y obtención de cristales por acción del evaporador rotatorio (modalidad *batch*), el cual con ayuda de una bomba de vacío permite la evaporación a presión reducida del solvente hasta llegar a sequedad, recuperando todo el $CH_2Cl_{2\,(g)}$ que es condensado inmediatamente por un serpentín dispuesto a la salida, será reenviado a la matriz del solvente, utilizando 2,00 [ton/h] de agua a temperatura ambiente como servicio. Se obtiene una corriente de 2,60 [ton/h] de sólido blanco cristalino es trasladada hacia el depósito T-501 mediante la correa transportadora C-501 para ser almacenado bajo un ambiente seco y ventilado. En estas condiciones el producto intermediario dioxidado está listo para seguir con el siguiente paso de la ruta sintética, siendo utilizado como sustrato para la reacción de descarboxilación radicalaria.

Tratamiento de efluentes: Los principales desechos líquidos corresponden a los obtenidos en la corriente acuosa ácida (refinado, 15,17 [ton/h]) que contiene principalmente H_2O, H_2SO_4, H_2CO_2 y compuestos con cromo (H_2CrO_3/ $Cr(OH)_3$). Por consiguiente, una neutralización no sería suficiente para poder desechar por completo el residuo dado a su alto contenido de metal pesado. Algunas soluciones aplicadas a residuos con cromo para minimizar la concentración del metal pesado incluyen a la electrocoagulación, galvanocoagulación, intercambio iónico, electrodiálisis y el método del reactivo [79]. Este último método es el más utilizado por su bajo costo de implementación y su alto grado de remoción, empleando agentes oxidantes como Na_2SO_4, H_2O_2, $FeSO_4$, SO_2, N_2H_4, entre otros; logrando la reducción de Cr^{+3} a Cr^{+6} en forma de sal insoluble.

Los otros residuos líquidos resultantes almacenados en los tanques T-301 y T-302 corresponden a solventes orgánicos en su mayoría, en el caso del diclorometano su reutilización es posible ya que no posee otra especie más que trazas pequeñas de sólido (dioxidado). Por otro lado, la mezcla metanol-acetona debe separarse mediante destilación múltiple para luego reutilizar la gran cantidad de solvente empleado por cada reacción.

5.5. Diseño del reactor R-201

La reacción de dioxidación que toma lugar dentro del reactor R-201 debe ser asistida con agitación en todo momento, teniendo en cuenta que existe un tiempo de carga y mezclado de reactivos, un tiempo intrínseco de la reacción de oxidación de los carbonos C-3 y C-6 del sustrato orgánico (**10**), un tiempo de desactivación del agente oxidante (denominado como *work-up*) y otro tiempo de descarga de productos/efluentes. En base a esto, se establece que el reactor debe operar bajo una modalidad *batch* o por lotes, lo que indica por definición que todo cambio producido en cuanto a concentración de especies y/o térmicos dependen solo

del tiempo (mezclado perfecto, espacialmente uniforme) [80]. Dado a que la reacción transcurre a temperatura ambiente, las ecuaciones de diseño consideran un régimen isotérmico, sin la necesidad de un enchaquetado y/o serpentín dentro de su configuración.

En la Figura 23 se representa un modelo estándar de un reactor agitado. Generalmente, el tanque de agitación es un recipiente cilíndrico, cerrado o abierto en su parte superior. Para evitar zonas con bajas velocidades (zonas muertas), se suele modificar el fondo del reactor a uno elíptico, cónico o toriesféricos. A su vez, estos reactores suelen estar provistos de deflectores (bafles) en las paredes con la finalidad de aumentar la turbulencia y por ende mejorar la transferencia de masa con ayuda de la agitación permanente. La ausencia de estos bafles puede dar lugar a la formación de vórtices, provocando que el aire de la superficie libre de líquido forme una cavidad incidente y por consiguiente la disolución de gases (principalmente oxígeno) en el fluido generando posibles reacciones no deseadas y/o efectos colaterales (coalescencia, precipitación, oxidación, etc.) [81].

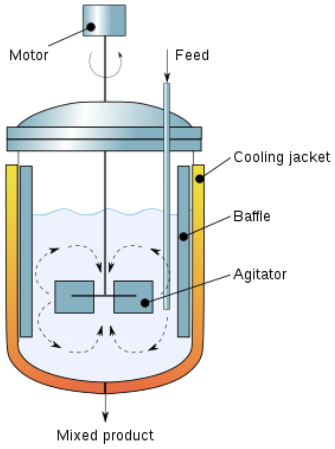


Figura 23. Esquema típico de un reactor enchaquetado asistido con agitación motora.

El objetivo de la agitación se enmarca en promover la transferencia de materia mediante un mezclado perfecto de los componentes que participan la reacción, cumpliendo así con una distribución espacialmente homogénea. El rodete o agitador normalmente está unido a un eje cilíndrico formando un conjunto que, en general, está situado concéntricamente con el recipiente. La excentricidad e inclinación del eje pueden modificarse para lograr rendimientos mayores [81]. Los agitadores se clasifican en dos grandes grupos, diferenciándose entre sí en el patrón de flujo: agitadores radiales y axiales. No obstante, el patrón de flujo también puede variar al modificar la geometría del impulsor (altura desde la base del reactor, inclinación, número y tamaño de aspas o hélices, etc.).

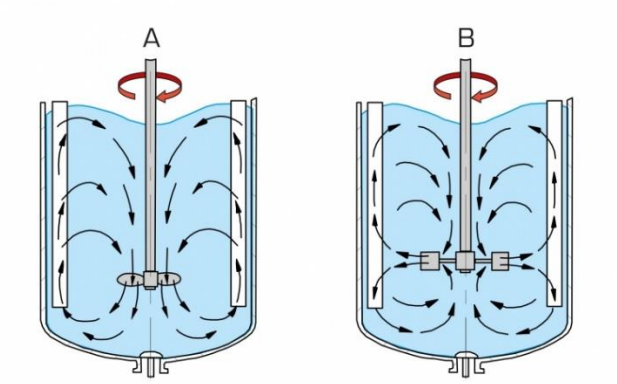


Figura 24. A: Patrón de flujo generado por impulsor axial. B: Patrón de flujo generado por impulsor radial.

Para el presente estudio se diseña un reactor cilíndrico con 4 bafles colocados simétricamente contra la pared del reactor a intervalos de 90° asistido con un agitador de flujo radial de 6 paletas (paralelas al eje del motor). Esta configuración induce a una descarga del flujo perpendicularmente a la dirección del eje de rotación, creando un patrón de flujo característico (Figura 24) con dos zonas de recirculación (sobre y bajo las paletas).

5.5.1. Balance de materiales

Debido a la homogeneidad de la concentración dentro de todo el reactor, el balance general de materiales respecto al reactivo (A) principal ($C_{24}H_{40}O_4$) (**10**) se rige por la siguiente ecuación:

$$\dot{M}_{A,i} - \dot{M}_{A,o} + \dot{r_A} V_R = \frac{dM_A}{dt} \tag{4}$$

Para el caso del reactor *batch* no existen flujos de entrada ni de salida al momento en que la reacción se lleva a cabo, por lo que el balance diferencial en unidades de moles por unidad de tiempo se simplifica a:

$$\dot{r_A} V_R = \frac{dn_A}{dt} \tag{5}$$

Luego, el tiempo (desde ahora denominado con el símbolo θ) necesario para reducir el número de moles del reactivo A desde $n_{A,i}$ a $n_{A,o}$ se obtiene al resolver la ecuación diferencial ordinaria resultante (Ecuación 5), transformándose en:

$$\theta = \int_{n_{A,i}}^{n_{A,o}} \frac{dn_A}{\dot{r}_A V_R} \tag{6}$$

En donde la variable θ también se conoce como tiempo de residencia de la sustancia A dentro del reactor, el cual puede ser interpretado como el valor del área bajo la curva de $\frac{1}{\dot{r_A} V_R}(n_A)$ versus n_A desde la cantidad de moles iniciales $(n_{A,i})$ a la cantidad alcanzada $(n_{A,o})$ limitada por el rendimiento y cinética propia de la reacción. En el caso que no exista expansión (especies gaseosas) por parte de las sustancias involucradas en la reacción, la ecuación anterior puede reescribirse en términos de concentración del reactivo A como:

$$\theta = \int_{[A]_0}^{[A]_f} \frac{d[A]}{\dot{r}_A\,([A])} \tag{7}$$

Para modelos cinéticos simples (velocidad de reacción de orden cero, primer o segundo orden) la ecuación anterior puede ser fácilmente integrada.

5.5.2. Capacidad de producción

Al delimitar la cantidad a producir por unidad de tiempo, es posible determinar variables cruciales del proceso que se relacionan con la capacidad requerida por parte del reactor para cumplir con las cantidades establecidas para el funcionamiento de la planta diseñada.

Se define en primer lugar el horario laboral en un día hábil de la semana, igual a 8 [h]. Considerando la mantención, limpieza y verificación del estado de todo el equipamiento industrial involucrado en el diagrama de flujo del proceso (PFD) (Anexo A), la cantidad de semanas activas en cuanto a producción son 48 de las 52 semanas del año, lo que implica una cantidad de 1920 [h/año] efectivas de producción (θ_l).

Por otra parte, se debe tener en cuenta el tiempo total que toma un ciclo productivo (θ_{ciclo}) en base a la reacción propiamente tal con todos los subprocesos que implica, como la carga de reactivos y mezclado, el tiempo que demora la oxidación completa (dioxidación), el término de la reacción (*work-up*) y finalmente la descarga. A continuación, se presenta la duración de cada subproceso que ocurre dentro del reactor R-201 para la obtención del producto dioxidado (**34**).

Tabla 5. Detalle de subprocesos y duración para la puesta en marcha y finalización del reactor R-201.

Actividad	Duración [min]
Carga de reactivos y mezclado (θ_c)	20
Dioxidación (θ_{rx})	θ_{rx}
Work-up (θ_w)	20
Descarga (θ_d)	20

Por consiguiente, el tiempo de un ciclo entero corresponde a la suma (en [h]) de todos los subprocesos ($\theta_{ciclo} = \theta_c + \theta_{rx} + \theta_w + \theta_d$). Anualmente, la cantidad de ciclos anuales (ξ) se obtienen del cociente entre el tiempo laboral empleado y la duración de un ciclo completo.

$$\xi = \frac{\theta_l}{\theta_{ciclo}} \tag{8}$$

Por otra parte, se establece la cantidad de producto obtenido por ciclo como capacidad productiva (C_a) limitada por el volumen del reactor (V_R) y la concentración de producto alcanzada en el tiempo óptimo de reacción ($[C_{24}H_{36}O_4]^*$). Finalmente, se define la cantidad anual de producción (M_T) en función de las variables presentadas anteriormente como ciclos anuales (ξ) amplificado por la capacidad productiva (C_a).

$$C_a = V_R \cdot [C_{24}H_{36}O_4]^* \tag{9}$$

$$M_t = C_a \cdot \xi \tag{10}$$

Cabe reconocer que las incógnitas involucradas dentro de las variables expuestas corresponden al volumen del reactor (V_R) y la concentración óptima del producto obtenido ($[C_{24}H_{36}O_4]^*$) dentro del tiempo de reacción (θ_{rx}), las cuales serán calculadas de manera empírica y experimental, respectivamente.

5.5.3. Concentración óptima y tiempo de reacción

Para determinar este valor, se plantea un método cuantitativo utilizando la técnica analítica de espectrofotometría UV-VIS para monitorear en tiempo real el consumo de la especie Cr^{+6} (sustancia colorida) que participa en la reacción en forma de H_2CrO_4, a través de la medición de la absorción de radiación electromagnética por parte de la muestra (analito) en el rango UV-VIS a una longitud de onda determinada y seleccionada previamente.

Este método colorimétrico se fundamenta en la cuantificación de un analito en solución mediante la cantidad de radiación monocromática absorbida por la muestra al ser impactada por un haz de fotones provenientes de una fuente monocromática, causando desplazamientos electrónicos a capas superiores (excitación) y así se logra registrar el valor de la absorbancia dentro de un rango de longitudes de onda (barrido espectral) o bien a una longitud determinada. Además, constituye una de las técnicas analíticas más empleada por su robustez, costo relativamente bajo y un gran número de aplicaciones relacionadas con otras técnicas como cromatografía, electroforésis y análisis por inyección de flujo [82].

Asimismo, es posible cuantificar la concentración del analito (H_2CrO_4) en un instante determinado a partir de la absorbancia, las cuales son proporcionales según la ley de Lambert-Beer (Ecuación 12). Esta ley se ve alterada cuando ocurren algunos errores al ejecutar esta

técnica, los cuales se conocen como desviaciones de la ley de Lambert-Beer. Entre estas desviaciones se encuentran altas concentraciones de analitos (>0.01 M), interferencias químicas (precipitación, pH, disociaciones, etc.), interferencias espectrales (radiación policromática correlacionada con el coeficiente de absortividad molar único) e interferencias instrumentales (errores de lectura y/o radiación parásita, reflexiones por deformaciones o suciedad en la superficie de la cubeta) [82].

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C \tag{12}$$

Una vez obtenidos los espectros de absorción contra tiempo para el reactivo de Jones a diferentes condiciones de reacción dentro de un lapso, se determinará la cinética de oxidación a partir de los parámetros respectivos y consigo el tiempo de reacción necesario para la mayor conversión alcanzada. Posteriormente, se escalará por estequiometría la cantidad lograda de producto de interés obtenido en la reacción (concentración óptima) en el tiempo de reacción examinado. La estrategia de este método se beneficia por el cambio de color observable dentro del espectro visible por causa de la reducción del cromo hexavalente (Cr^{+6}) a cromo trivalente (Cr^{+3}), pasando de una coloración amarillo ámbar a un color verde esmeralda.

5.5.3.1. Metodología

- *Aparato:* Espectrofotómetro UV-VIS marca SPECTRONIC de doble haz con celdas de vidrio esmerilado de 1 [cm].

- *Materiales y reactivos:*
  - Acetona p.a (Merck, Alemania).
  - Ácido hiodeoxicólico (Sigma-Aldrich, Alemania).
  - Ácido sulfúrico (Merck, Alemania) en solución 98 % m/v.
  - Trióxido de cromo (Sigma-Aldrich, Alemania).

- Procedimientos generales y resultados:
  - ***Selección de longitud de onda óptima***

Se realizó el *background* o ajuste de línea base con el solvente respectivo (acetona) para registrar las absorbancias del analito sin interferencias por el solvente. Se preparó una solución madre 2,708 M de $H_2CrO_{4\,(ac)}$ de la cual se tomaron alícuotas de 0,1 [mL] y se transfirieron a un matraz aforado de 10 [mL] (factor de dilución 1:10) aforando con acetona, seguida de otra dilución 1:1 (factor de 2), transfiriendo 3 [mL] a una cubeta y en otra cubeta solo solvente. Se registró el espectro de longitudes de onda dentro del rango visible (limitado entre 400 a 600 [nm]), seleccionando el valor óptimo en una zona cercana al máximo de absorbancia, determinando un $\lambda = 450$ [nm].

Figura 25. Barrido espectral dentro del tramo UV-VIS para cromóforo Cr^{+6} de muestra de H_2CrO_4 13,4 mM en C_3H_6O.

- ***Curva de calibración***

A partir del coeficiente de absortividad molar obtenido se calculó el rango de concentraciones (mediante la ley de Lambert-Beer) que deben formularse a partir de valores mínimos y máximos de absorbancia, permitiendo así la preparación de soluciones con distintas concentraciones como puntos en un gráfico de absorbancia contra concentraciones para elaborar la curva de calibración del analito (Cr^{+6}) en el solvente seleccionado (C_3H_6O).

Se prepararon 5 soluciones de concentraciones iguales a 0,25-0,50-1,00-2,00-4,00 [mM] de H_2CrO_4 en acetona y se midieron los valores de absorbancias leídas a una longitud de onda de 450 [nm] frente a un blanco con acetona pura. Posteriormente, se graficaron las absorbancias contra las concentraciones respectivas junto con el coeficiente de determinación o correlación (R^2) producto de la regresión lineal aplicada a los datos experimentales.

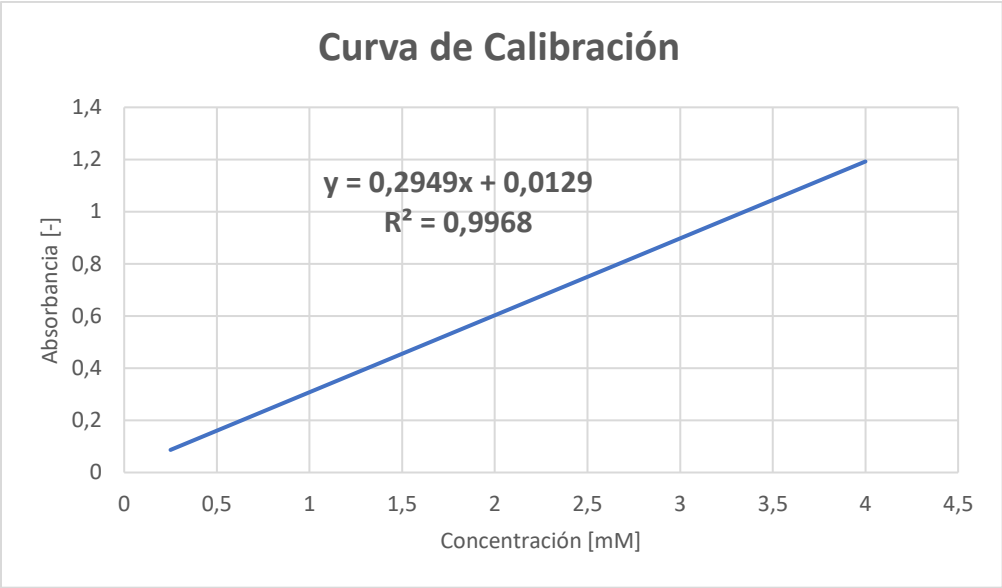


Figura 26. Linealidad entre absorbancias y concentraciones para soluciones de H_2CrO_4 en C_3H_6O con distintas concentraciones, leídas a λ=450 [nm].

En función del valor del coeficiente de correlación obtenido, se verifica la linealidad de los datos y por ende se procede a ejecutar la siguiente parte experimental utilizando la curva de calibración elaborada (criterio de aceptación del modelo con $R^2 > 0{,}995$) [82].

$$Absorbancia = 0{,}2949 \cdot [H_2CrO_4] + 0{,}0129 \qquad (13)$$

Cabe destacar la Ecuación 13 es válida solo para cierto rango de concentraciones y absorbancias, por lo que las cantidades a determinar para realizar la siguiente parte experimental se calculan dentro del rango aceptado.

- ***Determinación del tiempo de reacción (θ_{rx}) y concentración óptima ($[C_{24}H_{36}O_4]^*$)***

Se realizaron 4 experimentos independientes en donde se transfirieron alícuotas desde una solución de Jones 2,708 M con cantidades de 7,58-5,12-4,25-3,40 [mmol] de Jones (equivalentes a 121-50-25-0% en exceso, respectivamente) en matraces Erlenmeyer de 500 [mL] con 2,55 [mmol] de ácido hiodeoxicólico (**34**) disueltos en 200 [mL] de acetona (12,65 mM) por separado. La mezcla fue agitada constantemente a 250 [rpm] mientras se registraba la absorbancia de la solución a 450 [nm] en intervalos de 5 [min] a temperatura ambiente (20 [°C]). Las concentraciones instantáneas de Jones se calcularon mediante la curva de calibración obtenida en la ecuación 13 y se graficó el avance de la reacción durante 30 [min].

Se presentan a continuación los gráficos sobre absorbancias y concentraciones de Jones registradas en el tiempo transcurrido solo para 3 de 4 experimentos. La razón de no tener datos experimentales sobre el experimento realizado con cantidades estequiométricas de

reactivos fue por la rapidez del consumo del agente oxidante en menos de 5 [min], por lo que los registros de absorbancias iniciales entregaron valores muy bajos (cercanos a la línea base, aproximándose a 0 [UA], Unidades de Absorbancia), decretando el término de la reacción sin más Jones en solución que reaccione.

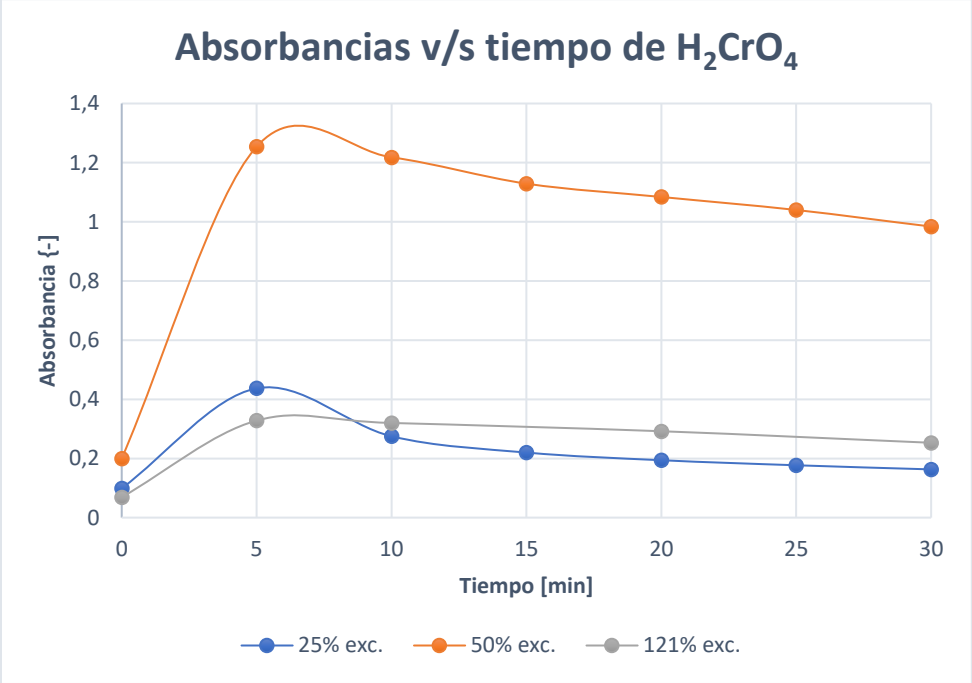


Figura 27. Gráficos de absorbancia vs. tiempo para la reacción de dioxidación en función del consumo del reactivo de Jones a distintas cantidades en exceso.

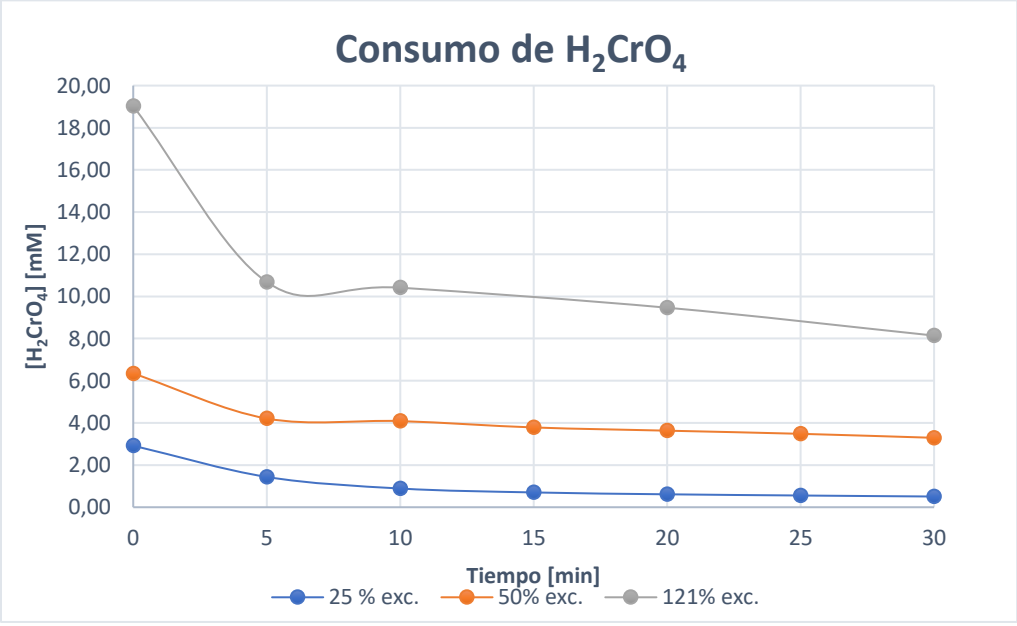


Figura 28. Evolución del consumo del reactivo de Jones en el tiempo para la reacción de dioxidación a distintas cantidades en exceso.

A partir de los gráficos anteriores es posible evidenciar la dependencia del avance de la reacción en función de la concentración del reactivo de Jones a temperatura ambiente. Es importante observar que un mayor % en exceso de Jones en la reacción no afectó al tiempo en donde la concentración de Jones permanece constante, por lo que se escoge un 25% en exceso de Jones para la dioxidación completa del sustrato orgánico. Por otra parte, el tiempo óptimo de reacción en donde se logra el producto dioxidado (**34**) se establece a los 10 [min] (θ_{rx}), puesto que un tiempo mayor a este la concentración de Jones no varía sustancialmente en ningún caso.

Del mismo modo es factible indicar que la velocidad de reacción obedece la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{1}{-4}\right)\frac{d[H_2CrO_4]}{dt} = K' \cdot [H_2CrO_4]^n \tag{14}$$

En donde K' corresponde a la constante de pseudo orden y la variable n el orden de la reacción.

Para el experimento con un 25% en exceso, se estudió el avance de la reacción mediante el método de absorbancia en función del tiempo (en [s]) como ΔA/Δt [83]. Aplicando logaritmo en la Ecuación 14, se logra linealizar la expresión transformando a:

$$\log(r) = \log\left(\frac{\Delta A}{\Delta t}\right) = \log(K') + n\,log([H_2CrO_4]) \tag{15}$$

Luego, tomando la regresión lineal de la expresión anterior se obtuvo la dependencia lineal entre ambos logaritmos como lo señala el siguiente gráfico:

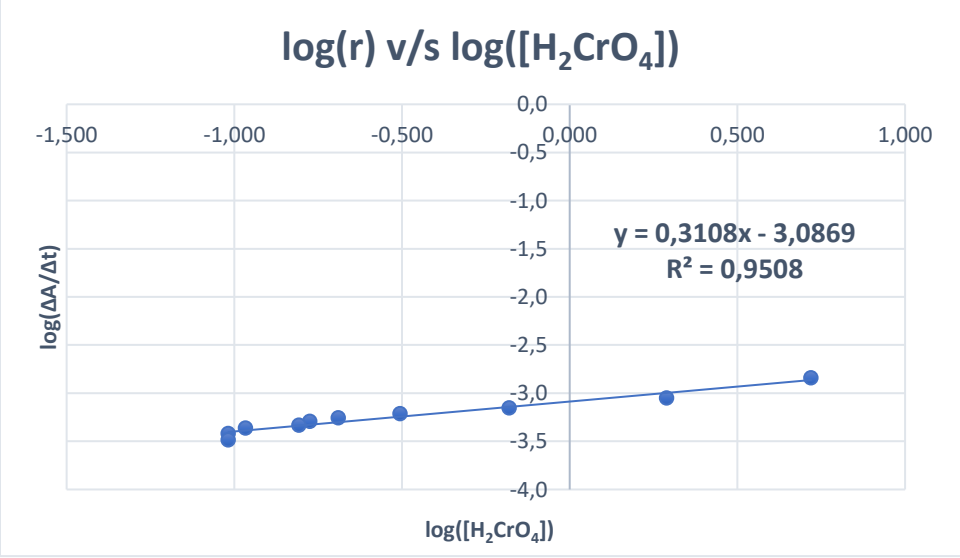


Figura 29. Gráfico entre logaritmos de velocidad contra concentración de Jones para experimento con un 25% exceso de Jones.

De ese modo el valor de $K' = 8{,}19x10^{-4}\ [s^{-1}]$ aproximando la cinética de la reacción como una de primer orden ($n = 1$).

Finalmente, en función de la información anterior complementada con la ley de velocidad de reacción para este estudio, se obtiene la ecuación integrada para la cinética de dioxidación de Jones de primer orden.

$$\ln\left(\frac{[H_2CrO_4]_t}{[H_2CrO_4]_0}\right) = -4 \cdot 1{,}89\text{x}10^{-4}\left[\frac{1}{s}\right] \cdot t\ [s] \tag{16}$$

Por lo que se obtiene una expresión para la concentración de producto dioxidado (**34**) en un instante $t\ [s]$ en base a la estequiometría de la reacción y en función de la concentración inicial de ácido hiodeoxicólico (**10**), manteniendo un 25% en exceso de Jones.

$$[C_{24}H_{36}O_4]_t = [C_{24}H_{40}O_4]_0(1 - e^{-4K't}) \tag{17}$$

Por consecuencia, en base a la cantidad estimada a producir dentro del estudio de mercado realizado (5,000 [ton/año]) se calcularon los flujos de reactivos y solventes dentro del balance de materia del proceso, obteniendo así una concentración inicial de ácido hiodeoxicólico (**10**) igual a 0,125 M. Esto implica que a los 10 [min] (θ_{rx}) del transcurso de la reacción el producto alcanzará una concentración en [mol/L] igual a 0,107 M ($[C_{24}H_{36}O_4]^*$), lo que se traduce en un 85,6% de conversión.

- ***Determinación del volumen del reactor R-201***

A partir de las ecuaciones expuestas anteriormente, se calcula el volumen del reactor a partir de la cantidad anual a producir (M_T), los ciclos anuales ejecutados (ξ) y la concentración estimada a lograr de producto ($[C_{24}H_{36}O_4]^*$) y combinación entre las ecuaciones 8, 9 y 10 con los datos experimentales obtenidos previamente.

$$V_R = \frac{M_T}{\xi \cdot [C_{24}H_{36}O_4]^*} \tag{18}$$

Reemplazando el valor de cantidad anual a producir de dioxidado (**34**) igual a 5000 [ton/año], un valor de 1440 [ciclo/año] y una concentración de producto alcanzada al cabo de 10 [min] totales de reacción igual a 0,107 M por cada ciclo (0,042 [ton/m^3·ciclo]), por lo que se determinó finalmente que el volumen del reactor debe ser de 73 [m^3].

5.5.4. Dimensiones del reactor R-201

El esquema estándar del equipo con todos sus componentes se presenta en la Figura 29, en donde se indican los parámetros geométricos sobre el diámetro del reactor (T), altura o profundidad del líquido (H), diámetro del agitador (D), anchura de la paleta (w), altura de la paleta (h), anchura del bafle (B) y la altura del agitador desde la base del reactor (C).

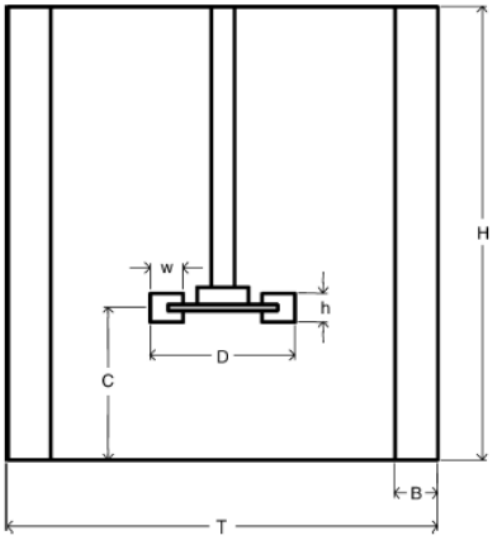


Figura 30. Esquema del reactor R-201 con sus dimensiones respectivas.

Para el cálculo de las dimensiones indicadas anteriormente se utilizan las proporciones estándar sobre correlaciones publicadas para el funcionamiento de agitadores con impulsores de turbina o aspas [84]. Estas proporciones típicas relacionan las componentes estructurales mencionadas previamente (diámetro del reactor junto con el diámetro y altura del agitador, altura y ancho de paleta y por último el ancho del bafle). Cabe destacar que se utilizó un sobredimensionamiento del 10% para el volumen del reactor ($1{,}1V_R$), junto con un 20% adicional para la altura de este ($1{,}2H$) respecto al nivel del líquido como factor de seguridad (rebalses). Las dimensiones del reactor R-201 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 6. Parámetros de diseño del reactor R-201.

Volumen (V) [m^3]	80,20
Diámetro Reactor (T) [m]	4,67
Diámetro Agitador (D) [m]	1,56
Altura Líquido (H) [m]	4,67
Anchura Paleta (w) [m]	0,39
Altura Paleta (h) [m]	0,31
Anchura Deflector (B) [m]	0,39
Altura Agitador (C) [m]	1,56
Altura Reactor (L) [m]	5,61
Material	SS316

En cuanto a los requerimientos energéticos, se estima la potencia requerida por el sistema de agitación, la cual contiene a la potencia requerida por el motor (P_M), la potencia demandada por el lubricante dentro del motor o de mezclado (P_L) y la potencia requerida por parte del engranaje (P_E) [85].

$$P_T = P_M + P_L + P_E \quad (19)$$

Para la potencia del motor se considera una eficiencia del 70% y pérdidas por fricción viscosas (por parte del fluido) de un 35%.

Es posible calcular el valor de la potencia del motor a partir de parámetros adimensionales propios de mezcla como el número de Reynolds (Re), número de Caudal (N_Q), número de potencia (N_P) y la efectividad (η).

- **Número de Reynolds:** Representa una magnitud relativa entre los esfuerzos inerciales con respecto a los esfuerzos viscosos del sistema en estudio. Su valor delimita el régimen de flujo, siendo laminar ($Re \leq 10^3$) cuando los esfuerzos viscosos predominan por sobre los inerciales (flujo laminar) y turbulento en el caso contrario ($Re > 2x10^3$).

$$Re = \frac{ND^2\rho}{\mu} \quad (20)$$

- **Número de caudal:** También conocido como capacidad de bombeo, indica la cantidad de materia transportada por unidad de tiempo o flujo másico que es descargado por el agitador.

$$N_Q = \frac{Q}{ND^3} \quad (21)$$

- **Número de potencia:** Entrega una magnitud acerca de la cantidad total de potencia que debe ser entregada por el sistema y a su vez requerida por parte del fluido.

$$N_P = \frac{P_M}{\rho N^3 D^5} \quad (22)$$

- **Efectividad:** Se debe interpretar como el caudal entregado por unidad de potencia consumida. Entre mayor sea su valor, indica que el mezclado es efectivo ya que existe una gran cantidad de fluido expulsado por unidad de potencia empleada.

$$\eta = \frac{N_Q}{N_P} \quad (23)$$

En base a los adimensionales Re y N_P se han confeccionado ciertas relaciones aplicables a sistemas de agitación con una configuración estructural específica. Para el presente caso, es posible estimar la potencia del motor (P_M) para un reactor agitado con diseño de turbinas de 4 paletas y proporciones geométricas anteriormente señaladas [80]. Para cada curva (A, B, C y D) se posee un valor de proporción denominado como S_i, i=1-6 que corresponden justamente a las semejanzas geométricas aplicadas para el diseño del reactor R-201 (Tabla

6). Puesto que la curva B contiene los valores de semejanzas utilizadas dentro del cálculo del diseño del reactor R-201, es factible obtener un valor para el número de potencia del sistema N_P. Todos los parámetros involucrados y valores asignados se encuentran en la Tabla 7.

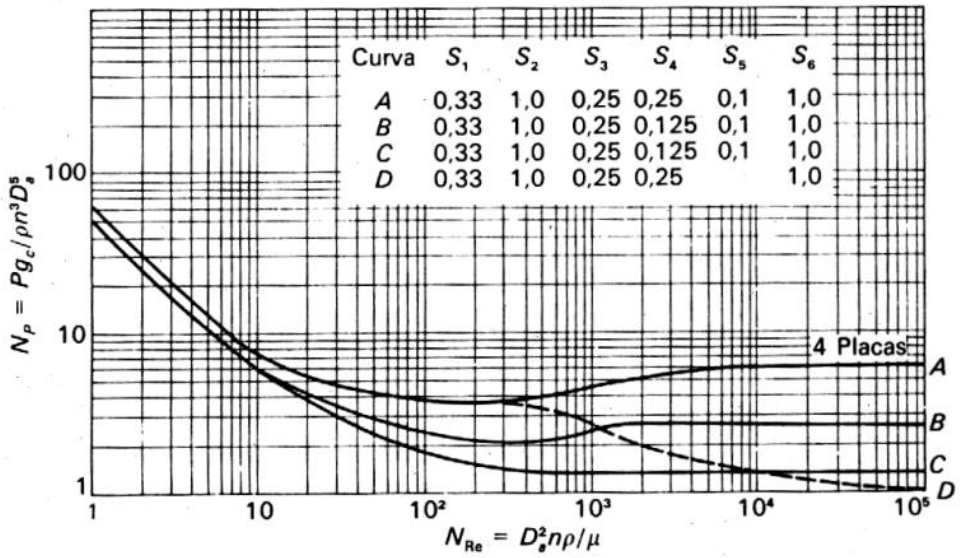


Figura 31. Número de potencia frente a número de Reynolds para tanques agitados de 4 paletas y proporciones geométricas definidas [80].

Tabla 7. Parámetros adimensionales y potencia teórica y real consumida por el motor del sistema de agitación del reactor R-201.

Reynolds (Re)	449,400
N° Caudal (N_Q)	2,871
N° Potencia (N_P)	4,50
Potencia Motor [kW]	0,803
Pérdidas Fricción (%)	35
Eficiencia Motor (%)	70
Potencia Real [kW]	1,549
Efectividad (η)	637,96

Por otra parte, para el cálculo de las potencias restantes P_L y P_E se procede a extrapolar sus valores en base a la velocidad de agitación del reactor manteniendo su configuración estructural (4 paletas) a partir de los datos experimentales proporcionados por King y Hiller [85].

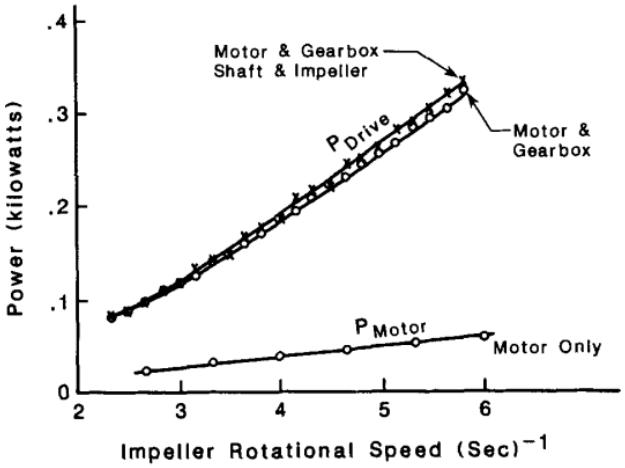


Figura 32. Potencia de consumo del motor (P_M) y de engranaje (P_E) en función de la velocidad del agitador [86].

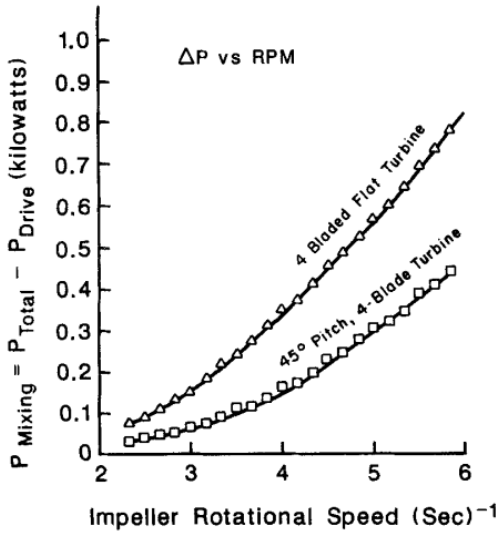


Figura 33. Potencia de consumo del mezclado (P_L) en función de la velocidad del agitador [86].

El cálculo de la velocidad de agitación para el reactor R-201 se realiza en base a la conservación del momento que debe cumplirse entre el diseño experimental y escalado, por lo que se considera la siguiente ecuación [87]:

$$N_1 \cdot D_1 = N_2 \cdot D_2 \tag{24}$$

En suma, se disponen los valores de potencias estimadas para el sistema de agitación detalladas en la Tabla 8.

Tabla 8. Valores de potencia por componentes para el sistema de agitación acoplado al reactor R-201.

Agitación [rpm]	170
Agitación (N) [s^{-1}]	2,83
Potencia Mezclador [kW]	0,17
Potencia Engranaje [kW]	0,12
Potencia Real [kW]	1,55
Potencia Total [kW]	1,84

De esta manera es factible realizar las especificaciones respectivas para el sistema de agitación del reactor R-201 en cuanto a consumo energético para lograr un mezclado dentro del régimen de flujo indicado, utilizando las condiciones entregadas por las experiencias previas al realizar la reacción de dioxidación a escala de laboratorio.

5.6. Especificaciones de otros equipos

5.6.1. Bomba B-203

Según la composición de la corriente a la salida del principal reactor R-201, es importante la selección correcta de la bomba que transporta el crudo de la reacción que contiene el producto dioxidado (**34**) hacia el evaporador H-301. Dado a que el fluido a transportar contiene trazas de sólidos, debe ser impulsado a una presión superior a los 3 [bar]. Por esta razón se escoge una bomba centrífuga.

Puesto que la corriente 18 posee una densidad algo superior a la del agua (1104 [kg/m^3]), se establece como límite máximo de velocidad para transporte en tuberías igual a 3,7 [m/s] [87]. Como factor de seguridad se toma solo un 70% de la velocidad límite. Junto con el valor del caudal de esta misma corriente, es posible establecer el diámetro de la cañería necesario a través de la siguiente ecuación de continuidad:

$$\phi = 2\sqrt{\frac{Q}{0.7 \cdot v_{máx} \cdot \pi}} \tag{25}$$

Requiriendo un diámetro de cañería de 15,87 [mm] (5/8"). El coeficiente de fricción de Darcy (f_d) para el sistema posee un valor de $f_d = 0{,}032$ considerando un régimen de flujo laminar (Re < 300) y la rugosidad respectiva del material adecuado para transportar la corriente ácida 18 (material PTFE o SS316). Respecto a la altura requerida de la bomba centrífuga, esta se obtiene realizando un balance de energía para el equipo (ecuación de Bernoulli).

$$H_B = \frac{\Delta P}{\rho g} + \frac{v_2^2 - v_1^2}{2g} + \Delta z + H_f \tag{26}$$

Considerando una cañería recta (horizontal) sin cambios de dimensión, caudal constante y un largo de 10 [m] entre la bomba B-203 y el evaporador H-301 con una diferencia de presiones igual a 4 [bar], la altura requerida de la bomba es de 44,35 [m].

Tabla 9. Valores sobre las alturas estimadas dentro del balance de energía para el diseño de la bomba B-203.

Parámetro	Valor [m]
$\Delta P/\rho g$	37,412
$(v_2)^2-(v_1)^2/2g$	0
Δz	0
H_f	6,937
H_B	44,349

Por último, en función de los valores anteriores se estima la potencia (punto de mayor eficiencia) requerida por parte del fluido con una eficiencia estándar del 80%, resultando en un consumo de 24,43 [kW]. Para este último cálculo se recurrió a la Ecuación 13 definida para la potencia de una bomba como BHP (*Brake Horse Power*) en [J/s].

$$BHP = \frac{Q \cdot H_B \cdot \rho \cdot g}{\eta} \quad (27)$$

5.6.2. Evaporador H-301

Con la finalidad de eliminar la mayor cantidad de solventes orgánicos del crudo de reacción (principalmente acetona y ácido fórmico), se utiliza un intercambiador de calor de tubo y coraza con vapor saturado de agua proveniente de la caldera Q-301 como servicio. Para las especificaciones del diseño del equipo se deben tener en cuenta la ecuación de diseño en función del área de transferencia (Ecuación 28), la energía requerida para la evaporación total de los solventes entregada por la corriente de vapor de agua (Ecuación 29) y la contribución calorífica de cada sustancia para elevar su temperatura y cambio de fase (calor sensible y latente, respectivamente) (Ecuación 30).

$$Q = U \cdot A \cdot LMTD \quad (28)$$

$$Q_{ced} = F_{18} \cdot \Delta H_{vap} \quad (29)$$

$$Q_{abs} = Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 \quad (30)$$

Así el flujo requerido de vapor de agua (corriente 31) mediante la Ecuación 16 es de 33,85 [ton/h]. Considerando un coeficiente global de transferencia para vapor de agua saturado (1500 [W/m^{2}K]), se estima el área de transferencia requerida para la evaporación total de los solventes orgánicos cargados en la corriente de salida del reactor R-201, en base a las diferencias de temperatura a la entrada y salida del evaporador tanto para la corriente de servicio como para la corriente 18, proporcionando un área de 0,970 [m^2].

5.7. Lista de equipos

Para el desarrollo óptimo del proceso completo de dioxidación se detallan a continuación los equipos requeridos para cada sección de la planta dispuestos dentro del diagrama de flujo del proceso (Anexo A).

Tabla 10. Lista de equipos requeridos para la 1era sección sobre Preparación del Reactivo de Jones

Equipo	Parámetros	Especificaciones de diseño	Servicio
Bombas (B-101/102/ 103/104/105)	Presión > 4 [bar] Caudal: 1-20 [m^3/h]	Tipo: Desplazamiento positivo Fluidos: acuosos, ácidos. Material: Acero inoxidable/PTFE	Electricidad

Correa Transportadora (C-101)	Flujo: 1,1 [ton/h] Largo: 20 [m] Área: 0,05 [m^2] Velocidad: 1 [m/s] Potencia: 0,8 [kW]	Material correa: Nylon / Poliéster Sólido a transportar: CrO_3	Electricidad
Mezclador (M-101)	Volumen > 1 [m^3] Tiempo de mezcla: 0,5 [h] Agitador: Paletas (4-6) rectas RPM: 100-300	Material: Acero inoxidable (SS316) Calefacción: No aplica	Electricidad

Tabla 11. Lista de equipos requeridos para la 2da sección sobre Oxidación.

Equipo	Parámetros	Especificaciones de diseño	Servicio
Bombas (B-201/202/ 203)	Presión > 4 [bar] Caudal: 1-20 [m^3/h]	Tipo: Desplazamiento positivo Fluidos: acuosos, ácidos, orgánicos Material: Acero inoxidable/PTFE	Electricidad
Correa Transportadora (C-201)	Flujo: 2,7 [ton/h] Largo: 20 [m] Área: 0,05 [m^2] Velocidad: 1 [m/s] Potencia: 0,8 [kW]	Material correa: Nylon / Poliéster Sólido a transportar: Ácido Hiodeoxicólico	Electricidad
Reactor (R-201)	Volumen: 81 [m^3] Diámetro: 4,7 [m] Altura: 5,6 [m] Potencia Mezclado: 1,84 [kW]	Material: Acero inoxidable (SS316) /PTFE Modalidad:Batch Agitador: Radial (6 paletas)	Electricidad

Tabla 12. Lista de equipos requeridos para la 3era sección de Evaporación.

Equipo	Parámetros	Especificaciones de diseño	Servicio
Bombas (B-301/302/ 303/304/305)	Presión > 4 [bar] Caudal: 1-20 [m^3/h]	Tipo: Desplazamiento positivo Fluidos: acuosos, ácidos, orgánicos Material: Acero inoxidable/PTFE	Electricidad

Evaporador (H-301)	Flujo: 42,2 [ton/h] Coef. Global Transf.: 1500 [W/m^{2}K] Área requerida: 0.97 [m^2]	Tipo: Tubo-coraza Corriente: C_3H_6O, CH_4O	$H_2O_{(g)}$
Condensador (H-302)	Flujo: 4,3 [ton/h] Coef. Global Transf.: 700 [W/m^{2}K] Área requerida: 0,70 [m^2]	Tipo: Tubo-coraza Corriente: C_3H_6O, CH_2O_2	$H_2O_{(l)}$
Caldera (Q-301)	Flujo: 33,9 [ton/h] Presión vapor: 5 [bar]	Tipo: Pirotubular Motor: Combustible fósil	$H_2O_{(l)}$, Diésel/ Petróleo

Tabla 13. Lista de equipos requeridos para la 4ta sección de Extracción l-l.

Equipo	Parámetros	Especificaciones de diseño	Servicio
Bombas (B-401/402/ 403)	Presión > 4 [bar] Caudal: 1-20 [m^3/h]	Tipo: Desplazamiento positivo Fluidos: acuosos, orgánicos Material: Acero inoxidable/PTFE	Electricidad
Mixer-Settler (E-401)	Razón O/A: 0,34 Solvente: 3,5 [ton/h] Carrier: 42,3 [ton/h] Extracto: 6,1 [kg/h] Refinado: 39,6 [kg/h]	Carrier: H_2O Solvente: CH_2Cl_2 Agitador: Paletas horizontales (6)	Electricidad

Tabla 14. Lista de equipos requeridos para la 5ta sección de Cristalización.

Equipo	Parámetros	Especificaciones de diseño	Servicio
Bombas (B-501)	Presión > 4 [bar] Caudal: 50-100 [L/h]	Tipo: Desplazamiento positivo Fluidos: Orgánico (CH_2Cl_2) Material: Acero inoxidable/PTFE	Electricidad

Rotavapor (R-501)	Capacidad: 50 [L] Rotación: 100-300 [rpm] Flujo evaporación: 10 [L/min] Rango °T: 5-95 [°C]	Modalidad: *Batch* Configuración: Condensador inclinado + Calefactor + Bomba de vacío + Unidad motora +	$H_2O_{(l)}$ / $CO_{2(s)}$/ $C_3H_8O_{(l)}$
Correa Transportadora (C-501)	Flujo: 19,4 [kg/h] Largo: 10 [m] Área: 0,05 [m^2] Velocidad: 1 [m/s] Potencia: 0,8 [kW]	Material correa: Nylon / Poliéster Sólido a transportar: Producto Dioxidado	Electricidad

5.8. Ubicación y diseño de planta

Es vital para una planta productora contar con acceso a los recursos tanto hídricos como energético, como también lo es una locación apta para el desarrollo de sus actividades que ejecuta día a día (ingreso y salida de insumos, accesibilidad de funcionarios, etc.). Por esta razón se estableció la ubicación de la planta en una zona de alto impacto industrial dentro de la V región, escogiendo la comuna de Puchuncaví en la ciudad de Quintero, provincia y región de Valparaíso, Chile.

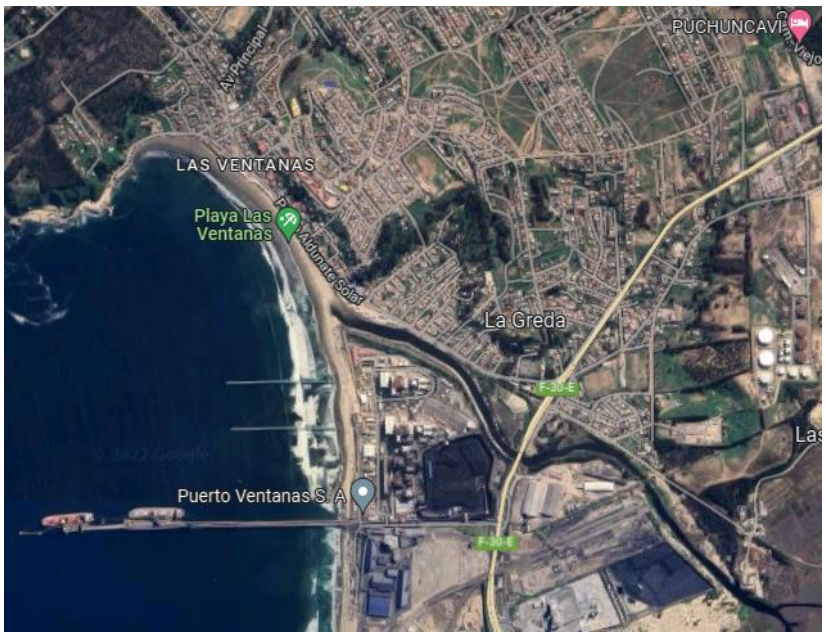


Figura 34. Ubicación de la planta en la comuna de Puchuncaví, Valparaíso, Chile.

La planta se posicionará a 4 [km] de la playa El Bato, en donde se sitúan las empresas Oxiquim, Enap y Codelco. El abastecimiento de agua y energía de la comuna de Puchuncaví son suministradas por las compañías nacionales Esval S.A y Chilquinta S.A. Cabe destacar que la instalación de la planta requerirá de una subestación energética que cumpla con el requerimiento o capacidad para abastecer a la planta completa, incluyendo grupos electrógenos en casos de corte de suministro o catástrofe.

La distribución de los espacios dentro de la planta de dioxidación comprende tanto al área de procesos previamente descrita (secciones 1-6) como a otras áreas correlacionadas con el proceso productivo como la parte administrativa, control de procesos, laboratorios de investigación y control de calidad (principalmente caracterización física/química del producto), abastecimiento por proveedores, retiro de RILES contaminados y bodegas. La planificación fue elaborada en base a la óptima disposición de los espacios considerando el nivel de peligro y la seguridad de todos/as los/as operadores/as y trabajadores/as.

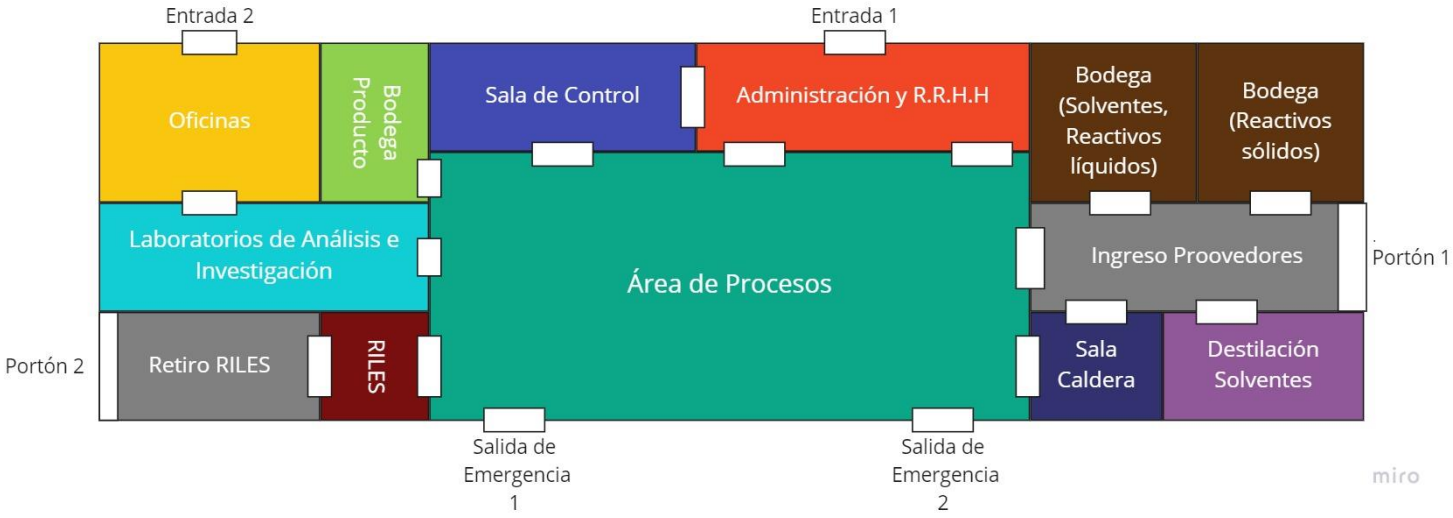


Figura 35. *Layout* sobre la planta de dioxidación de ácido hiodeoxicólico.

6. Estudio económico

Dentro de esta sección del presente estudio se abordaron todas las justificaciones económicas sobre la puesta en marcha de la planta bajo un horizonte de 10 años, utilizando la divisa internacional dólar estadounidense (USD). De igual manera, todos los estudios realizados previamente fueron complementarios dentro de la planificación económica y estimación de costes, contemplando además la inversión (CAPEX) y los costos de operación (OPEX).

6.1. Estimación de costos de equipos principales

Se estimaron los costos implicados en la adquisición de los equipos varios detallados anteriormente (Tabla 10-14), considerando el gasto de envío. Para el caso del reactor R-201 se consideró el sobredimensionamiento (factor de seguridad del 10%).

Tabla 15. Costo de equipos principales para el proceso.

Sección	Equipo	Modelo	Descripción	Precio [USD]
Preparación del reactivo de Jones	Bombas (B-101/102/ 103/104/105)	HTM-SS316 [88]	Hecha con material resistente a pH bajo (SS316), capacidad de 32 [m^3/h], altura de 24 [m.c.a].	$14,500.00 (x5)
Preparación del reactivo de Jones	Correa Transportadora (C-101)	XKJ [89]	Transporte de sólidos particulados, 220/380 [V], hecho de acero inoxidable y goma de acero (banda).	$6,200.00
Preparación del reactivo de Jones	Mezclador (M-101)	HG20583 [70]	Material SS316, capacidad 0.5-20 [m^3], motor agitador 380 [V].	$170,000.00
Oxidación	Bombas (B-201/202/ 203)	HTM-SS316 [88]	Hecha con material resistente a pH bajo (SS316), capacidad de 32 [m^3/h], altura de 24 [m.c.a].	$14,500.00 (x3)
Oxidación	Correa Transportadora (C-201)	XKJ [89]	Transporte de sólidos particulados, 220/380 [V], hecho de acero inoxidable y goma de acero (banda).	$6,200.00
Oxidación	Reactor (R-201)	FY2000 [91]	Capacidad de 300 [m^3], agitador 6 paletas, motor de 1.1 [KW], velocidad de 20-400 [rpm].	$220,000.00

Evaporación	Bombas (B-301/302/ 303/304/305)	HTM-SS316 [88]	Hecha con material resistente a pH bajo (SS316), capacidad de 32 [m^3/h], altura de 24 [m.c.a].	$14,500.00 (x5)
Evaporación	Evaporador (H-301)	BW0.8 [92]	Elimina inundaciones, fácil mantención, larga vida de corrosión, área transf. 0.8 [m^2], material SS316/304	$190,000.00
Evaporación	Condensador (H-302)	L800 [92]	Material SS316, para líquidos orgánicos no ácidos y H_2SO_4 < 50 [°C].	$180,700.00
Evaporación	Caldera (Q-301)	WNS1-1.0-Y(Q) [93]	Flujo vapor de 1-20 [ton/h] (170-204 [°C]), capacidad de 0.7-14 [MW], tipo pirotubular (combustible fósil)	$250,000.00
Extracción l-l	Bombas (B-401/402/ 403)	HTM PP/PVDF [88]	Material PP (polipropileno) y PVDF (fluoruro de polivinilideno), flujo de 0.5-130 [m^3/h] y altura máx. de 48 [m.c.l]	$14,300.00 (x3)
Extracción l-l	Mixer-Settler (E-401)	RX 1-4 [94]	4 módulos de operación (incluye bomba-agitador-separador), reciclo de 10-20 [L/h], área decantación 0.71 [m^2]	$220,500.00
Cristalización	Bomba (B-501)	HTM PP/PVDF [88]	Material PP (polipropileno) y PVDF (fluoruro de polivinilideno), flujo de 0.5-130 [m^3/h] y altura máx. de 48 [m.c.l]	$14,300.00 (x1)
Cristalización	Rotavapor (R-501)	R-1050CE [95]	Capacidad de 50-100 [L], brida de 125 [mm], velocidad de rotación de 20-110 [rpm], T° máx. 95 [°C], tasa evaporación de 9 [L/h] (H_2O)	$194,000.00

Cristalización	Correa Transportadora (C-501)	XKJ [89]	Transporte de sólidos particulados, 220/380 [V], hecho de acero inoxidable y goma de acero (banda).	$6,200.00
Total				**$1,688,500.00**

6.2. Evaluación de costos

Para estudiar la factibilidad económica del proyecto se incurrió en la evaluación de los costos involucrados en su totalidad. Considerando los permisos, patentes, equipos, insumos/materias primas, arriendo, entre otros. Parte de esto corresponden a los costos de inversión que deben ser financiados junto con los costos por parte de la operación de la planta para efectuar una evaluación lo más real posible.

Además, se incluyen los principales indicadores y factores financieros que ayudan a predecir la viabilidad del proyecto, junto con los ingresos, egresos y acciones de socios inversores. En base a lo anterior se definen las tasas de inversión y descuento, flujo de caja e indicadores como el VAN, TIR y *Payback*.

6.2.1. Costos de inversión (CAPEX)

Este indicador funciona para determinar el ciclo de vida de una empresa. El Capex (*Capital Expenditure)* o gasto capital corresponde a la inversión de capital que generan beneficios, mediante la compra de un activo fijo o bien para añadir valor a un activo existente. Tales costos resultan fundamentales al momento de realizar proyecciones financieras ya que proveen de información útil para construir posibles escenarios financieros, determinar la necesidad de financiamiento adicional y requisitos para el capital de trabajo. En función de estas proyecciones, los ejecutivos pueden discernir en cuestiones financieras relevantes para el futuro de la empresa [96].

Se utilizó el método de Peters & Timmerhaus [97] para la estimación sobre el capital total invertido dado a que considera para el coste de la planta (dependiendo si se trabaja con líquidos, sólidos o mixto) en base al coste total de equipos para estimar los costes de instalación, tuberías, instrumentación, sistema eléctrico, servicios, construcción, entre otros.

Tabla 16. Costes totales de inversión mediante el método de Peters & Timmerhaus [97].

Ítem	Coste [USD]
Coste total equipos	$1,688,500.00
Instalación, tuberías, instrumentación, sistema eléctrico, edificios de proceso	$2,195,050.00
Servicios, almacenes, construcción	$1,519,650.00
Total coste físico (TCF)	$5,318,775.00
Costes de ingeniería, contratista, contingencias	$2,092,734.00
Coste total planta (CAPEX)	**$7,446,285.00**

6.2.2. Costos de operación (OPEX)

Opex corresponde al acrónimo de *Operating Expenses*, lo que en español equivale a gastos operativos. Son los gastos que realiza una empresa o planta a corto plazo (pueden ser deducibles de impuestos) para ejecutar sus funciones principales como adquisición de reactivos, sueldos de trabajadores, servicios (combustible, electricidad, agua), laboratorios, entre otros.

Es de suma importancia tener presente todos los gastos realizados por la empresa para definir un presupuesto sin inconvenientes a futuro. Esto último debe considerar la amortización de instalaciones y maquinaria utilizada en el proceso productivo. A continuación, se presentan en detalle todos los gastos de operación involucrados en el rubro de la empresa en estudio.

Tabla 17. Planilla de funcionarios (cantidad), sueldos respectivos y costes implicados.

Cargo	Sueldo [CLP]	Coste total [USD]
Gerente General (1)	3,000,000	$3,537.00
Gerente Unidad Procesos (1)	2,500,000	$2,947.00
Gerente Unidad Control y Automatización de Procesos (1)	2,500,000	$2,947.00
Químico Industrial (1)	1,800,000	$2,122.00
Ingeniero Prevención de Riesgos (3)	1,500,000	$5,305.05
Jefe Control Planta (1)	1,300,000	$1,532.57
Jefe Laboratorio de Síntesis (1)	1,200,000	$1,414.68
Ingeniero Plataforma (1)	1,200,000	$1.414.68
Coordinador Contratos y Logística Insumos (1)	1,200,000	$1,414.68
Operadores Control Planta (5)	850,000	$5,010.30
Analista Laboratorio (2)	850,000	$2,004.12
Operadores Procesos (7)	850,000	$7,014.42
Total	**31,090,810**	**$36,663.69**

En lo que respecta al consumo de reactivos en la planta, se presentan a continuación los precios de cada reactivo empleado en la síntesis del producto dioxidado (**34**) considerando el balance de materiales efectuado para la capacidad de producción de la planta.

Tabla 18. Coste de insumos en base a flujos requeridos para el proceso.

Insumo	Precio [USD/ton]	Consumo [ton/h]	Costo [USD/h]
Ácido Hiodeoxicólico	$250	20.0	$5,000.00
Trióxido de Cromo	$148	15.3	$2,264.40
Acetona	$610	63.0	$38,430.00
Metanol	$410	39.0	$15,990.00
Diclorometano	$358	40.0	$10,740.00
Ácido Sulfúrico	$267	15.3	$4,083.08
Fuel Oil N°6	$486	0.7	$340
Total			**$39,157.07**

Por último, para un mes de operación se incluyen los costos de operación restantes relacionados con el arriendo de terreno, servicios de transporte, gastos de energía y agua, servicio de limpieza y empaque, licencias, entre otros, se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 19. Detalle sobre los costos de operación (OPEX).

Operación	Coste [USD/mes]
Arriendo terreno	$3,723.14
Transporte insumos/desechos	$1,489.26
Mantención equipos	$2,233.89
Remuneraciones	$36,663.69
Gastos agua	$707.40
Gastos electricidad	$819.09
Servicio limpieza	$744.63
Servicio empaque	$670.17
Consumo reactivos y solventes	$5,866,190.40
Licencias y permisos	$117.00
Total	**$5,913,358.66**

6.2.3. Ingresos por actividades del proyecto

Para los ingresos del proyecto se considera el precio de venta del producto dioxidado en base al precio de la competencia sobre hormonas vegetales, específicamente al producto con mayor número de ventas dentro del continente asiático y europeo correspondiente al 28-homobrasinólido (**6**) por la compañía Zhengzhou Zhengshi [98]. Además, se contempla un costo fijo de venta acorde a lo establecido por el estudio de mercado, empaque y envío. Por

otra parte, los egresos se calcularon considerando el valor de agua potable y energía vigentes en Chile, además de los costes diversos requeridos por el proceso y la inversión total inicial descritos anteriormente (CAPEX y OPEX). Los ingresos por ventas son detallados en la siguiente tabla.

Tabla 20. Detalle de ingreso por ventas en base a los productos finales obtenidos por la ruta de síntesis del Esquema 1.

Producto	Flujo [ton/h]	Precio [USD/ton]	Ingreso [USD/año]
34	2.60	$1,840,000.00	$9,192,358,126.46
Total			**$9,192,358,126.46**

Dentro del cálculo de ingresos del proyecto existe el supuesto de que el intermediario correspondiente a la molécula dioxidada (**34**) a partir de ácido hiodeoxicólico (**10**) es biológicamente activa y posee un potencial hormonal similar al de otras fitohormonas derivadas de BRs disponibles en el mercado (Tabla 4). Se debe tener en cuenta que al ser un producto intermediario requiere de modificaciones estructurales para lograr el grado de actividad hormonal propio de los BR's como lo indica el Esquema 1. Se tiene en cuenta el riesgo presente en cuanto a la efectividad del producto ya que al ser un intermediario carece de sus componentes estructurales biológicamente activos, lo que resultaría en un problema en cuanto a la calidad del producto y por ende un efecto negativo a las ventas a largo plazo.

6.3. Indicadores económicos

Con la información anterior se elaboró el flujo de caja del proyecto (memoria de cálculo adjunta) tomando en cuenta los siguientes factores:

- Tiempo de evaluación igual a 20 años.
- Tasa de descuento de 10%.
- Impuesto a la renta de un 12%.
- Costos de mantención incrementan un 3% anual conforme al deterioro durante la operación.
- Inversionista único con una tasa de interés del 4% con amortización de cuota de pago anual.

Todos los cálculos relacionados en este ítem se basan en un año de producción de la planta, excepto para los costes de operación ya que estos son variables cada mes, no así las remuneraciones que son fijas y reajustables, al igual que el consumo de los insumos y combustible. Respecto a la depreciación, esta es lineal hasta un valor residual igual a cero, implementado debido a la corta vida útil que tienen algunos activos y por la seguridad en funcionamiento que otorgan los equipos respecto a su vida útil.

Conforme a los cálculos realizados para la evaluación económica del proyecto en estudio, se utilizaron diferentes indicadores económicos para cuantificar la factibilidad del proyecto. El significado de cada uno junto con su fórmula de cálculo se presenta a continuación.

6.3.1. VAN (Valor Actual Neto)

Corresponde al valor actual del aumento de la riqueza del inversor una vez realizado el proyecto en curso. De otra forma, refleja la diferencia entre las entradas y salidas de efectivo dentro del periodo en que se enmarca la evaluación del proyecto. Su valor se calcula de la siguiente manera:

$$VAN = I_0 + \sum_{t=0}^{n} \frac{FC_t}{(1+i)^t} \tag{16}$$

Con los parámetros I_0 como inversión inicial, i como la tasa de descuento aplicada, t correspondiente al periodo del flujo de caja y FC_t como el flujo de caja neto en el periodo correspondiente t.

En el caso que el valor de este indicador sea positivo ($VAN > 0$) el proyecto resulta rentable, ya que el valor actual de los flujos es mayor al desembolso inicial. En el caso contrario ($VAN < 0$), el proyecto no es viable. Por último, existe el caso en que este indicador no revela factibilidad para el proyecto ($VAN = 0$).

6.3.2. TIR (Tasa Interna de Retorno)

Corresponde a la tasa de descuento que permite que el valor presente de los beneficios sea exactamente igual al valor presente de los costos. Es un indicador relacionado directamente con el rendimiento global de la inversión. Es posible calcular su valor mediante la siguiente ecuación.

$$I_0 + \sum_{t=0}^{n} \frac{FC_t}{(1+TIR)^t} = 0 \tag{16}$$

La interpretación del valor del TIR se puede traducir como un proyecto rentable ($TIR > 0$), en el otro caso ($TIR < 0$) se considera que la rentabilidad del proyecto está por debajo del mínimo, por lo que no es factible.

6.3.3. Payback

Indica el periodo requerido para que el flujo de caja del proyecto cubra el monto total de inversión inicial. La recuperación se alcanza cuando la actualización del flujo de caja acumulado es nula.

$$\sum_{t=0}^{t_p} \frac{FC_t}{(1+d)^t} = 0 \quad (16)$$

En donde t_p implica el periodo correspondiente al *Payback* y d corresponde la tasa de descuento aplicada.

Todos los valores entregados anteriormente junto con información relevante acerca del flujo de caja elaborado se encuentran dentro de la memoria de cálculo anexa a esta memoria (Anexo G). Luego, los valores obtenidos para los indicadores económicos se presentan a continuación:

Tabla 21. Valores sobre indicadores económicos calculados para este proyecto a partir del flujo de caja.

Indicador Económico	Valor
VAN	$49,814,677.40
TIR	5.2%
Payback	1

A partir de los valores anteriormente señalados, es posible deducir que el proyecto es rentable ($VAN > 0$) dentro del plazo establecido por el horizonte temporal en cuanto al retorno de la inversión inicial, en cuanto al valor del TIR supera el 5% por lo que el proyecto puede ser clasificado de bajo riesgo económico. Por último, se presenta un retorno total de la inversión inicial dentro de un plazo de 1 años, siendo un factor económico positivo para el proyecto en cuestión.

7. Discusión de resultados

Al aplicar el concepto de escalamiento para la producción masiva de un tipo de fitohormona con propiedades protectoras frente a diferentes tipos de estrés puede dar paso a la generación de una fuente de información para ser aplicada en la transición laboratorio-piloto-industria, al igual que para cualquier otro cosmético, fármaco o sustancia que sea relativamente novedosa y con alto potencial de aplicación.

Es de suma importancia notar que los recursos hídricos van agotándose paulatinamente, por lo que nuevas estrategias deben ser implementadas para no acelerar la escasez de alimentos a corto plazo.

Considerar la alternativa de emplear bioestimulantes para fortalecer el crecimiento y desarrollo de hortalizas y cultivos está siendo cada vez más usual dada a la condición de escasez hídrica que vive nuestro país, permitiendo que el organismo vegetal sobreviva en ambientes adversos al que suelen vivir y culminar su óptimo crecimiento. Países norteamericanos han ido aumentando su producción dentro del rubro de los agroquímicos en general, liderando en cuanto a cantidad de empresas productoras de selectas soluciones magistrales formuladas con innovadoras moléculas que logran cumplir con su rol como pesticida, fertilizantes, remediadores de contaminantes, entre otros. Ha sido comprobado que ciertos cambios estructurales dentro del esqueleto de los BRs aumentan la actividad hormonal induciendo múltiples respuestas fisiológicas como incremento en la producción de frutos, estimular la rizogénesis, inducir la división celular y el crecimiento del tubo polínico, entre otros beneficios. Uno de los aspectos más destacables de esta familia de fitohormonas resulta en su influencia positiva contra ambientes potenciadores de estrés de tipo biótico y/o abiótico, escenario que cada vez toma un mayor posicionamiento en el país a raíz de los desórdenes climáticos y baja disponibilidad de recursos hídricos.

Puesto que uno de los pilares del desarrollo de Chile corresponde al sector agrícola dado su significante contribución al Producto Interno Bruto (PIB) y también por la gran superficie hortícola existente concentrada principalmente en la zona centro (IV, V y VI Región), una propuesta interesante surge al presentar un proyecto sobre la formulación de productos beneficiosos para los principales cultivos que toman lugar en el país para promover el aumento en la producción de alimentos en grandes volúmenes a largo plazo. Con el análisis respectivo sobre el público objetivo y su demanda, cantidades importadas, precios de referencia por parte de las competencias, las cuales en su mayoría resultan ser internacionales, deparan un propicio escenario para la inserción de nuevas compañías productivas de agentes reguladores de crecimiento vegetal.

En vista del estudio de mercado anterior fue viable determinar una cantidad fija a producir de manera anual por parte de la empresa y así comenzar a realizar los cálculos respectivos sobre los parámetros a considerar propios del balance de materiales y energía implicados en cada operación unitaria del proceso productivo. El haber establecido una etapa de la ruta de síntesis asignada como reacción principal a escalar, desde un nivel de laboratorio a otro nivel

de un mayor tamaño (procesos de producción en masa) precisa del conocimiento de factores fisicoquímicos y fenomenológicos que delimitan las condiciones de reacción, y por ende, también a los dimensionamientos y diseños de los equipos involucrados a lo largo del diagrama de flujo del proceso a gran escala, todo esto sujeto al modelo de proceso operativo propuesto y seccionado. Esto permitió dar paso hacia adelante sobre la optimización de materias y recursos, control, alcance, seguridad y rentabilidad del proyecto con tal de cumplir con la capacidad productiva (C_a) estimada a cubrir.

El proceso productivo elaborado para la dioxidación del sustrato (**10**) utilizando ácido crómico bajo el nombre de reactivo de Jones recupera todas las consideraciones propias al tratar con grandes cantidades de cada uno de los reactivos, solventes y residuos generados. Tanques de almacenamiento, bombas adecuadas a la naturaleza de los líquidos a transportar, efectos de mezclado y térmicos para los agitadores, evaporadores, condensadores y corrientes de servicio se tomaron en cuenta al generar el diagrama de flujo del proceso (Anexo A). Uno de los aspectos más fundamentales que se examinó cuidadosamente fue el tiempo que toma la reacción de dioxidación a un nivel más empírico con ayuda de modelos matemáticos, con el fin de tener una base sólida acerca del transcurso y mecanismo de la reacción que toma lugar dentro del reactor agitado en la 2da sección del proceso (R-201). A raíz de la incógnita anterior se elaboró una metodología de trabajo experimental para determinar a través del modelo cinético que rige la reacción de dioxidación el tiempo que demora en consumirse gran parte del reactivo tomando en cuenta la cantidad en exceso del otro reactivo. De esta manera fue posible generar un modelo plausible que se ajusta al cinético propuesto (primer orden respecto a H_2CrO_4) a través de la variación de la absorbancia en el tiempo la solución reaccionante por el empleo de la técnica de espectrofotometría UV-VIS.

El ácido crómico en solución de acetona presenta un pico de absorbancia alrededor de los 390 [nm], presentando lecturas más estables y cumpliendo la ley de Lambert-Beer a 450 [nm], exhibiendo un coeficiente de absortividad molar determinado que permitió escoger un rango de concentraciones a trabajar para obtener la curva de calibración y así ejecutar los experimentos cinéticos posteriores. Con un coeficiente de determinación cercano a la unidad se verificó la linealidad entre las absorbancias y las concentraciones realizadas, Se estudió la cinética de la oxidación de alcoholes presentes en la molécula precursora (**10**) empleando el reactivo de Jones como agente oxidante, especificando parámetros cinéticos que gobiernan la reacción. Puesto que el agente oxidante no está en proporción estequiométrica, el estudio cinético se realizó analizando el consumo del reactivo de Jones en el tiempo (cinética de primer orden respecto a H_2CrO_4), teniendo en cuenta el % de rendimiento y conversión por parte del sustrato limitante; lo que se traduce a la vez como una optimización en cuanto a la cantidad óptima de exceso que se debe aplicar para la obtención de un único producto dioxidado y no correr el riesgo de formular una mezcla junto con moléculas mono-dioxidados. Respecto al mecanismo de secuencias de reducción desde cromo hexavalente hasta cromo trivalente no tomó relevancia dentro de este estudio puesto a la formación final de $Cr(OH)_3$ por la adición de metanol como agente desactivante reaccionando con el

remanente de Jones en solución transformándolo finalmente en el precipitado verde $Cr(OH)_3$. Por otra parte, es conocido el mecanismo que ocurre entre los átomos de carbono del sustrato orgánico con el núcleo de cromo por la acción del ácido crómico (cromo hexavalente), igualmente se consideraron las semirreacciones fundamentales de ambas moléculas (oxidación de átomos de carbono con grupos hidroxilos y reducción de Cr^{+6} a Cr^{+3}).

Evaluando la cantidad óptima sobre el exceso de Jones a emplear (25-50-121% en exceso respecto al reactivo orgánico (**10**)) dentro de un tiempo total de 30 [min] a temperatura ambiente, se obtuvieron las gráficas correspondientes de absorbancia y concentración v/s tiempo, indicando que, para todos los experimentos, después de transcurridos 10 [min] el consumo de Jones fue cuasi constante, estableciendo el término de reacción en ese instante (θ_{rx}). Respecto al experimento con cantidades estequiométricas, fue útil la información entregada sobre la rapidez de la reacción (menos de 5 [min]) y la obtención de la mezcla de productos mono y dioxidados, por lo que se debe contar con una cantidad en exceso de agente oxidante para obtener un único producto (**34**). Otros valores de exceso no fueron explorados puesto a que el menor porcentaje testeado (25%) resultó factible la obtención total del producto intermediario deseado (**34**) en solución. Una vez establecido el % en exceso de Jones, se realizó el análisis cinético respectivo en función del cambio dinámico de la absorbancia $\left(\frac{\Delta A}{\Delta t}\right)$ de las soluciones preparadas, tomando su equivalencia como velocidad de reacción (r_A) para así estimar el modelo matemático que más se ajuste al consumo de Jones en el tiempo. Se determinó una cinética de primer orden al linealizar la expresión formulada por la ley de velocidad en función del reactivo en exceso (Ecuación 14), obteniendo una alta linealidad entre los logaritmos de la velocidad de reacción y las concentraciones ($\log(r_A)\ vs\ \log([H_2CrO_4])$) junto con un valor para la constante de velocidad de pseudo-primer orden igual a $8{,}19 \times 10^{-4}$ [s^{-1}]. De esta manera fue posible estimar la concentración alcanzada a $t = \theta_{rx}$ para el producto dioxidado (**34**) en base a la ecuación equilibrada (Figura 18) con las cantidades respectivas del proceso productivo (5,000 [ton/año]) para finalmente diseñar el reactor en donde toma lugar esta reacción a escala industrial.

Gracias a los experimentos cinéticos realizados fue posible optimizar la cantidad de agente oxidante comúnmente empleado [60] para la oxidación completa del ácido orgánico (**10**), bajando de un 121% a un 25% en exceso necesario de reactivo; también se logró determinar que a los 10 [min] transcurrida la reacción el consumo de Jones no varía considerablemente, definiendo un tiempo de reacción mínimo de 10 [min], sin contar el tiempo de carga de reactivos (θ_c), tiempo para desactivar el remanente del agente oxidante (θ_w) y el tiempo que toma la descarga del reactor (θ_d). Es importante destacar que las cantidades de reactivos empleadas para una reacción en específico, tomando referencias de moléculas similares estructuralmente, puede variar sustancialmente dependiendo de las condiciones de reacción involucradas y corroboradas mediante examinaciones adecuadas para la cinética, mecanismos y variación de parámetros como temperatura, pH, velocidad de agitación, pureza de los reactivos/solventes, técnicas de purificación de productos, entre otros.

Para las dimensiones asignadas al reactor R-201 en base al volumen estimado y las proporciones típicas para un agitador de turbina empleados en ingeniería química [84], es relevante destacar que el ejercicio del diseño posee numerosas elecciones sobre el tipo y localización del agitador, proporciones geométricas, número de agitadores y placas deflectoras, etc., lo que afecta directamente a la velocidad de circulación del líquido y por ende a la transferencia de masa (colisiones entre moléculas de reactivos para transformarse en producto) que toma lugar dentro del reactor. Otro factor que se ve afectado es la potencia consumida por el agitador de turbina, la cual se subdivide en otros requerimientos energéticos por parte de la mezcla (P_L), motor (P_M) y el engranaje de la configuración (P_E) permitiendo una especificación más detallada sobre el diseño del equipo. Asimismo, el valor de los adimensionales presentes en la fenomenología entregados por las condiciones indicadas para el flujo del proceso como parámetros fisicoquímicos (densidad, viscosidad, composición de la corriente) y de diseño (velocidad de agitación, diámetro de cañería, caudal), son de suma importancia para tener una idea sobre indicadores claves y propias de esta etapa como el régimen de flujo (R_E), cantidad de masa agitada por unidad de tiempo (N_Q), potencia entregada por masa de fluido procesado (N_P) y caudal procesado por unidad de consumo por la turbina (η).

Cabe destacar que el volumen estimado para la producción masiva de BRs resultó en diseñar un tanque relativamente grande con respecto a los disponibles en el mercado, por lo que la construcción del reactor R-201 deberá ser detallada con todas las especificaciones anteriormente expuestas o bien indagar otras alternativas para realizar la producción en una serie de reactores consecutivos.

Con el fin de complementar al diagrama de proceso elaborado (Anexo A) para la producción masiva de análogos de BRs se exhibió la lista de equipos involucrados en las distintas operaciones unitarias involucradas, especificando sus parámetros y/o dimensiones junto con los requerimientos necesarios para cumplir con su función asignada. Esto permitió configurar una distribución apropiada en el lugar físico escogido (Puchuncaví, Valparaíso) para el proceso productivo, administración y recursos humanos, área de control de la planta, reservas de insumos para el proceso, laboratorio de calidad e investigación como eslabones fundamentales para el funcionamiento íntegro de la planta productora.

Culminando con el estudio económico efectuado, desde la estimación de costos por cada equipo incluido en la lista de equipos principales para el proceso hasta el cálculo de indicadores económicos sobre la puesta en marcha del proyecto, se cumplió gran parte del objetivo principal del trabajo de memoria sobre la evaluación y factibilidad económica de la propuesta para el proceso escalado de producción de fitohormonas.

Dentro de los métodos de estimación de costos por parte de la inversión requerida por el proyecto, se escogió el método de Peter & Timmerhaus [97] como referencia para el cálculo de otros costos propios del levantamiento de la planta, con la finalidad de asentar el caso más acorde a la realidad. En particular este método indica que los costos de instalación,

edificación, *piping* e ingeniería en general pueden ser calculados a partir del costo total de equipos tratándose de una planta que maneja solo fluidos y sólidos. De esta manera fue calculado el costo total de inversión para la planta (CAPEX) que junto con la otra componente de gastos por temas de operación de la planta (OPEX), lo que incluye remuneraciones de funcionarios, costos de insumos y materias primeras, mantención de equipos, consumo de agua, electricidad, licencias y permisos aplicables, entre otros, se proporcionaron los datos necesarios para el posterior cálculo de indicadores económicos. Se incluye además los ingresos por ventas del producto tomando como referencia el precio actual del mercado sobre reguladores de crecimiento vegetal disponibles, proyectando un flujo de ingresos por año de servicio bajo el supuesto de la calidad y eficacia del producto como fitohormona para los cultivos de hortalizas mencionados anteriormente.

Con la ayuda de los indicadores VAN, TIR y Payback se obtuvo el análisis final sobre la rentabilidad económica del proyecto, cada uno calculado mediante su fórmula respectiva. Del análisis se extrae que el proyecto no resulta factible puesto a que no cubre la cantidad de dinero invertida dentro del horizonte temporal del caso de estudio (VAN < 0); por otro lado, el valor del TIR igual a un 8,7% indica la viabilidad en la inversión del proyecto, lo que se encasilla como un proyecto de bajo riesgo. Por último, la cantidad de tiempo necesaria para retornar lo invertido una vez comenzada la puesta en marcha de la planta (*Payback*) es de 2 años, por lo que en los dos primeros años de funcionamiento se logrará superar a la cantidad invertida por parte de los ingresos por actividades del proyecto. Todos estos indicadores se toman como un indicio para evaluar la factibilidad económica del caso, ya que siempre existen desviaciones respecto a los gastos iniciales de inversión, modificaciones en los gastos operacionales por factores imprevistos, amortizaciones y variaciones en los pasivos y flujos de caja, lo que finalmente cambia los valores reales de estos indicadores y por ende la situación financiera del levantamiento del proyecto en sí (para casos más reales).

8. Conclusiones

El desarrollo de cada uno de los objetivos, de manera general y más detallada, hizo posible un análisis completo, incluyendo un análisis de mercado, técnico y económico, sobre el escalamiento a tamaño industrial del proceso productivo de un producto intermediario involucrado en la síntesis de análogos de un tipo específico de hormonas vegetales, correspondiente a los brasinoesteroides. Un alcance importante del proyecto es contribuir con el desarrollo de la agricultura nacional, la cual se ha visto afectada dentro de los últimos cinco años por factores medioambientales provocados por el cambio climático y la escasez de recursos hídricos, incrementando la dificultad de mantener o incluso incrementar el volumen de producción de hortalizas para importación/exportación y demanda por parte de la población chilena, lo que se atenuará aún más en el futuro.

Comenzando por el sondeo de precios y competidores en el mercado actual sobre el rubro de las fitohormonas o reguladores de crecimiento vegetal, no se evidencian potentes competidores a nivel nacional ya que la mayoría de los productos existentes provienen de empresas extranjeras, principalmente Norteamérica y Asia. Esto entrega una gran ventaja al proyecto puesto que es un nicho de mercado aún no explotado en el país y con un gran potencial de clientes dado al alto nivel de actividad agraria que caracteriza Chile, específicamente en la agricultura de hortalizas y frutas, como lo indica la gran variedad de vegetales cultivados y las hectáreas ocupadas por dicha actividad. En base a lo anterior, se estima una cantidad a producir de 5,000 [ton/año] (M_T) de producto para cubrir la demanda generada para la aplicación de las 6 hortalizas más cultivadas en Chile.

Para el estudio técnico se elaboró un diagrama de proceso con todas las operaciones unitarias y equipos involucrados, desde el tratamiento de materias primas hasta la obtención del producto puro, definiendo las secciones del proceso en cuanto a la preparación del agente oxidante (1$^{\underline{era}}$), oxidación (2$^{\underline{da}}$), evaporación de solventes (3$^{\underline{era}}$), extracción líquido-líquido (4$^{\underline{ta}}$) y la sección de cristalización (5$^{\underline{ta}}$) en donde se culmina con el almacenamiento y empaquetado del producto final. Se realizaron los balances de masa y energía pertinentes teniendo en cuenta parámetros operacionales de capacidad productiva (C_a) de 3,04 [ton/ciclo] de productos, una jornada laboral (θ_l) de 1920 [h] anuales, ciclos anuales producidos (η) iguales a 1646 y un rendimiento de reacción del 98%. Se obtuvo un flujo de 2,60 [ton/h] de producto dioxidado (**34**) a partir de 2,70 [ton/h] de sustrato orgánico (**10**), 1,34 [ton/h] de reactivo de Jones (formulado por 3,16 [ton/h] de H_2O, 1,14 [ton/h] de CrO_3 y 1,93 [ton/h] de H_2SO_4). Se elaboró una lista de equipos involucrados junto con sus especificaciones correspondientes.

Se realizó el diseño del equipo principal correspondiente al reactor R-201, para lo cual se estimó su capacidad volumétrica en función de la modalidad de funcionamiento (*batch* o por lotes), cantidades a procesar (dadas por el balance de masa), y por la cinética propia de la reacción de dioxidación. Para el estudio cinético se empleó la técnica de colorimetría utilizando un espectrofotómetro UV-VIS debido al hecho del cambio de color que

proporciona la reducción del cromo hexavalente a cromo trivalente. A través del cambio de la cantidad de radiación electromagnética absorbida por la solución con reactivos (absorbancia) en el tiempo, equivalente en unidades de concentración por la ley de Lambert-Beer, se determinó que un 25% en exceso de Jones es necesario para lograr la oxidación completa del sustrato orgánico (**10**) y obtener un solo producto, un tiempo de reacción (θ_{rx}) igual a 10 [min] (tiempos mayores la tasa de consumo de Jones es prácticamente invariable), una cinética de *pseudo*-primer orden con respecto al reactivo de Jones con una constante de velocidad de *pseudo*-primer orden igual a $8{,}19 \times 10^{-4}$ [s^{-1}] a 20 [°C]. Finalmente, se cuantificó a partir de una concentración inicial de sustrato orgánico (**10**) igual a 0,125 M la concentración final alcanzada de producto (**34**) dentro del tiempo de reacción establecido igual a 0,107 M, lo que se traduce en un 85,6% de conversión. De esta manera, el volumen del reactor R-201 con un 10% de sobredimensionamiento resulta de 80,2 [m^3]. Puesto a que se toma un modelo de reactor agitado cilíndrico de 4 paletas, a partir del volumen se deduce la serie de dimensiones como el diámetro del reactor (T) igual a 4,67 [m], altura del reactor de 5,61 [m], diámetro del agitador (D) de 1,56 [m], altura de líquido (H) de 4,67 [m], ancho (w) y largo (h) de paleta del agitador igual a 0,39 [m] y 0,31 [m], respectivamente, el ancho del deflector (B) igual a 0,39 [m] y altura del agitador (C) de 1,56 [m]. Por último, se especificó el consumo energético por parte del sistema de agitación dentro del cual se estimaron correlaciones a partir de números adimensionales propios del fenómeno que toma lugar dentro del reactor, estimando un consumo total de 1,55 [kW] considerando una eficiencia del motor del 70% y pérdidas por fricción del 35%.

Finalmente, el análisis económico considerando los costes de inversión (CAPEX), gastos operacionales (OPEX) e ingreso por ventas del producto, se formularon los siguientes indicadores económicos para evidenciar la rentabilidad del proyecto. Este análisis de sensibilidad arrojó un valor del VAN positivo e igual a $49,814,677.40, un porcentaje de retorno (TIR) del 5.2% y un *Payback* dentro de un año de funcionamiento de la planta necesarios para superar la cantidad de dinero invertida dentro del horizonte de 20 años.

En función de toda la investigación y cálculos realizados a partir del ámbito de mercado, técnico y económico sobre el proyecto sobre el levantamiento de una planta productora de fitohormonas como medida de escalamiento a partir de datos experimentales de laboratorio, se concluye su factibilidad en cuanto a un nicho de mercado objetivo poco explorado en Chile y con baja competencia. Económicamente resulta viable por el poco tiempo de retorno de inversión, tratándose de una planta productora, y la rentabilidad de la inversión teniendo en cuenta el flujo de caja generado. Por último, cabe destacar que, dado a que el producto final es un intermediario de una ruta de síntesis no se ha comprobado su eficacia como regulador de crecimiento vegetal por lo que este hecho podría afectar sustancialmente a la venta del producto como tal ya que se trabajó bajo el supuesto de que posee los mismos efectos positivos que los otros productos disponibles en el mercado global. Además, es importante destacar el gran volumen del reactor, por lo que se recomienda analizar otras directrices de producción como en abordar un solo cultivo en específico, o bien trabajar con empresas de

países vecinos para cumplir con las cantidades anuales expuestas a producir. Esto permitiría una reducción del costo de inversión, coste de reactivos e insumos y por ende el valor del OPEX, lo que resultaría beneficioso para el análisis económico respectivo del proyecto.

Referencias

1. Adam, G.; Marquardt, V. Brassinosteroids. *Phytochemistry* **1986**, 25, 1787-1799.
2. Clouse, S.D.; Langford, M.; McMorris, T.C. A brassinosteroid-insensitive mutant in Arabidopsis thaliana exhibits multiple defects in growth and development. *Plant Physiol.* **1996**, *111*, 671-678.
3. Tarkowská, D.; Strnad, M. Protocol for extraction and isolation of brassinosteroids from plant tissues. *Methods in molecular biology* **2017**, *1564*, 1-7.
4. Fujioka, S.; Sakurai, A. Biosynthesis and metabolism of brassinosteroids. *Plant Physiol.* **1997**, *100*, 710-715.
5. Izumi, Y.; Okazawa, A.; Bamba, T.; Kobayashi, A.; Fukusaki, E. Development of a method for comprehensive and quantitative analysis of plant hormones by highly sensitive nanoflow liquid chromatography-electrospray ionization-ion trap mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *648*, 215-225.
6. McSteen, P.; Zhao, Y. Plant Hormones and Signaling: Common Themes and New Developments. *Dev. Cell* **2008**, *14*, 467-473.
7. Bajguz, A.; Tretyn, A. The Chemical Structures and Occurrence of Brassinosteroids in Plants. In Brassinosteroids; Hayat, S.; Ahmad, A., Eds.; *Springer Netherlands: Dordrecht* **2003**; pp. 1-44 ISBN 978-90-481-6464-6, 978-94-017-0948-4.
8. Liu, J.; Zhang, D.; Sun, X.; Ding, T.; Lei, B.; Zhang, C. Structure-activity relationship of brassinosteroids and their agricultural practical usages. *Steroids* **2017**, 124, 1-17.
9. Yokota, T. The structure, biosynthesis and function of brassinosteroids. Trends Plant Sci. **1997**, *2*, 137-143.
10. Marumo, S.; Hattori, H.; Abe, H.; Nonoyama, Y.; Manukata, K. The Presence of Novel Plant Growth Regulators in Leaves of Distylium racemosum Sied et Zucc. *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 528-529.
11. Mitchell, J.W.; Mandava, N.; Worley, J.F.; Plimmer, J.R.; Smith, M.V. Brassins-a New Family of Plant Hormones from Rape Pollen. *Nature* **1970**, *225*, 1065-1066.
12. Grove, M.D.; Spencer, G.F.; Rohwedder, W.K.; Mandava, N.; Worley, J.F.; Warthen, J.D.; Steffens, G.L.; Flippen-Anderson, J.L.; Cook, J.C. Brassinolide a plant growth-promoting steroid isolated from Brassica napus pollen. *Nature* **1979**, *281*, 216-217.
13. Ikekawa, N.; Takatsuto, S.; Kitsuwa, T.; Saito, H.; Morishita, T. & Abe, H. Analysis of natural brassinosteroids by gas chromatography and gas chromatography-mass sprectrometry. Journal of Chromatography A **1984**, *290*, 289-302.
14. Fung, S.; Siddall, J.B. Stereoselective synthesis of brassinolide: a plant growth promoting steroidal lactone. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6580-6581.
15. Mandava, N.B. Plant Growth-Promoting Brassinosteroids. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* **1988**, *39*, 23-52.
16. Bishop, G.J.; Koncz, C. Brassinosteroids and Plant Steroid Hormone Signaling. *Plant Cell* **2002**, *14*, S97-S110.

17. Hu, Y.; Bao, F.; Li, J.; Promotive effect of brassinosteroids on cell division involves a distinct CycD3-induction pathway in Arabipdosis. *Plant J.* **2000**, *24*, 693-701.
18. Nemhauser, J.L.; Chory, J. Bring it on: new insights into the mechanism of brassionsteroid action. *J. Exp. Bot*. **2004**, *55*, 265-270.
19. Singh, I.; Shono, M. Physiological and Molecular Effects of 24-Epibrassinolide, a Brassinosteroid on Thermotolerance of Tomato. *Plant Growth Regul.* **2005**, *47*, 111-119.
20. Kang, Y.Y.; Guo, S.R. Role of brassinosteroids on horticultural crops. In *Plant Growht Regulation*; Hayat, S., Ahmad, A., Eds.; *Springer Netherlands*, **2011**; Vol. *13*, pp. 269-288 ISBN 978-94-007-0188-5 978-94-007-0189-2.
21. Pereira-Netto, A.B.; Schaefer, S.; Galagovsky, L.R.; Ramirez, J.A. Brassinosteroid-Driven Modulation of Stem Elongation and Apical Dominance: Applications in Micropropagation. In; Hayat, S., Ahmad, A., Eds.; *Springer Netherlands*, **2003**; pp. 129-157 ISBN 978-90-481-6464-6, 978-94-017-0948-4.
22. Zullo, M.A.T.; Kohout, L.; Azevedo, M. de B.M. de Some notes on the terminology of brassinosteroids. *Plant Growth Regul.* **2003**, *39*, 1-11.
23. Zeferino-Diaz, R.; Hilario-Martinez, J.C.; Rodriguez-Acosta, M.; Sandoval-Ramirez, J.; Fernandez-Herrera, M. a. 22-Oxocholestantes as plant growth promoters. *Steroids* **2015**, *98*, 126-131.
24. Wada, K.; Marumo, S.; Abe, H.; Morishita, T.; Nakamura, K.; Uchiyama, M.; Mori, M. A Rice Lamina Inclination Test-A Micro-quantitative Bioassay for Brassinosteroids. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 719-726.
25. Baron, D.L.; Luo, W.; Janzen, L.; Pharis, R.P.; Back, T.G. Structure-activity studies of brassinolide B-ring analogues. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1849-1858.
26. Back, T.G.; Pharis, R.P. Structure-Activity Studies of Brassinosteroids and the Search for Novel Analogues and Mimetics with Improved Bioactivity. *J. Plant Growth Regul.* **2003**, *22*, 350-361.
27. Takatsuto, S.; Yazawa, N.; Ikekawa, N.; Morishita, T.; Abe, H. Synthesis of (24R)-28-homobrassinolide analogues and structure-activity relationships of brassinosteroids in the rice-lamina inclination test. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1393-1397.
28. Thompson, M.J.; Meudt, W.J.; Mandava, N.B.; Dutky, S.R; Lusby, W.R.; Spaulding, D.W. Synthesis of brassinosteroids and relationship of structure to plant growth promoting effects. *Steroids* **1982**, *39*, 89-105.
29. Thompson, M.J.; Mandava, N.; Flippen-Anderson, J.L.; Worley, J.F.; Dutky, S.R.; Robbins, W.E.; Lusby, W. Synthesis of brassinosteroids: new plant-growth-promoting steroids. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 5002-5004.
30. Brosa, C.; Capdevilla, J.M.; Zamora, I. Brassinosteroids: A new way to define the structural requirements. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2435-2448.

31. Takatsuto, S.; Yazawa, N.; Ikekawa, N. Synthesis and biological activity of brassinolide analogues, 26,27-bisnorbrassinolide and its 6-oxo analogue. *Phytochemsitry* **1984**, *23*, 525-528.
32. Oklestkova, J.; Rárová, L.; Strnad, M. Brassinosteroids and their biological activities. *In Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**; pp. 3851-3871 ISBN 9783642221446.
33. Šíša, M.; Buděšínský, M.; Kohout, L. Synthesis and Biological Activity of 7a-Homo and 7a-7b-DiHomo-5α-cholestane Analogues of Brassinolide. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 2171-2189.
34. Khripach, V.; Zhabinskii, V.; de Groot, A. Twenty Years of Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones Warrant Better Crops for the XXI Century. *Ann. Bot.* **2000**, *86*, 441-447.
35. Castle, J.; Montoya, T.; Bishop, G.J. Selected Physiological Responses of Brassinosteroids: A Historical Approach. In; Hayat, S., Ahmad, A., Eds.; Springer Netherlands, **2003**; pp. 45-68 ISBN 978-90-481-6464-6, 978-94-017-0948-4.
36. Černý, V.; Strnad, M.; Kamínek, M. Preparation of 2α,3α-dihydroxy-7-oxa-6- oxo-23,24-dinor-B-homo-5α-cholanic acid, its esters and amides as brassinolide analogues. *Collect. Czechoslov*. *Chem. Commun.* **1986**, *51*, 687–697.
37. Herrera, H.; Carvajal, R.; Olea, A.; Espinoza, L. Structural Modifications of Deoxycholic Acid to Obtain Three Known Brassinosteroid Analogues and Full NMR Spectroscopic Characterization. *Molecules* **2016**, *21*, 1139.
38. Zhou, W.-S.; Huang, L.-F. Studies on Steroidal Plant-growth Regulator 25. Concise Stereoselective Construction of Side Chain of Brassinosteroid from the intact Side Chain of hyodeoxycholic acid: Formal Syntheses of Brassinolide, 25-methylbrassinolide, 26, 27-Bisnorbrassinolide and. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1837–1852.
39. Huang, L.-F.; Zhou, W.-S. Studies on steroidal plant-growth regulators. Part 33. Novel method for construction of the side-chain of 23- arylbrassinosteroids via Heck arylation and asymmetric dihydroxylation as key steps. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3579.
40. Bharucha, K.R.; Buckley, G.C.; Cross, C.K.; Rubin, L.J.; Zlegler, P. THE CONVERSION OF HYODESOXYCHOLIC ACID TO PROGESTERONE. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 982–990.
41. Bharucha, K.R. Testosterone and methyltestosterone from hyodesoxycholic acid. *Experientia* **1958**, *14*, 5–7.
42. Windaus, A.; Bohne, A. Über Hyo-glyko-desoxy-cholsäure und über Hyodesoxy-cholsäure. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1923**, *433*, 278–287.
43. Wei-Shan, Z.; Jiang, B.; Pan, X. A novel synthesis of brassinolide and related compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1989**, 612–614.

44. Zhou, W.-S.; Tian, W.-S. The Synthesis of Steroids Containing Structural unit of A, B ring of Brassinolide and Ecdysone from hyodesoxycholic acid. *Acta Chim. Sin.* **1984**, *42*, 1173–1177.
45. Zhou, W.-S.; Tian, W.-S. Studies on Steroidal Plant-growth Hormones II: Stereoselective Synthesis of (22s,23s)-typhasterol from Hyodeoxycholic acid. *Acta Chim. Sin.* **1985**, *43*, 1060–1067.
46. Zhou, W.-S.; Jiang, L.-Z.; Tian, W.-S.; Zhao, X.-Y.; Zheng, X. Studies on Steroidal Plant-growth Regulator: VII. Synthesis of 2α, 3α-dihydroxy-7-oxa6-oxo-23, 24-dinor-B-homo-5α-cholanic acid and 2α, 3α-dihydroxy-7-oxa-6- oxo-24-nor-B-homo-5α-cholanic acid. *Acta Chim. Sin.* **1988**, *6*, 332–340.
47. Tian, W.-S.; Zhou, W.-S. Studies on Steroidal Plant-Growth Regulator lX. The Preparation of 22R-and 22S-24,25,26,27,28-Penta-Nor-Brassinolides. *Acta Chim. Sin.* **1989**, *47*, 1017–1021.
48. Zhou, W.-S. The Synthesis of Brassinosteroid. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 431–434.
49. Zhou, W.-S.; Jiang, B.; Pan, X.-F. Stereoselective Synthesis of the Brassinolide side chain; Novel Syntheses of Brassinolide and Related Compounds. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3173–3188.
50. Cerny, V.; Zajíceka, J.; & Strnad, M. 2α,3α-Dihydroxy-7-oxa-6-oxo-B-homo-5α-pregnan-21-oic acid and its derivatives as brassinolide analogues. *Collection Czechoslovak Chem*, **1987**, *52*, 215-222.
51. Cerny, V.; Strnad, M.; & Kaminek, M. Preparation of 2α,3α-dihydroxy-7-oxa-6-oxo-23,24-dinor-b-homo-5α-cholanic acid, its esters, and amides as brassinolide analogues. *Collection Czechoslovak Chem*, **1986**, *51*, 687-697.
52. Zhou, W.-S.; & Huang, L.-F. Studies on steroidal plant- growth regulators. Part 33. Novel method for construction of the side-chain of 23-arylbrassinosteroids via Heck arylation and asymmetric dihydroxylation as key steps. *J. Chem. Soc*, **1994**, 3579-3585.
53. Hayashi, S. I., Hohjoh, T., Shida, A., & Ikekawa, N. U.S. Patent No. 4,886,544. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, **1989**.
54. Kvasnica, M.; Oklestkova, J.; Bazgier, V.; Rárová, L.; Korinkova, P.; Mikulík, J.; Budesinsky, M.; Béres, T.; Berka, K.; Lu, Q.; et al. Design, Synthesis and Biological Activities of New Brassinosteroid Analogues with a Phenyl Group in the Side Chain. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8691-8701.
55. Korinkova, P.; Bazgier, V.; Oklestkova, J.; Rarova, L.; Strnad, M.; Kvasnica, M. Synthesis of novel aryl brassinosteroids through alkene cross-metathesis and preliminary biological study. *Steroids*, **2017**, *127*, 46-55.
56. Carvajal, R.; González, C.; Olea, A. F.; Fuentealba, M.; and Espinoza, L. Synthesis of 2-Deoxybrassinosteroids Analogs with 24-nor, 22(S)-23-Dihydroxy-Type Side Chains from Hyodeoxycholic Acid. *Molecules*, **2018**, *23*, 1306.

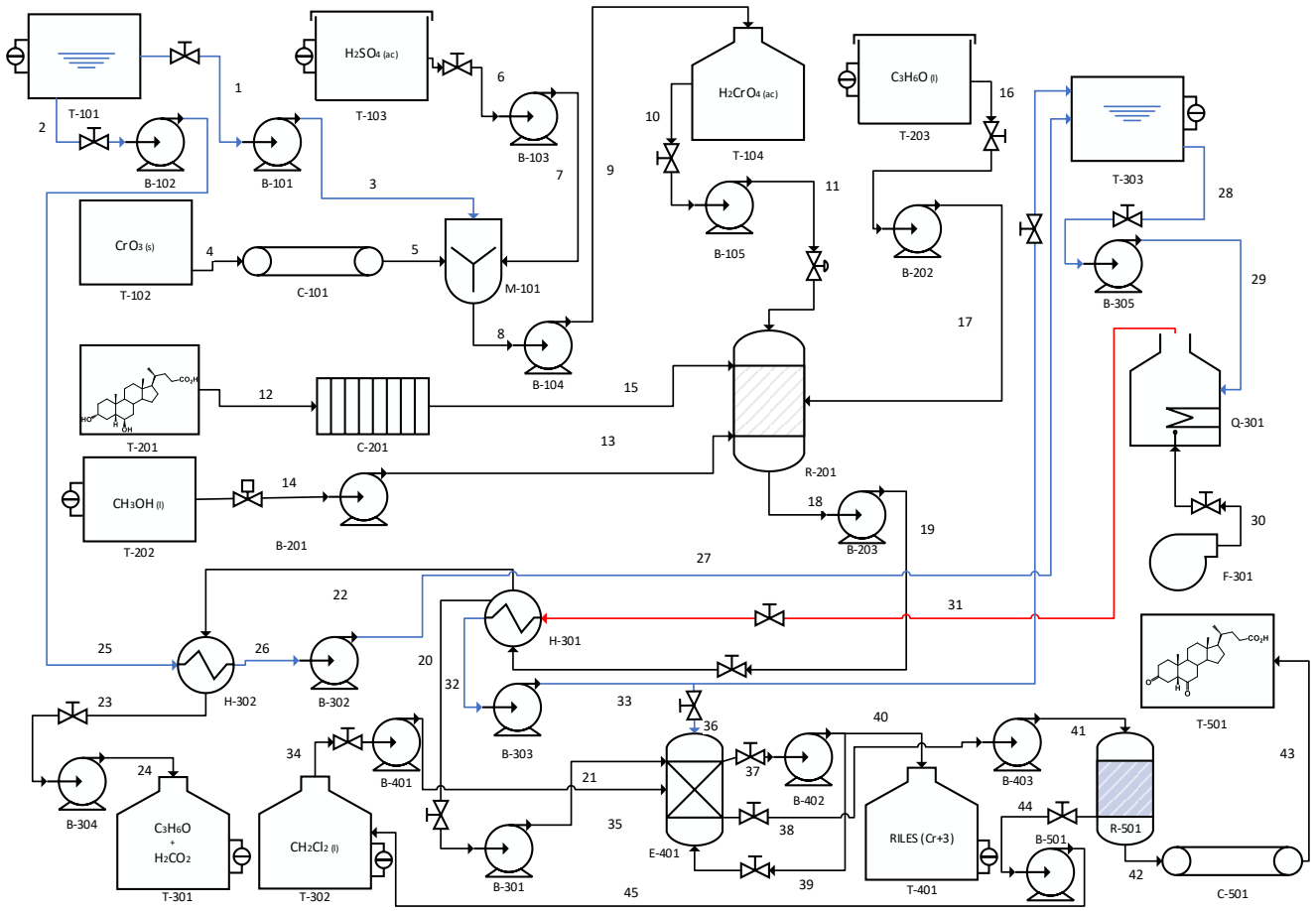
57. Oyarce, J.; Aitken, V.; González, C.; Ferrer, K.; Olea, A. F.; Parella, T.; and Espinoza Catalán, L. Synthesis and Structural Determination of New Brassinosteroid 24-Nor-5α-Cholane Type Analogs *Molecules*, **2019**, *24*, 4612.
58. Díaz, K.; Espinoza, L.; Carvajal, R.; Conde-González, M.; Niebla, V.; Olea, A. F.; and Coll, Y. Biological Activities and Molecular Docking of Brassinosteroids 24-Norcholane Type Analogs *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1832.
59. Lee, G.; Downey, W.; Maass, M. Kinetics of the chromic acid oxidation of alcohols in aqueous acetone solutions. *Canadian Journal of Chemistry*. **1968**, *46*, 441.
60. Raymond, A. Improved Synthesis of 3-keto, 4-ene-3-keto and 4,6-diene-3-keto Bile Acids. *Steroids*. **1982**, *41*, 475- 484.
61. Herrera, H.; Carvajal, R.; Olea, A.; and Espinoza, L. Structural Modifications of Deoxycholic Acid to Obtain Three Known Brassinosteroid Analogues and Full NMR Spectroscopic Characterization. *Molecules*, **2016**, *21*, 1139.
62. Núñez, M.; Reyes, Y.; Rosabal, L.; Martínez, L. Spirostane analogs of brassinosteroids and their use potentialities in agriculture. *Cultiv. Trop.* **2014**, *35*, 34–42.
63. Espinoza, L.; Cortes, M. Synthesis and biological activities of two new brassinosteroids functionalized in ring C. *Bol. Soc. Chil. Quim*. **2002**, *47*, 335–347.
64. Espinoza, L.; Cortes, M. Synthesis and biological activity of brassinosteroids analogues. *Bol. Soc. Chil. Quim.* **2002**, *47*, 511–516.
65. Khan, T.; Fariduddin, Q.; Yusuf M. Low-temperature stress: is phytohormones application a remedy? *Env. Sci. Poll. Res.* **2017**, *24*, 21574-21590
66. Donaubauer, J.R.; Greaves, A.M.; McMorrris, T.C. A novel synthesis of brassinolide. *Chem. Inf.*, **1984**, 15-52
67. Rao, S.S.R.; Vardhini, B.V.; Sujatha, E.; Anarudha, S. Brassinosteroids- a new class of phytohormones. *Current Science*, **2002**, *82*, 1239-1244
68. Khripach, V.A.; Zhabinskii, V.N.; Khripach, N.B.; New Practical Aspects of Brasinosteroids and Results of Their Ten-Year Agricultural Use in Russia and Belarius. *Springer, Dordrecht*, **2003**, 978-94-017-0948-4
69. Redagrícola (02 noviembre 2017). De la semántica a la agronomía. Fitohormonas: reguladores de crecimiento y bioestimulantes. Recuperado de https://www.redagricola.com/cl/fitohormonas-reguladoras-de-crecimiento-y-bioestimulantes/
70. Plant Growth Regulators Market Size, Share & COVID-19 Impact Analysis, By Type (Cytokinins, Auxins, Gibberellins, Ethylene, and Others), Crop Type (Cereals, Oilseeds & Pulses, Fruits & Vegetables, Turf & Ornamentals, and Others), and Regional Forecast, 2021-2028. *Fortune Business Insights*, **2022**, 165.
71. Corteava (03 marzo 2022). The Future of Food and Farming. Recuperado de https://www.corteava.com/resources/feature-stories/nextgenfarming.html
72. World Integrated Trade Solution (09 agosto 2022). Herbicides, anti-sprouting products and plant-growth regulators; put up in forms or packings for retail sale or as

preparations or articles imports/exports. Recuperado de https://wits.worldbank.org/trade/comtrade/en/country/ALL/year/2018/tradeflow/Imports/partner/WLD/product/380830
73. GMT y Cía Ltda. (09 agosto 2022). Bioestimulantes. Recuperado de https://www.gmtchile.cl/gmtagro/
74. IONA Ltda. (09 agosto 2022). Insumos Orgánicos y Naturales. Recuperado de https://ionachile.cl/
75. Instituto Nacional de Estadísticas (INE) (09 agosto 2022). Agricultura, agroindustria y pesca. Recuperado de https://www.ine.cl/estadisticas/economia/agricultura-agroindustria-y-pesca/hortalizas
76. Anaya, A., Pedroza, H. Escalamiento, el arte de la ingeniería química: Plantas pioloto, el paso entre el huevo y la gallina. *Tecnología, Ciencia y Educación*, **2008**, *23(1)*, 31-39.
77. Organic Chemistry Portal (09 de Agosto 2022). Jones Oxidation. Recuperado de https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/jones-oxidation.shtm
78. Decreto 148/2004, de 16 de junio, aprueba reglamento sanitario sobre manejo de residuos peligrosos. *Diario Oficial de la República de Chile*, 30 de junio de 2004, núm. 131, pp. 26784-26786.
79. Tsybulskaya, O. N.; Ksenik, T.V.; Yudakov, A.A.; Slesarenko, V.V; Reagent decontamination of liquid chrome-containing industrial wastes. *Environmental Technology & Innovation*, **2018**, 1016.
80. F. Froment, B. Bischoff. Chemical Reactor Analysis and Design. John Willey & Sons, New York, 1979.
81. Edward L. Paul. Handbook of Industrial Mixing Processes. *Mc Graw Hill*, **2004**.
82. Harris D.C. Análisis Químico Cuantitativo Tercera edición. **2002**.
83. E. Hisham. Kinetic spectrophotometric determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **2002**, *29*, 835-842.
84. A. Brucato, M. Ciofalo. Numerical prediction of flow field in a baffled stirred vessel: alternative modeling approaches. *Chem. Eng. Sci.* **1998**, *53*, 3653-3684.
85. García, D.; Jáuregui, U. Hidrodinámica en tanques agitados con turbinas de disco con paletas planas. *Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, **2006**, *38*, 97-113.
86. King, R. L.; Hiller, R. A.; Tatterson, G. B. Power Consumption in a Mixer. *AIChE Journal*, **1988**, *34*, 506-509.
87. H. Perry. Perry's Chemical Engineer's Handbook. *McGraw-Hill*, **1950**.
88. GemmeCotti European Pumps (06 de noviembre 2022). Chemical Pumps. Recuperado de https://www.gemmecotti.com/chemical-pumps/htm-ss-316-mag-drive-centrifugal-pumps/
89. Do Top Zhejiang Industry Co. (06 de noviembre 2022). Conveyor Belt. Recuperado de https://www.zjdotop.com/product/type/29

90. Wenzhou CHINZ Machinery Co., Ltd. (06 de noviembre 2022). Mixing Tank with Agitator. Recuperado de https://www.chinzwz.com/mixing-tank/stainless-steel-mixing-tank/mixing-tank-with-agitator.html?keyword=mixing%20tanks&82E75F5AF5D2D01C&matchtype=p
91. Daeyoo Tech. Co., Ltd. (06 de noviembre 2022). Pharmaceutical Equipment. Recuperado de https://www.dayuwz.com/300l-6000l-multifunction-sanitary-chemical-reactor-tank-industrial-medicine-batch-reactor-for-sale.html
92. Jiangsu SHIJIE Technology Co., Ltd. Plate Heat Exchanger. Recuperado de https://en.sj-mvr.com/products/tubular-heat-exchanger
93. Wuxi Zozen Boilers Co., Ltd. (06 de noviembre 2022). WNS SERIES GAS-FIRED (OIL-FIRED) STEAM (HOT WATER) BOILER. Recuperado de https://en.zozen.com/products/wns-series-gas-oil-fired-steam-hot-water-boiler.html?5xyFrom=google-gg
94. Lehmann Industrie (06 de noviembre 2022). Laboratory Mixer-Settlers. Recuperado de https://lehmann-industrie.de/en/mixer-settlers/
95. GWSI Inc. (06 de noviembre). Industrial Rotary Evaporator. Recuperado de https://www.gwsilabs.com/industrial-rotary-evaporator/
96. Conexionesan (06 de noviembre 2022). Capex: su importancia para las proyecciones financieras. Recuperado de https://www.esan.edu.pe/conexion-esan/capex-su-importancia-para-las-proyecciones-financieras
97. Zumaeta, J. Estimación de costes y rentabilidad de equipos. Santiago de Chile.
98. Zhengzhou Zhengshi Chemical Co. Ltd. (06 de noviembre 2022). Plant Growth Regulator Raw Material> 28-Homobrassinolide. Recuperado de https://www.zs-chemical.com/product/100.html

Anexos

A. Diagrama de flujo del proceso (PFD).



B. Pesos moleculares.

P.M($C_{24}H_{40}O_4$)	392,57	[g/mol]
P.M($C_{24}H_{36}O_4$)	388,28	[g/mol]
P.M(CrO_3)	99,95	[g/mol]
P.M(H_2O)	18,02	[g/mol]
P.M(H_2CrO_4)	117,99	[g/mol]
P.M(H_2CrO_3)	101,99	[g/mol]
P.M(H_2SO_4)	98,02	[g/mol]
P.M($Cr(OH)_3$)	103,00	[g/mol]
P.M(CH_3OH)	32,04	[g/mol]

C. Proporciones empleadas de reactivos/solventes.

Reactivo de Jones		
CrO_3	6,5	[g]
H_2SO_4	6	[mL]
H_2O	18	[mL]
[H_2CrO_4]	2,708	M
Proporciones		
CrO_3:H_2SO_4	0,592	[ton/ton]
CrO_3:H_2O	0,361	[ton/ton]
$C_{24}H_{40}O_4$:H_2CrO_4	1,333	[mol/mol]
$C_{24}H_{40}O_4$:C_3H_6O	15,68	[ton/ton]
$C_{24}H_{36}O_4$:CH_2Cl_2	1,33	[ton/ton]
[$C_{24}H_{36}O_4$] i	0,125	[mol/L]
[H_2CrO_4] i	0,208	[mol/L]

D. Datos cinéticos experimentales con un 25% en exceso de Jones.

Espectrofotometría UV-VIS									
$[H_2CrO_4]$= 21,1 mM (25% exc.); $[C_{24}H_{40}O_4]$= 12,65 mM / λ=450 [nm]									
mpo nin]	Dilución	Absorbancia [-]	$[H_2CrO_4]$ mM	$[C_{24}H_{36}O_4]$ mM	Conversión (X) [-]	Velocidad H_2CrO_4 [mM/s]	d $[H_2CrO_4]$/dt [mM/s]	log(ΔA/Δt)	log($[H_2CrO_4]$)
0	10	0,099	2,920	13,635	4,545	-	-	-	-
5	1	0,437	1,438	14,746	4,915	-4,94,E-03	5,24,E+00	0,720	-2,842
10	1	0,275	0,889	15,158	5,053	-1,83,E-03	1,94,E+00	0,289	-3,051
15	1	0,22	0,702	15,298	5,099	-6,22,E-04	6,60,E-01	-0,180	-3,153
20	1	0,194	0,614	15,364	5,121	-2,94,E-04	3,12,E-01	-0,506	-3,212
25	1	0,177	0,556	15,408	5,136	-1,92,E-04	2,04,E-01	-0,690	-3,255
30	1	0,163	0,509	15,443	5,148	-1,58,E-04	1,68,E-01	-0,775	-3,293
35	1	0,15	0,465	15,476	5,159	-1,47,E-04	1,56,E-01	-0,807	-3,333
40	1	0,141	0,434	15,499	5,166	-1,02,E-04	1,08,E-01	-0,967	-3,362
50	1	0,125	0,380	15,540	5,180	-9,04,E-05	9,60,E-02	-1,018	-3,420
60	1	0,109	0,326	15,581	5,194	-9,04,E-05	9,60,E-02	-1,018	-3,487

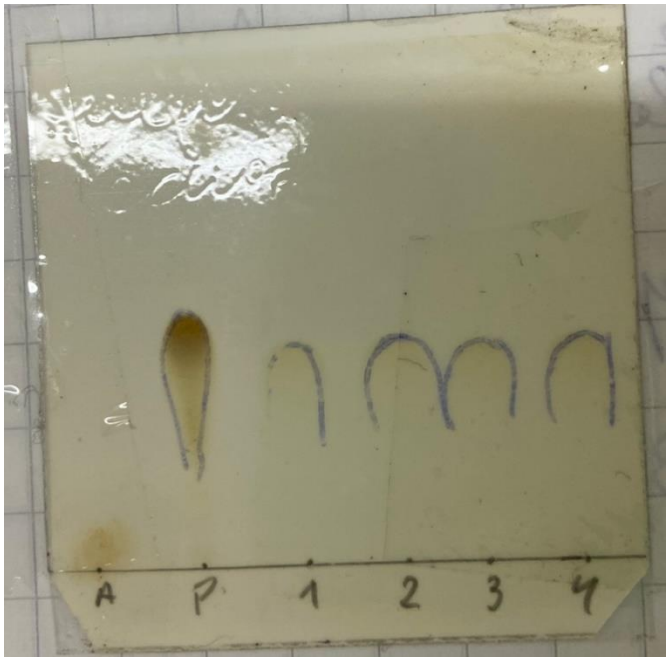
E. Datos cinéticos experimentales con 50% en exceso de Jones.

Espectrofotometría UV-VIS									
$[H_2CrO_4]$= 25,4 mM (50% exc.); $[C_{24}H_{40}O_4]$= 12,65 mM / λ=450 [nm]									
Tiempo [min]	Dilución	Absorbancia [-]	$[H_2CrO_4]$ mM	$[C_{24}H_{36}O_4]$ mM	Conversión (X) [-]	Velocidad H_2CrO_4 [mM/s]	d $[H_2CrO_4]$/dt [mM/s]	log(ΔA/Δt)	log($[H_2CrO_4]$)
0	10	0,200	6,345	11,067	3,689	-	-	-	-
5	1	1,254	4,209	12,669	4,223	-7,12,E-03	-1,26,E-01	-0,900	-2,376
10	1	1,218	4,086	12,760	4,253	-4,07,E-04	-7,20,E-03	-2,143	-2,389
15	1	1,129	3,785	12,986	4,329	-1,01,E-03	-1,78,E-02	-1,750	-2,422
20	1	1,084	3,632	13,101	4,367	-5,09,E-04	-9,00,E-03	-2,046	-2,440
25	1	1,040	3,483	13,213	4,404	-4,97,E-04	-8,80,E-03	-2,056	-2,458
30	1	0,984	3,293	13,355	4,452	-6,33,E-04	-1,12,E-02	-1,951	-2,482
35	1	0,931	3,113	13,490	4,497	-5,99,E-04	-1,06,E-02	-1,975	-2,507
40	1	0,895	2,991	13,582	4,527	-4,07,E-04	-7,20,E-03	-2,143	-2,524
45	1	0,858	2,866	13,676	4,559	-4,18,E-04	-7,40,E-03	-2,131	-2,543
50	1	0,820	2,737	13,772	4,591	-4,30,E-04	-7,60,E-03	-2,119	-2,563
55	1	0,784	2,615	13,864	4,621	-4,07,E-04	-7,20,E-03	-2,143	-2,583
60	1	0,763	2,544	13,917	4,639	-2,37,E-04	-4,20,E-03	-2,377	-2,595
70	1	0,699	2,327	14,080	4,693	-3,62,E-04	-6,40,E-03	-2,194	-2,633

F. Datos cinéticos experimentales con un 121% en exceso de Jones.

Espectrofotometría UV-VIS $[H_2CrO_4]$= 37,0 mM (121% exc.); $[C_{24}H_{40}O_4]$= 12,65 mM / λ=450 [nm]									
Tiempo [min]	Dilución	Absorbancia [-]	$[H_2CrO_4]$ mM	$[C_{24}H_{56}O_4]$ mM	Conversión (X) [-]	Velocidad H_2CrO_4 [mM/s]	d $[H_2CrO_4]$/dt [mM/s]	log(ΔA/Δt)	log($[H_2CrO_4]$)
0	100	0,069	19,023	1,557	0,519	-	-	-	-
5	10	0,328	10,685	7,811	2,604	-2,78,E-02	-4,92,E-01	-0,308	-1,971
10	10	0,320	10,414	8,015	2,672	-9,04,E-04	-1,60,E-02	-1,796	-1,982
20	10	0,292	9,464	8,727	2,909	-1,58,E-03	-2,80,E-02	-1,553	-2,024
30	10	0,253	8,142	9,719	3,240	-2,20,E-03	-3,90,E-02	-1,409	-2,089

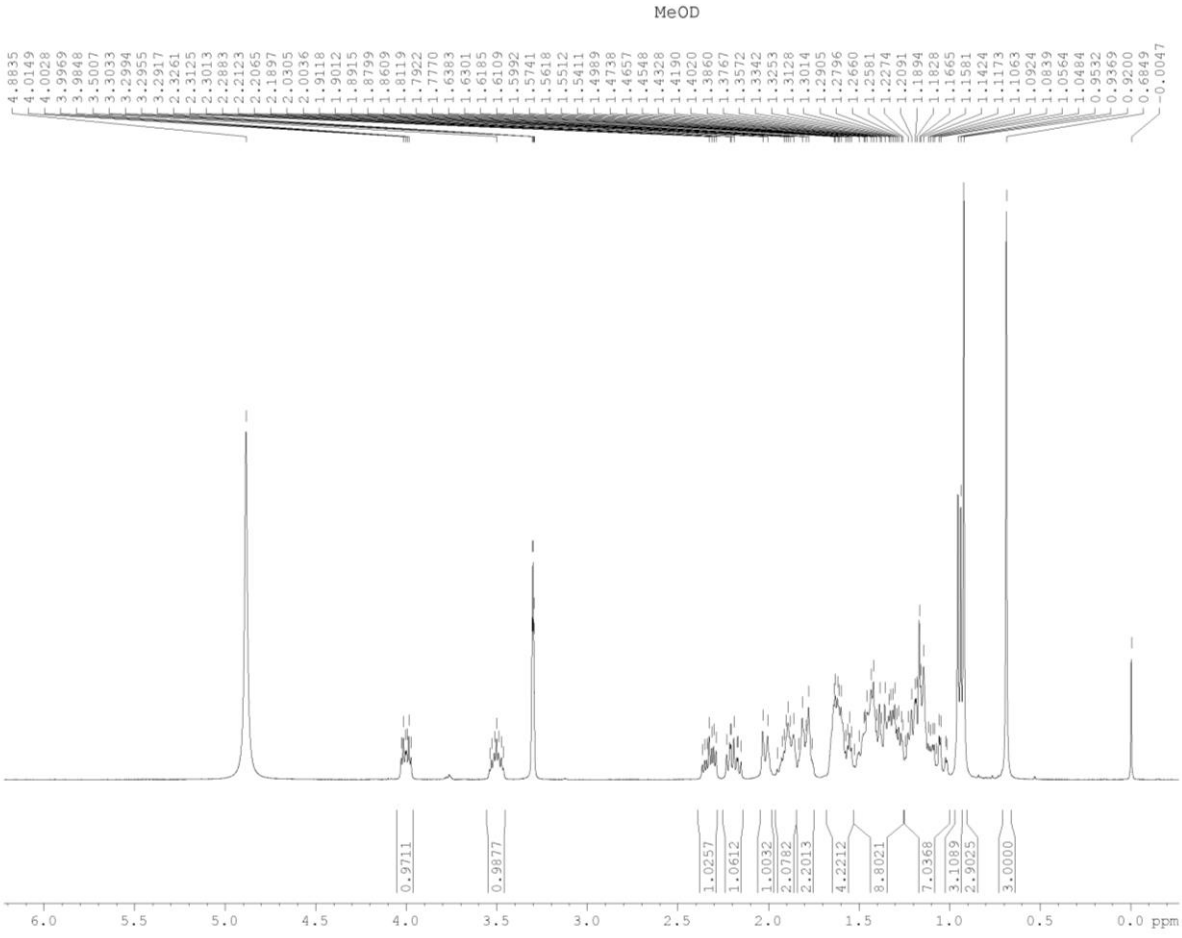
G. Cromatografía de Capa Fina (TLC) para monitoreo de reacción de dioxidación.



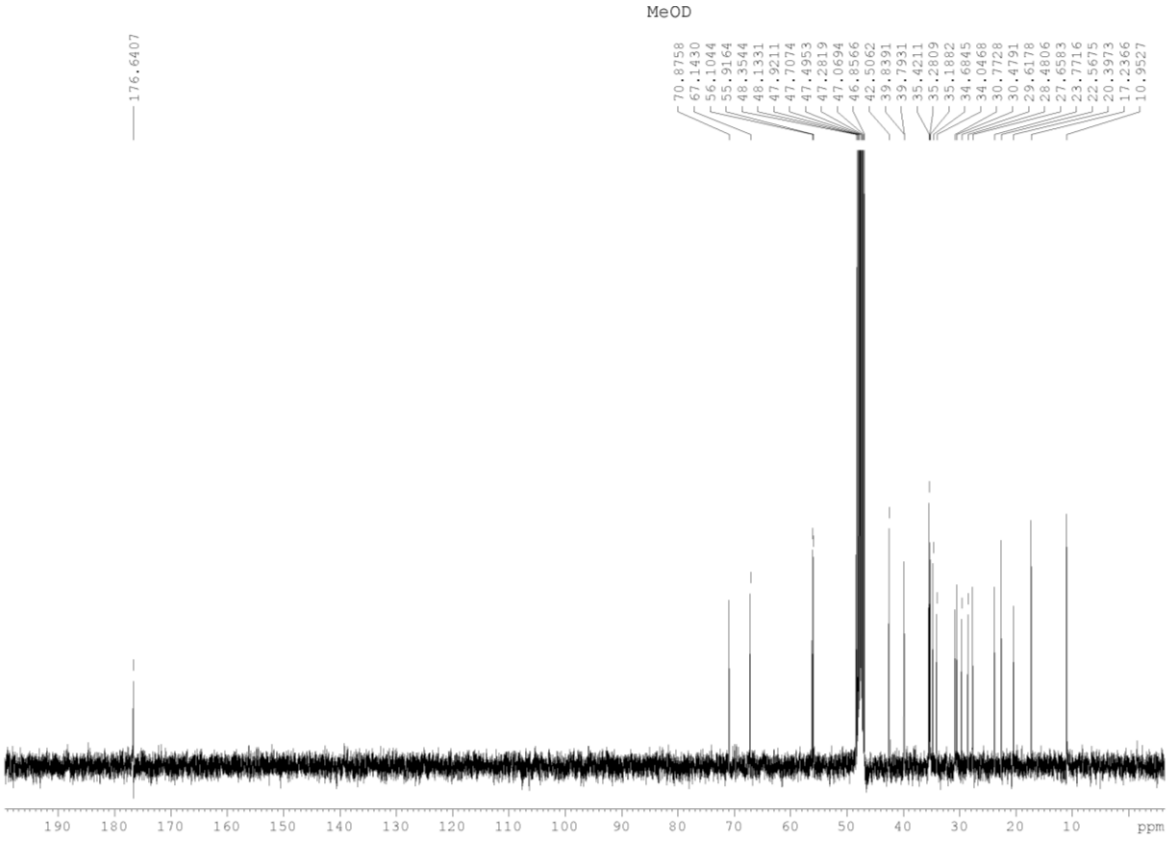
H. Flujo de caja del proyecto.

Año	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingresos		$ 58.060.800,00	$ 58.641.408,00	$ 59.227.822,08	$ 59.820.100,30	$ 60.418.301,30	$ 61.022.484,32	$ 61.632.709,16	$ 62.249.036,25	$ 62.871.526,61	$ 63.500.241,88
Egresos		$ -55.865.271,09	$ -56.423.923,80	$ -56.988.163,04	$ -57.558.044,67	$ -58.133.625,11	$ -58.714.961,37	$ -59.302.110,98	$ -59.895.132,09	$ -60.494.083,41	$ -61.099.024,24
Utilidad Operacional (UO)	$0	$ 2.195.528,91	$ 2.217.484,20	$ 2.239.659,04	$ 2.262.055,63	$ 2.284.676,19	$ 2.307.522,95	$ 2.330.598,18	$ 2.353.904,16	$ 2.377.443,20	$ 2.401.217,64
Venta Activos											
Valor Libro Activos											
Interés de Crédito de LP											
Interés de Crédito de CP											
Pérdida del Ejercicio		$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0
Depreciación		-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268	-$230.268
Utilidad Antes de Impuestos	$0	$1.965.261	$1.987.217	$2.009.391	$2.031.788	$2.054.409	$2.077.255	$2.100.331	$2.123.637	$2.147.176	$2.170.950
Impuestos 15%	$0	-$294.789	-$298.082	-$301.409	-$304.768	-$308.161	-$311.588	-$315.050	-$318.545	-$322.076	-$325.643
Utilidad Después de	$0	$1.670.472	$1.689.134	$1.707.983	$1.727.020	$1.746.247	$1.765.667	$1.785.281	$1.805.091	$1.825.099	$1.845.308
Depreciación		$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268	$230.268
Valor Libro Activos											
Pérdida del Ejercicio		$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0	$0
Puesta en	$ -5.757.785,00										
Capital de	$ -7.446.285,00										
Recuperación Capital de Trabajo											$ 7.446.285,00
Inversión Activos Depreciables	-$1.688.500,00	$0	$0	-$263.300,00	$0	$0	-$263.300,00	-$194.000,00	$0	-$263.300,00	-$981.200,00
Mantención Equipos		$ -26.806,63	$ -27.610,82	$ -28.439,15	$ -29.292,32	$ -30.171,09	$ -31.076,23	$ -32.008,51	$ -32.968,77	$ -33.957,83	$ -34.976,57
Amortización Crédito de LP											
Amortización Crédito de CP											
Flujo de Caja	-$14.892.570,00	$1.873.933,09	$1.891.790,89	$1.646.511,18	$1.927.995,11	$1.946.343,81	$1.701.558,43	$1.789.540,08	$2.002.389,91	$1.758.109,03	$8.505.683,57
Financiamiento Largo Plazo											
Financiamiento Corto Plazo											
Flujo de Caja Neto	-$14.892.570,00	$1.873.933,09	$1.891.790,89	$1.646.511,18	$1.927.995,11	$1.946.343,81	$1.701.558,43	$1.789.540,08	$2.002.389,91	$1.758.109,03	$8.505.683,57
VAN		-$13.040.857,46	$3.743.291,68	$3.518.778,22	$3.551.644,68	$3.851.259,74	$3.627.725,65	$3.469.878,67	$3.768.186,24	$3.739.651,80	$10.162.934,69

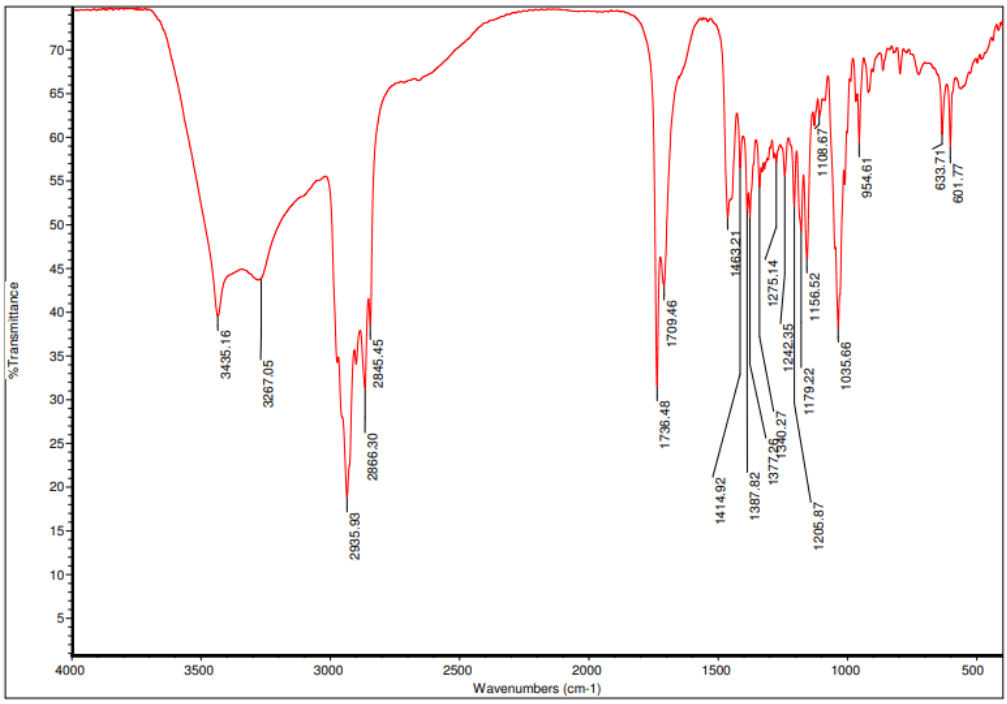
I. Espectro ^{1}H-RMN ácido hiodeoxicólico (**10**).



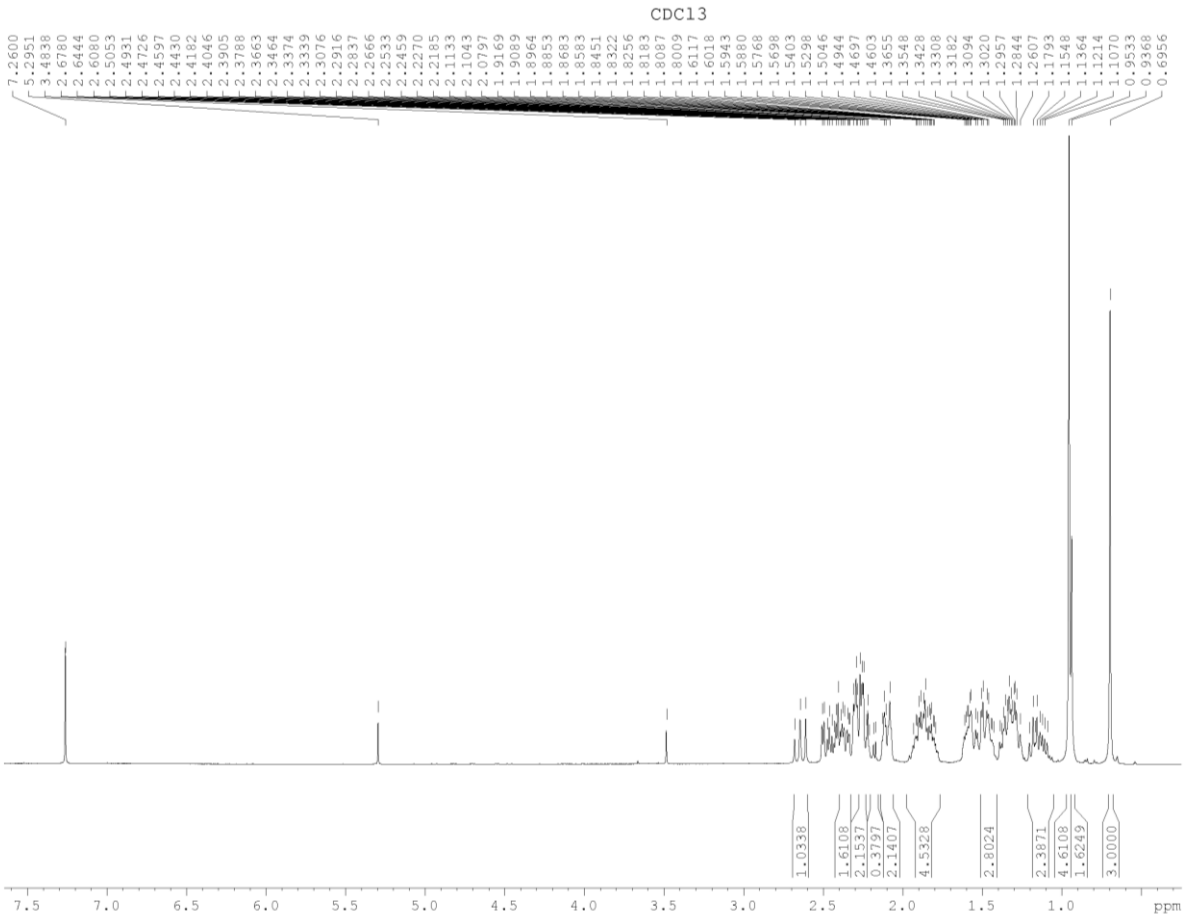
J. Espectro ^{13}C-RMN ácido hiodeoxicólico (**10**).



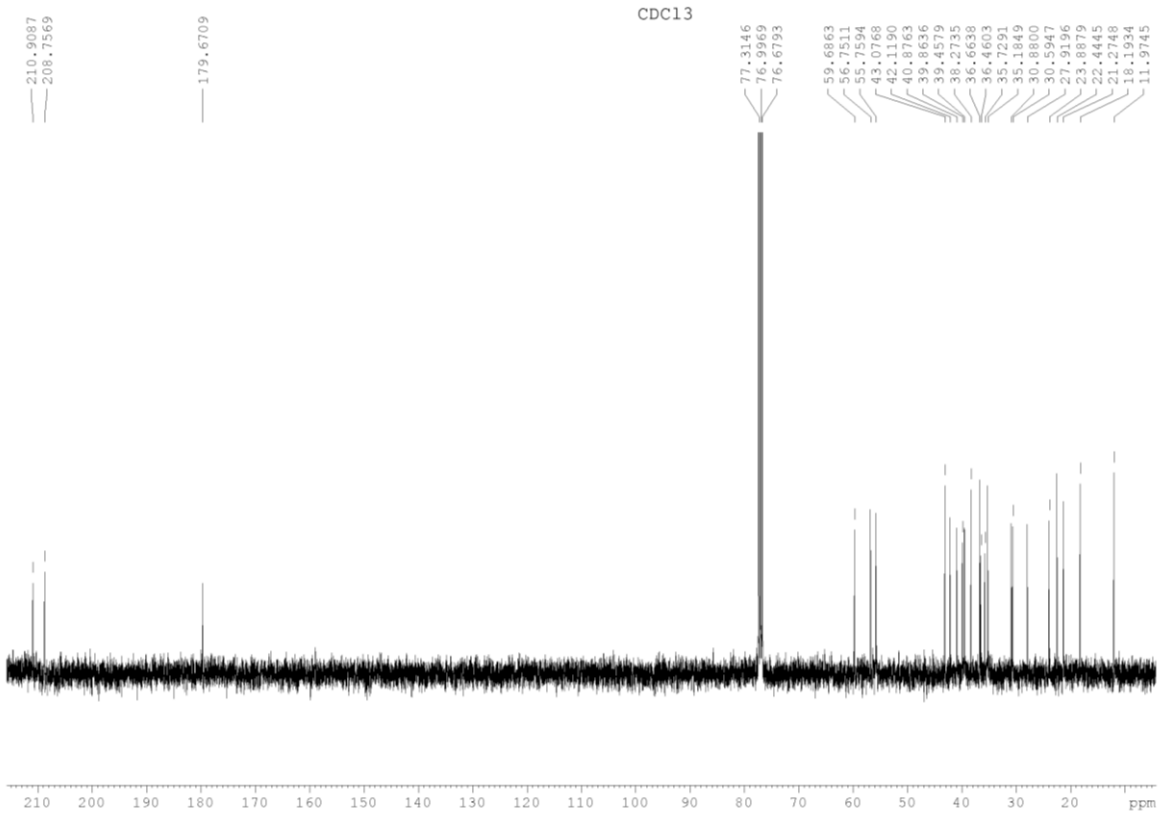
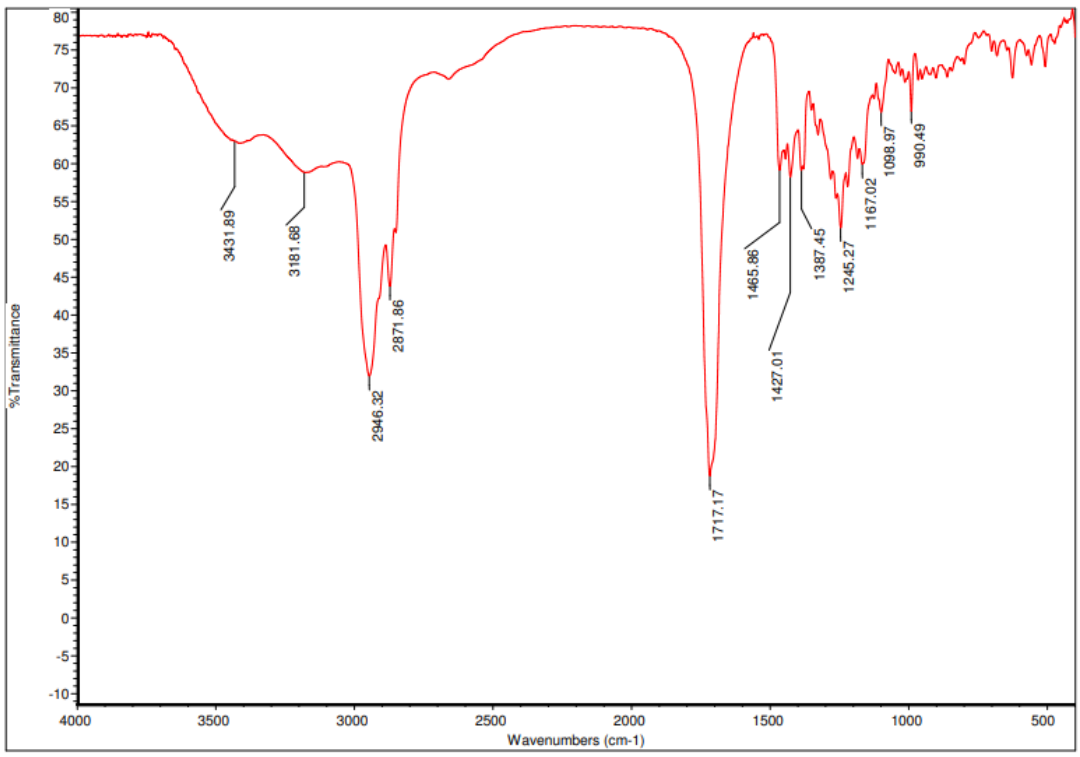
K. Espectro IR ácido hiodeoxicólico (**10**).



L. Espectro ^{1}H-RMN producto dioxidado (**34**).



M. Espectro ^{13}C-RMN producto dioxidado (**34**).



N. Espectro IR producto dioxidado (**34**).