

Artículo de Revisión

Mecanoquímica: una herramienta importante en la reactividad en el Estado Sólido

Mechanochemistry: an important tool in solid-state reactivity

M. Fernanda Muñoz Tecocoatzi¹, José C. Páez-Franco¹, Guadalupe Coyote Dotor¹, Alejandro Dorazco-González¹, René Miranda-Ruvalcaba³, David Morales-Morales², y Juan M. Germán-Acacio^{1*}

¹ Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica-UNAM, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, Ciudad de México CP 14000, México.

² Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.

³ Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México 54740, México

*Correspondencia: jmga@cic.unam.mx (Juan M. Germán-Acacio)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v16i2.973>

Recibido: 09 de mayo de 2022; Aceptado: 21 de julio de 2022

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Resumen

Los inicios de la mecanoquímica pueden remontarse a la prehistoria teniendo registro de su uso en la era de la Grecia antigua presentando importantes avances a inicios del siglo XIX con los trabajos de Lea Carey (considerado el primer mecanoquímico) y de Michael Faraday. A pesar de que la mecanoquímica se conoce desde hace mucho tiempo, esta herramienta sintética no ha recibido la suficiente atención por varias comunidades científicas como un método de preparación robusto de compuestos químicos. Se pueden enumerar distintos factores de este poco entusiasmo hacia la mecanoquímica, siendo los principales la falta de terminología y nomenclatura común, aunado al poco entendimiento de los procesos mecanísticos involucrados (identificación de intermediarios o proposición de mecanismos de reacción). Aún con estas disyuntivas, los métodos mecanoquímicos son procesos de preparación con un alto valor de importancia desde el punto de vista de la Química Verde, ya que las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia o en cantidades catalíticas de disolvente, evitándose el uso de grandes cantidades de este medio. Así, en esta revisión se busca dar un panorama de la situación actual de la mecanoquímica y su uso en distintas áreas de la ciencia.

Palabras clave: mecanoquímica, química verde, química medicinal, reacciones en estado sólido

Abstract

The beginnings of mechanochemistry can be traced back to prehistory, having a record of its use in ancient Greek and presenting important advances at the beginning of the 19th century with important works by Lea Carey (considered the first mechanochemist) and Michael Faraday. Although mechanochemistry has been known for a long time, this synthetic tool has not received enough attention from various scientific communities as a robust preparation method for compounds in general. Different factors of this lack of enthusiasm towards mechanochemistry can be listed, the main ones being the lack of terminology and common nomenclature, added to the little understanding of its mechanistic processes (identification of intermediates or proposal of reaction mechanisms). Despite these dilemmas, mechanochemical methods are preparation processes with a high value of importance from the point of view of Green Chemistry, since the reactions can be carried out in the absence or in catalytic amounts of solvent, avoiding the use of large amounts of this medium. Hence, in this review, we want to give an overview of the current situation of mechanochemistry and its use in different areas of science.

Keywords: mechanochemistry, green chemistry, medicinal chemistry, solid-state reactions

1. Introducción

La Química Verde busca el desarrollo de reacciones ambientalmente amigables, que generen una nula o poca cantidad de residuos y que sean altamente eficientes desde el punto de vista de rendimientos, que se lleven a cabo en condiciones suaves y que resulten benignas para el ambiente. Esta rama de la Química se considera una filosofía regida por doce principios (Anastas *et al.*, 1998; Tang *et al.*, 2005; Germán-Acacio, 2009)

La Química Verde es una disciplina que busca reducir el uso de materiales y fuentes peligrosas para el ambiente. A principios de los años noventa se centró la atención en este campo, con el incremento de cuestiones como el calentamiento global, el manejo de desperdicios químicos y la contaminación causada por procesos industriales (Sheldon, 2008). El aumento en el interés sobre la Química Verde se vio reflejado con la aparición en 1999 de la revista de la Royal Society denominada Green Chemistry. También en la American Chemical Society han aparecido otras revistas con intereses relacionados con la Química Verde: ACS Sustainable Chemistry & Engineering, Environmental Science and Technology, Environmental Science and Technology Letters, Organic Process Research & Development. Recientemente surgió la revista Green Chemical Engineering. Los doce principios de esta disciplina, son una guía para la síntesis verde (Anastas *et al.*, 1998). Sus objetivos están basados en tratar de reducir el uso de materiales peligrosos, realizar reacciones más benignas al medio, evitar la generación de residuos no biodegradables, así como el uso de fuentes renovables cuando sea posible.

Históricamente, en diferentes áreas de la ciencia han predominado las reacciones en disolución. Este tipo de reacciones se conoce comúnmente como «Química Húmeda», en donde los reactivos son disueltos en un disolvente, ya que se piensa que las moléculas al encontrarse en un medio líquido se promueve una estrecha interacción reactivo-disolvente, lo que facilita la formación de los productos deseados. Adicionalmente en este tipo de reacciones, el disolvente ayuda a dispersar el calor que se genera *in situ*. Por otro lado, la Química del Estado Sólido explora la reactividad de sustancias en

estado sólido, las cuales pueden ser inducidas por métodos tales como microondas, ultrasonido, irradiación de luz UV-Visible y molienda (Solares-Briones *et al.*, 2021). Lo que se promueve con estas reacciones, es principalmente llevarlas a cabo en ausencia o con una mínima cantidad de disolvente como medio de reacción. Margaret E. Etter (1991) sugirió que: «- Frecuentemente, la fase que es obtenida por síntesis en estado sólido es idéntica a la obtenida en el crecimiento de cristales en disolución, implicando que el disolvente no es necesario para dirigir las moléculas con interacciones intermoleculares direccionales y fuertes para la formación cristalina preferida-». Por consiguiente, en este tipo de reacciones ocurre una transformación química promovida por energía mecánica, lo que se define como procesos mecanoquímicos. Por simplicidad, estos procesos mecanoquímicos también se mencionan de forma indistinta como molienda.

El concepto de reactividad química entre sólidos es complejo de definir. Se ha argumentado que la síntesis en estado sólido (Rothenberg *et al.*, 2001; Germán-Acacio, 2009) ocurre con un intermediario en fase líquida, como es una fase eutéctica o fundida y estas reacciones no pueden ser vistas como una auténtica reacción sólido-sólido. Este es el caso para reacciones activadas mecanoquímicamente, ya que se ha indicado que el calor generado en el transcurso del proceso induce a una fusión local en la interfase de los diferentes cristales y también de reacciones de amasamiento que requieren pequeñas cantidades de disolvente entre los reactivos. Otros mecanismos aceptados de cómo proceden las reacciones por molienda son: (1) difusión molecular; y (2) formación de un intermediario amorfo (Friščič *et al.*, 2009; Solares-Briones *et al.*, 2021).

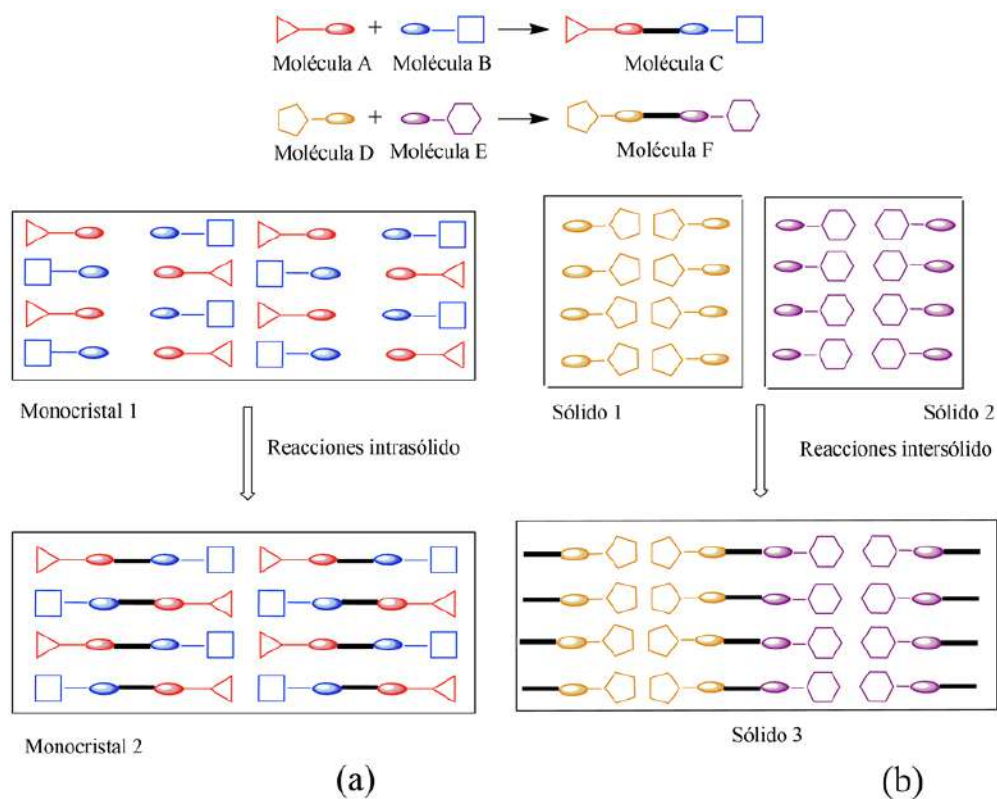


Figura 1. Esquematización de reacciones en estado sólido según Braga. Adaptado de la referencia (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

Figure 1. Schematization of solid-state reactions according to Braga. Adapted from reference (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

De manera general, se han clasificado las reacciones entre sólidos en dos tipos: (1) reacciones intrasólido; y (2) reacciones intersólido, (Fig. 1) (Braga *et al.*, 2004). Otra clasificación son las reacciones gas-sólido, sin embargo, no se discutirán en esta revisión (Braga *et al.*, 2005).

Las reacciones intrasólido son aquellas donde la reacción toma lugar dentro del cristal (basados en los postulados topoquímicos y en la movilidad molecular dentro de la celda unitaria). Por otro lado, las reacciones intersólido se refieren a la reactividad de al menos dos sólidos por medio de mecanoquímica.

Los postulados topoquímicos (Kohlschütter *et al.*, 1918) fueron premisas que dieron lugar a una teoría general que explicaba las reacciones intrasólido, aunque contaban con un limitado poder predictivo, ya que solo anticipaban correctamente reacciones de cicloadición [2+2]. Posteriormente, Schmidt (1971) llevó a cabo extensos estudios cristalográficos y fotoquímicos con polimorfos derivados del ácido cinámico (α , β y γ). Sus hallazgos demostraron que las formas α y β eran fotoactivas para la reacción de cicloadición [2+2] pero la forma γ no lo era. A partir de esto se plantearon los postulados topoquímicos que pueden ocurrir dentro de un cristal, (Fig. 2) (Germán-Acacio, 2009).

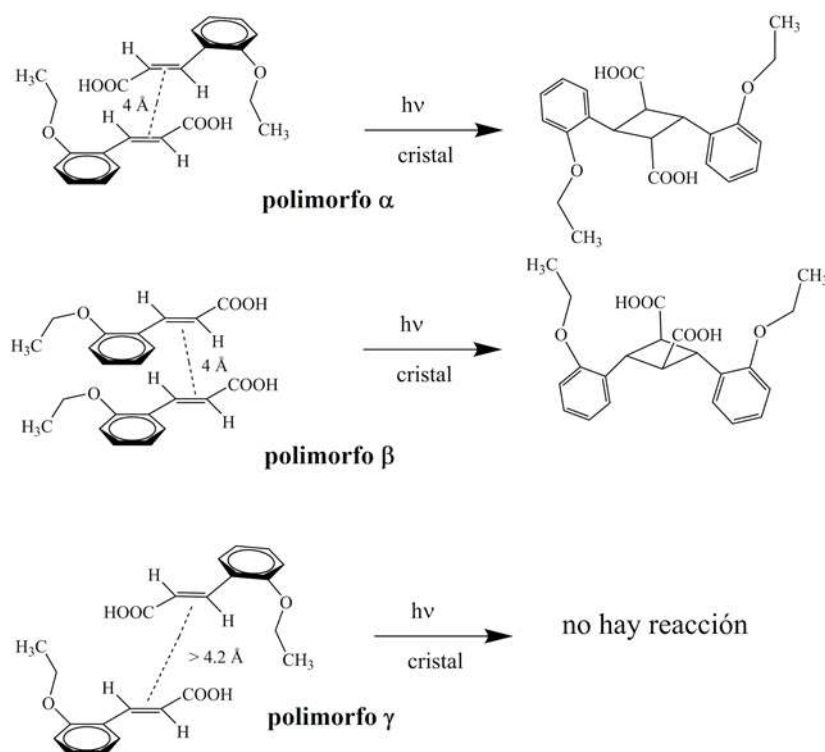


Figura 2. Fotoreactividad en estado sólido de los polimorfos del Ácido o-etoxi-trans-cinámico
Figure 2. Solid-state photoreactivity of o-ethoxy-trans-cinnamic acid polymorphs

Para que se lleve a cabo la fotodimerización, los fragmentos C=C se deben ubicar de forma paralela o antiparalela a una distancia centro a centro de < 4.2 Å. En los tres sólidos los alquenos se encuentran empaquetados en una dimensión, apilados de forma desplazada. En las formas α y β , los fragmentos C=C se disponen con una separación de 4 Å. En el caso del polimorfo α , las moléculas están

orientadas en una forma antiparalela relacionadas por un centro de inversión cristalográfico. Este arreglo molecular da lugar a la formación del ácido α -truxílico «cabeza-cola». En el caso de la forma β , los C=C se encuentran relacionados por un eje de traslación y orientados de forma paralela formando el ácido β -truxílico «cabeza-cabeza». Se destaca que los productos obtenidos después de la irradiación presentan estereoquímicas distintas debido a su forma de empaquetamiento. El polimorfo γ es fotoestable ya que los fragmentos C=C se localizan muy lejos para reaccionar ($> 4.2 \text{ \AA}$) (Germán-Acacio, 2009).

Schmidt (1971) propuso que estas reacciones se llevan a cabo en dos pasos: (1) formación de una molécula excitada proveniente de una molécula en estado basal después de ser irradiada con luz ultravioleta; y (2) ataque de la molécula excitada a otra que se encuentra en estado basal. Si los orbitales p del sistema π en los dobles enlaces están desalineados, o se localizan muy lejos uno de otro, la fotodimerización no se lleva a cabo después de la irradiación. Estas condiciones son conocidas como reglas topoquímicas (Germán-Acacio, 2009).

De esta manera, las reglas topoquímicas implican cualitativamente que los reactivos, estados de transición y productos finales deben de estar confinados en la «cavidad de reacción» dada por el empaquetamiento cristalino. Cuantitativamente, implica que si la reacción ocurre dentro de las distancias topoquímicamente «permitidas» éstas se llevan a cabo, en caso contrario, no existe un control en la reactividad ya que muchas de estas distancias han sido determinadas empíricamente. Una ventaja en este tipo de reacciones es que dan acceso a productos donde existe un control estereoquímico, que en «Química Húmeda» es difícil de obtener (Ariel *et al.*, 1989; Pokkuluri *et al.*, 1992; Cheung *et al.*, 2000; Germán-Acacio, 2009;).

Desafortunadamente, los postulados topoquímicos son limitados como guía y presentan poco poder de predicción. Distancias intermoleculares adecuadas no garantizan que la reacción ocurra (Murthy *et al.*, 1987). Experimentalmente, el control en la reactividad está basado en prueba y error, y es gobernado por la ruptura y formación de enlaces débiles entre las moléculas (enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, apilamiento π), y por los efectos de empaquetamiento requeridos para organizar los reactivos en una posición adecuada y que son controlados por su posición en la fase condensada. Por otra parte, estos principios están abocados en su mayoría a reacciones de monocristal y no contemplan materiales amorfos en muchas de ellas (García-Gabibay, 2003; Germán-Acacio, 2009).

Ante esto, las reacciones intersólido sí contemplan la reactividad sin importar su forma de inicio (cristalina o amorfa). Con esto, se da lugar a la descripción de la mecanoquímica como una herramienta importante en la reactividad en estado sólido.

2. Mecanoquímica

La International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) define a la mecanoquímica como: «una reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica» (IUPAC, 2012). Los orígenes de la mecanoquímica han sido registrados desde la prehistoria pasando por la antigua Grecia; y posteriormente hubo aportaciones importantes hechas por Lea Carey (considerado el primer mecanoquímico) y Michael Faraday en los siglos XIX-XX (Takacs, 2004, 2003; Takacs, 2007; Takacs, 2013; Solares-Briones *et al.*, 2021). Wilhelm Ostwald consideró que la Química debía

clasificarse dependiendo de la energía involucrada en las reacciones: (1) termoquímica; (2) electroquímica; (3) fotoquímica; y (4) mecanoquímica (Solares-Briones *et al.*, 2021). La definición de Heinicke es la actualmente aceptada: «- mecanoquímica es una rama de la química que se ocupa de las transformaciones químicas y fisicoquímicas de sustancias en todos los estados de agregación producidos por el efecto de procesos de energía mecánica-» (Solares-Briones *et al.*, 2021).

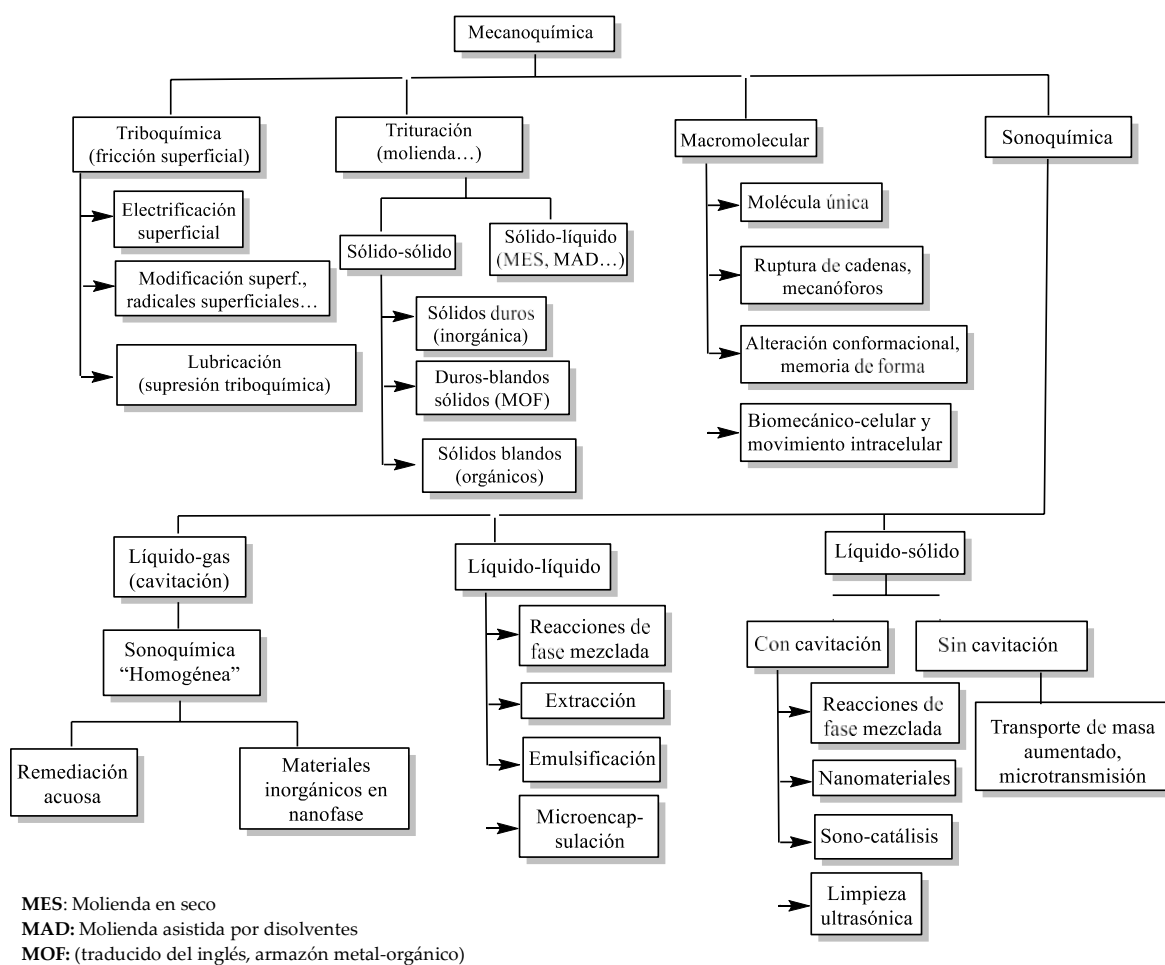


Figura 3. Diferentes ramas de la mecanoquímica. Adaptado de la referencia (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

Figure 3. Different branches of mechanochemistry. Adapted from reference (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

La mecanoquímica es un área que cubre al menos cuatro grandes ramas: (1) triboquímica; (2) trituración; (3) macromolecular; y (4) sonoquímica, (Fig. 3), (Suslick, 2014). Hay que enfatizar que la triboquímica es una rama de la mecanoquímica, ya que muchas veces se confunden estos dos términos. A la triboquímica le interesa el estudio de las reacciones que se llevan a cabo en la superficie de dos sólidos, entre un material lubricante o entre un lubricante y la superficie de un sólido (Kajdas, 2013; Martini *et al.*, 2020). Por lo tanto, la triboquímica es vista como los fenómenos que suceden a nivel de fricción superficial (tribos: fricción). Por otro lado, la mecanoquímica dentro

de sus ramas considera los fenómenos de trituración (molienda) que pueden llevarse a cabo en total ausencia de disolvente(s) (MES: molienda en seco) o asistida por disolvente(s) (MAD), (Fig. 3). Sobre estos términos se ahondará más adelante donde se mencionará la influencia que puede tener en la formación de la fase sólida final. Asimismo, se abordará otro tipo de condiciones preparativas de los métodos mecanoquímicos.

Las otras dos ramas de la mecanoquímica contemplan la parte «macromolecular» relacionada directamente con la mecanoquímica en procesos biológicos y/o de materia condensada blanda (ruptura de cadenas poliméricas, motores moleculares, movimiento biológico) (Suslick, 2014).

Finalmente, la sonoquímica es la parte de la mecanoquímica que le interesa el estudio de reacciones inducidas por consecuencias mecánicas del sonido (Suslick, 2014). En el caso de esta revisión, el interés está centrado en las reacciones promovidas por trituración de sus componentes sólidos (molienda). Por sí sola, la mecanoquímica o molienda es un método de síntesis que satisface los doce principios de la Química Verde (Ardila-Fierro *et al.*, 2021).

3. Condiciones preparativas dentro de las reacciones de molienda

Como se mencionó anteriormente, dentro de los procesos mecanoquímicos estos se pueden llevar a cabo bajo condiciones preparativas como son MES o MAD. Sin embargo, hay otras condiciones preparativas que involucran el empleo de otras matrices como son: (1) molienda asistida por un polímero (MAP); (2) molienda asistida por un líquido de cantidad variable (MALCV); y (3) molienda asistida por un líquido iónico (MALI). Para una mayor profundidad acerca de los fundamentos de estas diversas condiciones preparativas de molienda se recomienda consultar la revisión (Solares-Briones *et al.*, 2021).

Se debe enfatizar que dentro de los beneficios de los procesos mecanoquímicos sobre la «Química Húmeda» son: (1) que muchos productos finales de reacción solo pueden accederse por medio de métodos de molienda (Bučar *et al.*, 2019); (2) estos métodos proveen un control polimórfico en el producto final (Skovsgaard *et al.*, 2009; Trask *et al.*, 2004, 2005); (3) pueden presentar mejoras en los rendimientos; (4) las reacciones pueden proceder de forma más rápida comparadas con reacciones en disolución (Toda *et al.*, 1988; Stolle *et al.*, 2014; Beillard *et al.*, 2017; Hernández, 2017); y (5) permiten un aumento en el control estereoquímico y de selectividad (Jörres *et al.*, 2015; Hernández *et al.*, 2017). De esta manera, se remarcan las ventajas que presentan los métodos mecanoquímicos sobre la «Química Húmeda», sin embargo, muchos de estos beneficios dependerán de las condiciones preparativas de estos procesos.

De inicio, una reacción mecanoquímica típica involucra la mezcla de dos o más componentes en donde se le aplica energía mecánica para que exista una transformación química. Dentro de esta transformación, el mezclado de los componentes se puede llevar a cabo en total ausencia de disolvente(s) (MES) o bajo la presencia de disolvente(s) (MAD) los cuales se añaden en cantidades catalíticas (James *et al.*, 2012; Bowmaker, 2013). En la preparación de cocristales se ha demostrado las ventajas del empleo de MAD sobre MES (Frišćić, 2010; Hasa *et al.*, 2017; Frišćić *et al.*, 2009, 2020). De primera instancia, llevar a cabo las reacciones bajo el sistema MES implica un mínimo cambio molecular en el curso del proceso de la reacción, contrario al empleo del sistema MAD donde la acción del disolvente confiere mayor movilidad entre los componentes. Esta movilidad imparte grados

adicionales de libertad (orientacional y conformacional) a las moléculas que afectan el resultado de la reacción. Para la preparación de cocristales, se ha definido un parámetro empírico denominado η ($\eta = V$ (líquido, μL)/ m (muestra, mg)), donde V es el volumen del disolvente y m representa las masas de los componentes del cocrystal. Este parámetro η ayuda a asignar una escala para diferenciar las diversas condiciones en las cuales la reacción puede ser llevada a cabo (MES = 0; MAD $0 < \eta < 2$; reacciones espesas $2 < \eta < 12$ y síntesis en disolución > 12) (Friščić, 2010). Este parámetro η proporciona una visión interesante del papel de los disolventes para el diseño de experimentos que están mediados por la presencia de una cantidad mínima de disolvente (MAD, condiciones catalíticas) pasando por reacciones espesas (slurrying) o en fase líquida. Se han descrito varios ejemplos de la importancia en la utilización del parámetro η (Solares-Briones *et al.*, 2021).

Por otro lado, MALCV es una variación de MAD, en donde se hace un cribado de experimentos donde se varía la cantidad de disolvente utilizado (intervalo del parámetro η 0.05-0.5) y se utilizan disolventes con distinta polaridad. Con MALCV se puede ajustar el valor adecuado de η , y la polaridad del disolvente para promover un control polimórfico (Hasa *et al.*, 2016). En otras palabras, dependiendo de la cantidad de disolvente añadido se puede promover la formación de manera selectiva de un polimorfo sobre otro (Hasa *et al.*, 2016). Con este trabajo Jones desmitificó la creencia popular de «un líquido para una sola forma polimórfica específica».

MAP es una técnica de cribado que ayuda a promover selectivamente la formación de polimorfos. Matzger fue uno de los pioneros en el uso de polímeros para inducir la nucleación y promover un control polimórfico de manera selectiva y los cuales se cree que funcionan como directores del proceso de cristalización (Pfund *et al.*, 2014; Lopez-Mejías *et al.*, 2011; McClelland *et al.*, 2011). Jones y colaboradores exploraron el uso de estos polímeros para la formación selectiva de ciertos polimorfos de cocristales (Hasa *et al.*, 2015; Hasa *et al.*, 2017).

MALI es otro método preparativo dentro de los procesos mecanoquímicos. Inicialmente se exploró en la formación de MOF (traducido del inglés, metal-organic framework = armazón metal- orgánico). Friščić y colaboradores utilizaron esta técnica y ciertas sales inorgánicas como aditivos (NO_3^- o SO_4^{2-}) comparándola simultáneamente con el método MAD en la formación del MOF [$\text{Zn}_2(\text{ta})_2(\text{dabco})$] (ta: tereftalato; dabco: 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano) (Hasa *et al.*, 2015). Los hallazgos de esta investigación indicaron que mediante MALI el MOF se formó de forma más rápida que utilizando MAD. Los autores sugirieron que la formación del MOF mediante MALI es a través un mecanismo donde los aniones sirven de plantilla (Hasa *et al.*, 2015). Así también, se ha utilizado el método MALI en la preparación de cocristales farmacéuticos (Mukherjee *et al.*, 2018). Se destaca que, en estos experimentos en lugar de utilizar una sal inorgánica como aditivo, se emplearon líquidos iónicos. Con este trabajo Mukherjee y colaboradores demostraron que puede existir un control polimórfico en la formación selectiva de cocristales, pero este control depende en gran medida de la naturaleza de los líquidos iónicos empleados.

Por último, también se ha explorado el uso de MAP en la formación de cocristales farmacéuticos, pero introduciendo el parámetro δ (equivalente a η usado en MAD) (Germann *et al.*, 2020b). Por consiguiente, en esta investigación se compararon reacciones mecanoquímicas empleando MES, MAD y MAP, y en esta última, se varió la cantidad de polímero añadido. Se encontró que MES mostró ser una reacción dos veces más rápida que MAP. También se observó que se requieren pequeñas cantidades de polímero para observar un efecto catalítico. Adicionalmente, se determinó que la masa molecular del polímero empleado no tiene un efecto preponderante en la velocidad de

reacción. Finalmente, al aumentar experimentalmente los parámetros η (MAD) y δ (MAP), solo en el primero aumentó la velocidad de reacción.

4. Equipos utilizados en reacciones mecanoquímicas

La forma más sencilla para llevar a cabo una reacción mecanoquímica en un laboratorio es moler los componentes en un mortero. Sin embargo, este método suele presentar ciertas desventajas. La molienda en un mortero va a ser dependiente del vigor y de la intensidad aplicada, ya que estos factores pueden influir en el producto final obtenido (Solares-Briones *et al.*, 2021). Adicionalmente factores atmosféricos (especialmente con reactivos sensibles a la humedad) puede ser un elemento negativo en la formación del producto final (Tan *et al.*, 2019). Por estas razones, usualmente a nivel laboratorio se utilizan equipos automatizados para llevar reacciones mecanoquímicas de forma más reproducible y sistemática. El uso de estos equipos permite acceder a: (1) un mayor aporte de energía a la reacción; (2) tiempos más sistematizados de reacción (reproducibilidad); y (3) a un mejor mezclado entre los constituyentes de la reacción (transferencia de masa y energía). Existe una amplia variedad de equipos para realizar reacciones mecanoquímicas: (1) molinos de bolas, ya sea de tipo vibratorio o planetario; (2) del tipo de púas o de chorro; y (3) equipos de rodillos y trituradores (Boldyrev, 1986; Suryanarayana, 2001; Baláž *et al.*, 2013). Se ha mencionado que a nivel laboratorio los equipos más empleados son: (1) molinos mezcladores/agitadores; (2) planetarios; y (3) de extrusión de doble husillo (Andersen *et al.*, 2018). El costo de estos equipos varía alrededor de 3000–7000 dólares (Andersen *et al.*, 2018). Los equipos de extrusión de doble husillo se emplean regularmente para la preparación de muestras a nivel industrial (a gran escala alrededor de kilogramos de muestra final) (Solares-Briones *et al.*, 2021).

Por otro lado, como se observa en la (Fig. 3), dentro de las ramas de la mecanoquímica, la sonoquímica debe ser considerada como un método de síntesis. Principalmente dentro de la sonoquímica existe la formación de cavitación acústica (formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas en líquidos) causado por la acción de efectos de sonido. La aplicación de ultrasonido produce la ruptura de fuerzas atractivas entre las moléculas del medio líquido, provocando una caída estrepitosa de la presión interna formando burbujas. El colapso o colisión de burbujas provoca el alcance de temperaturas y presiones superiores a 5000 K y 1000 atmósferas y velocidades de enfriamiento y calentamiento mayores a 10^{10} K·s⁻¹. Estas condiciones proporcionan energía mecánica al medio (Suslick, 2014). En este sentido, se han empleado baños ultrasónicos para llevar a cabo reacciones sonoquímicas, esto principalmente en la formación de cocristales farmacéuticos. Además de los baños ultrasónicos, otros ejemplos para provocar reacciones sonoquímicas ya han sido descritas con anterioridad (Solares-Briones *et al.*, 2021).

Asimismo, existen equipos especializados en el fenómeno de mezclado acústico resonante (MAR). Este método es una variante de síntesis mecanoquímica la cual permite aplicar a la muestra una cantidad considerable de energía mecánica sin causarle daño alguno. Al compararlo por ejemplo con un equipo de bolas, éste último puede ocasionar daño a las partículas de la matriz originando defectos en la red cristalina, provocando muchas veces de manera inevitable la formación de un material amorfo no deseable. Esta aproximación es una alternativa segura para la preparación de materiales y propulsores altamente explosivos. Además, se recomienda cuando el producto final de la molienda requiera de alta cristalinidad. Los equipos especializados en MAR generan energía acústica la cual es producida por la acción de oscilación de resortes que inducen resonancia mecánica

y cuya frecuencia es transferida directamente al recipiente de la muestra originando zonas de mezclado locales (Michalchuk *et al.*, 2018; Solares-Briones *et al.*, 2021). Recientemente Friščić y colaboradores han demostrado los beneficios de la técnica MAR en reacciones orgánicas catalizadas por metales (Gonnet *et al.*, 2022).

5. Aspectos mecanísticos detrás de la mecanoquímica

Uno de los principales problemas encontrados en los métodos mecanoquímicos es la falta de entendimiento detrás de los procesos mecanísticos tales como la identificación de intermediarios o la propuesta de mecanismos de reacción. Las reacciones mecanoquímicas pueden ser monitoreadas de forma *ex situ* o *in situ* (Solares-Briones *et al.*, 2021). Uno de los principales problemas encontrados en los métodos *ex situ* radica en que, durante la reacción, ésta debe ser detenida para extraer una muestra para ser analizada. Esto provoca que no se pueda monitorear la formación de intermediarios en tiempo real. De forma contraria, los métodos *in situ* se logran mediante el acoplamiento de dispositivos a equipos de molienda (principalmente molino de bolas de tipo vibratorio acoplados a equipos de difracción de rayos X de polvos producidos por un sincrotrón o espectrómetros de Raman) (Solares-Briones *et al.*, 2021). Los métodos *in situ* proporcionan una idea más detallada de los aspectos mecanísticos circunscritos en un proceso mecanoquímico. Una de las desventajas del monitoreo *in situ* es el alto costo en la adaptación y acoplamiento de los equipos, razón por la cual son pocos los grupos de investigación en el mundo que llevan a cabo este tipo de análisis.

Muchos de los modelos mecanísticos propuestos detrás de una reacción mecanoquímica dependen principalmente de la naturaleza de la muestra (Boldyreva, 2013). Los modelos mecanísticos denominados «punto-caliente» y/o «magma-plasma», son los más aceptados para materia condensada dura (materiales inorgánicos) (Boldyreva, 2013; F. Kh Urakaev *et al.*, 2000; F. Kh. Urakaev *et al.*, 2000). Debido al alcance buscado en esta revisión no se profundizará en la descripción de estos modelos mecanísticos. Para el caso de materia condensada blanda (moléculas orgánicas) existen al menos tres modelos aceptados: (1) difusión molecular; (2) formación de una fase eutéctica; y (3) mediación por una fase amorfa (Friščić *et al.*, 2009). En esta revisión, no se analizarán los modelos 2 y 3, cuyas teorías y fundamentos se tratan a profundidad en Solares-Briones (2021). Para el caso del modelo de difusión molecular se hará una descripción más detallada ya que esta teoría puede ser significativa en la explicación de los procesos a nivel molecular.

El modelo de difusión molecular se basa en estudios experimentales de microscopía de fuerza atómica bajo condiciones MES (Kaupp, 2003). La propuesta incluye que el mecanismo procede en tres etapas (Fig. 4). Este modelo es aplicable para una reacción intersólido de dos componentes que dan lugar a la formación de un solo producto ($A + B \rightarrow C$).

1. Migración de moléculas. La primera etapa es la reconstrucción de la fase sólida, sugiriendo migraciones direccionales de largo alcance de moléculas, donde el componente A invade los planos o canales del componente B (o viceversa). La incipiente formación de C distorsiona las estructuras cristalinas originales de A y B, produciendo una fase mixta A-B-C.

2. Formación de la fase del producto. La aparición concomitante del componente C en la mezcla de la fase A-B-C favorece la discontinuidad espacial en las partículas A y B debido a la tensión y defectos de cristal.

3. **Desintegración de cristales.** En este paso, se sugiere un desajuste químico y geométrico entre los componentes A y B, producido por la aparición de C provocando una desintegración de las partículas. El proceso de molienda produce superficies nuevas disponibles para una reacción adicional hasta la finalización.

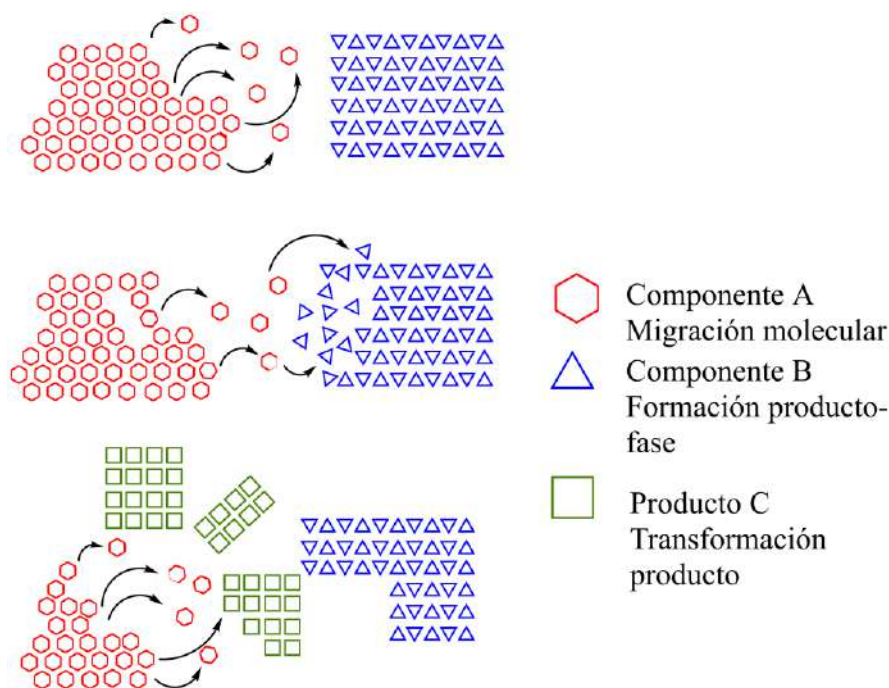


Figura 4. Representación esquemática del modelo mecánico de difusión molecular. Adaptado de la referencia (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

Figure 4. Schematic representation of the molecular diffusion mechanistic model. Adapted from reference (Solares-Briones *et al.*, 2021) MDPI 2021.

Se recomienda consultar la revisión de Boldyreva donde discute las transformaciones mecanoquímicas que sufre la materia dependiendo de su naturaleza (inorgánica u orgánica) a nivel molecular (Boldyreva, 2013).

6. Perspectivas de la mecanoquímica como una herramienta de síntesis

A pesar de que los orígenes de la mecanoquímica pueden ubicarse desde la prehistoria y, adicionalmente se han registrado aportaciones relevantes por Lea Carey y Michael Faraday, aparentemente esto no ha sido suficiente para que en la actualidad la mecanoquímica sea vista como una herramienta de síntesis preponderante dentro de la comunidad científica. Y es que, aunque como ya se han mencionado las amplias ventajas de la mecanoquímica sobre la «Química Húmeda», aún existe mucha reticencia de la comunidad científica en utilizarla como un método de síntesis. Se

destaca que recientemente la mecanoquímica ha sido nombrada como una de las diez tecnologías emergentes en química como una opción altamente sostenible para el planeta (Gomollón-Bel, 2019). Pese a esto, los factores que influyen para no emplear la mecanoquímica como un método de síntesis relevante pueden ser diversos (Michalchuk *et al.*, 2021). Se menciona que la baja popularidad del uso de la mecanoquímica dentro de la comunidad científica puede ser debido a: (1) falta de una nomenclatura unificada y de una terminología común, limitando la comunicación entre las comunidades emergentes y las ya consolidadas dentro del área; y (2) el poco entendimiento detrás de los aspectos mecanísticos que limitan la identificación de intermediarios y/o la propuesta de pasos de reacción. El primer factor se puede atribuir a la heterogeneidad de la comunidad mecanoquímica existente (emergentes *vs* consolidados). De hecho, Michalchuk y colaboradores (2021) señalan que esta situación puede verse como una Torre de Babel de la mecanoquímica. Los autores mencionan que los investigadores más involucrados en el área pueden poseer un lenguaje y nomenclatura bien definidos, contrario a la comunidad científica que apenas se involucra en el área, lo que provoca que no puedan comunicarse de forma efectiva. Esto puede influir negativamente conduciendo al poco entusiasmo en general.

La falta de entendimiento pleno de los factores mecanísticos que gobiernan los procesos mecanoquímicos limitan la propuesta de: (1) pasos de reacción; (2) velocidades de transformación de fase; (3) identificación de intermediarios de reacción; y (4) determinación de fuerzas motrices de la reacción. Por otro lado, hay que considerar que la reproducibilidad de las reacciones mecanoquímicas es dependiente de varios parámetros como: (1) condiciones atmosféricas; (2) condiciones criogénicas; y (3) la presencia de aditivos catalíticos (disolventes, polímeros, sales inorgánicas, líquidos iónicos, etc). Adicionalmente, hay que considerar la influencia de los materiales utilizados en los equipos. Por ejemplo, Frišćić y colaboradores demostraron que el uso de recipientes y bolas de acero inoxidable favorecieron la síntesis del polimorfo II del cocrystal nicotinamida: ácido adípico (Germann *et al.*, 2020a). Por otro lado, el polimorfo I, se favoreció cuando se utilizaron recipientes y bolas de poli(metil-metacrilato). Así también, la síntesis del producto final se ve influenciada por el número de revoluciones por minuto (molienda planetaria de bolas o extrusión de doble husillo) o la frecuencia (molienda vibratoria). También influyó el número, tamaño y masa de las bolas empleadas (Gómez-Benítez *et al.*, 2022). Estas últimas razones pueden ser desalentadoras para la nueva comunidad científica que busca explorar la mecanoquímica como una nueva herramienta sintética. Sin embargo, hay que conminar a que contemplen a la mecanoquímica como un método de síntesis que cumple con varios de los lineamientos de la Química Verde y permite el acceso a productos que no pueden obtenerse por medio de «Química Húmeda» (estereocontrol, control polimórfico, altos rendimientos, etc).

7. Conclusiones

Esta revisión es una perspectiva del panorama actual que vive la mecanoquímica dentro de la comunidad científica. A pesar de que el empleo de la mecanoquímica como una herramienta sintética puede rastrearse desde etapas prehistóricas, actualmente su empleo es incipiente. Muchas de las posibles razones para el poco interés de la comunidad científica hacia la mecanoquímica se describen en el punto 6. También, en esta revisión se enumeraron las ventajas (puntos 1 y 3) que tiene la mecanoquímica sobre la clásica «Química Húmeda».

Esta revisión busca revelar a la comunidad científica las ventajas de los métodos mecanoquímicos como una herramienta de síntesis poderosa en el estado sólido.

Agradecimientos

M.F.M.-T. agradece al programa PAPIIT-DGAPA-UNAM por la beca otorgada (IT200920, folio 075422).

J.M.G.-A. agradece el generoso financiamiento del programa PAPIIT-DGAPA-UNAM (IT200920). Se agradece al CCIQS UAEM-UNAM por el apoyo otorgado en la realización de los análisis térmicos y de difracción de rayos X de polvos mediante el proyecto DMM-2016. **"Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco: fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y factores de riesgo asociados"**.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Abreviaciones

ACS	American Chemical Society
δ	Parámetro δ
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MAD	Molienda asistida por disolventes
MALCV	Molienda asistida por líquido de cantidad variable
MALI	Molienda asistida por un líquido iónico
MAP	Molienda asistida por un polímero
MAR	Mezclado acústico resonante
MES	Molienda en seco
MOF	(traducido del inglés, armazón metal-orgánico)
MTV	Molienda a temperatura variable
η	Parámetro η

Referencias

- Anastas, P.T., Warner, J.C., 1998. Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press.
- Andersen, J., Mack, J., 2018. Mechanochemistry and organic synthesis: From mystical to practical. Green Chem. 20, 1435–1443. <https://doi.org/10.1039/C7GC03797J>
- Ardila-Fierro, K.J., Hernández, J.G., 2021. Sustainability Assessment of Mechanochemistry by Using the Twelve Principles of Green Chemistry. ChemSusChem 14, 2145–2162. <https://doi.org/10.1002/cssc.202100478>

- Ariel, S., Askari, S., Scheffer, J.R., Trotter, J., 1989. Latent photochemical hydrogen abstraction reactions realized in crystalline media. *J. Org. Chem.* 54, 4324–4330. <https://doi.org/10.1021/jo00279a019>
- Baláž, P., Achimovičová, M., Baláž, M., Billik, P., Cherkezova-Zheleva, Z., Criado, J.M., Delogu, F., Dutková, E., Gaffet, E., Gotor, F.J., Kumar, R., Mitov, I., Rojac, T., Senna, M., Streletskii, A., Wieczorek-Ciurowa, K., 2013. Hallmarks of mechanochemistry: from nanoparticles to technology. *Chem. Soc. Rev.* 42, 7571–7637. <https://doi.org/10.1039/C3CS35468G>
- Beillard, A., Métro, T.X., Bantreil, X., Martinez, J., Lamaty, F., 2017. Cu(0), O₂ and mechanical forces: a saving combination for efficient production of Cu-NHC complexes. *Chem. Sci.* 8, 1086–1089. <https://doi.org/10.1039/C6SC03182J>
- Boldyrev, V. V., 1986. Mechanochemistry of Inorganic Solids. *Proc. Indian Natl. Sci. Acad. Part A* 52, 400–417.
- Boldyreva, E., 2013. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: What is similar, what is different? *Chem. Soc. Rev.* 42, 7719–7738. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C3CS60052A>
- Bowmaker, G.A., 2013. Solvent-assisted mechanochemistry. *Chem. Commun.* 49, 334–348. <https://doi.org/DOI> <https://doi.org/10.1039/C2CC35694E>
- Braga, D., D'Addario, D., Giaffreda, S.L., Maini, L., Polito, M., Grepioni, F., 2005. Intra-solid and inter-solid reactions of molecular crystals: A green route to crystal engineering. *Top. Curr. Chem.* 254, 71–94. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/b100996>
- Braga, D., Grepioni, F., 2004. Reactions between or within molecular crystals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 43, 4002–4011. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200301721>
- Bučar, D.K., Friščić, T., 2019. Professor William Jones and His Materials Chemistry Group: Innovations and Advances in the Chemistry of Solids. *Cryst. Growth Des.* 19, 1479–1487. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00090>
- Cheung, E., Kang, T., Scheffer, J.R., Trotter, J., 2000. Latent chemical behavior revealed in the crystalline state: Novel photochemistry of a cis-9-decalyl aryl ketone. *Chem. Commun.* 2309–2310. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B007398I>
- Friščić, T., 2010. New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry. *J. Mater. Chem.* 20, 7599–7605. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C0JM00872A>
- Friščić, T., Childs, S.L., Rizvi, S.A.A., Jones, W., 2009. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm* 11, 418–426. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B815174A>
- Friščić, T., Jones, W., 2009. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. *Cryst. Growth Des.* 9, 1621–1637. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cg800764n>
- Friščić, T., Mottillo, C., Titi, H.M., 2020. Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 59, 1018–1029. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201906755>
- Garcia-Gabibay, M.A., 2003. Engineering carbene rearrangements in crystals: From molecular

- information to solid-state reactivity. *Acc. Chem. Res.* 36, 491–498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ar970309w>
- Germán-Acacio, J.M., 2009. Construcción de materiales cristalinos híbridos orgánico-inorgánico por medio de enlaces de hidrógeno (Tesis Doctoral). Universidad Nacional Autónoma de México. <https://repositorio.unam.mx/contenidos/101305>
- Germann, L.S., Arhangelskis, M., Etter, M., Dinnebier, R.E., Frišćić, T., 2020a. Challenging the Ostwald rule of stages in mechanochemical cocrystallisation. *Chem. Sci.* 11, 10092–10100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/D0SC03629C>
- Germann, L.S., Emmerling, S.T., Wilke, M., Dinnebier, R.E., Moneghini, M., Hasa, D., 2020b. Monitoring polymer-assisted mechanochemical cocrystallisation through in situ X-ray powder diffraction. *Chem. Commun.* 56, 8743–8746. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/D0CC03460F>
- Gómez-Benítez, V., Germán-Acacio, J.M., Morales-Morales, D., 2022. Mechanochemistry a Promising Tool on the Synthesis of Organometallic Pincer Compounds. *Current State and Future Perspectives.* *Curr. Org. Chem.* 26, 438–443. <https://doi.org/https://doi.org/10.2174/1385272826666220214110600>
- Gomollón-Bel, F., 2019. Ten Chemical Innovations That Will Change Our World. *Chem. Int.* 41, 12–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/ci-2020-0402>
- Gonnet, L., Lennox, C.B., Do, J.L., Malvestiti, I., Koenig, S.G., Nagapudi, K., Frišćić, T., 2022. Metal-Catalyzed Organic Reactions by Resonant Acoustic Mixing**. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 61, e202115030. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.202115030>
- Hasa, D., Jones, W., 2017. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 117, 147–161. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.001>
- Hasa, D., Miniussi, E., Jones, W., 2016. Mechanochemical Synthesis of Multicomponent Crystals: One Liquid for One Polymorph? A Myth to Dispel. *Cryst. Growth Des.* 16, 4582–4588. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00682>
- Hasa, D., Schneider Rauber, G., Voinovich, D., Jones, W., 2015. Cocrystal Formation through Mechanochemistry: From Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 54, 7371–7375. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201501638>
- Hernández, J.G., 2017. C–H Bond Functionalization by Mechanochemistry. *Chem. - A Eur. J.* 23, 17157–17165. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201703605>
- Hernández, J.G., Bolm, C., 2017. Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* 82, 4007–4019. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02887>
- IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>
- James, S.L., Adams, C.J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Frišćić, T., Grepioni, F., Harris, K.D.M., Hyett, G., Jones, W., Krebs, A., Mack, J., Maini, L., Orpen, a G., Parkin, I.P., Shearouse, W.C., Steed,

- J.W., Waddell, D.C., 2012. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 41, 413–447. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C1CS15171A>
- Jörres, M., Aceña, J.L., Soloshonok, V.A., Bolm, C., 2015. Asymmetric carbon-carbon bond formation under solventless conditions in ball mills. *ChemCatChem* 7, 1265–1269. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cctc.201500102>
- Kajdas, C., 2013. General Approach to Mechanochemistry and Its Relation to Tribochemistry, in: *Tribology in Engineering*. InTechOpen: London, UK, pp. 209–240. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/50507>
- Kaup, G., 2003. Solid-state molecular syntheses: complete reactions without auxiliaries based on the new solid-state mechanism. *CrystEngComm* 5, 117–133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B303432A>
- Kohlschütter, V., Haenni, P., 1918. Zur Kenntnis des Graphitischen Kohlenstoffs und der Graphitsäure. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* 105, 121–144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/zaac.19191050109>
- Lopez-Mejías, V., Knight, J.L., Brooks, C.L., Matzger, A.J., 2011. On the mechanism of crystalline polymorph selection by polymer heteronuclei. *Langmuir* 27, 7575–7579. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/la200689a>
- Margaret E. Etter, 1991. Hydrogen Bonds as Design Elements in Organic Chemistry. *J. Phys. Chem.* 95, 4601–4610. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/j100165a007>
- Martini, A., Eder, S.J., Dörr, N., 2020. Tribochemistry: A Review of Reactive Molecular Dynamics Simulations. *Lubricants* 8, 44. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/lubricants8040044>
- McClelland, A.A., López-Mejías, V., Matzger, A.J., Chen, Z., 2011. Peering at a buried polymer-crystal interface: Probing heterogeneous nucleation by sum frequency generation vibrational spectroscopy. *Langmuir* 27, 2162–2165. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/la105067x>
- Mechano-chemical reaction, 2008. . *IUPAC Compend. Chem. Terminol.* 889, 7141. <https://doi.org/doi:10.1351/goldbook.MT07141>
- Michalchuk, A.A.L., Boldyreva, E. V., Belenguer, A.M., Emmerling, F., Boldyrev, V. V., 2021. Tribochemistry, Mechanical Alloying, Mechanochemistry: What is in a Name? *Front. Chem.* 9, 685789. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fchem.2021.685789>
- Michalchuk, A.A.L., Hope, K.S., Kennedy, S.R., Blanco, M. V., Boldyreva, E. V., Pulham, C.R., 2018. Ball-free mechanochemistry:: In situ real-time monitoring of pharmaceutical co-crystal formation by resonant acoustic mixing. *Chem. Commun.* 54, 4033–4036. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C8CC02187B>
- Mukherjee, A., Rogers, R.D., Myerson, A.S., 2018. Cocystal formation by ionic liquid-assisted grinding: case study with cocrystals of caffeine. *CrystEngComm* 20, 3817–3821. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C8CE00859K>
- Murthy, G.S., Arjunan, P., Venkatesan, K., Ramamurthy, V., 1987. Consequences of lattice relaxability in solid state photodimerizations. *Tetrahedron* 43, 1225–1240. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90245-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90245-5)

- Pfund, L.Y., Matzger, A.J., 2014. Towards exhaustive and automated high-throughput screening for crystalline polymorphs. *ACS Comb. Sci.* 16, 309–313. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/co500043q>
- Pokkuluri, P.R., Scheffer, J.R., Trotter, J., Yap, M., 1992. Selective Solid-State Photorearrangement through the Less Stable of Two Possible Biradical Intermediates. *J. Org. Chem.* 57, 1486–1494. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jo00031a030>
- Rothenberg, G., Downie, A.P., Raston, C.L., Scott, J.L., 2001. Understanding solid/solid organic reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 8701–8708. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ja0034388>
- Schmidt, G.M.J., 1971. Photodimerization in the solid state. *Pure Appl. Chem.* 27, 647–678. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1351/pac197127040647>
- Sheldon, R.A., 2008. Green and sustainable chemistry: challenges and perspectives. *Green Chem.* 10, 359–360. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B804163F>
- Skovsgaard, S., Bond, A.D., 2009. Co-crystallisation of benzoic acid derivatives with N-containing bases in solution and by mechanical grinding: stoichiometric variants, polymorphism and twinning. *CrystEngComm* 11, 444–453. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B810660F>
- Solares-Briones, M., Coyote-Dotor, G., Páez-Franco, J.C., Zermeño-Ortega, M.R., de la O Contreras, C.M., Canseco-González, D., Avila-Sorrosa, A., Morales-Morales, D., Germán-Acacio, J.M., 2021. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* 13, 790. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>
- Stolle, A., Schmidt, R., Jacob, K., 2014. Scale-up of organic reactions in ball mills: Process intensification with regard to energy efficiency and economy of scale. *Faraday Discuss.* 170, 267–286. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C3FD00144J>
- Suryanarayana, C., 2001. Mechanical alloying and milling. *Prog. Mater. Sci.* 46, 1–184. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6425\(99\)00010-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6425(99)00010-9)
- Suslick, K.S., 2014. Mechanochemistry and sonochemistry: Concluding remarks. *Faraday Discuss.* 170, 411–422. <https://doi.org/DOI> <https://doi.org/10.1039/C4FD00148F>
- Takacs, L., 2007. The mechanochemical reduction of AgCl with metals: Revisiting an experiment of M. Faraday. *J. Therm. Anal. Calorim.* 90, 81–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10973-007-8479-8>
- Takacs, L., 2004. M. Carey Lea, the first mechanochemist. *J. Mater. Sci.* 39, 4987–4993. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/B:JMSC.0000039175.73904.93>
- Takacs, L., 2003. M. Carey Lea, the Father of mechanochemistry. *Bull. Hist. Chem.* 28, 26–34. http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin_open_access/v28-1/v28-1%20p26-34.pdf
- Tan, D., García, F., 2019. Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols. *Chem. Soc. Rev.* 48, 2274–2292. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C7CS00813A>
- Tang, S.L.Y., Smith, R.L., Poliakoff, M., 2005. Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY. *Green Chem.* 7, 761–762. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B513020B>
- Toda, F., Yagi, M., Kiyoshige, K., 1988. Baeyer-Villiger reaction in the solid state. *J. Chem. Soc. Chem.*

Commun. 958–959. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C39880000958>

Trask, A. V., Motherwell, W.D.S., Jones, W., Samuel, W.D., Jones, W., 2004. Solvent-Drop Grinding: Green Polymorph Control of Cocrystallisation. Chem. Commun. 890–891. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B400978A>

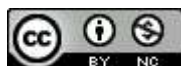
Trask, A. V., Shan, N., Motherwell, W.D.S., Jones, W., Feng, S., Tan, R.B.H., Carpenter, K.J., 2005. Selective polymorph transformation via solvent-drop grinding. Chem. Commun. 880–882. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B416980H>

Urakaev, F. Kh., Boldyrev, V. V., 2000. Mechanism and kinetics of mechanochemical processes in comminuting devices 1. Theory. Powder Technol. 107, 93–107. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(99\)00175-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-5910(99)00175-8)

Urakaev, F. Kh, Boldyrev, V. V., 2000. Mechanism and kinetics of mechanochemical processes in comminuting devices 2. Applications of the theory. Experiment. Powder Technol. 107, 197–206. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(99\)00200-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-5910(99)00200-4)

2022 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>