



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Obtención triboquímica del 3, 3’-
diindolilmetano y evaluación práctica
para otras fuentes”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA:

HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ JESÚS ALFREDO

**Asesor: Dr. René Miranda Ruvalcaba
Co-asesora: Dra. Amira Jalil Frago Medina**

Cd. Mx. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

En primera parte mis agradecimientos van dirigidos para aquellas dos personas que han luchado codo a codo y nunca se han rendido para ver los logros de sus tres hijos, que no son logros de los hijos sino de ambas partes. Gracias, padres por permitirme ser lo que soy y ver en mí una persona de éxito. Agradezco infinitamente de igual forma a mis hermanos por estar ahí en los momentos en los que los he necesitado.

De igual forma mis más sinceros agradecimientos a la Universidad Nacional Autónoma de México -Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-, en particular, a la Sección de -Química Orgánica- y al -Laboratorio L-122- por permitirme realizar mis experimentos; y al -Laboratorio de Biogeoquímica de la Unidad de Biotecnología y Prototipos-, por haberme apoyado en la identificación del compuesto al permitirme usar sus equipos de CG-EM y EMINE-AR. En especial al Dr. René Miranda Ruvalcaba, quien prestó su tiempo y apoyo incondicional para el desarrollo de este proyecto, así como a mi co-asesora de tesis cDra. Amira Jalil Fragoso Medina y al M. en C. Luis Barbo Hernández Portilla, agradezco de manera humilde a ustedes por su apoyo incondicional en el desarrollo de este proyecto.

Por otra parte, quisiera citar a varias personas que han formado parte de este gran proyecto tanto directa como indirectamente permitiéndome sellar una etapa de mi vida iniciando con Sergio Fernández Cortés, Karina Esteban Grimaldo, Ericka Angüiano Almazán, José Luis Rey Herrera Córdova, M. en C. Pablo Iván Mendoza Sánchez., Joshua Rivas Lomelí, y para cerrar con broche de oro, te la dedico a ti, a esa mujer que me acompaña día con día para ti Andrea Pérez Alvarado. Me quito la bata ante todos ustedes y muchas gracias por permitirme seguir luchando para ser una persona que contribuya a realizar de este planeta un mundo más sostenible y con equilibrio hacia nuestra naturaleza.

Asimismo, es importante resaltar que este trabajo de tesis surge como una consecuencia del PROYECTO dgapa-**PAPIME PE209919 TITULADO** “Atendiendo el llamado de la UNESCO para educar en la sostenibilidad: Mejoramiento de la enseñanza de los doce principios de la química verde”, al cual por ende se le hace un atento agradecimiento por el apoyo a algunos recursos requeridos.

Para finalizar ésta sección, me gustaría citar una frase de una gran persona “Albert Einstein”: “No importa si lo que decidas es bueno o malo, siempre va a ser lo mejor”. Muchas gracias a ti lector, ojalá puedas compartir mi granito de ciencia con el mundo, gracias, gracias y gracias.

Contenido		Página
Capítulo I. Sinopsis		
I.1	Resumen gráfico	1
I.2	Resumen	1
I.3	Introducción	2
Capítulo II. Glosario		
II.1	Índice de compuestos	4
II.2	Acrónimos	5
II.3	Definiciones	7
Capítulo III. Marco teórico		
III.1	Química verde	8
III.2	Doce principios de la química verde	8
III.3	Métodos para la activación de las reacciones	9
III.3.1	10	
	11	<i>Radiación infrarroja</i>
	12	<i>Microondas</i>
III.3.2	13	
	13	<i>Sonoquímica</i>
	15	<i>Mecanoquímica-Triboquímica</i>
III.4	Catálisis	18
III.4.1	18	
III.5	Evaluación para un proceso verde	20
III.6	Diindolilmetano [®]	21
III.6.1	22	
Capítulo IV. Filosofía		
IV.1	Planteamiento del problema	25
IV.2	Hipótesis	25
IV.3	Objetivos	25
IV.3.1	25	
IV.3.2	26	
Capítulo V. Sección experimental		
V.1	Equipo, instrumentos y reactivos	27
V.2	Metodología de obtención del 3-3'-diindolilmetano	27
V.3	Identificación espectroscópica del 3-3'-diindolilmetano	30
Capítulo VI. Resultados		
VI.1	Resultados pruebas preliminares para PM 100 e Intelli-Mixer RM-2	34
VI.2	Resultados equipo PM 100	35
VI.3	Resultados equipo Intelli-Mixer RM-2	38
VI.4	Resultados de diversas fuentes de activación: Microondas, Infrarrojo y Sonoquímica	40
Capítulo VII. Evaluación de la reacción		
VII.1	Diagrama de flujo para la activación Triboquímica	43
Capítulo VIII. Discusión		
VIII.1	Análisis concentrado de tendencias para el método triboquímico	51
VIII.2	Comparación de métodos triboquímicos vs la metodología clásica	57

VIII.3	Análisis de fuentes de activación Microondas, Infrarrojo y Sonoquímica	60
	Capítulo IX. Conclusiones	62
	Capítulo X. Prospectivas	62
	Capítulo XI. Anexos	63

Capítulo I. Sinopsis

Capítulo I. Sinopsis

I.1 Resumen gráfico



I.2 Resumen

En este trabajo se presentan dos métodos eco-amigables, para la síntesis de un principio activo comercial, **3,3'-diindolilmetano (DIM®)** -los usos terapéuticos de este compuesto son: Inducir la apoptosis de células cancerígenas, regular el ciclo menstrual, atenuar la presbiacusia en mamíferos, entre otros- empleando la filosofía de la **Química Verde** -una vía que marca el camino a la sostenibilidad-.

Al respecto, se evaluó la capacidad catalítica del **Tonsil Actisil FF®**, usando indol como reactivo e indol-3-il-carbinol como sustrato, empleando la **Triboquímica**; en complemento se realizaron

Capítulo I. Sinopsis

varios análisis de cromatografía de gases acoplada espectrometría de masas obteniéndose el % de formación del DIM[®]. Se realizó la optimización de los métodos, tomando en cuenta parámetros como son: revoluciones por minuto y tiempo de reacción. El producto fue identificado mediante espectrometría de masas; asimismo, los métodos se evaluaron mediante una métrica verde. Finalmente se realizaron ensayos preliminares para otras fuentes de activación (Infrarrojo cercano, Microondas y Sonoquímica).

1.3 Introducción

La química a través de los años ha buscado explicar la naturaleza por medio de un análisis crítico basado en principios, leyes, conceptos y términos¹, siendo la esencia de ésta, el correcto desarrollo de la sociedad en interacción con su ambiente.

Debido a grandes problemas presentados en el medio como son la deforestación, sequía, contaminación de industrias (farmacéutica², de plásticos, electrónica, automotriz, entre otras); surge la necesidad de seguir una filosofía denominada “**Química Verde**”, encargada de mejorar la calidad del ambiente a través de un protocolo que contiene **doce principios**, entre estos encontramos: disminución de sustancias auxiliares, reducción de consumo energético para llevar a cabo una reacción, empleo de catálisis, etc.; llegando a reacciones sostenibles impactando en tres pilares (económico, social, ambiental³).

De acuerdo con el **principio 6** del protocolo de la **Química Verde**, se debe de minimizar el consumo energético en las reacciones; al respecto, se resalta que existen varias formas de activar una reacción: por medio de radiaciones electromagnéticas o energía mecánica.

Con relación a la energía mecánica; la mecanoquímica es una fuente alterna de activación, que fue retomada en el año de 1820 por el físico y químico Michael Faraday, en donde por medio de la fricción se logra disminuir el tamaño de partícula realizando una transformación de sustrato y reactivos a producto(s). A su vez, es importante resaltar que el término **Triboquímica** (HSBM - High Speed Ball Milling- por sus siglas en el idioma inglés), aplica para cuando se emplea algún equipo especializado, por ejemplo, molino planetario de bolas.

El **Diindolilmetano**[®], es un compuesto empleado como suplemento alimenticio⁴, presentando una gran demanda para su comercialización por distintas empresas como Bioperine[®], Botanicals Naturals[®], Best Naturals[®], etc.; esto con el objetivo de ayudar con la prevención de enfermedades como son; la pérdida de audición⁵, el cáncer y las enfermedades virales, además de actuar como regulador hormonal.

¹ Esteban, S. S. Introducción a la historia de la química; UNED: España, 2011.

² Ramos, A. C. Los Residuos en la industria Farmacéutica. Rev. CENIC Cienc. Biol., **2008**, 37, 25-31.

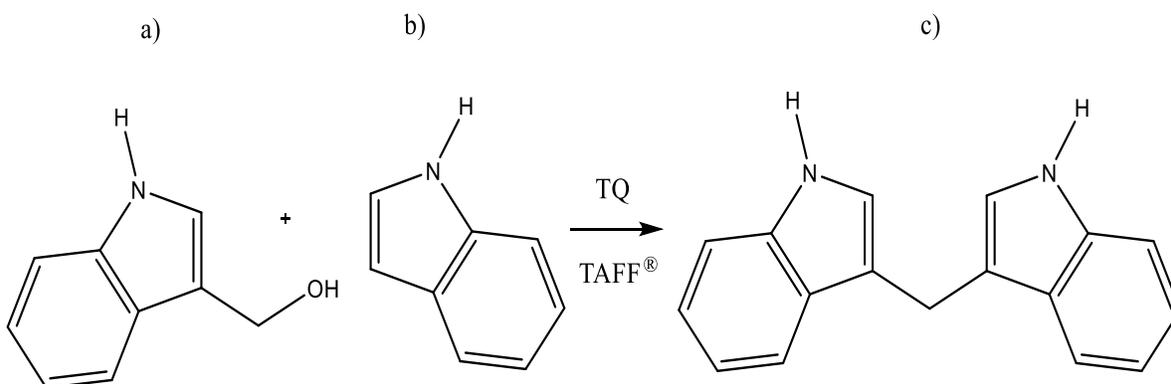
³ Asociación de academias de la lengua española. <http://dle.rae.es/?id=YSEgw6H> (revisado 24 de enero 2019).

⁴ Natural Botanics. <https://www.naturalbotanic.com/dimplus/#dim-plus> (revisado 24 de enero 2019).

⁵ Hug, H.; Raederstorff, D.; Musselr, B.; Wang-Schmidt, Y. Nuevo uso de 3,3'-diindolilmetano. Pat. Eur. Appl. 09713416 .7, 09.

Capítulo I. Sinopsis

En consecuencia, de lo anterior, en este trabajo de tesis, se realizó un trabajo de investigación, cuyos resultados ofrecen información nueva para la obtención de **DIM**[®], empleando indol-3-il-carbinol como sustrato e indol como reactivo, catalizando la reacción con una arcilla bentonítica y utilizando como fuente de activación “**Triboquímica**”, trabajándola con dos equipos (PM-100 de la marca Retsch e Intelli-Mixer RM-2 de la marca Daigger[®] Scientific). Es relevante mencionar que las condiciones utilizadas implican un proceso eco-amigable con el ambiente, es decir de incidencia plena en el “**Protocolo de la Química Verde**”. En estos equipos se modificaron dos parámetros: el tiempo y la frecuencia de giro, en consecuencia, se determinaron las mejores condiciones de reacción descritas a continuación: en el equipo Intelli-Mixer RM-2 (15 minutos y 75 rpm) y en el equipo PM 100 (60 minutos y 400 rpm), en ambos se utilizaron 6 balines de 0.9 mm de diámetro de acero inoxidable; mediante un análisis de tendencias correspondientes. Complementariamente es necesario señalar que estos métodos, proceden con porcentajes de formación mejorados en cuanto a los reportados en la literatura química. A continuación, se presenta la reacción del proceso realizado por **Triboquímica**, para la obtención de **3, 3'-diindolilmetano**:

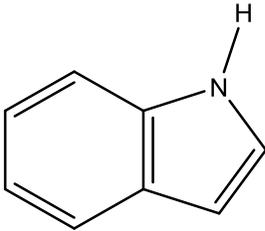
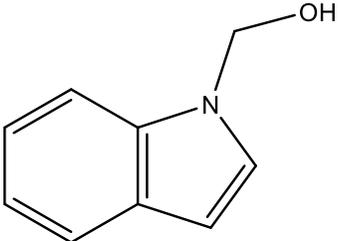


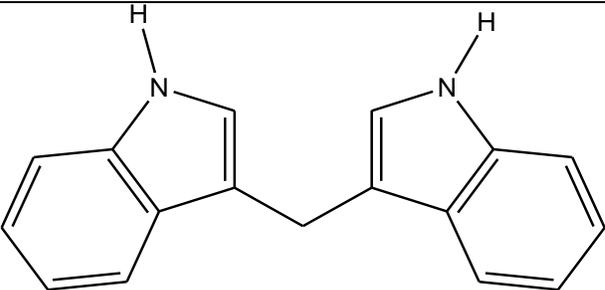
Acotaciones: a=indol-3-il-carbinol, b=indol, c= **3, 3'- diindolilmetano**, **TAFF**[®]=arcilla bentonítica **Tonsil Actisil FF**[®] y **TQ**= **Triboquímica**.

En la parte final –Prospectivas-, se dan a conocer ensayos preliminares los cuales sirven de introducción para el desarrollo de otros métodos que implican el uso de fuentes alternas de activación al método clásico (calor convencional); entre éstas encontramos a Infrarrojo Cercano, Microondas (energía electromagnética) y Sonoquímica (energía mecánica); complementariamente, se realizaron ensayos con presencia y en ausencia de bentonita como material-catalítico, identificando el producto (**DIM**[®]) por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Capítulo II. Glosario

II.1 Índice de compuestos

Estructura		
Nomenclatura:		
Sistematizada	Bencen[2,3-b]pirrol	Indol-3-il-carbinol
Trivial	Indol	Indinol

Estructura		
Nomenclatura:		
Sistematizada	3,3'-Diindolilmetano	
Trivial	BIM	
Registrada	DIM®	

Capítulo II. Glosario

II.2 Abreviaturas

°)): Fuente de activación alterna denominada Sonoquímica

% a r: Porcentaje de abundancia relativa

°C: Unidad termométrica conocida como grados Celsius, equivalente a $0^{\circ}\text{C}=273.15\text{ K}$

₡: Moneda nacional mexicana

ϵ' : Constante dieléctrica

∅: Diámetro

(3X): Triplicado

Aa: Acetona anhidra

A: Ausencia

atm: Unidad de presión equivalente a la presión ejercida por la atmósfera a nivel del mar.

ccf: Cromatografía en capa fina

CG-EM: Cromatografía de gases acoplada a espectrometría masas

cpp: Cromatografía en placa preparativa

DIM[®]: Diindolilmetano[®]

DIM: 3, 3'-Diindolilmetano

EA: Economía Atómica

ESI: Ionización por nebulización (por las siglas en inglés de electro-spray ionization)

EtOH: Etanol

g/mL: Unidad del Sistema Internacional de Unidades para la magnitud escalar denominada densidad

h: Unidad de tiempo denominada hora por el Sistema Internacional de Unidades, equivalente a 3600 segundos

IE: Ionización electrónica

IR: Región del espectro electromagnético dividida en tres sub-regiones de onda (cercana, media y lejana)

IRC: Radiación infrarroja cercana aplicada en la síntesis química

Capítulo II. Glosario

K: Unidad termométrica del Sistema Internacional de Unidades denominada Kelvin

KV: Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades, para medir la tensión eléctrica en Kilovoltios, equivalente a 1000 voltios

kW: Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades para medir la potencia, equivalente a 1000 watts

kW*h: Unidad de energía expresada en unidades de potencia/tiempo, Kilowatt por hora

m/z: Relación masa/carga

min: Unidad del Sistema Internacional de Unidades para la magnitud denominada tiempo, equivalente a 60 segundos

mm: Unidad del Sistema Internacional de Unidades para la magnitud denominada distancia, equivalente a 0.001 metro.

MO: Fuente alterna de activación conocido como radiación de Microondas

MQ: Fuente alterna de activación conocido como mecanoquímica

P: Presencia

ppm: Partes por millón

Reac: Reactivo, Indol

Sust: Sustrato, Indol-3-il-carbinol

TAFF[®]: Tonsil Actisil FF[®]

TQ: Fuente alterna de activación conocida como triboquímica

TR: Tiempo de retención

UNESCO: Por las siglas en inglés de United Nations Educational Scientific and Cultural Organization, en español Organización de las Naciones Unidas para la educación, la ciencia y la cultural

W: Unidad del Sistema Internacional de Unidades para la unidad conocida como potencia, siendo la cantidad de energía suministrada por segundo a un equipo, medida vatios.

Capítulo II. Glosario

II.3 Definiciones

- Abrasión: Acción y efecto de desgastar un cuerpo de acuerdo con el fenómeno fricción⁶
- Ácido de Brönsted-Lowry: Especie química que cede protones⁷
- Ácido de Lewis: Especie química que acepta electrones⁸
- Afinidad: Criterio químico y termodinámico, establece las tendencias o disposición que tienen las sustancias de combinarse, tomando en consideración la variación de energía que acompaña a las reacciones⁹.
- Catalizador: Sustancia (natural o química) capaz de facilitar una transformación, sin que ésta se consuma como parte de la reacción y sin incorporarse al producto final¹⁰.
- Componente: Constituyente químico de un sistema cuya composición puede variar de acuerdo con las condiciones¹¹.
- Emisión termiónica: Emanación de electrones al calentar una superficie metálica¹².
- Frecuencia de onda: Número de ciclos de onda que ocurren en un segundo, (hertz)¹³.
- Modelo: Representación gráfica, esquemática o matemática que trata de predecir, describir o explicar algún fenómeno¹⁴.
- Presbiacusia: Enfermedad, debida a la pérdida de audición relaciona a la edad¹⁵
- Principio activo: Compuesto químico obtenido por extracción o purificación, responsable del efecto terapéutico¹⁶.
- Rarefacción: Disminución de la densidad de un cuerpo (en comparación a su densidad normal) en consecuencia del estímulo de ondas sonoras a este¹⁷.
- Tribocarga: Generación de potenciales de superficie opuestos debido a la fricción en áreas de contacto¹⁸.
- Volatilidad: Cualidad de los líquidos de cambiar a un estado gaseoso a temperatura ambiente y a una presión de vapor determinada¹⁹.

⁶ Asociación de academias de la lengua española. <https://dle.rae.es/?id=oACsKwg> (revisado 30 de enero 2019).

⁷ Aguilar, S. J. M. Introducción a los equilibrios iónicos; Reverté S. A.: España, 1999.

⁸ Clarck, T.; Koch R. Libro electrónico de orbitales para el químico; Springer: España, 1999.

⁹ Angiolani, A. Introducción a la química industrial fundamentos químicos y tecnológicos; Andrés Bello: Chile, 1960.

¹⁰ Avery, H. G. Cinética química básica y mecanismos de reacción; Reverté: Barcelona, 2002.

¹¹ Costa, J. M. Diccionario de química física; Díaz de Santos: España, 2005.

¹² Flores, N. E.; Figueroa, J. E. Física moderna; Pearson Prentice-Hall: México, 2007.

¹³ Atkins, P.; Paula, J. Química Física; Medica Panamericana: Buenos Aires, 2008.

¹⁴ Garduño, R. J. A. Curso presencial de Biofarmacia; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2017.

¹⁵ Suárez, C.; Gil-Carcedo, L. M.; Marco, J.; Medina, J. E.; Ortega, P.; Trinidad, J. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello; Medica Panamericana: Argentina, 2007.

¹⁶ Paretta, M. D. Reingeniería Farmacéutica; Editorial Médica Panamericana: Argentina, 2005.

¹⁷ Serway, R. A.; Faughn, J. S. Fundamentos de física; Ediciones Paraninfo S. A.: España, 2005

¹⁸ Nakayama, K. Triboccharging and friction in insulators in ambient air. *Wear* **1996**, 194, 185-189.

¹⁹ Atkins, P. W.; Jones L. Principios de la química: Los caminos del descubrimiento; Medica Panamericana S. A.: España, 2005.

Capítulo III. Marco teórico

III.1 Química Verde

En el último siglo la actividad humana ha dado como resultado una transformación del planeta, mediante numerosos estudios científicos se ha demostrado que nos enfrentamos a problemas como son la contaminación, degradación de ecosistemas, agotamiento de recursos, etc.²⁰. De esta manera, el término contaminación está definido como la acción de alterar nocivamente las condiciones normales de un medio por agentes químicos o físicos²¹. Con base a lo anterior nace una nueva filosofía en la química denominada como **Química Verde**.

La **Química Verde (QV)** -su origen proviene del inglés Green Chemistry- es un método innovador de **prevención**²² de la contaminación a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos, reduciendo y eliminando el uso o la producción de sustancias peligrosas²³. El grupo de trabajo de la IUPAC de rutas sintéticas y procesos de **Química Verde** en el año 2000 acordó el término de **QV** como una rama de la química manteniendo un enfoque dirigido a la invención, diseño, aplicación de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas²⁴, buscando hacerlos más eficientes contribuyendo en lo posible a la sostenibilidad.

III.2 Doce principios de la Química Verde

La **QV** trata de seguir un protocolo, en éste se encuentran “**Los doce principios de la Química Verde**”²⁵, los cuales pretenden guiar a prevenir la contaminación, cumpliendo con el diseño de productos y procesos eco-amigables al ambiente en la **Tabla 1.**, se enuncian éstos:

²⁰ Bybee, R. Planet earth in crisis: How should science educators respond?. The American Biological Teacher. **1991**, 53 (3), 146-153.

²¹ Asociación de academias de la lengua española. <http://dle.rae.es/?id=ATrulkw> (revisado 04 de enero, 2019).

²² Miranda-Ruvalcaba, R.; Penieres-Carrillo, J. G.; Obaya-Valdivia, A.; Palma-Cruz, A.; Frontana-Urbe, B.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Vargas-Rodríguez, Y. M.; Martínez, J. O.; Martín-Hernández, O.; Reyes-Sánchez, L. B. Prácticas de laboratorio de química orgánica verde; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2011.

²³ Anastas, P. T.; Heine, L. G.; Williamson, T. C. Green Chemical Syntheses and Processes; American Chemical Society: Washington D.C., 2000.

²⁴ Ávila, Z. J. G.; Gavián, G. I. C.; Cano, D. G. S. Teoría y experimentos de química orgánica con un enfoque de química verde; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2015.

²⁵ Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green chemistry: Theory and practice; Oxford University press: Nueva York, 2000.

Capítulo III. Marco teórico

Tabla 1. Protocolo de la **Química Verde**.

1. Prevención.	Evitar la producción de residuos a tratarlos, reciclarlos o disponer de ellos una vez formados.
2. Economía atómica.	Deberán incorporarse al máximo los reactivos y el sustrato al producto final. Minimizando la formación de subproductos.
3. Diseñar experimentos que generen productos con poca toxicidad.	El método de síntesis deberá realizarse para utilizar y generar sustancias que presenten poca o nula toxicidad.
4. Generar productos eficientes, sin toxicidad.	Reducir la toxicidad de los productos o residuos.
5. Reducir el uso de sustancias auxiliares.	Evitar el empleo de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.), o ser inocuo cuando se haga uso de éstos.
6. Disminuir el consumo energético.	Llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes o minimizando el impacto ambiental, económico y social.
7. Materias primas renovables.	Los reactivos, sustratos, catalizadores, etc., empleados deben ser renovables, siempre y cuando sea económicamente viable.
8. Evitar formación de derivados.	Hacer selectivas las reacciones, prescindiendo la modificación temporal de procesos físicos y químicos mediante el uso de grupos de protección-desprotección.
9. Catálisis.	Considerar el empleo de catalizadores, selectivos, renovables, reutilizables y de origen natural.
10. Diseñar productos biodegradables.	Los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. Análisis en tiempo real.	Las metodologías analíticas verifican el proceso de obtención <i>in situ</i> , permitiendo un seguimiento y control en tiempo real, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimización de riesgos.	Evitar accidentes como emanaciones, explosiones e incendios durante los procesos de experimentación.

III.3 Métodos para la activación de las reacciones

De acuerdo con el **principio seis** del protocolo de la **QV.**– eficiencia energética, el objetivo de emplear fuentes alternas de activación es reducir la emisión de contaminantes al ambiente y

Capítulo III. Marco teórico

contribuir al mejoramiento de la calidad de vida²⁶, ya que la mayoría de los métodos convencionales de síntesis implican temperaturas altas y largos tiempos de obtención, no amigables con el ambiente a diferencia de las fuentes alternas de activación existentes como las electromagnéticas (Infrarrojo Cercano -IRC²⁷ y Microondas -MO²⁸-) y aquellas que hacen uso de energía mecánica (Sonoquímica -^o))²⁹ y **triboquímica** -TQ³⁰).

Entre las ventajas de estos métodos alternos de activación, se encuentran: condiciones de reacción más suaves sin necesidad de emplear disolventes en tiempos de cortos, mejorando los rendimientos haciendo reacciones más limpias (hacen uso de energía eléctrica que puede provenir de fuentes térmicas, hidráulicas, eólicas, etc²⁴.), además disminuyen los costos del proceso, inician reacciones difíciles, favorecen las reacciones por radicales y se aumenta la eficiencia de los catalizadores³¹.

III.3.1 Espectro electromagnético

La energía viaja a través del espacio, siendo una propagación de campos eléctricos y magnéticos en forma de ondas electromagnéticas; estas fuentes alternativas de activación tienen las siguientes características:

- No necesitan un medio para difundirse, sin embargo, influye si está presente
- Se propagan en las tres direcciones del espacio
- Las perturbaciones se producen perpendicularmente a la dirección de propagación

En el espectro electromagnético encontramos a las Ondas Radio, Microondas, Infrarrojo, Luz Visible, Ultravioleta, Rayos X y Rayos Gamma. Todas estas radiaciones electromagnéticas se miden utilizando la longitud de onda (λ)³² con unidades de (cm^{-1})³³. Las ondas se clasifican como se especifica en la **Figura 1**. Las fuentes de activación como son Infrarrojo Cercano y Microondas, hacen uso de la radiación electromagnética, y se describen con más detalle a continuación.

²⁶ Kümmerer, K.; Sustainable from the very beginning: Rational design of molecules by life cycle engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chem.* **2007**, *9*, 899-907.

²⁷ Martínez J., Escobedo R., Miranda R. R. Infrared Irradiation: Toward Green Chemistry. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453-479.

²⁸ Kappe, O. C.; Pieber, B.; Dallinger, D. Microwave effects in organic synthesis: Myth or reality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *52*, 1088-1094.

²⁹ Tagliapietra, S.; Gaudino, C. E.; Cravotto, G. The use of power ultrasound for organic synthesis in green chemistry. *Power Ultrasonic.* **2015**, *1*, 997-1022.

³⁰ Tomislav, F.; Stuart, L. J.; Boldyreva, E. V.; Bolm, C.; Jones, W.; Mack, J.; Steed, J. W.; Suslick, K. H. Highlights from faraday discussion 170: Challenges and opportunities of modern mechanochemistry. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6248-6256.

³¹ Chatel, G. How sonochemistry contributes to green chemistry?. *Ultrasonic Sonochemistry.* **2016**, *17*, 30123-30132.

³² Luque, O. J. Espectro electromagnético y espectro radioeléctrico. *Autores científico-técnicos y académicos Act.* **2012**, *62*, 17-31.

³³ Sánchez-González, J. D.; Orjuela-Henry, D. J.; Trejo-Bahena, N. I.; Martínez-Martínez, C. M.; Ramírez-Silva, S. Efectos biológicos de campos electromagnéticos de frecuencia industrial. Modelo en ratas. *Rev. Sanid. Milit. Mex.* **2007**, *61*, 371-380.

Capítulo III. Marco teórico

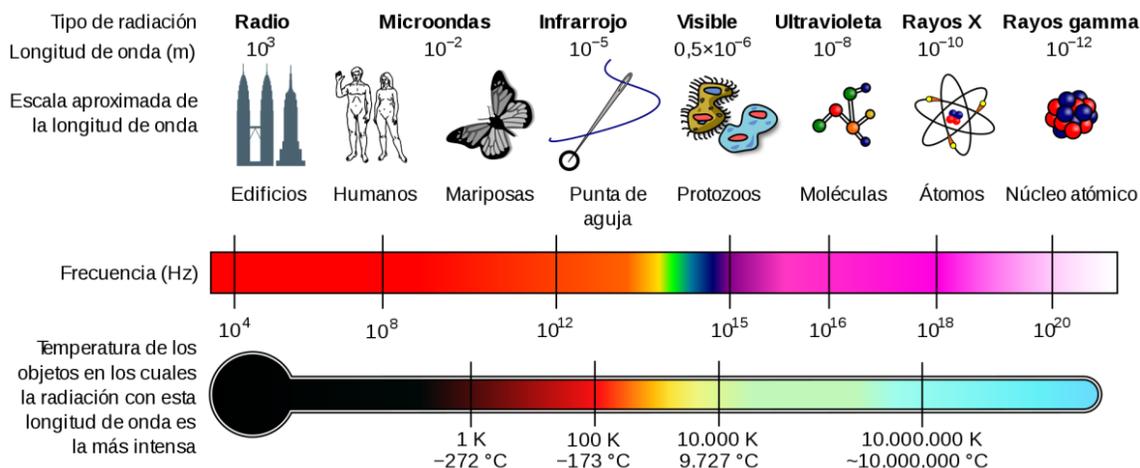


Figura 1. Espectro electromagnético; Adaptada de:

<https://es.wikipedia.org/>

III.3.1.1 Radiación infrarroja

La radiación infrarroja (IR), es una forma de energía que se propaga en forma de ondas, ésta se divide en tres zonas: radiación infrarroja cercana a una longitud de onda de 3×10^{-3} - 3×10^{-5} m, por otro lado, la radiación infrarroja media IRM se localiza entre 3×10^{-5} - 3×10^{-6} m y por último el Infrarrojo lejano tiene una λ de 3×10^{-6} m -7800 Å de 400 cm^{-1} - 25 cm^{-1} . Regularmente para procesos de síntesis se emplean las longitudes de onda cercana y media de este tipo de radiación.

La radiación infrarroja, es una forma directa de calentamiento por convección²⁴, se utiliza en equipos como el Flavor Wave Oven, (Figura 2).



Figura 2. Flavor Wave; Adaptada de: <http://www.esteticadirecti.com>

El uso de IR como fuente de activación se fundamenta en la medida en la que los fotones emitidos por la fuente de Infrarrojo se absorben por las especies reactantes, estos fotones van transformándose en calor, al aumentar la vibración de los enlaces, lo que altera el momento dipolar y como consecuencia, se desprende calor³⁴. Dependiendo de la temperatura y

³⁴ Flores Conde M. I. Estudio de la relación de Diels-Alder por etapas y multicomponentes promovidas por radiación infrarroja. Tesis, M. C. Q. B., Instituto Politécnico Nacional, México, 2008.

Capítulo III. Marco teórico

composición de los reactivos es la longitud de onda a emplear, para activar una reacción o favorecer una extracción de forma eficiente, controlable y de respuesta rápida³⁵.

III.3.1.2 Microondas

Las Microondas –MO- son ondas de radio de alta frecuencia ($10e^8$ - $10e^{12}$ Hz), empleadas en distintas industrias (la alimentaria³⁶, la medicinal³⁷, de materiales³⁸, tecnológica, farmacéutica³⁹ y química⁴⁰).

La Food & Drugs Administration (FDA), en el año 2001, definió las frecuencias usadas en el ámbito científico (915, 2450, 5800, 24125 MHz⁴¹). La actividad de las MO se fundamenta en las interacciones entre las Microondas y el analito, en ésta la constante dieléctrica (ϵ') da información acerca del comportamiento de los disolventes⁴², y la absorción que tienen a las Microondas. Existen dos mecanismos para transformar éstas en calor, la rotación de dipolo y la conducción iónica.

El primer mecanismo, la rotación de dipolo, está relacionado con el alineamiento que se promueve en las moléculas que son dipolo permanente, éstas interactúan con las Microondas, modificando el momento dipolar, volviendo a su estado desordenado y la energía absorbida es disipada en forma de calor⁴³, (**Figura 3**). En el mecanismo por conducción iónica se genera calor a través de pérdidas por fricción que ocurren en la migración de los iones disueltos cuando se someten a un campo electromagnético, que depende de diversas propiedades como son: el tamaño, la carga, la conductividad de los iones disueltos y las interacciones de los iones con el disolvente.

Los materiales deben de tener ciertas características para ser sometidos a esta fuente de activación como: ser absorbente a las Microondas (disolventes polares), ser transparentes a este tipo de emisión (vidrio o la cerámica), reflejar la radiación de Microondas (mediante sustancias no polares como hidrocarburos aromáticos y alifáticos, CCl_4 y CO_2 ²⁴). Se debe evitar el trabajo con metales (cobre, aluminio, etc.), debido al salto de corriente eléctrica desde un

³⁵ Grupo Mercado Común. Farmacopea MERCOSUR: Espectrofotometría Infrarrojo; Brasilia: Brasil, 2015.

³⁶ El Proyecto Internacional CEM. Campos electromagnéticos & salud pública: Hornos Microondas; El Proyecto Internacional CEM: Perú, 2005.

³⁷ Andrade, O. J. A.; Cerón, F. E.; García, L. R.; Ribeiro, G. M.; Delgado, M. A. D. Microwave diathermy for treating nonspecific chronic neck pain: A randomized controlled trial. *The Spine Journal*. I **2013**, 14, 1712-1721.

³⁸ Hui, S.; Yude, Y.; Jie, Z.; Jiawei, W.; Quan, S.; Wenhui, Z.; Lu, L.; Sainab, O. Effect of microwave irradiation on the viscosity of crude oil: A view at the molecular level. *Fuel Process. Technol.* **2018**, 170, 44-52.

³⁹Wani, S. D.; Khot, N. A. Microwave and its role in pharmaceutical sector. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences.* **2014**, 3, 1128-1135.

⁴⁰ Belouezzanea, Ch.; Pintob, A. C.; Lima, A. S.; Miranda, F. S. Microwave assisted organic synthesis of benzophenothiazines: Photophysical and DFT calculations studies. *J. Lumin.* **2017**, 192, 1139-1148.

⁴¹ Federal Communications Commission. <https://www.fcc.gov> (revisado 10 de enero 2018).

⁴² Laitinen, H. A.; Harris, W. E. Análisis Químico; Reverté S. A.: México, 1982.

⁴³ Cabildo, M. M. P.; Cornago, R. M. P.; Escolástico, L. C.; Esteban, S. S.; Farran, M. M. A.; Pérez, T. M.; Sanz, C. D. Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental Química verde; Universidad Nacional de Educación a Distancia: España, 2012.

Capítulo III. Marco teórico

material conductor a otro, al generar un arco eléctrico en el que se produce la dilatación del aire iniciando una explosión la cual puede producir sordera y algún accidente⁴⁴.

La radiación infrarroja y la Microondas pueden atravesar las membranas y causar modificaciones en los tejidos⁴⁵.



Figura 3. Interacción dipolar en Microondas; Adaptada de Carballido R. M. C. ⁴⁶:

III.3.2 Energía mecánica

La energía mecánica es la capacidad que tiene un cuerpo debido a su movimiento, ya sea mediato o inmediato, por tanto, es la suma de energías potencial y cinética (por ejemplo, un automóvil en movimiento tiene energía mecánica debido a que puede cambiar de lugar⁴⁷).

La energía mecánica incluye oscilaciones mecánicas como: las vibratorias, las acústicas, las ultrasónicas, etc. La manifestación de ésta energía se da en diversas reacciones por fricción mediante (ondas de choque -Sonoquímica- o vibraciones en un área de la partícula -Triboquímica-), entonces la energía mecánica del sistema no se conserva, manifestándose la energía térmica.

III.3.2.1 Sonoquímica

La fuente de activación conocida como Sonoquímica ()), ha tenido un auge muy importante a lo largo de todos estos años debido a que ha sido aplicado en numerosos campos entre ellos el

⁴⁴ Baidorri, G. A. Arcos eléctricos. Un factor de riesgo grave, también en baja tensión (Ficha técnica de prevención); ISPLN: México, 2015.

⁴⁵ American Chemical Society Identifying and evaluating hazards in research laboratories; American Chemical Society: E. U. A., 2015.

⁴⁶ Carballido, R. M. C. Síntesis asistida por Microondas de compuestos de interés biológico e industrial, haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides, modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. Tesis, Doctoral, Universidad de Santiago Compostela, España, 2008.

⁴⁷ Barchers S. Conservación de la energía; Teacher created materials, Inc: Estados Unidos, 2018.

Capítulo III. Marco teórico

medicinal, el de polímeros y el de la síntesis orgánica⁴⁸. Los cambios químicos y físicos ocurridos en solución mediante la energía producida por las ondas empleadas en Sonoquímica (20 KHz)⁴⁹ se transmiten a cualquier sustancia (sólida, líquida o gas) con propiedades elásticas⁵⁰ siendo propagadas por un medio. En la **Figura 4**, se presenta la clasificación de las ondas mecánicas, de acuerdo con la frecuencia, en Hz:

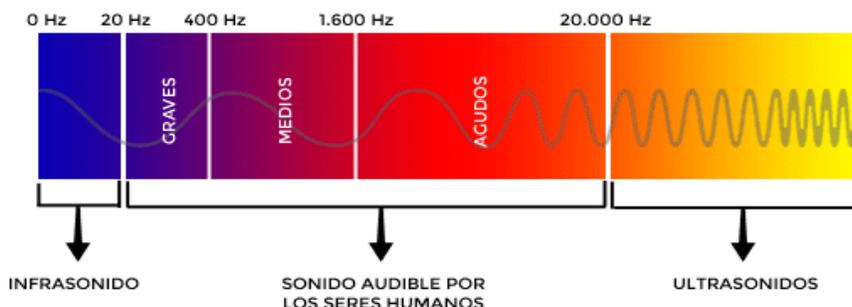


Figura 4. Espectro auditivo;

Adaptada de: <http://programafacil.com/blog/arduino-blog/sensor-ultrasonico-arduino-medir-distancia/>

La ^o)) se fundamenta por medio de un fenómeno denominado cavitación, donde se da la formación de burbujas que colapsan en forma de microburbujas propagadas mediante series de compresión y rarefacción en un medio líquido. En la fase de rarefacción de la onda se producen presiones negativas, que si son lo suficientemente grandes hacen que el líquido forme burbujas microscópicas, en donde se crea una región de alta temperatura (cerca a 5000 K y presiones de 1000 bares⁵¹), hot-spot. A continuación, se da el crecimiento de la burbuja dando como resultado final el colapso de éstas, provocando una erosión de la superficie del sustrato y los reactivos, originando los efectos (mecánicos, térmicos y químicos)⁵²⁻⁵³, la energía capaz de escindir los enlaces intermoleculares, originando productos - (Figura 5).

⁴⁸ Ando, T.; Sumi, S.; Kawate, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. Sonochemical switching of reaction pathways in solid-liquid two-phase reactions. *Chem. Commun.* **1984**, 1, 439-440.

⁴⁹ Pineda, V. C.; Macías, P. M.; Bernal, G. A. Principios físicos básicos del ultrasonido. *Investigación en Discapacidad.* **2012**, 1, 25-34.

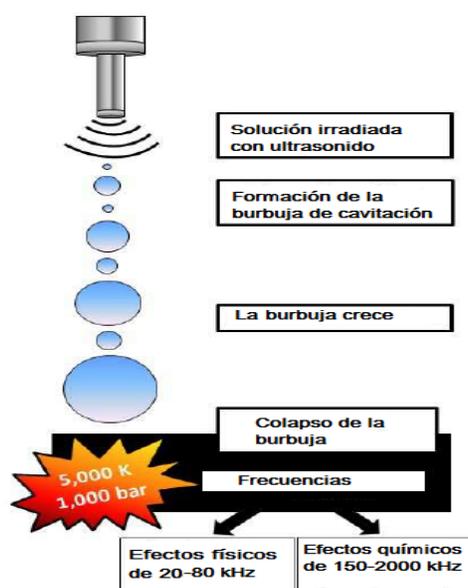
⁵⁰ Lorimer, J. P.; Mason, T. J. Sonochemistry, part 1: The physical aspects. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 239-274.

⁵¹ Stefani, H. A.; Alí, B.; Ferreira, F. P. Ultrasound-assisted addition of alcohols to N-acyliminium ions mediated by In(OTf)₃ and synthesis of 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron. Lett.* **2014**, 55, 3400-3405.

⁵² Chatel, G.; Sonochemistry new opportunities for green chemistry; Wor. Scien. Publ. Eur. Ltd: Francia, 2016.

⁵³ Rolle, K. C. Termodinámica; Pearson Prentice Hall: México, 2006.

Capítulo III. Marco teórico



Los efectos fisicoquímicos que se presentan al emplear H_2O_2 son: el incremento en la cinética química de reacción, cambios en el mecanismo de reacción, efectos de emulsificación, erosión, cristalización, etc⁵⁴

Figura 5. Fenómeno de cavitación; Adaptada de: Sonochemistry in nanocatalysis⁵⁵

III.3.2.2 Mecanoquímica-Triboquímica

La Mecanoquímica es un método de activación en el que existe una reducción del tamaño de partícula a escala nanométrica⁵⁶, explicado por medio de la fractura (la cual se da al aplicar fuerza mecánica en el material), siendo, producida con un mortero con pistilo, mientras que la **Triboquímica (TQ)** es molienda mecánica realizada en un equipo a alta frecuencia (molino mezclador/agitador o un molino planetario a una frecuencia de 5-60 Hz)⁵⁷. En las siguientes figuras, se muestran los equipos empleados en Mecanoquímica y **TQ**:

Al respecto, la Tribología –raíces griegas “τριβος” (tribo) en español fricción y “λογος” (logos) estudio o tratado de; por lo tanto, la tribología es la ciencia que se encarga del estudio de los fenómenos como lubricación y fricción. Una rama derivada de la Tribología es la **Triboquímica**, que se ocupa de las reacciones químicas que se dan a partir de fenómenos de fricción, provocando cambios mecánicos y fisicoquímicos en los compuestos debido a las altas velocidades⁵⁸ y en ocasiones de la catálisis⁵⁹, en donde se alcanza un estado explosivo⁶⁰.

⁵⁴ Mason, T. J.; Peters, D. *Practical Sonochemistry: Uses applications of Ultrasound*; Woodhead Publishing Limited: Cambridge, 2002.

⁵⁵ Sonochemistry in nanocatalysis: The use of ultrasound from the catalyst synthesis to the catalytic reaction. *Green Sustainable Chem.* 2019, 15, 1-6.

⁵⁶ Hosokawa, M.; Nogi, K.; Naito, M.; Yocoyama, T. *Nanoparticle technology handbook*; Elsevier: Países Bajos, 2007.

⁵⁷ Guan-Wu G. Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 7668-7700

⁵⁸ Beyer, M.; Clausen-Schaumann, H. Mechanochemistry the mechanical activation of covalent bonds. *Chem. Rev.* 2004, 105 (8), 2921-2948.

⁵⁹ Marinescu, I. D.; Rowe, W. B.; Dimitrov, B.; Ohmori, H. 16-Tribochemistry of abrasive machining; Elsevier Inc.: República Federal de Alemania, 2013.

Capítulo III. Marco teórico



Figura 6. Mortero con pistilo;
Adaptada de:
<https://www.fnac.es> “Mecanoquímica”



Figura 7. Molino planetario de bolas; Adaptada de:
<https://www.retsch.es>, “Triboquímica”

Una de las cuestiones a tomar en cuenta en **TQ** es el tribosistema, que incluye a los elementos que dan lugar a la reacción (tribo-elementos) y los medios mecánicos, los cuales dependen de las propiedades de los reactivos que generan la tribo-emisión⁶¹ -es decir la emisión de electrones, iones, fotones, radiación UV, radiación IR, emisión acústica, etc.- en condiciones de daño tribológico⁴⁰ generando un aumento en la temperatura⁶²; transmitiendo fuerzas e intercambiando energía, alterando la topografía de la superficie y produciendo partículas sueltas.

En las reacciones triboquímicas se presenta un deterioro de los elementos del tribosistema de acuerdo con las propiedades mecánicas⁶³, como son: estabilidad química, propiedades superficiales⁶⁴, condiciones de operación, geometría de los cuerpos en desgaste⁶⁵ y ambiente donde se desarrolla la reacción⁶⁶; ampliando la superficie de contacto e incrementando el área superficial efectiva de reacción, lo que conduce a la formación de películas antifricción o moléculas de aceite degradable⁶¹. Un parámetro que interviene en **TQ** es la temperatura flash (temperatura máxima de fricción calculada, que puede expresarse en forma de emisión termoiónica), la cual es generada en las superficies debido al frotamiento del material activado por la tribo-emisión, por lo tanto, es la representación de la energía electrónica que este posee.

La **Triboquímica** se fundamenta en el modelo de “tribomicroplasma”, proponiendo que los materiales pueden ser altamente activados por el mecanizado, a pesar de las bajas temperaturas en el área de trabajo. La tribo-emisión es generada por las interacciones entre la superficie desgastada de materiales conductores y los gases ambientales (quimio-emisión) emitiendo electrones, mientras que los aislantes y semiconductores emiten electrones, fotones, iones negativos y positivos. En base a esto, el plasma se produce por la descarga de

⁶⁰ Heinicke, G. *Tribochemistry*; Akademie-Vlg: Alemania, 1984.

⁶¹ Nakayama, K.; Leiva, J.A.; Enomoto, Y. Chemi-emission of electrons from metal surfaces in the cutting process due to metal/gas interactions. *Tribol. Int.* **1995**, *28*, 507-515.

⁶² Pérez, R.; Eduardo, A.; Sánchez, Z.; Fabián, A. Verificación del tribosistema, una herramienta para la identificación y análisis de fallas. *Scientia et Technica.* **2009**, *XV* (43), 83-88.

⁶³ Rabinowicz, E. *Friction & wear of materials*; J Wiley & Sons: Estados Unidos, 1994.

⁶⁴ Godet, M.; Play, D.; Berthe, D. An attempt to provide a unified treatment of tribology through load carrying capacity transport and continuum mechanics. *Journal of Lubrication Technology*, **1980**, *102*, 153-164.

⁶⁵ Ludema, K. Tribology at the transition of millennia. *Lubr Eng.* **2000**, *56* (10), 54-57.

⁶⁶ Kajdas, C.; Furey, M. J.; Ritter, A. L.; Molina, G. J. Triboemission as a basic part of the boundary friction regime. *Lubr. Sci.* **2002**, *14*, 223-54.

Capítulo III. Marco teórico

gas ambiental debida al intenso campo eléctrico causado por la tribo carga y su interacción con el gas ionizado, por lo que el plasma tiene un estado altamente energético⁶⁷, que promueve la escisión de enlaces para la posterior formación de productos. A continuación, en la siguiente figura, se presenta el modelo de tribomicroplasma.

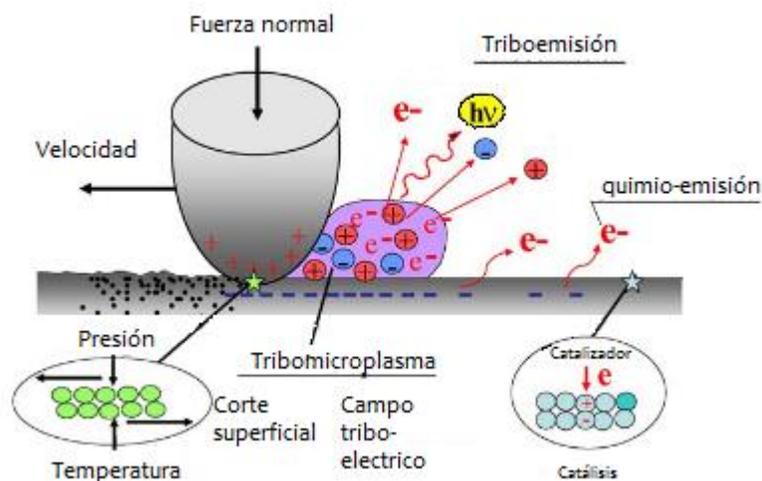


Figura 7. Modelo de tribomicroplasma;

Adaptada de Tribochemical reactions at and in the vicinity of a sliding contact ⁶⁸

Las ventajas de trabajar con este tipo de fuente de activación son las siguientes:

- El área de contacto aumenta en una proporción 2:5, de acuerdo con el aumento de presión en el reactor⁶⁹.
- El contacto de corta duración de partículas conduce al intercambio de energía.
- La fricción genera transformaciones estructurales.
- Se disminuye el uso de disolventes
- Al emplear **Triboquímica** la demanda energética es menor⁷⁰.
- *Se requiere de la optimización de las condiciones de reacción, como son frecuencia de giro y tiempo de reacción^{71 y 60}.*

Entre los ejemplos relevantes de la activación-mecanoquímica se encuentran diversas áreas: la metalúrgica⁷, la química⁷², de lubricantes⁷³; en las cuales se han sintetizado una gran

⁶⁷ Nakayama, K. Triboemission of electrons, ions, and photons from diamondlike carbon films and generation of tribomicroplasma. *Surf. Coat. Technol.* **2004**, 188, 599-604.

⁶⁸ Nakayama, K.; Jean-Michel, M. Tribochemical reactions at and in the vicinity of a sliding contact. *Wear* **2006**, 261, 235-240.

⁶⁹ Bowden, F. P.; Tabor, D. *The friction and lubrication of solids*; Clarendon Press: Estados Unidos, 1950.

⁷⁰ Baig, R. B. N.; Varna, R. S. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 1559-1584.

⁷¹ Amazings® / NCYT®. <http://noticiasdelaciencia.com/not/7077/la-mecanoquimica-quimica-verde-con-reacciones-quimicas-generadas-mecanicamente> (revisado 10 de enero 2019).

⁷² Begoña, B.; Gotzone, B.; Calderón-Casado, A.; Fidalgo-Marijuan, A.; Llano-Tome, F.; Miren-Karmeles, U.; Arriortua, M. I. Metodologías sintéticas para la obtención de compuestos de coordinación metal-orgánicos. *Revista de la sociedad española de mineralogía.* **2012**, 16, 162-163.

Capítulo III. Marco teórico

variedad de carburos, boruros, nitruros, fluoruros, hidruros, cloruros, sulfuros^{74, 75}, metales y óxidos^{76, 77, 78}.

III.4 Catálisis

Las reacciones generalmente se realizan en menor tiempo con la presencia de diversas especies químicas denominados catalizadores, las cuales son especies químicas ajenas al experimento⁷⁹, que disminuyen la energía de activación y aumenta la rapidez de la reacción⁸⁰. Además de aumentar la eficiencia química y disminuyen los tiempos de reacción por lo tanto los costos del proceso⁸¹, sin afectar las condiciones termodinámicas de la reacción química⁸². Los catalizadores tienen varias características entre éstas encontramos: alta actividad de reacción, selectividad hacia el producto deseado y el ciclo de vida del catalizador (implicando un número de recambio alto)⁸³. Dentro del *protocolo de la QV* se hace especial énfasis en el principio #9, debido a que al trabajar en reacciones catalíticas se disminuyen tiempos de obtención de productos.

III.4.1 Tonsil Actisil FF

Entre las especies catalíticas con carácter verde, se encuentran las arcillas. El término arcilla proviene del latín “argilla” y del griego “argos” o “argillos”, en alusión al color blanco de la cerámica. Entre las características que éstas poseen se encuentran: la granulometría fina, además de tener una composición heterogénea con átomos de Al, Si, Fe, alcalinotérreos (Ca, Mg y Cl) y compuestos alcalinos (R-OH)⁸⁴. Dentro del área química tienen distintos usos como son: agentes de blanqueamiento, intercambiadores de iones y catalizadores, al poseer una naturaleza ácida.

Entre los diversos tipos de arcilla se encuentran las bentonitas, compuestas por minerales del grupo de las esmectitas, y minerales del grupo de las montmorillonitas

⁷³ Ghanbarzadeh, A.; Wilson, M.; Morina, A.; Dowson, D.; Neville, A. Development of a new mechano-chemical model in boundary lubrication. *Tribol. Inter.* **2016**, 93, 573-582.

⁷⁴ Pardavi-Horvath, M.; Takacs, I. Magnetic nanocomposites by reaction milling. *Scr. Metall. Mater.* **1995**, 33, 1731-1740.

⁷⁵ Tschakarov, C. G.; Gospodinov, G. G.; Bontschev, A. On the mechanism of mechanochemical synthesis of inorganic compounds. *Solid State Chem.* **2002**, 41, 244-252.

⁷⁶ Boldyrev, V. V. Mechanochemistry and mechanical activation of solids. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 177-189.

⁷⁷ Schmid, G. Nanoparticles from theory to application; Weinheim Wiley-VCH: República Federal de Alemania, 2004.

⁷⁸ Zanella, R. Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y tamaño. *Mundo nano* **2012**, 5, 69-81.

⁷⁹ Claramunt, V. R. M.; Esteban, S. S. Catálisis en química orgánica; UNED: España, 2017.

⁸⁰ Miranda, R. R. Curso presencial de Química verde; Universidad Nacional Autónoma de México: México, 2017.

⁸¹ Coordinación General de Minería. Perfil de mercado de la bentonita; Secretaría de Economía: México, 2003.

⁸² Avery, H. E. Cinética química básica y Mecanismos de reacción; Reverté S. A.: España, 2002.

⁸³ Carballo, S. L. M. Introducción a la catálisis heterogénea; Universidad Nacional de Colombia: Colombia, 2002.

⁸⁴ Besoain, E. Mineralogía de arcillas de suelos; IICA: Costa Rica, 1985.

Capítulo III. Marco teórico

(aproximadamente el 50%)⁸⁵; además de contener ácido aluminosilícico, filosilicatos, caolinita, arena, cuarzo y cristobalita⁸⁶.

Las montmorillonitas, son filosilicatos de estructura 2:1, que tienen una estructura cristalina compuesta de capas di octaédricas (gibbsita -Al³⁺- o brusita-Mg²⁺-) con diferente carga, situada entre dos capas tetraédricas⁸⁷, presenta un espacio interlaminar expandible, ocupado por hidratos de: Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y combinación de estos⁸⁸, los cuales confieren propiedades fisicoquímicas como son: porosidad, acidez residual y estabilidad (térmica y química). Estos cationes están débilmente enlazados y pueden ser sustituidos por otros cationes, confiriendo capacidad de expansión, plasticidad y baja permeabilidad. A continuación, se muestra una representación de la estructura de una montmorillonita.

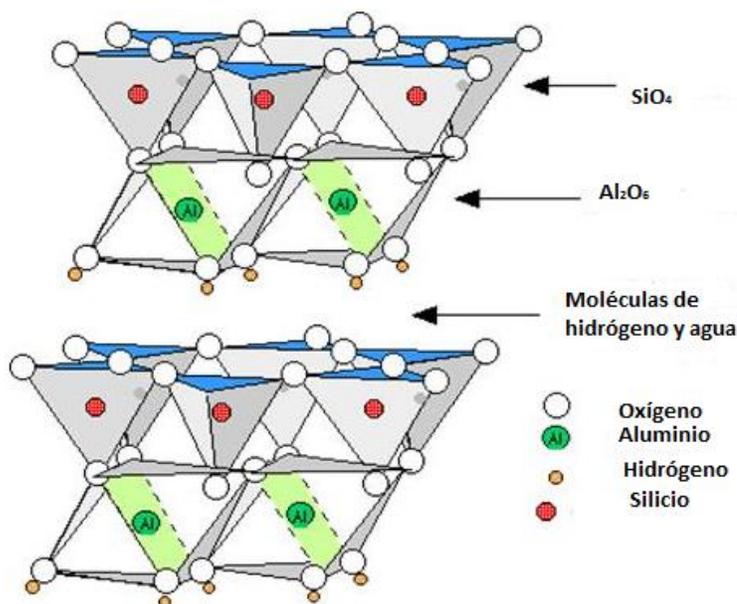


Figura 9. Estructura general de una montmorillonita, compuesto principal del TAFF®; Adaptada de: <https://cimav.repositorioinstitucional.mx>

Entre las arcillas bentoníticas, resalta de manera particular, el **Tonsil Actisil FF® (TAFF®)** de origen nacional, comercializada por la industria química Tonsil Mexicana S. A. de C. V., como tierras decolorantes con el número comercial 01771020.

Dentro de las propiedades fisicoquímicas más relevantes del **TAFF®** resaltan: el área superficial específica de 198 m²/g, volumen de poro de 0.32 g /cm³ y un diámetro de poro de 77.8 Å, obteniendo una excelente superficie de contacto y selectividad para interactuar con las

⁸⁵ Baltuille, M. J. M.; Rey, R. J., Vega, R. J. Zapardiel, P. J. M., Marchán, S. C. Inventario nacional de arcillas especiales; Instituto Geológico y Minero de España: España, 2002.

⁸⁶ Süd-Chemie. Tonsil® – Highly Active Bleaching Earths; Alemania: Süd-Chemie AG, 2015

⁸⁷ Hernández, R. J.; Flores, C. S.; Romero, R. J. F.; Palma, F. F. Modelación del comportamiento mecánico del nanocompuesto de poliestireno-montmorillonita, mediante la técnica de nanoindentación, Tesis, Maestría, CIMAV, México, 2017.

⁸⁸ Vargas-Rodríguez, M. Y.; Gómez-Vidales, V.; Aguilar-Sahagún, G.; García-Bórquez, A.; Vázquez-Labastida, E.; Murrieta-Sánchez, H.; Salmón, M. Caracterización espectroscópica, química y morfológica y propiedades superficiales de una montmorillonita mexicana. Rev. Mex. Cienc. Geol. 2008, 25, 135-144.

Capítulo III. Marco teórico

moléculas, además posee la capacidad de expansión e interacción con compuestos orgánicos⁸⁹. Su estabilidad indica que es preferible mantenerla a temperaturas en un intervalo de (81-100 °C), a modo de eliminar el agua contenida; manteniendo su actividad catalítica por debajo de los 850 °C, si se eleva la temperatura más allá de este límite se presenta deshidratación estructural⁹⁰⁻⁹¹. Además, da un carácter ácido moderado comparable al de una solución de ácido sulfúrico al 50%, con sitios activos debido al reacomodo de Al³⁺ y Mg²⁺ en las capas intermedias de la montmorillonita, se puede regenerar debido a la oxidación producida debido al aire⁹².

El TAFF[®] es ampliamente empleado como catalizador verde en diversas reacciones, algunas de ellas se resumen de manera importante en el “Review” titulado: Preparative Heterocyclic Chemistry Using Tonsil A Bentonitic Clay; 1981 to 2003⁹³.

III.5 Evaluación para calificar un proceso verde

En cualquier metodología química se sugiere una evaluación que indique su impacto ambiental, al realizarlo se toman en cuenta tres puntos: la revisión, la discusión y el análisis del proceso, si bien se cree que estas metodologías pueden incidir en el área de la **QV**, se tiene que evaluar con base a los **doce principios** de la **Química Verde**, buscando prevenir o crear mejores condiciones ambientales para desarrollar un proceso sostenible.

Existen diversas formas de evaluar un proceso, éstas varían dependiendo del sistema que se utilice para calificarlo. Una de éstas, es la propuesta en la revista de “Educación química” en el año 2011, volumen 22(3), en las páginas 240-248, con el artículo denominado ¿Qué tan verde es un experimento?, en donde el método de evaluación, se realiza mediante una serie de pasos que consisten en:

- Entendimiento del método
- Determinar referencias del proceso a evaluar.
- Elaboración de un resumen
- Reacción general del proceso

⁸⁹ Picasso, G.; Sun, K. M. R. Aplicaciones tecnológicas de las arcillas modificadas. *Rev. Soc. Quím. Perú* **2008**, 74, 57-74.

⁹⁰ Guo, H.; Peng, M.; Zhu, Z.; Sun, L. Preparation of reduced graphene oxide by infrared irradiation induced photothermal reduction. *Nanoscale* **2013**, 5, 9040–9048.

⁹¹ Gómez-Lara, J.; Gutiérrez-Pérez, R.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J.G.; Escudero-Salas, A.; Álvarez-Toledano, C. Reaction of hydroquinones with supported oxidizing reagents in solvent-free conditions. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2713–2720.

⁹² Anastas, P. T.; Brown, H. S.; Lee, A. F.; Wilson, K.; Matsuoka, M.; Anpo, M.; Kidwai, M.; Jacobsen, H.; Copéret, C.; Kozhevnikov, I.; Fitch, A. G.; Walker, D.; Lewis N. S., Farrauto, N. J.; Hoke, J.; Scott, M. S.; Idriss H.; Cypes, S.; Cyzeron, J.; Hagemeyer, A.; Volpe, A.; Vogel F. Handbook the green chemistry. *Part 2 Heterogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons, Ltd: Estados Unidos de América, 2012; 1-36.

⁹³ Miranda, R.; Arroyo, G.A.; Penieres, G.; Delgado, F.; Cabrera, A.; Álvarez, C.; Salmon, M. Preparative heterocyclic chemistry using Tonsil a bentonitic clay; 1981 to 2003. *Trends Heterocycl. Chem.* **2003**, 9, 195–235.

Capítulo III. Marco teórico

- Elaboración de un diagrama de flujo de la sección o procedimiento experimental a evaluar (asignando etapas con una letra minúscula)
- Evaluación del proceso tomando en cuenta pictogramas que indican las propiedades fisicoquímicas, de seguridad y toxicidad (asociados a reactivos, sustrato, disolventes, productos, residuos y sustancias auxiliares utilizadas en el proceso), con el fin de conocer la toxicología, las propiedades fisicoquímicas de estos y seguridad ambiental.

Además, ayudándose de una escala de Likert, para una evaluación por etapas y una final, **Figura 10**, dicha escala incluye un código de colores que va del verde al café y una escala numérica con valores del 1-10⁹³, se debe de marcar el color y la evaluación entre paréntesis, destacando el principio evaluado. A continuación, se debe de realizar una tabla a modo de resaltar cada uno de los pasos experimentales marcados con minúscula, dando el principio de la **Química Verde** que aplica y justificando la calificación, (esto depende del criterio de cada evaluador del método). Como parte final del proceso se debe de realizar un promedio de todas las evaluaciones, es decir dividir la calificación de cada paso evaluado entre el número de pasos del método, con el fin de asignar una calificación al proceso.

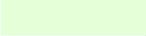
	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

Figura 10. Escala de Likert para el análisis y evaluación del proceso;

Adaptada de: Morales, G. M. L.; Martínez, J. O.; Reyes-Sánchez, L. B.; Martín, H. O.; Arroyo, R. G. A.; Obaya, V. A.; Miranda, R. R. ¿Qué tan verde es un experimento? *Educ. Quim.* **2011**, 22(3), 240-248.

III.6 Diindolimetano

Todos los organismos vivos llevan a cabo diversas reacciones de metabolismo (anabolismo y catabolismo)⁹⁴, producto de estos procesos son los metabolitos, clasificándolos en primarios y secundarios. Siendo los primarios necesarios para mantener la vida en el reino vegetal entre

⁹⁴ Font, Q. P. Diccionario de botánica; Ediciones Península: España, 2001.

Capítulo III. Marco teórico

estos encontramos: (aminoácidos, nucleótidos, azúcares, etc.) y los metabolitos secundarios se encuentran por lo general en una sola especie o especies relacionadas⁹⁵.

Una de las familias a destacar dentro del reino vegetal es la Brassicaceae en ella encontramos el brócoli, col de Bruselas, coliflor, col rizada, mostaza, nabo y col china. En estas plantas se sintetizan tres grupos principales de metabolitos secundarios como son: fenoles, terpenoides y compuestos orgánicos que contienen nitrógeno⁹⁶, estos últimos son derivados de aminoácidos e incluyen glucósidos cianogénicos, alcaloides y glucosinolatos⁹⁷ (gracias a estos se debe su aroma y sabor picante⁹⁸), a partir de este último metabolito se obtiene el **DIM**[®], a continuación, se explica el proceso biológico para llegar a este compuesto:

Es necesario aplicar un estímulo físico en la verdura activando a la enzima mirosinasa (necesaria para provocar la hidrólisis enzimática) actuando directamente en el glucosinolato y dar como resultado glucosa y tiodihroxamato-O-sulfonato inestable. En donde a pH neutro de 6 o 7, se producen isotiocianatos de indol inestables, éstos sufren lisis produciendo el indol-3-carbinol (I3C), y tras su consumo llega al músculo liso del estómago en donde a partir del medio ácido segregado por el tracto-gastrointestinal, se obtiene el **3, 3'-diindolilmetano**⁹⁸. La actividad de la mirosinasa se hace nula cuando se expone a un calor por Microondas o cocción, disminuyendo la biodisponibilidad del grupo de isotiocianatos⁹⁹. Tanto el (I3C) como el **Diindolilmetano**[®], poseen actividad anticancerígena¹⁰⁰. A continuación, en la siguiente figura, se muestra la biosíntesis del 3, 3'-diindolilmetano.

III.6.1 Reacción de Kamal-Qureshi

La primera reacción química para la obtención de **3,3'-diindolilmetano** y sus derivados, es la descrita por **Kamal-Qureshi** en el artículo “Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature”, mediante una serie de condensaciones entre el sustrato (derivados de aldehídos) e indol para obtener **3, 3'-diindolilmetano** y sus derivados, en condiciones determinadas -en medio acuoso, a un pH ácido o neutro, a temperatura ambiente, en 10 días¹⁰¹-. Los productos oleosos fueron separados con ácido acético y para sólidos se recristalizaba empleando disolventes no polares. Resaltando la fotosensibilidad de los derivados de **DIM**[®] y su solubilidad en disolventes como son acetona, etanol, metanol, acetato de etilo y benceno e insolubles en petróleo.

⁹⁵ Taiz, L.; Zeiger, E. Fisiología Vegetal; Universitat Jaume: España, 2006.

⁹⁶ Walters, D. What defenses do plants use?; Wiley-Blackwell: USA, 2010

⁹⁷ Jahangir, M.; Abdel-Farid, I. B.; Kim, H. K.; Choi, Y. H. Verpoorte, R. Healthy and unhealthy plants: The effect of stress on the metabolism of Brassicaceae. *Environ. Exp. Bot.* **2009**, 67(1): 23-33.

⁹⁸ Higdon, J. V.; Delage, B.; Williams D. E.; Dashwood R. H. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol. Res.* **2007**, 55, 224-236

⁹⁹ Verkerk, R.; Van der Gaag, M. S.; Dekker, M.; Jongen, W. M. Effects of processing conditions on glucosinolates in cruciferous vegetables. *Cancer Lett.* **1997**, 114, 193-4.

¹⁰⁰ Fragoso, M. A. J.; Noguez, C. M. O.; Arroyo, R. G. A.; Pérez, F. F. J.; Carranza, T. V.; Miranda, R. R. Acercamiento verde para producir diindolilmetanos mediante triboquímica. Sociedad Química de México: Memorias de los trabajos profesionales presentados en el 51° Congreso Mexicano de Química, **2016**, 347-350.

¹⁰¹ Kamal, A.; Qureshi, A. A. Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron* **1963**, 19 (4), 513-520.

Capítulo III. Marco teórico

Los productos tanto de **3, 3'-diindolilmetano** como de sus derivados se producen con rendimientos que van de un 11% a un 71 % de rendimiento. En este artículo se destaca la

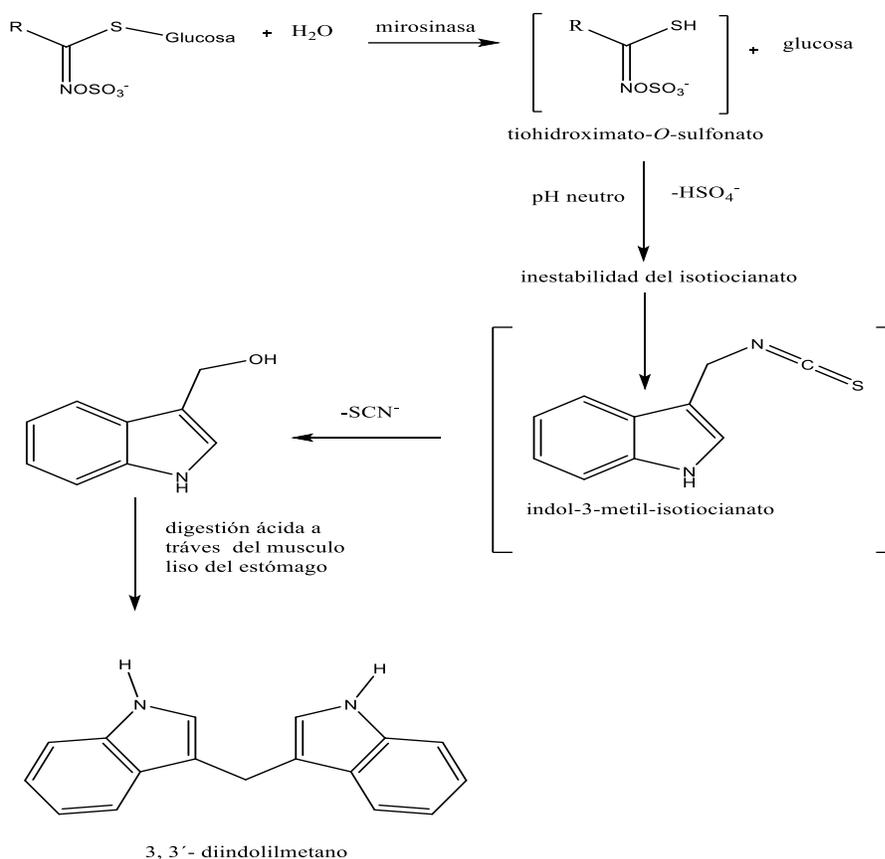


Figura 81. Ruta de obtención natural del 3, 3'-diindolilmetano;

importancia que tiene el ácido acético en la formación de este tipo de compuestos ya que eleva de manera sustancial los rendimientos, **Tabla 2**.

Hoy en día se sabe que no es la única forma de obtención de **DIM**[®] o sus derivados ya que existen diversas rutas por medio de las cuales se puede llegar a obtener una amplia gama de compuestos derivados de este, entre estos encontramos las reacciones de Bergman¹⁰², Jackson¹⁰³ y García-Estrada¹⁰⁴.

¹⁰² Bergman, J. H.; Högberg, J.; Lindström, O. Macrocyclic condensation products of indole and simple aldehydes. *Tetrahedron* **1970**, 26 (13), 3347-3352.

¹⁰³ Jackson, A. H.; Prasiptan, N.; Shannon, P. V. R.; Tinker, A. C.; Ibaceta-Lizana J. S. Electrophilic substitution in indoles. Part 13. The synthesis and rearrangement of 2-deuteriospiro[cyclopentane-3'-indolenine]. *J. Chem. Soc. Pekin Trans.* **1987**, 11, 2543.

¹⁰⁴ Penierres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C.; Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chem.* **2003**, 5, 337-339.

Capítulo III. Marco teórico

Tabla 2. Rendimientos de obtención de DIM[®] en relación con el pH impuesto.

Sustancias	Ácido sulfúrico (medio acuoso)	Ácido malónico (medio acuoso)	Ácido acético (medio acuoso)	Urea (medio acuoso)
<i>Fórmula molecular</i>	H ₂ SO ₄	CH ₂ (COOH) ₂	CH ₃ COOH	CO(NH ₂) ₂
<i>pH</i>	1	1.5	2.5	7.2
<i>Rendimiento</i>	40%	57%	68%	62%

Capítulo IV. Filosofía

IV.1 Planteamiento del problema

El DIM[®], es un compuesto ampliamente utilizado, cuyo método de obtención clásico **Kamal-Qureshi**⁹⁹, implica reacciones que dentro del ámbito de la **Química Verde** se pueden catalogar como *café*; lo anterior al hacer uso de ácidos y disolventes no amigables al ambiente (sulfúrico, malónico, DMSO¹⁰⁵) y urea empleados como catalizadores, además de tiempos de activación largos. Por consiguiente, surge como necesidad introducir propuestas amigables con el ambiente, es decir que impliquen un apropiado acercamiento verde para de esta manera contribuir al camino para llegar a la sostenibilidad.

IV.2 Hipótesis

En relación con la metodología de obtención de **3, 3'-diindolilmetano "Kamal-Qureshi"**, es preciso reiterar que los actuales métodos de obtenciones reportados son de carácter *-café-* debido al uso de catalizadores y disolventes de naturaleza tóxica además de tiempos prolongados de reacción. En consecuencia, de lo anterior, si se modifican las características antes mencionadas empleando fuentes alternativas de activación y el uso de un catalizador eco-amigable **Tonsil Actisil FF**[®], entonces, se mejorará la eficiencia de la reacción además de generar un proceso dentro del protocolo de la **Química Verde**, contribuyendo al llamado de la UNESCO de educar en la sostenibilidad.

IV.3 Objetivos

IV.3.1 Objetivo general

Generar una metodología verde para la producción de DIM[®], empleando como fuente de activación **Triboquímica**, mediante el empleo de un molino planetario de bolas "PM-100" y un mezclador de vórtice "Intelli-Mixer RM-2", con el fin de incidir en la educación en el desarrollo sostenible; lo anterior de acuerdo con la UNESCO.

¹⁰⁵ Noguchi-Yachide, T.; Tetsuhashi, M.; Aoyama, H.; Hashimoto, Y. Enhancement of Chemically-Induced HL-60 Cell Differentiation by 3,3-Diindolylmethane Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57(5), 536-540.

Capítulo IV. Filosofía

IV.3.2 Objetivos particulares

- Desarrollar dos métodos triboquímicos empleando equipos (como son el PM 100 Y EL Intelli Mixer RM-2), para la obtención del 3, 3'-diindolilmetano, disminuyendo la generación de residuos evaluándolo mediante Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas disminuyendo el impacto ambiental.
- Evaluar los métodos triboquímicos para la obtención de DIM[®] con el sistema propuesto en el artículo ¿Qué tan verde es un experimento? Verificando su impacto ambiental.
- Determinar las mejores condiciones (con o sin presencia de catalizador -TAF-[®], frecuencia de giro -rpm- y tiempo -min-), para la obtención de DIM[®], por medio de la fuente de activación **Triboquímica** en los equipos (Intelli-Mixer RM-2 de la marca Daigger Scientific y en el equipo PM 100 de la marca Retsch[®]), de acuerdo con el % de formación obtenido en CG-EM y ver qué equipo presenta una mayor eficiencia en cuanto a condiciones de reacción y la escala.
- Realizar reacciones preliminares que sirvan de introducción para nuevos proyectos de tesis para la obtención del DIM[®], empleando fuentes de activación alterna que hagan uso de energía electromagnética (Infrarrojo cercano y Microondas) y energía mecánica (Sonoquímica).
- Identificar el **3, 3'-diindolilmetano** a través de cromatografía de gases acoplada a masas, con el objetivo de ver si se llevó a cabo la reacción y conocer el porcentaje de formación de la molécula objetivo, para las distintas fuentes de activación trabajadas (Triboquímica, Sonoquímica, Infrarrojo cercano y Microondas).

Capítulo V. Sección experimental

V.1 Equipo, instrumentos y reactivos

Los reactivos (indol e indol-3-il-carbinol), empleados en este trabajo fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich; empleados sin tratamiento previo. La arcilla bentonítica empleada como catalizador fue adquirida como **Tonsil Actisil FF[®]**, comercializada por la industria química “Tonsil Mexicana S. A. de C. V.”.

Se emplearon dos equipos como fuente de activación el primero de ellos fue un mezclador de vórtice de modelo Intelli-Mixer RM-2 de la marca Daigger Scientific, utilizando el modo de mezcla vigoroso, empleando reactores de acero inoxidable de 20 mL, un molino de bolas marca “Retsch”, modelo PM100 con agitación planetaria de alta velocidad, con un reactor de acero inoxidable de cilíndrico con capacidad de 12 mL y para ambos equipos se utilizaron 6 balines de acero inoxidable de 0.9 mm de diámetro.

La identificación de la molécula objetivo se realizó mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas empleando un equipo de modelo G2630A/G3170A y cuenta con una columna de flujo dividido de helio de 20 a 50 mL/min, con un número de serie CN10938005/U510020003 de la marca Agilent Technologies, trabajando con el modo de ionización electrónica (IE) a 70 eV; complementariamente se realizó una corroboración de la identificación utilizando el equipo de masas de alta resolución en el equipo LC Binario Agilent Technologies 1260 Infinity, con una columna de termostato G1316c que trabaja con 2.5 mL/min., a una temperatura de 100°C, con el método de ionización por nebulización conocida idioma en Inglés como “electrospray ionization” (ESI), utilizando un potencial de 3 a 4 KV.

V. 2 Metodología de obtención del 3, 3'-dindolilmetano

Paso 1

Se emplearon dos equipos diferentes (Intelli-Mixer RM-2 y PM 100), realizando pruebas de desempeño de actividad catalítica de la arcilla **Tonsil Actisil FF[®]** y de medio dispersante impuesto por acetona anhidra y nitrógeno gaseoso. En cada uno de los dos equipos se realizaron 4 experimentos, en donde las especies empleadas se mencionan en la **Tabla 3**:

Capítulo V. Sección experimental

Tabla 3. Especies reactantes por experimento en ambos equipos.

Número de Experimento	Especie reactante/ cantidad
1	Indol/80 mg, Indol-3-il-carbinol/100 mg, TAFF [®] /10 mg y Acetona anhidra/0.2 mL
2	Indol/80 mg, Indol-3-il-carbinol/100 mg y TAFF [®] /10 mg
3	Indol/80 mg, Indol-3-il-carbinol/100 mg y Acetona anhidra/0.2 mL
4	Indol/80 mg, Indol-3-il-carbinol/100 mg

Las especies se trabajaron en cada equipo, bajo las condiciones de reacción que se describen a continuación:

- Intelli-Mixer RM-2 (Mezclador de vórtice): Empleando 6 balines de acero inoxidable con un diámetro de 0.9 mm, a una frecuencia de 99 rpm por 15 minutos y posteriormente lavando con etanol (EtOH) por triplicado el reactor y filtrando en aluminato tricálcico.
- PM-100 (Molino planetario de bolas): Se utilizaron 6 balines con un \varnothing de 0.9 mm, hechos de acero inoxidable; a una frecuencia de 400 rpm por de 30 minutos, realizando un lavado del reactor por [3x] con EtOH para su posterior filtrado con celita.

Realizando a cada experimento identificación del **3, 3'-diindolilmetano**, por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM).

Paso 2.

Se realizó la optimización de ambos métodos modificando tiempos de obtención, como a continuación se muestra:

- Intelli-Mixer RM-2 (Mezclador de vórtice): Tiempos de obtención: 5, 10, 15 y 20 minutos, trabajando a 99 rpm en el modo de agitación vigoroso, con 6 balines de 0.9 mm de diámetro. Cada experimento se realizó por triplicado.
- PM-100 (Molino planetario de bolas): Se trabajó con una frecuencia de 400 rpm, con 6 balines de un \varnothing de 0.9 mm, por tiempos de 15, 30, 45 y 60 minutos, repitiendo cada experimento tres veces.

Para ambos métodos se lavó y filtró el reactor como en el paso anterior, además se monitoreo la reacción por medio de cromatografía en capa fina, para su posterior identificación de la

Capítulo V. Sección experimental

molécula objetivo (**3, 3'-diindolilmetano**) por CG-MS. Con el fin de identificar, el tiempo con mayor % de formación.

Paso 3.

Continuando con la optimización de los métodos, se cambió la frecuencia de giro en ambos equipos trabajando a distintas revoluciones por minuto, como se describe a continuación:

a) Intelli-Mixer RM-2 (Mezclador de vórtice): Las frecuencias trabajadas en este equipo fueron 25, 50, 75 y 99 rpm, trabajando al tiempo óptimo; de igual forma con 6 balines de Ø 0.9 mm fabricados en acero inoxidable. Después se lavó el reactor con EtOH y se filtró con celita. Para su seguimiento por medio de cromatografía en capa fina

b) PM-100 (Molino planetario de bolas): En este equipo se trabajó de acuerdo con las siguientes frecuencias de giro 100, 200, 300 y 400 rpm, con 6 balines de 0.9 mm de diámetro, a un tiempo en donde se obtuvo el mayor % de formación de la molécula objetivo. Lavando con etanol para su posterior filtrado con aluminato tricálcico y seguimiento de la reacción por CCF.

Todos los experimentos realizados en este paso se realizaron por triplicado y se identificaron por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas para verificar el % de formación del **3, 3'-diindolilmetano**.

Paso 4.

Definir la metodología óptima para cada equipo, la cual es descrita a continuación:

a) Intelli-Mixer RM-2

Se colocaron 0.68 mmol de indol y 0.68 mmol de indol-3-il-carbinol en el reactor y 10 mg de arcilla bentonítica (**TAFF**[®]) y se añadieron seis balines de 0.9 mm de diámetro de acero inoxidable. A continuación, se encendió el equipo Intelli-Mixer RM-2, durante 15 minutos a una frecuencia de giro de 75 rpm, la mezcla de reacción se lavó con etanol (por triplicado) y se filtró con aluminato tricálcico para su posterior identificación por CCF y su posterior determinación de % de abundancia relativa mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.

b) PM-100 (Molino planetario de bolas)

Se pusieron: 0.68 mmol de indol y 0.68 mmol de indol-3-il-carbinol, 10 mg de **TAFF**[®], 0.2 mL de acetona anhidra, en el reactor. Acto seguido se hizo pasar un flujo constante de nitrógeno comprimido hasta el momento de evaporar la acetona anhidra realizando movimientos circulares. Se agregaron seis balines de 0.9 mm de diámetro de acero inoxidable. Las condiciones de trabajo en el equipo fueron (400 rpm, 60 min). Al término de la reacción se lavó el reactor y los balines con etanol realizándolo por triplicado para filtrarlo con celita; para su identificación por medio de CCF y su abundancia relativa por CG-EM.

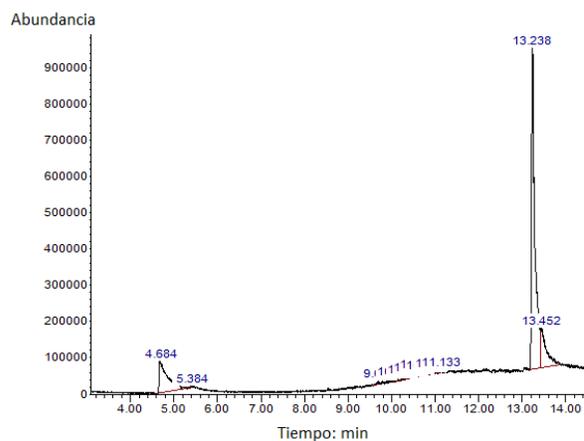
Capítulo V. Sección experimental

VI.3 Identificación espectroscópica del diindolilmetano

Las identificaciones y el avance de las reacciones se realizaron por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) para las distintas fuentes de activación. A continuación, se muestra una serie de cromatogramas (1-5) en donde se observa la separación del compuesto objeto de esta investigación (**3, 3'-diindolilmetano**), con sus respectivas condiciones óptimas de obtención de la molécula objetivo y su tiempo de retención, para cada fuente de activación empleada.

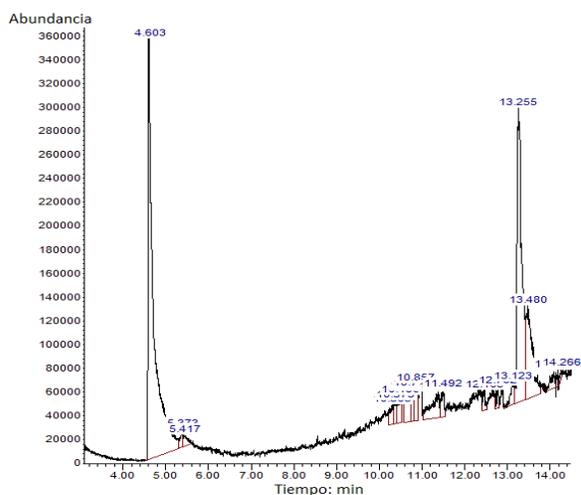
En el **Espectro 1.**, se detalla la relación m/z del compuesto con su respectivo resumen espectroscópico y las condiciones óptimas de obtención empleadas.

Acotaciones: Cromatograma #. Fuente de activación; Equipo: Condiciones de reacción, tiempo de retención de la molécula objetivo.

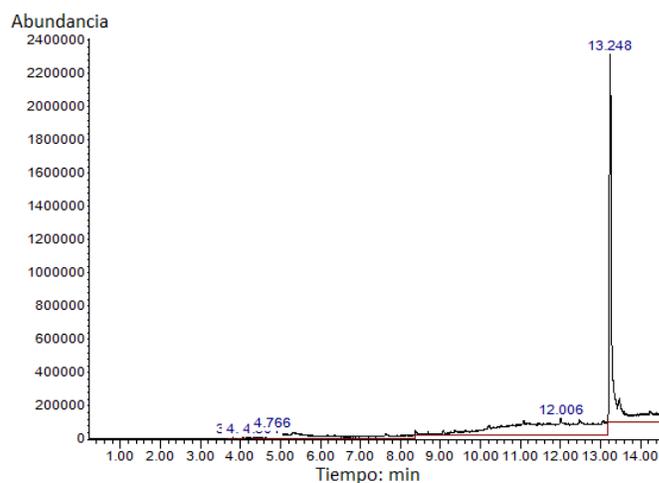


Cromatograma 1. IRC; Flavor Wave[®] :
138°C por 30 min., 13.23 min.

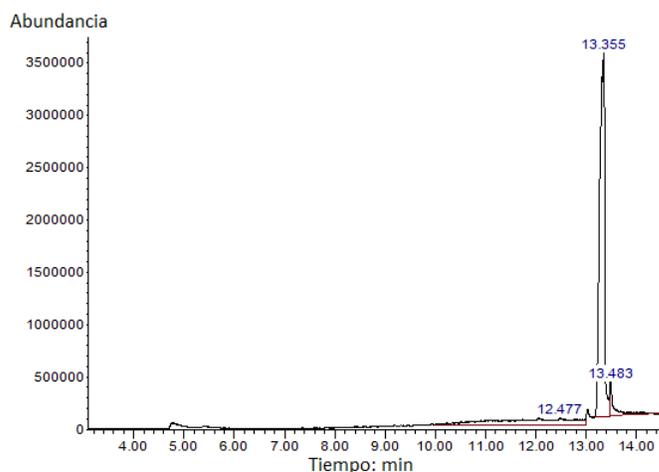
Capítulo V. Sección experimental



Cromatograma 2. MO; Discover: 100 °C, presión atmosférica ambiental, potencia de 100 watts por un tiempo de 5 min., 13.25 min.

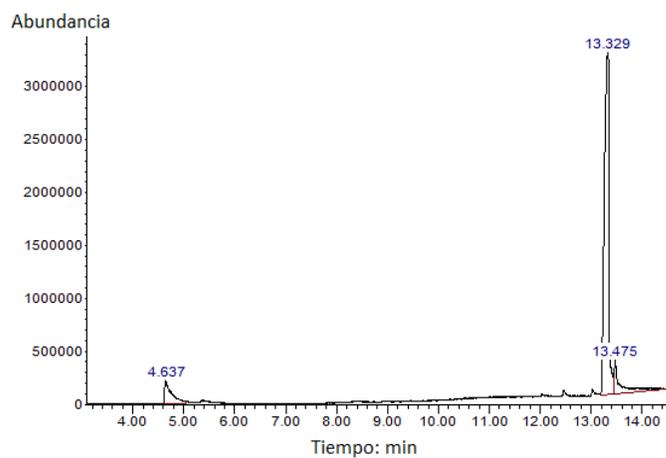


Cromatograma 3. °)); Branson 1510: 40°C por 30 min., 13.24 min.

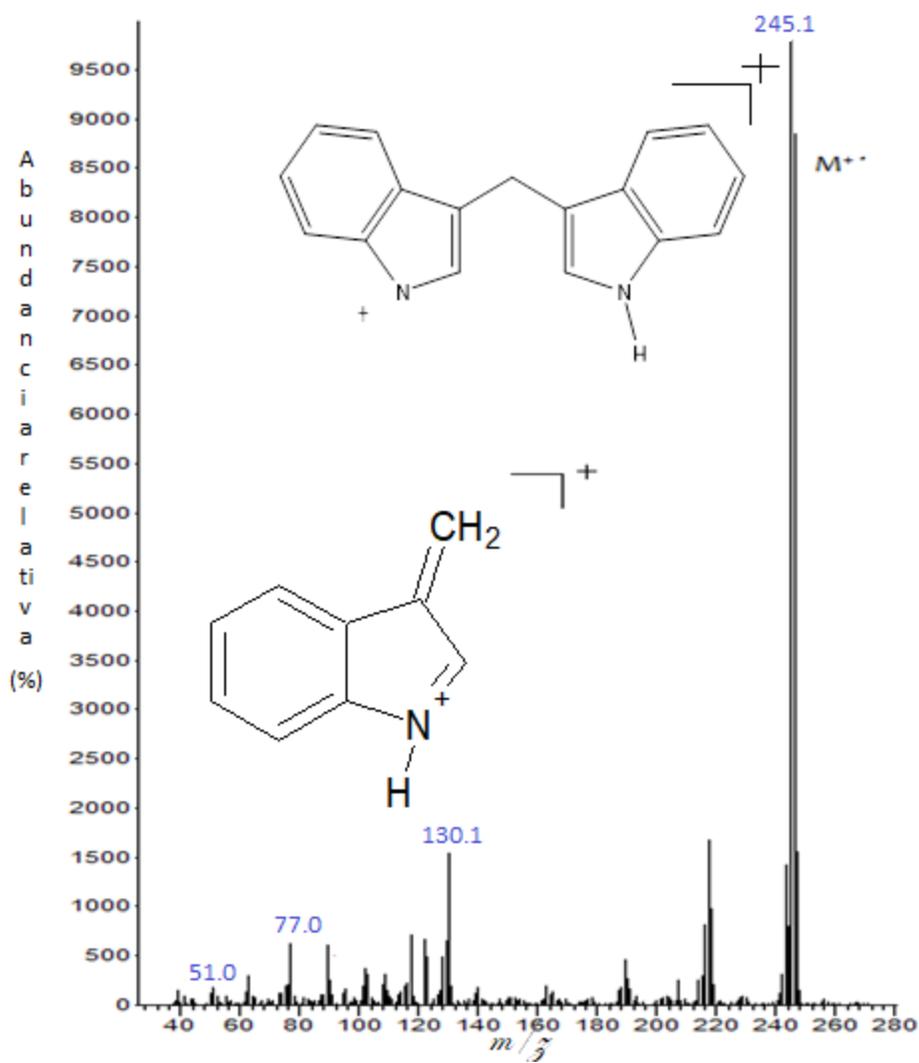


Cromatograma 4. TQ; Intelli-Mixer RM-2: 6 balines de acero inoxidable de 0.9 mm de Ø trabajando en el modo vigoroso a 75 rpm por 15 minutos, 13.55 min.

Capítulo V. Sección experimental



Cromatograma 5. TQ; PM-100: 6 balines de acero inoxidable de 0.9 mm de Ø trabajando a 400 rpm por 60 minutos, 13.32 min.



Espectro 1. 3, 3'-diindolilmetano

Capítulo V. Sección experimental

El **Espectro 1**, es representativo para los espectros obtenidos en todas las identificaciones del **3, 3'-diindolilmetano**, considerando las distintas fuentes de activación (IRC, MO, °)) y TQ) y su posterior optimización empleando la fuente de activación **Triboquímica**. A continuación, se presenta el resumen espectral correspondiente.:

3, 3'-Diindolilmetano. -EMIE (70 eV) m/z (% a r) [asig]: 246(90) M^+ , 245(100) $[M-H]^+$, 130 (16.4) $[C_9H_8N]^+$, 77(7) $[C_6H_5]^+$, 51(2) $[C_4H_3]^+$

Sin embargo, en la parte final de la tesis -ANEXOS-, se colocan los espectros de masas correspondientes a cada fuente de activación con su respectivo cromatograma., para evidenciar la presencia de la molécula objetivo **DIM[®]**.

Capítulo VI. Resultados

VI.1 Resultados Pruebas preliminares para PM 100 e Intelli-Mixer RM-2

Las especies implicadas en cada experimento realizado, mediante **Triboquímica**, en los equipos PM 100 e Intelli-Mixer RM-2, para la formación de **3, 3'-diindolilmetano** con su correspondiente % de formación se colocan en la **Tabla 4.**, y en el **Gráfico 1.**, se especifica la formación porcentual de acuerdo con el número de experimento realizado.

Nota: Todas las formaciones porcentuales expresadas en esta tesis se obtuvieron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Tabla 4. Pruebas preliminares para ambos equipos.

Número de experimento	Especies reactantes en el molino PM 100 e Intelli Mixer RM-2	Formación % de DIM [®] en el mezclador Intelli-Mixer RM-2	Formación % de DIM [®] en el molino PM 100
1	Indol, I3C, TAFF [®] y Aa	57.65	18.35
2	Indol, I3C y TAFF [®]	80.40	6.30
3	Indol, I3C y Aa	12.43	0.97
4	Indol y I3C	0.00	0.00

Acotaciones: I3C=Indol-3-il-carbinol, TAFF[®]=Tonsil Actisil FF[®], Aa= acetona y DIM[®]=3, 3'-diindolilmetano.

Capítulo VI. Resultados

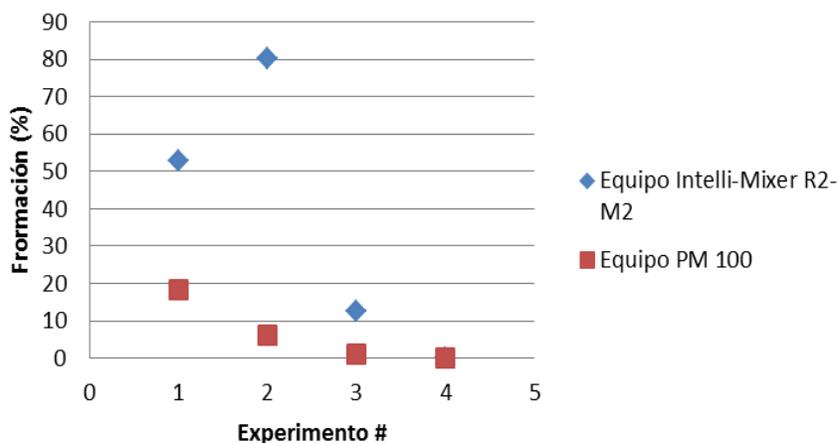


Gráfico 1. Pruebas preliminares de la obtención del DIM® mediante Triboquímica.

VI.2 Resultados equipo PM 100

En el equipo PM 100 se trabajó a 400 rpm, empleando 6 balines de 0.9 mm de diámetro a tiempos variables: 15, 30, 45 y 60 minutos. Se presentan en la **Tabla 5.**, los resultados de las pruebas de optimización en la obtención de DIM® en este equipo, asimismo en el **Gráfico 2.** se muestran la formación porcentual promedio con respecto al tiempo de cada experimento.

Tabla 5. Resultados de pruebas de optimización en el equipo PM100.

Tiempo (min)	Número de Prueba	Tiempo de retención (min)	Formación (%)	Promedio de Formación (%)
15	1	13.29	32.87	22.42
	2	13.33	10.73	
	3	13.25	23.68	
30	1	13.34	18.35	34.72
	2	13.25	41.66	
	3	13.27	44.16	

Capítulo VI. Resultados

45	1	13.27	57.43	67.13
	2	13.26	72.01	
	3	13.31	71.95	
60	1	13.33	80.02	78.53
	2	13.27	73.76	
	3	13.26	81.81	

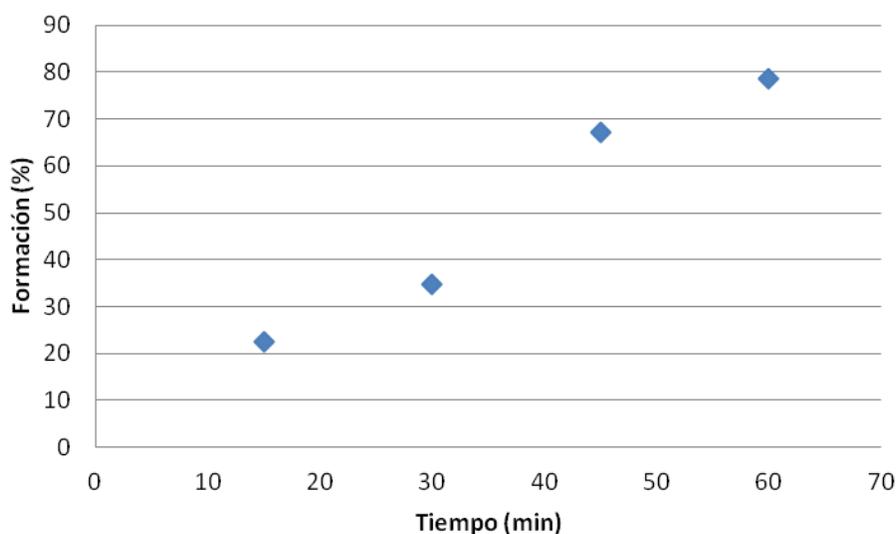


Gráfico 2. Resultados de optimización por medio del equipo PM 100.

Éstas pruebas se realizaron con el fin de determinar el tiempo óptimo de reacción (60 minutos) de la obtención del DIM[®].

Una vez determinado el tiempo óptimo de la reacción 60 minutos en el equipo PM100, se modificó la frecuencia de giro en el equipo a 100, 200, 300 y 400 rpm. Determinándose experimentalmente el valor de formación porcentual a través de CG-EM, en la **Tabla 6.** y **Gráfico 3.**, se muestra la formación porcentual promedio vs la frecuencia de giro.

Tabla 6. Resultados de pruebas de optimización en el equipo PM 100, trabajando por 60 minutos.

Frecuencia (rpm)	Número de prueba	Tiempo de retención (min)	Formación (%)	Formación (%) promedio
45	1	13.27	57.43	67.13
45	2	13.26	72.01	
45	3	13.31	71.95	
60	1	13.33	80.02	78.53
60	2	13.27	73.76	
60	3	13.26	81.81	

Capítulo VI. Resultados

100	1	13.505	41.70	25.17
	2	13.218	22.39	
	3	13.295	11.42	
200	1	13.535	63.37	57.85
	2	13.659	67.23	
	3	13.843	42.96	
300	1	13.535	85.06	72.34
	2	13.638	68.54	
	3	13.749	63.45	
400	1	13.329	79.02	78.53
	2	13.274	75.57	
	3	13.256	81.01	

- Nota: cada experimento se realizó por triplicado (número de prueba).

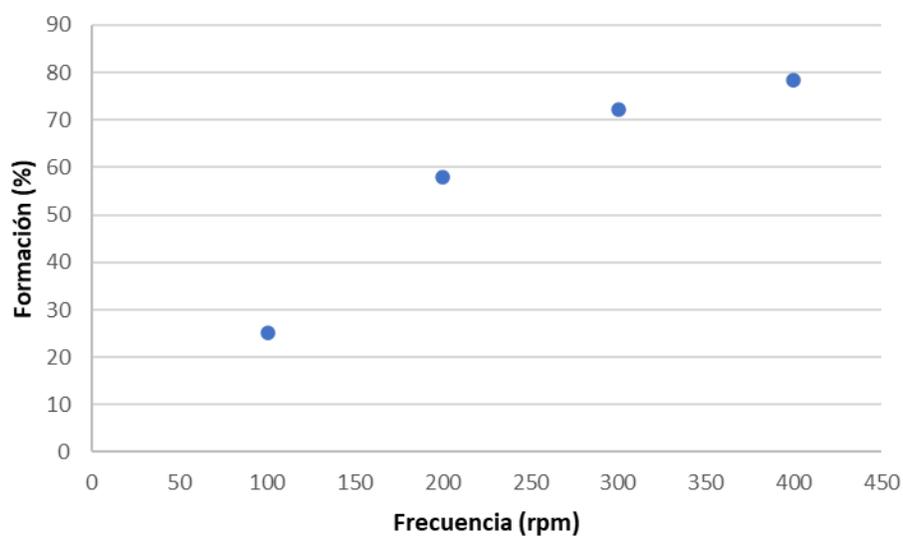


Gráfico 3. Optimización de frecuencia en el equipo PM 100, trabajando por 60 min.

Capítulo VI. Resultados

En relación con el **Gráfico 3.**, se muestran las condiciones óptimas (frecuencia y tiempo) de obtención de **3, 3'-diindolilmetano** empleando como fuente de activación, **Triboquímica**, en el equipo PM-100 trabajando con 6 balines de 0.9 mm de Φ a 400 rpm por un tiempo de 60 min., empleando las especies reactantes (Indol, Indol-3-il-carbinol, **Tonsil Actisil FF[®]**, nitrógeno gaseoso y acetona).

VI.3 Resultados equipo Intelli-Mixer RM-2

La optimización en el equipo Intelli-Mixer RM-2, se realizó trabajando a una frecuencia de 99 rpm en el modo de mezcla vigoroso, modificando los tiempos de reacción: 5, 10, 15 y 20 min., realizando cada prueba por triplicado. Los resultados obtenidos en este equipo se presentan en la **Tabla 7.**, y en seguida se presenta el **Gráfico 4.**, en donde se muestran los tiempos de trabajo vs formación promedio en relación con el tiempo de trabajo.

Tabla 7. Resultados de pruebas de optimización en el equipo Intelli-Mixer RM-2.

Tiempo (min)	Número de prueba	Tiempo de retención (min)	Formación (%)	Promedio de Formación (%)
5	1	13.248	34.76	41.56
	2	13.316	33.04	
	3	13.248	56.89	
10	1	13.278	64.63	61.04
	2	13.248	57.65	
	3	13.471	60.84	
15	1	13.475	80.4	80.33
	2	13.222	78.11	
	3	13.295	82.47	
20	1	13.244	59.88	65.62
	2	13.269	61.87	
	3	13.257	75.10	

Capítulo VI. Resultados

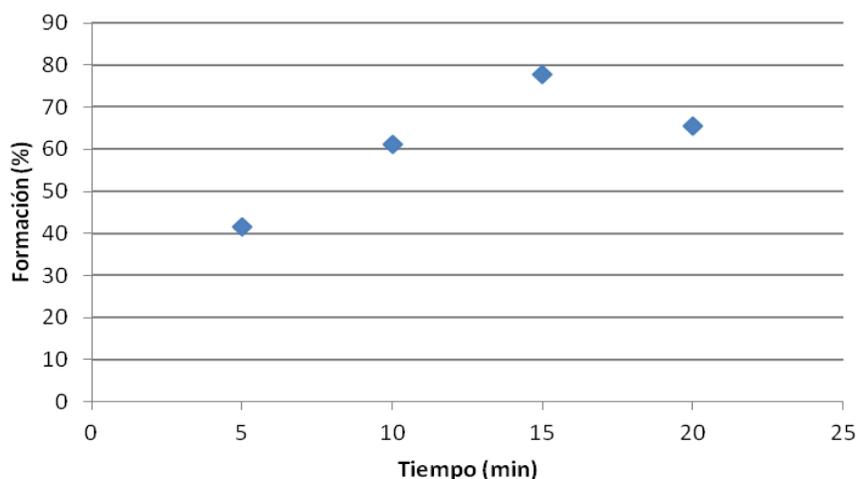


Gráfico 4. Optimización de tiempo en el equipo Intelli-Mixer RM-2.

Éstas pruebas se realizaron con el objetivo de establecer el mejor tiempo de obtención del **3, 3'-diindolilmetano**, en el equipo Intelli-Mixer RM-2 (15 min.). A continuación, se realizaron diversos experimentos modificando la frecuencia de giro (25, 50, 75 y 99 rpm), trabajando de acuerdo al tiempo en donde se logró un mayor porcentaje de obtención de **DIM[®]**. Los porcentajes de formación se determinaron de acuerdo a CG-EM, obteniendo los datos que se muestran en la **Tabla 8**, cada reacción se realizó por triplicado para elevar el grado de confiabilidad y en el **Gráfico 5**, se muestran los valores de frecuencia vs formación promedio trabajado a cada una de las revoluciones por minuto.

Tabla 8. Optimización de Frecuencia en el equipo Intelli-Mixer RM-2, trabajando por 15 minutos.

Frecuencia (rpm)	Número de prueba	Tiempo de retención (min)	Formación (%)	Formación (%) promedio
25	1	13.462	63.05	59.66
	2	13.265	67.97	
	3	13.248	47.97	
50	1	13.248	63.53	66.99
	2	13.295	63.23	
	3	13.265	74.2	
	1	13.483	78.98	

Capítulo VI. Resultados

75	2	13.261	82.49	80.19
	3	13.257	79.1	
99	1	13.475	59.88	65.61
	2	13.222	61.87	
	3	13.295	75.1	

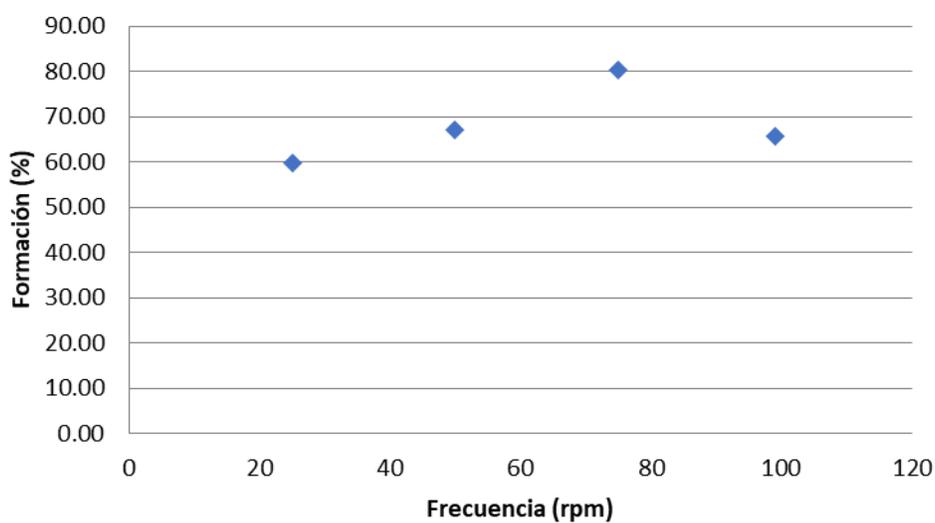


Gráfico 5. Optimización de frecuencia en el equipo Intelli-Mixer RM-2.

De acuerdo con el **Gráfico 5**, antes mostrado se puede establecer que la mejor frecuencia de trabajo es de 15 minutos con 6 balines de 0.9 mm de Φ , a 75 rpm de frecuencia de giro, con la presencia de las especies reactantes (Indol, Indol-3-il-carbinol, **Tonsil Actisil FF[®]**) en el modo vigoroso de mezcla.

VI.4 Resultados de diversas fuentes de activación Microondas, Infrarrojo y Sonoquímica

Se realizó una mirada hacia otras fuentes alternas de activación como son Infrarrojo cercano [IRC], Microondas [MO] y Sonoquímica [°));]; trabajando bajo distintas condiciones en cada una de ellas, para obtener el 3, 3'-diindolilmetano, describiéndolas a continuación en la siguiente **Tabla 9**..:

Capítulo VI. Resultados

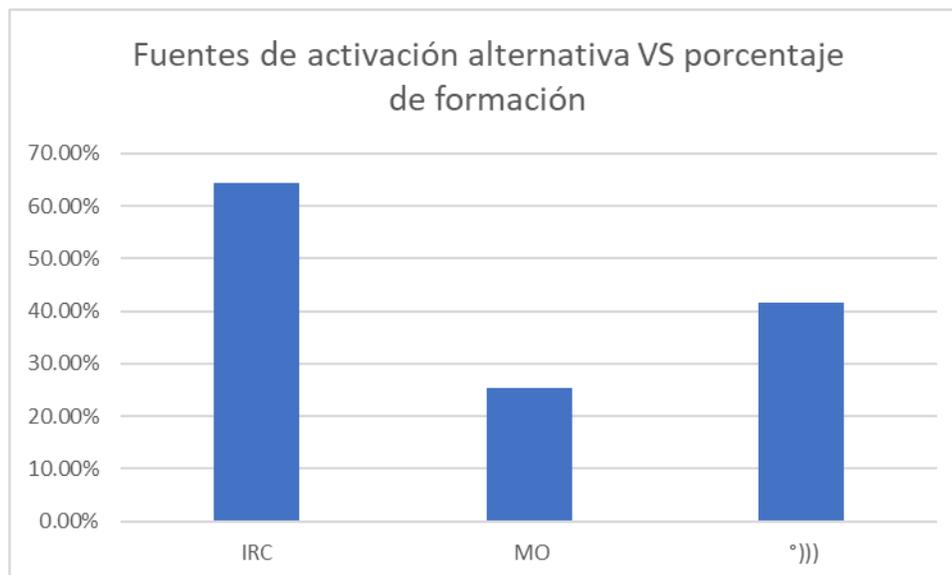
Tabla 9. Diversas Fuentes de activación para la formación de DIM®.

Fuente de activación/ condiciones de reacción	N. de experimento	Especies químicas implicadas	Masa o volumen	Propiedades sensoriales del producto	CG-EM	
					TR (min)	Formación (%) de DIM®
Infrarrojo cercano/ T=135 °C, t= 30 min.	1	I3C,	100 mg	Sólido anaranjado opaco	13.269	61.79
		Indol	80 mg			
		TAFF®	10 mg			
		Aa	0.2 mL			
	2	I3c	100 mg	Sólido anaranjado opaco	13.239	64.28
		Indol	80 mg			
		TAFF®	10 mg			
	3	I3C	100 mg	Aceite rojo	13.257	23.22
		Indol	80 mg			
		Aa	0.2 mL			
	4	I3C	100 mg	Aceite rojo	13.239	13.45
		Indol	80 mg			
Microondas/ T=100 °C, t= 5 min, presión= 1 atm, W= 100 watts	1	I3C	100 mg	Aceite anaranjado opaco	13.257	25.42
		Indol	80 mg			
		TAFF®	10 mg			
		Aa	0.2 mL			
	2	I3c	100 mg	Sólido anaranjado opaco	13.254	25.00
		Indol	80 mg			
		TAFF®	10 mg			
	3	I3C	100 mg	Aceite rojo	13.308	3.97
		Indol	80 mg			
		Aa	0.2 mL			
	4	I3C	100 mg	Aceite rojo	13.304	5.24
		Indol	80 mg			
Sonoquímica/ T=40°C, t=30 min.	1	I3C	100 mg	Aceite anaranjado opaco	13.248	41.57
		Indol	80 mg			
		TAFF®	10 mg			
		n-Hexano	0.2 ML			

Acotaciones: #= número de experimento, Aa= disolvente Acetona anhidra, I3C=Indol-3-il-carbinol, TAFF®= Tonsil Actisil FF® y DIM®= 3, 3'-diindolilmetano

Capítulo VI. Resultados

En base a los resultados de la **Tabla 9.**, se determinaron los % de formación más abundantes para el producto **3, 3'-Diindolilmetano** de acuerdo con las fuentes alternativas de activación - IRC, MO y °))), destacando en el caso de Infrarrojo el experimento 2, en tanto que para Microondas el experimento 1 y para Sonoquímica el único experimento realizado; y se realizó el siguiente gráfico:



Acotaciones: F (%) = formación porcentual.

Gráfico 6. Fuentes de activación alternativa vs % de formación.

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

VII.1 Diagrama de flujo para la activación Triboquímica

Obtención triboquímica del 3, 3'-diindolilmetano y evaluación practica para otras fuentes; Hernández Fernández Jesús Alfredo, tesis para obtener el título de Licenciado en Farmacia: Universidad Nacional Autónoma de México, 2019.

Resumen:

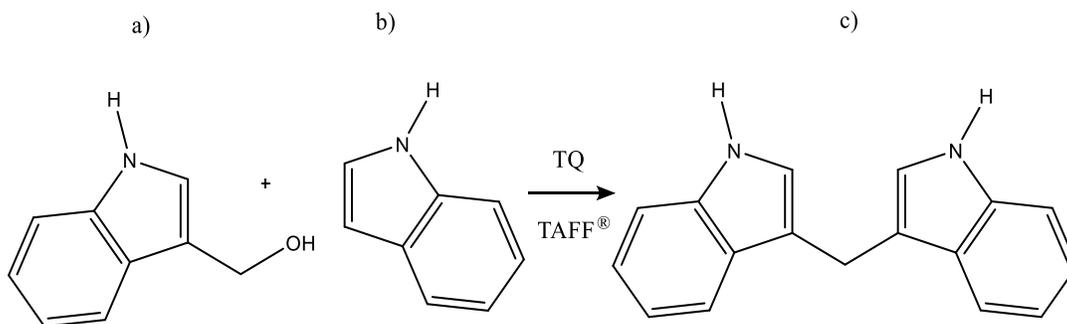
Este trabajo da a conocer la metodología empleada para realizar dos métodos eco-amigables, para la síntesis de un compuesto “**3, 3'-diindolilmetano**” (entre los usos terapéuticos de este compuesto se encuentran: inducir la apoptosis de células cancerígenas, regular el ciclo menstrual y atenuar la presbiacusia en mamíferos, etc.).

Resumen en el contexto verde:

Se describen dos métodos triboquímicos innovadores (PM 100 e Intelli-Mixer RM-2) para la obtención de **3, 3'-diindolilmetano** a partir de indol e indol-3-il-carbinol, empleando como fuente de activación mecánica **la Triboquímica**; manteniendo un acercamiento a la sostenibilidad con especial énfasis en el ámbito ecológico además de una alta eficiencia en estos procesos.

Al respecto, se evaluaron: la capacidad catalítica del **Tonsil Actisil FF[®]** y la optimización de los métodos mencionados (tomando en cuenta parámetros: frecuencia de giro y tiempo de reacción). Posteriormente el producto fue identificado mediante espectrometría de masas acoplada a cromatografía: de gases y líquidos).

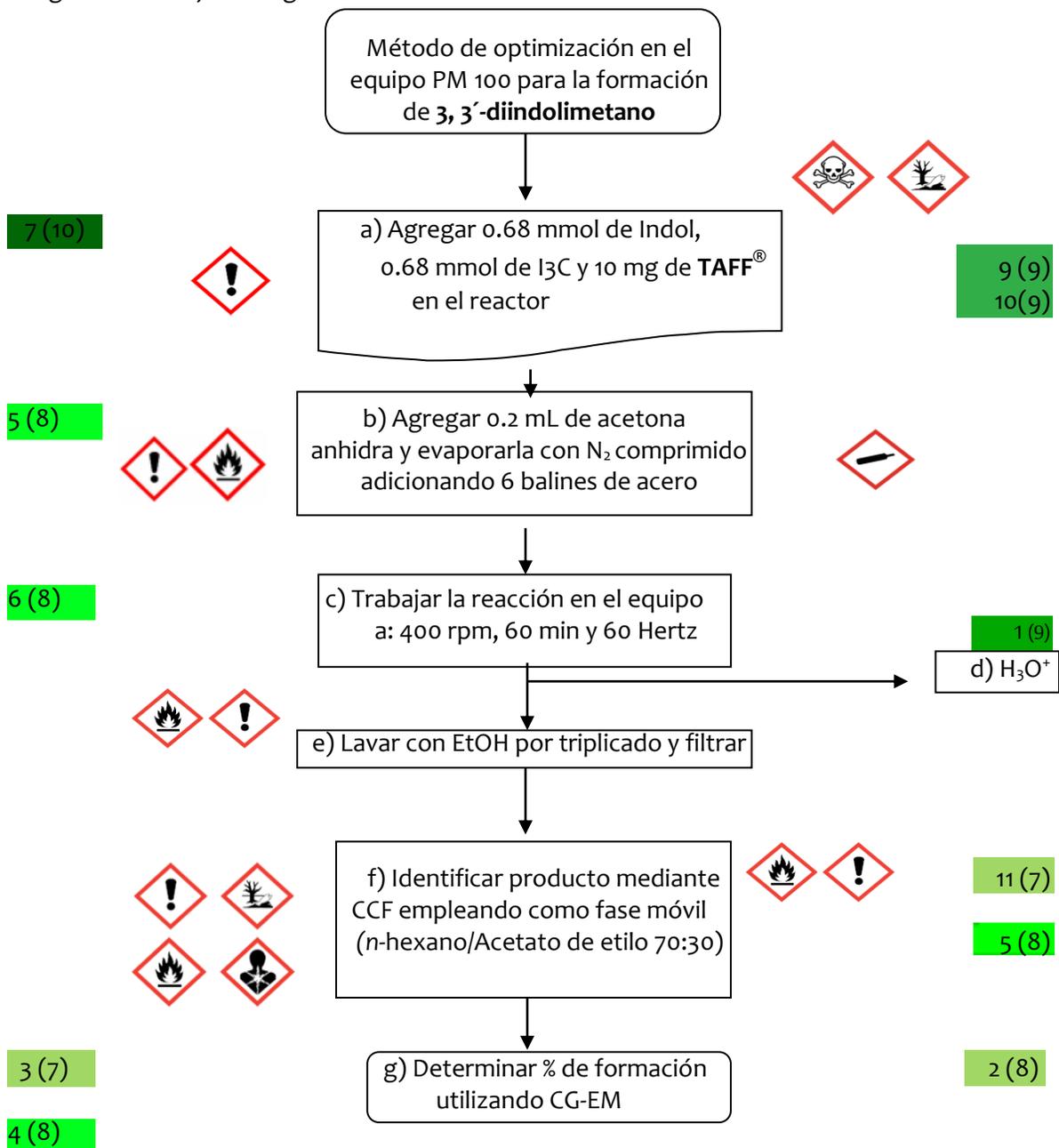
Reacción general de obtención de **DIM[®]**



Acotaciones: a) indol-3-il-carbinol, b) indol y c) **3, 3'-diindolilmetano**.

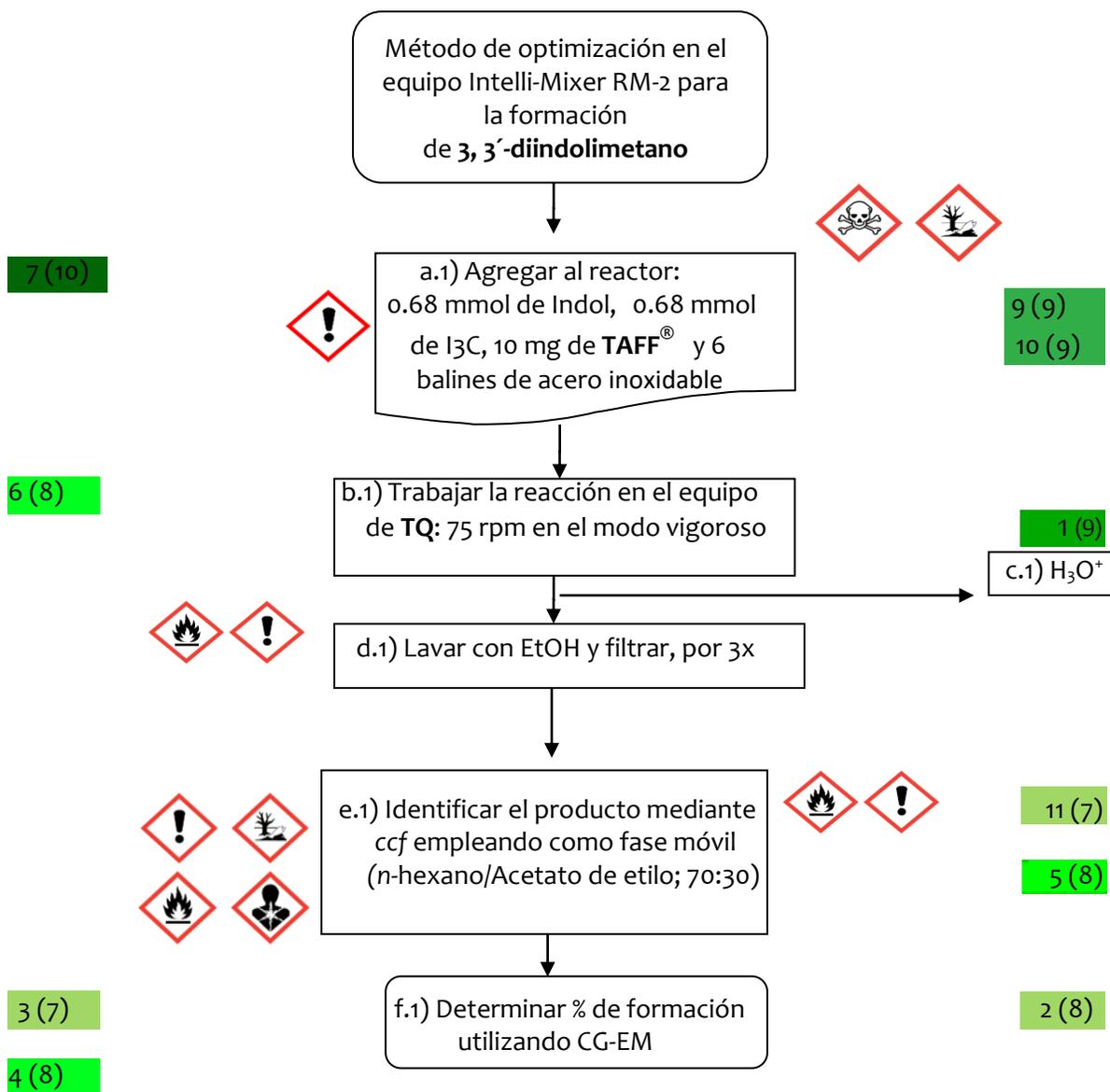
Capítulo VII. Evaluación de la reacción

Diagramas de flujo ecológico



Acotaciones: I3C= indol-3-il-carbinol, TAFF[®] = Tonsil Actisil FF[®], TQ= Triboquímica, ccf= cromatografía en capa fina, EtOH= etanol, CG-EM=cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Capítulo VII. Evaluación de la reacción



Acotaciones: I₃C= indol-3-il-carbinol, TAFF[®] = Tonsil Actisil FF[®], TQ= Triboquímica, ccf= cromatografía en capa fina, EtOH= etanol, CG-EM=cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

Tabla 10. Evaluaciones de los métodos de obtención de **DIM**[®], para ambos equipos (PM100 e Intelli-Mixer RM-2)

Sección del método		PQV (Calif.)	Justificación de la evaluación
PM-100	I-M		
a)	a.1)	7 (10)	El indol es renovable debido a que se encuentra en diversos alcaloides derivados del triptófano ¹⁰⁶ , en hormonas vegetales (auxinas), es producido por una gran variedad de plantas brindando un aroma floral. El indol-3-il-carbinol, es producto de biosíntesis en crucíferas.
		9 (9)	Con respecto al principio 9 de la QV se emplea un catalizador, “ Tonsil Actisil FF ” [®] , evaluándolo con base a parámetros como son: origen, fuente de obtención, estabilidad, número de recambio, seguridad y selectividad. Origen mineral, su fuente de obtención es no renovable, pero estable a las condiciones trabajadas en los equipos. Número de recambio pasa por un proceso de oxidación con el aire, volviendo a obtener su actividad. La seguridad –las sustancias de degradación (bio-acumulables o tóxicas) no se han podido caracterizar, sin embargo, al trabajarla se debe de usar bata, lentes de seguridad, guantes y mascarilla debido al tamaño de partícula del TAFF [®] puede ser absorbido al respirar. La selectividad de la reacción del TAFF [®] , debido a la formación de subproductos disminuye bastante y los porcentajes de formación se ubican en un intervalo de 79-81%, correspondientes al PM-100 e Intelli-Mixer RM-2, en un tiempo relativamente bajo.

La tabla continua en la siguiente página:

¹⁰⁶ Roberts, M. F.; Wink, M. Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications; Springer Science: New York, 1998.

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

	10 (9)	El indol es 100% biodegradable al paso de 28 días ¹⁰⁷ y el indol-3-il-carbinol sus productos de biodegradación no son tóxicos para el ambiente y los organismos. Es necesario resaltar que no se considera la arcilla TAFF [®] (para este principio debido a que es material inorgánico, sin embargo, al disolver este en agua se encontró la presencia de sólidos ¹⁰⁸ , siendo amigable con el ambiente ¹⁰⁹). El compuesto de interés en esta tesis -DIM [®] , no es tóxico para el ambiente, sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios para comprobar su biodegradabilidad o la bioacumulación persistente en el ambiente.
b)	5 (9)	Se hizo uso de disolventes como la acetona anhidra y N ₂ comprimido, y se evaluó: origen, degradación, toxicidad, riesgos a la salud, y costo; como se describe a continuación: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Acetona es un disolvente que puede venir de fuentes renovables¹¹⁰, degradable en el mediano plazo, con una toxicidad aguda para la vida marina, aun en condiciones bajas. En cuanto a los riesgos a la salud es irritante cutáneo y líquido inflamable en un intervalo de los 23-60°C¹¹¹ y ¹¹². El costo tiene una variabilidad alta con respecto al precio del 2014 y el año 2019, (\$1.328¹¹³ y \$2.8492 respectivamente). ❖ N₂ comprimido, se puede obtener del aire¹¹⁴, su ruta de degradación sigue el ciclo del nitrógeno en donde se obtienen amonio, nitrito y nitrato éstos sirven de alimento a los organismos heterótrofos y autótrofos. Por otra parte, su información toxicológica¹¹⁵, se cuenta con un pictograma “botella de gas 2” por lo cual es muy inflamable, pero inocuo al ambiente.

La tabla continua en la siguiente página:

¹⁰⁷ Indole-3-carbinol; Ficha de seguridad N. 700-06-1; Cayman Chemical: México, 27 de agosto, 2018.

¹⁰⁸ Manahan, S. E. Introducción a la química ambiental; Reverté S. A.: México, 2007.

¹⁰⁹ Vargas-Rodríguez, M. Y.; Obaya, V. A.; Lima, V. S.; Hernández, E. A.; Miranda, R. R.; Vargas, R. I. G. El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio. *Educ. Quím.* **2016**, 27, 30-36

¹¹⁰ World Intellectual Property Organization.

[https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ES105872436&recNum=264&docAn=08843755&qqueryString=FP:\(acetyl%20coa\)&maxRec=1177](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ES105872436&recNum=264&docAn=08843755&qqueryString=FP:(acetyl%20coa)&maxRec=1177) (revisado 21 de junio 2019).

¹¹¹ Acetona; Ficha de seguridad N. 67-64-1; Escuela Química Universidad Nacional: Costa Rica, 23 de abril del 2019.

¹¹² Naciones Unidas. Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (SGA); Naciones Unidas: Nueva York, 2011.

¹¹³ PRODUCTOS QUIMICOS MONTERREY SA DE CV. <http://www.primopdf.com> (revisado 21 de junio 2019).

¹¹⁴ Expósito, M. L. A. Obtención de nitrógeno a partir del aire atmosférico para su uso comercial. Estudio de viabilidad técnica y económica. Tesis, Licenciatura, Universidad de La Laguna, España, 2017.

¹¹⁵ Nitrógeno Comprimido; Ficha de seguridad N. 7727-37-9; Praxair: México, 23 de abril del 2019.

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

c)	b.1)	6 (8)	Ambos métodos se utilizaron para llegar a un mismo fin, la obtención del 3, 3'-diindolilmetano a partir de la Triboquímica, (TQ) ; disminuyendo el impacto ambiental dañino debido a la mínima producción de CO ₂ . Esta energía alterna de activación permite, la reducción de tiempos de reacción de diez días (Kamal-Qureshi ⁹⁹) a 60 minutos para el caso del PM100 y de 15 minutos para el Intelli-Mixer RM-2 y el mejoramiento de % de formación de 79-81% respectivamente. Los cálculos de consumo energético, el equipo PM-100, gasta en promedio \$0.9915, en una hora de actividad (a una frecuencia de giro de a 400 rpm), en tanto que el equipo I.-M. \$0.0023 a una frecuencia de giro de 99 rpm.
d)	c.1)	1 (9)	Respecto a este principio se establece la formación de agua ácida como residuo, sin embargo, al realizar el proceso a microescala no se apreció su eliminación.
e)	d.1)	5 (9) 11 (7)	El disolvente utilizado, EtOH, es grado reactivo, es renovable -al encontrarse de manera natural como un producto de la fermentación de los azúcares-, es reutilizable -debido a su punto de ebullición (78 °C), es altamente inflamable, se tiene peligro hacia la salud -en caso de ingestión o inhalación ¹¹⁶ -. Sin embargo, bajo las condiciones empleadas, bajo nuestra consideración, no causa conflicto su uso. Por último, su costo no es variable en grandes proporciones debido a lo consultado en los catálogos de: Fermont ¹³³ y de Merckmillipore, con respecto al intervalo de tiempo de 2014 y 2019, respectivamente. Al hablar del principio 11 de la Química Verde , se realizó el seguimiento de la reacción por medio de cromatografía en capa fina, cada quince minutos para el caso del equipo PM 100 y en el caso del Intelli-Mixer RM-2 , se realizó cada 5 minutos, hasta obtener el compuesto DIM [®] en mayor cantidad. Al final se evaluó por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría masas
f)	e.1)	5 (8)	Los disolventes empleados como fase móvil, acetato de etilo/n -hexano (70:30) en la cromatografía en capa fina: son reutilizables (al ser recuperables fácilmente), evitando su volatilidad. Respecto a su toxicidad se puede decir que el acetato de etilo puede ocasionar daños a la salud y el n-hexano además es más dañino al provocar toxicidad sistémica. Estos disolventes son biodegradables (según lo indican sus hojas de

¹¹⁶ Etanol; Ficha de seguridad N. 64-17-5; GTM: México, 25 de julio del 2019.

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

		seguridad ^{117 y 118}). Son estables (a las condiciones de trabajo por su punto de ebullición al trabajar en condiciones ambientales no mayores a 25°C). Su costo con relación al tiempo no varía de forma significativa ^{119, 120 y 121} , haciendo más sencilla su adquisición.
g)	f.1)	<p>2 (8) Evaluando la economía atómica de la reacción general para la obtención de 3,3'-diindolilmetano, se debe de tomar en cuenta factores como la transformación catalítica y la naturaleza sintética del I3C, tomando en cuenta la selectividad-reactividad del proceso, por lo tanto, la economía atómica se puede calcular de la siguiente manera:</p> <p style="text-align: center;">Economía atómica (EA)=</p> <p style="text-align: center;">indol(A) + indol-3-il-carbinol (B) → 3, 3'-diindolilmetano (C)</p> $EA = \frac{246.31 \frac{g}{mol} C}{117.14 \frac{g}{mol} A + 147.18 \frac{g}{mol} B} (100) = 93.19\%$ <p>La economía atómica de la reacción es de 93.19%, sin embargo, para ambos métodos el rendimiento de obtención de DIM[®] es variable, calculando la eficiencia atómica (EfA) ayudándome de los rendimientos de cada método Intelli-Mixer RM-2 es de 80.19 y para el equipo PM-100 es 78.53, obteniéndola de la siguiente manera:</p> <p>Para el caso del método que usa el equipo PM -100</p> $EfA = \frac{78.53\%(93.19\%)}{100} = 73.1821\%$ <p>En tanto que para el equipo Intelli-Mixer R2- 2:</p> $EfA = \frac{80.19\%(93.19\%)}{100} = 74.729061\%$ <p>La eficiencia atómica calculada en el equipo PM-100 es de 73.18% y en el Intelli-Mixer RM-2 es de 74.73%, estableciendo un buen acercamiento verde.</p>

¹¹⁷n-Hexano; Ficha de seguridad N. 110-54-3; GTM: México, 13 de agosto del 2018.

¹¹⁸ Acetato de etilo; Ficha de seguridad N. 141-78-6; México, 13 de agosto del 2018.

¹¹⁹ Productos químicos de Monterrey S. A. de C. V., Fermont. <http://www.reactivosyequipos.com.mx/> (revisado 13 de agosto, 2018).

¹²⁰ Merck. http://www.merckmillipore.com/MX/es/product/Ethyl-acetate,MDA_CHEM-100868 (revisado 23 de abril del 2019).

¹²¹ Merck. http://www.merckmillipore.com/MX/es/product/n-Hexane,MDA_CHEM-104394 (revisado 23 de abril del 2019).

Capítulo VII. Evaluación de la reacción

La tabla continua en la siguiente página:

		3 (7)	De acuerdo con los pictogramas de la SGA, los reactivos presentan ciertos riesgos, en el caso del indol: nocivo en caso de ingestión y entrar en contacto con la piel, irritación ocular grave, toxicidad para organismos acuáticos ¹²² . En el caso del I3C, se pueden presentar problemas de salud, como, irritación cutánea y de ojos ¹²³ .
--	--	--------------	--

Acotaciones: **PM 100** =Método de optimización en el equipo **PM 100** para la formación de **3, 3´diindolimetano**, **I-M**=Método de optimización en el equipo **Intelli-Mixer RM-2** para la formación de **3,3´-diindolilmetano**, **PQV**=Principio de la **Química Verde** evaluado y Calif. =calificación del principio evaluado; Ver los cálculos de gasto energético en la sección “Anexos” de este trabajo.

Evaluaciones para ambos métodos triboquímicos	
Método de optimización en el equipo PM 100 para la formación de 3, 3´diindolimetano 8.45≈8	Método de optimización en el equipo Intelli-Mixer RM-2 para la formación de 3,3´-diindolilmetano 8.4≈8

¹²² Indole; Ficha de seguridad N. 120-72-9; México, 27 de agosto, 2018.

¹²³ Indole-3-carbinol; Ficha de seguridad N. 700-06-1; México, 27 de agosto, 2018.

Capítulo VIII. Discusión

VIII.1 Análisis concentrado de tendencias para el método triboquímico

La **Triboquímica**, no solo es utilizada para reducir el tamaño de partícula de los compuestos sometidos a este proceso ya que en el área de la Química Orgánica se utiliza como fuente alterna de activación para llegar a obtener una gran variedad de productos. En ésta se tienen varias ventajas como la disminución del volumen de disolvente en una reacción química, además de poder minimizar los tiempos de obtención debido al uso de arcillas. Tomando este comentario como punto de partida, se trabajaron dos métodos de optimización uno en el equipo Intelli-Mixer RM-2 y otro en el equipo PM 100.

Enfocando el análisis en los resultados obtenidos se comenzará por trabajar los resultados de manera independiente para cada equipo, Intelli-Mixer RM-2 y el PM 100, reiterando que en el **Gráfico 1.**, se agruparon los resultados de ambos métodos y, a su vez resaltando que en todos los experimentos se trabajó a temperatura y presión ambiente.

Nota: Se toman criterios como son (pobre, aceptable, buena, muy, buena, etc.), estos surgen en una tabla que lista la clasificación clásica de la eficiencia de una reacción química de acuerdo con el porcentaje de formación obtenido tanto en el equipo Intelli-Mixer RM-2 como para el equipo PM 100¹²⁴.

Comenzando por explicar de manera detallada lo ocurrido en el equipo “Intelli-Mixer RM-2”, donde se trabajó por 15 minutos a una frecuencia de giro de 99 rpm, analizando cada experimento por separado, para conocer la necesidad de cada especie reactante en la formación de **3, 3'-diindolimetano** como a continuación se muestra:

Experimento #1:

En este experimento se emplearon, indol, I₃C además de el **TAFF**[®] (catalizador) y acetona anhidra -dispersada con nitrógeno comprimido- obteniendo un porcentaje de formación de 57.65% de **DIM**[®]. Aquí contribuyen la actividad del catalizador, debido a su carácter ácido y la capacidad del disolvente para dispersar los reactantes ayudándose de su rápida difusión para la obtención de la molécula de interés.

Experimento #2:

Este experimento se realizó a partir del mismo sustrato y reactivo mencionado en el párrafo anterior (indol e I₃C) y el mismo catalizador (arcilla Tonsil Actisil FF[®]) además en ausencia de

¹²⁴ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry; Longman Group: Gran Bretaña, 1989.

Capítulo VIII. Discusión

disolvente. Al analizar este experimento es evidente que se incrementó el % de formación de **Diindolimetano** a un 80.4% marcando a este como muy bueno. Este comportamiento se explica debido a las características de operación como son: el ángulo de giro impuesto en el modo de trabajo del equipo, frecuencia de giro 99 rpm y las características de la arcilla (su área superficial -198 m²/g-, volumen de poro-0.32g/cm³-, diámetro de poro -77.8 Å-, **coeficiente** de fricción - 0.30 a 0.50 tg y su ángulo de fricción -17 a 26 °-¹²⁵ y su naturaleza ácida, antes mencionada.

Experimento #3:

Al finalizar el experimento #3, se observa la formación del **DIM**[®] con un porcentaje de 12.43 a partir de las especies reactantes Indol e I3C y en presencia de acetona anhidra (dispersada con nitrógeno comprimido) es relevante resaltar que el porcentaje es demasiado pobre¹²⁴, debido a que la acetona anhidra juega un papel fundamental al dispersar los componentes de la reacción y a que no existe la presencia de un medio o un catalizador ácido para favorecer la reacción.

Experimento #4:

En este experimento se trabajó con el indol y el I3C en un tiempo, establecido, de 15 minutos y no se logró la obtención del producto buscado, **DIM**[®], considerando la interacción entre ambos y la necesidad de un medio ácido, así como la dispersión de los componentes para lograr la obtención de la molécula objetivo.

Estos experimentos condujeron hacia una mejor planificación de la reacción (especies reactantes); a consideración de esto se tomó el experimento con un mayor porcentaje de formación (Experimento #2), siendo necesario destacar las especies: indol, I3C y TAFF[®]. Éstas se utilizarán posteriormente, en ensayos, optimizando las condiciones de reacción (tiempo y frecuencia de giro) del equipo Intelli-Mixer RM-2.

Las condiciones trabajadas el equipo “PM 100” son: (tiempo de 30 minutos a una frecuencia de giro de 400 rpm), cada experimento se analizó por separado, con el fin de conocer la necesidad de cada reactante en la formación de **3, 3'-diindolimetano**. A continuación, se presenta el análisis de cada prueba realizada en el equipo “PM 100” de acuerdo con las especies reactantes y al porcentaje de formación de **DIM**[®]:

¹²⁵ Fine Civil Engineering Software. <https://www.finesoftware.es/ayuda-en-linea/geo5/es/tabla-de-factores-de-friccion-de-diferentes-materiales-01/> (revisado 09 de junio 2019).

Capítulo VIII. Discusión

Experimento #1:

Se hace uso de: indol, indol-3-il-carbinol, **Tonsil Actisil FF[®]** y acetona anhidra, que permitieron obtener el producto **DIM[®]**, en un periodo de 30 minutos, con un % de formación de 18.35 “bastante pobre¹²⁴”. Este porcentaje es acorde al esperado debido a que en este equipo se trabaja en un modo de trabajo, en donde la vibración se ejerce a través movimientos traslacionales a una frecuencia de 400 rpm.

Experimento #2:

El porcentaje de formación obtenido en este experimento (6.3%) es catalogado como “bastante pobre¹²⁴” debido a la falta de disolvente, ya que la actividad de este es dispersar los componentes en el reactor.

Experimento #3:

Al contar con la presencia del sustrato e Indol, previamente dispersados por la acetona anhidra y el nitrógeno comprimido, se dio la formación del **3, 3'-diindolilmetano** en cantidad mínima, 0.97%, en consecuencia, se confirma la necesidad de emplear un medio ácido para satisfacer la formación del producto.

Experimento #4:

A partir de indol e indol-3-il carbinol no se logró la obtención del DIM[®] al mostrar un % de formación nulo, resaltando la necesidad de dispersar los componentes a través del uso de un disolvente además es importante tener un medio ácido para llevarlo a cabo en una fuente de activación mecánica como la **Triboquímica**.

Posteriormente se trabajó con los reactivos que dieron un mayor porcentaje de formación en relación al DIM[®], sin embargo, se establece que de acuerdo a las respuestas se llevó a cabo la reacción debido a la reacción del indol y el I3C para la formación de **3, 3'-diindolilmetano** por la presencia del catalizador (con naturaleza ácida) y a la correcta dispersión llevada a cabo por el disolvente Aa, evaporándolo con nitrógeno comprimido a presión, además es de mencionar que el movimiento de los 6 balines de 0.9 mm de diámetro responde a un efecto Coriolis (hace que las ruedas secundarias giren en contrasentido de la rueda principal¹²⁶), en un reactor de acero inoxidable de forma cilíndrica.

¹²⁶ Retsch[®]. <https://www.retsch.es/es/productos/molienda/molinos-de-bolas/molinos-planetarios-bolas-pm-100/funcionamiento-caracteristicas/> (revisado 09 de junio 2019).

Capítulo VIII. Discusión

Los experimentos realizados tuvieron como fin de identificar las especies reactantes que guían hacia las mejores condiciones de reacción, equipo PM 100 (30 minutos y 400 rpm), resaltando así, aquella que tuvo un porcentaje de formación mayor –Experimento #1-, en este se trabajó con las siguientes especies: indol, I₃C, TAFF[®], acetona anhidra y nitrógeno comprimido para la obtención de 3, 3'-diindolilmetano; Estas especies reactivas se utilizaran para una ulterior mejora en cuanto a la frecuencia de giro y tiempo de reacción en el equipo PM 100.

Los factores para modificar en la planificación de experimentos para ambos equipos fue la frecuencia de giro y tiempo. En primera instancia, en el equipo Intelli-Mixer RM-2, se modificó el tiempo de reacción (5, 10, 15 y 20 minutos) a una frecuencia de giro de 99 rpm, realizando por triplicado cada reacción, identificando la molécula objetivo “DIM[®]”, mediante CG-EM-IE, obteniendo fragmentos característicos del compuesto en relación con su estructura. La evaluación se realizó mediante un análisis de tendencias con relación al % de formación obtenido en cada experimento, en donde se determinó que se tiene una mayor formación porcentual trabajando por 15 minutos (77.66%) de 3, 3'-diindolilmetano y se tiene un mayor grado de confianza y una mayor exactitud del resultado, ya que las variaciones en los resultados determinan un grado de confianza entre los valores de formación porcentual obtenidos a este tiempo (25 minutos) en el equipo Intelli-Mixer RM-2, con respecto al valor del promedio, como se logra observar en la **Tabla 11**. y en el **Gráfico 7**.

Tabla 11. Tiempo variable en el equipo Intelli mixer vs. Valores estadísticos

Tiempo (min)	Promedio (%)	SD	Media	CV
5	41.56	13.3	39.16	32
10	61.04	3.49	60.91	5.72
15	80.33	2.18	80.29	2.71
20	65.62	8.27	64.96	12.61

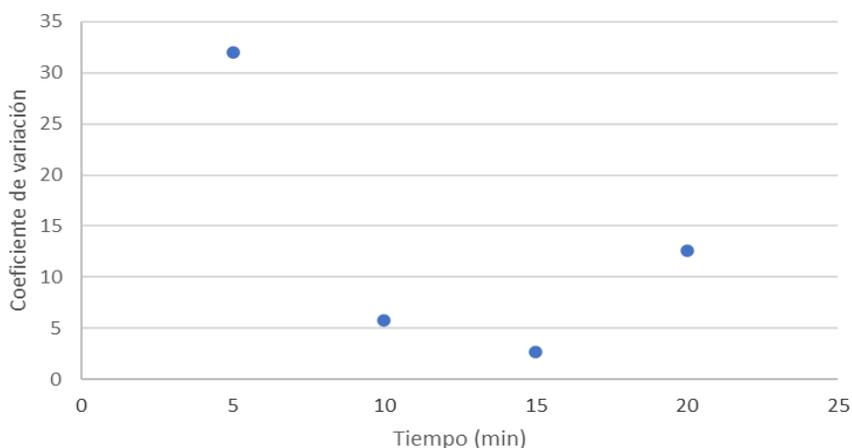


Gráfico 7. Coeficiente de variación vs tiempo (min) en el equipo Intelli-Mixer RM-2.

Capítulo VIII. Discusión

Después se modificaron los valores de frecuencia de giro en el equipo (25, 50, 75 y 99 rpm), trabajando el equipo por 15 minutos, realizando cada ensayo por triplicado, para su posterior identificación por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas identificando fragmentos característicos. Analizando estos resultados por tendencias. En torno a estos argumentos, el **Gráfico 8.** Y la **Tabla 12.**, permiten determinar dos variables óptimas respecto al método de obtención de DIM[®] la frecuencia 75 rpm y el tiempo de 15 min.

Tabla 12. Frecuencia variable en el equipo Intelli Mixer RM-2.

Frecuencia (rpm)	Promedio (%)	SD	Media	CV
25	59.66	10.42	58.34	17.47
50	67	6.25	66.62	9.33
75	80.19	9.8	79.44	4.83
99	65.62	8.27	64.96	12.61

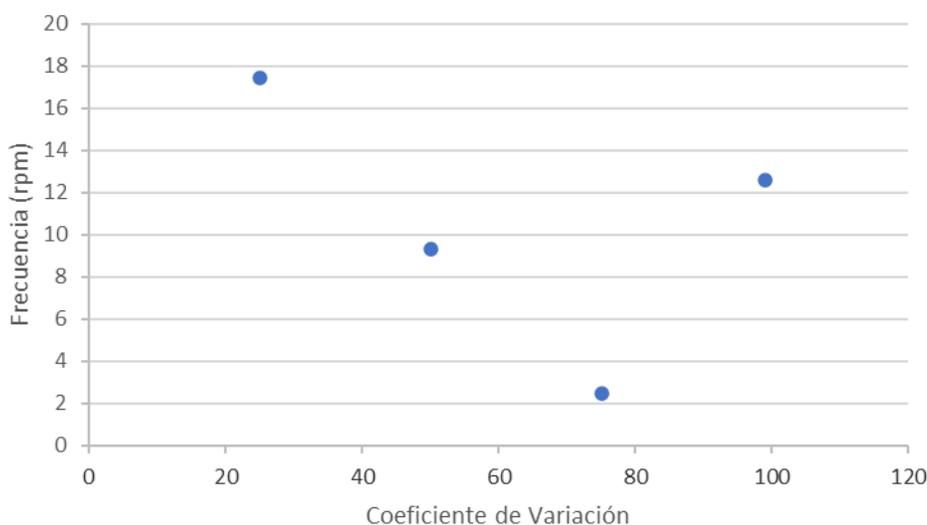


Gráfico 8. Coeficiente de variación vs frecuencia (rpm) en el equipo Intelli Mixer RM-2.

La correlación de los valores de formación (%) y frecuencia de giro (25-75 rpm) se ve aumentada en un tiempo determinado, hasta la frecuencia de giro óptima de 75 rpm, se obtuvo un 80.19% como formación (%) promedio, mientras que con una frecuencia mayor (99 rpm) en un tiempo equivalente, además se tiene un mejor nivel de coeficiente de variación por parte de los porcentajes de formación lo cual expresa una mejor concentración de los datos. Por otra parte, se disminuye el porcentaje de formación a un valor de 65.62, debido a que se sobrepasa el valor óptimo de energía de activación en tanto que para una frecuencia de giro de 75 rpm en un tiempo de 15 minutos.

Por otro lado, la obtención del DIM[®], en el equipo PM 100, con una frecuencia de giro constante a 400 rpm modificando la variable de tiempo de obtención (15, 30, 45 y 60 min.), en

Capítulo VIII. Discusión

donde se determinó como mejor tiempo 60 minutos, de acuerdo con un análisis de tendencias, en donde se realizó cada experimento por triplicado e identificando el producto por CG-EM-IE, lo cual, se confirma con los siguientes valores estadísticos expresados en la **Tabla 13.** y el **Gráfico 9.** Coeficiente de variación vs tiempo (min) en el equipo PM10. Lo cual nos da como respuesta un menor valor de Coeficiente de variación trabajando por 60 minutos a 400 rpm, lo cual establece una menor variación de los datos -tiempo (min)- con respecto a su media aritmética, lo cual establece una mejor respuesta al proceso para la obtención del 3, 3'-diindolilmetano.

Tabla 13. Tiempo variable en el equipo PM 100 vs. Valores estadísticos.

Tiempo (min)	Promedio	SD	Media	CV
15	22.43	11.12	18.09	49.5764601
30	34.72	14.23	29.66	40.985023
45	67.13	8.4	66.37	12.5130344
60	78.53	4.23	78.3744	5.38647651

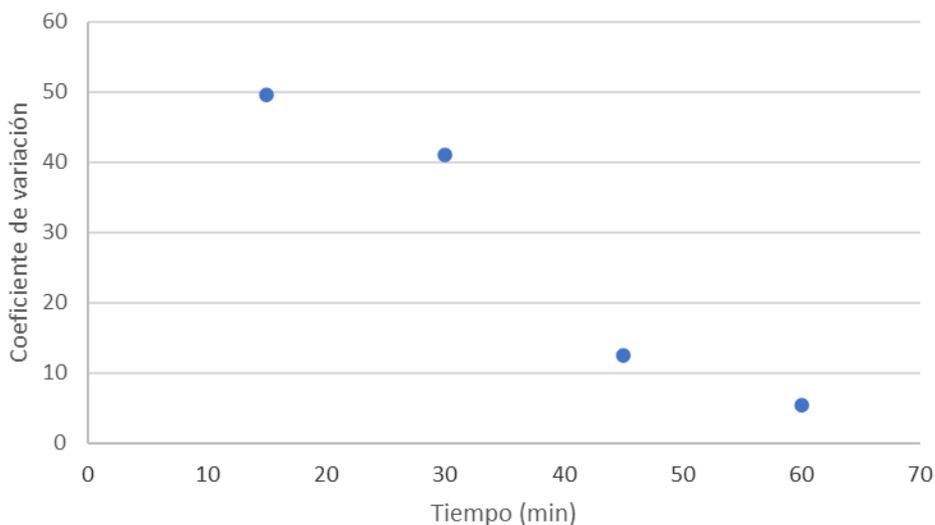


Gráfico 9. Coeficiente de variación vs tiempo (min) en el equipo

Posteriormente se modificó la frecuencia de giro: (100, 200, 300 y 400 rpm) trabajando con la misma cantidad y diámetro de los balines, de igual manera separando e identificando el producto por CG-EM. Los valores del coeficiente de variación vs frecuencia de giro se pueden apreciar en la **Tabla 14.** y **Gráfico 10.,** obteniendo una formación (%) promedio mayor trabajando a una frecuencia de giro de 400 rpm por 60 minutos y con un menor desorden en los datos, teniendo un valor de 78.53 por ciento y un CV de 5.39. Al analizar los valores vertidos en el proceso de optimización para el equipo PM-100, se propone que las interacciones químicas entre el reactivo, catalizador, sustrato y entorno, se intensifican hacia el producto **DIM[®]**, por dos causas: el aumento de la fricción (provocando tensión) y la generación de tribomicroplasma ocasionado por el contacto entre los balines y el tribosistema, generando un

Capítulo VIII. Discusión

estímulo mutuo entre la fractura y la reacción química, llegando así al valor correspondiente de energía de activación al emplear un catalizador bentonítico.

Tabla 14. Frecuencia variable en el equipo PM 100

Frecuencia (rpm)	Promedio	SD	Media	CV
100	25.17	15.33	19.2	60.9058403
200	57.85	13.04	55.63	22.5410545
300	72.34	11.28	71.24	15.5930329
400	78.53	4.23	78.37	5.38647651

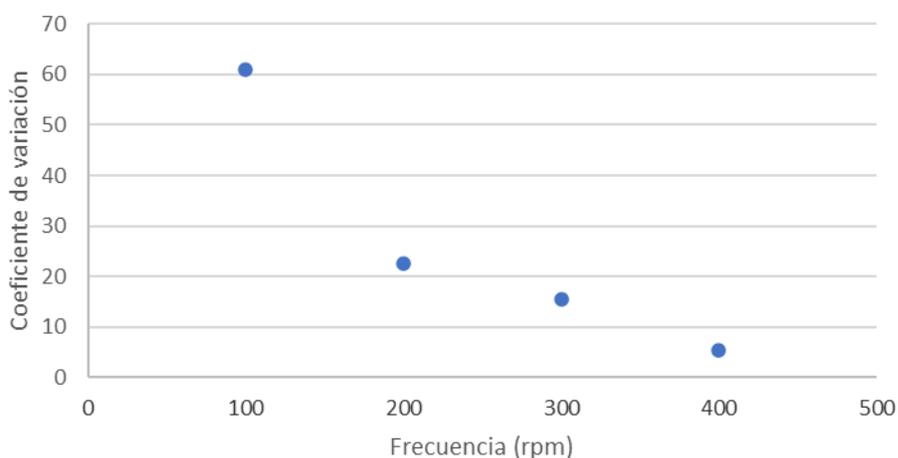


Gráfico 10. Coeficiente de Variación vs Frecuencia de giro (rpm) en el equipo PM 100

Pero comparando ambos métodos triboquímicos se puede establecer de acuerdo a estos resultados que en el equipo Intelli-Mixer R2-2, se tiene un porcentaje de formación mayor sin embargo no es tan amplio como para dejar de lado al equipo planetario de bolas PM-100. Sin embargo, en el equipo I. M. se puede llegar a sobrepasar el ΔG de formación del producto deseado en un tiempo inferior a trabajar con el equipo PM-100.

VIII.2 Comparación del método triboquímico vs la metodología clásica

Existen diversos puntos a considerar para que una reacción siga llevándose a cabo en nuestros días, varios puntos los toca de manera simple pero profunda **los doce principios de la Química Verde**, se centran en el impacto ecológico de la reacción (el nivel de contaminación y otros productos generados en la reacción) y en los tiempos de reacción (el camino para llegar a obtener un producto, fuente de activación implementada, uso de catalizador para acelerar una reacción) teniendo una consecuencia de tipo monetario para el ámbito industrial, además del

Capítulo VIII. Discusión

uso de equipo de protección individual para los encargados del proceso, sin embargo estos puntos convergen en un mismo punto -el rendimiento de la reacción- hacia la formación de un producto en específico. En este capítulo se realiza una comparación entre los métodos triboquímicos trabajados con la reacción de **Kamal-Qureshi**⁹⁹ para la formación del **3, 3'-diindolilmetano**. A continuación, se muestra en la siguiente **Tabla 14**.

Tabla 14. Comparación de activación clásica vs **Triboquímica** para la formación de **DIM**[®].

Condiciones evaluadas	Método convencional Kamal-Qureshi	Método triboquímico general
Impacto ecológico	<p>Implica un alto riesgo debido a la cantidad de solventes usados en el proceso, ya que estos son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. H₂SO₄ es altamente corrosivo¹²⁷. 2. Ácido malónico nocivo a la salud además de provocar lesiones oculares graves y ser corrosivo¹²⁸. 3. Ácido acético, en caso de incendio produce gases de combustión, además de ser ampliamente reactivo y producir daños a la salud¹²⁹ 4. Urea produce daño al ambiente debido a su absorción en los cultivos, contaminación de aguas, provoca cambios en la acidez y salinidad del suelo¹³⁰. 	<p>El impacto ecológico de la reacción se ve ampliamente disminuido al hacer uso de bentonita (puede causar un pequeño riesgo a la salud debido a su tamaño de partícula). Por otro lado, se hace uso de energía eléctrica, con lo que se disminuye el uso de hidrocarburos al no hacer uso de la flama para llevar a cabo la reacción.</p>
Tiempo de reacción	<p>Esté método de síntesis tiene una duración de 10 días al ser una condensación aldólica de formaldehído (0.01 mol) e indol (0.02 mol), suspendido en 50 mL de agua. Este tiempo de producción es alto debido a la demanda del producto.</p>	<p>Al implementar una fuente de activación alterna, la Triboquímica, se cumple con el objetivo de disminuir el tiempo de reacción en: 99.59% para el PM-100 y 99.8959 % para el Intelli-</p>

¹²⁷ Ácido sulfúrico; Ficha de seguridad N. s/n; CTR Cientific: México, 23 de mayo del 2019.

¹²⁸ Ácido malónico; Ficha de seguridad 9851; Roth[®]: México, de mayo del 2019.

¹²⁹ Ácido acético, Ficha de seguridad 64-19-7; Instituto Nacional de Rehabilitación: México, 23 de mayo del 2019

¹³⁰ Agro Insumos Nova Terra. El problema ambiental del uso de la urea como fertilizante; AGRO INSUMOS NOVA TERRA S. A. de C.V., México, 2015.

Capítulo VIII. Discusión

Mixer RM-2, con respecto al método dado a conocer por Kamal-Qureshi⁹⁹.

Implicación de un aumento de temperatura en el proceso	De acuerdo con lo reportado por Kamal-Qureshi ⁹⁹ , no hubo un aumento de temperatura en la reacción para llegar a la obtención de DIM [®] , aunque se impone el medio de reacción (H ₂ SO ₄ , ácido malónico, ácido acético y urea ¹³¹) y estos son perjudiciales tanto para el hombre como para el ambiente.	Trabajando en los equipos PM 100 e Intelli-Mixer RM-2, no se necesita el empleo de agentes externos que aumenten la temperatura, ya que la reacción se lleva a cabo por medio de la fricción de los balines. Teóricamente genera una tribo-emisión, llegando a la obtención del producto.
Nivel de seguridad requerido	Trabajando con ésta reacción es necesario tener ciertos cuidados como los establecidos en la NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas, en la sección 10 Requisitos de seguridad e higiene para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias inflamables o combustibles.	A pesar de que al realizar la reacción no se deben de tener cuidados especiales al manejar los reactantes y el catalizador, se debe de contemplar el correcto funcionamiento de los distintos equipos para evitar complicaciones al trabajar las reacciones.
Rendimiento del método	A pesar de que el método es de duración larga y los catalizadores empleados no son bastante amigables con el ambiente, los rendimientos de las reacciones propuestas son buenos debido a que van del (40-al 68 %) para la	Al emplear la fuente de activación mecánica y los reactivos -Indol e Indol-3-il-Carbinol-, así como el catalizador TAFF[®] , se establece que se cumple con el

¹³¹Urea; Ficha de seguridad N. EC-605; Chemical Product and Company Identification: México, 23 de mayo del 2019.

Capítulo VIII. Discusión

formación de **3, 3'-diindolilmetano**.

objetivo de la reacción al dar rendimientos bastante buenos por ejemplo en el equipo PM 100 son de 78.53% y en el equipo Intelli-Mixer RM-2 de 80.19%.

Todas las condiciones impuestas optimizan la reacción para la formación de **DIM**[®], no solo se mejoran las condiciones propias como por ejemplo el uso de una fuente de activación alternativa “**Triboquímica**”, además se implementa un catalizador ácido (**Tonsil Actisil FF**[®]), cambio de sustrato de formaldehído por indol-3-carbinol (precursor natural para la formación de **DIM**[®]), con esto se aumentan los rendimientos de formación de **3, 3'-diindolilmetano**.

VIII.3. Análisis de fuentes de activación Microondas, Infrarrojo y Sonoquímica

Las fuentes de activación alternas son método no convencional para llevar a cabo las transformaciones químicas, siendo posibles resaltar en este proyecto de tesis tres de éstas como son: Microondas (MO), Infrarrojo cercano (IRC) y Sonoquímica [°)), empleadas con el objetivo de obtener el **DIM**[®]. Esto se realizó bajo diversas condiciones de reacción, éstas se enuncian en la **Tabla 9**, en donde se obtuvo una formación (%), destacando el experimento en donde se encontró la relación *m/z* de la molécula objetivo (**3, 3'-diindolilmetano**). A continuación, se realiza una breve descripción de los ensayos realizados en cada fuente de activación:

1. Microondas

Se hizo uso del equipo Discover[®] al hacer uso de MO como fuente de activación energética, destacando de entre los 4 experimentos realizados el que dio mejores resultados para la obtención del **DIM**[®] (experimento 1), en donde se tenía indol, indol-3-il carbinol, **TAFF**[®] y realizando la dispersión con acetona anhidra y nitrógeno comprimido, debido a que se obtuvo un mayor porcentaje de formación (37.99). Se observa que teniendo una mejor distribución de los componentes y empleando un disolvente que no interactuara con el sustrato se obtienen mejores resultados, que lo obtenido al realizarlos con solo el sustrato, el reactivo y el catalizador. Sin embargo, es importante resaltar la actividad que mantiene el catalizador al cumplir con la función de abatir energía de activación para favorecer la rapidez para llegar a la obtención del producto. Tanto el modelo cromatográfico como el espectro del 3, 3'-diindolilmetano se presentan en la parte de anexos denominada Anexo 1. Cromatograma y espectro del 3, 3'-diindolilmetano a partir de la fuente de obtención conocida como Microondas.

Capítulo VIII. Discusión

2. Infrarrojo cercano

En cuanto a la formación del **DIM**[®], mediante la activación por IRC, las condiciones y las pruebas realizadas, se enuncian en la **Tabla 9**. Se elige el experimento #2 en donde se obtiene un 64.28% de formación, éste es óptimo de acuerdo con el tiempo y temperatura desarrollando la reacción (30 minutos y 135 °C). Por otro lado, al evaluar la actividad de las especies reactantes en Infrarrojo cercano se debe de contemplar dos factores (presencia de catalizador y el medio), haciendo mencionable en los experimentos #1 y #2 que se obtienen porcentajes de formación bastante parecidos, sin embargo, representa un ahorro para la industria farmacéutica el tomar la segunda opción debido a que en una reacción disminuye el rendimiento y se eleva la cantidad de residuos al hacer uso de disolventes². Haciendo por último mención que es necesario realizar un número más grande de repeticiones para elevar la confiabilidad del experimento realizado debido a que el experimento #1., tiene un porcentaje de formación demasiado cercano al encontrado en el experimento #2.

3. Sonoquímica

Por último, se hizo uso de Sonoquímica empleando un equipo Branson 1510. En ésta fuente de activación, fue necesario emplear un disolvente para llevar a cabo la reacción debido a la necesidad de emplear un medio para difundir la energía aplicada. Decidiendo emplear *n*-Hexano anhidro acorde a las condiciones de reacción, en donde, el punto de ebullición del disolvente debe de ser lo más alejado posible a la temperatura de trabajo, con el fin de llevar a cabo la reacción, en relación con el punto de ebullición del *n*-Hexano es de 69°C¹²⁴, y su estabilidad frente al sustrato. Estas condiciones (especies reactantes, tiempo de retención y % de formación obtenido -41.57%- se reportan en la **Tabla 9**.

Capítulo IX. Conclusiones

Concluyendo este proyecto de tesis se tiene la generación de dos métodos para la obtención del **3, 3'-diindolimetano** mediante la fuente de activación conocida como **Triboquímica** en los equipos PM 100 e Intelli-Mixer RM-2, identificado por CG-EM. Ambos métodos fueron optimizados trabajando a partir de un precursor natural el **indol-3-il-carbinol** e indol, resaltando el uso de un catalizador bentonítico **Tonsil Actisil FF[®]** manteniendo por arriba del 79% de formación, haciendo ambos procesos eco-amigables con el ambiente -minimizando la formación de subproductos y manteniendo una alta eficiencia para la obtención de este compuesto- a las condiciones trabajadas. En particular estos métodos realizan una contribución hacia la obtención de **DIM[®]**, siguiendo el camino hacia una química sostenible, destacando el ámbito eco-amigable.

Por otro lado, se realizaron diversos ensayos empleando fuentes de activación tanto electromagnéticas (Infrarrojo cercano y Microondas) así como mecánicas (Sonoquímica), probando de igual manera la actividad del catalizador y la presencia del disolvente para la obtención del **3, 3'-diindolimetano**, rompiendo paradigmas dentro de la química orgánica en cuanto a la síntesis de este compuesto. Sin embargo, se vuelve necesario resaltar que se necesitan más ensayos para corroborar los resultados obtenidos.

Capítulo X. Prospectivas

Se tiene una amplia visión de que la reacción entre el sustrato (indol-3-il-carbinol) y el reactivo (indol), promueve la formación de **DIM[®]** (biosíntesis en las crucíferas). Sin embargo, hay métodos sintéticos que permiten obtener este último compuesto, entre estos encontramos el método de **Kamal-Qureshi⁹⁹**, y el método que hace uso de "**Triboquímica**" éste último se desarrolló ampliamente.

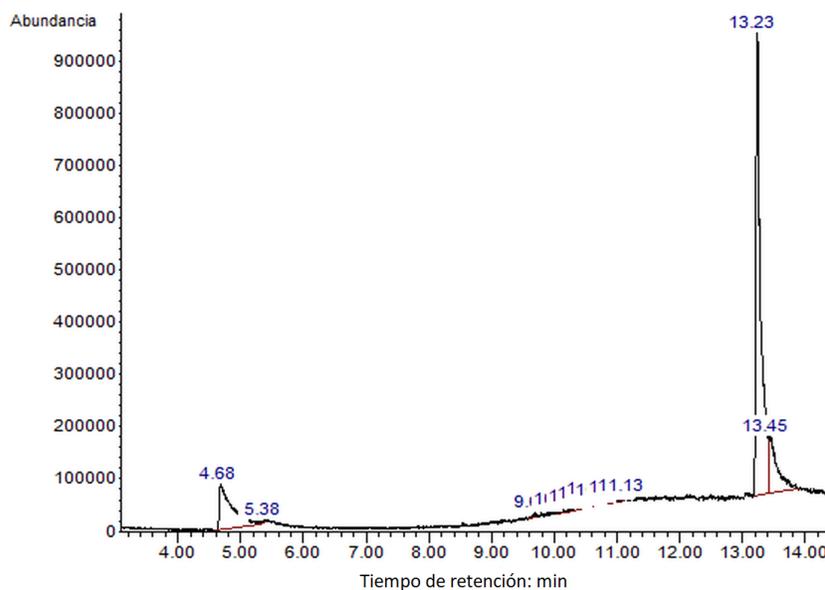
Además, se pueden desarrollar por otros métodos alternos de activación energética, como son: Infrarrojo cercano, Microondas y Sonoquímica, en este trabajo de tesis de igual manera se hicieron varias consideraciones con respecto a éstas fuentes de activación en donde además se probó la actividad catalítica del **Tonsil Actisil FF[®]**, obteniendo resultados bastante prometedores, para la obtención del compuesto **3, 3'-diindolimetano**.

Este trabajo de tesis abre nuevas posibilidades para el desarrollo de nuevas investigaciones en torno a las fuentes de activación (IR, °)) y MO), en la búsqueda de un proceso verde que sea dirigido hacia la sostenibilidad, retomando los reactantes, el catalizador y las condiciones empleadas para llegar a la obtención de **DIM[®]**.

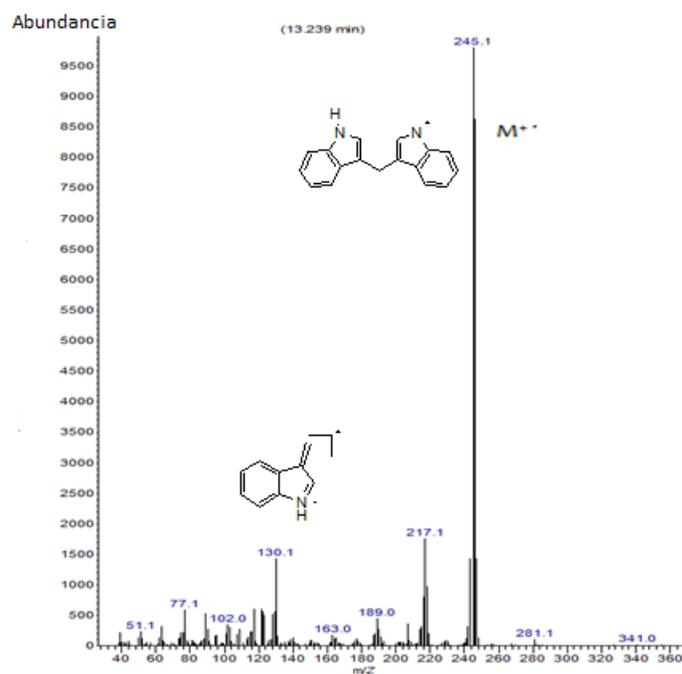
Anexos

Anexos XI

Anexo 1. Cromatografía de gases acoplada a Espectrometría de masas del 3, 3'-diindolilmetano a partir de Infrarrojo cercano.



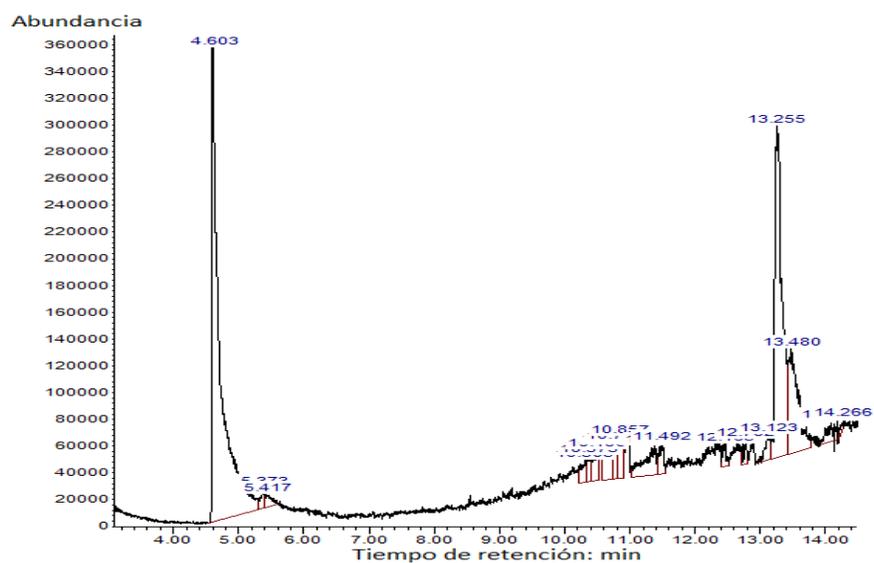
Cromatograma del 3, 3'- diindolilmetano obtenido por IRC



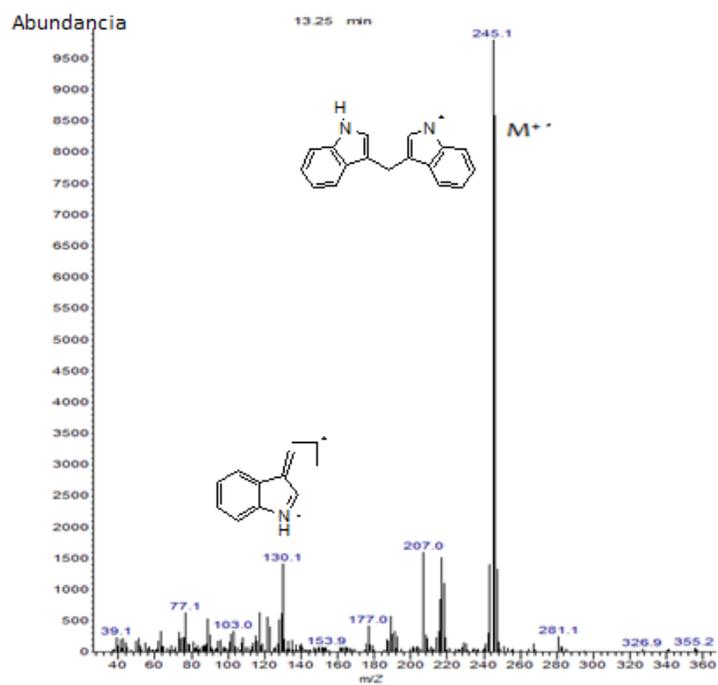
Espectro del 3, 3'-diindolilmetano obtenido por IRC

Anexos XI

Anexo 2. Espectrometría de masas del 3, 3'-diindolilmetano a partir de Microondas.



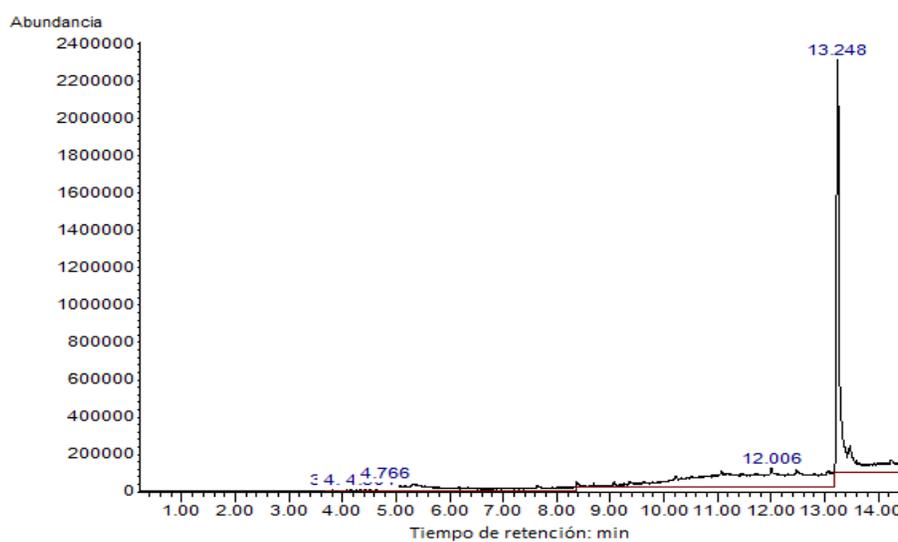
Cromatograma del 3, 3'- diindolilmetano obtenido por MO



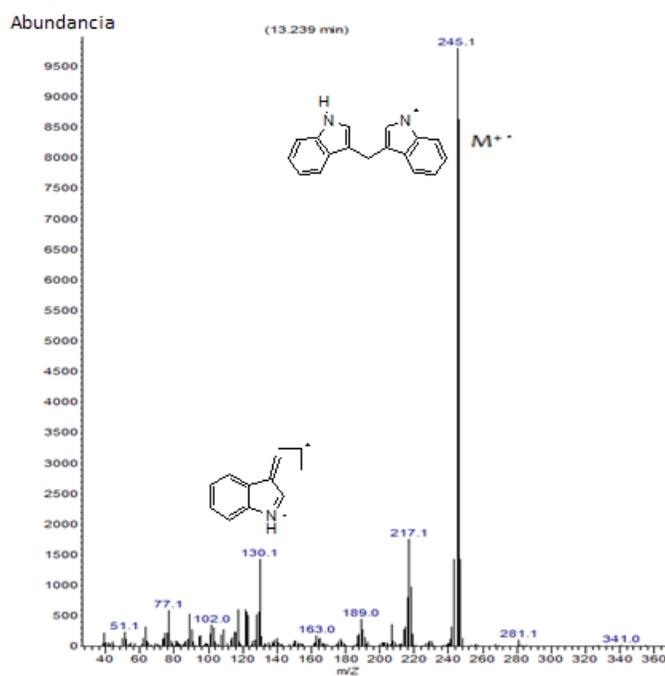
Espectro del 3, 3'-diindolilmetano obtenido por MO

Anexos XI

Anexo 3. Espectrometría de masas del 3,3'-diindolilmetano a partir de Sonoquímica.



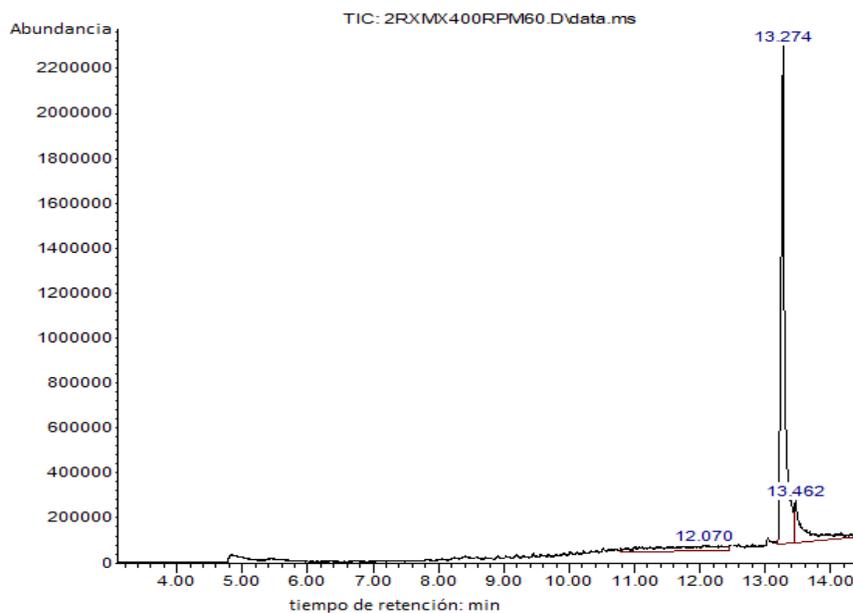
Cromatograma del 3,3'-diindolilmetano obtenido por H_2O_2)



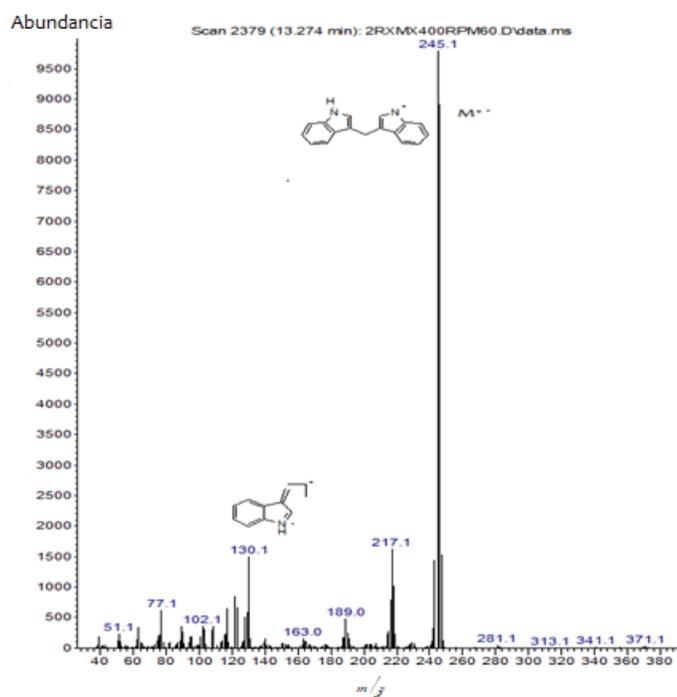
Espectro del 3,3'-diindolilmetano obtenido por H_2O_2)

Anexos XI

Anexo 5. Espectrometría de masas del **3, 3'-diindolilmetano** a partir de **Triboquímica** en el equipo, Molino de bolas "PM-100", trabajando a las condiciones óptimas: 400 rpm por 60 minutos.



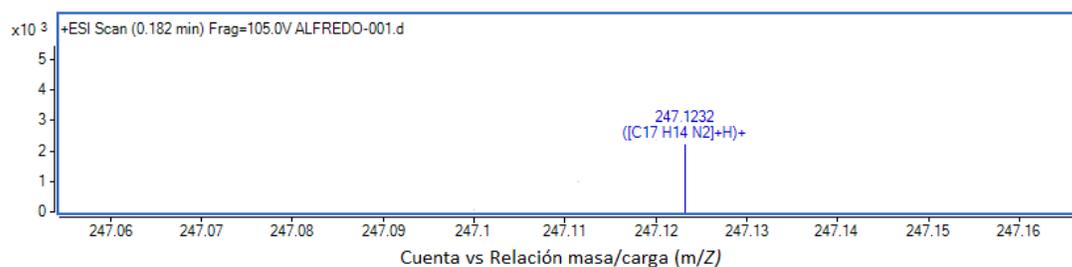
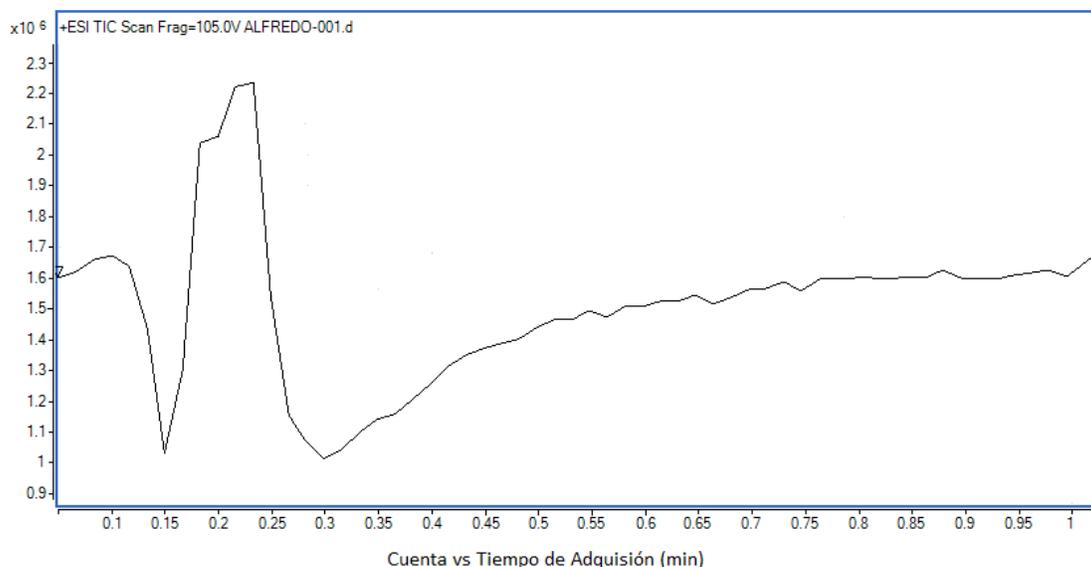
Cromatograma del **3, 3'- diindolilmetano** obtenido por TQ



Espectro del **3, 3'-diindolilmetano** obtenido por TQ

Anexos XI

Anexo 6. Espectrometría de masas del **3, 3'-diindolilmetano** a partir de Triboquímica con el molino planetario de bolas.



Masas exactas del **3,3'-diindolilmetano** obtenido por TQ-molino planetario de bolas determinadas por cromatografía de líquidos acoplada a masas (LC-ESI).

EMINE-AR: Composición elemental C₁₇ H₁₄ N₂H₁; observado 247.1232, error ppm: -2.47, datos consistentes para C₁₇H₁₄N₂.

En particular, el equipo da la relación m/z del compuesto **DIM**[®], tiene una fórmula de $[(C_{17}H_{14}N_2)+H]^+$, debido a que al ion molecular generado se le añade un protón debido al potencial eléctrico aplicado, dando una relación m/z de 247.1232 concordando con el peso molecular del compuesto que es de 246.31 g/mol, marcando un error mínimo en la identificación de -2.47.

Anexos XI

Anexo 7. Análisis de económico de los ambos métodos triboquímicos.

Tabla 11. Análisis de costo por reacción en los equipos PM-100 e Intelli-Mixer RM-2.

Especies empleadas en el proceso	Masa/Costo	Masa o volumen empleado	Marca del Producto	Costo de la reacción en el PM-100	Costo de la reacción en Intelli-Mixer RM-2
Indol, grado reactivo	500 g/ \$ 6,412.00	0.08 g	Sigma Aldrich®	\$1.02592	\$1.02592
Indol-3-il-carbinol ¹³² , grado reactivo	25 g/\$ 6,017.00	0.1 g	Sigma Aldrich®	24.068	24.068
Tonsil Actisil FF®	544 g/ \$243.33	0.01 g	PipingRock® ¹³³	\$.005	\$.005
Hexano grado reactivo ¹³⁴	30 L/ \$13, 417.00	10 mL	Merckmillipore	\$4.4724	\$4.4724
Acetato de etilo grado reactivo ¹⁵⁰	4 L/ \$ 4,052.00	10 mL	Merckmillipore	\$10.13	\$10.13
Etanol grado reactivo ¹⁵⁰	25 L/ \$3, 767.00	10 mL	Merckmillipore	\$1.5068	\$1.5068
Acetona ₁₅₀ grado reactivo	25 L/ \$7, 123.00	10 mL	Merckmillipore	\$2.8492	
Sulfato de sodio anhidro, reactivo analítico	250 g/ \$1,358.00	8 g	Sigma Aldrich®	\$43.456	

¹³² Sigma Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/> (revisado 21 de junio 2019).

¹³³ PipingRock. https://mx.pipingrock.com/bentonite/100-pure-bentonite-clay-powder-12-lbs-544-gbottles40297?prd=2610de64&gclid=EAlaIqobChMI1unVxpz54glVTL7AChoR6AVQEAYYAIBEGImrvD_BwE (revisado 21 de junio 2019).

¹³⁴ Merckmillipore. <http://www.merckmillipore.com> (revisado 21 de junio 2019).

Anexos XI

Nitrógeno comprimido ¹³⁵	8.5 m ³ / \$4500.00	0.15 m ³ aproximad o	Praxair	\$79.411	
			Promedio	\$123.47	41.20812
			Consumo energético	\$0.99125 por 60 min + \$0.045201 (mantilla de calentamiento)	\$0.002379, por 15 min
			Total	\$167.96	\$41.21

¹³⁵ Praxair. <https://tiendalinde.com.mx/> (revisado 21 de junio 2019).

Anexos XI

Anexo 8. Especificaciones de los equipos empleados.

Equipos empleados en fuentes de activación electromagnética:

	Radiación Microondas, MO	Radiación infrarroja cercana, IRC
Modelo:	Discover System	Horno de convección
Marca	CEM Matthews, Inc.	Flavor Wave Oven
Número de serie:	DV8554	AX-767 MH
Consumo en Volts (V):	90/140 V	120 V
Frecuencia:	50/60 Hz	60 Hz
Potencia:	300 W	1300 W

Equipos empleados en fuentes de activación mecánica:

	Sonoquímica, (°))	Triboquímica, TQ	Triboquímica, TQ
Modelo:	Branson [®] 1510	Mezclador de vórtice Intelli-Mixer RM-2M	Molino de bolas PM100
Marca	Branson [®] Ultrasonic Cleaner	Daigger [®] Scientific	Retsch [®]
Número de serie:	150 R-DTH	1410091	12141407146
Consumo en Volts:	120 V	110-220 V	220-230 V
Frecuencia:	60 Hz	50 Hz	50/60 Hz
Potencia:	70 W	12 w	1250 W

Anexo 9. Gasto energético

Anexos XI

Anexo 9. Gasto energético de las reacciones triboquímicas llevadas a cabo en los equipos Intelli-Mixer R2 2 y PM 100.

El gasto energético, se calculó como a continuación se ejemplifica:

El costo de energía eléctrica para cada fuente, fue calculada de acuerdo al siguiente ejemplo:

1. Identificar el tiempo empleado para cada equipo, en este caso para el equipo PM 100, determinándolo en horas.

$$15 \text{ min} \left(\frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} \right) = 0.25 \text{ h}$$

2. Multiplicar las horas empleadas por los Watts del equipo (dependiendo la fuente de activación empleada), con el fin de obtener Watt* hora

$$0.25 \text{ h}(12 \text{ W}) = 3 \text{ W} * \text{h}$$

3. Pasar los Watts*h calculados a Kilowatt* h

$$3 \text{ W} * \text{h} \left(\frac{1 \text{ KW}}{1000 \text{ W}} \right) = 0.003 \text{ KW} * \text{h}$$

4. Multiplicar los KWatt por hora trabajados del equipo por el precio de Kilowatt por hora determinado por la Comisión Federal de Electricidad, ya que es el organismo encargado de determinar la factura a pagar. Estos cálculos se hicieron de tomando en cuenta el uso doméstico a nivel Estado de México, calculándolo como consumo excedente.

$$0.003 \text{ KW} * \text{h} (\$0.793) = \$0.002379$$