

## Mecanoquímica: una visión general más allá de la Química Inorgánica

*Mechanochemical: an overview beyond Inorganic Chemistry*

*Dr. C. Armando Augusto Paneque-Quevedo*

*aapaneque@fq.uh.cu*

*Departamento de Química General e Inorgánica, Facultad de Química,  
Universidad de La Habana, Cuba*

Recibido: 22 de julio de 2018

Aprobado: 22 de enero de 2019

---

### Resumen

En la última década, la mecanoquímica ha surgido como una metodología novedosa en la búsqueda de alternativas sostenibles a las vías sintéticas convencionales, basadas en disolventes. Su dominio se ha extendido más allá de la química inorgánica y metalúrgica para convertirse en una poderosa técnica en todas las áreas de la química, incluyendo la química orgánica, organometálica, supramolecular, de materiales y farmacéutica. En este trabajo se da una visión general de los avances y logros recientes de la mecanoquímica, haciendo énfasis en que la misma no es solo un medio para que los procesos químicos conocidos sean más ecológicos, sino que también es una herramienta para la obtención de nuevos compuestos, así como para el descubrimiento de procesos que no se detectan en disolución.

**Palabras clave:** mecanoquímica, síntesis en fase sólida, química verde.

### Abstract

In the last decade, mechanochemistry has emerged as a novel methodology in the search for sustainable alternatives to conventional solvent-based synthetic routes. Its domain has extended beyond inorganic and metallurgical chemistry to become a powerful technique in all areas of chemistry, including organic, organometallic, supramolecular, materials and pharmaceutical chemistry. In this work, we give an overview of the advances and recent achievements of mechanochemistry, emphasizing that mechanochemistry is not only a means for the known chemical processes to be more ecological, but also, it is a tool for the obtaining of new compounds, as well as, for the discovery of processes that are not detected in solution.

**Keywords:** mechanochemistry, solid-phase synthesis, green chemistry.

## Introducción

El uso de la energía mecánica mediante agitación, fricción, maceración, corte o compresión para llevar a cabo transformaciones químicas se realiza desde la época prehistórica, cuando el hombre primitivo usó la fricción para hacer el fuego [1].

La primera experiencia documentada sobre el vínculo entre la química y la energía mecánica se reporta en los textos escritos aproximadamente en el año 315 a. de C., por Teofrastus de Eresos, en Grecia, en los cuales publicó un método para la obtención del mercurio a través de la molienda de cinabrio (mineral compuesto principalmente por mercurio) mezclado con vinagre, utilizando mortero y pistilo de cobre [2].

Este tema fue retomado posteriormente en el siglo XIX por Michael Faraday en su libro *Chemical Manipulation* en el cual aparecen plasmadas numerosas investigaciones sobre conminución y morteros. Sin embargo, el nacimiento de la mecanoquímica como ciencia tiene su origen a partir de 1890, como lo indican algunas publicaciones de Carey Lea, en las cuales se estudian los efectos de la molienda en las propiedades de algunas sustancias (entre ellas plata y mercurio), y se señala a la energía mecánica como la principal responsable de las reacciones químicas, y no al calentamiento producido localmente, como se creía anteriormente [3-4].

El término mecanoquímica se establece por primera vez en 1891, cuando Fridrich Wilhelm Ostwald define como: la rama de la química que se refiere a los cambios químicos o físico-químicos de sustancias en cualquier estado, debido a la influencia de energía mecánica. Este nombre surge inspirado tal vez, en la clasificación dada por W. Nernst, quien clasificó a los diferentes campos de la química de acuerdo con el tipo de energía suministrada al sistema: *termoquímica*, *electroquímica*, *fotoquímica*, entre otras [5].

Posteriormente, Gerhard Heinicke en 1984 presentó una definición ampliamente aceptada de mecanoquímica: es la rama de la química relacionada con los cambios químicos y físicos de los sólidos, inducidos por la acción de la influencia mecánica. El término “mecanoquímica” se formalizó por la IUPAC en el año 1997 “una reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica” [6].

Dentro de este campo se encuentran las reacciones *triboquímicas*, del griego fricción o frotamiento, que son las que tienen lugar cuando los sólidos se someten a procesos de molienda y agitación de las fases [7].

---

La mecanoquímica surgió como un método sencillo para producir compuestos inorgánicos, sin embargo, en la actualidad se ha convertido en uno de los métodos sintéticos más interesantes para producir nuevos materiales en un menor tiempo, libre de disolventes y más amigable con el medio ambiente. En el presente trabajo se reportan algunas de las contribuciones representativas más importantes en el desarrollo de este campo [8-11].

### *Desarrollo del tema*

A lo largo de la historia de la mecanoquímica se han propuesto varias teorías. Entre ellos, Bowden y colaboradores establecieron en 1952 la teoría del punto caliente, que estableció que, debido a los procesos de fricción, se generan altas temperaturas en la superficie, lo que provoca el inicio de la reacción mecanoquímica. Sin embargo, esta idea fue muy criticada [12-13]. Más tarde, el modelo de magmaplasma fue propuesto por Heinicke [14]. De acuerdo con este modelo, en el punto de contacto de las partículas en colisión, se produce una enorme cantidad de energía, que es responsable de la formación de un estado plasmático especial. Los autores afirmaron que las reacciones pueden ocurrir en el plasma o en la superficie de las partículas y, por lo tanto, no obedecen a un mecanismo único. Además, muchos otros científicos han estudiado la reacción mecánica asistida desarrollando varias teorías y modelos [15-18].

La mecanoquímica se puede dividir en dos procesos principales: la mecanosíntesis que se refiere a aquellos procesos en los que se induce una reacción química en los materiales de partida, debido únicamente a la acción de molienda continua y la activación mecánica que se define como el incremento en la capacidad de reacción, debido a cambios estables en la estructura sólida. Esto se refiere a los procesos en los que no se produce un cambio químico en los reactivos de partida, pero se favorece la cinética de la reacción, permitiendo obtener un determinado producto empleando una temperatura de tratamiento térmico menor que en un proceso de síntesis convencional, en estado sólido [19-22].

Entre los procesos mecanoquímicos se encuentran los siguientes:

- Transformaciones de fases en sólidos polimórficos.
- Formación de disoluciones sólidas.
- Intercambios iónicos.
- Formación de complejos.

- Reacciones de oxidación-reducción.
- Reacciones ácido-base.
- Amorfización de polímeros.

En estos procesos de molienda, pueden tener lugar todos o algunos de los siguientes procesos:

- Reducción de las partículas a un tamaño muy pequeño.
- Generación de un gran número de nuevas superficies.
- Formación de dislocaciones y defectos puntuales en las estructuras cristalinas.

### ***Reactores mecanoquímicos***

Las reacciones mecanoquímicas pueden realizarse utilizando una amplia gama de condiciones con varios tipos de equipos. El mortero ha sido ampliamente empleado, siendo una de las herramientas menos costosas para la mecanoquímica. No obstante, los resultados obtenidos con el empleo de este utensilio no son reproducibles, debido a que no es posible controlar eficientemente las condiciones de reacción, como la frecuencia y la fuerza [19].

Los dispositivos mecánicos conocidos como molinos utilizan la energía centrífuga o la inercia como principio. Los molinos de bolas constan de un contenedor en el cual se depositan bolas que actúan como dispositivos mecánicos, ya que se mueven libremente dentro de éste, el cual es sacudido fuertemente o gira en determinado eje.

Los molinos que utilizan rodillos usan la energía provocada por la fricción de estos contra el material, provocando así un cambio de energía que permita el inicio de la reacción química. En el caso de los molinos espigados, al someter el molino a un movimiento en su propio eje, se provoca que los reactivos coalicionen con las espigas dispuestas a lo largo del área interna del molino, ocasionando así una liberación de energía que da inicio a la reacción. El molino planetario, es el equipo de mayor empleo en laboratorios para la síntesis mecanoquímica. Dicho dispositivo se basa en el principio de la aceleración centrífuga, en el cual el contenedor y el disco de soporte giran en direcciones opuestas, lo cual aumenta la fuerza que actúa sobre las bolas dispuestas en el contenedor, gracias a la combinación de ambos campos centrífugos [19].

Para el empleo de este tipo de molinos se deben tener en consideración ciertos aspectos como: la relación entre la masa de los reactivos y la masa de las bolas (mR:mB), la cual,

---

para aplicaciones prácticas en equipos de laboratorio, debe mantenerse entre 1:5 y 1:50. El volumen de espacio libre del contenedor, que generalmente se deja alrededor de 50 % del espacio disponible, con el fin de permitir que tanto las bolas como el polvo se muevan libremente. El material del medio de molienda. La selección del medio de molienda se basa en la abrasividad de los materiales y el tamaño de partícula deseado [20].

La atmósfera de molienda, el empleo de una inadecuada atmósfera podría provocar la aparición de fases indeseables en el material sintetizado; suelen emplearse gases nobles o vacíos como atmósferas. La velocidad de molienda, al sobrepasar la velocidad crítica las bolas cubren las paredes del recipiente y no ejercen ningún impacto sobre los reactivos, mientras que por debajo de ese punto la velocidad y la intensidad de impacto serán elevadas. Las velocidades de molienda elevadas inducen temperaturas más altas en el medio. El tiempo de molienda, el tiempo de molienda es el parámetro más importante en la síntesis mecanoquímica. Tiempos largos de síntesis pueden provocar la formación de fases indeseables, además de que el tamaño de partícula está directamente relacionado con el tiempo de reacción. Se han empleado una variedad de materiales para el diseño de bolas y recipientes para reacciones mecanoquímicas, que incluyen teflón, alúmina, zirconia, acero inoxidable y carburo de tungsteno [23].

### ***Monitoreo de los procesos mecanoquímicos***

Los estudios mecánicos de las reacciones mecanoquímicas constituyen un área emergente y en rápido desarrollo. Hasta hace muy poco, dichos estudios se llevaban a cabo principalmente a través de métodos ex situ, paso a paso, en los que el proceso de molienda se interrumpía en períodos de tiempo establecidos y la mezcla de reacción se analizaba mediante diferentes técnicas. La técnica principal para dicho análisis ex situ es la difracción de rayos-x de polvo (DRXP) [24].

El desarrollo de equipos de difracción de laboratorio de alta calidad y software cada vez más sofisticado, ahora proporciona no solo la capacidad de seguir las transformaciones de reactivos y productos cristalinos a través de DRXP, sino también de realizar la caracterización directa de la estructura en productos obtenidos mecanoquímicamente, de estructuras previamente desconocidas [25].

Además, se han empleado con éxito la RMN en estado sólido y FT-IR. La espectroscopia Raman in-situ se ha utilizado recientemente para controlar reacciones mecanoquímicas, usando una cámara translúcida [26-29].

### *La mecanoquímica en la preparación de materiales de avanzada*

En la actualidad la mecanoquímica se ha convertido en un método de síntesis que se extiende más allá del dominio de la química inorgánica, abarcando diferentes áreas de la química, incluidos los sólidos orgánicos con propiedades farmacéuticas, de luminiscencia y termoactivas; estudios de reconocimiento biomolecular, catálisis asimétrica, sistemas interconectados y resolución racémica. Más recientemente, los métodos mecanoquímicos se aplican con éxito en el campo de la química supramolecular, para la preparación de cocristales en ausencia de disolventes, aductos, polimorfos, agregados supramoleculares, complejos huésped-hospedero, enrejados metalo-orgánicos (*MOFs*) y redes de coordinación[8].

La síntesis de complejos Cu-NHC (NHC = heterocíclico de carbono con nitrógeno) constituyen un buen ejemplo de las potencialidades del método mecanoquímico. Lamaty y colaboradores han sintetizado cinco compuestos organometálicos Cu-NHC utilizando un molino de bolas planetario [30]. Los materiales obtenidos mostraron rendimientos mejorados en comparación con las reacciones análogas en disolución, debido a la mezcla altamente eficiente de los precursores en el proceso. Además, Bolm y colaboradores han desarrollado un enfoque libre de disolventes de amidación de benzamidas catalizadas por iridio (III) con sulfonilazidas [31]. Los productos amidados se obtuvieron con mayores rendimientos y tiempos de reacción más cortos (99 min.), que los obtenidos mediante la química convencional basada en disolventes (12 h) [32]. En términos de beneficios ambientales, estos protocolos constituyen una alternativa deseable para llevar a cabo en forma segura, reacciones que requieren disolventes peligrosos mediante el uso de condiciones libres de disolventes [33-35].

El enfoque mecanoquímico, no solo ha permitido la síntesis cuantitativa de ureas, tioureas y guanidinas sin usar disolventes y generar subproductos, sino que también se ha establecido como un medio para desarrollar la química “*tipo click*” para estas clases de compuestos y el concepto de desimetrización de molécula pequeña. Además, la mecanoquímica ha demostrado ser una herramienta efectiva en el descubrimiento de reacciones, con énfasis en las diferencias de reactividad en disolución y en estado sólido. Estas tres clases de compuestos orgánicos comparten algunas características estructurales que se reflejan en sus propiedades físicas y químicas, importantes para su aplicación como organocatalizadores y sensores. Por otro lado, la naturaleza específica y única de cada una de estas funcionalidades hace que las ureas, tioureas y las

---

guanidinas sean los componentes claves de productos farmacéuticos y otros compuestos biológicamente activos [36-39].

La mecanoquímica ha sido utilizada con gran éxito en la síntesis de polímeros cristalinos covalentes, macrociclos y jaulas [40]. En 2013, por ejemplo, el grupo de Banerjee llevo a cabo la mecanosíntesis de un conjunto de redes orgánicas covalentes (COF)isoreticulares estables, moliendo aldehídos y aminas. La conversión cuantitativa se alcanzó en 45 min; en comparación, la síntesis en disolución que requiere 3 días de exposición a 120°C. La mecanosíntesis de las jaulas moleculares a través de reacciones multicomponentes fue investigada por el grupo Severin, en una condensación mediante molienda [6+3+2] del ácido 4-formilfenilborónico, pentaeritritol y tris (2-aminoetil) amina. El mismo grupo también describió una policondensación mecanoquímica para formar un macrocicloborosiloxano-iminacon un rendimiento mayor del 90 % en comparación con el 20% en disolución [41].

Hapiot y colaboradores describieron el efecto de encapsulación en estado sólido de las ciclodextrinas (CD) mediante la reducción de los derivados de nitrobenzeno con NaBH<sub>4</sub> catalizada por nanopartículas de oro. Mientras que la reducción catalítica en disolución requiere un exceso de tres a cinco veces de NaBH<sub>4</sub>, la molienda de bolas permitió que la reacción se realizara con no más de dos equivalentes de borohidruro. La presencia de equivalentes estequiométricos de CD durante la molienda condujo a una notable selectividad en las propensiones de reducción de orto, meta y para-nitrobenzenos, explicado en términos de diferencias en la complejación en estado sólido de reactivos y productos por la cavidad del CD [42-44].

El grupo de investigación encabezado por el Doctor Fernández Bertrán sintetizó varios complejos de hemina y estudió la interacción de la hemina con diversos ligando en estado sólido. La aplicación de la mecanoquímica en el estudio de estos sistemas, permitió la obtención y fácil caracterización de complejos novedosos mixtos, así como detectar interacciones que no habían sido reportadas hasta el momento, lo cual permitió en algunos casos establecer el probable mecanismo de reacción [45-47].

La síntesis de bioconjugados a base de proteínas y nanopartículas se ha llevado a cabo tradicionalmente en disolución y siempre está influenciada por las condiciones ambientales, como el pH y la fuerza iónica. Para simplificar su preparación, disminuir los tiempos de reacción y los problemas ambientales relacionados con el uso de disolventes y reactivos adicionales, se emplearon por primera vez en 2017, protocolos

mecanoquímicos. Estos estudios demostraron que la síntesis mecanoquímica se puede emplear, con la preservación de la estructura original de la proteína [43-44].

Rodríguez y colaboradores presentaron la síntesis mecanoquímica en dos pasos, fácil, rápida y libre de disolventes, durante el ensamblaje proteína-nanopartícula magnética (MNP) basada en interacciones no covalentes de la albúmina sérica bovina, con nanopartículas magnéticas de óxido de hierro recubiertas con dopamina (DA). El análisis de fluorescencia en estado estacionario validó que la proteína conservaba su estructura original, después del proceso mecanoquímico. Además, los MNP funcionalizadas preservaron sus propiedades magnéticas, como lo demostró el valor de susceptibilidad magnética, lo que abre una serie de posibilidades en el diseño de ensamblajes supramoleculares BSA-DA-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> con aplicaciones biomédicas, tales como nanovehículos [48].

Otro ejemplo en esta misma dirección lo muestra la nueva estrategia para el diseño de un supercondensador nanobiológico. El nanomaterial biomodificado basado en hemoglobina de caballo (Hb) y nanopartículas magnéticas de óxido de cobalto, se sintetizó por vía mecanoquímica. La dopamina (DA) se empleó como un andamio robusto para estabilizar la nanoestructura. El nanocompuesto funcionalizado Hb-DA-Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> se empleó con éxito en el diseño de un supercondensador con excelente durabilidad, más del 94 % de capacitancia específica retenida después de 1000 ciclos [49].

La mecanoquímica ha demostrado ser un método efectivo para la preparación de sistemas cristalinos multicomponente. La sustitución del método de molienda asistida por líquido (LAG), por el método de la molienda asistida por polímero (POLAG), ha proporcionado una nueva clase de catalizadores para mejorar la velocidad de reacción y aumentar la diversidad de los productos, durante las reacciones de cocrystalización mecanoquímica. A la vez que elimina el riesgo de formación de solvatos indeseados y permite el control del tamaño de partícula. Este método representa un nuevo enfoque para el desarrollo de materiales funcionalizados a través de la mecanoquímica, y posiblemente abra nuevas rutas hacia la comprensión de los mecanismos y vías de formación de cocrystal mecanoquímicos [50-52].

Una de las primeras aplicaciones de la mecanoquímica para la síntesis de cocrystal de moléculas biológicamente relevantes, fue informada por el grupo de Etter, quien describió la molienda manual de 1-metiltiamida y 9-metiladenina para dar un cocrystal.

---

Este trabajo pionero demostró la capacidad de formar complejos moleculares y lograr reconocimiento molecular mediante molienda mecánica [50,53-54].

La mecanoquímica resultó útil en la síntesis del subsalicilato de bismuto, ingrediente activo de Pepto-Bismols. La síntesis fue realizada directamente a partir de óxido de bismuto ( $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ) y ácido salicílico, proporcionando una ruta limpia sin recurrir a las sales de cloruro o nitrato de bismuto (III) que son tóxicas[55].

En 2014, Tan y colaboradores presentaron dos rutas sintéticas mecanoquímicas para la fabricación de la sulfonilurea, ingrediente farmacéutico activo antidiabético. Los procedimientos sintéticos convencionales para obtener este fármaco utilizan sulfonamidas e isocianatos, en un proceso de dos pasos, en el que el primero es la activación de la sulfonamida seguida de la reacción con el isocianato [10].

Este procedimiento de dos pasos se adaptó fácilmente en un proceso de molienda utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, para obtener los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) de primera generación, tolbutamida y clorpropamida. Este trabajo también proporcionó una ruta nueva y más corta para ambos IFA, mediante un procedimiento mecanoquímico de un paso, que implicó el acoplamiento directo catalizado por cobre de la sulfonamida y el isocianato, eliminando efectivamente un paso de síntesis y la necesidad de una base [56].

Los fragmentos de Benzimidazol y benzotriazol son andamios comunes en diversos compuestos biológicamente activos y productos naturales, incluidos medicamentos como el riluzol. En 2014, Banerjee y colaboradores demostraron como la mecanoquímica se puede utilizar para sintetizar varios benzimidazoles y benzotiazoles, a partir de aldehídos aromáticos y o-diaminobencenos y o-tiolanilinas, respectivamente. Después del cribado de diferentes condiciones de amasado, incluida la elección del aditivo líquido y la duración de la molienda, se obtuvieron rendimientos excelentes (60-90%) [57].

La síntesis de nanopartículas de plata en estado sólido mediante el uso de la molienda por vibración de alta velocidad, en presencia de polímeros biocompatibles como la polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y la quitosana, ha sido muy útil para la reducción de la sal de plata. Las nanopartículas sintetizadas mostraron un diámetro promedio que varió entre 3-22 nm y actividad anticancerígena. Este método de síntesis tiene la ventaja respecto al tradicional en presencia de disolventes, porque se realiza a temperatura

ambiente y no se requieren tensioactivos para dirigir el crecimiento anisotrópico de las nanopartículas.

Otro ejemplo es la obtención de nanopartículas de paladio. Dichas nanopartículas se sintetizan mediante un método mecanoquímico de un paso, sin disolvente a partir de la reducción del tetracloropaladato(II) de potasio, usando la polivinilpirrolidona. Se demostró que este polímero puede actuar tanto como agente reductor, como agente modulador en estado sólido, sin disolvente, para la síntesis de nanopartículas de paladio a temperatura ambiente [58].

Aprovechando las notables posibilidades de la mecanoquímica se han preparado otros materiales avanzados, se ha reportado la síntesis de partículas  $\text{BiS}_3$ , que pueden tener una potencial aplicabilidad para la obtención de imágenes biomédicas [59].

La mecanoquímica también ha ido ganado terreno en la síntesis de MOF, especialmente BioMOFs [60]. Pichon y colaboradores obtuvieron el primer BioMOF sintetizado por mecanoquímica, utilizando acetato de cobre y ácido isonicotínico. Este tipo de compuestos es útil para aplicaciones de separación de gases, pero aún no se han probado para aplicaciones biológicas [61].

Varios BioMOFs basados en ingredientes farmacéuticos activos como componentes principales, se han sintetizado recurriendo a la mecanoquímica. Braga y colaboradores sintetizaron dos nuevos complejos de coordinación moliendo manualmente la gabapentina como ligando, con  $\text{ZnCl}_2$  y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La gabapentina es un fármaco neuroléptico utilizado para la prevención de las convulsiones, el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, la discinesia tardía. Este estudio estableció las bases para el diseño de una nueva ruta para la entrega de esos medicamentos. La Gabapentin también fue utilizado por Quaresmay colaboradores en la síntesis por molienda manual de diecisiete nuevas redes de coordinación con Y(III), Mn(II) y varios cloruros de lantánidos ( $\text{LnCl}_3$ ),  $\text{Ln} = \text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$  y  $\text{Er}^{3+}$ . Este tipo de BioMOFs que enjaulan lantánidos y cationes con posibles propiedades de luminiscencia, se pueden explorar para aplicaciones teranósticas [62].

Braga y colaboradores también sintetizaron nuevos BioMOFs usando los ligandos ácido 4-aminosalicílico y piracetam con  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Ambos BioMOF se obtuvieron recurriendo a la mecanoquímica manual.

Byrn, Chowy Friščić desarrollaron nuevos BioMOF moliendo el  $\text{MgO}$  con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ibuprofeno, ácido salicílico y naproxeno, utilizando

---

agua como líquido de molienda. Con naproxeno, la molienda asistida con agua se usó para detectar formas hidratadas de magnesio-naproxeno al variar sistemáticamente la fracción de agua en los experimentos. Cantidades bajas, intermedias y altas de agua como líquido de trituración condujeron a la formación de un monohidrato de polímero de coordinación lineal, un tetrahidrato y un octahidrato, respectivamente [63].

La síntesis mecanoquímica fue extendida por Beldony colaboradores a una familia de materiales metal-orgánicos muy diferente, los marcos zeolíticos de imidazolatos (ZIF). Los ZIF explotan una combinación de iones metálicos y puentes imidazolatos para construir marco 3D y poseen simultáneamente las características de los MOF y las zeolitas, lo que los hace muy prometedores para las aplicaciones biomédicas. En su trabajo, Beldony exploró la síntesis de nuevos ZIF usando imidazol (HIm), 2-metilimidazol (HMeIm) y 2-etilimidazol (HEtIm) como ligandos. Inicialmente, usaron ZnO y los ligandos de imidazol en presencia de DMF como un líquido de relleno [64-66].

### **Conclusiones**

*La mecanoquímica actual se está expandiendo rápidamente a casi todas las áreas de la química, dando lugar incluso al surgimiento de nuevas disciplinas, como la mecanoquímica medicinal y biomecanoquímica. A pesar de que la misma ofrece una alternativa más limpia y eficiente a la mayoría de los procesos convencionales, queda mucho por hacer [9]. El desafío actual es lograr una mejor comprensión de la complejidad de los mecanismos de reacción y la absorción de energía. Esto solo puede lograrse a partir de un enfoque multidisciplinario que involucre a químicos, cristalógrafos, espectroscopistas e investigadores teóricos, aparejados al desarrollo de nuevos instrumentos y modelos teóricos [67].*

*El presente trabajo está dedicado a la memoria del Doctor Fernández Bertrán, considerado por muchos el Padre de la Mecanoquímica en Cuba.*

### **Referencias bibliográficas**

1. STAPERT, D.; JOHANSEN, L. "Flint and pyrite: making fire in the Stone Age". *Antiquity*. 1999, **73**(282), 765-777. ISSN: 0003-598X.
2. TAKACS, L. "Quicksilver from cinnabar: The first documented mechanochemical reaction?", *Journal of the Minerals, Metals and Materials Society*. 2000, **52** (1), 12-13. ISSN: 1047-4838.

3. CAREY-LEA, M. "On endothermic reactions effected by mechanical force", *Philosophical Magazine*. 1893, **36**, 351-354. ISSN: 1478-6435.
4. CAREY-LEA, M. "Transformations of mechanical into chemical energy", *Philosophical Magazine*. 1894, **37**, 470-475. ISSN: 1478-6435.
5. OSTWALD, W. *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie*. Bd.2 Stochiometrie (Engelmann, Leipzig, 1891, 1163 S.
6. HORIE, K.; *et al.* "Definitions of Terms Relating to Reactions of Polymers and to Functional Polymeric Materials (IUPAC Recommendations 2003)", *Pure and Applied Chemistry*. 2004, **76**(4), 889–906. ISSN: 1365-3075.
7. FERNÁNDEZ-BERTRÁN, J.F. "Mechanochemistry: an overview", *Pure and Applied Chemistry*. 1999, **71** (4), 581–586. ISSN: 1365-3075.
8. GEČIAUSKAITĖ, A.A.; GARCÍA F. "Main group mechanochemistry", *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017, 5 (13), 2068-2077. ISSN: 1860-5397.
9. JAMES, S. L. *et al.* "Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis", *Chemical Society Reviews*. 2012, 41, 413–447. ISSN: 0306-0012.
10. TAN, D.; LOOTS, L.; FRISČIĆ, T. "Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs)", *Chemical Communications*. 2016, 52, 7760—7781. ISSN: 1359-7345.
11. EGUAOGIE, O. *et al.* "Mechanochemistry of nucleosides, nucleotides and related materials", *Beilstein journal of organic chemistry*. 2018, 14, 955–970. ISSN: 1860-5397.
12. BOWDEN, F.P.; YOFFE, A. "*Initiation and Growth of Explosion in Liquids and Solids*". Cambridge University Press: Cambridge, 1952.
13. BOWDEN, F.P.; YOFFE, A. "*Fast Reactions in Solids*"; Butterworths: London, 1958.
14. THIESSEN, P.A.; MEYER, K.; HEINICKE, G. "*Grundlagen Der Tribochemie*". Akademie-Verlag: Berlin, 1967.
15. GUTMAN, E.M. "Mechanochemistry of Metals and Protection against Corrosion". Metallurgiya: Moscow, 1974.

16. SMOLYAKOV, V.K.; LAPSHIN, O.V.; BOLDYREV, V.V. “Mechanochemical Synthesis of Nanosize Products in Heterogeneous Systems: Macroscopic Kinetics”, *International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis*. 2008, 17(1), 20–29. ISSN: 1061-3862.
17. SMOLYAKOV, V.K.; LAPSHIN, O.V.; BOLDYREV, V.V. “Macroscopic Theory of Mechanochemical Synthesis in Heterogeneous Systems”, *International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis*. 2007, 16(1), 1–11. ISSN: 1061-3862.
18. DO, J.L.; FRIŠČIĆ, T. “Mechanochemistry: A Force of Synthesis”, *ACS Central Science*. 2017, 3(1), 13–19. ISSN: 2374-7951.
19. GAFFET, E.; *et al.* “Some recent developments in mechanical activation and mechanosynthesis”, *Journal of Materials Chemistry*. 1999, 9, 305-313. ISSN: 0959-9428.
20. BALÁZ, P. “*Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering*”. Auflage 2008. Buch. xiii, 413 S. Hardcover. ISBN: 9783540748540.
21. BALÁZ, P.; *et al.* “Mechanochemistry of sulfides: from minerals to nanocrystalline semiconductors. Experimental and Theoretical Approaches to Modern Mechanochemistry”, Research Signpost, Trivandrum, Kerala, India. 2008.
22. KAJDAS, C. “Mechanical Activation of Chemical Process”, *Materials Sciences and Applications*. 2015, 6, 60-67. ISSN: 2153-117X.
23. [HERNÁNDEZ, J.G.](#); [BOLM, C.](#) “Altering Product Selectivity by Mechanochemistry”, *Journal of Organic Chemistry*. 2017, 82 (8), 4007-4019. ISSN: 0022-3263.
24. MOORES, A., “Bottom up, solid-phase syntheses of inorganic nanomaterials by mechanochemistry and aging”, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. 2018, 12, 33-37. ISSN: 2452-2236 .
25. HALASZ, I. *et al.* “Real-time in situ powder X-ray diffraction monitoring of mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystals”, *Angewandte Chemie International Edition*. 2013, 52, 11538–11541. ISSN: 1433-7851.

26. FRISCHIC, T.; *et al.* “Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reaction”, *Nature Chemistry*. 2013, **5**, 66–73. ISSN: 1755-4330.
27. HALASZ, I. *et al.* “In situ and real-time monitoring of mechanochemical milling reactions using synchrotron X-ray diffraction”, *Nature Protocols*. 2013, **9**, 1718–1729. ISSN: 1754-2189.
28. KATSENI, A.D.; *et al.* “In Situ X-Ray Diffraction Monitoring of a Mechanochemical Reaction Reveals a Unique Topology Metal-Organic Framework”, *Nature Communications*. 2015, **6**(1), 6662, ISSN: 2041-1723.
29. KULLA, H.; *et al.* “In Situ Investigations of Mechanochemical One-Pot Syntheses”, *Angewandte Chemie International Edition*. 2018, **57**(20), 5930–5933. ISSN: 1433-7851.
30. BEILLARD, A.; MÉTRO, T.X.; BANTREIL, X.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. “Cu(0), O<sub>2</sub> and Mechanical Forces: A Saving Combination for Efficient Production of Cu–NHC Complexes”, *Chemical Science*. 2017, **8**(2), 1086–1089. ISSN: 2041-6520.
31. HERMANN, G. N.; BECKER, P.; BOLM, C. “Mechanochemical Iridium(III)-Catalyzed C–H Bond Amidation of Benzamides with Sulfonyl Azides under Solvent-Free Conditions in a Ball Mill”, *Angewandte Chemie International Edition*. 2016, **55**(11), 3781–3784. ISSN: 1433-7851.
32. LEE, D.; KIM, Y.; CHANG, S. “Iridium-Catalyzed Direct Arene C–H Bond Amidation with Sulfonyl- and Aryl Azides”, *Journal of Organic Chemistry*. 2013, **78**(21), 11102–11109. ISSN: 0022-3263.
33. TANAKA K.; TODA F. “Solvent-Free Organic Synthesis”, *Chemical Reviews*. 2000, **100**, 1025-1074. ISSN: 0009-2665.
34. ALAM M.T.; MAITI S.; MAL P. “The mechanochemical synthesis of quinazolin-4(3H)-ones by controlling the reactivity of IBX”, *Beilstein journal of organic chemistry*. 2018, **12** (14), 2396-2403. ISSN: 1860-5397.
35. KUMAR-ACHAR, T.; BOSE, A.; MAL, P. “Mechanochemical synthesis of small organic molecules”, *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017, **13**, 1907–1931. ISSN: 1860-5397.

- 
36. ACHAR, TK; BOSE, A; MAL, P. “Mechanochemical synthesis of small organic molecules”, *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017, 11 (13), 1907-1931. ISSN: 1860-5397.
37. ŠTRUKIL, V. “Mechanochemical synthesis of thioureas, ureas and guanidines”, *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017, 1 (13), 1828-1849. ISSN: 1860-5397.
38. TAN, D.; FRIŠČIĆ, T. “Mechanochemistry for Organic Chemists: An Update”, *European Journal of Organic Chemistry*. 2018, 1 (10) 18–33. ISSN: 1434-193X.
39. ANDERSEN, J.; MACK, J. “Mechanochemistry and organic synthesis: From mystical to Practical”, *Green Chemistry*. 2018, 20, 1435-1443. ISSN: 1463-9262.
40. FRIŠČIĆ, T. “Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal-organic frameworks”, *Chemical Society Reviews*. 2012, 41 (9), 3493-510. ISSN: 0306-0012.
41. SEVERIN, K.; *et al.* “Synthesis of Molecular Nanostructures by Multicomponent Condensation Reactions in a Ball Mill”, *Journal of the American Chemical Society*. 2009, 131, 3154–3155. ISSN: 0002-7863.
42. BRAGA, D.; *et al.* “Mechanochemical preparation of molecular and supramolecular organometallic materials and coordination networks”, *Dalton Transactions*. 2006, 1249–1263. ISSN: 1477-9226.
43. MUÑOZ-BATISTA, M.J.; RODRÍGUEZ-PADRÓN, D; PUENTE-SANTIAGO, A.R.; LUQUE, R. “Mechanochemistry: towards sustainable design of advanced nanomaterials for electrochemical energy storage and catalytic applications”, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2018, 6 (8), 9530-9544. ISSN: 2168-0485.
44. MOTTILLO, C.; FRIŠČIĆ, T. “Advances in Solid-State Transformations of Coordination Bonds: From the Ball Mill to the Aging Chamber”, *Molecules*. 2017, 22 (144), 1-38. ISSN: 1420-3049.
45. PANEQUE, A; FERNÁNDEZ-BERTRÁN, J.; REGUERA, E; YEE-MADEIRA, Y. “Solid State Reactions of Hemin with Basic Substances:

- Formation of bis and Mixed Complexes”, *Structural Chemistry*.2003, 14 (6), 551–558.ISSN: 1040-0400.
46. REGUERA, E.; BALMASEDA, J.; FERNÁNDEZ-BERTRÁN, J.; PANEQUE, A; YEE-MADEIRA, Y. “Complex formation of ferric protoporphyrin IX from the reaction of hemin with ammonia and small aliphatic amines”,*Transition Metal Chemistry*. 2004, 29, 451–456.ISSN: 0340-4285.
47. PANEQUE, A; FERNÁNDEZ-BERTRÁN, J.; REGUERA, E.; YEE-MADEIRA, Y. “Characterization of Hemin Complexes with Some Amino Acids”,*Synthesis And Reactivity In Inorganic And Metal-Organic Chemistry*. 2003, 33 (8), 1405–1416. ISSN: 1532-2440.
48. RODRÍGUEZ-PADRÓN, D.; *et al.* “Solventless Mechanochemical Preparation of Novel Magnetic Bioconjugates”,*Chemical Communications*. 2017, 53(54), 7635–7637. ISSN: 1359-7345.
49. RODRÍGUEZ-PADRÓN, D.; *et al.* “Mechanochemical design of hemoglobin-functionalised magnetic nanomaterials as energy storage devices”,*Journal of Materials Chemistry A*. 2017, 5, 16404-16411. ISSN: 2050-7488.
50. DELORI, A., FRISCIC, T.; JONES, W. “The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials”,*CrystEngComm*. 2012, 14, 2350–2362. ISSN: 1466-8033.
51. LEONARDI, M.; VILLACAMPA, M.; MENÉNDEZ, J.C. “Multicomponent mechanochemical synthesis”, *Chemical Science*. 2018, 9, 2042–2064. ISSN: 2041-6520.
52. HASA, D.; SCHNEIDER-RAUBER, G.; VOINOVICH, D.; JONES, W. “Cocrystal Formation through Mechanochemistry: from Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding”,*Angewandte Chemie International Edition*. 2015, 54, 1 – 6. ISSN: 1433-7851.
53. BRAGA, D., MAINI, L.; GREPIONI, F. “Mechanochemical preparation of cocrystals”, *Chemical Society Reviews*. 2013, **42**, 7638–7648.ISSN: 0306-0012.
54. BRAGA, D.; *et al.* “From unexpected reactions to a new family of ionic cocrystals: the case of barbituric acid with alkali bromides and caesium iodide”,*Chemical Communications*. 2010, **46**(41), 7715–7717.ISSN: 1359-7345.

- 
55. ANDRÉ, V; *et al.* “Mechanosynthesis of the metallodrug bismuth subsalicylate from  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  and structure of bismuth salicylate without auxiliary organic ligands”, *Angewandte Chemie International Edition*. 2011, 50 (34), 7858-7861. ISSN: 1433-7851.
56. FRISČIĆ, T. “Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal–organic frameworks”, *Chemical Society Reviews*. 2012, 41, 3493–3510. ISSN: 0306-0012.
57. BANERJEE, M.; *et al.* “A simple and efficient mechanochemical route for the synthesis of 2-aryl benzothiazoles and substituted benzimidazoles”, *RSC Advances*. 2014, 4, 39606-39611. ISSN: 2046-2069.
58. KOSOVA, N.V.; “Mechanochemical reactions and processing of nanostructured electrode materials for lithium-ion batteries”, *Materials Today: Proceedings*. 2016, 3, 391-395. ISSN: 2214-7853.
59. MALCA, M.Y.; *et al.* “Mechanically activated solvent-free assembly of ultrasmall  $\text{Bi}_2\text{S}_3$  nanoparticles. A novel, simple and sustainable means to access chalcogenide nanoparticle”, *Chemistry of Materials*. 2017, 29(18), 7766–7773. ISSN: 0897-4756.
60. RIGHTMIRE, N.R.; Hanusa TP. “Advances in organometallic synthesis with mechanochemical methods”, *Dalton Transactions*. 2016, 45 (6), 2352-62. ISSN: 1477-9226.
61. ANDRÉ, A.; QUARESMA, S.; FERREIRA DA SILVA, J.L; DUARTE, M.T. “Exploring mechanochemistry to turn organic bio-relevant molecules into metal-organic frameworks: a short review”, *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017, 13, 2416–2427. ISSN: 1860-5397.
62. HERNÁNDEZ, J.G.; FRISČIĆ, T. “Metal-Catalyzed Organic Reactions Using Mechanochemistry”, *Tetrahedron Letters*. 2015, 56(29), 4253–4265, ISSN: 0040-4039.
63. DELORI, A.; FRISČIĆ, T.; JONES, W. “The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials”, *CrystEngComm*. 2012, 14, 2350-2362. ISSN: 1466-8033.

64. BELDON, P.J. *et al.* “Rapid room-temperature synthesis of zeoliticimidazolate frameworks by using mechanochemistry”, *Angewandte Chemie International Edition*. 2010, 49, 9640–9643. ISSN: 1433-7851.
65. BOLDYREVA, E. “Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different?”, *Chemical Society Reviews*. 2013, 42, 7719–7738. ISSN: 0306-0012
66. KLIMAKOW, M.; *et al* “Mechanochemical Synthesis of Metal–Organic Frameworks: A Fast and Facile Approach toward Quantitative Yields and High Specific Surface Areas”, *Chemistry of Materials*. 2010, 22(18), 5216–5221, ISSN: 0897-4756.
67. HOWARD, J.L.; CAO, Q.; BROWNE, D.L. “Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer?”, *Chemical Science*. 2018, 9, 3080–3094. ISSN: 2041-6520.