



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**DOCTORADO EN INGENIERÍA QUÍMICA**



**“EVALUACIÓN DE CATALIZADORES SÓLIDOS  
PARA LA PRODUCCIÓN DE MONOLAURINA EN  
FASE HETEROGÉNEA”**

**TESIS DOCTORAL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN INGENIERÍA QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**FEDERICO MANUEL REYES CRUZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. MANUEL SÁNCHEZ CANTÚ**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ROBERTO QUINTANA SOLÓRZANO**

**BUAP**

**H. PUEBLA DE Z.**

**FEBRERO 2025**



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO  
DOCTORADO EN INGENIERÍA QUÍMICA**



**ACTA DE REVISIÓN, LIBERACIÓN E IMPRESIÓN DE TESIS**




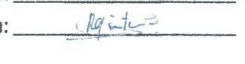
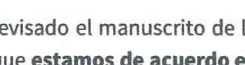
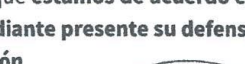
Nombre del (de la) estudiante: Federico Manuel Reyes Cruz  
Matrícula: 221570077  
Nombre del director: Dr. Manuel Sánchez Cantú  
Nombre del codirector: Dr. Roberto Quintana Solórzano

**Título de la Tesis:**

“EVALUACIÓN DE CATALIZADORES SÓLIDOS PARA LA PRODUCCIÓN DE MONOLAURINA EN FASE HETEROGÉNEA”

**Comisión Revisora:**

Presidente: Dr. José Alberto Galicia Aguilar  
Secretario(a): Dr. Irving Israel Ruiz López  
Vocal (1): Dr. Alejandro Escobedo Morales  
Vocal (2): Dr. Francisco Javier Tzompanzi Morales  
Vocal (3): Dr. Manuel Sánchez Cantú  
Suplente: Dr. Roberto Quintana Solórzano

Firma:   
Firma:   
Firma:   
Firma:   
Firma:   
Firma: 

Los integrantes de la Comisión Revisora expresamos que hemos leído y revisado el manuscrito de la tesis de doctorado que presenta el (la) estudiante arriba indicado, por lo que **estamos de acuerdo en que se proceda con la impresión definitiva de la tesis y que el (la) estudiante presente su defensa y examen de grado en la fecha, hora y lugar que se indican a continuación.**

Fecha: 7 de marzo de 2025  
Hora: 10:00 am  
Lugar: FIQ7/302

Revisa y Autoriza: Sello de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado. BUAP





**BUAP**

Oficio: FIQ/SIEP/008/2025

**Mtro. Ricardo Valderrama Valdez**  
**Director de la Dirección de Administración Escolar**  
**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**  
**PRESENTE**

Reciba un afectuoso saludo y al mismo tiempo me permito presentar a usted a los integrantes del jurado de examen que para obtener el grado de Doctor en Ingeniería Química sustentará el

**M. I. Q. Federico Manuel Reyes Cruz**

perteneciente a la generación 2021 con número de matrícula 221570077 y cuyo tema de tesis es: "EVALUACIÓN DE CATALIZADORES SÓLIDOS PARA LA PRODUCCIÓN DE MONOLAURINA EN FASE HETEROGÉNEA".

Dicho jurado está integrado por:

JURADO	
Presidente	Dr. José Alberto Galicia Aguilar
Secretario	Dr. Irving Israel Ruiz López
Vocal	Dr. Alejandro Escobedo Morales
Vocal	Dr. Francisco Javier Tzompanzi Morales
Vocal	Dr. Manuel Sánchez Cantú

Asimismo, comunico a usted que el alumno cumple con todos los requisitos para poder llevar a cabo su examen de grado, y que los integrantes de este jurado están citados con anticipación para la fecha y lugar indicados a continuación.

FECHA DE EXAMEN: 7 de marzo de 2025  
HORA: 10:00 horas  
LUGAR: Edificio FIQ7/302  
DÍA: Viernes

Sin otro particular, me es grato quedar de usted.

Atentamente,  
"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z. a 21 de febrero de 2025

**Dra. Esmeralda Vidal Robles**  
Secretaria de Investigación y Estudios de Posgrado



c.c.p. Archivo

E-mail: esmeralda.vidal@correo.buap.mx

Facultad  
de Ingeniería  
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San  
Manuel, Ciudad Universitaria,  
Puebla, Pue. C.P. 72590  
01 (222) 229 55 00  
Exts. 7250 y 7251





**BUAP**

Oficio: FIQ/SIEP/007/2025

Mtro. Alfredo Avendaño Arenaza  
Director General de Bibliotecas  
Presenta

A través de este medio me dirijo a usted para informarle que la tesis con título

**EVALUACIÓN DE CATALIZADORES SÓLIDOS PARA LA PRODUCCIÓN DE MONOLAURINA EN FASE HETEROGÉNEA**

ha sido avalada bajo los preceptos de integridad académica; por lo tanto, se autoriza la impresión de tesis del alumno:

Nombre del alumno	Matrícula	Facultad	Posgrado	Programa Educativo
Federico Manuel Reyes Cruz	221570077	Ingeniería Química	Ingeniería Química	Doctorado en Ingeniería Química

Sin más por el momento, agradezco la atención al presente.

Atentamente  
"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z. a 21 de febrero de 2025

  
Dra. Esmeralda Vidal Robles  
Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrados



  
Dr. Manuel Sánchez Cantú  
Director de Tesis

Facultad  
de Ingeniería  
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San  
Manuel, Ciudad Universitaria,  
Puebla, Pue. C.P. 72590  
01 (222) 229 55 00  
Exts. 7250 y 7251



# Agradecimientos

*¡Signore, ti amo!*

*¡Nada te turbe, nada te espante, todo se pasa,  
Dios no se muda, la paciencia todo lo alcanza,*

*quien a Dios tiene nada le falta!*

*¡Sólo Dios basta!*

*¡Sólo Dios basta!*

*¡Quien a Dios tiene nada le falta!"*

*"Santa Teresa de Jesús"*

*¡Jesús nunca te abandona cuando te apartas de Él; mucho menos te abandonara ahora que  
quieres amarlo!*

*"Santo Padre Pio de Pietrelcina"*

*¡Señor, pídemelo lo que quieras y dame lo que me pides!*

*"San Agustín de Hipona"*

*¡La clave de la perfección es el amor! Quien vive de amor, vive en Dios, ¡pues Dios es  
amor, como dice el Apóstol!*

*"Santo Padre Pio de Pietrelcina"*



*Mi gratitud y mi amor se dirige en primer lugar y en todo momento a Dios único y trino, Padre, Hijo y Espíritu Santo, que es el fundamento, principio y fin de nuestra vida. Abba experimento tu amor de muchas formas y de diferentes maneras todos los días de mi vida. Soy consciente y agradezco tus dones y bendiciones que derramas cada día de mi vida. Señor te amo con todo mi corazón, con toda mi alma, con todas mis fuerzas, con toda mi mente, con todo mi ser. A pesar de mis imperfecciones, tú me amas con un amor fascinante, cálido y tierno, inmenso e inagotable, manantial de amor. Tú que eres amor, me hiciste con amor para amar y ser amado y para servir.*

*¡Que buenos has sido conmigo! Gracias Señor, gracias Jesús por todos los Sacerdotes que he conocido en mi vida, en especial Señor, te agradezco por los Sacerdotes Salesianos y Agustinos, gracias por todos tus dones y bendiciones. Señor gracias por todos tus Santos Sacramentos, en especial te agradezco por el Sacramento de la Penitencia y de la Santa Comunión. Dios mío refugio del pecador, océano de misericordia y de amor, gracias por la Santa Misa, gracias por los momentos de intimidad contigo, gracias por mi familia, gracias por los amigos, gracias por todos los sacerdotes que eh conocido en mi vida, gracias por el Padre Miguel y el Padre Ernesto, gracias por los Sacerdotes confesores, gracias por mi Ángel de la Guarda, gracias por el regalo más grande que me has dado a mamá María. Gracias Señor por enviar a Dios Espíritu Santo, dador y fuente de vida, manantial del amor, manantial de la gracia, manantial de la fe. Gracias Dios mío porque siempre cumples tus promesas. ¡Yo estaré siempre con ustedes hasta el fin del mundo! San Mateo 28,20. ¡No tengas miedo!*

*“Espíritu Santo alma de mi alma, te adoro, ilumíname, guíame, consuélame, dime que debo hacer, dame tus órdenes. Te prometo someterme a todo lo que desees de mí y aceptar todo lo que permitas que me suceda. Hazme tan solo, conocer tu Santa voluntad”*

*Mamá María, muchas gracias madre hermosa, mi reina chula. Auxilio de los cristianos con inmensa alegría tus palabras han quedado tatuadas y abrazadas en mi corazón:*

*“Por favor presta atención a esto, ojalá que quede muy grabado en tu corazón. Hijo mío el más querido: No es nada lo que te espantó, te afligió, que no se altere tu rostro, tu corazón. Por favor no temas esta enfermedad, ni en ningún modo a enfermedad otra alguna*



*o dolor entristecedor. ¿Acaso, no estoy yo aquí, que tengo el honor y la dicha de ser tu madre? ¿Acaso, no estás bajo mi protección y resguardo? ¿Acaso, no soy yo la fuente de tu alegría? ¿Acaso, no estás en el hueco de mi manto, en el cruce de mis brazos? ¿Tienes necesidad de alguna otra cosa? Por favor, que ya ninguna otra cosa te angustie, te perturbe, ojalá que no te angustié la enfermedad de tu honorable tío, de ninguna manera morirá ahora por ella. Te doy la plena seguridad que ya sanó”*

*Mamita María te amo, reina de mi corazón. Te venero Señora mía y te doy gracias por que ere Tú la siempre Virgen, Purísima y Castísima presente bajo diferentes advocaciones Marianas. Nuestra Señora del Refugio, Nuestra Señora del Perpetuo Socorro, Virgen del Carmen, Santa María de Guadalupe, Virgen de Fátima, Nuestra señora del Pilar, Nuestra Señora del Rosario, Nuestra Señora de los Dolores. Tu siempre la misma, tan maternal, mi refugio y mi fortaleza. Te amo madre Santa gracias por llevarme siempre a Jesús.*

*“Es María Auxiliadora, dulce faro de la mar, es la luz consoladora, que me enseña a navegar, es la estrella matutina, que me arroba el corazón, es la calma repentina, que me salva del ciclón, es mi estrella, es María”*

*Gracias Ángel de mi guarda por nunca desampararme, por guiarme y protegerme, por orientarme, por las pláticas y momentos de intimidad.*

*Mamita chula, mamita hermosa, mi mamá Clemen, luz de mi corazón. Te amo ma, Tu vida en mi vida es esfuerzo, trabajo, comprensión, amor y cariño, un tesoro invaluable. Madre y padre a la vez, el pilar inquebrantable que nunca deja de luchar, dedicación y entrega en todo momento. A pesar de tu cansancio, en los momentos de incertidumbre la fe en Dios vive y persevera, oración y trabajo, trabajo y oración. Gracias por darme la mejor herencia de toda la vida, el fruto de la fe, la esperanza, el amor y la caridad. Le doy gracias a Dios, por darme uno de los más grandes regalos de la vida, el privilegio de ser mi madre. Gracias mamá por tus oraciones. Te amo con todo mi corazón, mi bella y dulce madre.*

*Mi hermosa viejita, mi jefa, mi mamá Costa, mi segunda madre. Por muchos años has sido el pilar de la familia y aún en tu vejes, nos sigues dando lecciones de sabiduría. Hoy a tus 88 años le doy gracias a Dios por la dicha de tenerte a mi lado. A pesar de tus*



*enfermedades, el sufrimiento y cansancio, aún sigues trabajando, que dicha tan grande me da Dios de tenerte a mi lado. Mi otra reina de mi corazón. Las oraciones y el Santo Rosario, mi mayor regalo heredado de ti. El amor y gusto de las plantas un bien asociado atesorado, Mi vieja chula, te amo con toda mi alma.*

*A Mi hermano Abraham, camarada, cómplice y amigo de toda la vida, carnal de carnales mi brother, mi brodi. Que dicha tan grande me dio Dios de tenerte como hermano. Aunque a veces tengamos diferencias, siempre estaré ahí para ayudarte como hermano mayor. Te amo, carnal.*

*Tía Graciela, has sido otra madre para mí, desde que tengo uso de memoria siempre apoyando en las necesidades de toda la familia. Gracias por ser parte de mi camino, por tu paciencia, por tu amor incondicional y por todo lo que has hecho por mí. Te quiero mucho, mi dulce y hermosa tía Chela.*

*Tío José, gracias por tu apoyo incondicional, por tu preocupación, por cada consejo lleno de sabiduría y por el amor que siempre me has brindado. Tus palabras y tu guía han sido un faro en mi camino, y valoro profundamente todo lo que has hecho por mí y por la familia, gracias, Tío Cande.*

*Papá Manuel, te amo y le doy gracias a mi Señor por tener la dicha de ser mi Padre. Dios te bendiga siempre papito hermoso. Te amo.*

*Agradezco a toda mi familia a la tía Beta (†), al tío Lucas, tía Martina, tío Jesús, tía Elvia, tía Flor, tío Rodolfo, tío Chalo, tía Verónica, tía Rufina, tía Susana, Tía Bety, a mis primos, Gerardo, Marina, Jesús, Fabian, José Alejandro, Rodolfo, José Antonio, Ángel, Karen, Janeth, Katherine, Michael, John, Gonzalo, Mónica, Juan, Mari, Eliazer, Juan José, a los sobrinos Santiago, Mateo, Luca, Leonardo, Mía, Sofía, Emanuel, a mis ahijados Ángel y Leonardo y todos los demás primos y primas, sobrinos, tíos y tías. Gracias por sus oraciones por sus palabras de aliento y apoyo gracias por estar siempre en los buenos y malos momentos unidos por el amor que nos tenemos y la oración que rompe fronteras.*

*Con profundo respeto y cariño, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Manuel Sánchez Cantú. Gracias Doc. por todo este camino que inició desde el servicio social en la licenciatura y que fue evolucionado primero con la Tesis de licenciatura, después*



*siguió la Tesis de Maestría y hoy culmina esta etapa con la Tesis de Doctorado. Viene a mi recuerdo aquel día que, con el corazón palpitante, lleno de incertidumbre y quizás un poco de miedo, me acerqué a pedirle una oportunidad para trabajar con usted. Ese día platicamos, me ofreció un cigarro para tranquilizar los nervios, pero no lo tomé. Tuvimos una charla amena y le dije que las palabras de sus cátedras fueron la semillita que, comenzó a germinar, despertando el deseo de querer aprender y conocer más.*

*Comencé a trabajar en el laboratorio, un lunes a las 7:00 am, día de vacaciones, por cierto, pues ya había terminado el ciclo escolar. Así comenzó todo, disciplina, trabajo, constancia, perseverancia, romper la zona de confort. Gracias Doc. por su sabiduría durante todos estos años, gracias por sus consejos y apoyo por siempre en lo profesional y en lo personal. Gracias Doc. por su entrega. Somos pocos, y soy uno de esos pocos dichosos de conocer su lado humano y paternal. Gracias Doc por su generosidad y experiencia. por todos estos años de aventura y emprendimiento que me ha permitido recorrerlos con usted. Gracias por ser mi mentor, gracias por su cariño y confianza, gracias por abrirme las puertas de su casa y conocer a su familia. De todas sus sabias frases y consejos la que más tengo presente es la del “ideal” la cual atesoro con gratitud y cariño. Que Dios le multiplique y bendiga, le conserve la salud y derrame muchas bendiciones en usted y toda su familia.*

*Agradezco al Dr. Roberto Quintana Solórzano, por su paciencia, enseñanza y valiosos consejos. Gracias Doc. por su disposición y compromiso, gracias por su granito de arena en lo académico y en lo personal. Gracias Doc. por alentarme a ver las cosas desde una nueva perspectiva, Aprecio profundamente su guía, sus experiencias compartidas y sus consejos. Gracias Doc., por motivarme a seguir aprendiendo con pasión y perseverancia y experimentar nuevos caminos. Le agradezco Doc. por los domingos de futbol mientras estuve haciendo la estancia en la ciudad de México. Que Dios le multiplique y bendiga, le conserve la salud y derrame muchas bendiciones en usted y toda su familia.*

*A mis sinodales el Dr. José Alberto Galicia Aguilar, Dr. Irving Israel Ruiz López, Dr. Dr. Alejandro Escobedo Morales y el Dr. Francisco Javier Tzompanzi Morales por el tiempo, dedicación, consejos y observaciones brindados en la mejora de este trabajo,*



*durante estos cuatro años del doctorado. Les agradezco su apoyo, que Dios les multiplique y bendiga, les conserve la salud y derrame muchas bendiciones en ustedes y toda su familia.*

*A la Dra Lydia, por sus consejos, por los momentos vividos en laboratorio, usted también guarda un lugar especial en mi corazón.*

*A los Doctores que contribuyeron con su cátedra y enseñanza durante los seminarios del doctorado. Y también agradezco a mis compañeros de generación del Doctorado. Karla, Xóchitl, Gregorio, a mi amigo Eliud. Y a los compañeros del doctorado de las clases de seminario. Gracias a todos por su apoyo, y por hacer de esta experiencia algo especial y significativo.*

*A todos los chicos del laboratorio, varios han partido del laboratorio a continuar con sus vidas de manera personal y profesional, y otros aún continúan aquí, a punto de partir y continuar con la vida. Me llevo recuerdos gratos, especiales y de aprendizaje de cada uno de ustedes. Los recordaré con mucho cariño Sandra, Francisco, Axel, Claudia, Jocelyn, Lara, Fany, Fátima, Ariadna, Pao, Alejandro, Sebastián, Evander, Jorge, Levi, José Jhair, Ivan, Celic, Areli, Marco Antonio, Gustavo, Ana, Karina, Miguel. Que Dios les multiplique, los guíe y bendiga, les conserve la salud y derrame muchas bendiciones en ustedes y toda su familia.*

*En este pequeño párrafo quiero agradecer en especial a esas personas increíbles y maravillosas con las cuales compartí mucho durante mi estancia en el laboratorio. Me refiero a Soco, Ulises y Dalia personas a las cuales admiro, aprecio y quiero mucho. Gracias por su amistad y todas las experiencias vividas, por los momentos emotivos, tristes y felices. Gracias por todas las risas, las comidas, las salidas repentinas, las pláticas y los convivios en el laboratorio. Siempre serán recuerdos imborrables y los atesoraré con mucho cariño en mí corazón. Gracias por su tiempo y le agradezco a Dios por tener la fortuna de que formen parte de mi vida. Que Dios los guarde, cuide, guíe, proteja y bendiga siempre. ¡Esto no es una despedida!*

*A mis amigos Jonathan, Manuel, Noé y Jesús de la preparatorio; Daniel, Sheila, Jovana, Julio de la Universidad; Roberto de la Maestría; Dafne y Mónica por su apoyo y amistad durante mi estancia en la UAM Iztapalapa en la ciudad de México; Luis, Christina,*



*Alex, Nancy, Sebastián y Andrea de Fashion-Dance; Montse que la conocí durante mi época de maestría; Don Alejandro por las cabalgatas y el aprendizaje con los caballos; Pilar, Felipe (el Señor), Emilio, Guillemos y Julio de Cubimsa; los amigos del Crossfit; los amigos del futbol; los amigos del box; los amigos del baile; mis amiguitos de Grajales; todos los amigos y amigas que he conocido durante toda mi vida y en especial durante esta etapa del doctorado y aunque no escribo sus nombres porque esta lista se alargaría mucho siempre tendré en la memoria su agradable recuerdo.*

*A la Ingeniera en materiales Socorro Ávila Gil (Soco) por su ayuda en la obtención de los resultados experimentales y publicados e RSC Advances (Royal Society of Chemistry), con el título: Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box–Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture. Gracias Soco por, tu tiempo y dedicación, a pesar de que estabas trabajando en esa época, te comprometiste y obtuviste todos los resultados y nunca te rajaste, es una de las cosas que admiro de ti. Son bien curiosos los caminos de Dios, te conocí en Cancún, y aunque nos saludábamos de vez en cuando, nunca me imaginé que nos volveríamos a encontrar, y mucho menos en el laboratorio de Biocombustibles. Gracias por la confianza y todos los momentos compartidos. Siempre los llevaré en mi corazón.*

*De manera especial, a los doctores Alan Carrasco Carballo y Jesús Sandoval Ramírez, y a la maestra Guiee N. López Castillo por su asesoría y ayuda en la obtención de los resultados mediante RMN <sup>1</sup>H y qRMN <sup>1</sup>H.*

*Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca de doctorado (787223) otorgada durante el periodo 2021-2024.*



# Índice temático

Agradecimientos.....	v
Índice temático .....	xii
Índice de figuras .....	xix
Índice de tablas .....	xxvi
Nomenclatura.....	xxxii
Resumen .....	xxxvii
Abstract.....	xl
Objetivos.....	xliii
Objetivo general.....	xliii
Objetivos específicos .....	xliii
Hipótesis .....	xliv
Capítulo I. Antecedentes: usos y rutas de síntesis de monolaurina .....	1-1
1.1 Sumario del capítulo .....	1-2
1.2 Monolaurina y sus materias primas .....	1-3
1.3 Usos de la monolaurina.....	1-6
1.4 Producción de la monolaurina .....	1-7
1.5 Esterificación de ácido láurico con glicerina .....	1-8
1.5.1 Reacción con catalizadores homogéneos .....	1-10
1.5.2 Reacción con catalizadores heterogéneos.....	1-11
1.5.3 Catalizadores ácidos propuestos en este trabajo de tesis .....	1-12
1.6 Glicerólisis de laurato de metilo con glicerina .....	1-13
1.6.1 Reacción con catalizadores heterogéneos.....	1-13



1.6.2	<i>Síntesis de laurato de metilo como materia prima para la obtención de monolaurina</i> .....	1-15
1.7	Referencias bibliográficas.....	1-18
Capítulo II. Diseño de experimentos: conceptos fundamentales y aplicación .....		2-1
2.1	Sumario del capítulo .....	2-2
2.2	Diseño de experimentos .....	2-3
2.3	Clasificación de los diseños de experimentos.....	2-5
2.4	Diseños factoriales .....	2-7
2.4.1	<i>Diseño <math>2^k</math></i> .....	2-7
2.4.2	<i>Diseño factorial <math>3^k</math></i> .....	2-10
2.5	Diseños de superficie de respuesta .....	2-12
2.5.1	<i>Diseño <math>3^k</math></i> .....	2-12
2.5.2	<i>Diseño tipo Box-Behnken - BBD</i> .....	2-12
2.5.3	<i>Diseño tipo Doehlert</i> .....	2-14
2.5.4	<i>Diseño central compuesto - CCD</i> .....	2-16
2.6	Estudio de las variables de reacción en la esterificación de AL-Gli y AL-metanol, y la glicerólisis LM-Gli.....	2-23
2.6.1	<i>Identificación de las variables de reacción o factores y región operativa</i> .	2-23
2.6.2	<i>Diseño de experimentos aplicado al estudio de las variables de reacción</i> .	2-28
2.7	Referencias bibliográficas.....	2-31
Capítulo III. Metodologías y procedimientos analíticos y experimentales .....		3-1
3.1	Sumario del capítulo .....	3-2
3.2	Reactivos.....	3-3
3.3	Catalizadores.....	3-3
3.4	Esterificación de ácido láurico con glicerina para la obtención de monolaurina .	3-3



3.5	Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a laurato de metilo .....	3-5
3.6	Técnicas analíticas para la caracterización de catalizadores, reactantes y productos de reacción .....	3-6
3.6.1	<i>Resonancia magnética nuclear de protón y carbón</i> .....	3-7
3.6.2	<i>Difracción de Rayos X</i> .....	3-7
3.6.3	<i>Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier</i> .....	3-7
3.6.4	<i>Fisisorción de nitrógeno y determinación de tamaño de poro</i> .....	3-8
3.6.5	<i>Microscopía electrónica de barrido</i> .....	3-8
3.6.6	<i>Espectroscopia de energía dispersiva</i> .....	3-8
3.6.7	<i>Medición del valor ácido con hidróxido de sodio</i> .....	3-9
3.6.8	<i>Conversión del ácido láurico mediante el valor ácido</i> .....	3-9
3.6.9	<i>Selectividad a los diferentes subproductos de la esterificación AL-Gli: monolaurina, dilaurina y trilaurina</i> .....	3-10
3.6.10	<i>Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas</i> .....	3-10
3.7	Referencias bibliográficas.....	3-11
Capítulo IV. Identificación y cuantificación por (q)RMN <sup>1</sup> H de la Mono-, Di-, y Tri-Laurina en la esterificación de ácido láurico con glicerina.....		
4.1	Sumario del capítulo .....	4-2
4.2	Caracterización de los reactantes mediante RMN <sup>1</sup> H .....	4-3
4.3	Caracterización de los estándares de ML, DL y TL .....	4-5
4.4	Cuantificación de la selectividad a los (sub)productos de reacción con los resultados de qRMN <sup>1</sup> H .....	4-9
4.5	Comparación de la selectividad a ML, DL y TL mediante GC-MS .....	4-16
4.6	Referencias bibliográficas.....	4-21



## Capítulo V. Diseño CCD-FC en la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina a monolaurina 5-1

5.1	Sumario del capítulo .....	5-2
5.2.	Caracterización de los prototipos catalíticos .....	5-3
5.2.1.	<i>Análisis elemental por EDS</i> .....	5-3
5.2.2.	Difracción de Rayos X - DRX.....	5-4
5.2.3.	<i>Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier - FTIR</i> .....	5-6
5.2.4.	<i>Propiedades texturales</i> .....	5-7
5.2.5.	<i>Microscopía Electrónica de Barrido - SEM</i> .....	5-11
5.3.	Comparación del desempeño catalítico de los materiales Mex1115 y P6000: discriminación de prototipos.....	5-12
5.4.	Región experimental y matriz de experimentos del CCD-FCC aplicado en la esterificación de AL con Gli a ML .....	5-17
5.5.	Evaluación gráfica de los resultados experimentales .....	5-21
5.5.1.	<i>Gráficos de efectos principales</i> .....	5-22
5.5.2.	<i>Gráficos de interacciones binarias</i> .....	5-26
5.6.	Análisis estadístico del CCD-FC utilizando el modelo de regresión completo..	5-30
5.6.1.	<i>Modelo de regresión completo</i> .....	5-31
5.6.2.	<i>Análisis ANOVA de los diferentes tratamientos del CCD-FC</i> .....	5-36
5.6.3.	<i>Estimados de los efectos e interacciones con sus intervalos de confianza (EEeIC) para los tratamientos el CCD-FC</i> .....	5-38
5.7.	Gráficos de Superficie de Respuesta .....	5-42
5.8.	Referencias bibliográficas.....	5-48
Capítulo VI. Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a laurato de metilo .....		
6.1	Sumario del capítulo .....	6-2



6.2	Definición de la región y matriz experimental completa del CCD-FCC para la esterificación de AL y Metanol.....	6-3
6.3	Evaluación gráfica de los resultados del CCD-FC .....	6-8
6.3.1	<i>Gráficos de efectos principales</i> .....	6-8
6.3.2	<i>Gráficos de interacciones binarias</i> .....	6-10
6.4	Análisis estadístico de CCD-FC utilizando el modelo de regresión completo...6-11	
6.4.1	<i>Modelo de regresión completo</i> .....	6-12
6.4.2	<i>Análisis de varianza y significancia estadística de los tratamientos</i> .....	6-14
6.4.3	<i>Cuantificación de efectos e interacciones y determinación de intervalos de confianza</i> .....	6-16
6.5	Análisis estadístico del CCD-FC utilizando el modelo de regresión reducido...6-18	
6.5.1	<i>Modelo de regresión reducido</i> .....	6-18
6.5.2	<i>ANOVA y cuantificación de efectos e interacciones con IC</i> .....	6-20
6.6	Superficies de respuesta.....	6-22
6.7	Referencias bibliográficas.....	6-26
Capítulo VII. Conclusiones .....		7-1
Apéndice A. Actividades experimentales de apoyo al Capítulo III .....		A-1
A.1	Eliminación del catalizador mediante centrifugación en la esterificación de ácido láurico con glicerina para producir monolaurina. ....	A-2
A.2	Eliminación de glicerina de la esterificación de ácido láurico con glicerina mediante lavado con agua caliente .....	A-2
A.3	Eliminación del metanol mediante presión reducida en la esterificación de ácido láurico con metanol para producir laurato de metilo .....	A-4
A.4	Eliminación del ácido sulfúrico de la esterificación de ácido láurico con metanol mediante lavado con agua.....	A-5
A.5	Determinación de la cantidad de alcohol isopropílico y solución de fenolftaleína en la medición del valor ácido .....	A-6



A.6	Referencias bibliográficas.....	A-7
Apéndice B. Información complementaria del Capítulo V de la esterificación de ácido láurico con glicerina .....		
		B-1
B.1	Experimentos preliminares de la esterificación de ácido láurico con glicerina...	B-2
<i>B.1.1</i>	<i>Efecto de la velocidad de agitación.....</i>	B-2
B.2	Resultados complementarios del CCD-FC .....	B-3
<i>B.2.1</i>	<i>Modelo de regresión completo para la respuesta selectividad a dilaurina .</i>	B-3
<i>B.2.2</i>	<i>Cálculo de contrastes y tabla de signos .....</i>	B-5
<i>B.2.3</i>	<i>ANOVA y significancia estadística de la respuesta selectividad a dilaurina ...</i>	B-9
<i>B.2.4</i>	<i>Cuantificación de efectos e interacciones y determinación de intervalos de confianza para la respuesta selectividad a dilaurina.....</i>	B-10
<i>B.2.5</i>	<i>Gráficos de superficie de respuesta para la selectividad a dilaurina .....</i>	B-11
B.3	Referencias bibliográficas.....	B-13
Apéndice C. Información complementaria del Capítulo VI de la esterificación de ácido láurico con metanol.....		
		C-1
C.1	Análisis termodinámico de la esterificación de ácido láurico con metanol.....	C-2
<i>C.1.1</i>	<i>Termodinámica de la reacción .....</i>	C-2
<i>C.1.2</i>	<i>Conversiones al equilibrio en un reactor de equilibrio .....</i>	C-4
C.2	Experimentos preliminares de la esterificación de ácido láurico con metano .....	C-7
<i>C.2.1</i>	<i>Efecto de la velocidad de dispersión .....</i>	C-7
<i>C.2.3</i>	<i>Efecto del agua .....</i>	C-11
C.3	Resultados complementarios del CCD-FC .....	C-12
<i>C.3.1</i>	<i>Gráficos de interacción binaria .....</i>	C-12
<i>C.3.2</i>	<i>Tabla de signos para el cálculo de contrastes .....</i>	C-14
<i>C.3.3</i>	<i>Gráficos de superficie de respuesta del modelo de regresión reducido.....</i>	C-15
C.4	Caracterización del laurato de metilo mediante FTIR y RMN <sup>1</sup> H.....	C-16



C.5	Referencias bibliográficas.....	C-20
Apéndice D. Productos académicos generados .....		D-1
D.1	Publicaciones en revistas indexadas .....	D-2
D.2	Publicación en revista de divulgación .....	D-4
D.3	Estancia académica .....	D-6
D.4	Congresos.....	D-7



# Índice de figuras

## Capítulo I. Antecedentes: usos y rutas de síntesis de monolaurina

**Figura 1.1.** Isómeros de la monolaurina obtenidos por la reacción entre el ácido láurico y glicerina: (a) 1-Monolaurina y (b) 2-Monolaurina .....1-3

**Figura 1.2.** Fórmulas químicas de las materias primas empleadas en la reacción de esterificación para la obtención de ML: (a) ácido láurico y (b) glicerina. ....1-4

**Figura 1.3.** Fórmulas químicas de las materias primas empleadas en la reacción de glicerólisis para la obtención de ML. (a) Laurato de metilo y (b) Glicerina. ....1-6

**Figura 1.4.** Red de reacción con trayectorias en serie y paralelo de la reacción de esterificación entre ácido láurico y glicerina para producir ML, DL y TL. ....1-9

**Figura 1.5.** Posibles (sub)productos de reacción generados en la esterificación de AL con Gli: (a, b) isómeros de la ML, (c, d) isómeros de la DL y (e) TL .....1-10

**Figura 1.6.** Red de reacción con trayectorias en serie y paralelo de la reacción de glicerólisis de laurato de metilo con glicerina para formar ML, DL y TL.....1-14

## Capítulo II. Diseño de experimentos: conceptos fundamentales y aplicación

**Figura 2.1.** Clasificación de los diseños experimentales. Figura tomada de la referencia [12]. .....2-5

**Figura 2.2.** Ejemplos de gráficos de superficies de respuesta con sus gráficos de contorno (proyecciones en el eje x-y) según el modelo de regresión: (a) primer orden, (b) segundo orden con punto máximo, (c) segundo orden con punto mínimo y (d) segundo orden con punto silla. Figuras tomadas de las referencias [15,16].....2-7

**Figura 2.3.** Representación gráfica del  $2^k$  cuando se analizan para un diseño de 2 factores ( $k=2$ ) y tres factores ( $k=3$ ). Figura adaptada de la referencia [18]. .....2-9

**Figura 2.4.** Representación gráfica del  $3^k$  cuando se analizan tres niveles con tres factores. Figura adaptada de la referencia [9]. .....2-10

**Figura 2.5.** Representación gráfica del DBB de tres factores ( $k=3$ ). Figura adaptada de la referencia [19].....2-14



<b>Figura 2.6.</b> Representación gráfica del diseño DD cuando $k=2$ : (a) formación de hexanos a partir de triángulos equiláteros, y (b) codificación de los niveles para un diseño de 2 factores. Figura tomada de la referencia [20].	2-15
<b>Figura 2.7.</b> Representación gráfica del DD cuando $k = 3$ . Proyecciones en el plano basados en: (a) la cara triangular, (b) la cara cuadrática y (c) el vértice del cuboctaedro. Figura tomada de la referencia [21].	2-15
<b>Figura 2.8.</b> Representación gráfica del CCD cuando se analizan dos niveles con dos factores.	2-18
<b>Figura 2.9.</b> Representación gráfica del CCD cuando se analizan dos niveles con tres factores.	2-18
<b>Figura 2.10.</b> Representación tridimensional del diseño CCD incluyendo las tres variantes cuando $k=3$ , (a) CDC-FC, (b) Rotable o circunscrito CCD-CC, y (c) CCD-I. Figura adaptada de la referencia [27].	2-22

#### Capítulo IV. Identificación y cuantificación por (q)RMN<sup>1</sup>H de la Mono-, Di-, y Tri-Laurina en la esterificación de ácido láurico con glicerina

<b>Figura 4.1.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del ácido láurico y asignación de desplazamientos químicos.	4-3
<b>Figura 4.2.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la glicerina y asignación de desplazamientos químicos.	4-4
<b>Figura 4.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del estándar químico de la Monolaurina.	4-7
<b>Figura 4.4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del estándar químico de la Dilaurina.	4-8
<b>Figura 4.5.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del estándar químico de la Trilaurina.	4-9
<b>Figura 4.6.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina. Ver AL sin reaccionar (recuadro rojo) y (co)productos de la reacción ML (recuadro verde) y DL (recuadro azul).	4-14
<b>Figura 4.7.</b> Cromatograma representativo del análisis por GC-MS del producto de reacción de la esterificación de AL con Gli para la identificación de las especies: AL, 1-ML y 2-ML, 1,3-DL y 1,2-DL, y TL.	4-17



<b>Figura 4.8.</b> Estructura de los isómeros de los diferentes (sub)productos de reacción generados en la esterificación de AL con Gli: (a) 1-ML, (b) 2-ML, (c) 1,3-DL y (d) 1,2-DL. .....	4-19
--	------

## Capítulo V. Diseño CCD-FC en la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina a de monolaurina

<b>Figura 5.1.</b> Patrón de difracción de rayos X de los catalizadores Mex1115 y P6000 indicando las fases cristalinas identificadas. ....	5-5
<b>Figura 5.2.</b> Espectros de FTIR de los catalizadores Mex1115 y P6000. ....	5-7
<b>Figura 5.3.</b> Isotermas de adsorción – desorción de nitrógeno de los catalizadores Mex1115 y P6000. ....	5-9
<b>Figura 5.4.</b> Distribución del diámetro de poro de los catalizadores comerciales P6000 y Mex1115. ....	5-10
<b>Figura 5.5.</b> Micrografía obtenida por SEM del catalizador Mex1115. ....	5-11
<b>Figura 5.6.</b> Micrografía obtenida por SEM del catalizador P6000. ....	5-12
<b>Figura 5.7.</b> Conversión de AL sobre los prototipos catalíticos Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli como función de: (a) la relación molar, (b) la masa de catalizador, (c) la temperatura, y (d) el tiempo. ....	5-14
<b>Figura 5.8.</b> Selectividad a ML sobre los prototipos catalíticos Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli como función de: (a) la relación molar Gli:AL, (b) la masa de catalizador, (c) la temperatura, y (d) el tiempo. ....	5-15
<b>Figura 5.9.</b> Comparación del desempeño de los catalizadores Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli en términos de la selectividad y el rendimiento a productos como función de la conversión de AL: (a) $S_{ML}$ vs $X_{AL}$ y (b) $R_{ML}$ vs $X_{AL}$ . ....	5-17
<b>Figura 5.10.</b> Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta $X_{AL}$ : (a) Gli:AL, (b) $M_{cat}$ , (c) Temp y (d) Tiempo. ....	5-23
<b>Figura 5.11.</b> Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta $S_{ML}$ : (a) Gli:AL, (b) $M_{cat}$ , (c) Temp y (d) Tiempo. ....	5-25
<b>Figura 5.12.</b> Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta $S_{DL}$ : (a) Gli:AL, (b) $M_{cat}$ , (c) Temp y (d) Tiempo. ....	5-26



**Figura 5.13.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $X_{AL}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp —Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo – Mcat y (f) Tiempo – Temp.....5-28

**Figura 5.14.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $S_{ML}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp —Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo – Mcat y (f) Tiempo – Temp.....5-29

**Figura 5.15.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $S_{DL}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp —Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo – Mcat y (f) Tiempo – Temp.....5-30

**Figura 5.16.** (a) Gráfico de paridad  $X_{AL}$  experimental vs  $X_{AL}$  predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron contruidos con el modelo de regresión completo. ....5-35

**Figura 5.17.** (a) Gráfico de paridad de  $S_{ML}$  experimental vs  $S_{ML}$  predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron contruidos con el modelo de regresión completo. ....5-35

**Figura 5.18.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para la  $X_{AL}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo. ....5-44

**Figura 5.19.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para  $S_{ML}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo.....5-46

## Capítulo VI. Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a laurato de metilo

**Figura 6.1.** Gráficos de efectos principales de la esterificación de AL con metanol asistida por del HSM. (a) MeOH:AL, (b) Mcat, (c) Temp, (d) Tiempo y (e) Mix. ....6-9



**Figura 6.2.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con metanol asistida por el HSM. Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Temp — Tiempo, (b) Mcat —Temp, (c) Mcat —Tiempo y (d) MeOH:LA — Mcat. ....6-11

**Figura 6.3.** (a) Gráfico de paridad conversión experimental vs conversión predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Construidos con el modelo de regresión completo. ....6-13

**Figura 6.4.** (a) Gráfico de paridad conversión experimental vs conversión predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Construidos con el modelo de regresión reducido. ....6-20

**Figura 6.5.** Primer grupo de gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión reducido: (a) Tiempo vs. Temp, (b) Temp vs. Mcat, y (c) Mcat vs MeOH:AL. ....6-25

**Figura 6.6.** Segundo grupo de gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión reducido: (d) Tiempo vs. Mcat, (e) Mix vs. MeOH:AL, y (f) Mix vs Mcat. ....6-26

### Apéndice A. Actividades experimentales de apoyo al Capítulo III

**Figura A.1.** Determinación de la cantidad de agua de lavado para eliminar la glicerina remanente de la esterificación de AL con Gli. ....A-3

**Figura A.2.** Determinación de la cantidad de agua de lavado para eliminar el remanente de ácido sulfúrico utilizado como catalizador en la esterificación de ácido láurico con metanol. ....A-6

### Apéndice B. Información complementaria del Capítulo V de la esterificación de ácido láurico con glicerina

**Figura B.1.** Efecto de la velocidad de agitación en la esterificación de AL con metanol. B-3

**Figura B.2.** (a) Gráfico de paridad de SML experimental vs SML predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron construidos con el modelo de regresión completo. .... B-4



**Figura B.3.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para la  $S_{DL}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo. .... B-12

### Apéndice C. Información complementaria del Capítulo VI de la esterificación de ácido láurico con metanol

**Figura C.1.** Valores de la energía libre de Gibbs estándar de formación ( $\Delta G_f^\circ$ ) y la entalpía estándar de formación ( $\Delta H_f^\circ$ ) de reactantes y productos calculados entre 10 y 70 °C. .... C-3

**Figura C.2.** Cálculo de los valores de la (a) Entalpía y (b) Energía libre de Gibbs estándar de reacción en el intervalo 10 – 70 °C. .... C-4

**Figura C.3.** Simulación de las composiciones de reactantes y productos en el equilibrio utilizando el reactor de equilibrio en Aspen Plus. .... C-4

**Figura C.4.** Determinación de la constante de equilibrio en función de la temperatura de la esterificación de ácido láurico con metanol. .... C-5

**Figura C.5.** Conversiones al equilibrio del AL durante su esterificación con metanol para producir LM a diferentes valores de relación molar MeOH:AL y 40 °C en la obtención de LM. .... C-6

**Figura C.6.** Efecto de la adición de agua en la conversión al equilibrio de LA en la reacción de esterificación con metanol para producir LM alimentando variando la relación MeOH:AL de 1 a 13 mol/mol. .... C-7

**Figura C.7.** Efecto de la velocidad de dispersión asistida por el uso del HSM en la esterificación de AL con metanol. .... C-8

**Figura C.8.** Resultados de los experimentos preliminares para definir la región experimental analizando de manera independiente el impacto de la (a) Velocidad de dispersión, (b) Relación molar MeOH:AL, (c) Tiempo, (d) Masa del catalizador y (e) Temperatura sobre la conversión de AL. .... C-10

**Figura C.9.** Efecto del agua en la esterificación de ácido láurico con metanol asistida por el uso del HSM en la producción de laurato de metilo. .... C-12

**Figura C.10.** Gráficos complementarios de interacción binaria construidos con los resultados experimentales del CCD-FC para 5 factores de la esterificación de AL con metanol. (a)



MeOH:AL – Temp, (b) MeOH:AL – Tiempo, (c) MeOH:AL – Mix, (d) Mcat – Mix, (e) Temp – Mix, y (d) Tiempo – Mix. ....	C-13
<b>Figura C.11.</b> Superficies de respuesta complementarias de la Figura 6.5 generados con el modelo de regresión reducido del diseño CCD-FC, analizando el efecto de 5 factores en la esterificación de AL con Metanol asistido por el HSM. ....	C-16
<b>Figura C.12.</b> Espectro del ácido láurico y laurato de metilo obtenidos mediante FTIR. ....	C-17
<b>Figura C.13.</b> Espectros de RMN H <sup>1</sup> del AL, y LM producido por la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM. ....	C-19
<b>Figura C.14.</b> Espectros de RMN C <sup>13</sup> de AL, y LM producido por la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM. ....	C-19

#### Apéndice D. Productos académicos generados

<b>Figura D.1.</b> Investigating the High-Shear Mixed Catalytic Esterification of Lauric Acid with Methanol using Central Composite Design.....	D-2
<b>Figura D.2.</b> Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box–Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture .....	D-3
<b>Figura D.3.</b> Monolaurina: La primera barrera natural contra las enfermedades en la etapa de lactancia. Portada.....	D-4
<b>Figura D.4.</b> Monolaurina: La primera barrera natural contra las enfermedades en la etapa de lactancia. Contenido .....	D-5
<b>Figura D.5.</b> Estancia académica en Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa....	D-6
<b>Figura D.6.</b> Congreso ANCA 2022. ....	D-7
<b>Figura D.7.</b> Congreso CEPIC 2022. ....	D-8



# Índice de tablas

## Capítulo I. Antecedentes: usos y rutas de síntesis de |monolaurina

<b>Tabla 1.1.</b> Contenido de ácidos grasos presentes en los aceites de coco, palma y babasú. Tabla adaptada de la referencia [14].....	1-5
--	-----

## Capítulo II. Diseño de experimentos: conceptos fundamentales y aplicación

<b>Tabla 2.1.</b> Etapas que se deben de considerar para realizar un diseño de experimentos. ....	2-4
<b>Tabla 2.2.</b> Matriz experimental codificada del diseño factorial $2^k$ cuando $k=2$ . Adaptada de la referencia [18].....	2-9
<b>Tabla 2.3.</b> Matriz experimental codificada del diseño factorial $2^k$ cuando $k=3$ . Adaptada de la referencia [18].....	2-9
<b>Tabla 2.4.</b> Matriz experimental codificada del diseño factorial $3^k$ cuando $k=3$ . Adaptada de la referencia [9].....	2-11
<b>Tabla 2.5.</b> Matriz experimental codificada de un BBD de tres factores en forma codificada. La matriz experimental exhibe los experimentos del bloque semifactorial y del punto central replicado. ....	2-13
<b>Tabla 2.6.</b> Matriz experimental de un DD en forma codificada con tres factores. La matriz experimental incluye los puntos experimentales y las réplicas en el punto central. Tabla tomada de la referencia [21]. ....	2-16
<b>Tabla 2.7.</b> Ubicación de los puntos axiales y su región de operación en los tres diferentes tipos de CCD con detalles del cálculo de alfa. Tabla adaptada de la referencia [23].....	2-20
<b>Tabla 2.8.</b> Matriz experimental codificada de un CCD-FC cuando $\alpha = \pm 1$ . La matriz experimental es construida por tres factores y exhibe el bloque factorial, central y axial. ...	2-21
<b>Tabla 2.9.</b> Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la esterificación de AL-Gli a ML utilizando catalizadores enzimáticos, homogéneos y heterogéneos. ....	2-24



<b>Tabla 2.10.</b> Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la glicerólisis de LM-Gli a ML utilizando catalizadores enzimáticos y heterogéneos.....	2-25
<b>Tabla 2.11.</b> Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la esterificación AL-metanol a LM utilizando catalizadores enzimáticos, homogéneos y heterogéneos. ....	2-26
<b>Tabla 2.12.</b> Diseños de experimentos reportados en la literatura en la esterificación de AL-Gli para la obtención de ML.....	2-29
<b>Tabla 2.13.</b> Diseños de experimentos reportados en la literatura en la esterificación de AL-metanol para la obtención de LM. ....	2-30

#### **Capítulo IV. Identificación y cuantificación por (q)RMN<sup>1</sup>H de la Mono-, Di-, y Tri-Laurina en la esterificación de ácido láurico con glicerina**

<b>Tabla 4.1.</b> Desplazamientos químicos de protón de las materias primas AL y Glicerina. .	4-4
<b>Tabla 4.2.</b> Desplazamientos químicos de estándares de Monolaurina, Dilaurina y Trilaurina obtenidos por RMN <sup>1</sup> H.....	4-6
<b>Tabla 4.3.</b> Desplazamientos químicos de estándares de la Monolaurina, Dilaurina y Trilaurina observados mediante RMN <sup>1</sup> H. ....	4-12
<b>Tabla 4.4.</b> Resumen de los resultados experimentales, por triplicado, y estadística de la esterificación AL-Gli en fase heterogénea: conversión de AL y selectividad/rendimiento a ML y DL determinada por qRMN <sup>1</sup> H. ....	4-15
<b>Tabla 4.5.</b> Resumen de los resultados experimentales, por triplicado, y estadística de la esterificación AL-Gli en fase heterogénea: conversión de AL y selectividad/rendimiento a ML, DL y TL determinada por GC-MS. ....	4-18

#### **Capítulo V. Diseño CCD-FC en la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina a de monolaurina**

<b>Tabla 5.1.</b> Análisis elemental de los catalizadores P6000 y Mex1115 de las empresas Clarimex y Clariant. ....	5-4
<b>Tabla 5.2.</b> Resumen de los valores de propiedades texturales determinados para los catalizadores Mex1115 y P6000.....	5-10



**Tabla 5.3.** Factores con niveles y codificación de los factores del CCD-FC aplicado en la obtención de ML por la esterificación de AL con Gli en fase heterogénea. ....5-19

**Tabla 5.4.** Matriz experimental del diseño CCD-FC de 4 factores o variables independientes y valores experimentales de las respuestas: %  $X_{AL}$ , %  $S_{ML}$  y %  $S_{DL}$ .....5-20

**Tabla 5.5.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden estimados vía regresión para predecir los valores de las respuestas experimentales  $X_{AL}$ , y  $S_{ML}$ . ....5-32

**Tabla 5.6.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $X_{AL}$ . ....5-37

**Tabla 5.7.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{ML}$ .....5-38

**Tabla 5.8.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $X_{AL}$ . ....5-40

**Tabla 5.9.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{ML}$ .....5-41

**Capítulo VI. Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a Laurato de metilo**

**Tabla 6.1.** Factores con niveles y codificación de los factores del CCD-FC aplicado en la obtención de LM por la esterificación de AL con metanol en fase homogénea asistida por el HSM. ....6-5

**Tabla 6.2.** Matriz experimental del diseño CCD-FC incorporando 5 factores o variables independientes y valores experimentales de la respuesta (% conversión de AL -  $X_{AL}$ ). ....6-6

**Tabla 6.3.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden generados estimados vía regresión para predecir los valores de conversión del AL en función de los factores  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  y  $x_5$ .....6-12

**Tabla 6.4.** ANOVA del modelo de regresión completo aplicado para investigar el efecto de cinco factores en la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM en la síntesis de LM.....6-15



**Tabla 6.5.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95% probabilidad para el modelo de regresión completo. ....6-17

**Tabla 6.6.** Parámetros del modelo de regresión reducido de segundo orden generados con MRR para predecir los valores de conversión del AL en función de los factores  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  y  $x_5$ .....6-19

**Tabla 6.7.** ANOVA del modelo de regresión reducido aplicado para investigar el efecto de cinco factores en la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM en la síntesis de LM.....6-21

**Tabla 6.8.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza con un 95% probabilidad para el modelo de regresión completo. ..6-22

**Apéndice A. Actividades experimentales de apoyo al Capítulo III**

**Tabla A.1.** Resultados de la medición del VA del AL variando la cantidad de alcohol isopropílico y fenoltaleína.....A-7

**Apéndice B. Información complementaria del Capítulo V de la esterificación de ácido láurico con glicerina**

**Tabla B.1.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden estimados vía regresión para predecir los valores de la respuesta experimental  $S_{DL}$ ..... B-4

**Tabla B.2.** Tabla de signos asociada a la matriz experimental global del CCD-FC determinada por la interacción binaria de los factores. .... B-6

**Tabla B.3.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{DL}$ . .... B-9

**Tabla B.4.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{DL}$ . .... B-11



## Apéndice C. Información complementaria del Capítulo VI de la esterificación de ácido láurico con metanol

**Tabla C.1.** Condiciones de reacción de los experimentos preliminares efectuados para delimitar la región experimental del diseño CCD-FC. .... C-9

**Tabla C.2.** Tabla de signos asociada a la matriz experimental global del CCD-FC determinada por la interacción binaria de los factores. .... C-14

**Tabla C.3.** Desplazamientos químicos del laurato de metilo observados mediante RMN  $^1\text{H}$  de la esterificación de AL con Metanol. .... C-18

**Tabla C.4.** Desplazamientos químicos del laurato de metilo observados mediante RMN  $^{13}\text{C}$  de la esterificación de AL con Metanol. .... C-18

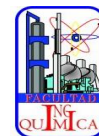


# Nomenclatura

-1	nivel bajo del factor en el bloque factorial del CCD
+1	nivel alto del factor en el bloque factorial del CCD
- alfa	nivel bajo del factor en el bloque axial del CCD
+ alfa	nivel alto del factor en el bloque axial del CCD
%CV	coeficiente de variación porcentual
0	punto central o medio del factor en el CCD
$2^k$	diseño factorial de dos niveles
$3^k$	diseño factorial de tres niveles
$2^{k-p}$	diseño factorial fraccionado de dos niveles
$3^{k-p}$	diseño factorial fraccionado de tres niveles
$2^kC$	diseño factorial con punto central
A	solución de hidróxido de potasio, ml
AGI	ácidos grados insaturados
AGS	ácidos grasos libres saturados
AL	ácido láurico
AL-Gli	esterificación de AL con Gli
AL-metanol	esterificación de AL con metanol
$a_0$	parámetro de intersección en el modelo de regresión
$a_i$	parámetro asociado a los efectos lineales en el modelo de regresión
$a_{ii}$	parámetro asociado a los efectos cuadráticos en el modelo de regresión
$a_{ij}$	parámetro asociado a las interacciones binarias en el modelo de regresión
ANOVA	análisis de varianza
AS	área específica
AS	alta severidad
$AV_i$	valor acido antes de la reacción, (mg KOH) $g^{-1}$
$AV_f$	valor acido después de la reacción, (mg KOH) $g^{-1}$
B	solución requerida para titular el blanco, ml
BBD	diseño Box-Behnken (Box-Behnken Design)



BS	baja severidad
C	molaridad de la solución de hidróxido de potasio, mol/l
CCD	diseño central compuesto (Central Composite Design)
CCD-CC	diseño central compuesto circunscrito
CCD-FC	diseño central compuesto de caras centradas (faced-center central composite design)
CCD-I	diseño central compuesto inscrito
CI	intervalo de confianza
$c_i$	coeficiente del contraste
DD	diseño Doehlert (Doehlert Design )
DF	grados de libertad
DF	diseños factoriales
DL	dilaurina
DoE	diseño de experimentos (Design of Experiments)
Draper-Lin	diseño Draper-Lin (Draper-Lin Design)
DSD	diseño de cribado definitivo (definitive screening design)
EDS	espectroscopia de energía dispersiva (Energy Dispersive Spectroscopy)
EEeIC	estimado de los efectos con sus respectivos intervalos de confianza
ELL	equilibrio líquido-líquido
ELV	equilibrio líquido-vapor
EMAG	ésteres metílicos de ácidos grasos
Experim.	número de experimento de la matriz experimental
$F_c$	valor F calculado en la prueba estadística de Fisher
$F_{c \text{ reg}}$	valor F para la regresión en la prueba estadística de Fisher
$F_{\text{crit}}$	valor F crítico de la prueba de Fisher
$F_{\text{crit,reg}}$	valor F crítico para la regresión en la prueba estadística de Fisher
F-test	Prueba estadística de Fisher
FTIR	espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (Fourier Transform Infrared spectroscopy)
GC	cromatografía de gases (gas chromatography)



GC-FID	GC acoplado con detector de ionización de llama (flame ionization detector)
GC-MS	GC acoplada a espectrometría de masas (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)
Gli	glicerina
Gli:AL	relación molar de Gli con AL, mol:mol
Gli:LM	relación molar de Gli con LM, mol:mol
GSR	gráfico de superficie de respuesta
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento (high performance liquid chromatography)
HPLC-DAD	HPLC con detector de matriz de diodos (diode array detector)
HPLC-ELSD	HPLC con dispersion de luz evaporativa (high performance liquid chromatography fided with evaporative light scattering detector)
HPLC-UV	HPLC con detector ultravioleta (ultraviolet detector)
HPLC-UV-RID	HPLC con detector UV y detector de índice de refracción (refractive index detector)
HSM	high shear mixing
i	No de tratamiento para el cálculo de contrastes
IC	intervalo de confianza (CI)
ICIS	Independent Commodity Intelligence Services
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
I <sub>x</sub>	área por integrar del analito
I <sub>y</sub>	área por integrar de la muestra de referencia
J	constante de acoplamiento de RMN <sup>1</sup> H
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction Standards
k	número de factores o variables independientes en el DoE
K <sub>e</sub>	constante de equilibrio
LM	laurato de metilo
LM-Gli	glicerólisis de LM con Gli
LoF	falta de ajuste
M	masa de titulación, g



m	número total de experimentos a ejecutar en el diseño factorial
Mcat	masa del catalizador, %p
MeOH:AL	relación molar metanol:ácido láurico, mol/mol
min	minutos
Mix	velocidad de dispersión, rpm
ML	monolaurina
MS	media de suma de cuadrados
MS <sub>E. total</sub>	media de suma de cuadrados del error total
MS <sub>Error</sub>	media de la suma de cuadrados del error total
MSR	metodología de superficie de respuesta
MS <sub>reg</sub>	media de la suma de la regresión
N	número total de experimentos en el CCD
n	número de niveles de cada factor
n <sub>0</sub>	número de puntos centrales
n <sub>c</sub>	número total de réplicas en el punto central en el CCD
NIST	National Institute of Standards and Technology
n <sup>k</sup>	representación general de los diseños factoriales
N <sub>X</sub>	número de núcleos de la referencia del analito
N <sub>Y</sub>	número de núcleos de la muestra de referencia
PBD	diseño Plackett-Burmann (Plackett-Burmann design)
PC	punto central
ppm	partes por millón
qRMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protón cuantitativa
R <sup>2</sup>	coeficiente de determinación múltiple en el análisis de regresión
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbón
RMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protón
R-OH	tipo de alcohol
R-OH:AL	relación molar alcohol:AL, mol:mol
rpm	revoluciones por minuto
S <sub>DL</sub>	selectividad a DL, %p
SE	error estándar



SEM	microscopía electrónica de barrido (Scanning Electron Microscopy)
$S_{ML}$	selectividad a ML, %p
SR	superficie de respuesta
SS	suma de cuadrados
$SS_{E\ total}$	suma de cuadrados del error total
$SS_{Error}$	suma de cuadrados del error
$SS_{LoF}$	suma de cuadrados de la falta de ajuste
$SS_{PE}$	suma de cuadrados del error puro
$SS_{Reg}$	suma de cuadrados de la regresión
$S_{TL}$	selectividad a TL, %p
TD	diseño Taguchi (Taguchi design)
Temp	temperatura, °C
Tiempo	tiempo, min
TL	trilaurina
UNIQUAQ	modelo termodinámico UNIQUAQ
VA	valor ácido, (mg KOH) g <sup>-1</sup>
valor F	valor generado a partir de la prueba estadística de Fisher
valor p	valor de probabilidad utilizado para aplicar la prueba estadística
valor t	valor estadístico obtenido de la distribución t-student
$x_i, x_j$	factor (variable independiente) codificado en el modelo de regresión
XRD	difracción de rayos X
$X_{LA}$	conversión de AL, %p
$\hat{Y}$	valor de la respuesta predicha por el modelo de regresión

#### Letras griegas

$\alpha$	nivel de significancia o probabilidad utilizado para la prueba F y el valor p
$\alpha$	ubicación de los puntos axiales en el CCD
$\delta$	desplazamientos químicos en RMN <sup>1</sup> H y RMN <sup>13</sup> C
$\Delta H_f^\circ$	entalpía estándar de formación
$\Delta H_r^\circ$	entalpía de reacción



$\Delta G_f^\circ$	energía libre de Gibbs estándar de formación
$\Delta G_r^\circ$	energía libre de Gibbs estándar de reacción
$\Delta S_f^\circ$	entropía estándar de formación
$\theta$	ángulo de Bragg



# Resumen

La monolaurina (ML) es un monoglicérido que se caracteriza por poseer propiedades antimicrobianas y antivirales que, de manera natural, se encuentra presente en la leche de bovinos y la leche materna. Debido a sus propiedades antimicrobianas, la ML protege, refuerza y favorece el incremento de las defensas de los lactantes en contra del ataque de microorganismos patógenos causantes de enfermedades respiratorias y gastrointestinales por mencionar algunas. Esta tesis, en lo general, se enfocó en la producción sintética de la ML.

La primera parte de esta investigación se centró en la esterificación heterogénea de ácido láurico (AL) con glicerina (Gli) en donde se evaluaron como catalizadores las arcillas Mex1115 y P6000 de las empresas Clarimex y Clariant, respectivamente. Por su desempeño catalítico destacado, el catalizador Mex1115 se seleccionó para realizar un estudio de las variables de reacción, a saber, la relación molar Gli:AL, masa de catalizador, temperatura y tiempo, aplicando un diseño central compuesto de caras centradas (CCD-FC). Las respuestas de interés fueron la conversión de AL ( $X_{AL}$ ) y la selectividad hacia los (co)productos de la reacción, en particular, monolaurina ( $S_{ML}$ ), dilaurina ( $S_{DL}$ ) y trilaurina ( $S_{TL}$ ). La conversión del AL se calculó mediante la medición del valor ácido (VA) y la selectividad de los (co)productos por resonancia magnética nuclear de protón cuantitativa (qRMN  $^1H$ ).

La segunda parte de este trabajo se enfocó en la síntesis de laurato de metilo (LM), materia prima fundamental que se utiliza en la glicerólisis para la obtención de ML. El LM se sintetizó mediante la esterificación homogénea de AL con metanol, reacción que fue asistida mediante la dispersión de alta trasquilación (high shear mixing – HSM) como un medio para intensificar la reacción y reducir la severidad del proceso. Aplicando un diseño CCD-FC se analizó el efecto de cinco factores, *viz.*, relación molar metanol:AL, masa de catalizador, temperatura, tiempo y velocidad de dispersión sobre la  $X_{AL}$ , la cual se cuantificó mediante la medición del VA.

Esta tesis se compone de siete Capítulos y cuatro Apéndices. Los Capítulos 1 y 2 exhiben información del estado del arte. El Capítulo 1 presenta información general de la ML, las materias primas (AL, LM y Gli) y sus rutas de síntesis, enfatizando en la



esterificación de AL con Gli y la glicerólisis de LM con Gli. El Capítulo 2 proporciona los fundamentos teóricos del diseño de experimentos (DoE) como herramienta clave para evaluar el efecto de variables en procesos químicos. Se describen los diseños factoriales ( $2^k$  y  $3^k$ ), factoriales fraccionados ( $2^{k-p}$  y  $3^{k-p}$ ) y de optimización, *viz.*,  $3^k$ , Box-Behnken, Doehlert y Central Compuesto (CCD). El capítulo compila un resumen de los DoE y variables reportadas en la literatura para las reacciones de esterificación AL-Gli y glicerólisis LM-Gli, así como la esterificación AL-metanol a LM.

El Capítulo 3 se refiere a los reactivos, equipos y catalizadores utilizados en las secciones experimentales de la tesis. Se describen las metodologías experimentales de las reacciones de esterificación de AL-Gli a ML y AL-metanol a LM. También se especifican las técnicas analíticas para la caracterización de catalizadores (DRX, FTIR, fisisorción de nitrógeno y análisis textural, SEM y EDS), reactantes (DRX, FTIR, RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ ) y productos de reacción (VA, qRMN  $^1\text{H}$  y GC-MS).

El Capítulo 4 se enfoca en mostrar a detalle la metodología, basada en la aplicación de qRMN  $^1\text{H}$ , para cuantificar ML, DL y TL, (co)productos de la esterificación AL-Gli. A partir de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del AL y los estándares químicos de la ML, DL y TL, se seleccionaron señales específicas y se propusieron ecuaciones para calcular los valores de selectividad. Al final del capítulo, se muestra la comparación de los resultados de selectividad obtenidos mediante qRMN  $^1\text{H}$  y GC-MS reportando valores satisfactorios.

El Capítulo 5 discute los resultados obtenidos de la esterificación de AL con Gli para la obtención de ML. Primero se presenta la caracterización de los catalizadores y, posteriormente, los resultados de la discriminación de estos para la selección del mejor material. El catalizador Mex1115 fue seleccionado para la implementación de un CCD-FC de cuatro factores (la relación molar Gli:AL, masa de catalizador, temperatura y tiempo). El análisis de los resultados del CCD-FC incorporó el uso de herramientas gráficas y posteriormente, de elementos estadísticos rigurosos como el análisis ANOVA y el estimado de los efectos con sus intervalos de confianza. Por último, se muestran los gráficos de superficie de respuesta (GSR) construidos a partir del modelo de regresión para visualizar regiones óptimas en términos de las respuestas  $X_{\text{AL}}$  y  $S_{\text{ML}}$ .



En el Capítulo 6 se discuten los resultados obtenidos de la aplicación del CCD-FC en la esterificación de AL con metanol para la obtención de LM, reacción asistida por el uso del HSM. Se analizaron cinco factores (relación molar metanol:AL, masa de catalizador, temperatura, tiempo y velocidad de dispersión). La delimitación de la región experimental combinó información obtenida de la literatura, resultados termodinámicos (simulación del equilibrio químico) y experimentos preliminares. Los resultados del CCD-FC muestra los gráficos de efectos principales e interacciones binarias, el análisis ANOVA y el estimado de los efectos con sus intervalos de confianza así como las GSR que permitieron visualizar regiones óptimas en la  $X_{AL}$ .

Finalmente, en el Capítulo 7 se presentan las conclusiones más importantes de este trabajo de tesis. Los Apéndices A, B y C incorporan información de soporte a los Capítulos 3, 5 y 6, respectivamente, y el Apéndice D que ofrece información de los productos científicos y de divulgación generados durante el periodo del doctorado, destacando la publicación de dos artículos en revistas indexadas: Int. J. Energy Res. – 2022, y RCS Advances – 2024).



# Abstract

Monolaurin (ML) is a monoglyceride characterized by its antimicrobial and antiviral properties, which is naturally present in bovine milk and human milk, with a higher concentration in the latter. Due to its antimicrobial properties, ML protects, reinforces, and enhances infants' immune defenses against pathogens causing respiratory and gastrointestinal diseases, just to mention a few. In the general context, this thesis was focused on the synthetic production of ML.

The first section of this research was centered on the heterogeneous lauric acid (LA) and glycerol (Gli) esterification where Mex1115 and P6000 clays from Clarimex and Clariant companies, respectively, were evaluated as catalyst in the reaction. Due to its better performance, the catalyst Mex1115 was selected for a formal study of the reaction variables by applying a faced-centered central composite design of experiments (CCD-FC) with four factors (Gli:AL ratio, mass of catalyst, temperature and time). LA conversion ( $X_{AL}$ ) and the selectivity of reaction's (co)products:  $S_{ML}$  (monolaurin),  $S_{DL}$  (dilaurin) and  $S_{TL}$  (trilaurin) were the interest responses analyzed. LA conversion was computed by the acid value (AV) measurement, while the products' selectivity was assessed by quantitative proton nuclear magnetic resonance ( $^1H$  qNMR).

The second section of this study dealt with the synthesis of methyl laurate (LM), the principal raw material used in the glycerolysis route to produce ML. The LM was synthesized via the homogeneous esterification of LA with methanol assisted by high-shear mixing (HSM) to intensify the reaction and reduce the process severity. The CCD-FC comprised five factors, *viz.*, methanol:LA molar ratio, catalyst mass, temperature and time, the response corresponding to  $X_{AL}$  that was quantified through the AV.

This thesis contains seven chapters and four appendices. Chapters 1 and 2 present a review of the state-of-the-art. Chapter 1 provides general information about the ML, raw materials (AL, ML, and Gli), and the synthesis routes centering the attention on the AL -Gli esterification and the ML-Gli glycerolysis. Chapter 2 offers theoretical information about the design of experiments (DoE) for analyzing how variables interact to determine cause-and-



effect and their relationships in chemical processes. This chapter describes factorial designs ( $2^k$  and  $3^k$ ), fractional factorial designs ( $2^{k-p}$  and  $3^{k-p}$ ), and response surface designs such as  $3^k$ , Box-Behnken, Doehlert, and Central Composite Design (CCD). Also, this chapter summarizes the DoE and the reaction variables reported in the literature for ML productions in the AL-Gli esterification, ML-Gli glycerolysis as well as the LA-methanol esterification to LM.

Chapter 3 provides information about the reagents, equipment, and catalysts used in the experimental part. It also describes the experimental methodologies for LA-Gli esterification to ML and LA-methanol esterification to LM. At the end of the chapter, the analytical techniques used for the characterization of catalysts (XRD, FTIR, nitrogen physisorption, textural analysis, SEM, and EDS), reagents (XRD, FTIR,  $^1\text{H}$ -NMR, and  $^{13}\text{C}$ -NMR), and reaction products (AV,  $^1\text{H}$  qNMR, and GC-MS) were outlined.

Chapter 4 is centered on reporting details of an innovative methodology based on applying the  $^1\text{H}$  qNMR to quantify the ML, DL, and TL, (co)products generated in the LA-Gli esterification. From the  $^1\text{H}$  NMR spectra of LA and standards of ML, DL, and TL, specific signals were established, and equations were defined to calculate the products selectivity. At the end of the chapter, the selectivity results from  $^1\text{H}$  qNMR were compared with the counterparts computed via GC-MS observing a good matching.

Chapter 5 refers to the LA-Gli esterification to produce ML results. The first part exhibits the catalyst characterization information followed by the comparative catalytic performance of two prototypes. Catalyst Mex1115 exhibited the best performance and was selected for implementing a four factors (Gli:AL molar ratio, mass of catalyst, temperature and time) CCD-FC. The experimental region was established by combining information from the literature, catalyst screening, and preliminary tests. The CCD-FC results incorporated graphical tools (main effects and binary interactions plots) and rigorous statistical elements such as ANOVA and effects' estimates with confidence intervals (CI). Finally, built with the regression mathematical model, the response surface graphs (RSG) are presented to visualize optimal regions for  $X_{\text{AL}}$  and  $S_{\text{ML}}$ .

Chapter 6 discusses the CCD-FC results to LA acid esterification with methanol to produce ML by intensifying the reaction with the HSM. Five factors (methanol:AL molar



ratio, mass of catalyst, temperature, time and mixing speed) were analyzed. The experimental region was defined by combining information from the literature, thermodynamic results (chemical equilibrium simulations), and preliminary experiments. The CCD-FC results show main effects and binary interaction graphs, ANOVA, effects' estimates with confidence intervals, and RSG, allowing optimal region for  $X_{AL}$ .

Finally, Chapter 7 depicts the thesis conclusions. Appendices A, B, and C provide supporting information for Chapters 3, 5, and 6, while Appendix D offers information about the research outputs generated during the doctoral stay. In this part, it is convenient to highlight the publication of two articles in journals included in the science citation index: Int. J. Energy Res. – 2022, y RCS Advances – 2024).



# Objetivos

## Objetivo general

Investigar el desempeño catalítico de catalizadores heterogéneos con características ácidas de Brønsted o Lewis en la esterificación de AL para producir ML con glicerina.

## Objetivos específicos

- ❖ Preparar LM mediante la esterificación de ácido láurico y metanol empleando la dispersión de alta trasquilación aplicando el diseño de experimento (DoE).
- ❖ Analizar los materiales y materias primas mediante diferentes técnicas de caracterización.
- ❖ Evaluar los prototipos catalíticos con características ácidas en la esterificación de AL y bajo condiciones representativas que permitan hacer la discriminación de prototipos en relación con la conversión y selectividad hacia ML.
- ❖ Determinar el efecto de las variables en la reacción de esterificación de AL aplicando el DoE sobre el mejor catalizador seleccionado.
- ❖ Desarrollar modelos de regresión y superficie de respuestas para cuantificar efectos principales de las variables de reacción y posibles interacciones binarias entre variables e identificación de puntos estacionarios.



# Hipótesis

El uso de catalizadores sólidos ácidos con diferentes tipos de sitios activos de tipo Brønsted y/o Lewis promoverá de manera efectiva la producción de ML a través de la ruta de esterificación a condiciones variables de relación molar alimentada AL-Gli, temperatura, tiempo de reacción y masa del catalizador.



# Capítulo I

**Antecedentes: usos y rutas de síntesis de monolaurina**



*¡Abba! Padre tú lo puedes todo*

*San Marcos 14, 36*

## 1.1 Sumario del capítulo

Este capítulo ofrece información general de la monolaurina, un monoglicérido con aplicaciones variadas en el contexto humano, animal e industrial. De manera más particular, al inicio de este capítulo, se incluye información sobre las materias primas requeridas para su obtención, en particular, ácido láurico (AL), glicerina (Gli) y laurato de metilo (LM), dependiendo de la ruta a través de la cual se produce, enfatizando luego sobre las reacciones que existen para su obtención y comentando sobre los subproductos que se pueden generar en el curso de estas reacciones.

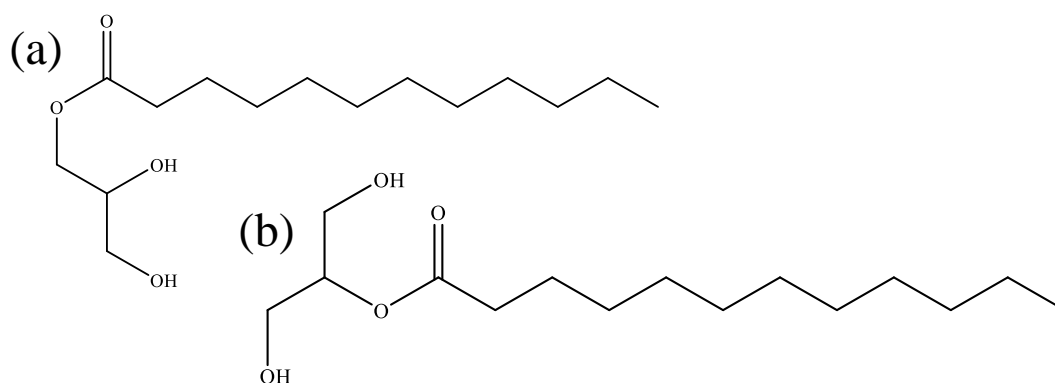
Posteriormente, se menciona sobre los usos y aplicaciones que tiene la monolaurina. Se sabe que la monolaurina es un monoglicérido que se encuentra de forma natural en la leche de los bovinos y, de manera interesante, como constituyente de la leche materna generada por las mujeres durante el embarazo y en el período de lactancia. En este sentido, la literatura reporta que J. Kabara y col. [1] fueron los primeros que reportaron que la monolaurina tiene una acción biocida en contra de ciertos microorganismos particulares al estudiar su efecto sobre el ADN y ARN de algunos virus. Al final de esta sección, se hace referencia también a algunas otras aplicaciones de la monolaurina en animales y en el contexto industrial.

Enseguida, se enfatiza en los métodos de síntesis para la obtención de monolaurina reportados en el estado del arte, específicamente (i) la glicerólisis enzimática, (ii) la esterificación de ácido láurico con glicerina, y (iii) la glicerólisis de laurato de metilo con glicerina. En secciones posteriores se describen con detalle las reacciones de esterificación de AL con Gli y la glicerólisis de LM con Gli, ofreciendo el fundamento químico de las reacciones, y una red de reacción conectando los (sub)productos de reacción que se pueden generar y su conexión mediante reacciones en serie y paralelo. Se dedica una sección a los tipos de catalizadores homogéneos y heterogéneos reportados en la literatura, las condiciones de reacción y, en el caso de la reacción de esterificación AL-Gli, se mencionan a los catalizadores propuestos para esta tesis doctoral. Dada su importancia como materia prima en la síntesis de monolaurina por la ruta de la glicerólisis con glicerina, la síntesis de laurato de metilo a partir de la esterificación en fase homogénea de ácido láurico con metanol es referida al final del capítulo.



## 1.2 Monolaurina y sus materias primas

El monolaurato de glicerol, comúnmente conocido como monolaurina (ML), es un monoglicérido que se forma generalmente cuando una molécula de glicerina (Gli) reacciona con una molécula de ácido láurico (AL) [2]. Ya que la molécula de glicerina Gli posee tres grupos hidroxilos en su estructura, la incorporación de la cadena lipídica puede realizarse en las posiciones 1 y 2 de la molécula de Gli obteniéndose dos isómeros de la ML como se muestra en la Figura 1.1.



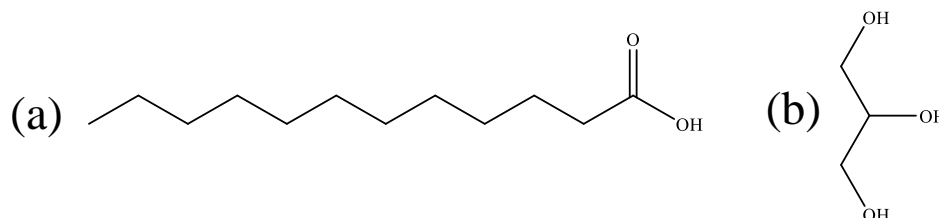
**Figura 1.1.** Isómeros de la monolaurina obtenidos por la reacción entre el ácido láurico y glicerina: (a) 1-Monolaurina y (b) 2-Monolaurina

En lo general, los métodos de síntesis reconocidos para la obtención de monoglicéridos son la glicerólisis química de grasas y aceites vegetales [3], la glicerólisis enzimática [4], la transesterificación de triglicéridos [5], la esterificación de ácidos grasos [6] y la glicerólisis de ésteres metílicos de ácidos grasos (EMAG) [7]. En este contexto, la ML puede formarse mediante tres rutas generales:

- (i) la esterificación de ácido láurico con glicerina,
- (ii) la glicerólisis enzimática de laurato de metilo con glicerina y
- (iii) la glicerólisis de EMAG empleando laurato de metilo (LM) como éster precursor.

Las materias primas que se requieren para la síntesis de ML corresponden al AL o aceite de coco (*cocos nucifera*) y la Gli. El AL o ácido dodecanoico cuya estructura se

muestra en la Figura 1.2a, es un ácido graso saturado unido por una cadena larga de carbono-hidrógeno, es de color blanco y se caracteriza por ser poco soluble en agua [8]. El AL es extraído principalmente del aceite de coco [9], aunque también se puede encontrar en el aceite de semilla de palma (*Elaeis guineensis*) [10] y el aceite de babasú (*Orbignya oleifera*) [11]. El AL también se puede encontrar en otras sustancias, aunque en menor porcentaje, como en la leche humana y la bobina [12].



**Figura 1.2.** Fórmulas químicas de las materias primas empleadas en la reacción de esterificación para la obtención de ML: (a) ácido láurico y (b) glicerina.

La Tabla 1.1 muestra la composición química de los aceites de coco, palma y babasú, aceites naturales que son fuente del AL. Como se puede observar, de manera natural, el AL se encuentra mezclado con otros ácidos grasos libres saturados (AGS) con estructuras químicas en las que los enlaces entre átomos de carbono no presentan dobles enlaces, y los ácidos grasos insaturados (AGI) cuya estructura presenta algunos dobles enlaces entre átomos de carbono. A pesar de que el AL exhibe el mayor porcentaje en los aceites de coco, palma y babasú, el resto de los ácidos grasos deben separarse lo cual no es económicamente viable. Desde la perspectiva industrial, el AL es una sustancia relativamente económica y de acuerdo con ICIS (*Independent Commodity Intelligence Services*), en el año 2019, el precio oscilaba entre \$15.18 M.N./kg y \$16.91 M.N./kg condicionado a la compra de una tonelada métrica [13]. En el año 2024, de acuerdo con Avizor Química [14], empresa dedicada a la venta de materias primas en México, el precio oscilaba entre los \$75.00 M.N./kg y \$80.00 M.N./kg compra condicionada a un bulto de 25 kg.

**Tabla 1.1.** Contenido de ácidos grasos presentes en los aceites de coco, palma y babasú (%p). Tabla adaptada de la referencia [15].

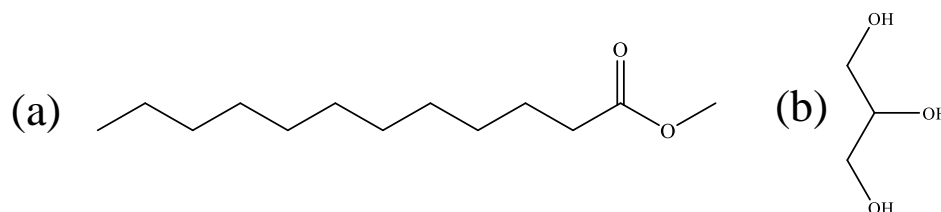
	Ácido graso		Aceite de coco	Aceite de semilla de palma	Aceite de babasú
Ácidos grasos saturados	Caproico	C <sub>6:0</sub>	0.2 – 0.5	–	0.1 – 0.2
	Caprílico	C <sub>8:0</sub>	5.4 – 9.5	3 – 4.3	4.1 – 6.5
	Cáprico	C <sub>10:0</sub>	4.5 – 9.7	3 – 7	2.7 – 7.6
	Láurico	C <sub>12:0</sub>	44.1 – 51	45.2 – 52	45.1 – 45.8
	Mirístico	C <sub>14:0</sub>	13.1 – 18.5	15 – 18.6	16.5 – 19.9
	Palmítico	C <sub>16:0</sub>	7.5 – 10.5	7.5 – 8.8	5.8 – 6.9
	Estearico	C <sub>18:0</sub>	1.0 – 3.2	1.3 – 2.5	2.7 – 5.5
	Araquídico	C <sub>20:0</sub>	0.2 – 1.5	0.6 – 1.9	0.2 – 0.7
Ácidos grasos insaturados	Oleico	C <sub>18:1n-9</sub>	5.0 – 8.2	10.9 – 18.5	11.9 – 18.1
	Linoleico	C <sub>18:2n-6</sub>	1.0 – 2.6	1 – 2.1	1.4 – 2.8

La glicerina (Gli) es un polialcohol (Figura 1.2b) que se utiliza a nivel industrial en la elaboración de alimentos, medicamentos y cosméticos. Este compuesto es un líquido transparente y viscoso a temperatura ambiente, que tiene un sabor dulce. La Gli se obtiene convencionalmente por el proceso de Daicel que comprende la reacción del ácido peracético con el propileno, aunque también puede obtenerse como subproducto a partir de la producción de biodiésel de la hidrólisis de grasas e incluso a través de la fermentación microbiana [16]. El precio de la Gli industrial grado técnico (99.5% pureza) oscilaba entre \$ 16.88 M.N./kg y \$25.15 M.N./kg, valores reportados en el mes de junio de 2020 [17].

La reacción de glicerólisis de LM con Gli, es ttra ruta alterna reportada para la obtención de ML. El LM, cuya estructura se muestra en la Figura 1.3, es una sustancia que se puede obtener mediante la reacción de esterificación del aceite de coco [18] con metanol, o AL con metanol. La segunda ruta, que utiliza el AL como materia prima, se prefiere sobre la primera debido a que el aceite de coco se compone de una alta diversidad de ácidos grasos lo que resulta en una mezcla de esteres metílicos [19]. El LM es empleado a nivel industrial



como surfactante en la producción de jabones [20], como protector de alimentos para evitar las quemaduras generadas durante la refrigeración [21], y en los últimos años se ha estudiado su uso como biocombustible debido a su relativamente alto número de cetano cercano a 61 [22].



**Figura 1.3.** Fórmulas químicas de las materias primas empleadas en la reacción de glicerólisis para la obtención de ML. (a) Laurato de metilo y (b) Glicerina.

### 1.3 Usos de la monolaurina

La ML fue reportada por primera vez por Jon J. Kabara en 1966 [1] al estudiar la actividad de la ML como agente antimicrobiano; de hecho, algunas de sus investigaciones se han centrado en estudiar su efecto sobre el ADN y ARN de algunos virus [23,24]. En los resultados reportados por Kabara se describe que, al entrar en contacto con la ML, los virus pueden ser destruidos cuando sucede la ruptura de su capa exterior la cual está formada por lípidos y fosfolípidos [25].

En el contexto industrial, el uso de la ML se encuentra reportado en la fabricación de desodorantes, lociones y cosméticos. También se reporta el uso de la ML en la industria alimentaria, en particular, como suplemento alimenticio y preservador de alimentos, en este último caso, teniendo la función de inhibir o retrasar el crecimiento de microorganismos [2,4,26].

En la actualidad, la ML es considerada como una sustancia de amplio espectro ya que, diversos reportes de la literatura científica han indicado su eficacia en contra de algunos microorganismos patógenos. En este contexto, se puede mencionar la evaluación del efecto biocida de la ML en microorganismos como la *helicobacter pylori* [27], la cual es responsable de la gastritis crónica; influenza estacionaria y VIH-1[23], estreptococos (tipos A y B),

*chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrhoeae*, *staphylococcus aureus*, *helicobacter* y ciertos coronavirus [28], entre otros.

En el caso de animales, la ML se ha evaluado en rumiantes con la finalidad de evitar la metanogénesis, un padecimiento causado en el estómago de dichos animales que ocasiona pérdida de energía y, por consecuencia, disminución en su rendimiento productivo [29]. En pollos de engorda, la ML se ha usado como medicamento alternativo a los antibióticos convencionales en contra del parásito *Eimeria*, el cual es causante de diarreas severas. Los resultados mostraron que la ML funcionó significativamente sobre el parásito favoreciendo el crecimiento y la engorda de los pollos [30].

De manera natural, la ML se encuentra en la leche materna de la mujer en una concentración entre 1 y 3 mg/ml, así como en la leche de bovinos en una concentración cercana a 0.15 mg/ml. En la mujer, la ML se produce en el tracto digestivo mediante la transformación del AL por acción enzimática de lipasas. La ML, que se caracteriza por reforzar y favorecer el incremento de las defensas de los bebés en contra del ataque de ciertos microorganismos, es una de las principales sustancias en la leche materna por lo cual, su consumo en la etapa de lactancia es muy importante. No obstante, es importante mencionar que las fórmulas lácteas disponibles comercialmente en la actualidad no la contienen [31, 32].

#### 1.4 Producción de la monolaurina

Los métodos de síntesis química para la obtención de ML son esencialmente tres:

- i) la glicerólisis enzimática,
- ii) la esterificación de AL-Gli, y
- iii) la glicerólisis de LM-Gli.

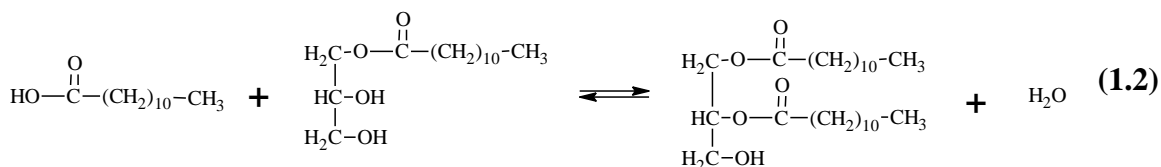
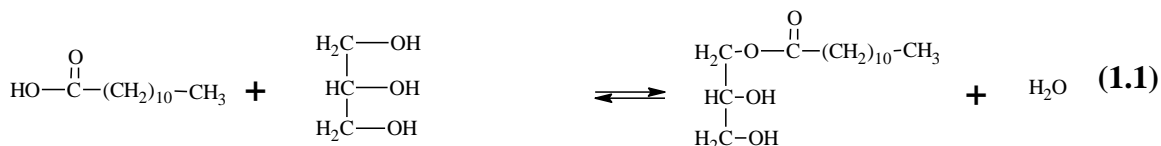
Si bien la reacción de glicerólisis catalizada por enzimas es uno de los métodos reportados en la literatura para la obtención de ML, en esta sección solo se describe brevemente ya que no formó parte de las reacciones de interés a estudiar en esta tesis doctoral. En contraparte, las reacciones de esterificación de AL-Gli, y la glicerólisis de LM-Gli, se describen con mayor profundidad en las secciones 1.5 y 1.6, respectivamente.

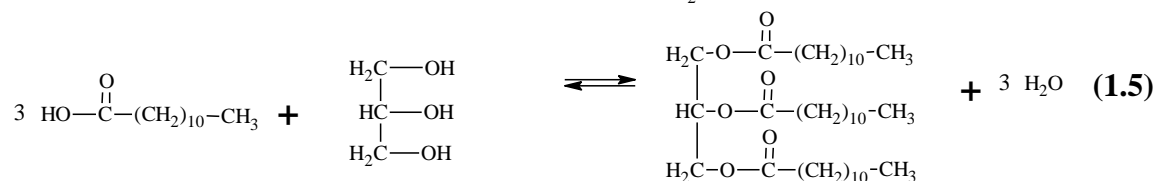
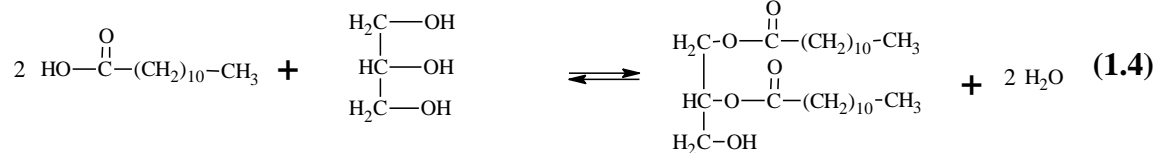
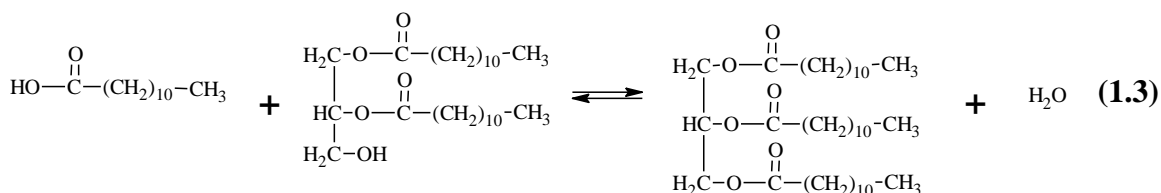


La glicerólisis catalizada por enzimas es una ruta que implica el uso de condiciones de reacción más moderadas comparadas con la glicerólisis química, la cual requiere de condiciones de temperatura y presión elevadas (entre 160 – 230°C y 15 – 80 bar, respectivamente) [3,33]. En esta ruta, se encuentra reportado el uso de AL y LM como materias primas logrando conversiones cercanas al 90 % empleando AL [2] y de hasta 95% con LM [34]. Si bien es cierto que la conversión de las materias primas es alta en ambos casos, el inconveniente en el uso de enzimas radica en su elevado costo de producción ya que al tener una estructura proteica los métodos de aislamiento, purificación y mantenimiento son altos lo cual resulta poco atractivo para ser escalado a nivel industrial [35,36].

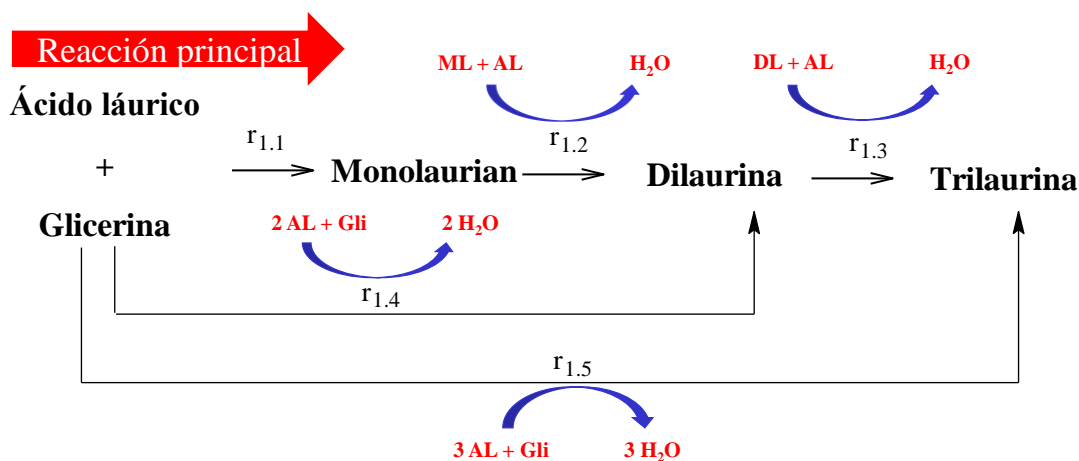
### 1.5 Esterificación de ácido láurico con glicerina

La reacción de esterificación, o mejor conocida como reacción de esterificación de Fischer, consiste en la formación de ésteres alquílicos de ácidos grasos y, en particular, ocurre cuando los ácidos grasos reaccionan con un alcohol primario o secundario en un medio ácido [37]. La reacción de esterificación también puede realizarse en la presencia de polialcoholes para formar monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos [38]. La reacción de esterificación, que es la ruta mayormente reportada en la literatura para la producción de ML, tiene lugar cuando una molécula de AL reacciona con una molécula de Gli [2] como se muestra en la reacción 1.1. En el transcurso de la reacción, la formación de productos secundarios o subproductos como la Dilaurina (DL) y la Trilaurina (TL) es posible y va acompañada de la coproducción de agua, tal y como se ilustra en las reacciones 1.1 – 1.3.



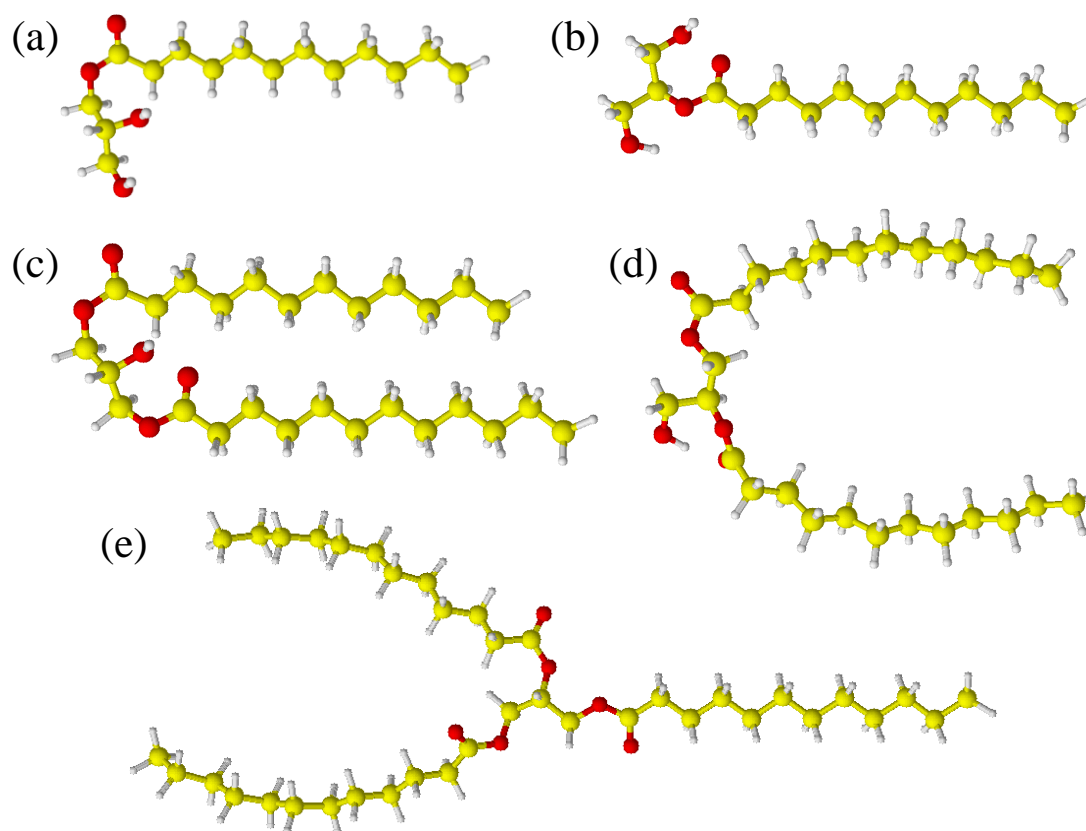


De manera más particular, la Figura 1.4 muestra la red de reacción propuesta entre el AL y la Gli para la producción de ML acompañada de la coproducción de DL y TL mediante trayectorias en serie y en paralelo, como se aprecia las velocidades de reacción tiene un subíndice el cual hace énfasis a las reacciones descritas arriba (1.1 - 1.5). La ruta principal denotada por las reacciones 1.1 – 1.3, muestra una secuencia de reacciones en serie, en donde el AL y la Gli producen ML, la ML formada reacciona con Gli para producir DL y, a su vez la DL reacciona con otra molecular de Gli para producir TL. La segunda ruta denotada por las reacciones 1.1, 1.4 y 1.5 en paralelo, sugiere que además de la ML, el AL y la Gli pueden combinarse para producir directamente tanto DL como TL.



**Figura 1.4.** Red de reacción con trayectorias en serie y paralelo de la reacción de esterificación entre ácido láurico y glicerina para producir ML, DL y TL.

Por último, es importante mencionar que debido a que la estructura de la glicerina posee tres grupos hidroxilo, durante la reacción de esterificación del AL con la Gli para la formación de ML, la cadena alifática del ácido graso puede incorporarse en las posiciones 1 (Figura 1.5a) o 2 (Figura 1.5b) de la molécula de Gli generando la formación de dos posibles isómeros. En este tenor, la DL como posible subproducto de reacción también puede generar 2 tipos de isómeros enlazando el AL en las posiciones 1,3 (Figura 1.5c) y 1,2 (Figura 1.5d) de la molécula de la Gli. Finalmente, la Figura 1.5e muestra la molécula de TL cuya formación tiene lugar cuando los tres sitios de la Gli son ocupados por tres moléculas de AL.



**Figura 1.5.** Posibles (sub)productos de reacción generados en la esterificación de AL con Gli: (a, b) isómeros de la ML, (c, d) isómeros de la DL y (e) TL

### 1.5.1 Reacción con catalizadores homogéneos

Desde hace algunos años se han empleado, como catalizadores, sustancias con naturaleza ácida, básica o enzimática, las cuales pueden estar en fase homogénea o

heterogénea [39] y cuya función es favorecer la conversión de la materia prima hacia la formación del producto deseado modificando la energía de activación correspondiente e incremento de la velocidad de reacción.

Entre los catalizadores reportados para producción de ML en fase homogénea destaca el ácido sulfúrico, cuya incorporación en la reacción resulta en conversiones de ML entre 59 y 85 % [16,40]. En el contexto de los catalizadores homogéneos, también se reporta el uso de soluciones de sales de circonio, hierro y aluminio [41]. No obstante, debido a que forman parte de la fase fluida de la reacción, una de las principales desventajas en el uso de catalizadores homogéneos ácidos reside principalmente en la etapa de purificación para separar el producto final de los reactantes no convertidos y el catalizador mismo, además de que deterioran los equipos de proceso por su naturaleza corrosiva [42].

### 1.5.2 *Reacción con catalizadores heterogéneos*

Como alternativa al uso de catalizadores homogéneos, la catálisis heterogénea resulta muy atractiva pues ofrecen mayores beneficios por su fácil recuperación y reutilización, menor dificultad en la separación y purificación de los productos de reacción sin un efecto corrosivo en los equipos de proceso, además de que algunos son menos costosos y tienen un menor impacto sobre el medio ambiente [43].

En este contexto, diversos materiales han sido reportados para la obtención de ML con valores de conversión variados que dependen del tiempo de reacción. Por ejemplo, el uso de zeolitas reporta una conversión de ML cercana a 45 % operando entre 5 y 24 horas de reacción [5,44], el uso de materiales mesoporosos como el gel de sílice [SiO<sub>2</sub>], MCM-41 [SiO<sub>2</sub>], HMS [SiO<sub>2</sub>] funcionalizados con ácido propilsulfónico [MCM-41 con R-SO<sub>3</sub>H] [6], resulta en una conversión de ML de 53 % entre 4 y 8 horas, mientras que sobre arcillas catiónicas, por ejemplo, orgáno-montmorillonita, la conversión de ML es de 71 % a 8 horas de reacción [45]. Sin embargo, estos materiales han exhibido algunos inconvenientes en la operación destacando el hecho de que los métodos de síntesis empleados son laboriosos y costosos lo cual hace que su precio a nivel comercial sea elevado y poco atractivo [46] y,



adicionalmente, la mayoría de estos catalizadores requieren la adición de solventes para ser funcionalizados, lo cual incrementa aún más su costo de producción.

### 1.5.3 Catalizadores ácidos propuestos en este trabajo de tesis

En esta sección se describen los materiales referidos como P6000 y Mex1115 propuestos para ser usados como catalizadores en la reacción de esterificación de AL-Gli; ambos materiales son baratos y de fácil acceso comercial siendo comercializados por las empresas Clarimex y Clariant, respectivamente. La empresa Clarimex [47] es una empresa que se especializa en los procesos de purificación y tiene presencia internacional en países como México, Estados Unidos y Brasil. A pesar de que su ramo principal es la fabricación y comercialización de diferentes tipos de carbones activados, también maneja otro tipo de materiales como arcillas activadas, resinas de intercambio iónico y medios filtrantes (antracitas, zeolitas, gravas y arenas) utilizados en los procesos de purificación para alimentos y bebidas, en los tratamientos de agua y aire, así como en la industria química para la eliminación de impurezas, etc. Por su parte, la empresa Clariant [48], que es una empresa que tiene presencia en casi todo el mundo, se dedica a la producción de productos químicos especializados para el cuidado personal, además de la fabricación de catalizadores, adsorbentes y aditivos para diversos sectores industriales.

De esta manera, de la arcilla P6000 se sabe que es una arcilla o tierra de blanqueo, la cual se utiliza como medio filtrante para la eliminación de jabones y fosfolípidos o como adsorbente de metales como el Ca, Fe y Mg. En el caso de la industria de los aceites, esta arcilla se utiliza para la remoción de color, clorofila y olor. La P6000 se caracteriza por ser una arcilla ácida al ser activada con ácidos y, de hecho, su mejor actividad se presenta cuando es evaluada en medios ácidos [49,50]. Las arcillas *Perform* pueden estar compuestas de minerales como la atapulgita y montmorillonita, y tiene un pH que se ubica entre 2.3 – 2.7 [15].

De la empresa Clariant, se propone el uso de la bentonita Mex1115. Las bentonitas son arcillas con características adsorbentes las cuales se clasifican en tres categorías principales según su proporción de cationes de sodio y calcio intercambiables que contienen,



índice de hinchamiento y pH. Estas categorías son, de manera correspondiente, bentonita de sodio natural, bentonita de calcio natural y bentonita de calcio activada (sodio-calcio) [51].

Las bentonitas tienen diversas aplicaciones a nivel industrial, por ejemplo, como tierra de blanqueo en la purificación de aceites y bebidas como los vinos, medio filtrante en los procesos de tratamientos de agua y lodos generados en la minería y purificación de combustibles usados en aviones, entre otros. La activación de éstas se realiza mediante métodos químicos que les confieren características únicas a las bentonitas para sus diversas aplicaciones industriales [52].

## 1.6 Glicerólisis de laurato de metilo con glicerina

### 1.6.1 Reacción con catalizadores heterogéneos

La glicerólisis de ésteres metílicos de ácidos grasos (EMAG) ocurre cuando una molécula de EMAG reacciona con una molécula de glicerina para producir una molécula de monoglicérido y metanol como subproducto; asimismo durante el transcurso de la reacción, también se puede dar la formación de diglicéridos y triglicéridos como subproductos [7].

Por su parte, la reacción de glicerólisis de LM para la obtención de ML es una ruta muy poco estudiada que, de acuerdo con los reportes de la literatura, puede ser catalizada principalmente por catalizadores modificados con soluciones que contienen cationes básicos como litio [53] y magnesio [54].

En la Figura 1.6, se muestra una propuesta de la red de reacción entre el LM y Gli; de manera similar a lo descrito arriba para la reacción de esterificación AL-Gli (ver Figura 1.4), existen dos rutas de reacción concomitantes de reacción en serie y paralelo, como se aprecia las velocidades de reacción tiene un subíndice el cual hace énfasis a las reacciones en específico (1.1 - 1.10). En la ruta en serie el LM reacciona con la Gli para producir ML (1.6) y, posteriormente, la ML reacciona con una molécula de LM para formar DL (reacción 1.7), la DL a su vez reacciona con otra molécula de LM para formar TL (1.8). La ruta de reacción en paralelo propone que el LM y la Gli pueden reaccionar para la formación directa de ML (1.6), DL (1.9) y TL (1.10). Al igual que la reacción de esterificación, también se pueden llegar a formar isómeros de las moléculas de ML y DL (*vide* Figura 1.5).



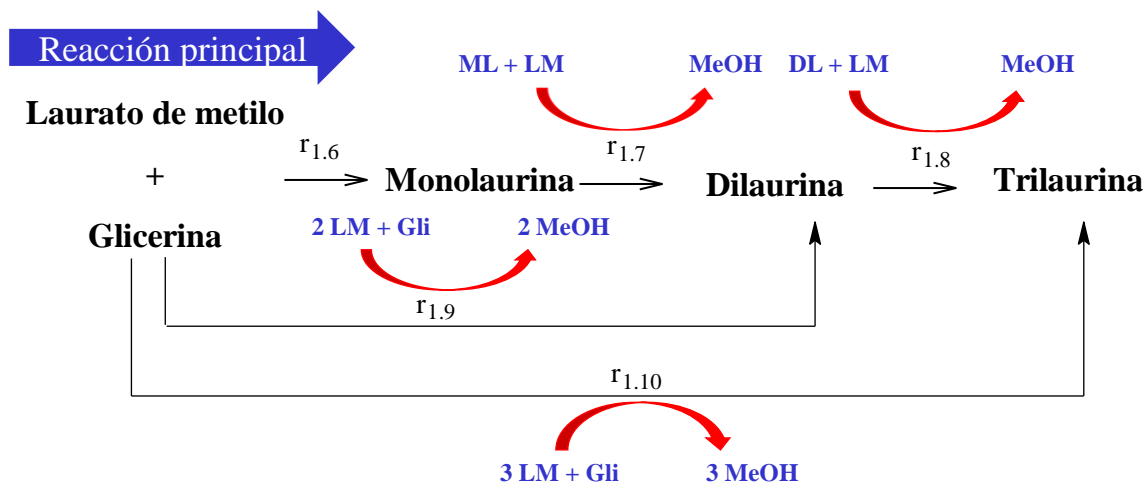
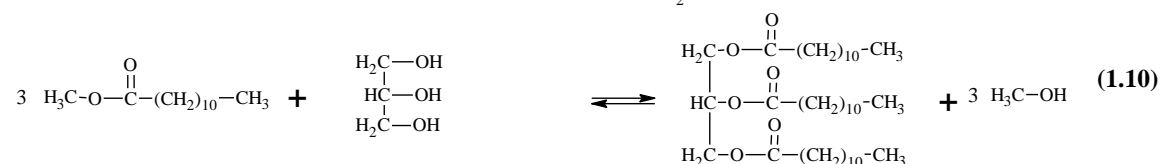
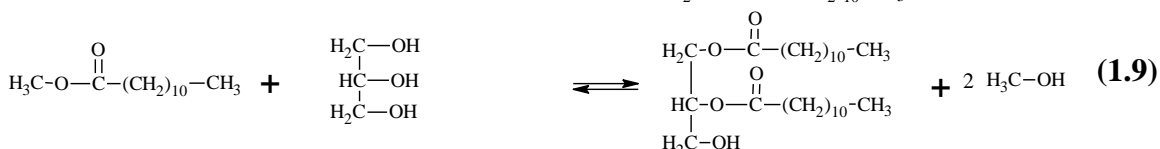
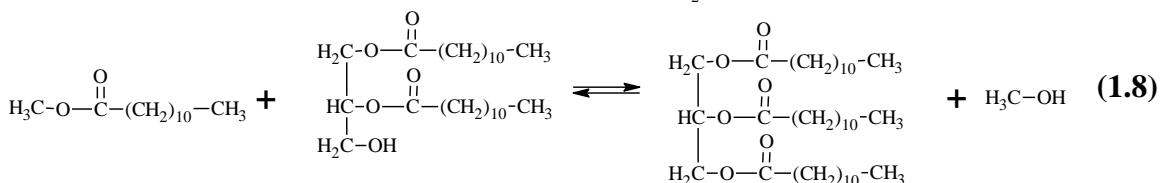
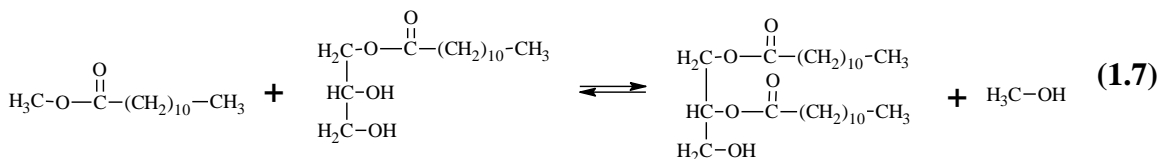
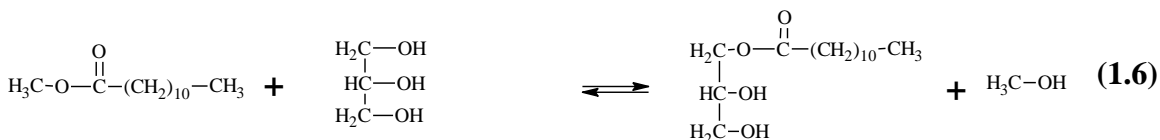
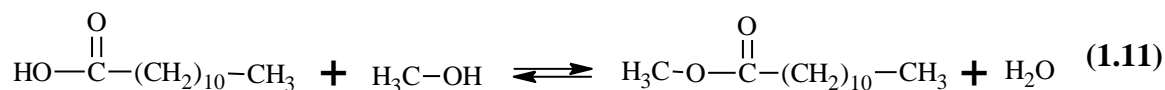


Figura 1.6. Red de reacción con trayectorias en serie y paralelo de la reacción de glicerólisis de laurato de metilo con glicerina para formar ML, DL y TL.

### 1.6.2 Síntesis de laurato de metilo como materia prima para la obtención de monolaurina

Es importante mencionar que, por las razones expuestas a continuación, al inicio de las actividades experimentales de la tesis, se decidió sintetizar en el laboratorio el LM. Primero, en los inicios este proyecto de investigación, el mundo se encontraba bajo una condición de pandemia por el Sars-Covid 19 y, debido a esto, la adquisición de esta materia prima era complicada con los proveedores nacionales e internacionales (a través de sus representantes de ventas) de reactivos químicos. En segundo lugar, los pocos proveedores que contaban con la materia prima indicaban en sus cotizaciones un tiempo de entrega muy largo de hasta tres meses una vez fincado el pedido. Y tercero, otra desventaja importante es que los precios de LM en ese tiempo de pandemia oscilaban entre los \$325 M.N./g y \$525 M.N./g más cargo de envío dependiendo del proveedor y la región. Así, considerando que se requería de un mínimo de 25 g de LM para llevar a cabo una reacción, entonces se necesitaría una inversión entre \$6500.00 M.N. y \$ 13,125.00 M.N. por reacción. Por lo tanto, considerando los experimentos formales y las pruebas preliminares se necesitarían entre \$195,000.00 M.N. y \$393,750.00 M.N. A pesar de lo anterior mencionado, se vio la ventaja de sintetizar LM porque se contaba con la materia prima AL y el metanol, los cuales son reactivos que se encuentran disponibles con cualquier proveedor y son económicos. Además, se vio la oportunidad de emplear una metodología de síntesis que no se encontraba reportada en la literatura la cual se describe con detalle en el Capítulo 3 de este reporte de tesis y los resultados se pueden consultar en el Capítulo 6.

Así, la estequiometría de producción de LM haciendo reaccionar el AL con metanol se muestra en la reacción 1.11, reacción que puede ser promovida mediante el uso catalizadores homogéneos, heterogéneos y enzimáticos.



Respecto al uso de catalizadores enzimáticos, se ha reportado el uso de lipasas y diferentes alcoholes con valores variados de conversiones de la materia prima (AL); por ejemplo, la lipasa de *Candida antarctica*, alcanzando una conversión de AL ( $X_{AL}$ ) de 92.5 % a 60°C durante 4 h, 2.5 % lipasa y relación molar 2:1 (etanol: LA) [55]; la lipasa de



*Aspergillus flavus*, exhibió una  $X_{AL}$  de 96 % a 40 °C durante 24 h, 20 mg lipasa/ml substrato y relación molar 2:1 (etanol: LA) [56]; la lipasa de *Porcine pancreatic*, logrando  $X_{AL}$  de 38 % a 40 °C durante 8 h, 30 mg lipasa/ml substrato y relación molar 3:1 (alcohol láurico: LA)[57] y la lipasa de *Rhizomucor miehei*, con una  $X_{AL}$  =92.2 % a 47.5 °C durante 1.25 h, 45 % lipasa y relación molar 1.5:1 (hexanol: LA) [58]. Con relación a la ruta enzimáticas, se han detectado algunas desventajas, por ejemplo, el requerir del uso de solventes para ser fijadas a superficies, el costo elevado de producción y síntesis de enzimas, y la necesidad de operar a tiempos relativamente largos, además de que las enzimas son susceptibles a desnaturalización con pequeños cambios de temperatura.

Con respecto a la obtención de LM empleando catalizadores heterogéneos, diversos materiales evaluados bajo diferentes condiciones de reacción han sido reportados resultando también en valores variados de conversiones de AL; por mencionar algunos, la halloysita con 95.02 % a 160 °C durante 2 h, 12 % de catalizador y relación molar 12:1 (alcohol:AL) [59]; la montmorillonita, 96.67 % a 160 °C, 2 h 12 % de catalizador y relación molar 12:1 de alcohol:AL [60]; el nanocatalizador ácido ( $Ag_1(NH_4)_2PW_{12}O_{40}/UiO-66$ ), > 80 % a 150 °C durante 5 h, 10 % de catalizador, relación molar 15:1 alcohol:AL [61]; laurato de zinc ( $ZnL_2$ ), ca. 92 % a 180 °C durante 1.8 h, 2–10 % de catalizador y relación molar 8:1 alcohol:AL [62]; y zirconia sulfatada, 99.8 % a 67 °C durante 12 h, 2 % de catalizador y relación molar 15:1 alcohol:AL [63]. Es necesario mencionar que, en lo general, estos catalizadores muestran diversas desventajas destacando el hecho de requerir del uso de ácidos fuertes y temperaturas altas para su activación, la demanda de tiempos de reacción prolongados, acompañados de una relativa alta severidad en las condiciones de temperatura y presión altas durante la reacción.

Por su parte, en la ruta homogénea se demandan condiciones de reacción más moderadas en comparación con la ruta heterogénea y enzimática en términos de las variables tiempo de reacción, cantidad de catalizador y relación molar alcohol:AL. En cuanto a los catalizadores y condiciones de proceso, se encuentra reportado el uso de sulfato de amonio férrico, con 99.8 % de conversión del AL a 65 °C durante 1.5 h, 8% de catalizador y relación molar 6:1 (metanol: AL) [42]; de líquidos iónicos como el sulfato de hidrógeno de 1-metil-2-pirrolidinio con 98.4 % de conversión del AL at 70 °C durante 2.27 h, 5.23% de catalizador y relación molar de 7.68:1 (metanol: AL) [64] y de pirrolidinio sulfonado con 95.3 % de



conversión de AL a 70 °C durante 1 h, 10% de catalizador y relación molar 9:1 (metanol: AL) [65].

Por otro lado, Cholakov *et al.*, reportaron el uso del ácido sulfúrico como catalizador homogéneo en la reacción de mezclas de ácido oleico y LM (relación 92.5/7.5 y 85/15) a punto de ebullición normal de metanol (64.6 °C) durante 2 h, 0.6 % de catalizador y relación molar de 6:1 metanol: AL logrando un número ácido de 0.2 mg KOH/g en la mezcla (92.5/7.5) y 0.5 mg KOH/g en la mezcla (85/15) [66]. Por su parte, Murad *et al.* reportaron una conversión de AL cercana a 88 % a 70 °C durante 1.67 h, 0.66% de catalizador y una relación molar de 9:1 (etanol: LA) [67]; y Margarida *et al.* investigaron el efecto del agua en la reacción etanol:AL alcanzando una conversión de AL de *ca.* 85 % a 70°C durante 2.92 h, 0.66 % de catalizador, con relaciones molares 9:1 (etanol: AL) y 9:1 (etanol: agua) [68].

En el marco de lo comentado en secciones previas, en el contexto general, en el presente trabajo de tesis se estudian dos rutas encaminadas a la producción sintética de la monolaurina. La primera corresponde a la esterificación de ácido láurico con glicerina, y en la segunda la reacción de glicerólisis de laurato de metilo con glicerina. Por las razones previamente expuestas, una sección separada de este trabajo de tesis está dedicado a la síntesis del laurato de metilo a partir de la esterificación del ácido láurico con metanol en la presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

Particularizando, la esterificación de AL-Gli se enfocó en la investigación de materiales sólidos con características ácidas: la arcilla P6000 y la bentonita Mex1115, obtenidas de las empresas Clarimex y Clariant, respectivamente. Estos materiales, que se encuentran disponibles comercialmente, son activados mediante el uso de ácidos fuertes generando materiales con sitios ácidos de Brønsted fuertes que se espera que favorezcan esta reacción de esterificación. En una primera etapa, el desempeño de estos prototipos catalíticos se evaluó a escala laboratorio a idénticas condiciones para fines comparativos. En una segunda etapa, el material que presentó la mayor conversión y selectividad a ML se estudió con en detalle aplicando un diseño de experimentos formal de superficie de respuesta del tipo CCD-FC con la finalidad de calificar y cuantificar el efecto de las variables de reacción; relación molar Gli:AL (1 – 6 mol:mol), masa del catalizador (1 – 5 %p respecto a la masa del AL), temperatura (100 – 170 °C), y tiempo (0.5 – 6 h) sobre la conversión de AL y la



selectividad y rendimiento a ML. Es de destacar que la selectividad a los (sub)productos (ML, DL y TL) de la reacción se determinó con la técnica de qRMN  $^1\text{H}$  mediante la adecuación de ecuaciones que permitirán obtener los valores numéricos correspondientes.

En lo que respecta a la esterificación de AL-Metanol, este reporte de tesis se enfocó en la producción de LM, precursor químico que se utiliza en la glicerólisis de LM-Gli, La reacción de esterificación homogénea para producir LM se catalizó con ácido sulfúrico como catalizador, asistiendo el proceso mediante la dispersión de alta trasquilación conocida en la literatura científica en inglés como *high-shear mixing* (HSM). El efecto de cuatro variables de reacción de importancia, *viz.*, la relación molar metanol:AL (2 – 13 mol:mol), masa del catalizador (0.25 – 4 % respecto a la masa del AL), temperatura (30 – 60 °C), tiempo (1 – 12 min) y velocidad de dispersión (500 – 2000 rpm) sobre la conversión de AL se analizó utilizando también un diseño de experimentos del tipo CCD-FC.

En el contexto del diseño de experimentos, notar que en ambas reacciones (la esterificación AL-Gli y la esterificación AL-Metanol) se utilizaron diseños de experimentos del tipo CCD-FC (*face-centered central composite design*) con el cual, mediante la combinación de herramientas gráficas (gráficos de efectos principales e interacciones binarias), de regresión (ajuste a un modelo de regresión) y estadísticas (ANOVA, intervalos de confianza) se calificaron y luego se cuantificaron los efectos lineales y cuadráticos de los factores, así como la interacción que pudiera existir determinando su significancia estadística según criterios aplicables (F-Fisher, *t-student*, valor p). El CCD-FC se basa en la metodología de superficie de respuesta por lo cual se construyeron superficies de respuesta con un modelo matemático para determinar puntos estacionarios para fines de predicción y optimización; todo esto con un número razonable de experimentos.

## 1.7 Referencias bibliográficas

- [1] J.J. Kabara, Antimicrobial agents derived from fatty acids, J. Am. Oil Chem. Soc. 61, (1984) 397–403. <https://doi.org/10.1007/BF02678802>.
- [2] B. Zha, Z. Chen, L. Wang, R. Wang, Z. Chen, L. Zheng, Production of glycerol monolaurate-enriched monoacylglycerols by lipase-catalyzed glycerolysis from



- coconut oil, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 116 (2014) 328–335. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201300243>.
- [3] A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, Catalysts for the production of fine chemicals: production of food emulsifiers, monoglycerides, by glycerolysis of fats with solid base catalysts, *J. Catal.* 173 (1998) 315–321. <https://doi.org/10.1006/jcat.1997.1930>.
- [4] C.C.B. Pereira, M.A.P. Da Silva, M.A.P. Langone, Enzymatic synthesis of monolaurin, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 114 (2004) 433–445. <https://doi.org/10.1385/ABAB:114:1-3:433>.
- [5] C. Márquez-Alvarez, E. Sastre, J. Pérez-Pariente, Solid catalysts for the synthesis of fatty esters of glycerol, polyglycerols and sorbitol from renewable resources, *Top. Catal.* 27 (2004) 105–117. <https://doi.org/10.1023/B:TOCA.0000013545.81809.bd>.
- [6] W.D. Bossaert, D.E. De Vos, W.M. Van Rhijn, J. Bullen, P.J. Grobet, P.A. Jacobs, Mesoporous sulfonic acids as selective heterogeneous catalysts for the synthesis of monoglycerides, *J. Catal.* 182 (1999) 156–164. <https://doi.org/10.1006/jcat.1998.2353>.
- [7] C.A. Ferretti, R.N. Olcese, C.R. Apesteguía, J.I. Di Cosimo, Heterogeneously-catalyzed glycerolysis of fatty acid methyl esters: reaction parameter optimization, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 10387–10394. <https://doi.org/10.1021/ie9004783>.
- [8] American chemical society, Chemistry for life, Lauric acid, <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/l/lauric-acid-myristic-acid.html>, (acceso: Septiembre 2021).
- [9] J.J. Lal, S. Kumar, Coconut palm, en: encyclopedia of food sciences and nutrition. Academic Press. (2003) 1464-1475. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00263-7>.
- [10] A.P. Dale, M.L. Meara, The component fatty acids and glycerides of palm-kernel oil. *J. Sci. Food Agric.* 6 (1955) 166-170. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740060309>.
- [11] F.L. Jackson, H.E. Longenecker, The fatty acids and glycerides of babassu oil, *Oil & Soap.* 21 (1944) 73–75. <https://doi.org/10.1007/BF02568011>.



- [12] J.B. German, C.J. Dillard, Saturated fats: A perspective from lactation and milk composition, *Lipids*. 45 (2010) 915–923. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3445-9>.
- [13] Independent commodity intelligence services, ICIS, <https://www.icis.com/explore/resources/news/2019/04/17/10349676/asia-c12-lauric-acid-discussions-fall-on-weak-feedstock-pko-prices>, (acceso: Septiembre 2021).
- [14] Avizorquimica, <https://avizorquimica.com.mx/>, (acceso: Agosto 2024).
- [15] G.R. List, H.B.W. Patterson, Bleaching and purifying fats and oils: theory and practice. Editorial AOCS Press, United States of America, (2009). <https://doi.org/10.1016/C2015-0-02456-X>.
- [16] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.
- [17] HBI, <http://www.hbint.com/datas/media/590204fd077a6e381ef1a252/sample-quarterly-glycerine.pdf>, (acceso: septiembre 2021).
- [18] M. Satyanarayana, C. Muraleedharan, A comparative study of vegetable oil methyl esters (biodiesels), *Energy*. 36 (2011) 2129–2137. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2010.09.050>.
- [19] P. Nakpong, S. Wootthikanokkhan, High free fatty acid coconut oil as a potential feedstock for biodiesel production in Thailand, *Renew. Energy*. 35 (2010) 1682–1687. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2009.12.004>.
- [20] J. Sharma, D. Batovska, Y. Kuwamori, Y. Asano, Enzymatic chemoselective synthesis of secondary-amide surfactant from N-methylethanol amine, *J. Biosci. Bioeng.* 100 (2005) 662–666. <https://doi.org/10.1263/jbb.100.662>.
- [21] R.B.H. Wills, G. Hopkirk, K.J. Scott, Use of fatty acid methyl esters and edible fats and oils to reduce soft scald of apples, *J. Sci. Food. Agric.* 31 (1980) 663–666. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740310708>.



- [22] J. Yanowitz, E.M.A. Ratcliff, R.L. McCormick, J.D. Taylor, M.J. Murphy Battelle, Compendium of experimental cetane numbers, (2014). [www.nrel.gov/publications](http://www.nrel.gov/publications).
- [23] S. Lieberman, M.G. Enig, H.G. Preuss, A review of monolaurin and lauric acid, *Alternative & Complementary Therapies*. 12 (2006) 310–314. <https://doi.org/10.1089/act.2006.12.310>.
- [24] J.S. Bradley, J.B. Antimicrobial Agents en: Principles and practice of pediatric infectious diseases. (2012) 1453-1484.e5. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00294-4>.
- [25] F.O. Nitbani, Jumina, D. Siswanta, E.N. Sholikhah, D. Fitriastuti, Synthesis and antibacterial activity of 1-monolaurin, *Orient. J. Chem.* 34 (2018) 863–867. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340233>.
- [26] D. Dwi Anggoro, R. Rikardo Putra, H. Oktaviani, L. Af'idatul Kamilah, F. Chamdani, Dealumination and characterization of ZSM - 5 as catalyst for glycerol conversion to glycerol monolaurate, *Reaktor*. 18 (2018) 110. <https://doi.org/10.14710/reaktor.18.2.110-116>.
- [27] H. Hilmarsson, H. Thormar, J.H. Thráinsson, E. Gunnarsson, Effect of glycerol monocaprate (monocaprin) on broiler chickens: an attempt at reducing intestinal *Campylobacter* infection, *Poult. Sci.* 85 (2006) 588–592. <https://doi.org/10.1093/ps/85.4.588>.
- [28] I. Virucidal, Glycerol monolaurate, an analogue to a factor secreted by *Lactobacillus*, is virucidal against enveloped viruses, including HIV-1, *mBio*. 11 (2020) 1–17. <https://doi.org/10.1128/mbio.00686-20>.
- [29] F. Klevenhusen, L. Meile, M. Kreuzer, C.R. Soliva, Effects of monolaurin on ruminal methanogens and selected bacterial species from cattle, as determined with the rumen simulation technique, *Anaerobe*. 17 (2011) 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.07.003>.
- [30] B.F. Fortuoso, J.H. dos Reis, R.R. Gebert, M. Barreta, L.G. Griss, R.A. Casagrande, T.G. de Cristo, F. Santiani, G. Campigotto, L. Rampazzo, L.M. Stefani, M.M. Boiago, L.Q. Lopes, R.C.V. Santos, M.D. Baldissera, R.A. Zanette, T. Tomasi, A.S. Da Silva,



- Glycerol monolaurate in the diet of broiler chickens replacing conventional antimicrobials: impact on health, performance and meat quality, *Microb. Pathog.* 129 (2019) 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.005>.
- [31] P.M. Schlievert, S.H. Kilgore, K.S. Seo, D.Y.M. Leung, Glycerol monolaurate contributes to the antimicrobial and anti-inflammatory activity of human milk, *Sci. Rep.* 9 (2019) 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51130-y>.
- [32] M.S. Zhang, A. Sandouk, J.C.D. Houtman, Glycerol monolaurate (GML) inhibits human T cell signaling and function by disrupting lipid dynamics, *Sci. Rep.* 6 (2016) 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep30225>.
- [33] F. Alashek, M. Keshe, G. Alhassan, Preparation of glycerol derivatives by entered of glycerol in different chemical organic reactions: a review, *Results Chem.* 4 (2022) 100359. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100359>.
- [34] N.N.A. Jamlus, D. Derawi, J. Salimon, Production of MAG via enzymatic glycerolysis, *AIP Conf. Proc.* 1678 (2015) 050034. <https://doi.org/10.1063/1.4931313>.
- [35] P. Lozano, Sustainable catalysis in ionic liquids, Editorial CRC Press, United State of America, (2019). <https://doi.org/10.1201/9781315148694>.
- [36] Merck, Lipasa cost, [https://www.sigmaaldrich.com/MX/Es/Search/Lipase?Focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=lipase&type=product\\_name](https://www.sigmaaldrich.com/MX/Es/Search/Lipase?Focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=lipase&type=product_name), (acceso: Septiembre 2021)
- [37] R.W. Griffin, *Química orgánica moderna*, Editorial Reverté, Barcelona, España, (1981).
- [38] S. Lombana Coy, Jahir., Vega Jurado, Jaider., Britton Acevedo, Emyle., Herrera Velásquez, *Biodiésel: Producción, calidad y caracterización*, Editorial Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia, (2015).
- [39] M.E. Borges, L. Díaz, Recent developments on heterogeneous catalysts for biodiesel production by oil esterification and transesterification reactions: a review, *Renew.*



- Sustain. Energy Rev. 16 (2012) 2839–2849.  
<https://doi.org/10.1016/j.rser.2012.01.071>.
- [40] G. Widiyarti, M. Hanafi, W.P. Soewarso, Study on the synthesis of monolaurin as antibacterial agent againsts *Staphylococcus aureus*, Indones. J. Chem. 9 (2010) 99–106. <https://doi.org/10.22146/ijc.21569>.
- [41] R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, The esterification of glycerine with lauric acid catalyzed by multi-valent metal salts. Selective formation of mono- and dilaurins, Catal. Commun. 9 (2008) 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.03.024>.
- [42] S. Ganesan, S. Nadarajah, M. Khairuddean, G.B. Teh, Studies on lauric acid conversion to methyl ester via catalytic esterification using ammonium ferric sulphate, Renew. Energy. 140 (2019) 9–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.renene.2019.03.031>.
- [43] I.M. Atadashi, M.K. Aroua, A.R. Abdul Aziz, N.M.N. Sulaiman, The effects of catalysts in biodiesel production: a review, J. Ind. Eng. Chem. 19 (2013) 14–26.  
<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2012.07.009>.
- [44] D. Cardoso, E. Sastre, S. Carlos, S.P. Brasil, Esterification of lauric acid with glycerol using modified zeolite beta as catalyst, Stud. Surf. Sci. Catal. 130 (2000) 3417–3422.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-2991\(00\)80551-0](https://doi.org/10.1016/S0167-2991(00)80551-0).
- [45] T.Y. Wibowo, R. Zakaria, A.Z. Abdullah, Selective glycerol esterification over organomontmorillonite catalysts, Sains. Malays. 39 (2010) 811–816.  
<https://core.ac.uk/download/pdf/33341941.pdf>.
- [46] Merck, Sílice,  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/643645?lang=es&region=M>  
[X](#), (acceso: Septiembre 2021).
- [47] Clarimex, <https://clarimex.com/index-es.php>, (acceso: Agosto 2024).
- [48] Clariant, <https://www.clariant.com/es/Corporate>, (acceso: Agosto 2024).
- [49] Pureflo, Oil-dri, [https://www.pure-flo.com/downloads/pureflo\\_brochure.pdf](https://www.pure-flo.com/downloads/pureflo_brochure.pdf),  
(acceso: septiembre 2021).



- [50] Pureflo, <https://www.ataendustriyel.com.tr/site-resimleri/editor/images/Agartma-Topraklari-En.pdf>, (acceso: Septiembre 2021).
- [51] Wine Colloids, en: *Enological Chemistry*, Elsevier. (2012) 323–354. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-388438-1.00019-4>.
- [52] Clariant, Bentonite, <https://www.clariant.com/es/Corporate/Blog/2020-Blog-Posts/07/Bentonite>, (acceso: septiembre 2021).
- [53] A.Z. Abdullah, T.Y. Wibowo, R. Zakaria, Effect of tetramethyl ammonium hydroxide on the activity of LiOH-intercalated montmorillonite catalyst in the transesterification of methyl laurate with glycerol, *Chem. Eng. J.* 167 (2011) 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.12.078>.
- [54] J. Barrault, S. Bancquart, Y. Pouilloux, Selective glycerol transesterification over mesoporous basic catalysts, *Comptes. Rendus. Chimie.* 7 (2004) 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2003.12.006>.
- [55] S.D. Gawas, S. V. Jadhav, V.K. Rathod, Solvent free lipase catalysed synthesis of ethyl laurate: optimization and kinetic studies, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 180 (2016) 1428–1445. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2177-6>.
- [56] C. Solarte, E. Yara-Varón, J. Eras, M. Torres, M. Balcells, R. Canela-Garayoa, Lipase activity and enantioselectivity of whole cells from a wild-type *Aspergillus flavus* strain, *J. Mol. Catal. B. Enzym.* 100 (2014) 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2013.12.005>.
- [57] S. Gogoi, S. Hazarika, P.G. Rao, N.N. Dutta, Esterification of lauric acid with lauryl alcohol using cross-linked enzyme crystals: solvent effect and kinetic study, *Biocatal. Biotransformation.* 24 (2006) 343–351. <https://doi.org/10.1080/10242420600997495>.
- [58] S.W. Chang, J.F. Shaw, K.H. Yang, I.L. Shih, C.H. Hsieh, C.J. Shieh, Optimal lipase-catalyzed formation of hexyl laurate, *Green Chem.* 7 (2005) 547–551. <https://doi.org/10.1039/b501724f>.



- [59] L. Zatta, J.E.F. da C. Gardolinski, F. Wypych, Raw halloysite as reusable heterogeneous catalyst for esterification of lauric acid, *Appl. Clay. Sci.* 51 (2011) 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.10.020>.
- [60] L. Zatta, L.P. Ramos, F. Wypych, Acid-activated montmorillonites as heterogeneous catalysts for the esterification of lauric acid with methanol, *Appl. Clay. Sci.* 80–81 (2013) 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2013.04.009>.
- [61] Q. Zhang, Q. Zhang, T. Yang, D. Lei, J. Wang, Y. Zhang, Y. Zhang, Efficient production of biodiesel from esterification of lauric acid catalyzed by ammonium and silver co-doped phosphotungstic acid embedded in a zirconium metal-organic framework nanocomposite, *ACS Omega.* 5 (2020) 12760–12767. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00375>.
- [62] E.J.M. De Paiva, V. Graeser, F. Wypych, M.L. Corazza, Kinetics of non-catalytic and ZnL2-catalyzed esterification of lauric acid with ethanol, *Fuel.* 117 (2014) 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2013.09.016>.
- [63] A. Rachmat, W. Trisunaryanti, Sutarno, K. Wijaya, Synthesis and characterization of sulfated zirconia mesopore and its application on lauric acid esterification, *Mater. Renew. Sustain. Energy.* 6 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40243-017-0097-1>.
- [64] B. Han, W. Zhang, F. Yin, S. Liu, X. Zhao, J. Liu, C. Wang, H. Yang, Optimization and kinetic study of methyl laurate synthesis using ionic liquid [Hnmp]HSO<sub>4</sub> as a catalyst, *R. Soc. Open. Sci.* 5 (2018) 180672. <https://doi.org/10.1098/rsos.180672>.
- [65] B. Han, F. Yin, S. Liu, X. Zhao, J. Liu, C. Wang, H. Yang, W. Zhang, Synthesis and optimization of methyl laurate using sulfonated pyrrolidonium ionic liquid as a catalyst, *Int. J. Chem. React. Eng.* 17 (2019) 20180144. <https://doi.org/10.1515/ijcre-2018-0144>.
- [66] G. Cholakov, S. Yanev, V. Markov, Esterification of mixtures of pure fatty acids with methanol, *J. Chem. Technol. Metall.* 48 (2013) 489–496. [https://journal.uctm.edu/node/j2013-5/10-Cholakov\\_489-496.pdf](https://journal.uctm.edu/node/j2013-5/10-Cholakov_489-496.pdf).
- [67] P.C. Murad, F. Hamerski, M.L. Corazza, L.F.L. Luz, F.A.P. Voll, Acid-catalyzed esterification of free fatty acids with ethanol: an assessment of acid oil pretreatment,



- kinetic modeling and simulation, *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 123 (2018) 505–515. <https://doi.org/10.1007/s11144-017-1335-3>.
- [68] B.R. Margarida, L.I. Flores, F. Hamerski, F.A.P. Voll, L.F. Luiz, Simulation, optimization, and economic analysis of process to obtain esters from fatty acids, *Biofpr.* 15 (2021) 749–769. <https://doi.org/10.1002/bbb.2186>.



# Capítulo II

## Diseño de experimentos: conceptos fundamentales y aplicación

---



*¿Acaso, no estoy yo aquí, que tengo el honor y la dicha de ser tu madre? ¿Acaso, no estás bajo mi protección y resguardo? ¿Acaso, no soy yo la fuente de tu alegría? ¿Acaso, no estás en el hueco de mi manto, en el cruce de mis brazos? ¿Tienes necesidad de alguna otra cosa?*

***Santa María de Guadalupe***

## 2.1 Sumario del capítulo

Este capítulo está dedicado a ofrecer información introductoria del diseño de experimentos (DoE) formal como antecedente teórico básico a su aplicación en el estudio del efecto de las variables de reacción en los procesos de esterificación y glicerólisis vía síntesis de LM, que serán ofrecidos más adelante en los capítulos 5 y 6. En la primera parte se define lo que es un diseño de experimentos, concebido como una herramienta para planear, de manera sistemática con orden y rigor estadístico, los experimentos a realizar generando datos que, al tratarse mediante técnicas estadísticas formales, ofrezcan información objetiva sobre el impacto de las variables y su interacción sobre una respuesta particular. También se hace referencia a algunas aplicaciones particulares del DoE así como una recapitulación de los diseños de mayor uso según los reportes de la literatura científica. Más adelante, se ofrece una clasificación de los distintos DoE con relación a su alcance y objetivo de estudio, poniendo especial atención a los diseños del tipo superficie de respuesta.

De manera inicial, por su amplio uso y simplicidad, se mencionan los diseños del tipo factorial en su forma completa denotada por  $2^k$  y  $3^k$ , o en su forma fraccionada representados como  $2^{k-p}$  y  $3^{k-p}$ , describiendo sus características, alcances y limitaciones. Los diseños  $3^k$  se ofrecen como opción al  $2^k$  con fines de optimización del proceso, sin embargo, su uso no es práctico por el alto número de experimentos requeridos para procesos con más de tres variables ( $k > 3$ ). Por tanto, se ofrece información sobre diseños de experimentos alternativos, con fines de optimización, centrando la atención en el Box-Behnken, el Doehlert y, particularmente, el Central Compuesto (CCD). El CCD, que es un diseño basado en la metodología de superficie de respuesta, es una extensión de un diseño factorial  $2^k$  adicionado con puntos axiales, cuyo número de experimentos es sustancialmente menor que un diseño  $3^k$  y que permite desglosar el efecto de curvatura en términos de los efectos cuadráticos individuales. Al final del capítulo y en el contexto de esta tesis, se presenta un resumen de los diseños de experimentos ofrecidos en la literatura para la obtención de ML por la esterificación AL-Gli y glicerólisis LM-Gli, y la esterificación AL-metanol a LM con el fin de delimitar la región experimental de las reacciones ya mencionadas y aplicar apropiadamente un diseño CCD de caras centrales (CCD-FC) en el estudio riguroso de las variables de las reacciones.



## 2.2 Diseño de experimentos

El diseño de experimentos, (*Design of Experiments, DoE*), es una herramienta estadística de recopilación y análisis de datos que sirve no sólo para establecer qué variables son importantes en un proceso, sino también definir las condiciones de proceso a las cuales se debe operar para optimizar el valor de una respuesta en particular. El DoE fue introducido en la década de 1920 por Sir Ronald Fischer para investigación agrícola [1].

El DoE se ha utilizado para planear experimentos a nivel laboratorio, banco, piloto e industrial buscando el desarrollo y la optimización de procesos, productos y servicios; sin embargo, éste se puede adaptar a las necesidades que uno desea y se encuentra reportado su uso en otros campos como la ciencia con diversas aplicaciones; por ejemplo, mecánica [2], materiales y catálisis [3], energía [4] y química [5] por mencionar algunas.

El DoE se ocupa de planificar, realizar, analizar e interpretar pruebas controladas para evaluar una variable (x) y su interacción con otras variables (y), definidas en el DoE como factores (k), con el fin de determinar el efecto sobre una respuesta o una serie de respuestas (Y). En otras palabras, el DoE es el medio para realizar un estudio detallado de variables o factores sobre una o más respuestas, utilizando una estrategia lógica y estructurada. En este sentido, existen pautas y procedimientos que permiten apoyar la elección del DoE para utilizar.

Ilzarbe *et al.* [1] recomiendan comenzar el proceso con la definición del objetivo del estudio, lo que permitirá elegir el tipo de DoE más apropiado y de ahí, disponer del tamaño del experimento, el número de factores que influyen en la variable respuesta y el tipo de datos a utilizar en el proceso (experimentales o simulados). Jankovic *et al.* [6] sugieren definir los objetivos y las variables de respuesta, los factores determinantes, los niveles por factor, el tipo de DoE y culminar con la ejecución del experimento. Las variables incorporadas al DoE, el número de factores, los niveles y la lógica para seleccionarlos, generalmente dependen del tipo de investigación (cribado, caracterización u optimización), el tipo de proceso y los recursos disponibles. De manera general, las etapas sugeridas para planificar y llevar a cabo el DoE se muestran en la Tabla 2.1 [7].



**Tabla 2.1.** Etapas que se deben de considerar para realizar un diseño de experimentos.

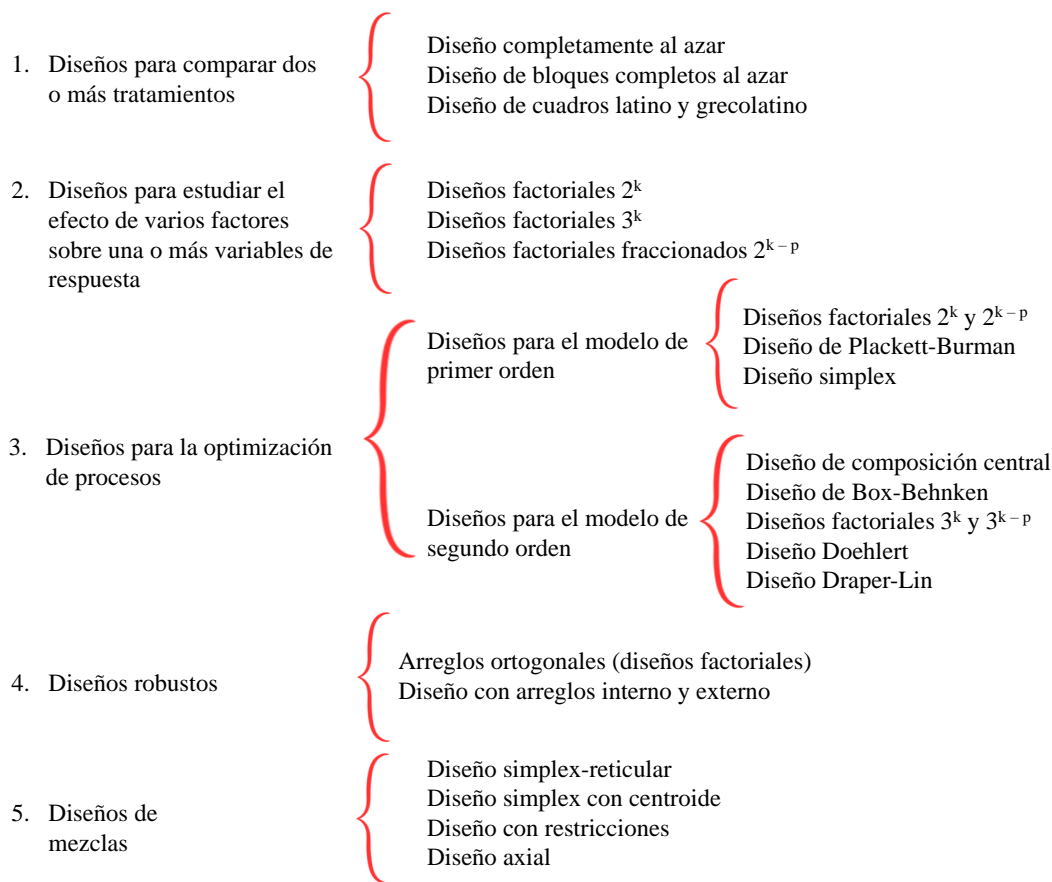
No.	Etapas	Descripción
1.	Definición del (los objetivo(s))	Referente al problema o problemas que se desean investigar
2.	Definición de las variables de respuesta	Es el resultado medible o cuantificable de cada experimento
3.	Definición de los factores y niveles	Definición de las variables que modifiquen la variable de respuesta
4.	Selección del tipo de DoE	La elección del DoE se basa en la identificación de factores importantes o para la optimización de la función factor respuesta y para determinar la cantidad de experimentos a realizar
5.	Definición y ejecución de experimentos.	Los experimentos se basan en el uso de un diseño de matriz que contiene las condiciones explícitas de los ensayos.
6.	Análisis (estadístico) de los resultados experimentales	El análisis de datos se basa en el uso de métodos gráficos y estadísticos como la regresión y el análisis de varianza (ANOVA)
7.	Conclusiones y recomendaciones.	Presentación de resultados, gráficas, tablas y, si aplica, prueba de validación (reproducibilidad).

Una de las etapas más críticas en el diseño de experimentos es la selección del tipo de DoE, lo cual no es un asunto trivial ya que existen diferentes tipos de diseños como, por ejemplo, los diseños factoriales del tipo  $2^k$  [2],  $3^k$  [8] o factoriales fraccionales  $2^{k-p}$  y  $3^{k-p}$ , [9], diseño experimental ortogonal fraccional L9 [3], diseño de cribado definitivo (*definitive screening design, DSD*) [10], diseño Plackett-Burmann (*Plackett-Burmann design, PBD*), diseño compuesto central (*Central Composite Design, CCD*), diseño BBD (*Box-Behnken Design, BBD*) y diseño Taguchi (*Taguchi design, TD*) [11], entre otros. Por lo cual, es común que los ingenieros e investigadores basen su elección en el objetivo del análisis, la relación a la importancia de los factores, el número de experimentos, el tiempo de la experimentación y el costo de la experimentación [6].



### 2.3 Clasificación de los diseños de experimentos

Como se mencionó anteriormente, existen diferentes tipos de DoE, y aunque existen pautas que deben considerarse cuando se van a utilizar (Tabla 2.1), la elección del DoE a utilizar puede ser todo menos trivial pues, en la práctica, pueden surgir dudas de la mejor elección según los propósitos buscados. En la Tabla 2.1 se muestran algunos puntos esenciales que sirven como referencia para la selección del DoE aunque existen aspectos adicionales que en la actualidad influyen en la elección del DoE como son, aparte del costo y el tiempo del experimento, el número de factores y niveles de cada factor, la precisión deseada y la relación de factores y las respuestas obtenidas con fines de control, predicción e incluso optimización [12].

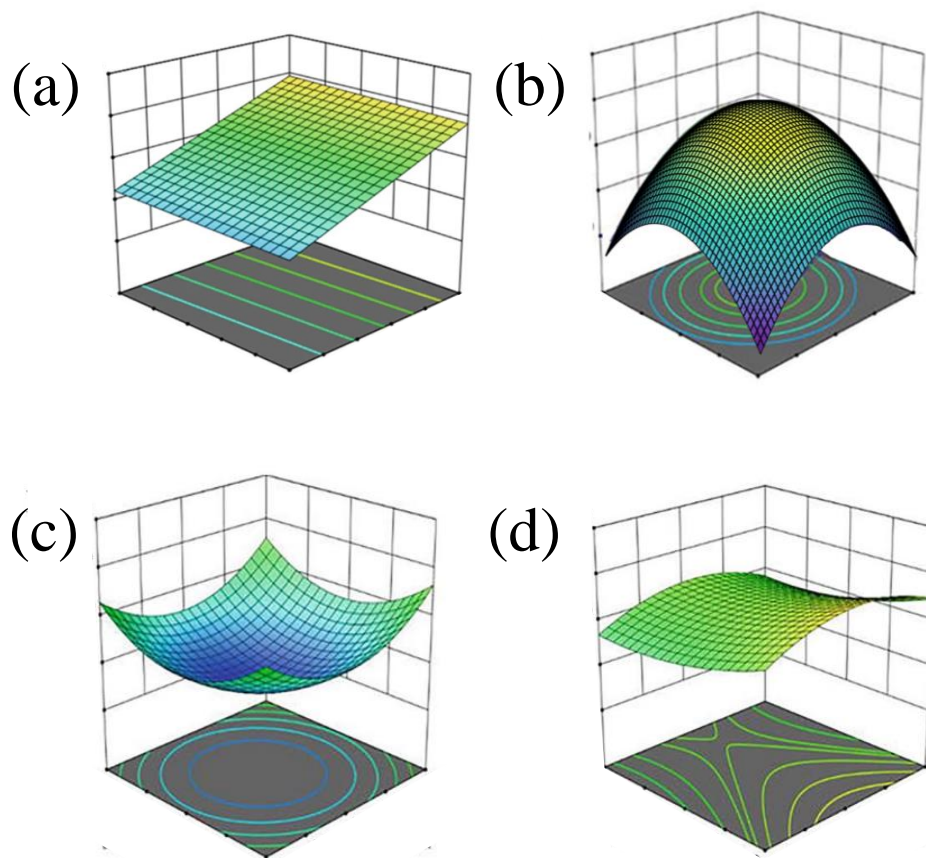


**Figura 2.1.** Clasificación de los diseños experimentales. Figura tomada de la referencia [12].

En la Figura 2.1 se muestra un esquema general de los tipos de DoE que existen y su alcance, destacando entre ellos los diseños utilizados en la optimización de procesos como es el caso del CCD, BBD,  $3^k$ ,  $3^{k-p}$ , Doehlert Design y Draper-Lin, por mencionar algunos. La característica que tienen estos diseños es que se basan en la metodología de superficie de respuesta (MSR), en donde, el tratamiento estadístico del DoE se realiza sobre los datos ajustados por un modelo matemático de regresión usualmente de segundo orden [9,13]. A partir de los datos ajustados es posible determinar la significancia estadística de los diferentes tratamientos mediante un análisis estadístico riguroso conocido como análisis de varianza (ANOVA) y cuantificar los efectos principales (lineales y cuadráticos) al contrastar contra los estimados de dichos efectos e interacciones con sus intervalos de confianza (IC). En este contexto, los resultados del ANOVA e IC permitirán generar un modelo matemático reducido el cual contemplará los tratamientos que expresen consistencia y significancia estadística a un nivel de probabilidad determinado, y que tendrá que ser validado experimentalmente. Por ende, el modelo matemático permitirá la construcción de superficies de respuesta (SR) y la determinación de puntos estacionaros para fines de optimización [14].

En el contexto de las SR, a manera de ejemplo, la Figura 2.2 muestran algunas de las topologías más representativas de este tipo de gráficos, los cuales se pueden construir a partir del modelo de regresión desarrollado de acuerdo con la MSR [15,16]. Notar que las SR son tridimensionales (3D) en las que grafican dos factores o variables independientes a la vez, y una respuesta. La Figura 2.2 (a) exhibe el gráfico para un modelo de regresión cuyos parámetros son esencialmente significativos para los términos de primer orden, y las Figura 2.2 (b – d) muestran modelos de regresión con parámetros significativos para los términos de segundo orden. Notar que en estos gráficos, la ubicación del punto estacionario en la SR varía; en la Figura 2.2 (b) se muestra un punto de máximo valor en la respuesta, en la Figura 2.2 (c) se despliega un punto de mínimo valor de respuesta y la Figura 2.2 (d) presenta la localización de puntos silla.





**Figura 2.2.** Ejemplos de gráficos de superficies de respuesta con sus gráficos de contorno (proyecciones en el eje x-y) según el modelo de regresión: (a) primer orden, (b) segundo orden con punto máximo, (c) segundo orden con punto mínimo y (d) segundo orden con punto silla. Figuras tomadas de las referencias [15,16].

## 2.4 Diseños factoriales

### 2.4.1 Diseño $2^k$

Los diseños factoriales (DF), con representación general dada por “ $n^k$ ”, son considerados diseños experimentales clásicos que se han empleado ampliamente para la planificación de experimentos científicos y han mostrado muy buena eficacia en el estudio de procesos de diferente naturaleza. Los DF se basan en la combinación de factores y sus

interacciones simultáneamente y se representan con la Ecuación 2.1, donde, “m” es el número total de tratamientos a ejecutar, “n” es el número de niveles de cada factor y “k” es el número de factores o variables independientes. Por la forma de esta ecuación general, si se evaluarán diversas variables tomando en cuenta las combinaciones posibles, implicaría una gran cantidad de experimentos factoriales; sin embargo, el uso de los DF completos o parciales, que son diseños ortogonales equilibrados, permite la estimación de todos los factores principales y sus interacciones con un número relativamente reducido de experimentos [17].

$$m=n^k \quad 2.1$$

Por su simplicidad, el diseño factorial completo del tipo  $2^k$  que se caracteriza por tener 2 niveles, bajo representado por “-” o “-1” y alto denotado por “+” o “+1”, donde el número de experimentos factoriales incrementa exponencialmente al incrementar el número de factores, es de los más utilizados. Su uso se recomienda cuando el número de factores se encuentra entre 2 y 5 variables ( $2 \leq k \leq 5$ ). Por ejemplo, si se desean evaluar 2 variables ( $x_1$  y  $x_2$ ) en un diseño factorial tipo  $2^k$  se tendrían 2 niveles por factor dando un total de 4 experimentos factoriales como se observa en la Ecuación 2.2, este valor corresponde al número de combinaciones posibles que se tienen entre variables. Si se analizaran 3 variables ( $x_1$ ,  $x_2$  y  $x_3$ ) el número total de experimentos factoriales incrementaría a 8, y así sucesivamente [9]. En las Tabla 2.2 y Tabla 2.3 se muestran las matrices experimentales codificadas cuando se analizan dos ( $k = 2$ ) y tres factores ( $k = 3$ ) y las Figura 2.3a y Figura 2.3b, muestra la representación gráfica de las posiciones que toman los factores en el diseño, cuando se analizan dos y tres factores, respectivamente.

Este diseño es ampliamente utilizado para determinar los efectos lineales de los factores sobre la(s) respuesta(s) así como las interacciones entre los factores, principalmente las binarias. A pesar de ser atractivo por utilizar un número reducido de experimentos, tiene varias limitantes como la imposibilidad de abordar efectos de curvatura, por lo que no sirve para fines de optimización. No obstante poder evaluar el llamado efecto de curvatura con la incorporación de réplicas en el llamado punto central (factores en su nivel medio o “0”) del diseño  $2^k$ , no es posible desglosar dicha curvatura en términos de los factores individuales del diseño.



$$m=n^k=2^2=4$$

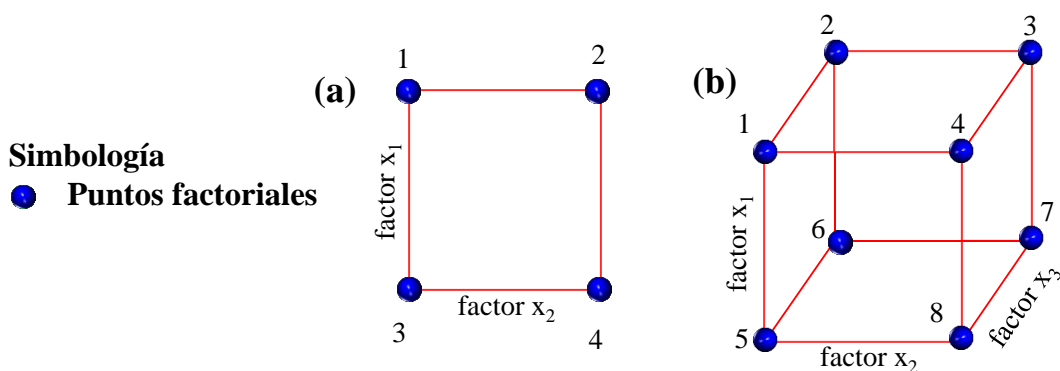
2.2

**Tabla 2.2.** Matriz experimental codificada del diseño factorial  $2^k$  cuando  $k=2$ . Adaptada de la referencia [18].

Bloque	No. de tratamiento	Factores y niveles	
		$x_1$	$x_2$
Factorial	1	+	-
	2	+	+
	3	-	-
	4	-	+

**Tabla 2.3.** Matriz experimental codificada del diseño factorial  $2^k$  cuando  $k=3$ . Adaptada de la referencia [18].

Bloque	No. de tratamiento	Factores y niveles		
		$x_1$	$x_2$	$x_3$
Factorial	1	+	-	-
	2	+	-	+
	3	+	+	+
	4	+	+	-
	5	-	-	-
	6	-	-	+
	7	-	+	+
	8	-	+	-



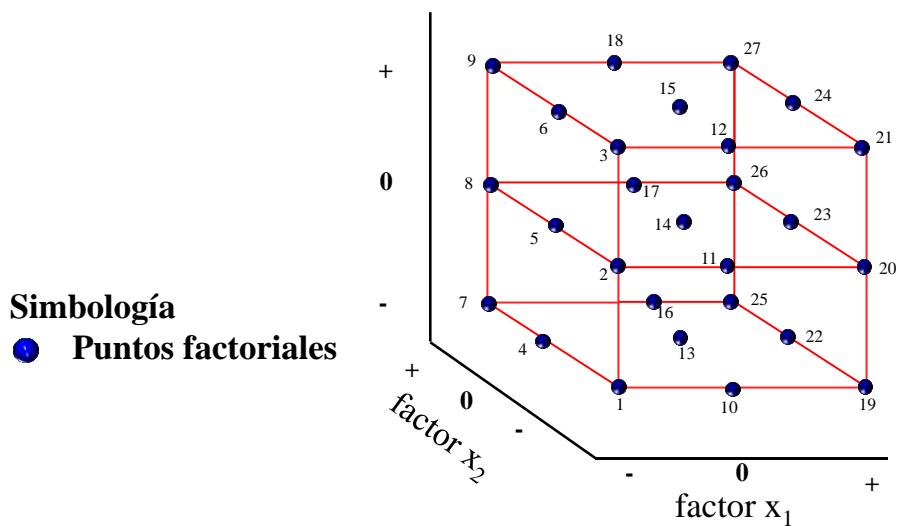
**Figura 2.3.** Representación gráfica del  $2^k$  cuando se analizan para un diseño de 2 factores ( $k=2$ ) y tres factores ( $k=3$ ). Figura adaptada de la referencia [18].

2.4.2 Diseño factorial  $3^k$

El DF del tipo  $3^k$  (Ecuación 2.3) se caracteriza por tener 3 niveles por factor, al incorporar un nivel medio en el intervalo del factor que permite evaluar los efectos de curvatura (cuadráticos) de manera explícita por factor recurriendo, desventajosamente, a un número de experimentos notablemente mayor que el DF  $2^k$ . Por ejemplo, si se desean evaluar 2 variables ( $x_1$  y  $x_2$ ) en un diseño factorial tipo  $3^k$  se tendrían 3 niveles por factor dando un total de 9 experimentos factoriales como se observa en la Ecuación 2.3, lo cual corresponde al número de combinaciones posibles que se tienen entre variables. Al incrementar el número a 3 factores ( $x_1, x_2$  y  $x_3$ ) el número de experimentos factoriales se incrementa a 27, con 4 factores ( $x_1, x_2, x_3$  y  $x_4$ ) aumenta a 81 y así consecutivamente. Claramente, para un proceso con más de 3 variables, el número de experimentos crece notablemente por lo que su uso suele limitarse a procesos multivariados para  $k \leq 4$ . La representación gráfica cuando  $k=3$  se muestra en la Figura 2.4 y en la Tabla 2.4, se muestra la matriz experimental para 3 factores y se considera 3 niveles por factor (-, 0, +).

$$m=n^k=3^2=9$$

2.3



**Figura 2.4.** Representación gráfica del  $3^k$  cuando se analizan tres niveles con tres factores.

Figura adaptada de la referencia [9].

**Tabla 2.4.** Matriz experimental codificada del diseño factorial  $3^k$  cuando  $k=3$ . Adaptada de la referencia [9].

Bloque	No. de tratamiento	Factores y niveles		
		X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
Factorial	1	-	-	-
	2	-	-	0
	3	-	-	+
	4	-	0	-
	5	-	0	0
	6	-	0	+
	7	-	+	-
	8	-	+	0
	9	-	+	+
	10	0	-	-
	11	0	-	0
	12	0	-	+
	13	0	0	-
	14	0	0	0
	15	0	0	+
	16	0	+	-
	17	0	+	0
	18	0	+	+
	19	+	-	-
	20	+	-	0
	21	+	-	+
	22	+	0	-
	23	+	0	0
	24	+	0	+
	25	+	+	-
	26	+	+	0
	27	+	+	+

## 2.5 Diseños de superficie de respuesta

### 2.5.1 Diseño $3^k$

Cómo fue comentado con anterioridad en la sección 2.4.2, el  $3^k$  es un tipo de diseño factorial que, a diferencia del  $2^k$ , pertenece a la familia de DoE del tipo superficie de respuesta. Al incorporar puntos experimentales en el nivel medio o central de los factores del diseño, el DF  $3^k$  tiene la particularidad de poder utilizarse con fines de optimización de procesos, al permitir desglosar los efectos de los factores en sus componentes lineales y cuadráticos. A pesar de que este diseño tiene la bondad de desglosar la curvatura de los factores, su uso se limita a procesos con 2 o 3 factores; cuando el número de factores es mayor, el número de experimentos incrementa sustancialmente además de que, para la estimación del error puro, se requiere incorporar réplicas completas o parciales, lo que incrementa el número de ensayos, el tiempo y el costo. Por este motivo, otros tipos de diseños de superficie de respuesta son reportados de manera más masiva en la literatura, el caso particular de los diseños Box-Behnken, Central Compuesto, Draper-Lin y Doehlert y (ver Figura 2.1) los cuales se describen sucintamente a continuación.

### 2.5.2 Diseño tipo Box-Behnken - BBD

El BBD es un diseño que se basa en la MSR que resulta adecuado para analizar procesos que involucren tres factores o más con un número de experimentos razonable. El diseño fue desarrollado por G. E. P. Box and D. Behnken en 1960 y se caracteriza por ubicar los puntos experimentales en el medio de los bordes, favoreciendo una mejor descripción de la curvatura y la contribución de los efectos cuadráticos al efecto principal de un factor. Tal y como sucede en el caso del DF  $2^k$ , la incorporación de réplicas (al menos tres) en el punto central permite la estimación del error puro. Por la ubicación de los puntos se puede decir que el diseño BBD es de tipo rotatable o casi rotatable [6,19]. La fórmula que se muestra en la Ecuación 2.4 permite determinar el número total de experimentos (N), donde, k es el número de factores y  $n_0$  es el número de réplicas en el punto central.

$$N=2k(k-1)+n_0 \quad 2.4$$



**Tabla 2.5.** Matriz experimental codificada de un BBD de tres factores n forma codificada.

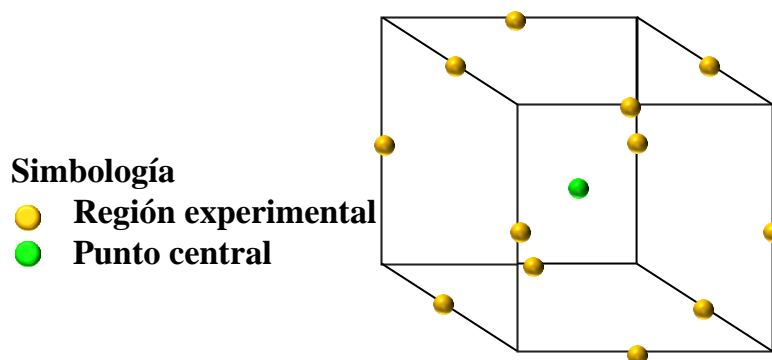
La matriz experimental exhibe los experimentos del bloque semifactorial y del punto central replicado.

Bloque	No. de experimento	Factores y niveles		
		X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
Semifactorial	1	-	-	0
	2	+	-	0
	3	-	+	0
	4	+	+	0
	5	-	0	-
	6	+	0	-
	7	-	0	+
	8	+	0	+
	9	0	-	-
	10	0	+	-
	11	0	-	+
	12	0	+	+
Réplicas en punto central	13	0	0	0
	14	0	0	0
	15	0	0	0
	16	0	0	0
	17	0	0	0

A manera de ejemplo, la Tabla 2.5 despliega la serie de experimentos por realizar, es decir, la matriz experimental codificada, para un diseño BBD de 3 factores ( $k=3$ ) con cinco réplicas en el punto central ( $n_0 = 5$ ) resultando en un número de número total de experimentos igual a  $N=17$ . Este valor es el resultado de la combinación de los puntos medios en los bordes de la región analizada y en el punto central, más, los experimentos replicados en el punto central. Notar que cada factor tiene tres niveles los cuales están codificados como “-1”, “0” y “+1”, mientras que la matriz experimental se compone de un bloque llamado semifactorial y un segundo bloque que incorpora las réplicas en el punto central.

La representación gráfica del diseño BBD para tres factores se puede observar en la Figura 2.5 notando que los experimentos de la región semifactorial se ubican en el punto medio de los bordes y se denotan por los colores rojo, azul y amarillo. En contra parte, el

punto central se ubica en el centro de la región experimental y se diferencia por ser el punto de color verde.



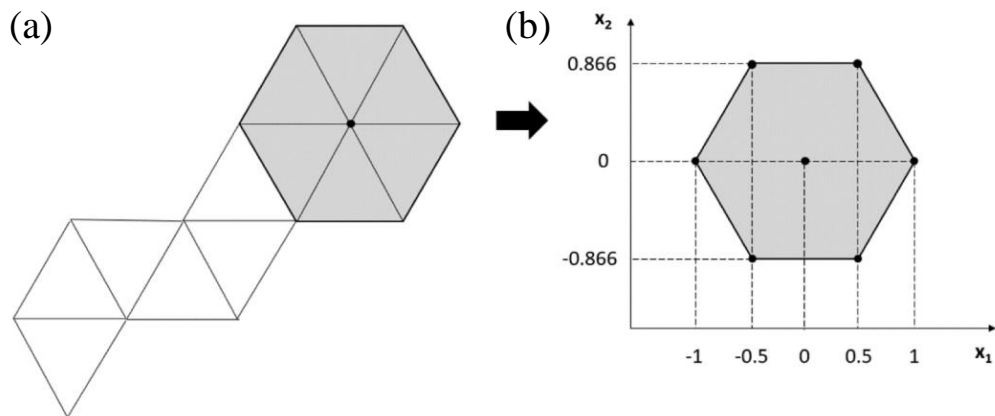
**Figura 2.5.** Representación gráfica del BBD de tres factores ( $k=3$ ). Figura adaptada de la referencia [19].

### 2.5.3 Diseño tipo Doehlert

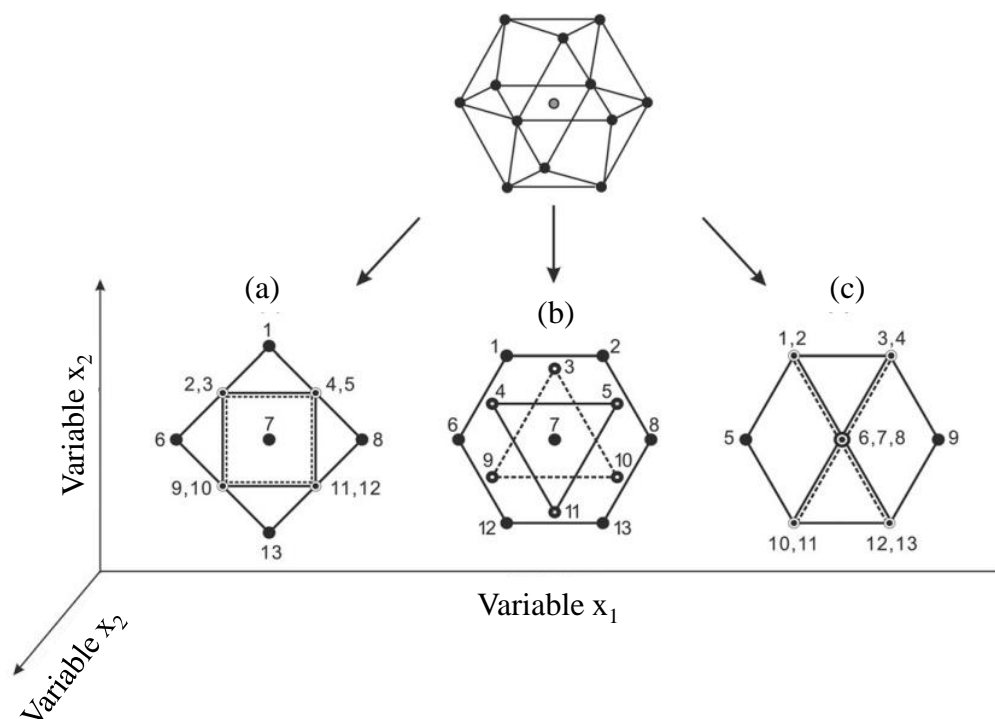
El diseño Doehlert Design (*Doehlert Design, DD*) o también conocido como “*Uniform Shell Design*”, es un DoE que es útil para la optimización de proceso y fue desarrollado en 1970 por David H. Doehlert. El DD tiene es un diseño no rotatorio con un número de experimentos ( $N$ ) que está determinado por la Ecuación 2.5, donde, ( $k$ ) es el número de factores y ( $n_0$ ) es el número de puntos centrales los cuales, como fue referido ya para el BBD, permite la estimación del error puro.

Este tipo de diseño, gráficamente se forma a partir de figuras geométricas regulares con  $k + 1$  vértices, es decir, se generan simplex regulares de  $k$  dimensiones. Por ejemplo, cuando  $k = 2$ , se forma un triángulo equilátero (Figura 2.6),  $k = 3$ , se forma un tetraedro (Figura 2.7) y  $k > 3$ , se forma un hiperpoliedro. Por ejemplo, si se desea desarrollar el DD para tres factores y contemplando un punto central (en la práctica se sugiere replicarlo al menos tres veces), entonces, el número total de experimentos ascendería a  $N= 13$  con una representación gráfica mostrada en la Figura 2.7.

$$N=k^2+k+n_0 \quad 2.5$$



**Figura 2.6.** Representación gráfica del diseño DD cuando  $k=2$ : (a) formación de hexágonos a partir de triángulos equiláteros, y (b) codificación de los niveles para un diseño de 2 factores. Figura tomada de la referencia [20].



**Figura 2.7.** Representación gráfica del DD cuando  $k = 3$ . Proyecciones en el plano basados en: (a) la cara triangular, (b) la cara cuadrática y (c) el vértice del cuboctaedro. Figura tomada de la referencia [21].

A manera de ejemplo, la Tabla 2.6 despliega la matriz experimental de un DD con tres factores que, al incluir tres réplicas en el punto central, resulta en 15 experimentos [20,

21]. Notar que, de manera interesante, el número de niveles por factor es diferente: el factor 1 tiene 5 niveles denotados por  $-1, -0.5, 0, 0.5$  y  $1$ , el factor 2 tiene 7 niveles denotados por  $-0.866, -0.577, -0.289, 0, 0.289, 0.577, 0.866$ , y el factor 3 tiene 3 niveles referidos por  $-0.817, 0, 0.817$ . Lo anterior se identifica como una de las ventajas más salientes del DD, particularmente cuando en el proceso es necesario evaluar una variable independiente de alta relevancia incorporando un mayor número de niveles, y viceversa en el caso de una variable de menor interés.

**Tabla 2.6.** Matriz experimental de un DD en forma codificada con tres factores. La matriz experimental incluye los puntos experimentales y las réplicas en el punto central. Tabla tomada de la referencia [21].

No. de experimento	Factores y niveles		
	$x_1$	$x_2$	$x_3$
1	1	0	0
2	0.5	0.866	0
3	0.5	0.289	0.817
4	-1	0	0
5	-0.5	-0.866	0
6	-0.5	-0.289	-0.817
7	0.5	-0.866	0
8	0.5	-0.289	-0.817
9	-0.5	0.866	0
10	0	0.577	-0.817
11	-0.5	0.289	0.817
12	0	-0.577	0.817
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

#### 2.5.4 Diseño central compuesto - CCD

Los diseños del CCD están contruidos a partir de DF del tipo  $2^k$ , previamente descritos en la sección 2.4, y que destacan por ser DoE que requieren un número relativamente bajo de experimentos al incorporar sólo dos niveles por factor, aunque limitados a estimar efectos lineales e interacciones. Si bien la incorporación de puntos



centrales replicados permite tener un estimado de la curvatura generada por los factores es imposible de saber cuál a qué factor(es) se le atribuye.

En el DoE tipo  $2^k$  extendido con réplicas en punto central (PC), denotado como  $2^k$ -PC, es posible indagar de manera gráfica y estadística sobre la curvatura de la respuesta a través de la significancia estadística del efecto cuadrático. Utilizando la matriz experimental de  $2^k$ -PC, extendida mediante la incorporación de un bloque de experimentos adicional, es posible desglosar la curvatura global en efectos cuadráticos individuales, lo cual resulta en un DoE que se conoce como diseño central compuesto, “CCD” (*central composite design*, CCD) por sus siglas en inglés.

Propuesto por Box-Wilson en 1951, el CCD es un diseño no tan simple como el DoE tipo  $2^k$ , ni tan complejo como el DoE tipo  $3^k$ , que considera, en lo general, un número de experimentos intermedio comparando con los diseños  $2^k$  y  $3^k$ , a través de los cuales es posible no sólo determinar los efectos principales de los factores y sus interacciones binarias, sino también desglosar la curvatura de dichos factores.

La matriz experimental del CCD comprende tres bloques generales, a saber, el llamado bloque de factorial, el bloque de los puntos axiales o puntos estrella y las réplicas en el punto central que se utilizan para estimar el error puro como ya fue comentado en los diseños DD y BBD. Notar que, mediante la incorporación del bloque de puntos axiales, en los cuales los factores se encuentran en su nivel intermedio, los efectos principales pueden ser desglosados en sus componentes lineal y cuadráticos sin ambigüedades, lo cual le confiere una mayor robustez al diseño [22,23].

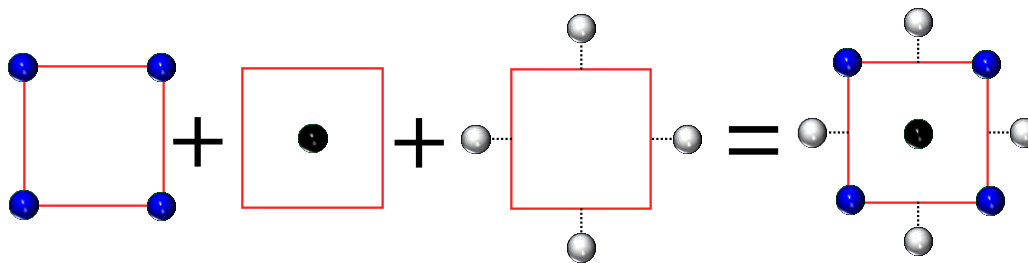
El número de experimentos totales (N) generados para un CCD se puede calcular con la Ecuación 2.6, en donde k es el número de factores y  $n_c$  el número de réplicas en el punto central, mientras que el primer término cuantifica los experimentos del bloque factorial, el segundo término los experimentos en el bloque axial y el tercero las réplicas. Típicamente, las réplicas del punto central pueden realizarse entre 3 y 6 veces [24]. Por ejemplo, para el caso de  $k=2$  considerando 5 réplicas en el punto central ( $n_c=5$ ), el número total de experimentos asciende a  $N = 13$  ( $4 + 4 + 5$ ), mientras que para el caso donde  $k=3$  con el mismo número de réplicas en el punto central, el número total de experimentos es  $N=19$  ( $8 + 6 + 5$ ).



$$N = 2^k + 2k + n_c$$

2.6

En las siguientes figuras, se muestra la representación gráfica del espacio experimental del diseño CCD cuando  $k=2$  (Figura 2.8) y  $k=3$  (Figura 2.9). Visualmente, los puntos de color azules son los puntos que corresponden a la región factorial, el punto de color rojo corresponde al punto central y los puntos de color gris son los puntos axiales o puntos estrella de la matriz experimental.



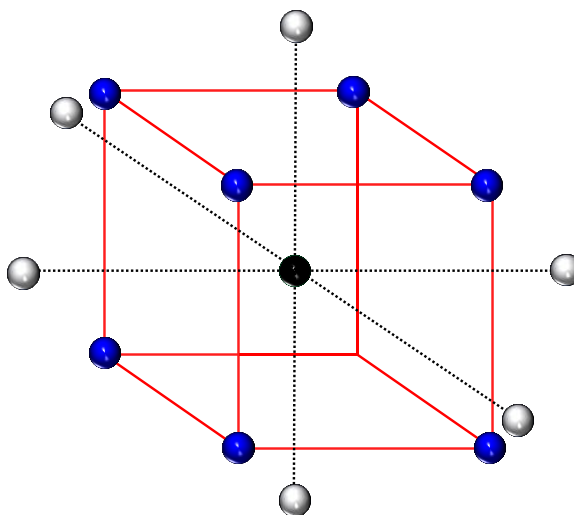
### Simbología

- Puntos factoriales
- Punto central
- Puntos axiales

**Figura 2.8.** Representación gráfica del CCD cuando se analizan dos niveles con dos factores.

### Simbología

- Puntos factoriales
- Punto central
- Puntos axiales



**Figura 2.9.** Representación gráfica del CCD cuando se analizan dos niveles con tres factores.

El CCD es un diseño  $2^k - PC$  extendido- con puntos axiales los cuales, de manera interesante, pueden estar ubicados en el interior o exterior de la región factorial e inclusive pueden coincidir con la región factorial misma resultando, respectivamente, en tres variaciones o *subdiseños* CCD que pueden ser inscritos (CCD-I), circunscrito (CCD-CC) y centrado en las caras (CCD-FC). En otras palabras, la principal diferencia entre estas variantes radica en la ubicación de los puntos axiales ( $\alpha$ ) respecto al punto central, ( $\alpha$ ) puede tener cualquier valor deseado para obtener diferentes características en el diseño final como se muestra en la Tabla 2.7 [23]. El CCD-CC cuyos puntos axiales se localizan fuera de la región experimental delimitada por la región factorial, es un diseño que permite operar fuera de los límites definidos por los factores ampliando así la región experimental lo cual es, en principio, atractivo. Este diseño, que se caracteriza por poseer 5 niveles por factor denotados como  $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$  y  $+\alpha$ , pudiera tener el inconveniente de que, al localizarse fuera de la región factorial, pudiera generar problemas operativos evitando la cuantificación de todos los tratamientos requeridos en el diseño.

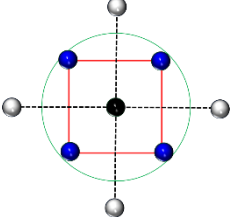
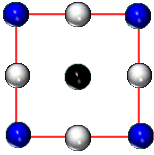
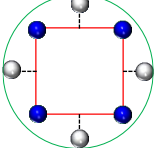
En el CCD-FC los puntos axiales coinciden con las caras de la región experimental delimitada por la región factorial lo cual hace que los puntos axiales coinciden con los puntos factoriales que definen la región experimental, de esta manera cada factor tiene 3 niveles referidos como  $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$  y  $+\alpha$ , donde  $\pm \alpha = \pm 1$ .

El CCD-I ubica los puntos axiales dentro de la región experimental limitada por el bloque factorial y también se caracteriza por poseer 5 niveles por factor referidos en este caso como  $-1$ ,  $-1/\alpha$ ,  $0$ ,  $+1/\alpha$  y  $+1$  [23,25].

Para un CCD con  $k=2$  en la Tabla 2.7 se puede observar la representación esquemática de los tres posibles escenarios para  $\alpha$ , es decir, fuera de la región experimental, en las caras de la región experimental y dentro de la región experimental. La región factorial, el punto central y la región axial son denotados por los puntos de color azul, negro y gris, respectivamente.



**Tabla 2.7.** Ubicación de los puntos axiales y su región de operación en los tres diferentes tipos de CCD con detalles del cálculo de alfa. Tabla adaptada de la referencia [23].

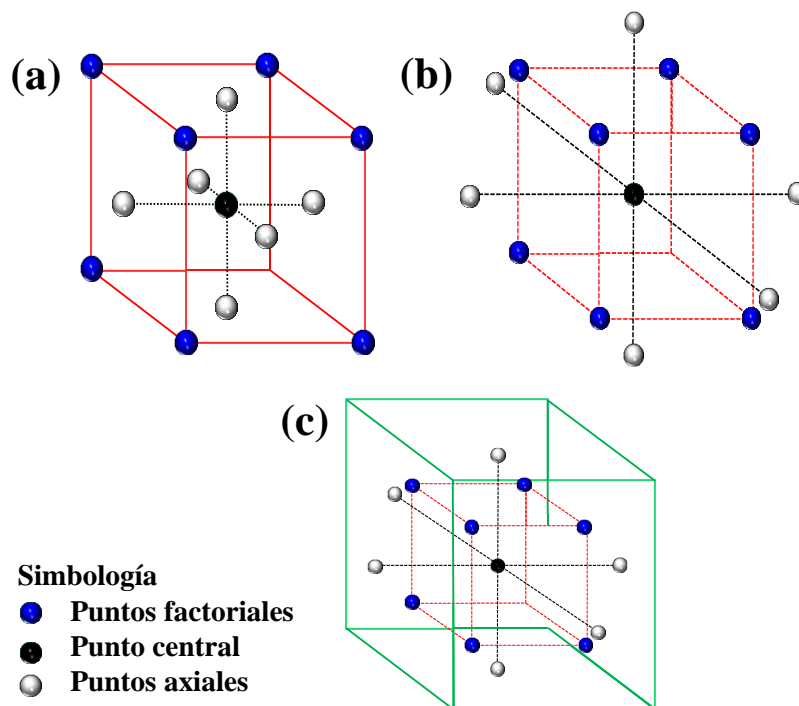
Tipo de CCD	Posición de $\alpha$	Región experimental	Valor de $\alpha$	Ecuación
CC	Fuera de la región experimental		$\alpha = [2^k]^{1/4}$	2.7
FC	En las caras de la región experimental (coincide con factorial)		$\alpha = \pm 1$	2.8
I	Dentro de la región experimental		$\alpha = 1 / [2^k]^{1/4}$	2.9

Nota: ( $\alpha$ ) puede tener cualquier valor deseado para obtener diferentes características en el diseño final. A manera de ejemplo se proponen valores de ( $\alpha$ ) para los diferentes tipos de CCD

Considerando que es el tipo de diseño de experimentos aplicado en este trabajo de tesis, a manera de soporte en el planteamiento respectivo, a continuación se ejemplifica el caso de un CCD-FC de 3 factores y 5 réplicas en punto central. La matriz experimental se puede observar en la Tabla 2.8, con un número total de experimentos igual a  $N=19$  que resulta de la suma de los experimentos factoriales  $2^k (=8)$ , experimentos axiales  $2k (=6)$  y 5 réplicas en el punto central ( $n_c=5$ ) [26]. Esquemáticamente, como se aprecia en el cubo de Figura 2.10(a) y siguiendo la codificación ya referida, los puntos factoriales son los vértices del cubo que provienen del diseño factorial completo y los niveles de los factores están codificados como “-1” y “+1”. El punto central “0” se localiza al centro del diseño y los puntos axiales en las caras del sistema simétricamente coordinados con respecto al punto central a la distancia  $\alpha = \pm 1$  del centro del diseño. En este sentido, las Figura 2.10(b) y (c) muestran la representación gráfica ubicando los puntos axiales fuera (CCD-CC) y dentro (CCD-I) de la región experimental cuando  $k=3$  [23,25].

**Tabla 2.8.** Matriz experimental codificada de un CCD-FC cuando  $\alpha = \pm 1$ . La matriz experimental es construida por tres factores y exhibe el bloque factorial, central y axial.

Bloque	No. Experimento	Factores y niveles		
		X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
Factorial	1	-	-	-
	2	+	-	-
	3	-	+	-
	4	+	+	-
	5	-	-	+
	6	+	-	+
	7	-	+	+
	8	+	+	+
Central	9	0	0	0
	10	0	0	0
	11	0	0	0
	12	0	0	0
	13	0	0	0
Axial	14	$-\alpha$	0	0
	15	$+\alpha$	0	0
	16	0	$-\alpha$	0
	17	0	$+\alpha$	0
	18	0	0	$-\alpha$
	19	0	0	$+\alpha$



**Figura 2.10.** Representación tridimensional del diseño CCD incluyendo las tres variantes cuando  $k=3$ , (a) CDC-FC, (b) Rotable o circunscrito CCD-CC, y (c) CCD-I. Figura adaptada de la referencia [27].

El CCD es un diseño de experimentos que ofrece robustez en la descripción del proceso y cuya información estadística ofrece la bondad de desglosar, cuantificar y saber la dirección de los efectos principales (desglosados en lineales y cuadráticos) y determinar las interacciones binarias entre los factores. Ventajosamente, el CCD es un diseño de superficies de respuesta que se pueden generar modelos de regresión que permitan predecir la respuesta experimental a condiciones variadas de proceso y optimizar el valor de la respuesta cierta combinación de factores. En este tenor, en este trabajo, el tipo de DoE que se utilizará es el CCD-FC para analizar los factores que intervienen en las reacciones de esterificación y glicérolisis, donde, los puntos axiales se localizan en las caras del sistema simétricamente coordinados respecto a el punto central a la distancia  $\alpha=\pm 1$ .

Utilizado de manera un tanto limitada y, comparativamente, con pocos ejemplos prácticos ofrecidos en la literatura, otro diseño de superficie de respuesta corresponde al

llamado Draper-Lin (DLD). Brevemente, el DLD es una versión reducida del CCD en el sentido de tener un número de experimentos factoriales menor; de hecho, se compone de un bloque factorial parcial  $2^{k-p}$  sin cambios en el bloque de experimentos axiales y réplicas en el punto central [28–31].

## 2.6 Estudio de las variables de reacción en la esterificación de AL-Gli y AL-metanol, y la glicerólisis LM-Gli

### 2.6.1 Identificación de las variables de reacción o factores y región operativa

En las Tabla 2.9 – Tabla 2.11, se muestran las condiciones de reacción que se reportan en la literatura para las reacciones de esterificación AL-Gli (Tabla 2.9) y glicerólisis LM-Gli (Tabla 2.10), ambas rutas dirigidas a la obtención de ML. También se muestran las condiciones de reacción particulares de la esterificación de AL-metanol (Tabla 2.11) para la obtención de LM, el cual es un precursor para la síntesis de ML. En los capítulos posteriores se mostrarán con mayor detalle los resultados obtenidos para ambas reacciones. En el capítulo siguiente se exhibe el procedimiento de las reacciones y los límites de evaluación de los factores propuesto en la obtención de ML (ver sección 3.3) y LM (ver sección 3.4), y los capítulos 5 y 6 recopilan los resultados de las reacciones de esterificación AL-Gli y LM-metanol, respectivamente. Como se puede observar en las tres reacciones referidas se observa que los catalizadores empleados pueden ser de tres tipos, a saber, enzimáticos, homogéneos y heterogéneos. La compilación de estas referencias de la literatura permitió definir los factores por incorporar en los diseños de experimentos que, combinados con experimentos preliminares, fue determinante para delimitar las regiones experimentales del CCD para cada reacción.

Primeramente, se puede notar que en la esterificación AL-Gli (Tabla 2.9 independientemente del tipo de catalizador utilizado (enzimático, homogéneo o heterogéneo), los factores relación molar alimentada, temperatura, tiempo y cantidad de catalizador corresponde a las variables independientes investigadas con un a mayor frecuencia. En los tres casos se observa el uso de Gli en exceso relativo a lo estequiométrico, comenzado con el valor estequiométrico hasta un exceso de 8 mol/mol. Las condiciones de temperatura son más comparativamente suaves para catalizadores enzimáticos entre 47 – 60



°C, mientras que para catalizadores homogéneos y heterogéneos la temperatura varía entre 80 y 207 °C. El tiempo de reacción reportado se ubica en el intervalo 1 – 18 h y la cantidad de catalizador entre 1 – 5 %p para las tres rutas catalíticas. En la Tabla 2.9 se puede observar que los catalizadores heterogéneos son los más empleados para la reacción. Si bien es cierto que estos materiales tienen mayores ventajas respecto a los catalizadores homogéneos, es decir, son fáciles de separar, no se requieren mayores etapas de purificación y pueden ser reutilizados, los catalizadores heterogéneos reportados requieren de procesos de funcionalización de la superficie, lo cual hace que el método de síntesis del catalizador sea laborioso y costoso.

**Tabla 2.9.** Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la esterificación de AL-Gli a ML utilizando catalizadores enzimáticos, homogéneos y heterogéneos.

	Catalizador	Gli:AL, mol:mol	Temperatura, °C	Tiempo, h	Cantidad de catalizador	Agitación, rpm	Conversión, %
Enzimáticos	Lipasa de <i>Rhizomucor miehei</i> [32]	8:1	47	8	1 %p	200	82
	Novozym® 435 [33]	5:1	58	5	3 %p	300	70.54
	Lipozyme IM-20 [34]	1:1	55	6	3 %p	-	70
	Novozym® 435 [35]	3:1	60	6	12,000 PLU	-	99.52
Homogéneos	Ácido bórico y bromuro de tetrapropilamonio [36]	4:1	150	8	20 %p	-	89.1
	Ácido sulfúrico [37]	2.5:1	130	6	5 %p	-	95.9
	Ácido sulfúrico [38]	1:1	130	6	5 %p	-	59.29
	Sales metálicas [39]	5:1	100	3	0.125 mmol	-	~ 80 y 90
Heterogéneos	Si(R)Si-ArSO <sub>3</sub> H-HNS [40]	4:1	140	1	2 %p	-	66.8
	Ácido 12 tungstosulfúrico en SBA-15 [41]	4:1	170	4	2.5 %p	-	71.8
	SBA-15 funcionalizado con HPW [42]	5:1	160	6	5 %p	-	70
	Materiales MMS-H con aluminio y zirconio en CO <sub>2</sub> supercrítico [43]	5:1	150	18	1 %p	-	93
	Ag <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> [44]	4.4:1	156	2.55	4.6 %p	-	93.1
	MgAlCO <sub>3</sub> [45]	3:1	180	3	5 %p	-	99
	Mg-Al-CO <sub>3</sub> [46]	3:1	180	1	2 %p	-	90
	Organo-montmorillonita [47]	6:1	150	3	5 %p	-	~ 80



Tabla 2.9. Continuación.

Catalizador	Gli:AL, mol:mol	Temperatura, °C	Tiempo, h	Cantidad de catalizador	Agitación, rpm	Conversión, %
Líquidos iónicos con ácido sulfónico a base de gel de sílice [48]	4:1	207	1	2 %p	-	89.9
SBA-15 con HPW [49]	4.6:1	175	3.18	2.5 %p	-	92
Amberlyst-15 y óxido de tungsteno [50]	6.2:1	80	1	5 %p	900	99

1 PLU= es la cantidad de actividad enzimática que genera 1 μmol de propil laurato por minuto

La Tabla 2.10 muestra las condiciones de reacción reportadas para la glicerólisis LM-Gli notándose que hay poca información reportada en la literatura para esta reacción. Los factores que se analizan con mayor frecuencia en ésta reacción son la relación molar Gli:LM (1 – 8 mol), la temperatura es menor para catalizadores enzimáticos (50 – 55 °C) y mayor para catalizadores heterogéneos (130 – 250 °C), el tiempo de reacción oscila entre 2 – 24 horas y la cantidad de catalizador reportado varía entre 3 y 5 % respecto a la masa del AL.

**Tabla 2.10.** Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la glicerólisis de LM-Gli a ML utilizando catalizadores enzimáticos y heterogéneos.

	Catalizador	Materia prima	Gli:LM, mol:mol	Temperatura, °C	Tiempo, h	Cantidad de catalizador	Agitación, rpm	Conversión, %
Enzimático	Novozyme 435 [51]	LM	1:1	55	6	0.5 g de lipasa (en 500 unit/g Gli)	-	50
	<i>Aspergillus oryzae</i> [52]	LM	1:1	50	24	5 %p	250	47.6
	Mg-MCM-41[53]	LM	3:1	220	9	0.5-0.55 g	500	80
Heterogéneos	Arcilla aniónica MgAl intercalado con iones alcóxido[54]	LM	6:1	150	3	4 %p	-	99
	Montmorillonita K10 intercalada con hidróxido de Litio (LiK10)[55]	LM	6.5:1	130	5	3 %p	-	40
	MgO [56]	oleato de metilo (OM)	6:1	250	2	30 g/mol OM	700	77
	Na–Cs sepiolita MCM-41-Cs, MgO, and hidrotalcitas MgAl [57]	LM	8:1	240	5	4 %p	-	97



La Tabla 2.11 muestra un resumen de las condiciones de reacción reportadas en la literatura para la obtención de LM mediante la esterificación de AL con metanol. Los factores principalmente analizados en la literatura son la temperatura, el tiempo, la cantidad de catalizador y la relación molar AL-metanol. Las tres rutas de reacción, sea enzimática, homogénea y heterogénea, reportan valores de temperatura de síntesis entre 40 y 70 °C, con excepción de los algunos catalizadores en fase heterogénea que operan a una temperatura entre 119.85 y 180 °C, es decir, arriba del punto de ebullición normal del metanol. El tiempo de reacción para las tres rutas es muy variado y se encuentra entre 1 – 24 horas, la cantidad de catalizador 0.6 – 20 % respecto a la masa del AL y el exceso de metanol entre 1.5 – 20 mol respecto al valor estequiométrico.

La ruta enzimática presenta ciertas desventajas destacando el costo relativamente alto del proceso de síntesis y fijación de las enzimas a determinados sustratos, los costos de operación elevados asociados al mantenimiento y prevención de la desnaturalización de las enzimas por cambios de temperatura y, los valores de conversión relativamente bajos que exhiben algunas enzimas. La ruta heterogénea considera un gran número de catalizadores, sin embargo, muchos de ellos requieren de tratamientos con ácidos fuertes para poder funcionalizar la superficie del catalizador o, en su defecto, son activados mediante tratamiento térmicos. Además de esto, algunos de ellos requieren de condiciones elevadas de presión y tiempo prolongados de reacción. A diferencia de la ruta heterogénea, la ruta homogénea involucra condiciones más suaves de reacción respecto a las variables de reacción tiempo, masa del catalizador y relación molar alcohol:AL, como también puede visualizarse en la Tabla 2.11.

**Tabla 2.11.** Sumario de las condiciones de reacción reportadas en la literatura en la esterificación AL-metanol a LM utilizando catalizadores enzimáticos, homogéneos y heterogéneos.

	Catalizador	Materia prima	R-OH	Temperatura, °C	Tiempo, h	Cantidad de catalizador	R-OH:AL, mol:mol	Conversión, %
Enzimáticos	Candida antártica [58]	AL	Metanol	60	4	2.5 %p	2:1	92.46
	Aspergillus flavus [59]	AL	Etanol	40	24	20 mg lipasa/mL sustrato	2:1	96



Tabla 2.11. Continuación.

	Lipasa pancreática porcina [60]	AL	Dodecanol	40	8	30 mg lipasa/mL sustrato	3:1	38	
	<i>Rhizomucor miehei</i> [61]	AL	Hexanol	47.5	1.25	45 %p	1.5:1	92.2	
Homogéneos	Sulfato férrico de amonio [62]	AL	Metanol	65	1.5	8 %p	6:1	99.8	
	1-methyl-2-sulfato de hidrógeno de pirrolidinio [63]	AL	Metanol	70	2.27	5.23 %p	7.68:1	98.3	
	Pirrolidinio sulfonado [64]	AL	Metanol	70	1	10 %p	9:1	95.3	
	Ácido sulfúrico [65]		Ácido oleico-AL (92.5/7.5 and 85/15)	Metanol	Punto de ebullición	2	0.6 %p	6:1	99.9 y 99.82
	Ácido sulfúrico [66]	AL	Etanol	70	1.67	0.66 %p	9:1	~ 88	
	Ácido sulfúrico [67]	AL	Etanol	70	2.92	0.66 %p	9:1	~ 85	
Heterogéneos	Halloysita [68]	AL	Metanol	160	2	12 %p	12:1	95.0	
	Montmorillonita [69]	AL	Metanol	160	2	12 %p	12:1	96.7	
	Nanocatalizador ácido (Ag <sub>1</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> /UiO-66) [70]	AL	Metanol	150	5	10 %p	15:1	> 80	
	Lauratos de zinc (ZnL <sub>2</sub> ) [71]	AL	Metanol	180	1.8	2-10 %p	8:1	~ 92	
	Zirconia sulfatada [72]	AL	Metanol	67	12	2 %p	15:1	99.7	
	Montmorillonita K10 modificada con silica-zirconia [73]	AL	Metanol	reflujo	20	20 %p	20:1	98.2	
	Sedimento natural del estuario de Bahía Blanca (Argentina) [74]	AL	Metanol	119.85	2	20 %p	30:1	48	
	Ácido fosfotúngstico en un reactor de membrana de pervaporación catalítica (PVMR) [75]	AL	Metanol	65	4	2 %p	6:1	97.5	
Fe-zeolita BETA38 [76]	AL	Metanol	70	7	20 %p	0.15:0.0025	~ 99		



### 2.6.2 Diseño de experimentos aplicado al estudio de las variables de reacción

En esta sección, se presenta un resumen de los DoE reportados en la literatura para (i) la obtención de ML a partir de la esterificación de AL con Glicerina, y (ii) de la producción LM de la esterificación de AL con metanol. Hay que recordar que LM es requerido para una segunda ruta de producción de ML de la reacción de glicerólisis de con glicerina de la cual no se encontraron referencias de algún tipo de DoE implementado para permita analizar el efecto de los factores en la reacción. En este caso particular, de acuerdo con lo revisado en la literatura, la mayoría de los investigadores realizan experimentos analizando el efecto factor por factor logrando un máximo valor, fijándolo y replicando la misma estrategia con el resto de los factores. Como se mencionó anteriormente, el DoE es una herramienta que sirve para planear los experimentos, de manera sistemática con orden y rigor estadístico.

La Tabla 2.12 lista los DoE reportados en la esterificación de AL-Gli pudiéndose observar que las variables de proceso mayormente analizadas son la temperatura, la cantidad de catalizador y la relación molar Gli:AL, aunque algunos trabajos incorporan el tiempo de reacción y la velocidad de agitación como factores adicionales de importancia. Al combinar la información de las Tablas 2.9 y 2.12, se puede observar que los DoE reportados esencialmente se basan en la MSR y las reacciones que incorpora el DoE como herramienta estadística de análisis son los de tipo enzimático y heterogéneo. En el caso de las dos reacciones enzimáticas reportadas se analizan los mismos 3 factores (temperatura, porcentaje de catalizador y relación molar Gli:AL) y se utiliza el diseño CCD para analizar los efectos lineales y cuadráticos e interacciones binarias útiles que influyen en el proceso con un número de experimentos relativamente pequeño (ver sección 2.5.6), la conversión del AL se encuentra entre 70 y 82% (ver Tabla 2.9). En el caso de los 6 catalizadores heterogéneos se observan 4 diferentes DoE. Se observa el uso del  $2^k$  con punto central ( $2^kC$ ) reaplicado para el análisis de tres factores (temperatura, porcentaje de catalizador y relación molar Gli:AL), este tipo de diseño permite analizar el efecto de los factores de manera individual y sus interacciones binarias y terciarias (*vide*, sección 2.4). Gracias a la incorporación del punto central se puede observar un término global de curvatura. Sin embargo, éste DoE no permite conocer el desglose de la curvatura en términos de cada uno de los factores analizados. Los tres diseños restantes analizan diferente número de factores, el CCD (4 factores), BBD (3 y 4 factores) y Taguchi (5 factores). Si es verdad que son diseños basados en la MSR, la



ubicación de los puntos experimentales es diferente (ver sección 2.5). Al respecto de la conversión del AL se muestra un intervalo de 89.9 – 99% (Tabla 2.9). A pesar de que el DoE es una herramienta que permite obtener la mayor cantidad de información mediante una serie de experimentos definidos y estructurados lógicamente, el uso de esta herramienta es poco recurrido por la comunidad científica.

**Tabla 2.12.** Diseños de experimentos reportados en la literatura en la esterificación de AL-Gli para la obtención de ML.

Reacción	Catalizador	DoE	Temperatura, °C	Tiempo, h	Catalizador, %p	Gli:AL mol:mol	Agitación, rpm
Enzimática	<i>Rhizomucor miehei</i> [32]	CCD	X	-	X	X	-
	Lipozyme IM-20 [34]	CCD	X	-	X	X	-
	Ag <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> [44]	BBD	X	X	X	X	-
Heterogénea	MgAlCO <sub>3</sub> [45]	2 <sup>k</sup> C	X	-	X	X	-
	Mg–Al–CO <sub>3</sub> [46]	2 <sup>k</sup> C	X	-	X	X	-
	SBA-15 con HPW [49]	CCD	X	X	X	X	-
	Líquidos iónicos funcionalizados con ácido sulfónico a base de gel de sílice [48]	BBD	X		X	X	-
	Amberlyst-15 y óxido de tungsteno [50]	Taguchi	X	X	X	X	X

Por su parte, la reacción entre AL-metanol (Tabla 2.13) para obtener LM, exhibe el análisis de factores como tiempo, catalizador y relación molar R-OH:AL. Particularmente, la única reacción enzimática reportada se analiza el efecto de 4 factores incluyendo a la temperatura como variable de reacción utilizando el CCD. En relación con los catalizadores homogéneos predomina el análisis sobre tres factores en particular la temperatura, tiempo y porcentaje de catalizador. Los diseños utilizados durante la parte experimental para la generación de datos fueron el CCD, BBD y el 2<sup>k</sup>. Hay que recordar cómo se mencionó al

inicio del capítulo que los DoE son técnicas estadísticas formales que ofrezcan información objetiva sobre el impacto de las variables y su interacción sobre una respuesta particular. En lo particular en la esterificación de AL-metanol con catalizadores heterogéneos los diseños CCD y BBD permiten la optimización del proceso (ver sección 2.5) y el diseño  $2^k$  permite visualizar un panorama general del efecto de los factores sin contemplar la curvatura generada por los factores.

**Tabla 2.13.** Diseños de experimentos reportados en la literatura en la esterificación de AL-metanol para la obtención de LM.

Reacción	Catalizador	R-OH	DoE	Temperatura, °C	Tiempo, h	Catalizador, %p	R-OH:AL mol:mol	Agitación, rpm
Enzimática	<i>Rhizomucor miehei</i> [61]	Hexanol	CCD	X	X	X	X	-
Homogénea	Sulfato férrico de amonio [62]	Metanol	CCD	-	X	X	X	-
	1-methyl-2- sulfato de hidrógeno de pirrolidinio [63]	Metanol	BBD	-	X	X	X	-
	Pirrolidinio sulfonado [64]	Metanol	CCD	-	X	X	X	-
	Ácido sulfúrico [65]	Metanol	$2^3$	-	X	X	X	-

En esta tesis doctoral se contemplo el uso del DoE en específico el CCD-FC como herramienta de análisis para estudiar el efecto de las variables de reacciones. En la esterificación AL-Gli se analizó la relación molar Gli:AL, cantidad de catalizador, tiempo y temperatura de reacción para producir ML, los catalizadores que se evaluaron son los materiales comerciales P6000 y Mex1115 de las empresas Clarimex y Clariant, respectivamente. Por su parte, en la esterificación AL-metanol se examinaron los factores relación molar metanol:AL, cantidad de catalizador, velocidad de dispersión, tiempo y temperatura de reacción en la síntesis de LM (precursor químico para la ruta de glicerólisis con glicerina para la producción de monolaurina); como componente primordial, la reacción

fue asistida por el uso del *high-shear mixing (MIX)*. El uso del DoE generó una serie de experimentos cuidadosamente seleccionados, dentro de una región de interés y operable, con la finalidad de generar la mayor cantidad de información con la menor cantidad de experimentos. El análisis gráfico y estadístico de los resultados del DoE permitió determinar las variables de reacción más influyentes en los procesos ya referidos, su interacción con otras variables, así como determinar las condiciones (valores de los factores del DoE) para optimizar el valor de la respuesta. Se demostró que la aplicación del DoE resulta atractivo desde el punto de vista económico, de tiempo y con fines de optimización.

## 2.7 Referencias bibliográficas

- [1] L. Ilzarbe, M.J. Álvarez, E. Viles, M. Tanco, Practical applications of design of experiments in the field of engineering: a bibliographical review, *Qual. Reliab. Eng. Int.* 24 (2008) 417–428. <https://doi.org/10.1002/qre.909>.
- [2] Z.C. Li, Y. Jiao, T.W. Deines, Z.J. Pei, C. Treadwell, Rotary ultrasonic machining of ceramic matrix composites: feasibility study and designed experiments, *Int. J. Mach. Tools Manuf.* 45 (2005) 1402–1411. <https://doi.org/10.1016/j.ijmactools.2005.01.034>.
- [3] M. Yuan, L.S. Turng, S. Gong, D. Caulfield, C. Hunt, R. Spindler, Study of injection molded microcellular polyamide-6 nanocomposites, *Polym. Eng. Sci.* 44 (2004) 673–686. <https://doi.org/10.1002/pen.20061>.
- [4] M. Berrios, M.C. Gutiérrez, M.A. Martín, A. Martín, Application of the factorial design of experiments to biodiesel production from lard, *Fuel Process. Technol.* 90 (2009) 1447–1451. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2009.06.026>.
- [5] R. Quintana-Solórzano, M.L. Trejo-Reyes, I. Mejía-Centeno, H. Armendáriz-Herrera, A. Rodríguez, M.L. Guzmán, J.S. Valente, On the simultaneous effect of temperature, pressure, water content and space–time on acrylic acid production from propane, *Fuel* 282 (2020) 118852. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2020.118852>.



- [6] A. Jankovic, G. Chaudhary, F. Goia, Designing the design of experiments (DoE) – an investigation on the influence of different factorial designs on the characterization of complex systems, *Energy Build.* 250 (2021) 111298. <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2021.111298>.
- [7] B. Durakovic, Design of experiments application, concepts, examples: state of the art, *Period. Eng. Nat. Sci.* 5 (2017) 421–439. <https://doi.org/10.21533/pen.v5i3.145>.
- [8] J.S. Valente, R. Quintana-Solórzano, H. Armendáriz-Herrera, G. Barragán-Rodríguez, J.M. López-Nieto, Kinetic study of oxidative dehydrogenation of ethane over MoVTenb mixed-oxide catalyst, *Ind. Eng. Chem. Res.* 53 (2014) 1775–1786. <https://doi.org/10.1021/ie402447h>.
- [9] D.C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, Editorial Wiley, New York, United State of America, (2012).
- [10] H. Favre, A. Chaves Neto, An application of definitive screening designs (DSDs) to a food product optimization and adaptations to jones & nachtsheim methodology for fitting DSD models, *Food Qual. Prefer.* 88 (2021) 104106. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104106>.
- [11] J. Wang, W. Wan, Experimental design methods for fermentative hydrogen production: a review, *Int. J. Hydrogen. Energy.* 34 (2009) 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2008.10.008>.
- [12] H. Pulido Gutiérrez, R. De la Vara Salazar, *Análisis y diseño de experimentos*, Editorial McGraw-Hill, México, (2008).
- [13] G.E.P. Box, K.B. Wilson, On the experimental attainment of optimum conditions. *J. R. Stat. Soc. Ser B.* 13(1) (1951) 1-45. <https://www.jstor.org/stable/2983966>.
- [14] R.H. Myers, D.C. Montgomery, C.M. Anderson-Cook, *Response Surface methodology. process and product optimization using designed experiments*, Editorial Wiley, United States of America, (2016).



- [15] I.D. Boateng, Application of graphical optimization, desirability, and multiple response functions in the extraction of food bioactive compounds. *Food. Eng. Rev.* 15, (2023) 309–328 . <https://doi.org/10.1007/s12393-023-09339-1>
- [16] M.C. Breitkreitz, H.C. Goicoechea, *AAPS Introductions in the pharmaceutical sciences introduction to quality by design in pharmaceutical manufacturing and analytical development*, Editorial Springer, United State of America (2019).
- [17] P.S. Madamba, The response surface methodology: an application to optimize dehydration operations of selected agricultural crops, *LWT - Food Sci. Technol.* 35 (2002) 584-592. <https://doi.org/10.1006/fstl.2002.0914>.
- [18] Image and video exchange forum, Modeling response surfaces using factorial designs, <https://asdlb.org/imageandvideoexchangeforum/modeling-response-surfaces-using-factorial-designs/>, (acceso: Octubre 2024).
- [19] S.L.C. Ferreira, R.E. Bruns, H.S. Ferreira, G.D. Matos, J.M. David, G.C. Brandão, E.G.P. da Silva, L.A. Portugal, P.S. dos Reis, A.S. Souza, W.N.L. dos Santos, Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods, *Anal. Chim. Acta*, 597 (2007) 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.07.011>
- [20] U.M.F.M. Cerqueira, M.A. Bezerra, S.L.C. Ferreira, R. de Jesus Araújo, B.N. da Silva, C.G. Novaes, Doehlert design in the optimization of procedures aiming food analysis – a review, *Food Chem.*, 364 (2021) 130429. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130429>.
- [21] C.G. Novaes, M.A. Bezerra, E.G.P. da Silva, A.M.P. dos Santos, I.L. da S. Romão, J.H. Santos Neto, A review of multivariate designs applied to the optimization of methods based on inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES), *Microchem. J.* 128 (2016) 331–346. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.05.015>.
- [22] J.R. Wagner Jr., E.M. Mount III, H.F. Giles Jr., *Design of Experiments en: Extrusion: The definitive processing guide and handbook*. *Plastics design library*. William Andrew. (2014) 291–308. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-3481-2.00025-9>.



- [23] B. Ait-Amir, P. Pougnet, A. El Hami, Meta-model development, en: embedded mechatronic systems 2: analysis of failures, modeling, dimulation and optimization. Elsevier. (2015) 151–179. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78548-014-0.50006-2>.
- [24] P. Sahoo, T.Kr. Barman, ANN modelling of fractal dimension in machining, en: mechatronics and manufacturing engineering, Elsevier. (2012) 159–226. <https://doi.org/10.1533/9780857095893.159>.
- [25] Quality digest, digging into DoE, <https://www.qualitydigest.com/static/magazine/june01/html/dae.html>, (acceso: Octubre 2023).
- [26] C.N. Njoku, S.K. Otisi, Application of central composite design with design expert v13 in process optimization, en: RSM. - Research Advances and Applications. IntechOpen (2023) 1-33. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109704>.
- [27] K.S. Prasad, C.S. Rao, D.N. Rao, Application of design of experiments to plasma arc welding process: a review, J. Braz. Soc. Mech. Sci. Eng. 34 (2012) 75-81. <https://doi.org/10.1590/S1678-58782012000100010>.
- [28] N.R. Draper, D.K.J. Lin, Small response-surface designs, Technometrics. 32 (1990) 187-194. <https://doi.org/10.2307/1268862>.
- [29] R.S. Liu, Y.J. Tang, Tuber melanosporum fermentation medium optimization by Plackett-Burman design coupled with Draper-Lin small composite design and desirability function, Bioresour Technol. 101 (2010) 3139–3146. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.12.022>.
- [30] L. Gámiz-Gracia, L. Cuadros-Rodríguez, E. Almansa-López, J.J. Soto-Chinchilla, A.M. García-Campaña, Use of highly efficient Draper–Lin small composite designs in the formal optimisation of both operational and chemical crucial variables affecting a FIA-chemiluminescence detection system, Talanta. 60 (2003) 523–534. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(03\)00107-3](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(03)00107-3).

- [31] B.L. Raktoe, H. Pesotan, Note on Draper and Lin's article "capacity considerations for two-level fractional factorial designs", *J. Stat. Plan. Inference.* 59 (1997) 163–165. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(96\)00102-4](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(96)00102-4).
- [32] N.A.M. Shahrin, P.W. Chin, N.A. Serri, Crude glycerol utilisation in monolaurin production using immobilised *Rhizomucor miehei* lipase: optimisation and thermodynamics study, *J. Oil. Palm. Res.* 31 (2019) 615–623. <https://doi.org/10.21894/jopr.2019.0054>.
- [33] S. Miao, X. Li, Enzymatic esterification of lauric acid to give monolaurin in a microreactor, *J. Chem. Res.* 45 (2021) 660–667. <https://doi.org/10.1177/1747519820977164>.
- [34] C.C.B. Pereira, M.A.P. Da Silva, M.A.P. Langone, Enzymatic synthesis of monolaurin, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 114 (2004) 433–445. <https://doi.org/10.1385/ABAB:114:1-3:433>.
- [35] H. Yu, Y. Byun, P.S. Chang, Lipase-catalyzed two-step esterification for solvent-free production of mixed lauric acid esters with antibacterial and antioxidative activities, *Food Chem.* 366 (2022) 130650. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130650>.
- [36] Z. Shen, L. Chen, H. Cheng, Z. Qi, Selective synthesis of glyceryl monolaurate intensified by boric acid based deep eutectic solvent, *Catal. Today.* 407 (2023) 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2021.05.018>.
- [37] G. Widiyarti, M. Hanafi, Pengaruh konsentrasi katalis dan perbandingan molaritas reaktan pada sintesis senyawa, *Reaktor.* 12 (2008) 90-97. <https://doi.org/10.14710/reaktor.12.2.90-97>. (En indonesio).
- [38] G. Widiyarti, M. Hanafi, W.P. Soewarso, Study on the synthesis of monolaurin as antibacterial agent againts *Staphylococcus aureus*, *Indones. J. Chem.* 9 (2010) 99–106. <https://doi.org/10.22146/ijc.21569>. (En indonesio).
- [39] R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, The esterification of glycerine with lauric acid catalyzed by multi-valent metal salts. Selective formation of mono- and dilaurins, *Catal. Commun.* 9 (2008) 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.03.024>.



- [40] S. An, Y. Sun, D. Song, Q. Zhang, Y. Guo, Q. Shang, Arenesulfonic acid-functionalized alkyl-bridged organosilica hollow nanospheres for selective esterification of glycerol with lauric acid to glycerol mono- and dilaurate, *J. Catal.* 342 (2016) 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2016.07.004>.
- [41] S.N.M. Saleh, M.H.M. Yusoff, A.Z. Abdullah, Caesium salt of tungstophosphoric acid supported on mesoporous SBA-15 catalyst for selective esterification of lauric acid with glycerol to monolaurin, *Arab. J. Sci. Eng.* 43 (2018) 5771–5783. <https://doi.org/10.1007/s13369-017-3009-x>.
- [42] P.Y. Hoo, A.Z. Abdullah, Direct synthesis of mesoporous 12-tungstophosphoric acid SBA-15 catalyst for selective esterification of glycerol and lauric acid to monolaurate, *Chem. Eng. J.* 250 (2014) 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.04.016>.
- [43] A. Sakthivel, R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, Esterification of glycerol by lauric acid over aluminium and zirconium containing mesoporous molecular sieves in supercritical carbon dioxide medium, *J. Supercrit. Fluids.* 42 (2007) 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.03.012>.
- [44] C. Xu, J. Gan, X. Mei, Y. Zhou, J. Duanmu, G. Zhu, H. Zhang, X. Han, Y. Wang, S. Bin Liu, Highly active silver ion-exchanged silicotungstic acid catalysts for selective esterification of glycerol with lauric acid, *Catal. Letters.* 150 (2020) 3584–3597. <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03264-2>.
- [45] F. Hamerski, M.A. Prado, V.R. da Silva, F.A.P. Voll, M.L. Corazza, Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol, *React. Kinet. Mech. Catal.* 117 (2016) 253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>.
- [46] F. Hamerski, M.L. Corazza, LDH-catalyzed esterification of lauric acid with glycerol in solvent-free system, *Appl. Catal. A Gen.* 475 (2014) 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.01.040>.
- [47] T.Y. Wibowo, A.Z. Abdullah, R. Zakaria, Organo-montmorillonites as catalysts for selective synthesis of glycerol monolaurate, *Appl. Clay Sci.* 50 (2010) 280–281. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.07.009>.



- [48] X. Han, G. Zhu, Y. Ding, Y. Miao, K. Wang, H. Zhang, Y. Wang, S. Bin Liu, Selective catalytic synthesis of glycerol monolaurate over silica gel-based sulfonic acid functionalized ionic liquid catalysts, *Chem. Eng. J.* 359 (2019) 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.169>.
- [49] P. Hoo, A.Z. Abdullah, Monolaurin yield optimization in selective esterification of glycerol with lauric acid over post impregnated HPW/SBA-15 catalyst, *Korean J. Chem. Eng.* 33 (2016) 1200–1210. <https://doi.org/10.1007/s11814-015-0246-0>.
- [50] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.
- [51] N.N.A. Jamlus, D. Derawi, J. Salimon, Production of MAG via enzymatic glycerolysis, *AIP Conf. Proc.* 1678 (2015) 050034. <https://doi.org/10.1063/1.4931313>.
- [52] N.N.A. Jamlus, J. Salimon, D. Derawi, Gliserolisis berenzim oleh metil laurat menggunakan Lipase b *Candida antarctica*, *Malaysian J. Anal. Sci.* 20 (2016) 1365–1372. <https://doi.org/10.17576/mjas-2016-2006-15>. (En indonesio).
- [53] J. Barrault, S. Bancquart, Y. Pouilloux, Selective glycerol transesterification over mesoporous basic catalysts, *Comptes. Rendus. Chimie.* 7 (2004) 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2003.12.006>.
- [54] N. Siri-Nguan, C. Ngamcharussrivichai, Alkoxide-intercalated Mg–Al layered double hydroxides as selective catalysts for the synthesis of monoglycerides, *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 119 (2016) 273–289. <https://doi.org/10.1007/s11144-016-1018-5>
- [55] A.Z. Abdullah, T.Y. Wibowo, R. Zakaria, Effect of tetramethyl ammonium hydroxide on the activity of LiOH-intercalated montmorillonite catalyst in the transesterification of methyl laurate with glycerol, *Chem. Eng. J.* 167 (2011) 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.12.078>.



- [56] C.A. Ferretti, R.N. Olcese, C.R. Apesteguía, J.I. Di Cosimo, Heterogeneously-catalyzed glycerolysis of fatty acid methyl esters: reaction parameter optimization, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 10387–10394. <https://doi.org/10.1021/ie9004783>.
- [57] A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, Catalysts for the production of fine chemicals: production of food emulsifiers, monoglycerides, by glycerolysis of fats with solid base catalysts, *J. Catal.* 173 (1998) 315–321. <https://doi.org/10.1006/jcat.1997.1930>.
- [58] S.D. Gawas, S. V. Jadhav, V.K. Rathod, Solvent free lipase catalysed synthesis of ethyl laurate: optimization and kinetic studies, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 180 (2016) 1428–1445. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2177-6>.
- [59] C. Solarte, E. Yara-Varón, J. Eras, M. Torres, M. Balcells, R. Canela-Garayoa, Lipase activity and enantioselectivity of whole cells from a wild-type *Aspergillus flavus* strain, *J. Mol. Catal. B Enzym.* 100 (2014) 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2013.12.005>.
- [60] S. Gogoi, S. Hazarika, P.G. Rao, N.N. Dutta, Esterification of lauric acid with lauryl alcohol using cross-linked enzyme crystals: solvent effect and kinetic study, *Biocatal. Biotransform.* 24 (2006) 343–351. <https://doi.org/10.1080/10242420600997495>.
- [61] S.W. Chang, J.F. Shaw, K.H. Yang, I.L. Shih, C.H. Hsieh, C.J. Shieh, Optimal lipase-catalyzed formation of hexyl laurate, *Green Chem.* 7 (2005) 547–551. <https://doi.org/10.1039/b501724f>.
- [62] S. Ganesan, S. Nadarajah, M. Khairuddean, G.B. Teh, Studies on lauric acid conversion to methyl ester via catalytic esterification using ammonium ferric sulphate, *Renew. Energy.* 140 (2019) 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2019.03.031>.
- [63] B. Han, W. Zhang, F. Yin, S. Liu, X. Zhao, J. Liu, C. Wang, H. Yang, Optimization and kinetic study of methyl laurate synthesis using ionic liquid [Hnmp]HSO<sub>4</sub> as a catalyst, *R. Soc. Open. Sci.* 5 (2018) 180672. <https://doi.org/10.1098/rsos.180672>.
- [64] B. Han, F. Yin, S. Liu, X. Zhao, J. Liu, C. Wang, H. Yang, W. Zhang, Synthesis and optimization of methyl laurate using sulfonated pyrrolidonium ionic liquid as a



- catalyst, *Int. J. Chem. React. Eng.* 17 (2019) 20180144. <https://doi.org/10.1515/ijcre-2018-0144>.
- [65] G. Cholakov, S. Yanev, V. Markov, Esterification of mixtures of pure fatty acids with methanol, 48 (2013) 489-496. [https://journal.uctm.edu/node/j2013-5/10-Cholakov\\_489-496.pdf](https://journal.uctm.edu/node/j2013-5/10-Cholakov_489-496.pdf).
- [66] P.C. Murad, F. Hamerski, M.L. Corazza, L.F.L. Luz, F.A.P. Voll, Acid-catalyzed esterification of free fatty acids with ethanol: an assessment of acid oil pretreatment, kinetic modeling and simulation, *React. Kinet. Mech. Catal.* 123 (2018) 505–515. <https://doi.org/10.1007/s11144-017-1335-3>.
- [67] B.R. Margarida, L.I. Flores, F. Hamerski, F.A.P. Voll, L.F. Luiz, Simulation, optimization, and economic analysis of process to obtain esters from fatty acids, *Biofpr* .15 (2021) 749–769. <https://doi.org/10.1002/bbb.2186>.
- [68] L. Zatta, J.E.F. da C. Gardolinski, F. Wypych, Raw halloysite as reusable heterogeneous catalyst for esterification of lauric acid, *Appl. Clay Sci.* 51 (2011) 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.10.020>.
- [69] L. Zatta, L.P. Ramos, F. Wypych, Acid-activated montmorillonites as heterogeneous catalysts for the esterification of lauric acid acid with methanol, *Appl. Clay Sci.* 80–81 (2013) 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2013.04.009>.
- [70] Q. Zhang, Q. Zhang, T. Yang, D. Lei, J. Wang, Y. Zhang, Y. Zhang, Efficient production of biodiesel from esterification of lauric acid catalyzed by ammonium and silver co-doped phosphotungstic acid embedded in a zirconium metal-organic framework nanocomposite, *ACS. Omega.* 5 (2020) 12760–12767. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00375>.
- [71] E.J.M. De Paiva, V. Graeser, F. Wypych, M.L. Corazza, Kinetics of non-catalytic and ZnL2-catalyzed esterification of lauric acid with ethanol, *Fuel.* 117 (2014) 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2013.09.016>.



- [72] A. Rachmat, W. Trisunaryanti, Sutarno, K. Wijaya, Synthesis and characterization of sulfated zirconia mesopore and its application on lauric acid esterification, *Mater. Renew. Sustain. Energy*. 6 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40243-017-0097-1>.
- [73] S.J. Sekewael, K. Wijaya, Triyono, Chemical modification of montmorillonite K10 and its catalytic activity, *Asian J. Chem.* 32 (2020) 659–664. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2020.22216>.
- [74] D.M. Reinoso, S. Angeletti, P.M. Cervellini, D.E. Boldrini, Study of structural properties of acid-treated natural sediment and its application as a sustainable catalyst, *Braz. J. Chem. Eng.* 37 (2020) 679–690. <https://doi.org/10.1007/s43153-020-00066-2>.
- [75] F. Ugur Nigiz, Comparative study on use of pervaporation membrane reactor for lauric acid – Methanol esterification, *Sep. Purif. Technol.* 264 (2021) 118443. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.118443>.
- [76] E. Vrbková, L. Sekerová, E. Vyskočilová, M. Zapletal, L. Červený, Iron-modified zeolite BETA: efficient catalyst in methyl laurate, 2-hexyl-1,3-dioxolane, 4-methyl-2-propyltetrahydro-2H-pyran-4-ol and 4-methyl-2-phenyl-tetrahydro-2H-pyran-4-ol synthesis, *Res. Chem. Intermed.* 48 (2022) 1403–1421. <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04671-3>.



# Capítulo III

## Metodologías y procedimientos analíticos y experimentales

---



*“Tengan fe en María y verán lo que son los milagros” “Ella lo ha hecho todo”*

*San Juan Bosco*

### 3.1 Sumario del capítulo

El desarrollo de la tesis tuvo un componente experimental considerable el cual se dirigió al estudio de dos reacciones químicas: la esterificación AL-Gli a ML sobre catalizadores sólidos comerciales, y la esterificación en fase líquida AL-metanol a LM asistida por HSM. Por tanto, el presente capítulo en lo general está dedicado a describir las metodologías y procedimientos experimentales de cada reacción, así como las técnicas utilizadas en la caracterización de las materias primas, catalizadores y productos de reacción correspondientes.

En la primera parte del capítulo se ofrece información de los reactivos y catalizadores (p. ej., marca, pureza, etc.), así como los equipos usados en las reacciones correspondientes. La segunda parte del capítulo ofrece información detallada del procedimiento experimental de cada reacción y se hace particular énfasis en las variables de reacción (factores) que entran en la escena y se comenta sobre la región operativa y los intervalos de operación de los factores individuales que fueron definidos para los fines del diseño de experimentos CCD-FC ofrecido en capítulos posteriores.

Posteriormente, se describen las técnicas analíticas empleadas para la caracterización de los catalizadores, reactantes y productos reacciones referidas, según aplique. En el contexto de los catalizadores se describe la difracción de rayos X (DRX), espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), fisisorción de nitrógeno y análisis textural, microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopia de energía dispersiva (EDS). Los reactantes engloban las técnicas de DRX, FTIR, resonancia magnética nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ) y carbón (RMN  $^{13}\text{C}$ ). En las reacciones de esterificación, la conversión de AL fue cuantificada por la medición del valor ácido (VA), mientras que la formación de los productos se confirmó por RMN  $^1\text{H}$ . En la esterificación AL-Gli, la formación de ML va acompañada de la coproducción de DL y TL, cuya selectividad fue estimada aplicando información de resonancia magnética nuclear de protón cuantitativa (qRMN  $^1\text{H}$ ). En este capítulo solo se hace referencia a las condiciones de preparación y análisis de las muestras, mientras que el desarrollo de la metodología y las ecuaciones de cuantificación se reservan para el capítulo 4. Finalmente, se comenta sobre la técnica de cromatografía de gases acoplado a masas usada para fines de validación de los resultados obtenidos por qRMN  $^1\text{H}$ .



### 3.2 Reactivos

El AL (grado reactivo, Sigma-Aldrich), Gli (grado reactivo, Fermont lab), ácido sulfúrico (95%, Meyer), metanol (95%, Meyer), alcohol isopropílico (95%, Meyer), solución de fenolftaleína (1%, Meyer), hidróxido de potasio (85%, pellets, Golden Bell), cloroformo deuterado (99.8 atom %D, Sigma-Aldrich), y los estándares químicos monolaurina (mezcla de isómeros 99%, Sigma-Aldrich), dilaurina (mezcla de isómeros 99%, Sigma-Aldrich) y Trilaurina (99%, European pharmacopoeia reference standard) fueron adquiridos de proveedores locales y se utilizaron sin realizar ninguna purificación adicional. El agua desionizada (*ca.* 25 M $\Omega$ -cm) fue suministrada por la planta de agua desionizada de la Facultad de Ingeniería Química de la BUAP.

### 3.3 Catalizadores

La arcilla Perform 6000 y la bentonita ácida Mex1115, que son materiales sólidos en forma de polvo que fueron adquiridos de las empresas Clarimex y Clariant, respectivamente, fueron evaluados catalíticamente en la esterificación de ácido láurico con glicerina tal como y se recibieron del proveedor, es decir, sin pretratamiento o activación alguna.

### 3.4 Esterificación de ácido láurico con glicerina para la obtención de monolaurina

En esta sección se describe el procedimiento de síntesis para la obtención de ML mediante la esterificación en fase heterogénea de AL con Gli. El objetivo de dicha reacción fue evaluar materiales comerciales (polvos) de las empresas Clarimex y Clariant y analizar el efecto de catálisis en la formación del monoglicérido ML. La reacción se realizó en un reactor batch de vidrio de tres bocas y los pasos de la reacción experimental fueron los siguientes:

- (i) calentar el AL entre 44°C y 46°C, adicionar la Gli en el AL y calentar la mezcla hasta la temperatura requerida,
- (ii) adicionar el catalizador considerando como base de cálculo la masa del AL,



- (iii) iniciar la reacción mezclando los reactivos y el catalizador a 400 rpm con un motor mecánico de agitación (Heidolph RZR 2021) hasta el tiempo establecido,
- (iv) finalizar la reacción y remover el catalizador mediante centrifugación a 4000 rpm durante 1 minuto en una centrifugadora Electroquim (sección A.1 del Apéndice A),
- (v) separar la fracción líquida que contiene glicerina y agua en un embudo de separación,
- (vi) la muestra resultante se lava con agua desionizada caliente para eliminar la Gli remanente (ver sección A.2 del apéndice A) y separar el producto final,
- (vii) titular el producto final con una solución de KOH de concentración conocida para realizar la medición del VA [1] aplicando la Ecuación 3.1 y luego cuantificar la conversión del AL con la Ecuación 3.2. El procedimiento para la medición del VA y la cuantificación de la conversión se detallarán más adelante en las secciones 3.5.7 y 3.5.8, respectivamente.

En las secciones A.1 y A.2 del Apéndice A se ofrece más información relativa a los ensayos de apoyo que se realizaron para definir la velocidad de centrifugación y la cantidad de agua de lavado en la eliminación de la glicerina en exceso. Por último, la selectividad a los diferentes (sub)productos de la reacción se determinó mediante la técnica de qRMN  $^1\text{H}$ , aplicando las condiciones de análisis que se detallan posteriormente en la sección 3.5.9.

Más adelante, en el capítulo 5 de este documento, se mostrarán los resultados de desempeño catalítico, a condiciones de reacción definidas, en la discriminación de los catalizadores comerciales P6000 y Mex1115. Habiendo seleccionado el material con el desempeño más destacado y después de delimitar la región experimental de interés, se llevó a cabo un estudio formal de los factores o variables de la reacción que se establecieron en la esterificación de AL-Gli, a saber, la relación molar Gli:AL (1 – 6 mol:mol), masa del catalizador (1 – 5 %p respecto a la masa del AL), temperatura (100 – 170 °C), y tiempo (0.5 – 6 h). Para tal fin, se aplicó un CCD-FC como una herramienta formal, sistemática y rigurosa para la cuantificación de los efectos principales y cuadráticos, e interacciones binarias asociadas a las variables de reacción, utilizando elementos gráficos y estadísticos avanzados.



### 3.5 Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a laurato de metilo

Esta sección está dedicada a ofrecer información específica en la síntesis del LM mediante la esterificación homogénea de AL con metanol y catalizada con ácido sulfúrico. Los pasos de esta reacción para la obtención de dicho producto se establecieron tomando como base el procedimiento reportado por Murad *et al.* [2]. La reacción fue asistida mediante el uso del *high-shear mixing* (HSM) [3,4] utilizando un dispersor ROSS HSM-100 LCI. El HSM es el componente diferenciador que se utilizó en la reacción ya que se sabe favorece la intensificación de las reacciones en fase líquida al generar un contacto eficiente entre los reactantes y el catalizador (disminución de la resistencia a la transferencia de masa [5]) logrando que las condiciones del proceso sean menos drásticas y acortando los tiempos de reacción significativamente. Para evitar la pérdida de metanol por vaporización (64.7 °C punto de ebullición normal), se colocó un tapón hermético en la boquilla del reactor y se utilizó Parafilm para proporcionar un aislamiento adicional [6]. Los pasos que se siguieron para llevar a cabo cada ensayo experimental en la síntesis de LM fueron los siguientes:

- (i) calentar el AL entre 44 y 46 °C, adicionar el metanol y calentar la mezcla hasta la temperatura de reacción del experimento,
- (ii) adicionar el catalizador (ácido sulfúrico) tomando como base la masa del AL y comenzar la reacción a las condiciones de tiempo y velocidad del mezclado definidas,
- (iii) concluido el tiempo de reacción, suspender la agitación, enfriar, etc., y eliminar el exceso de alcohol por evaporación mediante presión reducida (ver sección A.3 del Apéndice A) en un rotavapor (BUCHI modelo R-3) equipado con una bomba de vacío (BUCHI modelo V-700),
- (iv) colocar la mezcla libre de alcohol en un embudo de separación y remover la fracción acuosa que contiene agua y el catalizador,
- (v) lavar con agua desionizado caliente el LM formado para eliminar las trazas de catalizador (ver sección A.4 del apéndice A) y,
- (vi) titular el producto lavado resultante con una solución de concentración conocida de KOH y mediante la medición del VA se cuantificará la conversión del AL [1] con las Ecuaciones 3.1 y 3.2.



En las secciones A.3 y A.4 del Apéndice A se ofrece información más pormenorizada de los estudios que se realizaron para definir las condiciones de uso del rotavapor para la remoción del alcohol, así como la cantidad de agua de lavado en la eliminación de las trazas del catalizador.

El análisis del efecto de las variables de la reacción: relación molar metanol:AL (2 – 13 mol:mol), masa del catalizador (0.25 – 4 % respecto a la masa de AL), temperatura (30 – 60 °C), tiempo (1 – 12 min) y velocidad de dispersión (500 – 2000 rpm) se mostrarán más adelante en el capítulo 6 mediante el uso del CCD-FC para la cuantificación de los efectos principales y cuadráticos e interacciones binarias.

### **3.6 Técnicas analíticas para la caracterización de catalizadores, reactantes y productos de reacción**

Esta sección ofrece información específica y detallada de las condiciones particulares de cada caracterización realizada en la tesis mediante el uso de equipos instrumentales y una técnica analítica cuantitativa química para la medición del VA mediante titulación. En primera instancia se caracterizaron las materias primas (AL y Gli) y los estándares químicos de los (sub)productos (ML, DL y TL) mediante Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN  $^1\text{H}$ ) y de Carbón (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Luego se caracterizaron los prototipos catalíticos P6000 (Clarimex) y Mex1115 (Clariant) mediante difracción de rayos X (DRX), espectrometría de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), Adsorción – desorción de nitrógeno, microscopía electrónica de barrido y espectroscopía de energía dispersa. Por último, se realizó la cuantificación de los productos de reacción generados en las reacciones de esterificación de AL-Gli (ML, DL y TL) y esterificación de AL-metanol (LM). En la esterificación de AL-Gli la conversión de la materia prima (AL) se realizó mediante la cuantificación del VA. La formación del producto principal (ML) y los (sub) productos de la reacción se verificó mediante RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ . La selectividad a los diferentes sub) productos de la reacción se cuantificó por la RMN  $^1\text{H}$  cuantitativa (qRMN  $^1\text{H}$ ) y la cromatografía de gases acoplado a masas confirmó los resultados obtenidos por qRMN  $^1\text{H}$ . En la esterificación AL-metanol, la conversión de la materia prima se cuantificó mediante la medición del VA y la obtención de LM se verificó mediante FTIR y RMN  $^1\text{H}$ .



### 3.6.1 Resonancia magnética nuclear de protón y carbón

La técnica de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN  $^1\text{H}$ ) y de Carbón (RMN  $^{13}\text{C}$ ) fue aplicada para verificar la pureza de las materias primas AL y Gli, así como para analizar los estándares de los (sub)productos ML, DL y TL, verificando su formación, en la reacción de esterificación de AL con Gli. Este análisis también se utilizó para confirmar la formación de LM en la esterificación de AL con metanol.

El análisis se realizó en un equipo Bruker Avance III 500 MHz NMR *spectrometer*. En cada análisis se utilizó 30 mg de muestra la cual se disolvió en un mezcla de cloroformo:metanol deuterado (1:1 vol), colocando luego la mezcla resultante en tubos de RMN para su análisis. El análisis de cada muestra se realizó con un tiempo de adquisición de 3.0 s con 32 barridos. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) respectivos fueron determinados y expresados en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento (J) fueron reportadas en Hertz.

### 3.6.2 Difracción de Rayos X

La técnica de difracción de rayos X (DRX) se utilizó para caracterizar las fases cristalinas presentes en los materiales comerciales P6000 y Mex1115 utilizados como catalizadores en la esterificación de AL con glicerina. El análisis de las muestras se llevó a cabo en un Difractómetro de Rayos X marca Bruker D8 Discover que cuenta con un filamento de cobre el cual produce un haz de electrones con una longitud de onda de 1.54086 Å ( $\text{K}\alpha$ ). Las condiciones de análisis de las muestras se realizaron utilizando un intervalo de 5 a 70 ° de 2-theta, con un tamaño de paso de 0.04° y un tiempo de paso de 0.6 segundos. La identificación de las fases cristalinas se realizó empleando las fichas JCPDS (*Joint Committee of Powder Diffraction Standards – JCPDS*).

### 3.6.3 Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier

La técnica de espectrometría de infrarrojo con transformada de Fourier (*FTIR*) se utilizó para identificar las bandas características del AL utilizada como materia prima en las



reacciones de esterificación, y de los catalizadores P6000 y Mex1115. El análisis se realizó en un espectrómetro Perkin Elmer modelo Spectrum One, con una longitud de onda situada dentro del intervalo de  $650\text{ cm}^{-1}$  a  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

#### 3.6.4 Fisisorción de nitrógeno y determinación de tamaño de poro

Las propiedades texturales tales como área superficial específica total, volumen de poro y tamaño promedio de poro de los catalizadores P6000 y Mex1115 se determinaron mediante fisisorción de nitrógeno a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Para tal fin, se utilizó un equipo de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$  Quantachrome Autosorb 3B. Previo al análisis, las muestras sólidas se pretrataron con flujo de helio como gas de arrastre a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12 h.

#### 3.6.5 Microscopía electrónica de barrido

La técnica de microscopía electrónica de barrido (*Scanning Electron Microscopy – SEM*) fue requerida para conocer la morfología de las partículas de los catalizadores P6000 y Mex1115. El análisis de las muestras se realizó en un microscopio electrónico de barrido JEOL modelo JSM-5610LV aplicando una aceleración de voltaje de 20 keV. Para los fines del análisis, las muestras fueron secadas para remover la humedad y luego se montaron en un porta muestras con cinta de carbono doble cara y se recubrieron con una capa de oro para mejorar la conductividad eléctrica y calidad de las micrográficas. Las imágenes fueron generadas utilizando las señales correspondientes a los electrones secundarios [7].

#### 3.6.6 Espectroscopia de energía dispersiva

La técnica de espectroscopía de energía dispersiva (*Energy Dispersive Spectroscopy – EDS*) se utilizó para la determinación de la composición química elemental de los catalizadores P6000 y Mex1115 mediante el uso de electrones retro-dispersados. El análisis se realizó con un detector INCA x-act Penta F6T precisión de Oxford Instruments acoplado a un microscopio electrónico de barrido JEOL modelo JSM-5610LV.



### 3.6.7 Medición del valor ácido con hidróxido de sodio

La medición del VA de AL, empleado como reactante en las reacciones de esterificación, se realizó de acuerdo con el método reportado por Zhang *et al.*[1], ofreciendo información clave para cuantificar su conversión. Brevemente, 2 g de la muestra a titular se colocaron en un matraz Erlenmeyer y se disolvieron hasta punto de fusión. El líquido resultante se disolvió en 15 ml de alcohol isopropílico y luego se adicionó solución de fenolftaleína (0.1ml), ver sección A.5 del apéndice A. La mezcla se agitó por al menos 10 segundos y se tituló con solución de KOH gota a gota hasta visualizar el cambio de color del indicador [1]. La sección A.5 del apéndice A, ofrecen más información del estudio que se realizó para definir la cantidad de alcohol isopropílico y fenolftaleína para cada titulación.

El VA fue finalmente cuantificado aplicando la Ecuación 3.1, en donde A denota los mililitros de KOH gastados en la titulación, B se refiera a los mililitros empleados para la titulación del blanco (solvente), C es el valor molar de la solución de KOH, 56.1 es peso molecular del KOH y M es la masa de la muestra.

$$VA = \frac{(A-B) \times C \times 56.1}{M} [=] (\text{mg KOH}) \text{ g}^{-1} \quad (3.1)$$

### 3.6.8 Conversión del ácido láurico mediante el valor ácido

Como ya fue referido previamente, la conversión del AL en términos porcentuales, representada por  $X_{AL}$  (%), en ambas reacciones de esterificación está relacionada con el VA de la muestra y se calcula empleando la fórmula de la Ecuación 3.2. Donde:  $VA_i$  es el valor ácido del AL antes de la reacción y  $VA_f$  es el valor ácido de la muestra de interés una vez finalizada la reacción [8].

$$X_{AL} \% = \frac{VA_i - VA_f}{VA_i} \times 100 \quad (3.2)$$



### 3.6.9 Selectividad a los diferentes subproductos de la esterificación AL-Gli: monolaurina, dilaurina y trilaurina

En la esterificación de ácido láurico con glicerina para producir monolaurina, la formación de este producto estuvo acompañada de la coproducción de DL y TL en cantidades variables que dependen de las condiciones particulares de reacción. La selectividad a ML, TL y TL fue cuantificada utilizando información de RMN  $^1\text{H}$  cuantitativa referida particularmente como qRMN  $^1\text{H}$  [9,10], mediante la integración de las señales características de cada especie química después de la reacción. La preparación de las muestras y las condiciones de análisis de las muestras son las que se refirieron previamente en la sección 3.5.6. Por su complejidad, relevancia y carácter novedoso, los detalles del procesamiento de los espectros y el desarrollo de las ecuaciones para la cuantificación del producto principal ML y los (sub)productos DL y TL se presentan con detalle en el capítulo 4.

### 3.6.10 Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas

La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry – GC-MS*) se utilizó como técnica alternativa para la validación de los resultados de cuantificación/selectividad a los (sub)productos ML, DL y TL de la esterificación de AL-Gli obtenidos a partir de la técnica de qRMN  $^1\text{H}$ . El análisis de las muestras que comprende la separación, cuantificación e identificación de los componentes químicos respectivos se realizó en un cromatógrafo de gases Agilent Modelo 7890A, provisto de una columna capilar de sílice fundida HP-5MS ( $30 \times 0,25 \text{ mm DI} \times 0,25 \mu\text{m}$ ), acoplado a un detector selectivo de masas Agilent Serie 5975.

El GC-MS fue operado en modo split-less, manteniendo el inyector a una temperatura constante de  $250 \text{ }^\circ\text{C}$  y usando He (Praxair Grado 5) como gas de arrastre con un flujo constante de  $1 \text{ ml/min}$ . El horno que alberga la columna se programó aplicando tres rampas de calentamiento en serie: (i) de  $45$  a  $150 \text{ }^\circ\text{C}$  a  $4 \text{ }^\circ\text{C/min}$  manteniendo  $150 \text{ }^\circ\text{C}$  por  $2 \text{ min}$ , (ii) de  $150$  a  $250 \text{ }^\circ\text{C}$  a  $5 \text{ }^\circ\text{C/min}$  manteniendo  $250 \text{ }^\circ\text{C}$  por  $5 \text{ min}$  y (iii) de  $250$  a  $275 \text{ }^\circ\text{C}$  a  $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$ . El detector del GC-MS (detector selectivo de masas inerte 5973) fue operado en el



modo de impacto electrónico con una energía de ionización de 70 eV y una corriente de 100 mA.

Para el análisis, 100 mg de muestra se disolvieron en 1 ml de diclorometano. Luego, alícuotas de 1  $\mu$ l se inyectaron en la columna cromatográfica utilizando un auto-muestreador de líquidos Agilent G4513A. Los espectros de masas se registraron en el intervalo de 35 a 500 Da, con barrido intervalos de 0.32 s, y un tiempo total de análisis de 50 min. Finalmente, la identificación de las especies que componen la mezcla analizada se llevó a cabo utilizando el software NIST MS Library, mientras que el cálculo de las cantidades porcentuales relativas de cada componente en la mezcla se determinó utilizando la biblioteca de software Agilent G1701EA ChemStation. En particular, para fines de cuantificación la muestra se inyectó en el equipo y los componentes de la muestra se separaron en la columna en función de su afinidad química. Posteriormente, las sustancias separadas se fragmentaron y su patrón de fragmentación se comparó con la base de datos de los espectros de masas para poder identificar de manera preliminar las sustancias. Finalmente, el porcentaje de cada componente se determinó dividiendo el área de la señal fragmentada por el área total del espectro utilizando los integradores del software Agilent G1701EA ChemStation.

### 3.7 Referencias bibliográficas

- [1] J. Zhang, M. Lu, F. Ren, G. Knothe, Q. Tu, A greener alternative titration method for measuring acid values of fats, oils, and grease, *JAOCS*. 96 (2019) 1083–1091. <https://doi.org/10.1002/aocs.12281>.
- [2] P.C. Murad, F. Hamerski, M.L. Corazza, L.F.L. Luz, F.A.P. Voll, Acid-catalyzed esterification of free fatty acids with ethanol: an assessment of acid oil pretreatment, kinetic modeling and simulation, *React. Kinet. Mech. Catal.* 123 (2018) 505–515. <https://doi.org/10.1007/s11144-017-1335-3>.
- [3] M. Sánchez-Cantú, M. Morales Téllez, L.M. Pérez-Díaz, R. Zeferino-Díaz, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, Biodiesel production under mild reaction conditions assisted by high shear mixing, *Renew. Energy*. 130 (2019) 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2018.06.035>.



- [4] F.M. Reyes-Cruz, R. Quintana-Solórzano, M. Sánchez-Cantú, Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design, *Int. J. Energy. Res.* 46 (2022) 19548–19565. <https://doi.org/10.1002/er.8526>.
- [5] M. Sánchez-Cantú, L.M. Pérez-Díaz, M. Morales-Téllez, I. Martínez-Santamaría, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, A sustainable method to produce biodiesel through an emulsion formation induced by a high shear mixer, *Fuel*. 189 (2017) 436–439. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2016.10.107>.
- [6] F.M. Reyes-Cruz, J.D. Santamaría-Juárez, M. Sánchez-Cantú, R. Quintana-Solórzano, Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box-Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture, *RSC. Adv.* 14 (2024) 17990–18002. <https://doi.org/10.1039/d4ra02750g>.
- [7] J.R. Goldstein, Joseph I., Newbury, Dale E., Echlin, Patrick, Joy, David C., Lyman, Charles E., Lifshin, Eric, Michael, Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis, Springer Science, New York, United States of America, (2007).
- [8] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: taguchi optimization and kinetics evaluation, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.
- [9] J.A. Hernández-Rivera, M. Herrera-García, G.N. López-Castillo, J. Sandoval-Ramírez, A. Carrasco-Carballo, Epoxide of diosgenin acetate synthesis: DoE for diastereoselective yield optimization, antimicrobial, antioxidant and antiproliferative effects, *Steroids*. 197 (2023) 109256. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109256>.
- [10] S.K. Bharti, R. Roy, Quantitative  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, *TrAC*. 35 (2012) 5–26. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.02.007>.



# Capítulo IV

**Identificación y cuantificación por (q)RMN<sup>1</sup>H de la Mono-, Di-, y Tri-Laurina en la esterificación de ácido láurico con glicerina**

---



*“Tener fe es firmar una hoja en blanco y dejar que Dios escriba en ella lo que Él quiera”*

*San Agustín de Hipona*

#### 4.1 Sumario del capítulo

Este capítulo ofrece información sobre la metodología que fue desarrollada e implementada para la identificación y posterior cuantificación de la monolaurina (ML), la dilaurina (DL) y la trilaurina (TL), (co)productos de la reacción de esterificación del ácido láurico con glicerina, utilizando la técnica de resonancia magnética nuclear de protón cuantitativa (qRMN <sup>1</sup>H). Es importante enfatizar que el uso de qRMN <sup>1</sup>H como técnica de cuantificación en este tipo de especies aún no se encuentra reportado en la literatura abierta. Con el objetivo de contrastar la metodología, los resultados generados se compararon después con aquellos obtenidos mediante la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Al inicio de este capítulo se ofrece información de los resultados de la caracterización del ácido láurico (AL) y la glicerina (Gli) usados como materias primas para la obtención de ML mediante la esterificación en fase heterogénea de AL con Gli. Estos compuestos fueron analizados por las técnicas de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) y de carbono (RMN <sup>13</sup>C) para determinar su pureza. Aplicando las mismas técnicas, también se analizaron los estándares de las especies ML, DL y TL.

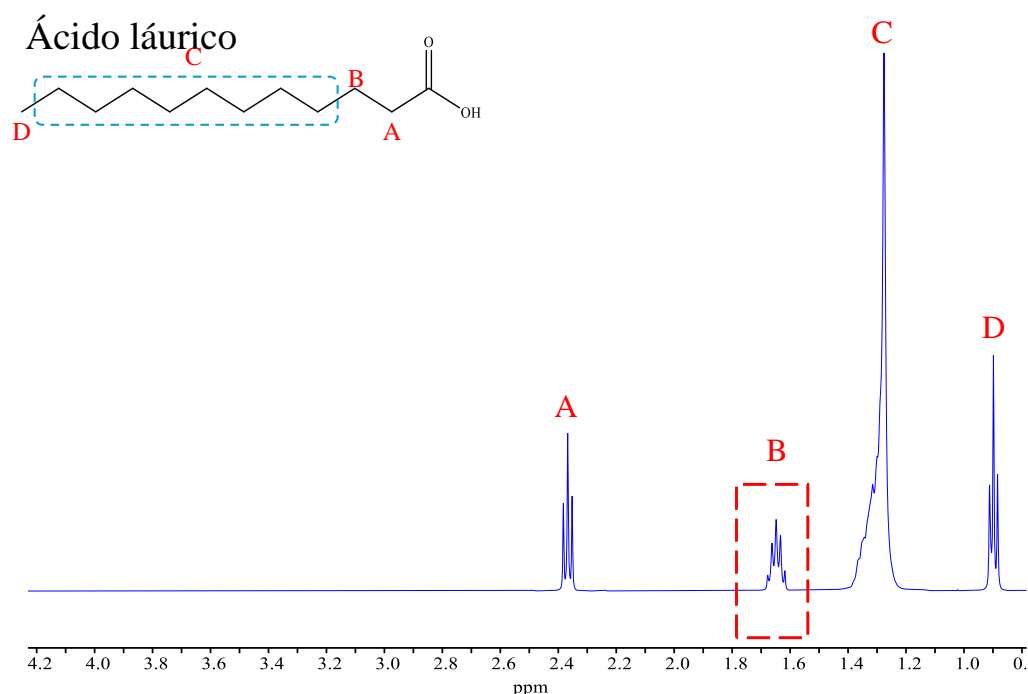
Más adelante en el capítulo, se describe la metodología seguida para la aplicación de la técnica de qRMN <sup>1</sup>H en la cuantificación de los reactantes no convertidos y los (co)productos de la reacción en la cual a partir del análisis de los espectros de protón de los estándares químicos se seleccionaron e integración señales correspondientes de las especies de ML, DL y TL y a partir de estas señales, se propusieron ecuaciones para calcular su selectividad en la reacción referida, información que es indispensable para fines de diseño de experimentos. Al final del capítulo, se muestra una comparación de los resultados de una reacción experimental de esterificación AL-Gli y su estadística por qRMN <sup>1</sup>H contra los correspondientes por GC-MS observando resultados similares.



## 4.2 Caracterización de los reactantes mediante RMN <sup>1</sup>H

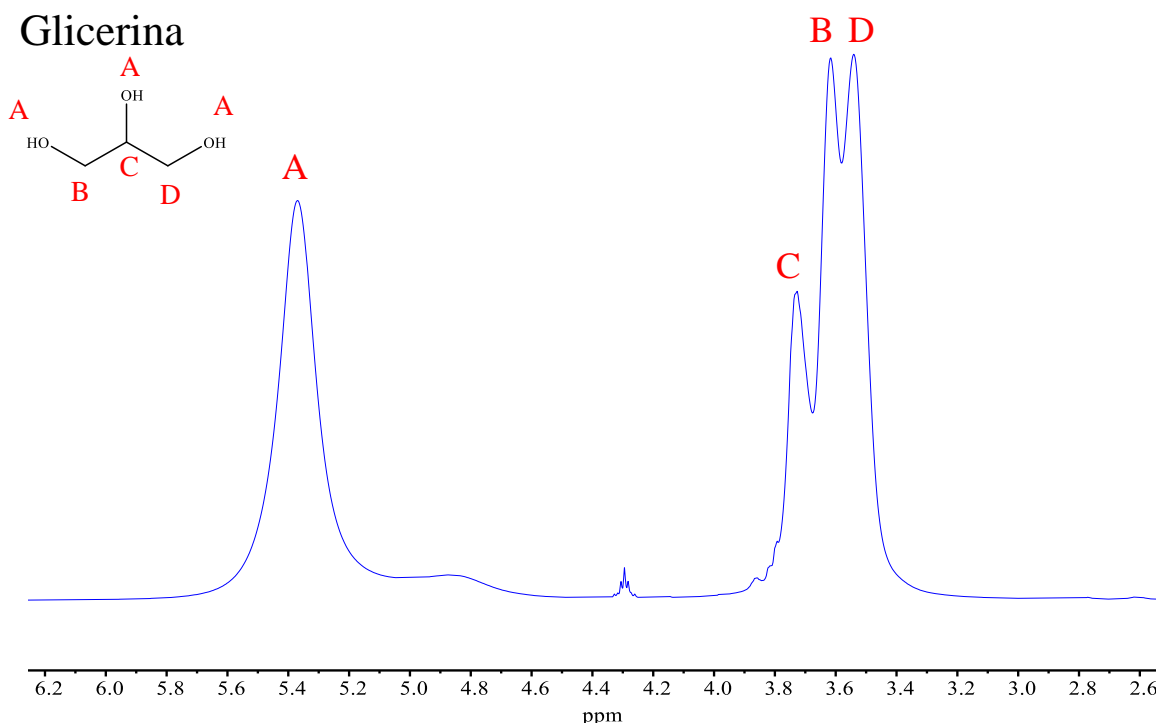
En esta sección se presentan los resultados de la caracterización de las materias primas AL y Gli usadas en la reacción de esterificación para producir ML con coproducción de DL y TL mediante resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H). Las materias primas fueron analizadas tal y como se recibieron del proveedor, es decir, sin realizar ninguna purificación adicional. Las señales de los espectros de protón ofrecen información de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones asociados a los grupos funcionales que forman parte de la estructura de las moléculas [1].

En la Figura 4.1 se presenta el espectro de protón del AL, el cual está constituido por una cadena de átomos de carbono unidos por enlaces simples. Para una mejor comprensión, las señales del espectro localizadas entre 2.4 – 0.8 ppm fueron etiquetadas con letras y referenciadas en la molécula del AL con la finalidad de visualizar los diferentes grupos funcionales. En la Tabla 4.1, se agrupan todos los desplazamientos químicos de protón del AL y sus constantes de acoplamientos determinadas mediante el uso del software Mestrelab.



**Figura 4.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del ácido láurico y asignación de desplazamientos químicos.

La Figura 4.2 exhibe el espectro de protón de la Gli cuya molécula se forma por el enlace de tres grupos hidroxilos unidos a una cadena corta de enlaces C-H con señales que se localizan entre 5.8 – 3.2 ppm. Los grupos funcionales de la molécula se asociaron con las letras A – D para facilitar su identificación, mientras que los desplazamientos químicos de protón de la Gli se enlistan en la Tabla 4.1.



**Figura 4.2.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la glicerina y asignación de desplazamientos químicos.

**Tabla 4.1.** Desplazamientos químicos de protón de las materias primas AL y Glicerina.

Compuesto	Desplazamientos químicos, $\delta$ (ppm)
Ácido láurico	2.36 (t, J= 7.54 Hz, 2H, C-2)-A, 1.64 (qt, J= 6.33 Hz, 2H, C-3)-B, 1.29 (m, 16H, C-4 a C-11)-C, 0.89 (t, J=6.90 Hz, 3H, C-12)-D
Glicerina	5.37 (s, OH)-A, 3.58 (t, 5H, C-1 a C-3)-B, C, D

Singulete (s), Doblete (d), Triplete (t), Cuadruplete (qd), Quintuplete (qt), Multiplete (m)

Las asignaciones de los desplazamientos químicos determinados para el AL y la Gli se verificaron con lo reportado en la literatura [2,3] y, con esta información, se confirmó la pureza de las materias observándose que, los espectros de protón no mostraron señales adicionales de posibles impurezas. Adicionalmente y en paralelo, mediante el análisis por RMN <sup>13</sup>C (ver sección B.1 del Apéndice B) se validó la caracterización realizada por RMN <sup>1</sup>H considerando que ambas técnicas de análisis son complementarias y muestran la correlación que existe entre las señales de carbono e hidrógeno [4].

### 4.3 Caracterización de los estándares de ML, DL y TL

Como ya se mencionó en el capítulo 1, aunque la ML es el producto principal de la reacción de esterificación entre el AL y la Gli, en el curso de la reacción, también se pueden generar subproductos que, en lo particular corresponden a la DL y TL (ver sección 1.5 en el Capítulo 1). En la Tabla 4.2 se listan los resultados de la caracterización de los estándares químicos (de ML, DL y TL) denotados genéricamente de la siguiente manera:

$$\delta 4.24 (dd, J = 11.6, 4.5 \text{ Hz}, 2H, -CH_2-)A_1$$

Primero se presenta el desplazamiento químico asociado con la señal del espectro ( $\delta$ ), luego entre paréntesis se indica el tipo de multiplicidad (número de picos de la señal singulete, doblete y triplete, etc.), el valor de la constante de acoplamiento (J) obtenida mediante el software Mestrelab, y el número de protones que se acoplan con el grupo funcional y, finalmente, se indica una clave para poder correlacionar de manera visual la señal del espectro y el grupo funcional de la molécula.

La Tabla 4.2 presenta las señales del acoplamiento de la cadena alifática del AL en la región de 2.5 – 5.4 ppm y las señales localizadas entre 2.4 – 0.8 ppm hacen referencia a la cadena del AL. Es importante mencionar que la literatura relacionada con el uso de RMN <sup>1</sup>H como técnica de caracterización de moléculas con la estructura de la ML y principalmente de la DL y TL es bastante limitada. De la poca información encontrada, la mayoría de ella hace énfasis en la caracterización de la ML aunque algunas referencias no determinan las constantes de acoplamiento que existen y solo reportan los desplazamientos químicos sin



enfatar en la integración de los protones a los cuales hace referencia el tipo de enlace de la señal [5].

**Tabla 4.2.** Desplazamientos químicos de estándares de Monolaurina, Dilaurina y Trilaurina obtenidos por RMN <sup>1</sup>H.

Substancia	Desplazamientos químicos, $\delta$ (ppm)
ML	$\delta$ 4.24 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>1</sub> , 4.18 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>1</sub> , 3.97 (m, J = 6.1, 4.2 Hz, 1H, -CH)-A <sub>2</sub> , 3.73 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>3</sub> , 3.63 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>3</sub> , 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H, C-2)-B', 1.65 (qt, J = 7.1 Hz, 2H, C-3)-C', 1.28 (m, 16H, C-4 a C-11)-D', 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C-12)-E'
DL	4.17 (m, 5H, -CH <sub>2</sub> -, -CH-, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , A <sub>3</sub> , 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H, C-2)-B', 1.65 (qt, J = 6.33 Hz, 2H, C-3)-C', 1.28 (m, 16H, C-4 a C-11)-D', 0.90 (t, J = 6.9 Hz, C-12)-E'
TL	4.86 (s, 1H, -CH-) -A <sub>2</sub> , 4.36 (dd, J = 11.9, 4.0, 1.6 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>1</sub> , 4.17 (dd, J = 12.0, 6.3, 1.8 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -)-A <sub>3</sub> , 2.34 (t, J = 7.47 Hz, 2H, C-2)-B', 1.62 (qt, J = 6.63 Hz, 2H, C-3)-C', 1.28 (m, 16H, C-4 a C-11)-D', 0.89 (t, J = 6.90 Hz, 3H, C-12)-E'
Singulete (s), Doblete (d), Triplete (t), Cuadruplete (qd), Quintuplete (qt), y Multiplete (m)	

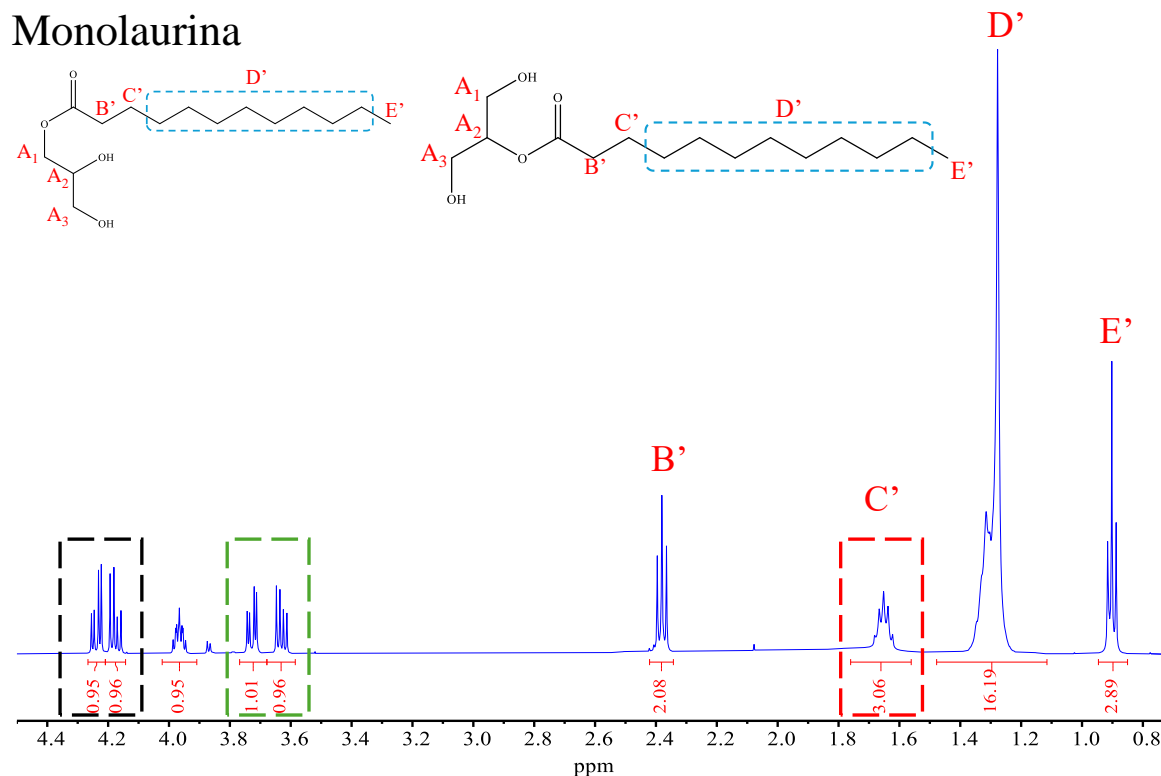
A continuación, se presentan los resultados del análisis de los estándares de ML, DL y TL describiendo primero las señales localizadas entre 2.4 – 0.8 ppm. Estas señales corresponden a los protones pertenecientes a los grupos funcionales que forman parte de la cadena alifática del ácido graso [2] (*vide* Figura 4.1) y, para facilitar su visualización, dichas señales se han identificado con las letras B'(triplete), C'(quintuplete), D'(multiplete), E'(triplete). Posteriormente, se describen las señales localizadas entre 2.4 – 0.8 ppm que se refieren a los grupos funcionales que forman parte de la estructura del AL.

En cuanto a las señales localizadas en la región de 2.5 – 5.4 ppm, éstas hacen referencia al acoplamiento de la cadena alifática del AL en las posiciones de la molécula de Gli. La Figura 4.3 despliega el espectro de la ML, el cual presenta dos señales específicas



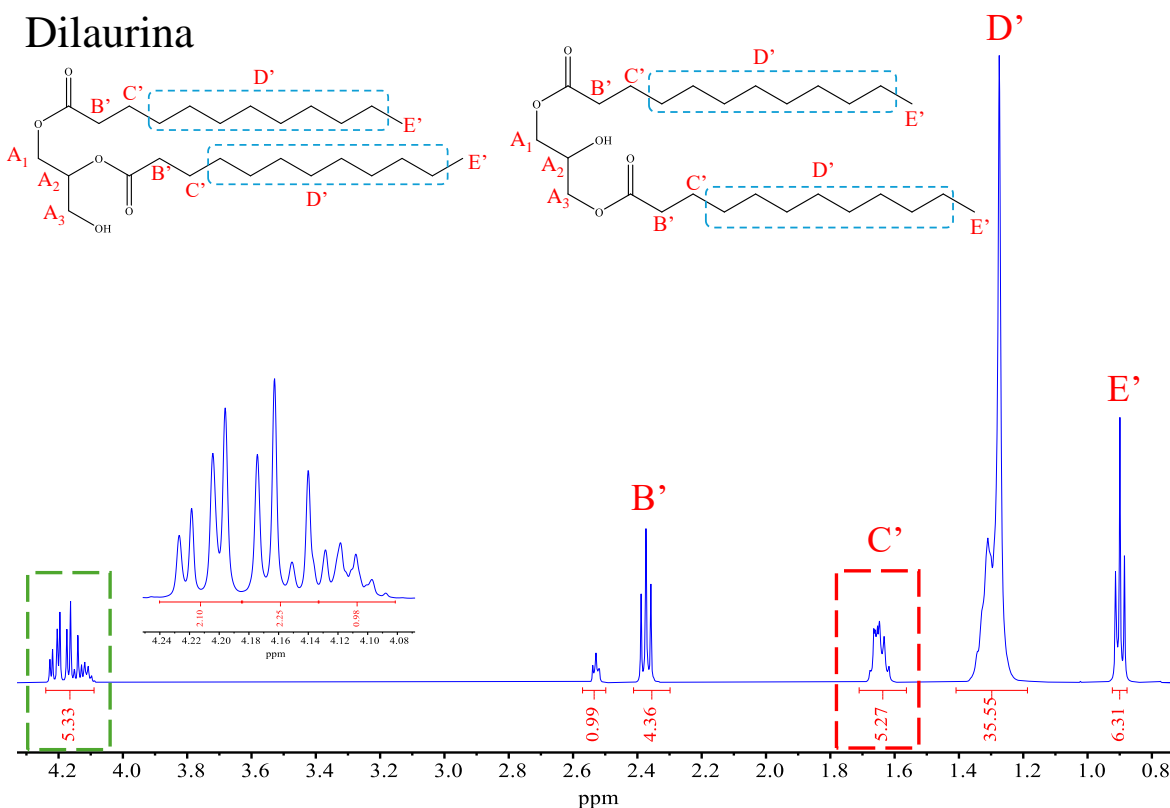
localizadas en la región de 4.24 – 4.18 ppm (rectángulo negro) y 3.73 – 3.63 ppm (rectángulo verde) conocidas como dobles de dobles [1]. Ambas señales se integran para los dos átomos de hidrógeno y corresponden al enlace del grupo -CH<sub>2</sub>- característicos de la molécula de la Gli, es decir, el AL puede incorporarse en las posiciones A<sub>1</sub> o A<sub>3</sub> como se muestra en la estructura de la molécula generando el isómero 1-Monolaurina (1-ML).

El espectro de la ML presenta otra señal localizada en 3.97 ppm, la cual hace referencia al grupo -CH localizado en la parte media de la estructura de la Gli y denotado por la clave A<sub>2</sub> (ver Figura 4.3), es decir, la cadena alifática del AL también puede incorporarse en el carbono secundario de la Gli generando un segundo isómero, la 2-Monolaurina (2-ML). Por lo tanto, es importante recalcar que mediante la técnica de RMN <sup>1</sup>H fue posible identificar la mezcla de isómeros de la ML (1-ML y 2-ML), lo cual coinciden con lo reportado en la literatura [6–11].



**Figura 4.3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del estándar químico de la Monolaurina.

La DL, en tanto, mostró una señal multiplete en 4.17 ppm (ver rectángulo verde) como puede observarse en la Figura 4.4. Este multiplete es una señal combinada que integra en conjunto los protones de los enlaces -CH<sub>2</sub>- y -CH asociados a la estructura de la molécula de la glicerina (A<sub>1</sub> – A<sub>3</sub>) [10]. En otras palabras, esta señal hace referencia al enlace del AL en las posiciones 1,2 y 1,3 de la molécula de la Gli generando los isómeros 1,2-Dilaurina (1,2-DL) y 1,3-Dilaurina (1,3-DL), lo cual concuerda con el estándar químico de la DL que es, en realidad, una mezcla de estos.



**Figura 4.4.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del estándar químico de la Dilaurina.

De manera adicional, en el espectro de la TL que se muestra en la Figura 4.5, se observó un doble de dobles y un singulete en 4.36 y 4.17 ppm, respectivamente. Estas señales concuerdan con los desplazamientos químicos correspondientes a las señales de los enlaces -CH- y -CH<sub>2</sub>- (A<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>) [10,12,13], en otras palabras, los tres sitios que posee la glicerina son ocupados por tres cadenas alifáticas del AL.

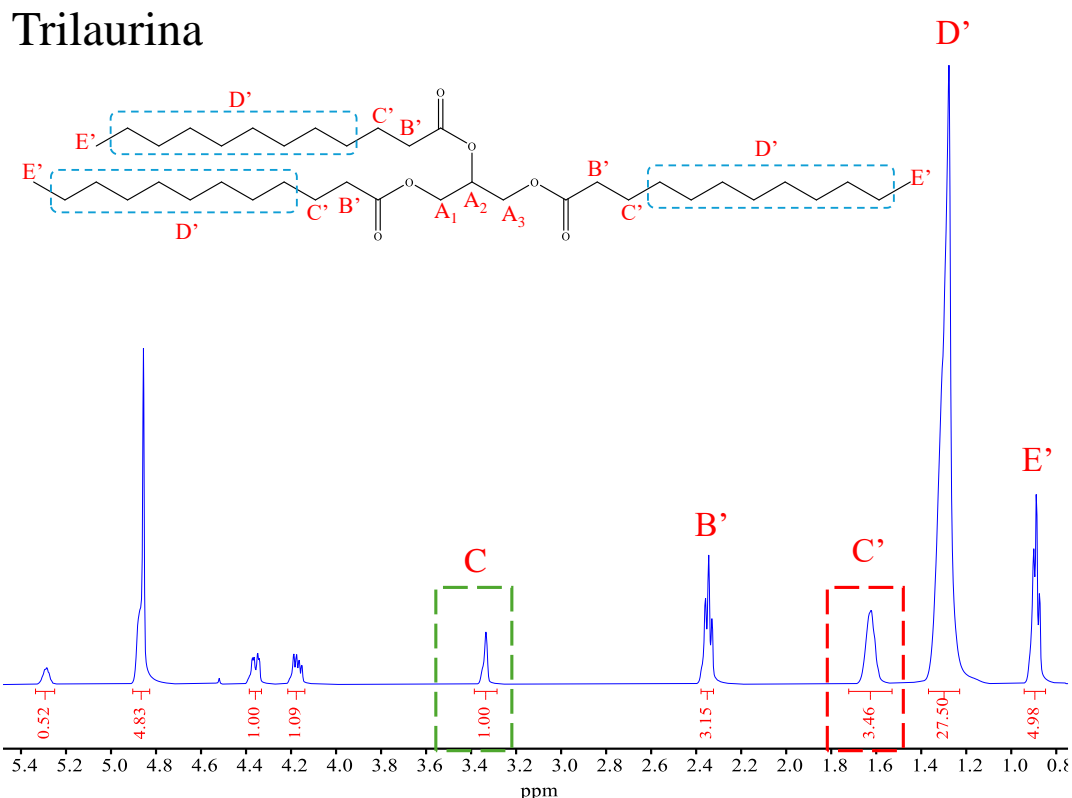


Figura 4.5. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del estándar químico de la Trilaurina.

#### 4.4 Cuantificación de la selectividad a los (sub)productos de reacción con los resultados de qRMN <sup>1</sup>H

Esta sección presenta el desarrollo de las ecuaciones para determinar la selectividad a los diferentes (sub)productos de la reacción de esterificación de la AL con Gli mediante la técnica qRMN <sup>1</sup>H descrita previamente. De acuerdo con la revisión bibliográfica, el uso de técnicas de cromatografía de gases (GC) es el más aplicado para determinar los valores de selectividad al producto principal ML y a los (sub)productos DL y TL de la esterificación. Observar, que los resultados respectivos están influenciados por las condiciones de análisis por GC de las muestras, es decir, el tipo y características de la columna, el tipo de detector, la temperaturas de inyección, el tipo de gas portador, el volumen o flujo del gas portador y la velocidad de la rampa de calentamiento el horno en donde se instala la columna, por destacar algunas. En la literatura puede encontrarse el uso de la cromatografía de gases (*gas*

*chromatography – GC*) utilizando una columna de 15 m × 0.32 mm × 0.1 mm del tipo CP-Sil 5CB [14–16], GC acoplada a espectrometría de masas (*mass spectrometry – GC-MS*) [17, 18] y GC acoplado con detector de ionización de llama (*flame ionization detector – GC-FID*) [13,19–21].

Por otra parte, también se ha reportado la aplicación de la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography – HPLC*) se menciona la incorporación de la dispersión de luz evaporativa (*high performance liquid chromatography fified with evaporative light scattering detector – HPLC-ELSD*) [19,22,23], HPLC con detector de matriz de diodos (*diode array detector – HPLC-DAD*) [24,25], HPLC con detector ultravioleta (*ultraviolet detector – HPLC-UV*) [26], HPLC con detector UV y detector de índice de refracción (*refractive index detector –HPLC-UV-RID*) [27], y HPLC con detector de dispersión de luz por evaporación y RID (*Evaporative light scattering detection – HPLC-ELSD-RID*) [28].

De manera adicional, el uso de otras técnicas instrumentales de tipo espectroscópico ha sido igualmente referido, como es el caso de la espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (*Fourier transform infrared – FTIR*). Al respecto, Chen *et al.* [29] proponen el uso de un modelo matemático con los resultados obtenidos por FTIR; mientras que Mueller *et al.*[30] cuantificaron la ML, DL y TL mediante el uso de un modelo quimiométrico utilizando FTIR en línea. Si bien es cierto que el uso de FTIR ha mostrado avances significativos para la cuantificación de la selectividad a productos en este tipo de reacciones, es un método que se encuentra en desarrollo y aún no se ha estandarizado.

Dentro de las técnicas espectroscópicas, se encuentra igualmente la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H), ver refs. [5–13]. Se sabe que la RMN <sup>1</sup>H, además de utilizarse como técnica de caracterización, se aplica como técnica de cuantificación siendo denotado, en este caso particular, como qRMN <sup>1</sup>H. De manera interesante, el uso de la qRMN <sup>1</sup>H se encuentra reportado en diversas aplicaciones con reacción química, por ejemplo, la transesterificación de aceite de soya [31], la esterificación de ácido esteárico [32], la cuantificación de diastereoisómeros α- y β-epóxidos [33] y la cuantificación del carbonato de glicerol [34], por mencionar algunas. No obstante, es importante hacer notar que el uso de qRMN <sup>1</sup>H como técnica de cuantificación para



determina la selectividad de los (co)productos de la reacción (ML, DL y TL) generados en la esterificación de AL y Gli aún no se encuentra reportada.

Desde la perspectiva cuantitativa, la técnica de qRMN <sup>1</sup>H se basa en la integración de las señales o desplazamientos químicos definidos tomando en cuenta que el área de integración de las señales es proporcional al número de espines correspondiente al grupo funcional definido. Por ende, una señal puede utilizarse como estándar interno y el valor de la integral se puede asociar a una ecuación para la cuantificación de una determinada especie química [4]. Dentro de las principales ventajas del uso de qRMN <sup>1</sup>H destacan el hecho de que no se requieren de curvas de calibración como sucede con las técnicas cromatográficas, que el tiempo de procesamiento de la muestra es relativamente corto, oscilando entre 10 y 15 minutos y que, además, la muestra se puede recuperar ya que es una técnica no destructiva [35]. En contraste, si bien más extendidas, las técnicas cromatográficas usualmente requieren de tiempos mayores para la obtención de los resultados y la muestra no se puede recuperar al finalizar el análisis.

Basado en lo comentado en los párrafos anteriores, a continuación, se describe el procedimiento que se siguió para definir las ecuaciones para el cálculo de la selectividad a la ML, DL y TL empleando la información generada por qRMN <sup>1</sup>H, el cual se puede acotar a tres pasos globales:

(i) *Selección de las señales para representar al AL y a los (co)productos de la reacción (ML, DL, TL) utilizando los espectros de RMN <sup>1</sup>H del AL y los estándares químicos respectivos.* La selección de la señal para estas especies se basó en los desplazamientos químicos asociados a los grupos funcionales presentes en las moléculas. Hay que recordar que las señales localizadas entre 2.4 y 0.8 ppm hacen referencia a los grupos funcionales que forman parte de la estructura del AL y, por tanto, cualquiera de estas señales se podría seleccionar para caracterizar a la materia prima. En consecuencia, la señal localizada en 1.63 ppm resaltada en el rectángulo rojo de la Figura 4.1 se estableció como la señal característica del AL. Por su parte, las señales localizadas entre 2.5 – 5.4 ppm se refieren al acoplamiento de la cadena alifática de cualquiera de los tres sitios de la molécula de la Gli. En este contexto, la Figura 4.3 exhibe el estándar de la ML y la señal localizada en 3.73 – 3.63 ppm (rectángulo verde) que fue establecida como señal característica de la ML. Para la DL que se muestra en



la Figura 4.4 exhibe una señal múltiple única en 4.17 ppm (rectángulo verde) la cual se seleccionó como señal característica de la DL. Y, para la TL (Figura 4.5), el pico localizado en 3.38 ppm (rectángulo verde) se utilizó como referencia para la cuantificación de TL. Las señales establecidas por la ML y DL en la región 2.5 – 5.4 ppm se seleccionaron para evitar el traslape de las señales.

(ii) *Uso de los espectros de los estándares químicos para determinar el área de integración de las señales de referencia y establecer estos valores de integración como estándar interno.* En la Tabla 4.3 se listan los valores de integración de las señales establecidas como referencia para la materia prima y los (co)productos de reacción, que se obtuvieron utilizando el software Mestrelab. Debido a que la señal de la ML localizada entre 4.24 – 4.18 ppm (rectángulo negro) se traslapa con la señal de la DL, la contribución de la ML se calculó y luego se restó para obtener el valor específico de la DL.

**Tabla 4.3.** Desplazamientos químicos de estándares de la Monolaurina, Dilaurina y Trilaurina observados mediante RMN <sup>1</sup>H.

Estándar químico	$\delta$ (ppm)	Valor de integración
ML	1.63	3.06
	3.72	1.97
	4.18	1.91
DL	1.63	5.27
	4.18	5.33
TL	1.63	3.46
	3.98	1.00

(iii) *Establecer las ecuaciones para determinar la selectividad una vez conocidas las señales características y los valores de integración de las diferentes especies.* Las ecuaciones se formularon tomando como base una ecuación modelo propuesta en la literatura (ver Ecuación 4.1 [35], en donde:

S es el valor de selectividad obtenido para la especie ML, DL o TL



$I_X$  es el área por integrar del analito

$N_X$  es el número de núcleos de la referencia del analito

$I_Y$  es el área por integrar de la muestra de referencia, y

$N_Y$  es el número de núcleos de la muestra de referencia.

Las Ecuaciones 4.2 – 4.4 se utilizaron para determinar la selectividad al producto principal de la reacción (ML), así como los diferentes subproductos (DL y TL). En el caso de la DL al existir señales combinadas de la ML y DL en 4.18 ppm, fue necesario abstraer la contribución de la ML, por lo tanto, la Ecuación 4.3 sólo incorpora la contribución de la DL. Los números en las Ecuaciones 4.2 a 4.4. corresponden a los valores de integración de los estándares químicos desplegados en la Tabla 4.3. Y el número que se exhibe en las integrales de las ecuaciones; por ejemplo,  $\int 3.72$  ppm de la Ecuación 4.1 hace referencia al valor numérico que se obtendrá al integrar la señal localizada en 3.72 ppm y así sucesivamente para el resto de las ecuaciones.

$$S_{ML,DL \text{ o } TL} = \frac{I_X}{I_Y} \left( \frac{N_Y}{N_X} \right) \quad (4.1)$$

$$ML = \frac{\int 3.72 \text{ ppm}}{\int 1.63 \text{ ppm}} \left( \frac{3.06}{1.97} \right) \quad (4.2)$$

$$DL = \frac{\int 4.18 \text{ ppm}}{\int 1.63 \text{ ppm}} \left( \frac{5.27}{5.33} \right) - \left( \frac{\int 3.72 \text{ ppm}}{\int 1.63 \text{ ppm}} \left( \frac{3.06}{1.97} \right) \right) \left( \frac{0.95+0.96}{5.33+0.95+0.99} \right) \quad (4.3)$$

$$TL = \frac{\int 3.38 \text{ ppm}}{\int 1.63 \text{ ppm}} \left( \frac{3.46}{1.00} \right) \quad (4.4)$$

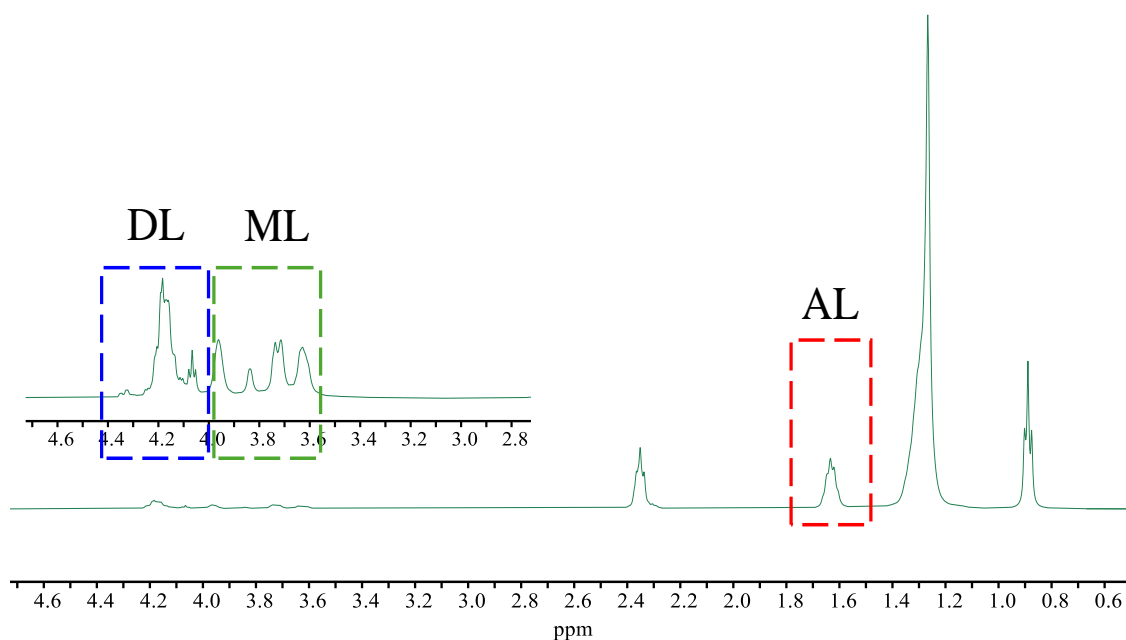
Para verificar la repetibilidad de los resultados del análisis de las materias primas y de los (sub)productos de la reacción de acuerdo con la metodología desarrollada (ver sección 3.4, en el capítulo 3), la esterificación experimental de AL con Gli sobre el catalizador Mex1115 se realizó por triplicado a las condiciones de reacción:

*Relación molar Gli:AL (3:1 mol: mol), 5 % de catalizador (relacionado a la masa del AL), Temperatura de 150 °C, y Tiempo de reacción de 1 hora.*



La selección tanto del catalizador como de las condiciones de reacción se definieron de acuerdo con experimentos preliminares realizados para la discriminación de los catalizadores propuestos (ver sección 5.3 del Capítulo 5) complementado con las condiciones de mayor conversión del AL reportadas en la literatura (*vide* Tabla 2.9, sección 2.6.1 del Capítulo 2).

La Figura 4.6 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H de los (co)productos de reacción obtenidos. La señal localizada en 1.63 ppm se estableció como la señal característica del AL (ver rectángulo rojo), mientras que la expansión localizada entre 4.5 – 2.8 ppm describe la posible formación de ML (3.72 ppm) acotada por el rectángulo en verde y DL (4.18 ppm) delimitada por el rectángulo en azul. No se observa una señal definida para la TL la cual se debería de localizar en 3.38 ppm, lo cual sugiere que este (sub)producto se estaría formando en cantidades muy pequeñas, por debajo de los límites de detección de la técnica.



**Figura 4.6.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina. Ver AL sin reaccionar (recuadro rojo) y (co)productos de la reacción ML (recuadro verde) y DL (recuadro azul).

La Tabla 4.4 muestra un resumen de los valores de conversión del AL, la selectividad a ML y DL, y el rendimiento a ML y DL de los productos de la reacción de las muestras analizadas por triplicado. La cuantificación de la conversión del AL se realizó mediante la

medición del VA con las Ecuaciones 3.1 y 3.2 (ver Capítulo 3), mientras que la selectividad de la ML y DL se cuantificó con las Ecuaciones 4.2 y 4.3 previamente referidas. Los resultados obtenidos se analizaron mediante el uso de herramientas estadísticas, en específico, con el coeficiente de variación porcentual (%CV) o error relativo porcentual, el cual permite cuantificar de manera simple y directa la dispersión de un conjunto de datos, y se determinó dividiendo la desviación estándar entre la media aritmética del conjunto de datos generados. Cualitativamente, entre menor sea el valor del %CV menor será el grado de dispersión de los resultados. Cuantitativamente, en la literatura se reporta que un %CV < 10 indica un nivel de dispersión aceptable con una distribución de resultados razonablemente homogéneos [36]. Analizando los resultados experimentales de la reacción de esterificación AL-Gli (Tabla 4.4) a las condiciones de evaluación indicadas anteriormente, la conversión promedio del AL fue de 46.6%, y la selectividad a los productos fue de 56 y 44% para la ML y DL, respectivamente. Como puede apreciarse, el %CV para la conversión, selectividad y rendimiento se ubicó por debajo de 10 %, por lo que se pueden considerar que, desde la perspectiva estadística, los resultados generados exhibieron están poco dispersos y tiene una buena repetibilidad.

**Tabla 4.4.** Resumen de los resultados experimentales, por triplicado, y estadística de la esterificación AL-Gli en fase heterogénea: conversión de AL y selectividad/rendimiento a ML y DL determinada por qRMN <sup>1</sup>H.

Réplica del experimento	Conversión	Selectividad		Rendimiento	
	LA, %	ML, %	DL, %	ML, %	DL, %
1	46.4	58.5	41.5	27.1	19.2
2	47.2	54.8	45.2	25.8	21.3
3	46.2	54.8	45.2	25.3	20.9
Promedio	46.6	56.0	44.0	26.1	20.5
Desviación estándar	0.43	1.77	1.77	0.78	0.91
% CV	0.92	3.17	4.04	2.98	4.43

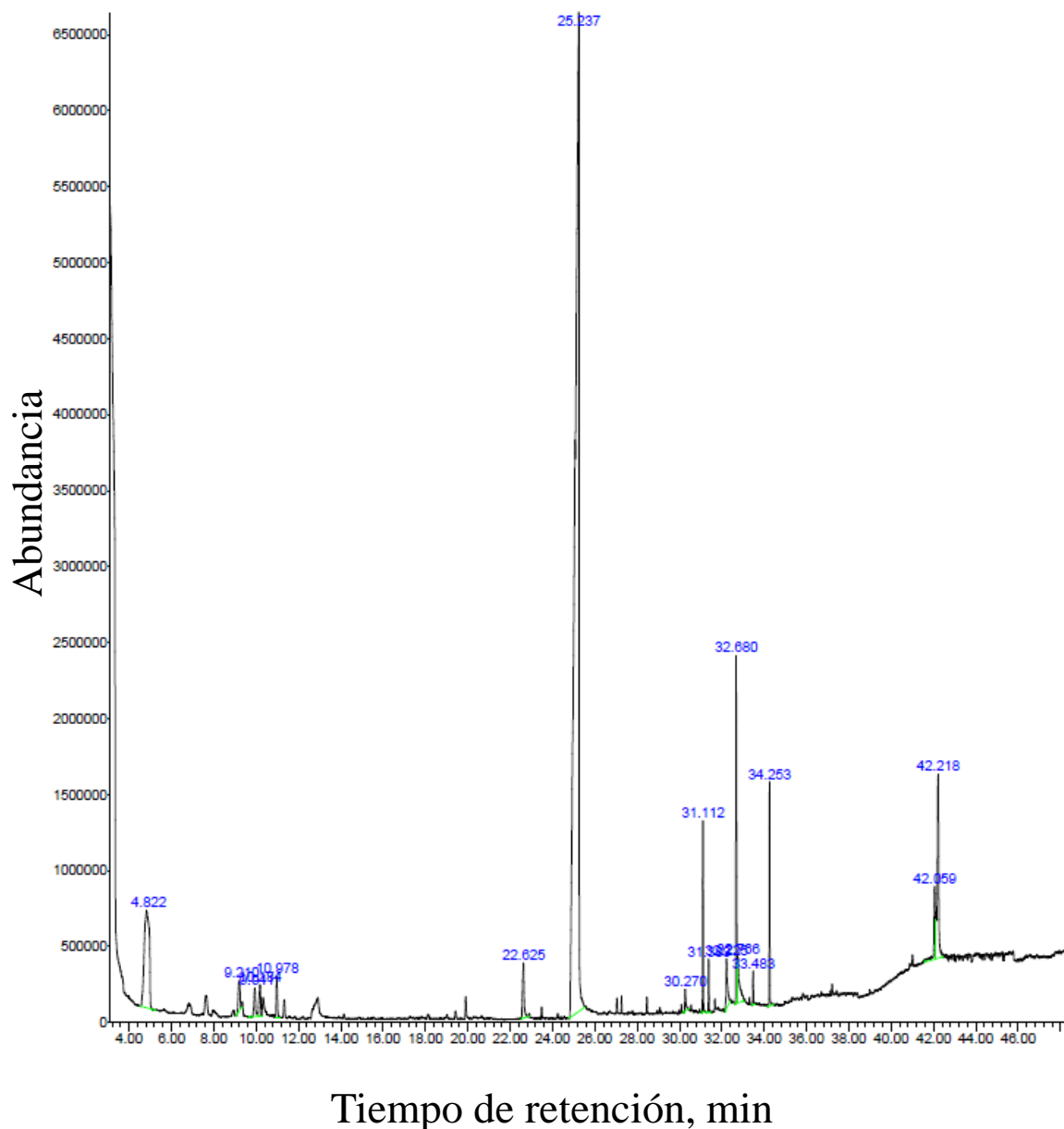
La conversión de AL se determinó mediante la titulación del VA y la selectividad se calculó mediante las ecuaciones de qRMN <sup>1</sup>H



#### 4.5 Comparación de la selectividad a ML, DL y TL mediante GC-MS

En esta sección se muestran los resultados experimentales de la reacción de esterificación AL-Gli en términos de la conversión de AL y la selectividad a ML, DL y TL obtenidos por GC-MS. Hay que recordar que esta técnica se utilizó con la finalidad de contrastar los resultados experimentales cuantificados mediante qRMN <sup>1</sup>H. La Figura 4.7 presenta un cromatograma representativo de los (co)productos de la esterificación del AL con la GLi obtenidos a las condiciones de análisis que se reportaron en la sección 3.6.10 del Capítulo 3. El pico asociado al tiempo de retención de 25.2 min corresponde a la materia prima AL sin reaccionar. Con respecto al tiempo de retención de los (co)productos de la reacción, los picos a 31.1 y 22.6 min corresponden a los isómeros 1-ML y 2-ML de la ML, los picos a 34.2 y 32.6 min se asocian a los dos isómeros 1,3-DL y 1,2-DL de la DL, mientras que el pico localizado a 42.0 min corresponde a la TL.





**Figura 4.7.** Cromatograma representativo del análisis por GC-MS del producto de reacción de la esterificación de AL con Gli para la identificación de las especies: AL, 1-ML y 2-ML, 1,3-DL y 1,2-DL, y TL.

El producto de cada una de las tres reacciones experimentales de la esterificación AL-Gli fueron analizados por triplicado en el cromatógrafo de gases y los resultados de la cuantificación de la selectividad se muestran en la Tabla 4.5. A diferencia de la técnica de

qRMN <sup>1</sup>H, el uso de la técnica de GC-MS permitió identificar a la TL aunque con valores de selectividad muy bajos, apenas del 1 %p, concentración que no es posible cuantificarse por <sup>1</sup>H qRMN. En cuanto a la estadística de las diferentes respuestas medidas, no se observa una diferencia significativa en los valores promedio de selectividad de la ML y DL obtenidos mediante ambas técnicas ya que el valor promedio de GC-MS para la selectividad a ML y DL, fueron muy cercanas a las determinadas por qRMN <sup>1</sup>H (ver Tabla 4.4) con valores de %CV que se ubicaron también por debajo del 10 %, lo cual evidencia la repetibilidad de la GC-MS.

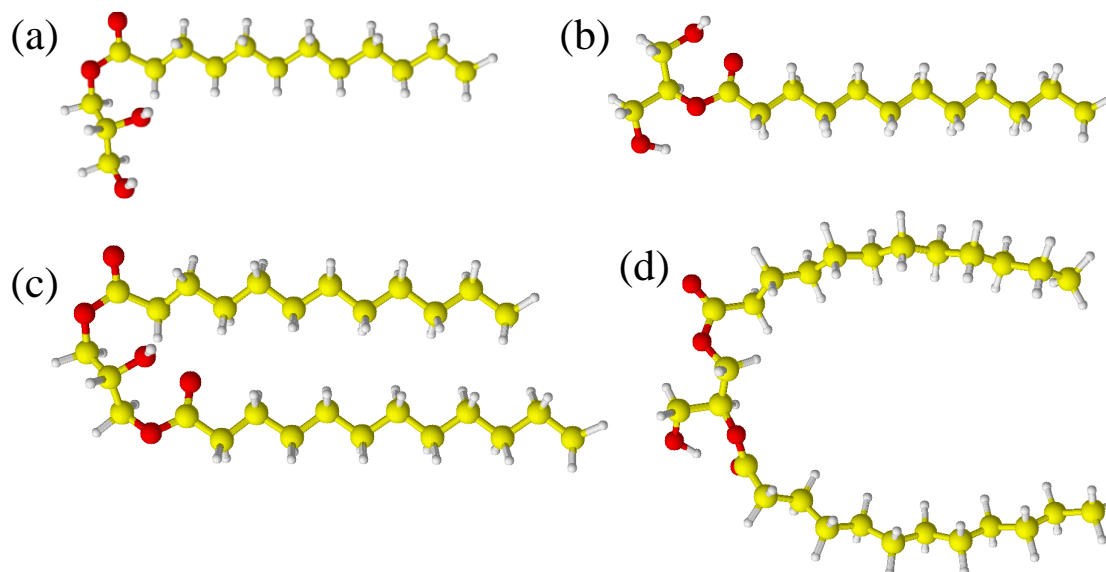
**Tabla 4.5.** Resumen de los resultados experimentales, por triplicado, y estadística de la esterificación AL-Gli en fase heterogénea: conversión de AL y selectividad/rendimiento a ML, DL y TL determinada por GC-MS.

Réplica del experimento y análisis GC-MS	Conversión <sup>(a)</sup>	Selectividad <sup>(b)</sup> , %			Rendimiento, %		
	LA, %	ML	DL	TL	ML	DL	TL
1	46.4	57.8	40.1	1.2	26.8	18.6	0.5
2	47.2	54.9	42.4	1.1	25.9	20.0	0.5
3	46.2	54.9	43.0	1.0	25.4	19.8	0.4
Promedio	46.6	55.9	41.8	1.1	26.0	19.5	0.5
Desviación estándar	0.43	1.38	1.25	0.09	0.60	0.63	0.04
% CV	0.93	2.47	2.99	8.11	2.32	3.25	8.50

(a) La conversión de AL se determinó mediante la titulación del VA y (b) la selectividad se calculó mediante los resultados de GC.MS: (1-ML): 4.8 %, (2-ML): 95.2 %, (1,2-DL): 8.4 %, (1,3-DL) 91.6 %.

A diferencia de la técnica de qRMN <sup>1</sup>H, la GC-MS permitió identificar la formación de los dos isómeros de la ML y de la DL. En este sentido, se encontró que durante la esterificación de AL con Gli a las condiciones de reacción anteriormente mencionadas, que el 95.2 % de la ML formada corresponde a la 2-ML y el 4.8 % restante a la 1-ML. En el caso de la DL, la incorporación de la cadena alifática del AL predomina la formación de la 1,3-

DL con un 91.6 % y el 8.4% corresponden al isómero 1,2-DL, ver estructuras en la Figura 4.8.



**Figura 4.8.** Estructura de los isómeros de los diferentes (sub)productos de reacción generados en la esterificación de AL con Gli: (a) 1-ML, (b) 2-ML, (c) 1,3-DL y (d) 1,2-DL.

Como comentarios finales al presente capítulo, es pertinente comentar que la GC-MS es una técnica de alta resolución que permite diferenciar una gran variedad de compuestos. Los resultados obtenidos dependen de las condiciones de análisis de la muestra (tipo de columnas, detectores, temperatura de inyección y tipo de gas portador, entre otras). La GC-MS no requiere de curvas de calibración, pero se necesita de tiempos prolongados (al menos 40 min) para lograr una buena resolución de las especies analizadas.

Por su parte, la técnica de qRMN <sup>1</sup>H también puede realizar una cuantificación precisa de varios compuestos sin la necesidad de separarlos previamente. No requiere de curvas de calibración, ya que la cuantificación se relaciona con la intensidad de los picos (integración de las señales) y el número de protones de la muestra para obtener la concentración relativa de cada componente. La técnica no es destructiva y el tiempo de análisis oscila entre 10 y 15 minutos. Comparado con la GC-MS, qRMN <sup>1</sup>H tiene una menor sensibilidad ya que no es

posible identificar muestras con concentración relativamente baja (0.1 – 0.5 %p de la muestra) [38].

El presente proyecto de tesis comenzó durante la pandemia en México en el año 2020 causada por el Sars-Covid 19, y en un principio se propuso el uso de la GC para cuantificar los (co)productos de la reacción, sin embargo, durante el tiempo de aislamiento, fue imposible tener acceso al GC y, después de ello la demanda del uso del equipo por diferentes grupos de trabajo en la Universidad incrementó sustancialmente. Por tanto, era inevitable experimentar el cambio frecuente de columnas (instalación, limpieza y calibración) y las condiciones de operación por las diferentes naturalezas de las muestras analizadas. Considerando que el tiempo para la operación del equipo era limitado, era imposible analizar todas las muestras generadas, por lo que propuso una técnica alternativa que permitiera la cuantificación de los (co)productos de la reacción con acceso continuo al equipo siendo la qRMN <sup>1</sup>H la opción más viable.

La técnica de GC-MS sólo se utilizó para hacer una comparación con los valores de qRMN <sup>1</sup>H. GC-MS identificó todos los (co)productos de la esterificación de AL con Gli y los isómeros de las especies ML y DL. Hay que comentar que fue difícil establecer las condiciones de análisis, en particular para diferenciar los isómeros de la ML y DL al tener los mismos espectros de masas [37]. A diferencia de la técnica de GC-MS, la técnica de qRMN <sup>1</sup>H cuantificó la especie total de la ML y DL; es decir, el valor engloba los dos isómeros de cada especie, sin embargo, esto fue suficiente considerando los alcances del proyecto. A pesar de que la RMN <sup>1</sup>H identificó al estándar de la TL, mediante qRMN <sup>1</sup>H no fue posible observar la señal característica de la TL por la baja concentración del compuesto en el producto de la reacción. No obstante, es importante destacar que la técnica de qRMN <sup>1</sup>H no ha sido previamente reportada para la identificación de los (co)productos resultantes de la esterificación de AL con Gli, lo que constituye una de las contribuciones más significativas de este proyecto de tesis. Además, los valores promedio de selectividad obtenidos para la ML y DL mediante ambas técnicas fueron muy similares.



#### 4.6 Referencias bibliográficas

- [1] R.S. Macomber, A complete introduction to modern NMR spectroscopy, Editorial Wiley, Canada, (1998).
- [2] F.O. Nitbani, Jumina, D. Siswanta, E.N. Solikhah, Isolation and antibacterial activity test of lauric acid from crude coconut oil (*Cocos nucifera* L.), *Procedia Chem.* 18 (2016) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.01.021>.
- [3] S. Spittle, D. Poe, B. Doherty, C. Kolodziej, L. Heroux, M.A. Haque, H. Squire, T. Cosby, Y. Zhang, C. Fraenza, S. Bhattacharyya, M. Tyagi, J. Peng, R.A. Elgammal, T. Zawodzinski, M. Tuckerman, S. Greenbaum, B. Gurkan, M. Dadmun, E.J. Maginn, J. Sangoro, Evolution of microscopic heterogeneity and dynamics in choline chloride-based deep eutectic solvents, *Nat. Commun.* 13 (2022) 219. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27842-z>.
- [4] K.I. Doudin, Quantitative and qualitative analysis of biodiesel by NMR spectroscopic methods, *Fuel.* 284 (2021) 119114. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2020.119114>.
- [5] R. Radhakrishnan, J. Wu, S. Jaenicke, G.K. Chuah, Effects of acidity and pore size constraints on supported niobium oxide catalysts for the selective formation of glycerol monolaurate, *ChemCatChem.* 3 (2011) 761–770. <https://doi.org/10.1002/cctc.201000300>.
- [6] N. Ngatirah, C. Hidayat, E.S. Rahayu, T. Utami, Enzymatic glycerolysis of palm kernel olein-stearin blend for monolaurin synthesis as an emulsifier and antibacterial, *foods.* 11 (2022) 2412. <https://doi.org/10.3390/foods11162412>.
- [7] J.B. Monteiro, M.G. Nascimento, J.L. Ninow, Lipase-catalyzed synthesis of monoacylglycerol in a homogeneous system, *Biotechnol. Lett.* 25 (2003) 641–644. <https://doi.org/10.1023/A:1023016215537>.
- [8] G. Widiyarti, M. Hanafi, W.P. Soewarso, Study on the synthesis of monolaurin as antibacterial agent against *Staphylococcus aureus*, *Indones. J. Chem.* 9 (2010) 99–106. <https://doi.org/10.22146/ijc.21569>.



- [9] G. Widiyarti, M. Hanafi, Pengaruh konsentrasi katalis dan perbandingan molaritas reaktan pada sintesis senyawa  $\alpha$ -monolaurin, Reaktor. 12 (2008) 90-97. <https://doi.org/10.14710/reaktor.12.2.90-97>. (En indonesio).
- [10] W.D. Bossaert, D.E. De Vos, W.M. Van Rhijn, J. Bullen, P.J. Grobet, P.A. Jacobs, Mesoporous sulfonic acids as selective heterogeneous catalysts for the synthesis of monoglycerides, J. Catal. 182 (1999) 156-164. <https://doi.org/10.1006/jcat.1998.2353>.
- [11] F.O. Nitbani, Jumina, D. Siswanta, E.N. Sholikhah, D. Fitriastuti, Synthesis and antibacterial activity of 1-monolaurin, Orient. J. Chem. 34 (2018) 863–867. <https://doi.org/10.13005/ojc/340233>.
- [12] M.M. Yee, Preparation of an effective antimicrobial agent from virgin coconut oil, Dagon University Res. J. 3 (2011) 107-113. <https://www.dagonuniversity.edu.mm/wp-content/uploads/2016/03/12-Chem-1.pdf>
- [13] S. Miao, X. Li, Enzymatic esterification of lauric acid to give monolaurin in a microreactor, J. Chem. Res. 45 (2021) 660–667. <https://doi.org/10.1177/1747519820977164>.
- [14] P.Y. Hoo, A.Z. Abdullah, Direct synthesis of mesoporous 12-tungstophosphoric acid SBA-15 catalyst for selective esterification of glycerol and lauric acid to monolaurate, Chem. Eng. J. 250 (2014) 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.04.016>.
- [15] P. Hoo, A.Z. Abdullah, Kinetics Modeling and mechanism study for selective esterification of glycerol with lauric acid using 12-Tungstophosphoric acid post-impregnated SBA-15, Ind. Eng. Chem. Res. 54 (2015) 7852–7858. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b02304>.
- [16] S.N.M. Saleh, M.H.M. Yusoff, A.Z. Abdullah, Caesium salt of tungstophosphoric acid supported on mesoporous SBA-15 catalyst for selective esterification of lauric acid with glycerol to monolaurin, Arab. J. Sci. Eng. 43 (2018) 5771–5783. <https://doi.org/10.1007/s13369-017-3009-x>.



- [17] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.
- [18] M. Da, S. Machado, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, D. Cardoso, A.M. De Guereñu, Selective synthesis of glycerol monolaurate with zeolitic molecular sieves, *Appl. Catal. A Gen.* 203 (2000) 321–328. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(00\)00493-2](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(00)00493-2).
- [19] J. Ponphaiboon, S. Limmatvapirat, A. Chaidedgumjorn, C. Limmatvapirat, Optimization and comparison of GC-FID and HPLC-ELSD methods for determination of lauric acid, mono-, di-, and trilaurins in modified coconut oil, *J. Chromatogr. B.* 1099 (2018) 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.09.023>.
- [20] X. Han, G. Zhu, Y. Ding, Y. Miao, K. Wang, H. Zhang, Y. Wang, S. Bin Liu, Selective catalytic synthesis of glycerol monolaurate over silica gel-based sulfonic acid functionalized ionic liquid catalysts, *Chem. Eng. J.* 359 (2019) 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.169>.
- [21] C. Xu, J. Gan, X. Mei, Y. Zhou, J. Duanmu, G. Zhu, H. Zhang, X. Han, Y. Wang, S. Bin Liu, Highly Active Silver ion-exchanged silicotungstic acid catalysts for selective esterification of glycerol with lauric acid, *Catal. Letters.* 150 (2020) 3584–3597. <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03264-2>.
- [22] S. An, Y. Sun, D. Song, Q. Zhang, Y. Guo, Q. Shang, Arenesulfonic acid-functionalized alkyl-bridged organosilica hollow nanospheres for selective esterification of glycerol with lauric acid to glycerol mono- and dilaurate, *J. Catal.* 342 (2016) 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2016.07.004>.
- [23] M. Kotwal, S.S. Deshpande, D. Srinivas, Esterification of fatty acids with glycerol over Fe-Zn double-metal cyanide catalyst, *Catal. Commun.* 12 (2011) 1302–1306. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2011.05.008>.



- [24] F. Hamerski, M.A. Prado, V.R. da Silva, F.A.P. Voll, M.L. Corazza, Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol, *React. Kinet. Mech. Catal.* 117 (2016) 253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>.
- [25] F. Hamerski, M.L. Corazza, LDH-catalyzed esterification of lauric acid with glycerol in solvent-free system, *Appl. Catal. A Gen.* 475 (2014) 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.01.040>.
- [26] Z. Shen, L. Chen, H. Cheng, Z. Qi, Selective synthesis of glyceryl monolaurate intensified by boric acid based deep eutectic solvent, *Catal. Today.* 407 (2023) 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2021.05.018>.
- [27] H. Yu, Y. Byun, P.S. Chang, Lipase-catalyzed two-step esterification for solvent-free production of mixed lauric acid esters with antibacterial and antioxidative activities, *Food Chem.* 366 (2022) 130650. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130650>.
- [28] Y. Satyawali, L. Cauwenberghs, M. Maesen, W. Dejonghe, Lipase catalyzed solvent free synthesis of monoacylglycerols in various reaction systems and coupling reaction with pervaporation for in situ water removal, *CEP:PI.* 166 (2021) 108475. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2021.108475>.
- [29] X. Chen, D. Wu, Y. He, S. Liu, Detecting the quality of glycerol monolaurate: a method for using Fourier transform infrared spectroscopy with wavelet transform and modified uninformative variable elimination, *Anal. Chim. Acta.* 638 (2009) 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.02.002>.
- [30] J.J. Mueller, S. Baum, L. Hilterhaus, M. Eckstein, O. Thum, A. Liese, Simultaneous determination of mono-, di-, and triglycerides in multiphase systems by online Fourier transform infrared spectroscopy, *Anal. Chem.* 83 (2011) 9321–9327. <https://doi.org/10.1021/ac2018662>.
- [31] G. Knothe, Monitoring a progressing transesterification reaction by fiber-optic near infrared spectroscopy with correlation to <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance



- spectroscopy. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* **77** (2000) 489–493. <https://doi.org/10.1007/s11746-000-0078-5>.
- [32] R.A. Ahmed, S. Rashid, K. Huddersman, Esterification of stearic acid using novel protonated and crosslinked amidoximated polyacrylonitrile ion exchange fibres, *JIEC*. **119** (2023) 550–573. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2022.12.001>.
- [33] J.A. Hernández-Rivera, M. Herrera-García, G.N. López-Castillo, J. Sandoval-Ramírez, A. Carrasco-Carballo, Epoxide of diosgenin acetate synthesis: DoE for diastereoselective yield optimization, antimicrobial, antioxidant and antiproliferative effects, *Steroids*. **197** (2023) 109256. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109256>.
- [34] A. Kaur, R. Prakash, A. Ali, <sup>1</sup>H NMR assisted quantification of glycerol carbonate in the mixture of glycerol and glycerol carbonate, *Talanta*. **178** (2018) 1001–1005. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.08.103>.
- [35] S.K. Bharti, R. Roy, Quantitative <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, *TrAC*. **35** (2012) 5–26. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.02.007>.
- [36] S. Aronhime, C. Calcagno, G.H. Jajamovich, H.A. Dyvorne, P. Robson, D. Dieterich, M. Isabel Fiel, V. Martel-Laferriere, M. Chatterji, H. Rusinek, B. Taouli, DCE-MRI of the liver: Effect of linear and nonlinear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility, *JMRI*. **40** (2014) 90–98. <https://doi.org/10.1002/jmri.24341>.
- [37] L.G. Wade, *Química Orgánica* Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, México, (2001).
- [38] Eurofins, Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), <https://www.eag.com/Techniques/Spectroscopy/Nuclear-Magnetic-Resonance-Nmr/>, (acceso: Octubre 2024).



# Capítulo V

**Diseño CCD-FC en la esterificación heterogénea de ácido láurico con glicerina a monolaurina**

---



*“Me has dado tantas cosas, Señor, dame una más:  
un corazón puro”*

*Santo Tomas de Aquino*

## 5.1 Sumario del capítulo

Este capítulo tiene como propósito central exponer y discutir los resultados obtenidos de la aplicación del diseño de experimentos central compuesto caras centradas (CCD-FC) para analizar el efecto de cuatro factores: relación molar Gli:AL, masa de catalizador, temperatura y tiempo, en la esterificación en fase heterogénea del ácido láurico (AL) con glicerina (Gli) para la formación de monolaurina (ML) en un reactor tipo batch. De manera inicial, se ofrece información de las técnicas analíticas utilizadas para la caracterización de dos prototipos de catalizadores el Mex1115 (Clariant) y el P6000 (Clarimex) usados para catalizar la reacción referida. Enseguida, se presentan los resultados comparativos del desempeño catalítico de los prototipos catalíticos analizando las respuestas de conversión de AL ( $X_{AL}$ ) y selectividad a ML ( $S_{ML}$ ). El mejor catalizador (Mex1115) se seleccionó para la aplicación del diseño de experimentos tipo CCD-FC basado en los valores de las respuestas catalíticas y los resultados de las propiedades texturales.

Como punto de partida en el planteamiento del CCD-FC, se hace referencia a las cuatro variables independientes o factores seleccionados y se detallan los intervalos de cada factor, es decir, la región experimental cuya delimitación se basó en combinar información obtenida de la literatura, en los resultados de la discriminación de los catalizadores y en ensayos preliminares. El análisis del CCD-FC inició con la construcción de gráficos de efectos principales y de interacción binaria para valorar, de manera cualitativa, el impacto de los factores sobre las respuestas  $X_{AL}$ ,  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$ . Después se realizó el ajuste de las respuestas experimentales con un modelo de regresión cuadrático, y posteriormente, se determinó la significancia estadística de los diferentes tratamientos aplicando herramientas rigurosas como el análisis de varianza (ANOVA) y el cálculo de intervalos de confianza (CI) a un nivel de probabilidad del 95%. Por último, se presentan los gráficos de superficie de respuesta construidos con el modelo de regresión ajustado con los datos del CCD-FC. Estos gráficos permitieron analizar el comportamiento de los factores dentro de los límites considerados en la región experimental para establecer regiones de operación que maximizan la  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$ .



## 5.2. Caracterización de los prototipos catalíticos

### 5.2.1. Análisis elemental por EDS

El análisis elemental es un procedimiento utilizado para obtener información cualitativa y cuantitativa de los elementos químicos presentes en una muestra. La espectroscopía de energía dispersa (EDS) es una técnica analítica puntual ampliamente utilizada por las ventajas que ofrece en el análisis elemental de materiales. La EDS requiere de tiempos relativamente cortos para su análisis, tiene una amplia cobertura en la identificación de elementos, requiere de poca cantidad de muestra, del orden de miligramos, y los espectros se pueden interpretar de manera relativamente simple y rápida [1]. La Tabla 5.1 presentan los resultados del análisis EDS de los dos catalizadores (Mex1115 y P600) estudiados. El análisis se realizó en tres zonas diferentes y los valores mostrados corresponden al valor promedio de los porcentajes individuales de cada elemento. Los resultados muestran que, en ambos catalizadores, los elementos que exhibieron el mayor porcentaje fueron oxígeno y silicio, seguido de aluminio. El resto de los elementos identificados corresponden a metales y azufre con valores entre 0.43 y 1.67 %p. Es interesante observar que, a pesar de que los catalizadores analizados provienen de dos empresas distintas; prácticamente, se observaron los mismos tipos de elementos en ambas muestras; y además, los elementos oxígeno, silicio y aluminio son los que mayormente predominan.

Vale la pena mencionar que la presencia de estos elementos es característico de algunos materiales como las bentonitas [2] y las zeolitas [3], los cuales pertenecen a la familia de los aluminosilicatos cristalinos. Algunos metales como el Ca, K, Mg y Fe pueden alojarse en las cavidades de las zeolitas [3], mientras que, en las bentonitas, dichos metales suelen incorporarse/intercalarse en la región interlaminar [4], confiriéndoles propiedades específicas. Se ha documentado que el proceso de activación de arcillas y zeolitas se realiza mediante tratamientos térmicos o químicos con ácidos minerales o una combinación de éstos. Con respecto al S presente en ambos catalizadores, su presencia se puede atribuir al uso de ácido sulfúrico en la funcionalización de las bentonitas [5,6] o para incrementar la reactividad en las zeolitas [7], confiriéndoles propiedades físicas y químicas mejoradas. Como se verá



en la siguiente sección, la información del análisis por EDS sirvió de base para la identificación de las fases cristalinas presentes en los catalizadores.

**Tabla 5.1.** Análisis elemental de los catalizadores P6000 y Mex1115 de las empresas Clarimex y Clariant.

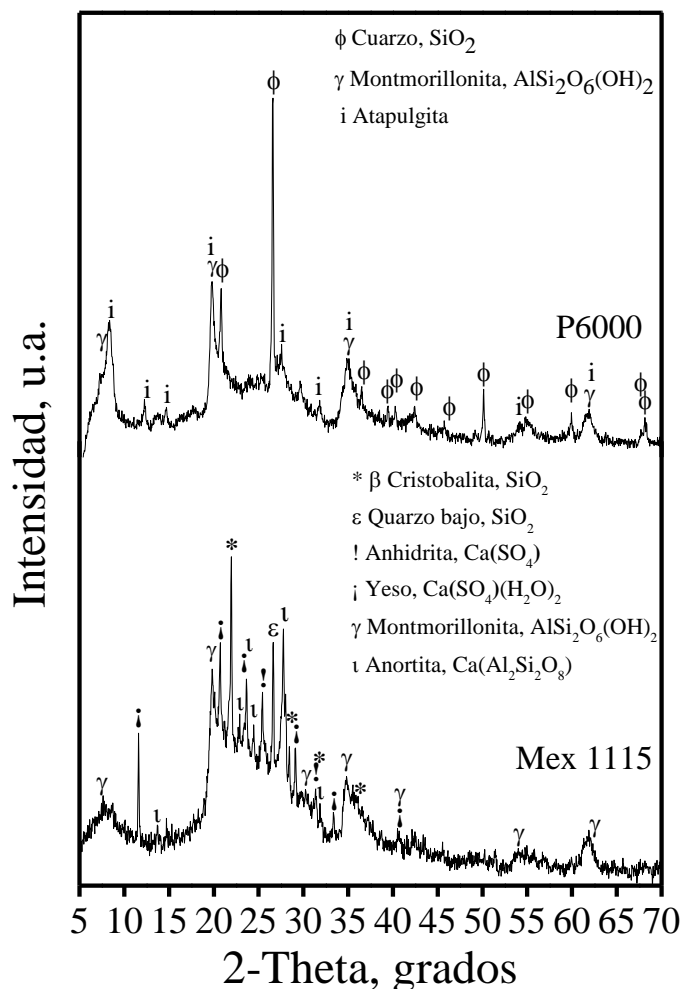
Catalizador	Elemento, %p								
	O	Mg	Al	Si	S	K	Ca	Fe	Ba
Mex1115	47.94	1.67	4.94	36.69	1.10	1.67	1.49	3.56	0.94
P6000	61.04	2.58	6.33	25.65	1.03	0.97	0.43	1.97	-

### 5.2.2. Difracción de Rayos X - DRX

A continuación, se presentan los resultados de la caracterización por *DRX* realizada con la finalidad de identificar las fases cristalinas presentes en los catalizadores Mex1115 y P6000. Esta información pudiera ser de apoyo para explicar los resultados de desempeño catalítico en reacción. Las reflexiones generadas se identificaron mediante un proceso de indexación utilizando las fichas cristalográficas de la base de datos JCPDS (*Joint Committee of Powder Diffraction Standards*), las cuales ofrecen información de diferentes patrones de difracción de compuestos orgánicos e inorgánicos [8].

En la Figura 5.1 se presenta el patrón de DRX de ambos catalizadores observándose que el catalizador Mex1115 contiene SiO<sub>2</sub> en sus fases cristobalita (PDF 82-1403) y cuarzo (PDF 85-0335), CaSO<sub>4</sub> y CaSO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> en su fases anhidrita (PDF 86-2270) y yeso (PDF 74-1433), AlSi<sub>2</sub>O<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> en su fase montmorillonita (PDF 02-0037) y aluminosilicato de calcio Ca(Al<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) en su fase anortita (PDF 89-1461). Cabe mencionar que la presencia de compuestos como la montmorillonita, cuarzo y yeso es común en algunas bentonitas [9,10]. Por su parte, en el catalizador P6000 se identificó cuarzo (PDF 88-2302), montmorillonita (PDF 02-0037) y atapulgita (PDF-31-0783) [11–13].





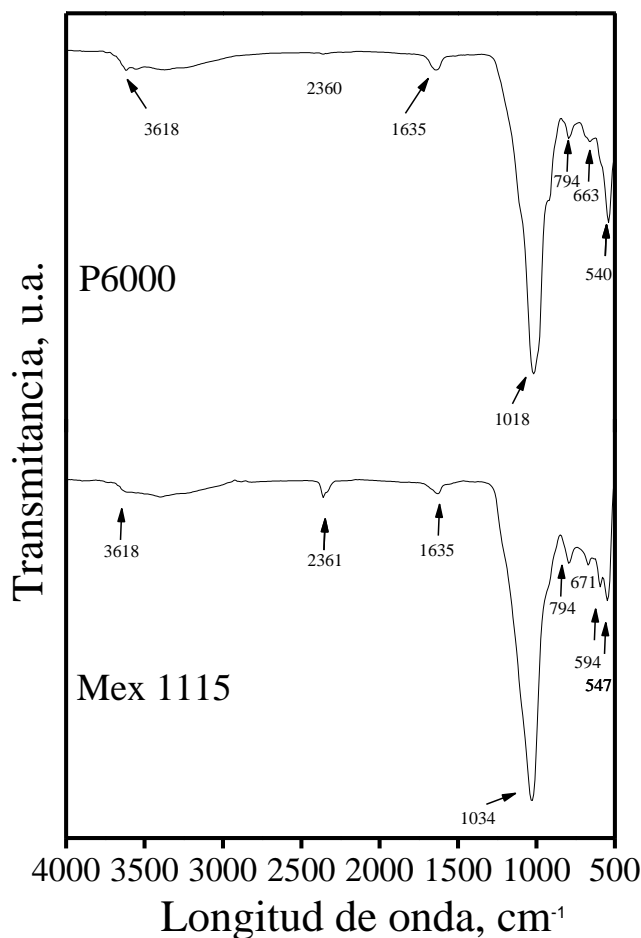
**Figura 5.1.** Patrón de difracción de rayos X de los catalizadores Mex1115 y P6000 indicando las fases cristalinas identificadas.

Lo anterior concuerda con la información técnica de estos materiales, en donde Clariant indica que sus arcillas clarificantes se basan principalmente en bentonitas [14,15]. Por su parte, la empresa Clarimex que es quien comercializa la arcilla P6000 menciona que las propiedades adsorbentes de esta arcilla se atribuyen a la presencia de atapulgita [16].

### 5.2.3. Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier - FTIR

Esta técnica se utilizó para la identificación de las bandas características de los grupos funcionales presentes en los catalizadores (ver espectros en la Figura 5.2). Cada banda en el espectro de FTIR corresponde a una vibración característica de un enlace químico o grupo funcional directamente relacionado con su posición [17]. A pesar de que los catalizadores Mex1115 y P6000 son de empresas diferentes, los espectros generados por cada material exhibieron similitud en la posición de las bandas, lo cual se asigna a la presencia de algunos minerales en común en ambos casos. Las bandas de absorción que se identificaron para ambos catalizadores se ubicaron en  $3618\text{ cm}^{-1}$  correspondiendo al estiramiento H-O-H referente al agua de cristalización, es decir, el agua que está incorporada en la estructura del material [18], y en  $2361\text{ cm}^{-1}$  denotando la vibración del  $\text{CO}_2$  y que se puede atribuir a la adsorción del  $\text{CO}_2$  del ambiente por catalizador o el  $\text{CO}_2$  detectado por el equipo al momento de realizar el análisis [19]. A su vez, la banda ubicada a  $1635\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de H-O-H del agua fisisorbida [18]. Adicionalmente, las bandas en  $1034\text{ cm}^{-1}$  y  $1018\text{ cm}^{-1}$  correspondieron al estiramiento Si-O [18], mientras que la banda localizada a  $794\text{ cm}^{-1}$  puede hacer referencia a la presencia de tres tipos de enlaces, a saber, el estiramiento Al-Mg-OH [18], la vibración de flexión Mg-Fe-OH [20], o la vibración del -OH perpendicular al Si-O [20]. La banda en  $663\text{ cm}^{-1}$  se asocia al modo vibracional del enlace Si-O perteneciente al cuarzo [21]. Por último, las señales identificadas en  $594$  y  $547\text{ cm}^{-1}$  se asignaron a la vibración de flexión del enlace Si-O [21], mientras que la banda localizada en  $540$  puede ser el estiramiento Si-O o Al-O-Si [18].





**Figura 5.2.** Espectros de FTIR de los catalizadores Mex1115 y P6000.

#### 5.2.4. Propiedades texturales

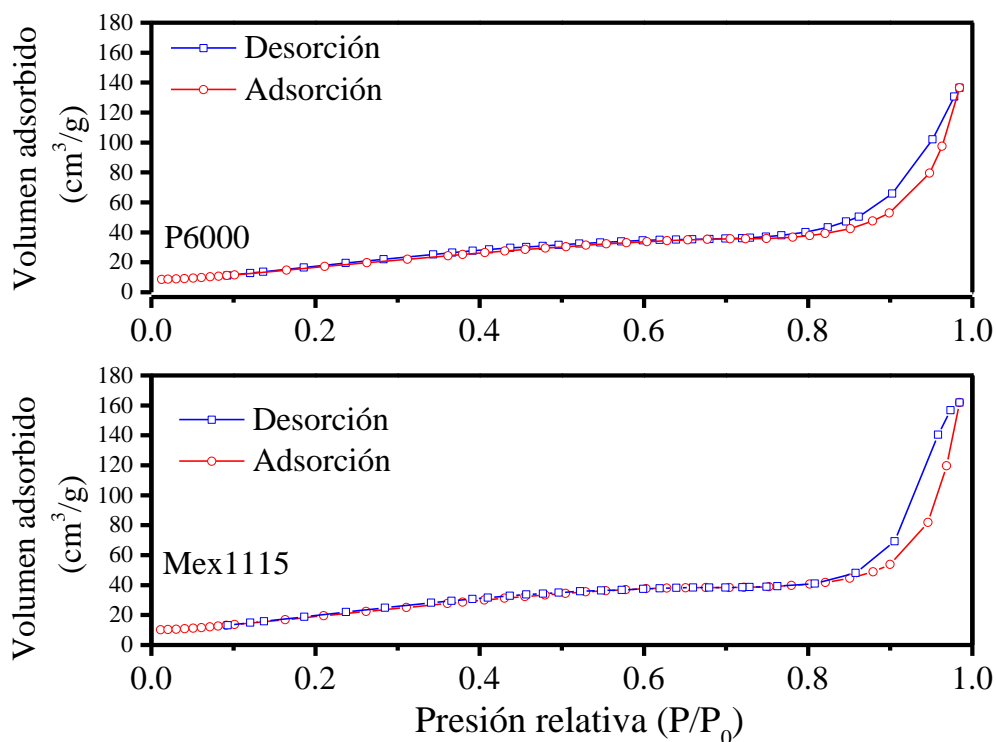
Esta sección se encuentra dedicada al análisis de algunas propiedades texturales, las cuales ofrecen información específica que permite discernir entre catalizadores y además entender la posible formación de productos de una reacción cuando interacciona el catalizador con los reactantes [22]. Las propiedades texturales determinadas para ambos catalizadores fueron el área específica (AS), el tamaño promedio de poro y el volumen de poro. El AS es importante en el contexto de las reacciones químicas debido a que es una medida indirecta de la cantidad de sitios activos disponibles en el catalizador, y su valor relaciona específicamente con el área total externa y de los poros del catalizador por unidad de masa. El análisis de tamaño de poros incluye la determinación de la distribución del

tamaño de los poros presentes en el catalizador, mientras que el volumen total de los poros indica la cantidad de reactivo que puede adsorberse sobre la superficie activa del catalizador [23].

La Figura 5.3, presenta las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno de los catalizadores Mex1115 y P6000 y, de acuerdo con la clasificación de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*IUPAC*) [24], las isotermas de ambos materiales son del tipo IVa. Dicha isoterma hace referencia a materiales con tamaños de poro entre 2 – 50 nm, dimensiones que denotan la presencia de mesoporosidad. En los materiales mesoporosos, la adsorción comienza con la interacción entre el adsorbato y el adsorbente hasta construir una monocapa en los poros. Posteriormente, ocurre un proceso de condensación debido a que el gas se encuentra a una presión menor que la presión de saturación del líquido [22,23].

La Figura 5.3 también exhibe la isoterma de desorción de ambos catalizadores. Generalmente en las isotermas del tipo IVa la condensación capilar va acompañada de un proceso denominado histéresis, en la cual la curva de desorción no sigue la misma trayectoria que la curva de adsorción. Esto se debe a que el tamaño del poro no es uniforme y excede la anchura crítica; por ejemplo, en la adsorción de nitrógeno (-196 °C), esta se observa cuando hay poros mayores a 4 nm [24]. La histéresis puede exhibir diferentes formas y de acuerdo con la clasificación de la IUPAC, al analizar los catalizadores Mex1115 y P6000, ambos materiales exhibieron histéresis del tipo H3. Este tipo de histéresis es característica de sólidos constituidos por agrupaciones de partículas con forma de placas (ver sección 5.2.5).





**Figura 5.3.** Isothermas de adsorción – desorción de nitrógeno de los catalizadores Mex1115 y P6000.

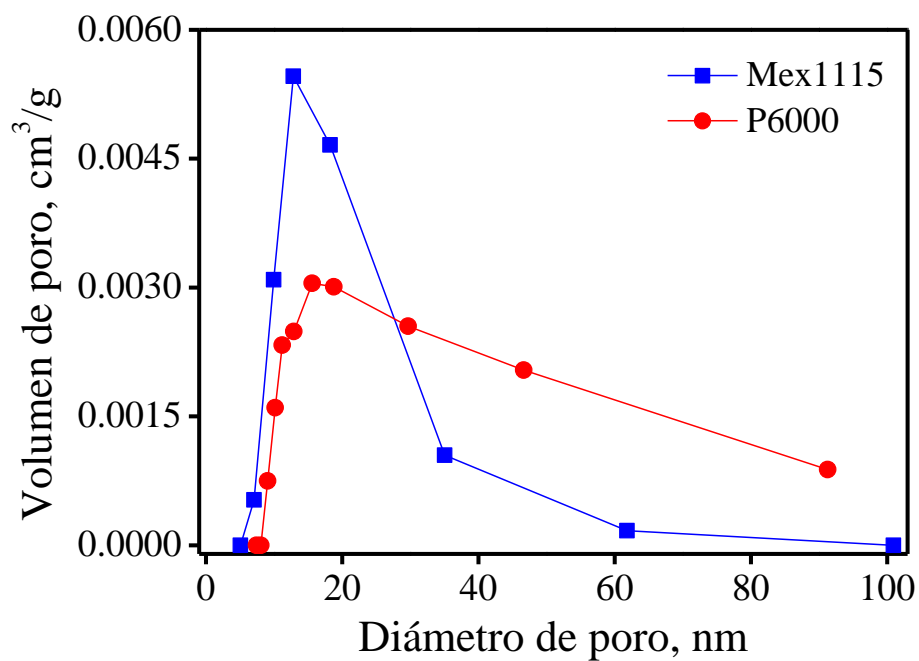
La Tabla 5.2 lista los valores del AS, volumen de poro y tamaño promedio de poro determinados por el equipo. El catalizador Mex1115 exhibió el mayor valor de AS siendo 2.4 veces más grande que el del P6000. En este sentido, el AS está íntimamente relacionada con el tamaño de la partícula, es decir, materiales con tamaños de partícula pequeños presentan generalmente AS altas. Por ende, una explicación plausible de la diferencia en las propiedades texturales de ambos materiales puede atribuirse a que, aunque la muestra Mex1115 consistió en una mezcla más numerosa de materiales (ver sección 5.2.2), estos presentaron tamaños de partícula menores que en el caso de la P6000.

A pesar de estas diferencias, se pudo validar que los valores obtenidos son similares a lo reportado en la bibliografía para arcillas como las bentonitas [25,26]. Con respecto al volumen total de poro, ambos materiales exhibieron valores similares, 0.25 y 0.21 cm<sup>3</sup>/g para Mex115 y P6000, respectivamente. La Figura 5.4 provee información acerca de la

distribución del diámetro de poro en donde ambos catalizadores mostraron valores centrados alrededor de los 20 nm. No obstante, se observó que el catalizador Mex1115 tiene una distribución de poros más estrecha.

**Tabla 5.2.** Resumen de los valores de propiedades texturales determinados para los catalizadores Mex1115 y P6000.

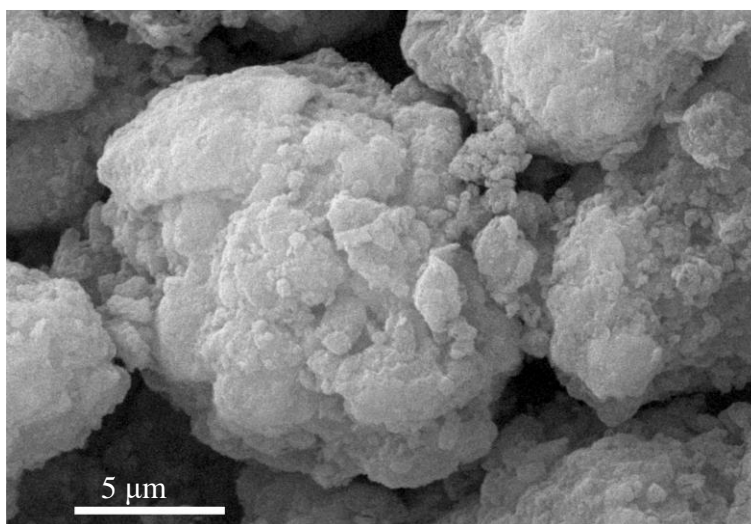
Catalizador	AS, m <sup>2</sup> /g	Volumen total de poro, cm <sup>3</sup> /g	Diámetro promedio de poro, nm
Mex1115	326	0.25	12.5
P6000	133	0.21	11.8



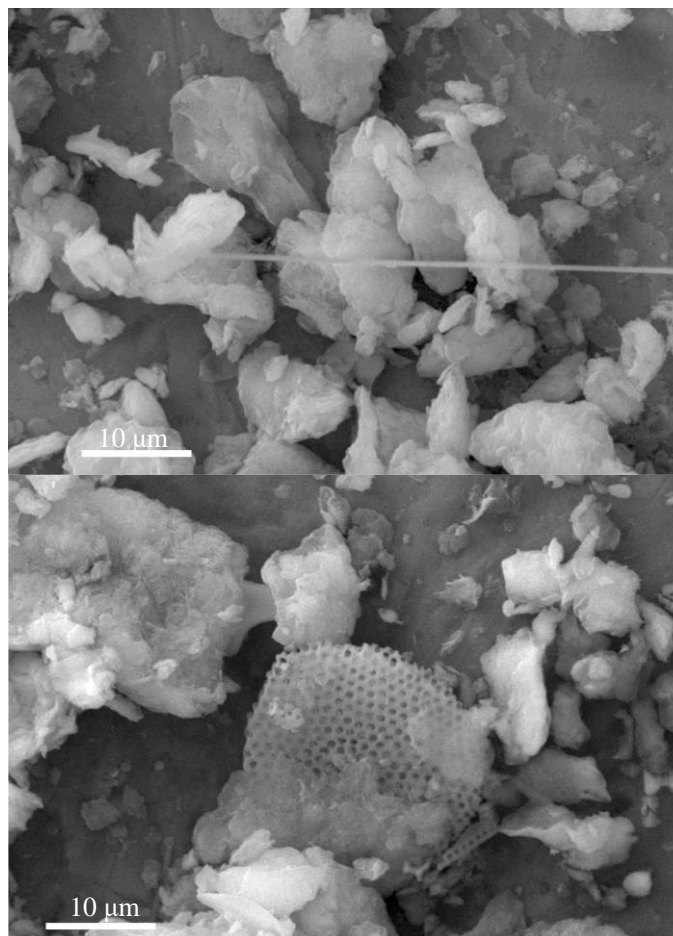
**Figura 5.4.** Distribución del diámetro de poro de los catalizadores comerciales P6000 y Mex1115.

### 5.2.5. Microscopía Electrónica de Barrido - SEM

SEM es una técnica que permite observar imágenes detalladas de la superficie de una muestra, las cuales son construidas utilizando las señales emitidas por la interacción de los electrones incidentes con la muestra [1]. En este trabajo, la SEM se utilizó para apreciar la distribución y forma de las partículas (morfología) de los catalizadores Mex1115 y P6000. La Figura 5.5, que exhibe la micrografía del catalizador Mex1115, muestra que este material está constituido por partículas de diversas morfologías tales como placas alargadas y aglomerados esféricos característicos de las bentonitas naturales [27]. La Figura 5.6, en tanto, muestra la micrografía del catalizador P6000 observándose que, al igual que el catalizador Mex1115, este material exhibe morfologías características de las bentonitas [27,28], partículas alargadas y delgadas características de la atapulgita [13,29], así como partículas con forma de esponja características de estructuras de  $\text{SiO}_2$  en forma de microfósiles, tales como las tierras diatomáceas [30].



**Figura 5.5.** Micrografía obtenida por SEM del catalizador Mex1115.



**Figura 5.6.** Micrografía obtenida por SEM del catalizador P6000. Partículas alargadas de atapulgita y partículas esponjosas de  $\text{SiO}_2$  asociadas a microfósiles en tierras diatomáceas.

### 5.3. Comparación del desempeño catalítico de los materiales Mex1115 y P6000: discriminación de prototipos

En la selección del mejor catalizador dentro de una serie de catalizadores problema en una determinada reacción química varía dependiendo del objeto de estudio, el tiempo y los recursos económicos. Sin embargo, usualmente, los criterios que se toman en cuenta para esta selección o discriminación se basa en su desempeño en la reacción, es decir, su actividad catalítica (entendido como la conversión del reactante de interés o su velocidad neta de consumo), la selectividad y el rendimiento al producto de interés asociado a la reacción

principal y las reacciones secundarias; además, de su estabilidad (tiempo de vida y deterioro por la presencia de venenos o agentes inhibidores) y costos, por destacar algunas.

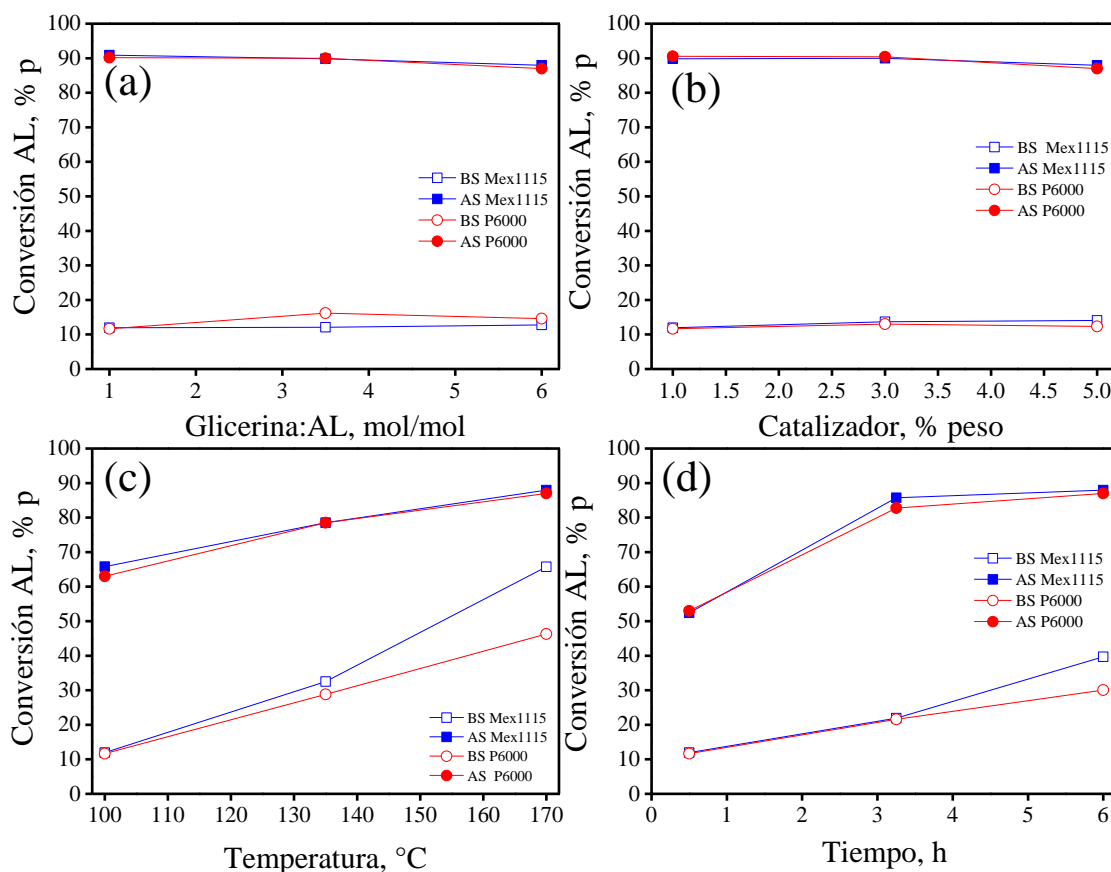
En esta sección se presenta los resultados de la discriminación de los catalizadores Mex1115 y P6000 los cuales se utilizaron en la esterificación fase heterogénea de AL con Gli para producir ML. Hay que recordar que, durante el transcurso de la reacción, aparte de la ML que es el producto principal, se generan los subproductos DL y TL como ha sido descrito en la sección 1.5 del Capítulo 1 y el Capítulo 4. Por lo tanto, la elección del catalizador se basó en términos de su desempeño catalítico medido en términos de la conversión de AL ( $X_{AL}$ ), así como la selectividad ( $S_{ML}$ ) y el rendimiento ( $R_{ML}$ ) a ML. Los resultados obtenidos fueron fundamentales para decidir qué catalizador se utilizó para realizar el estudio completo de los factores o variables de reacción que influyen en la formación de ML utilizando un diseño de experimentos del tipo CCD-FC (*vide* sección 5.4 de este capítulo).

Las condiciones de reacción utilizadas en las pruebas catalíticas de ambos catalizadores fueron: relación molar Gli:AL (1 – 13 mol/mol), cantidad de catalizador (1 – 5 %p), temperatura (100 – 170 °C) y tiempo (0.5 – 6 h). Estas condiciones se establecieron a partir de la revisión bibliográfica consultada utilizando catalizadores homogéneos, heterogéneos y enzimáticos (ver detalles en la Tabla 2.9 del Capítulo 2). Las Figura 5.7 y Figura 5.8 muestran los gráficos de las respuestas catalíticas  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$  como función de la relación molar Gli:AL, la cantidad de catalizador, la temperatura y el tiempo, respectivamente. Los resultados experimentales para cada variable de reacción se analizaron a condiciones de baja (BS) y alta severidad (AS), con un punto intermedio para comenzar a indagar sobre posibles efectos de curvatura.

Las Figuras 5.7a-d y 5.8a-d se construyen mediante la fijación de cuatro variables de la reacción y la variación de una variable independiente. Para los símbolos abiertos referentes a BS, se establecieron los valores de Gli:AL = 1 mol/mol, catalizador = 1 %p, temperatura = 100 °C y tiempo = 0.5 h. En el caso de los símbolos cerrados o AS, los valores fijados fueron Gli:AL = 13 mol/mol, catalizador = 5 %p, temperatura = 170 °C y tiempo = 0.5 h. En ambos casos, la variable independiente fue incrementada de manera sistemática.

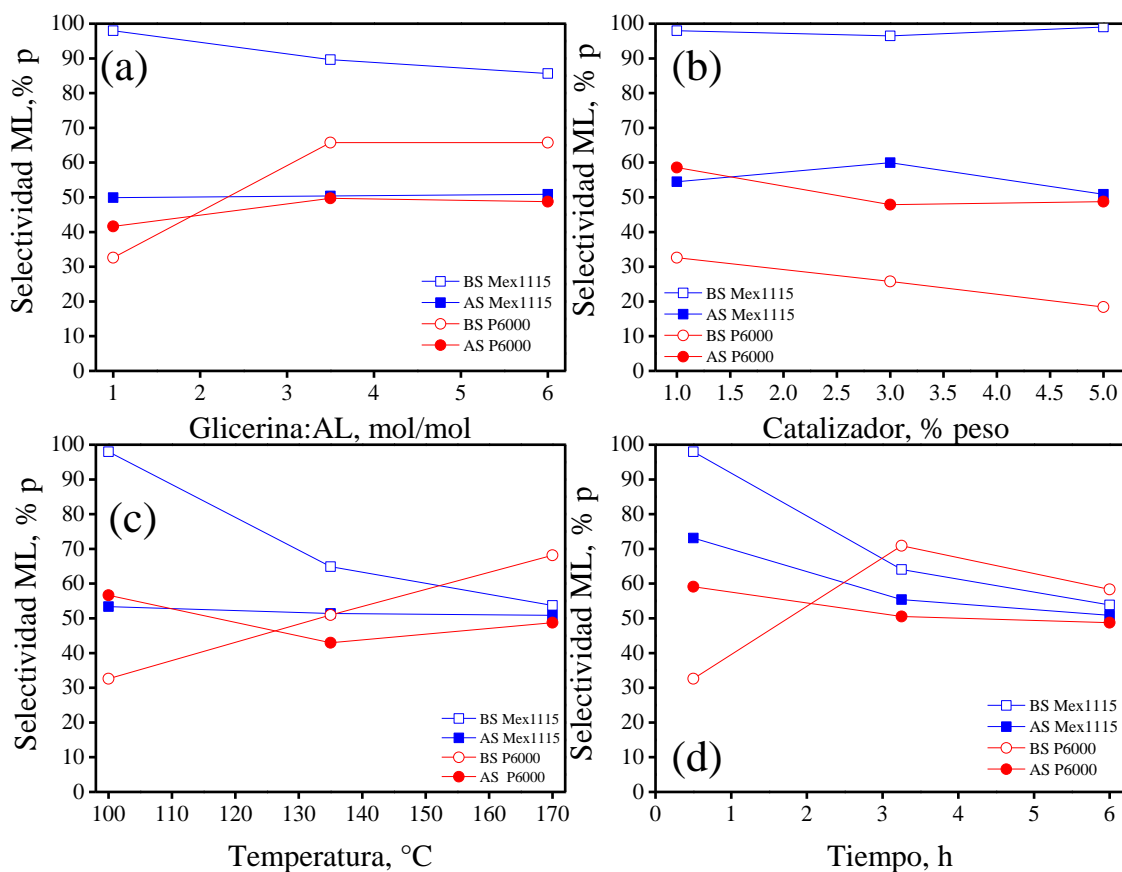


En la Figura 5.7 puede observarse que, al operar a condiciones de AS, la  $X_{AL}$  es prácticamente insensible al tipo de catalizador y dependiente de las variables de reacción, alcanzando valores de conversión de AL cercanos a 90 %. Los gráficos de conversión de AL variando la relación molar (Figura 5.7a) y la cantidad de catalizador (Figura 5.7b) muestran líneas rectas horizontales para ambos catalizadores indicando que, independientemente del valor que tomen estas dos variables de reacción, la respuesta se mantiene prácticamente constante. Por su parte, los gráficos de temperatura (Figura 5.7c) y tiempo (Figura 5.7d) si exhiben un cambio de pendiente en determinada sección del gráfico indicando el incremento sostenido de la  $X_{AL}$  al incrementar el valor de la variable independiente (el efecto de estas variables también es prácticamente indistinto del tipo de catalizador). El incremento en la conversión de AL con la temperatura y el tiempo es más pronunciado al operar a BS.



**Figura 5.7.** Conversión de AL sobre los prototipos catalíticos Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli como función de: (a) la relación molar, (b) la masa de catalizador, (c) la temperatura, y (d) el tiempo.

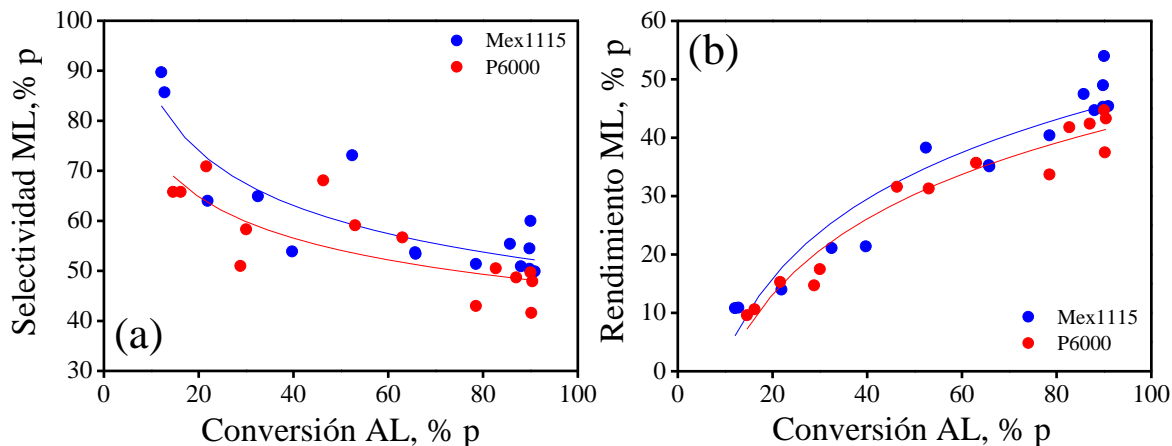
A diferencia de lo observado en los gráficos de  $X_{AL}$  en el sentido de que la cantidad de AL convertido es prácticamente invariable con respecto al catalizador, el caso de la selectividad a ML ( $S_{ML}$ ), sigue un patrón diferente. Los gráficos de la Figura 5.8, muestran el efecto de la relación molar Gli:AL, la cantidad de catalizador, la temperatura y el tiempo sobre esta. Por simple inspección visual directa se observa que, en general, el catalizador Mex1115 parece ser más selectivo a ML, particularmente al operar a tiempos de reacción cortos, así como cantidades de catalizador reducidas y temperaturas por debajo de 150 °C, es decir, condiciones de BS. A condiciones de AS, la Figura 5.8b muestra que el valor de  $S_{ML}$  es similar para ambos catalizadores pudiendo verse que el catalizador Mex1115 aún exhibe una mayor formación de ML comparado con el catalizador P6000.



**Figura 5.8.** Selectividad a ML sobre los prototipos catalíticos Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli como función de: (a) la relación molar Gli:AL, (b) la masa de catalizador, (c) la temperatura, y (d) el tiempo.

Al observar que hay un comportamiento similar del catalizador Mex1115 y P6000 a condiciones de AS y sutilmente diferente a CB sobre la  $X_{AL}$  (Figura 5.7), pero con diferencias notorias en la selectividad a productos, se construyeron un par de gráficos complementarios para evaluar el cambio en la selectividad a ML y el rendimiento a ML ( $R_{ML}$ ), como función de la conversión de AL (ver Figura 5.9), para apoyar en la selección del catalizador con el mejor desempeño en la reacción. Las Figura 5.9a y Figura 5.9b muestran los valores de la  $S_{ML}$  y  $R_{ML}$  en función de la  $X_{AL}$ . En ambos gráficos se confirmó que, el catalizador Mex1115 tiene mejor desempeño catalítico en términos de selectividad y rendimiento a ML en comparación con el catalizador P6000. El desempeño del catalizador Mex1115, podría justificarse en términos de las propiedades intrínsecas de los catalizadores ofrecidas en secciones posteriores. A pesar de que los resultados de EDS (mismos tipos de elementos en ambos catalizadores) y FTIR (los espectros de los dos catalizadores son muy similares encontrándose prácticamente los mismos grupos funcionales), en los patrones de DRX si se observan diferencias notorias entre ambos materiales. A diferencia del catalizador P6000 que está constituido por tres fases cristalinas, el catalizador Mex1115 está compuesto de seis tipos de fases cristalinas (ver Figura 5.1) lo cual podría favorecer una red de sitios activos más variada. Además, este material también exhibió un valor mayor de AS lo cual confirma que existan partículas de menor tamaño con texturas heterogéneas con formas de placas alargadas y aglomerados esféricos (ver sección 5.2.5) favorezcan el incremento del número de sitios activos en el catalizador. De manera interesante en ambos materiales, el volumen total de poro fue similar, y la distribución del diámetro de poro se encontró alrededor de los 20 nm. Por tanto, con lo resultados obtenidos en la Figura 5.9, el catalizador Mex1115 se seleccionó para el estudio de las variables de reacción aplicando el diseño CCD-FC.





**Figura 5.9.** Comparación del desempeño de los catalizadores Mex1115 y P6000 en la esterificación de AL con Gli en términos de la selectividad y el rendimiento a productos como función de la conversión de AL: (a)  $S_{ML}$  vs  $X_{AL}$  y (b)  $R_{ML}$  vs  $X_{AL}$ .

#### 5.4. Región experimental y matriz de experimentos del CCD-FCC aplicado en la esterificación de AL con Gli a ML

Mediante el uso de la herramienta de DoE (ver sección 2.2 en el Capítulo 2), en el contexto general, se puede analizar el efecto o la influencia de cada uno de los factores (o variables independientes) sobre una reacción química utilizando herramientas gráficas y estadísticas formales. En específico, esta sección presenta los resultados de la aplicación de un CCD-FC en la esterificación heterogénea de AL con Gli para la obtención de ML. El CCD-FC es un diseño que se basa en la metodología de superficie de respuesta (MSR) por lo cual, no solo permite determinar y cuantificar los efectos lineales y cuadráticos e interacciones binarias con rigor estadístico, sino que también permite optimizar el proceso mediante el análisis de puntos estacionarios [31]. La matriz experimental del CCD-FC está estructurada por tres bloques de ensayos, *viz.*, un bloque factorial tipo  $2^k$  completo para la estimación de efectos lineales e interacciones binarias, un bloque axial para desglosar la curvatura en efectos cuadráticos individuales, y un bloque central con réplicas para la estimación del error puro [32–34].

De acuerdo con la metodología general de DoE, para la selección de los factores y la definición de la región experimental se suele combinar información obtenida de la literatura y ensayos preliminares específicos, incorporando en la escena las limitaciones del sistema experimental. En el caso de la reacción de esterificación, la estrategia utilizada para definir la región experimental en términos de los cuatro factores por investigar (relación molar, masa de catalizador, temperatura y tiempo), se basó esencialmente en información del estado del arte, experimentos preliminares y experimentos preliminares realizados en la discriminación de los catalizadores Mex1115 y P6000.

*Información del estado del arte.* Se realizó la revisión bibliográfica para conocer las variables de reacción que tienen impacto en la esterificación de AL con Gli y los tipos de DoE reportados (ver Tablas 2.9 y 2.12 en el Capítulo 2). En este contexto, los DoE reportados en la reacción son el Taguchi y  $2^k$  completos, así como diseños de superficie de respuesta como el BBD y CCD, siendo este último el más utilizado. Los factores más frecuentemente analizados en estos diseños incluyen la relación molar Gli:AL, la temperatura y la cantidad de catalizador; no obstante, algunos autores consideran factores adicionales como el tiempo de reacción y la velocidad de agitación. Notar que ninguno de estos diseños incorpora más de 3 factores al estudio.

*Evaluación de resultados experimentales preliminares.* Aparte de los 3 factores referidos en el párrafo anterior, la velocidad de agitación fue analizada ya que es un factor escasamente evaluado en el DoE [35]. Los resultados de este factor se presentan en la sección B.1 del Apéndice B y con la información recopilada se concluyó que no es un factor que tenga relevancia para ser incluido en el DoE por lo que no se consideró para el CDD-FC. La elección de los factores Gli:AL, masa de catalizador, temperatura y tiempo se basó principalmente por los resultados expuestos en la sección 5.3 (discriminación de prototipos catalíticos), los cuales ofrecieron información relevante que se utilizó para establecer los límites de los factores en la región experimental.

En la Tabla 5.3 se muestra el resumen de los límites propuestos para cada uno de los cuatro factores del CCD-FC, los cuales teóricamente se segmentan en referidos por  $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$  y  $+\alpha$ . La región factorial está limitada por la región  $(-1, +1)$ , la región axial por  $(-\alpha, +\alpha)$  y  $(0)$  representando el nivel intermedio o punto central de cada factor. La región



axial se superpone con la región factorial, por lo tanto, los puntos axiales de alfa  $\pm 1$ , coinciden con los puntos  $\pm 1$  de la región factorial, y cada factor finalmente tiene 3 niveles formales [32–34].

**Tabla 5.3.** Factores con niveles y codificación de los factores del CCD-FC aplicado en la obtención de ML por la esterificación de AL con Gli en fase heterogénea.

Factor	Nombre completo	Nombre corto	Niveles en el CCD				
			-1	$-\alpha$	0	$+\alpha$	+1
$x_1$	Relación molar Gli:AL, mol/mol	Gli:AL	1.0	1.0	3.5	6.0	6.0
$x_2$	Masa del catalizador, %p	Mcat	1.0	1.0	3	5.0	5.0
$x_3$	Temperatura, °C	Temp	100	100	135	170	170
$x_4$	Tiempo, h	Tiempo	0.5	0.5	3.25	6.0	6.0

El número total de experimentos ( $N = 28$ ) en el CCD-FC se determinó con la Ecuación 2.6 considerando 4 factores ( $k = 4$ ), y la matriz experimental se muestra en la Tabla 5.4, donde, ( $2^k = 16$ ) representan los experimentos de la región factorial, ( $2k = 8$ ) corresponden a los experimentos axiales y ( $n_c=4$ ) es el punto central replicado. La matriz experimental resultante se muestra en la Tabla 5.4, la cual enlista las condiciones particulares de cada experimento en términos de los valores de cada uno de los factores. Las respuestas evaluadas fueron la conversión de AL - %  $X_{AL}$ , cuantificada mediante la medición del valor ácido (ver Capítulo 3), y la selectividad a los diferentes (co)productos de la reacción recordando que, aparte de la ML - %  $S_{ML}$ , se observó la formación de DL -  $S_{DL}$  cuantificadas mediante qRMN  $^1H$  (ver Capítulo 4). Los valores de estas respuestas para cada experimento puntual también se incluyen en la Tabla 5.4 recordando que, basados en la técnica de qRMN  $^1H$ , sólo la ML y DL fueron considerados (identificados) como productos de reacción.



**Tabla 5.4.** Matriz experimental del diseño CCD-FC de 4 factores o variables independientes y valores experimentales de las respuestas: %  $X_{AL}$ , %  $S_{ML}$  y %  $S_{DL}$ .

Experim.	Gli:Al, mol/mol	Mcat, %p	Temp, °C	Tiempo, min	$X_{AL}$ , %p	$S_{ML}$ , %p	$S_{DL}$ , %p
1	(-) 1	(-) 1	(-) 100	(-) 0.5	11.9	98.0	2.0
2	(-) 1	(-) 1	(-) 100	(+) 6	39.7	53.9	46.1
3	(-) 1	(-) 1	(+) 170	(-) 0.5	65.7	53.7	46.3
4	(-) 1	(-) 1	(+) 170	(+) 6	94.2	41.4	58.6
5	(-) 1	(+) 5	(-) 100	(-) 0.5	14.1	99.0	1.0
6	(-) 1	(+) 5	(-) 100	(+) 6	18.3	56.2	43.8
7	(-) 1	(+) 5	(+) 170	(-) 0.5	44.9	62.6	37.4
8	(-) 1	(+) 5	(+) 170	(+) 6	90.9	49.9	50.1
9	(+) 6	(-) 1	(-) 100	(-) 0.5	12.8	85.7	14.3
10	(+) 6	(-) 1	(-) 100	(+) 6	18.8	59.7	40.3
11	(+) 6	(-) 1	(+) 170	(-) 0.5	37.2	58.3	41.7
12	(+) 6	(-) 1	(+) 170	(+) 6	89.8	54.5	45.5
13	(+) 6	(+) 5	(-) 100	(-) 0.5	6.8	88.2	11.8
14	(+) 6	(+) 5	(-) 100	(+) 6	65.8	53.4	46.6
15	(+) 6	(+) 5	(+) 170	(-) 0.5	52.4	73.1	26.9
16	(+) 6	(+) 5	(+) 170	(+) 6	88.0	50.9	49.1
17	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	43.9	57.4	42.6
18	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	42.4	62.2	37.8
19	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	44.1	56.5	43.5
20	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	44.8	61.6	38.4
21	(- $\alpha$ ) 1	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	50.5	58.9	41.1
22	(+ $\alpha$ ) 6	(0) 3	(0) 135	(0) 3.25	39.6	58.3	41.7
23	(0) 3.5	(- $\alpha$ ) 1	(0) 135	(0) 3.25	27.2	59.7	40.3
24	(0) 3.5	(+ $\alpha$ ) 5	(0) 135	(0) 3.25	58.3	59.7	40.3
25	(0) 3.5	(0) 3	(- $\alpha$ ) 100	(0) 3.25	10.3	65.8	34.2
26	(0) 3.5	(0) 3	(+ $\alpha$ ) 170	(0) 3.25	93.0	53.9	46.1
27	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(- $\alpha$ ) 0.5	10.0	60.6	39.4
28	(0) 3.5	(0) 3	(0) 135	(+ $\alpha$ ) 6	61.4	52.0	48.0

Realizados los experimentos de la matriz y obtenidos los resultados crudos definidos por las condiciones experimentales establecidas por el CCD-FC y de acuerdo con la



metodología del DoE (ver sección 2.2 en el Capítulo 2), se realizó el análisis estadístico del DoE el cual implica cuatro etapas fundamentales, a saber: (i) la valoración preliminar y cualitativa de los efectos principales de los factores y las interacciones binarias mediante el uso de herramientas gráficas como los gráficos de efectos principales e interacciones binarias; (ii) la construcción de un modelos de regresión para las tres respuestas experimentales  $X_{AL}$ ,  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$ , (iii) el análisis estadístico riguroso para las respuestas conversión de AL y selectividad a los diferente (co)productos de la reacción aplicando herramientas analíticas como el análisis de varianza (ANOVA) y los intervalos de confianza (CI), con la finalidad de determinar y cuantificar efectos principales e interacciones binarias (magnitud y signo), y (iv) la construcción de superficies de respuesta.

### 5.5. Evaluación gráfica de los resultados experimentales

Los gráficos de efectos principales y de interacción binaria combinan componentes visuales y numéricos que permiten identificar de manera preliminar y cualitativa el efecto de los factores sobre una respuesta y la posible interacción entre pares de factores. En los gráficos de efectos principales se puede determinar que factor tiene mayor impacto sobre la respuesta a partir de la magnitud de la pendiente y el signo de la pendiente ofrece información si el factor influye de manera positiva o negativa sobre la respuesta; asimismo, los gráficos ofrecen información del efecto de curvatura; es decir, si el gráfico tiene comportamiento de línea recta o no. Es común que los factores del DoE interactúen y, por lo tanto, dichas interacciones deben caracterizarse y cuantificarse [32,33,36]. En los gráficos de interacción binaria se analiza de manera preliminar y cualitativa la interacción entre pares de factores al analizar de manera conjunta las pendientes de las tres líneas graficadas. Hay evidencia de una interacción cuando existe un cambio de pendiente entre la serie de líneas graficadas. Las secciones 5.5.1 y 5.5.2 exhiben los gráficos de efectos principales y de interacción binaria considerando 4 factores en la esterificación de AL con Gli.



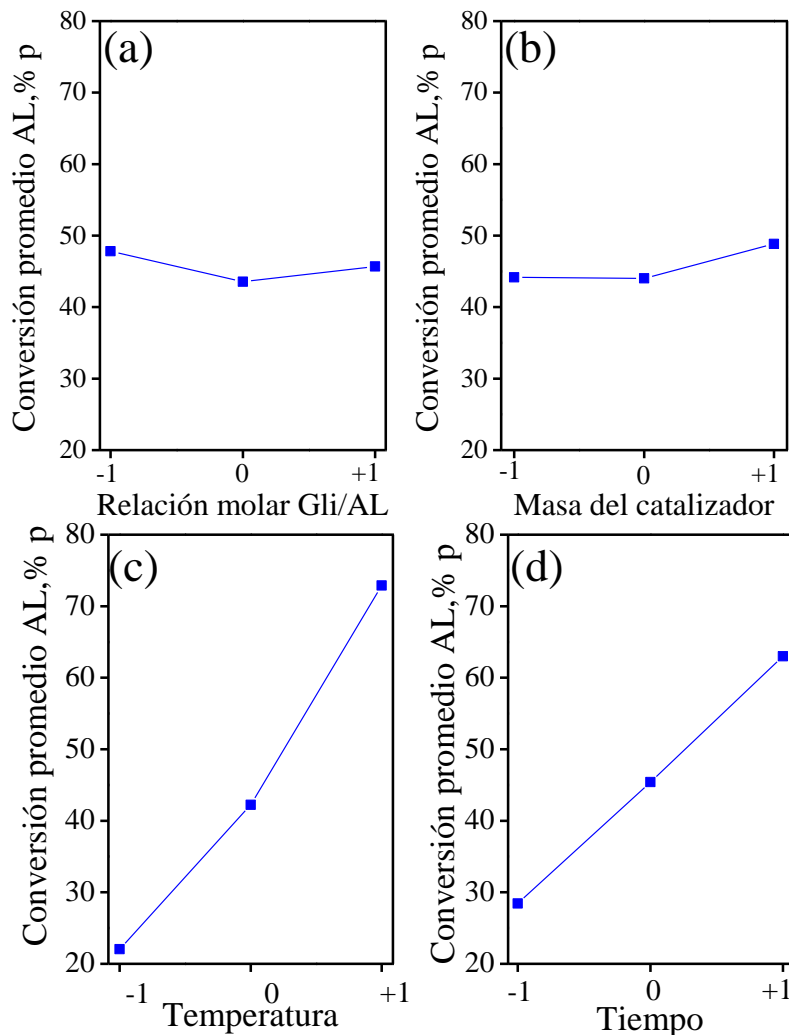
### 5.5.1. Gráficos de efectos principales

El efecto principal de un factor se refiere al impacto que tiene dicho factor en la respuesta (o variable dependiente), como consecuencia de aumentar gradualmente el nivel del factor del nivel bajo (-1) al medio (0), y del nivel medio al alto (+1). El valor graficado de la respuesta es en realidad el promedio de las respuestas de todos los experimentos realizados manteniendo el factor en cada nivel (-1, 0 y +1) e independientemente del nivel de los otros factores en el CCD-FC [32,34,36]; es decir, variando un factor a la vez.

Los gráficos de los efectos principales de las respuestas conversión de AL se muestran en la Figura 5.10, mientras que los de la selectividad a ML y DL se presentan en las Figuras Figura 5.11 y Figura 5.12. Los gráficos exhiben la respuesta promedio del factor evaluado en los niveles bajo (-1), medio (0) y alto (+1) de los bloques factorial y axial en sus niveles ( $-\alpha = -1$ ) y ( $+\alpha = +1$ ) independientemente del nivel de los otros tres factores (ver Tabla 5.3). En los gráficos se incluyó también el valor promedio de los experimentos replicados en el punto central con el objetivo de apoyar en la detección de un efecto de curvatura.

En la Figura 5.10 se observa que, en los 4 factores del CCD-FC, al incrementar el nivel del factor la respuesta se incrementa lo cual se evidencia visualmente con las pendientes positivas de las líneas. El gráfico de la Temp (Figura 5.10c) presentó la pendiente más pronunciada lo cual sugiere que es el factor con mayor influencia sobre la  $X_{AL}$ , seguido de Tiempo (Figura 5.10d), Mcat (Figura 5.10b) y Gli:AL (Figura 5.10a). También se observó que las líneas de los factores relación molar Gli:AL, Mcat y Temp exhibieron cambio de pendiente característico del efecto de curvatura, mientras que el grafico del Tiempo es visualmente una línea continua por lo que se esperaría que este factor tenga un efecto lineal sobre la  $X_{AL}$ . La siguiente etapa del análisis de los factores es complementada con el ANOVA el cual es un análisis estadístico riguroso que determina la magnitud relativa y significancia estadística de cada fuente de variación.





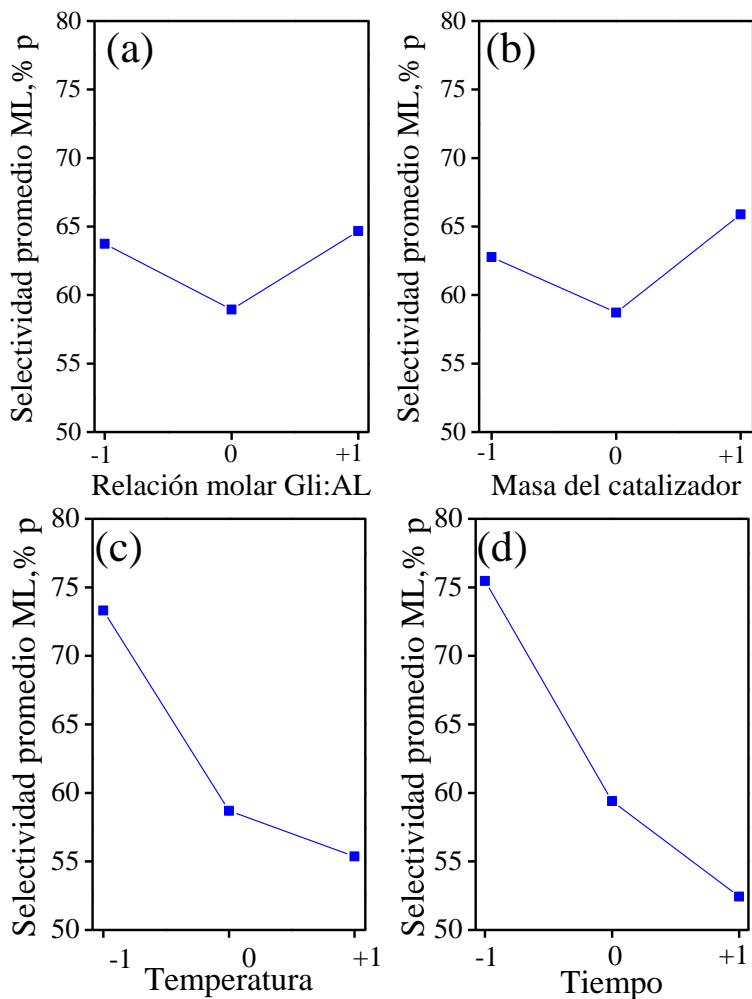
**Figura 5.10.** Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta  $X_{AL}$ : (a) Gli:AL, (b) M<sub>cat</sub>, (c) Temp y (d) Tiempo.

Las Figura 5.11 y Figura 5.12 muestran los gráficos de efectos principales para las respuestas selectividad a ML y DL respectivamente. En el caso de la  $S_{ML}$  los gráficos de los efectos principales referidos a la Temp (Figura 5.11c) y Tiempo (Figura 5.11d) muestran un efecto principal negativo al tener pendientes negativas. Los gráficos de Gli:AL (Figura 5.11a) y M<sub>cat</sub> (Figura 5.11b) muestran un efecto negativo al operar del nivel bajo (-1) al nivel medio (0); sin embargo, la selectividad a ML se compensa al operar del nivel medio (0) al nivel alto (+1) del factor siendo complicado definir si hay un efecto positivo o negativo neto. Se

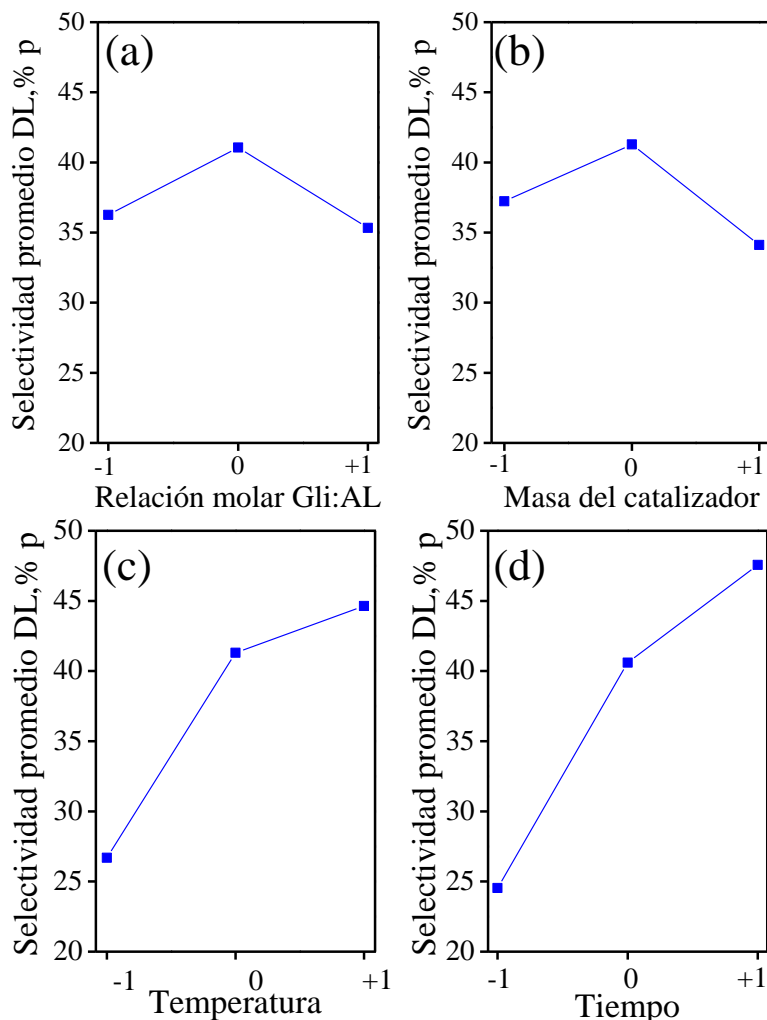
observa curvatura en los cuatro gráficos lo cual implica que los 4 factores tengan un efecto cuadrático en la formación de ML.

La Figura 5.12 muestra los gráficos de efectos principales de la  $S_{DL}$ . A diferencia de lo recitado para la  $S_{ML}$  se observó que los factores Temp (Figura 5.12c) y Tiempo (Figura 5.12c) tienen pendientes pronunciadas y positivas al incrementar el nivel de ambos factores, destacando el Tiempo por poseer la mayor pendiente lo cual implica que este factor tiene el mayor efecto en la formación de DL seguido de la Temp. Por su parte, los gráficos de Gli:AL (Figura 5.12a) y Mcat (Figura 5.12b) hay influencia positiva sobre la respuesta cuando se opera del nivel bajo al nivel medio, pero al cambiar el nivel del factor la formación de DL se afecta negativamente, es decir, una concavidad opuesta a lo observado en los gráficos respectivos en la Figura 5.11. También es complicado valorar sobre un posible efecto neto negativo o positivo. Con respecto al efecto de curvatura, en todos los gráficos se muestra el cambio de pendiente por lo cual se espera que el efecto de la curvatura sea estadísticamente significativo en la  $S_{ML}$ . Al igual que la  $X_{AL}$ , la significancia estadística de la  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$  se complementará mediante el ANOVA como se verá más adelante.





**Figura 5.11.** Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta  $S_{ML}$ : (a) Gli:AL, (b) Mcat, (c) Temp y (d) Tiempo.



**Figura 5.12.** Gráficos de efectos principales de la esterificación heterogénea de AL con Gli para la respuesta  $S_{DL}$ : (a) Gli:AL, (b) Mcat, (c) Temp y (d) Tiempo.

### 5.5.2. Gráficos de interacciones binarias

En la práctica, los factores interactúan entre sí por lo que el efecto de un factor puede depender del nivel de los otros factores. Una forma de valorar cualitativamente esta interacción binaria o de dos vías, es mediante los gráficos de interacción. En el CCD-FC, los gráficos de interacción binaria se construyen por la comparación de tres líneas de tendencias generadas por los valores de la respuesta promedio obtenidos en los niveles (-1, 0 y +1) de uno de los factores mientras se varía el nivel del segundo factor gradualmente; esto se realiza

independientemente del nivel que puedan tener los dos factores restantes [32,34,36]. Hay evidencia de posible una interacción binaria cuando la pendiente de las tres líneas de tendencia cambia de manera notable por la diferencia entre los valores promedio de la respuesta asociada al factor uno al incrementar el nivel del factor dos. Por el contrario, cuanto más paralelas son las pendientes se puede concluir que no hay interacción entre los factores o es muy débil [37]. Los gráficos de interacción para la  $X_{AL}$  se incluyen en la Figura 5.13, y los de la  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$  en las Figura 5.14 y Figura 5.15, respectivamente.

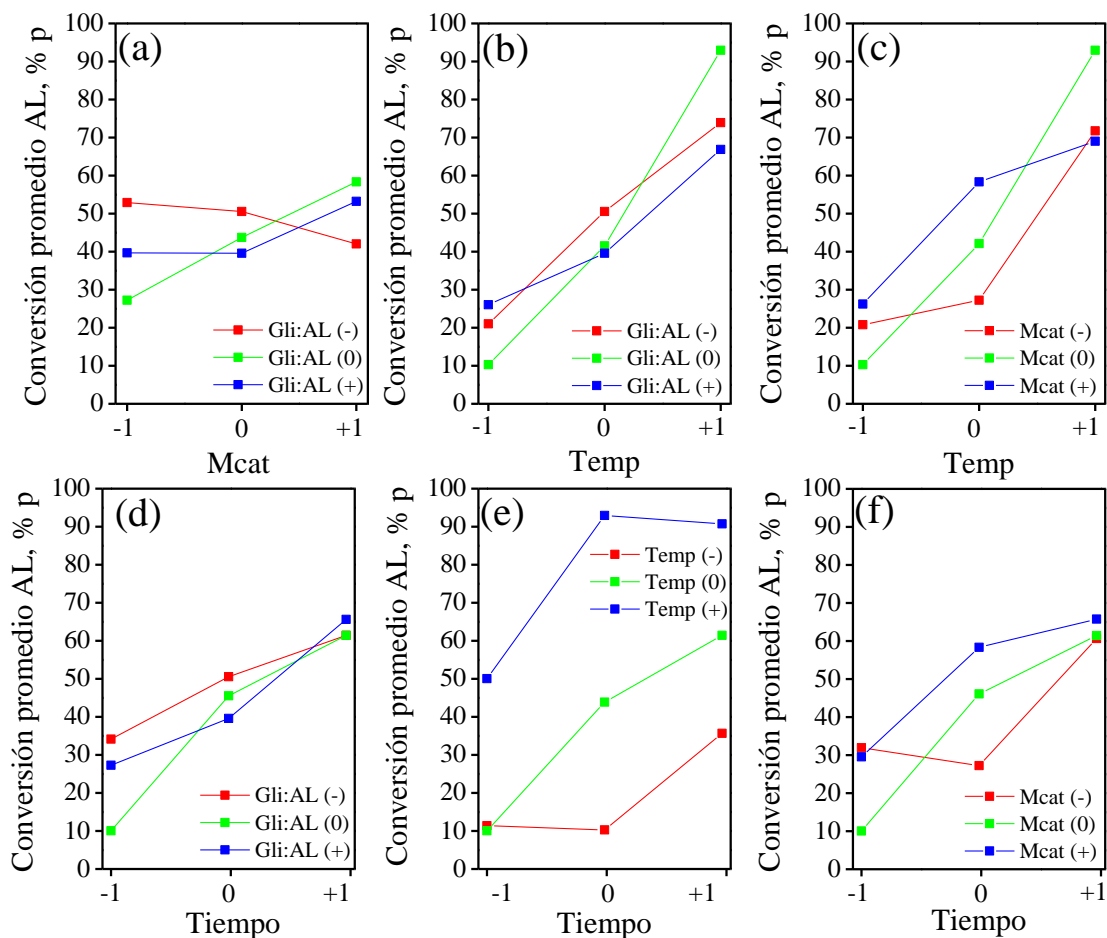
En la Figura 5.13 se aprecia que las tres líneas de las series graficadas exhiben cambio un de pendiente al incrementar el nivel y estas interceptan en algún punto en el gráfico. Así, para el caso de la  $X_{AL}$ , visualmente, los gráficos de las interacciones Temp – Mcat (Figura 5.13f), Tiempo – Mcat (Figura 5.13c) y Temp – Gli:AL (Figura 5.13b) exhiben una interacción moderada, mientras que las interacciones binarias Mcat – Gli:AL (Figura 5.13a), Temp – Gli:AL (Figura 5.13b) y Tiempo – Temp (Figura 5.13d) sugieren una interacción débil o nula.

En los gráficos de la Figura 5.14 para la respuesta  $S_{ML}$  se observan, en general, cambios moderados en las pendientes (casi todas con valor negativo, Figura 5.14 b-f), a pesar de haber algunas intersecciones, al incrementar el nivel del primer factor (eje de las abscisas), en relación con un nivel fijo del segundo factor lo que sugiere que las interacciones binarias son débiles y, presumiblemente, de poca relevancia en el proceso. Las únicas interacciones que saldrían de este patrón serían la Tiempo – Gli:AL, y más notoriamente la Tiempo – Temp (Figura 5.14f), particularmente en la operación al nivel bajo de Temp, con líneas no son paralelas y una interacción visualmente relevante, que físicamente implica que el efecto negativo del tiempo en la  $S_{ML}$  es más evidente al operar a baja Temp.

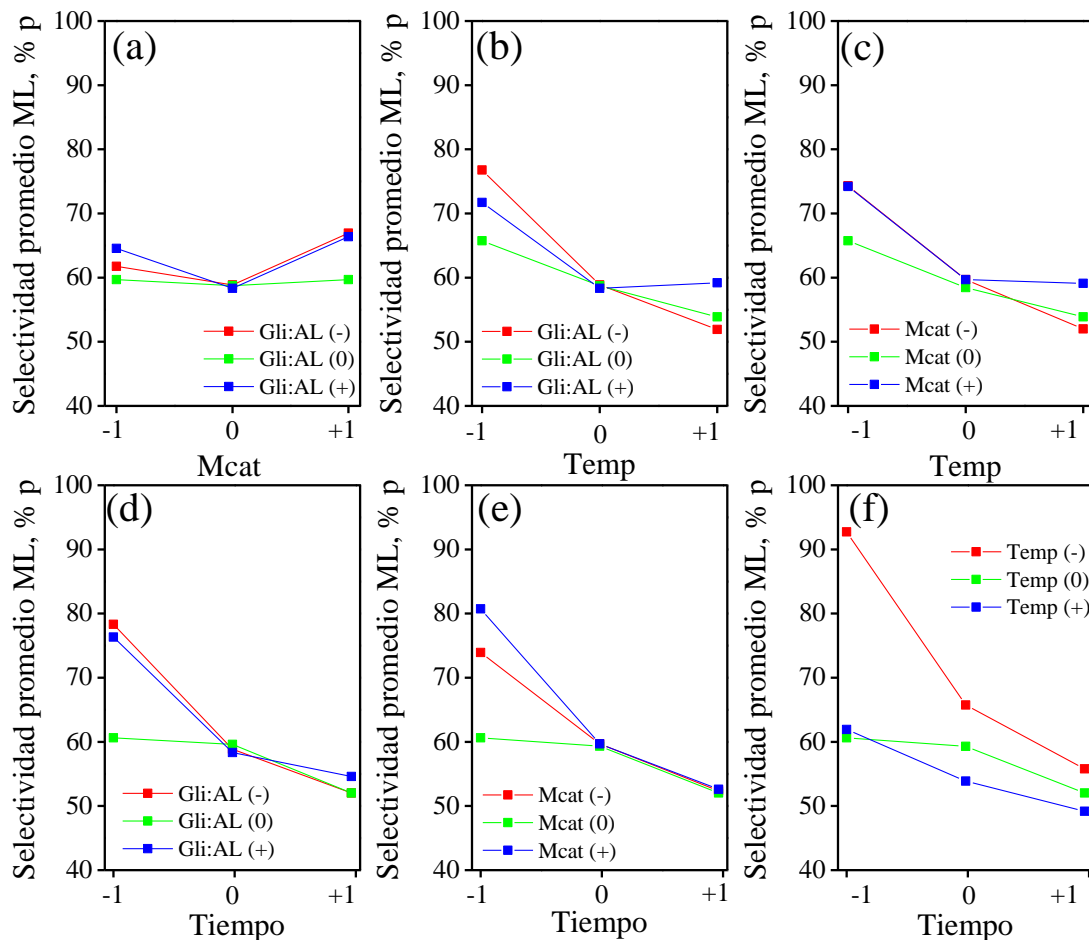
Los gráficos de interacción binaria para la  $S_{DL}$  de la Figura 5.15 son equivalentes a las  $S_{ML}$  aunque con concavidades invertidas. Este comportamiento es entendible tomando en cuenta que la ML y DL fueron los únicos productos de reacción identificados por la técnica de qRMN  $^1H$  y sus valores de selectividad son complementarios y suman 100 %p. En general, se observa un favorecimiento en el valor de la respuesta cuando se incrementa en nivel de los factores, pudiendo formular las mismas observaciones relativas a la importancia de las seis interacciones (débil), ver Figura 5.15b-f. Sólo en los gráficos de las Figura 5.15d, f,



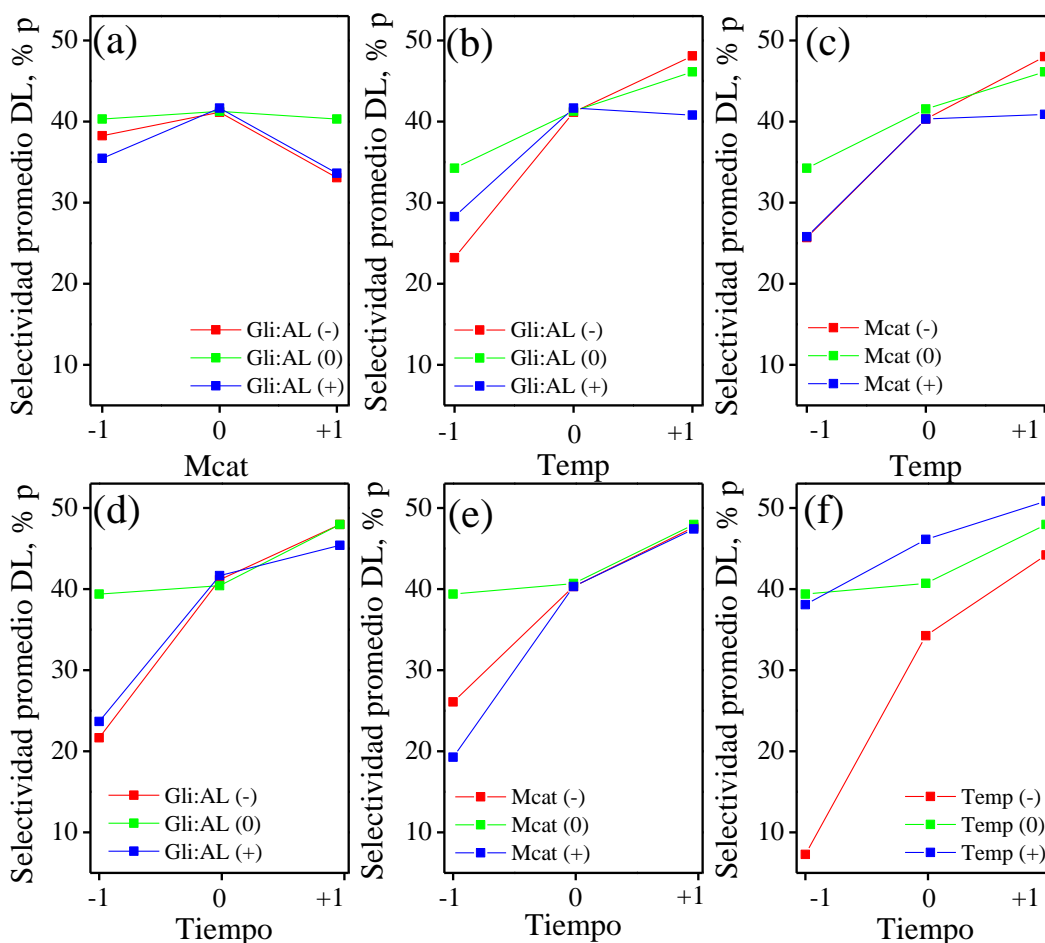
pareciera haber cierta evidencia de interacciones para los pares de factores Tiempo – Gli:AL y Tiempo – Temp, respectivamente, notando en este último que el efecto positivo del tiempo en la  $S_{DL}$  se magnifica en la operación a baja temperatura.



**Figura 5.13.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $X_{AL}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp —Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo – Mcat y (f) Tiempo – Temp.



**Figura 5.14.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $S_{ML}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp — Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo — Mcat y (f) Tiempo — Temp.



**Figura 5.15.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con Gli para la respuesta  $S_{DL}$ . Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Mcat — Gli:AL, (b) Temp — Gli:AL, (c) Temp — Mcat y (d) Tiempo — Gli:AL, (e) Tiempo – Mcat y (f) Tiempo – Temp.

### 5.6. Análisis estadístico del CCD-FC utilizando el modelo de regresión completo

En esta sección, se presentan los resultados obtenidos al aplicar herramientas analíticas, como es el ANOVA y el estimado de los efectos con sus respectivos intervalos de confianza (EEeIC) para determinar la significancia estadística a un nivel de probabilidad definido. Es importante mencionar que, a partir de lo observado en la Tabla 5.4 y lo comentado en la sección previa relativo al hecho de que la  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$  son complementarios y suman 100 al ser los únicos productos de identificados por qRMN  $^1H$  y considerados en el CCD-FC, el análisis

estadístico sólo se aplicará a la  $S_{ML}$ . Los resultados del ANOVA para  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$  son de hecho idénticos, mientras que el estimado de los efectos tiene la misma magnitud absoluta, pero con signos diferentes, como podrá ser verificado con la información de el Apéndice B. Como punto de partida y en línea con la MSR, se ofrecen detalles sobre la construcción de un modelo de regresión utilizado para predecir el comportamiento de las respuestas experimentales ( $X_{AL}$  y  $S_{ML}$  y  $S_{DL}$ ) generadas por el diseño CCD-FC, incluyendo la estimación de los parámetros que incorporan los términos lineales, cuadráticos e interacciones binarias, así como el análisis estadístico de la regresión que valida la idoneidad de dicho modelo para fines predictivos.

### 5.6.1. Modelo de regresión completo

El análisis de regresión en un DoE de tipo superficie de respuesta se caracteriza por proponer un modelo matemático que permite correlacionar los valores de la(s) respuesta(s) con los factores o variables independientes acotada por la región experimental del diseño. Esta expresión matemática también se utiliza para la construcción de superficies de respuesta y localizar las condiciones que maximizan (o minimizan) el valor de la respuesta en la optimización del proceso [38]. En el CCD-FC, el polinomio matemático de regresión es de segundo orden y también es conocido como modelo de regresión completo el cual tiene la forma general de la Ecuación 5.1 en la cual se incorpora términos asociados a los efectos lineales y cuadráticos, junto con las interacciones binarias de los factores. Los coeficientes denotados con la letra “a” seguido de un número; por ejemplo:  $a_1$  o  $a_{11}$  corresponden a los parámetros del modelo de regresión los cuáles están ligados a los efectos lineales, cuadráticos y las interacciones binarias; mientras que  $a_0$  es el término de intercepción. A su vez, las variables independientes  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$  y  $x_4$  de la ecuación se refieren a los factores Gli:AL, Mcat, Temp y Tiempo, respectivamente (*vide* Tabla 5.3). Considerando que el número de factores analizados es 4, la expresión de la Ecuación 5.1 se compone de 15 parámetros ajustables (uno por sumando), en donde  $\hat{Y}$ , representa el valor de la respuesta como función de los factores denotados por  $x_i$  y  $x_j$ , con  $i$  (o  $j$ ) = 1, 2, ..., k, de acuerdo con el estado del arte [32–34,36].



$$\hat{Y} = a_0 + \sum_{i=1}^k a_i X_i + \sum_{i=1}^k a_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k a_{ij} X_i X_j \quad (5.1)$$

Los valores de los parámetros del modelo fueron estimados usando el software DataFit 7.1 mediante la opción de regresión lineal y corresponden a los mostrados en la Tabla 5.5 para cada las respuestas experimentales  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$ ; también se incluye la información estadística la cual permite determinar la calidad del ajuste del modelo de regresión en cada caso. La información correspondiente a la  $S_{DL}$  se puede consultar en la sección B.2.1 del Apéndice B.

**Tabla 5.5.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden estimados vía regresión para predecir los valores de las respuestas experimentales  $X_{AL}$ , y  $S_{ML}$ .

Parámetro	Valor para $X_{AL}$	Valor para $S_{ML}$
$a_0$	$5.826 \times 10^1$	$2.081 \times 10^2$
$a_1$	$-3.247 \times 10^0$	$-6.725 \times 10^0$
$a_2$	$-1.238 \times 10^{-1}$	$-5.340 \times 10^0$
$a_3$	$-1.129 \times 10^0$	$-1.307 \times 10^0$
$a_4$	$4.174 \times 10^0$	$-1.208 \times 10^1$
$a_{11}$	$3.488 \times 10^{-1}$	$2.729 \times 10^{-1}$
$a_{22}$	$-2.696 \times 10^{-2}$	$6.990 \times 10^{-1}$
$a_{33}$	$7.129 \times 10^{-3}$	$2.391 \times 10^{-3}$
$a_{44}$	$-9.461 \times 10^{-1}$	$-7.428 \times 10^{-2}$
$a_{12}$	$1.222 \times 10^0$	$-1.670 \times 10^{-1}$
$a_{13}$	$-3.453 \times 10^{-2}$	$3.529 \times 10^{-2}$
$a_{14}$	$4.248 \times 10^{-1}$	$2.275 \times 10^{-1}$
$a_{23}$	$-2.913 \times 10^{-2}$	$2.578 \times 10^{-2}$
$a_{24}$	$3.415 \times 10^{-1}$	$-2.986 \times 10^{-1}$
$a_{34}$	$4.259 \times 10^{-2}$	$6.276 \times 10^{-2}$
Información estadística de la regresión <sup>1</sup>		
$SS_{Reg}$	18726.20	5014.47
$SS_{LoF}$	2156.83	270.86
$SS_{Error}$	2159.95	295.89



Tabla 5.5. Continuación.

Información estadística de la regresión <sup>1</sup>		
R <sup>2</sup>	0.8965	0.9442
F <sub>c reg</sub>	8.05	15.73
F <sub>crit reg (0.05,13,14)</sub>	2.11	2.50
valor-p para LoF	0.000 (< 0.05)	0.000 (< 0.05)

<sup>1</sup> Suma de cuadrados de la regresión (SS<sub>Reg</sub>), Suma de cuadrados de la Falta de ajuste (LoF) (SS<sub>LoF</sub>), Suma de cuadrados del error (SS<sub>Error</sub>), Coeficiente de determinación múltiple (R<sup>2</sup>), Valor F para la regresión (F<sub>c,reg</sub>), con F<sub>crit (0.05,13,14)</sub>, F<sub>cr,reg</sub> > F<sub>crit</sub>, valor-P para LoF= 0.000 (< 0.05).

En la literatura, existen diferentes criterios estadísticos para determinar la idoneidad de un modelo matemático, es decir, su capacidad y el nivel de precisión para reproducir los datos experimentales. En este caso se tomaron en cuenta tres criterios correspondiendo a la prueba-p, la prueba-F o de Fisher y el coeficiente de correlación múltiple (R<sup>2</sup>) [31,39]. El F de la regresión (F<sub>c,reg</sub>) se determinó con el cociente de la media de la suma de cuadrados de la regresión (MS<sub>reg</sub>) y la media de suma de cuadrados del error total de (MS<sub>Error</sub>): El valor de F crítica para la regresión (F<sub>crit,reg</sub>) se obtuvo con una probabilidad del 95 % y grados de libertad (DF) de la regresión del modelo (=13) y del error total (=14). El valor-p, que depende del valor F con los respectivos grados de libertad, se contrastó directamente con el valor de  $\alpha$  correspondiente a 0.05 (5 % = 100 – 95 %). Con relación a los valores del coeficiente de correlación múltiple (R<sup>2</sup>), hay que recordar que este es un parámetro estadístico utilizado para expresar la capacidad del modelo para reproducir los datos experimentales siendo una medida del porcentaje global de éxito del modelo. Este se obtiene con los datos obtenidos de SS<sub>total</sub> y SS<sub>reg</sub> el cual se expresa en términos numéricos del 0 – 1, es decir, del 0 – 100 % [40]. Cuando los valores de R<sup>2</sup> son cercanos al valor de 1 se asegura la capacidad de predicción del modelo. Los valores estadísticos que se obtuvieron para las respuestas experimentales fueron: X<sub>AL</sub> (R<sup>2</sup> = 0.8965, F<sub>c,reg</sub> = 8.05 y F<sub>crit,reg</sub> = 2.11) y S<sub>ML</sub> (R<sup>2</sup> = 0.9442, F<sub>c,reg</sub> = 15.73 y F<sub>crit,reg</sub> = 2.50), y el valor-p de la falta de ajuste (LoF) fue menor a 0.05 para las tres respuestas experimentales. Basado en esta información, se concluye con los modelos son

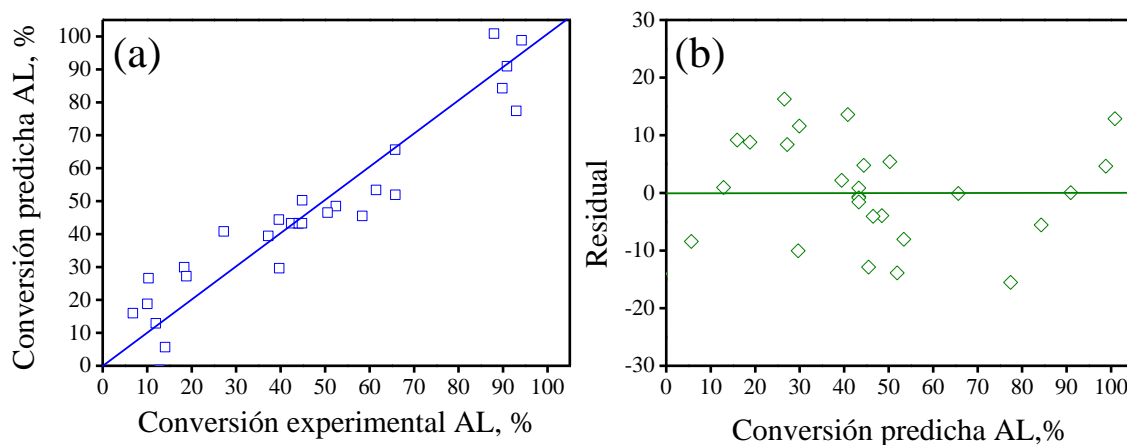
estadísticamente adecuados para predecir la información experimental sin evidencia de falta de ajuste considerando que se cumple:  $F_{c,reg} > F_{crit,reg}$ , y  $p\text{-value} < 0.05$  con valores de  $R^2$  razonablemente cercanos a la unidad, de 0.89 o mayores [31]. En otras palabras, los modelos son razonablemente adecuados, sin exhibir una precisión tan notable, particularmente el de la  $X_{AL}$  cuyos indicadores estadísticos son más modestos.

Con el objetivo de visualizar que el modelo predice los valores de la respuesta experimental y para complementar la información de  $R^2$  se construyeron gráficos de paridad y residuales para las respuestas  $X_A$  y  $S_{ML}$ , ver Figura 5.16 y Figura 5.17 (en la sección B.2.1 del Apéndice B se muestran los resultados de la  $S_{DL}$ ). Los gráficos de paridad muestran la relación entre la respuesta experimental y la respuesta experimental predicha y la línea de ajuste perfecto adjunta en el gráfico permite visualizar el nivel de dispersión y aleatoriedad de los datos [41]. Mientras que los gráficos de residuales comprenden la diferencia entre los valores de la respuesta estimados por el modelo y los valores experimentales crudos como función de los valores de la respuesta predicha, experimental o el número de experimento. Si los residuos se distribuyen aleatoriamente alrededor de cero, significa que, no hay desviación en el proceso y siguen una distribución normal (el modelo no sobreestima ni subestima los valores observados), los residuales son valores independientes y tienen el mismo valor de varianza.

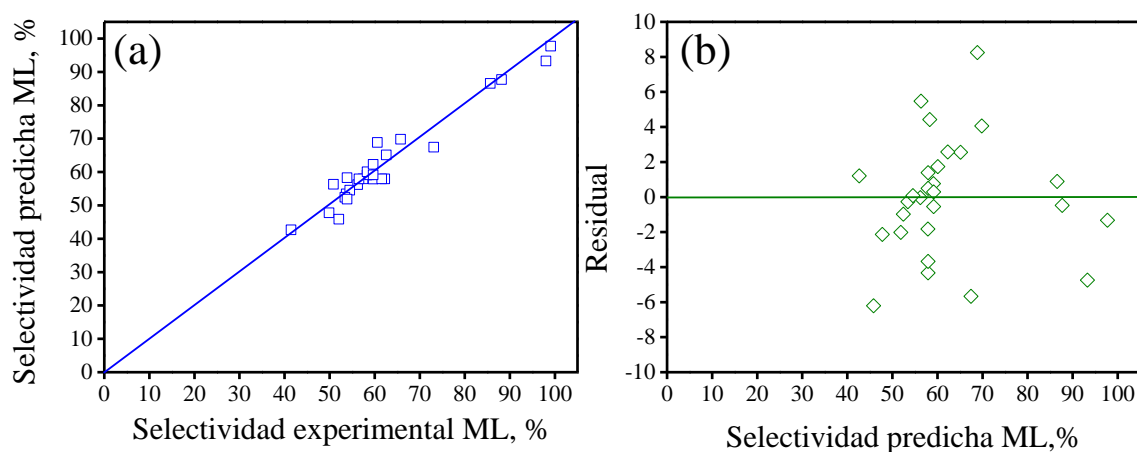
La Figura 5.16 muestra los gráficos de paridad y residuales para la respuesta  $X_{AL}$  notando, en ambos casos, poca dispersión de los puntos, lo cual hace referencia que los valores predichos por el modelo son muy cercanos a los valores observados y con una distribución aleatoria. Para la respuesta  $X_{AL}$  (Figura 5.16b), se muestra una distribución aleatoria de todos los residuos a lo largo de todos los valores predichos con forma de un patrón de banda horizontal lo cual implica que la varianza de los valores de los residuos es muy similar [31]. Al respecto de la respuesta selectividad, en los gráficos de paridad de  $S_{ML}$  (Figura 5.17a) no se muestra sesgo hacia una región del gráfico y se aprecia una buena dispersión y aleatoriedad de los puntos lo cual indica un buen ajuste de los valores predichos por el modelo. Los gráficos de residuales de  $S_{ML}$  (Figura 5.17b) muestran algunos valores residuales extremos lo cual se puede atribuir a errores de predicción poco significativos, sin



embargo, en general la aleatoriedad de los puntos es aceptable sin argumentos para que el modelo sea rechazado para fines de predicción.



**Figura 5.16.** (a) Gráfico de paridad  $X_{AL}$  experimental vs  $X_{AL}$  predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron construidos con el modelo de regresión completo.



**Figura 5.17.** (a) Gráfico de paridad de  $S_{ML}$  experimental vs  $S_{ML}$  predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron construidos con el modelo de regresión completo.

### 5.6.2. Análisis ANOVA de los diferentes tratamientos del CCD-FC

El análisis de varianza (ANOVA) es una de las principales herramientas estadísticas utilizadas en el DoE [42], y se emplea para determinar la magnitud y la significancia estadística de los tratamientos (efectos lineales, efectos cuadráticos e interacciones binarias) de los factores a un nivel de probabilidad específico [32–34]. En esta sección se presentan los resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación de AL con Gli para producir ML para las tres respuestas investigadas:  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$ , mientras que en la sección B.2.3 del Apéndice B se incluye la información de la  $S_{DL}$ .

El ANOVA se basa en el cálculo de la suma de cuadrados (SS), y la media de suma de cuadrados (MS) (*vide* sección B.2.2 del Apéndice B) de las diferentes fuentes de variación o tratamientos con respecto a la suma de cuadrados del error total ( $SS_{E. total}$ ) y media de suma de cuadrados del error total ( $MS_{E. total}$ ), y cuya significancia estadística a un nivel de confianza se determina aplicando la prueba-F y prueba-p. La información recopilada por el ANOVA se utiliza para evaluar la hipótesis estadística que, cuando es nula, se rechaza y la fuente de variación es estadísticamente significativa al nivel de probabilidad seleccionado (usualmente 95 %), lo cual sucede cuando el valor F ( $F_c$ ) es mayor que F crítico ( $F_{crit}$ ), y el valor p es menor que el valor de  $\alpha$  establecido (0.05).

La Tabla 5.6 presenta un resumen de los resultados del ANOVA para la  $X_{AL}$  incluyendo los diferentes tratamientos y los valores asociados al prueba-p y prueba F para valorar su significancia estadística al 95 % de probabilidad. Nótese que, de los cuatro efectos lineales, las únicas fuentes de variación que exhibieron significancia estadística fueron el de la Temp y el Tiempo, siendo la temperatura el factor con más influyente sobre el valor de la respuesta basado en los valores de SS (=11,637), MS (=11637) y  $F_c$  (=70) respectivos, con  $F_{crit}$ =4.57. Además, ninguno de los efectos cuadráticos ni de las interacciones binarias fueron estadísticamente significativos al exhibir valores de  $F_c$  menores a  $F_{crit}$ , así como valores p mayores a 0.05. Esto se debe, muy probablemente, a que la magnitud de la SS del error es relativamente alta (=2,160), produciendo valores también altos de MS del error (=166) y, en contraparte, bajos de  $F_c$  para de los tratamientos.



**Tabla 5.6.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $X_{AL}$ .

Fuente de variación o tratamiento	DF	SS	MS	$F_c$	$F_{crit}$ al 95 % prob.	Valor-p	$F_c > F_{crit}$ , o valor-p < 0.05
<i>Modelo completo</i>	14	18726.2	1337.6	8.05	2.55	0.000	Sign.
Gli:AL	1	20.0	20.0	0.12	4.67	0.734	No sign.
Mcat	1	98.0	98.0	0.59	4.67	0.456	No sign.
Temp	1	11637.1	11637.1	70.04	4.67	0.000	Sign.
Tiempo	1	5376.3	5376.3	32.36	4.67	0.000	Sign.
(Gli:AL) <sup>2</sup>	1	12.3	12.3	0.07	4.67	0.790	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	1	0.0	0.0	0.00	4.67	0.989	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	1	196.7	196.7	1.18	4.67	0.296	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	1	132.1	132.1	0.79	4.67	0.389	No sign.
Gli:AL-Mcat	1	596.9	596.9	3.59	4.67	0.080	No sign.
Gli:AL-Temp	1	146.1	146.1	0.88	4.67	0.366	No sign.
Gli:AL-Tiempo	1	136.4	136.4	0.82	4.67	0.381	No sign.
Mcat-Temp	1	66.5	66.5	0.40	4.67	0.538	No sign.
Mcat-Tiempo	1	56.4	56.4	0.34	4.67	0.570	No sign.
Temp-Tiempo	1	268.8	268.8	1.62	4.67	0.226	No sign.
Error total	13	2160.0	166.2				
Error LoF	10	2156.8	215.7	207.9	8.79	0.000	Sign.
Error puro	3	3.1	1.0				
Total	27	20886.2					

En la Tabla 5.7, en tanto, se muestran los resultados del ANOVA para la  $S_{ML}$ . Consistente con lo observado para la  $X_{AL}$ , sólo los efectos lineales asociados a la Temp y el Tiempo fueron estadísticamente significativos al 95 % de probabilidad ( $F_c$  de 104,9 y 63,6, respectivamente vs  $F_{crit}$  de 4.67), notando que la temperatura es la variable con el mayor impacto sobre los valores de la respuesta, mientras que ninguno de los cuatro efectos cuadráticos exhibió significancia estadística sobre la base de los resultados de la prueba F y el valor p. De manera interesante, dos de las seis interacciones binarias, Temp – Tiempo y Gli:AL – Temp, mostraron significancia estadística, notando que la interacción Temp – Tiempo es la de mayor importancia al exhibir el valor de  $F_c$  (=25.7) más alto.



**Tabla 5.7.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{ML}$ .

Fuente de variación o tratamiento	DF	SS	MS	$F_c$	$F_{crit}$ al 95 % prob.	Valor-p	$F_c > F_{crit}$ . o valor-p < 0.05
<i>Modelo Completo</i>	14	5014.5	358.2	15.74	2.55	0.000	Sign.
Gli:AL	1	3.9	3.9	0.17	4.67	0.684	No sign.
Mcat	1	43.8	43.8	1.92	4.67	0.189	No sign.
Temp	1	1448.9	1448.9	63.65	4.67	0.000	Sign.
Tiempo	1	2387.7	2387.7	104.9	4.67	0.000	Sign.
(Gli:AL) <sup>2</sup>	1	7.5	7.5	0.33	4.67	0.576	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	1	20.2	20.2	0.89	4.67	0.364	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	1	22.1	22.1	0.97	4.67	0.342	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	1	0.8	0.8	0.04	4.67	0.853	No sign.
Gli:AL-Mcat	1	11.2	11.2	0.49	4.67	0.496	No sign.
Gli:AL-Temp	1	152.6	152.6	6.70	4.67	0.022	Sign.
Gli:AL-Tiempo	1	39.1	39.1	1.72	4.67	0.212	No sign.
Mcat-Temp	1	52.1	52.1	2.29	4.67	0.154	No sign.
Mcat-Tiempo	1	43.1	43.1	1.90	4.67	0.192	No sign.
Temp-Tiempo	1	583.9	583.9	25.65	4.67	0.000	Sign.
Error total	13	295.9	22.8				
Error LoF	10	270.9	27.1	3.24	8.79	0.181	No sign.
Error puro	3	25.0	8.4				
Total	27	5310.4					

5.6.3. Estimados de los efectos e interacciones con sus intervalos de confianza (EEeIC) para los tratamientos el CCD-FC

Los resultados del ANOVA proporcionan información de la significancia estadística de las diferentes fuentes de variación y, además, a partir de la comparación de los valores calculados de  $F_c$  se puede realizar una categorización de la importancia relativa de los diferentes tratamientos. No obstante, cabe mencionar que dichos valores no ofrecen información de la magnitud absoluta y el sentido de los tratamientos; es decir, no se sabe si el efecto es positivo o negativo [43]. La magnitud y dirección de los diferentes tratamientos puede ser calculada a partir de los contrastes (ver ecuaciones en la sección B.2.4 del apéndice



B), mientras que la significancia estadística de dichos tratamientos debe ser determinada a partir de los intervalos de confianza: esto implica, en lo particular, obtener los EEeIC. El IC de un tratamiento consiste en un límite superior e inferior teniendo como punto central el valor estimado del efecto o interacción binaria, incorporando también el error estándar (SE) de cada tratamiento y el valor  $t$  de la distribución *t-student* al 95 % de probabilidad[44]. Se dice que una fuente de variación no es estadísticamente significativa cuando hay un cero en el CI [32–34].

Las Tabla 5.8 y Tabla 5.9 complementan la información generada por el ANOVA para las respuestas a  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$ , respectivamente, mientras que los resultados para la  $S_{DL}$ , pueden ser consultados en el Apéndice B. En estas tablas, se ofrece información de los valores de SE, de los llamados efectos estandarizados que se denotan por  $T$  y que corresponden a la relación entre el estimado del tratamiento y SE [45], así como los valores de la prueba  $p$  con el objetivo de complementar la información estadística. Notar que el valor  $t$  de la distribución *t-student* con 13 grados de libertad del error total (ver Tabla 5.6) tiene un valor de 2.160.

A partir de la información en la Tabla 5.8 y en concordancia con los resultados del ANOVA de la Tabla 5.6, se observa solo dos de los cuatros efectos lineales asociados a la Temp (=50.86) y Tiempo (=34.56) son estadísticamente significativos al 95 % de probabilidad pues sus IC no contienen cero, además de que su valor  $p$  es inferior a 0.05. De manera adicional, dichos efectos son positivos, es decir, que al incrementarse favorecen a la respuesta, con un impacto mayor para la temperatura, lo cual ya había sido visualizado en los gráficos de efectos principales con pendientes también positivas. El resto de los tratamientos, es decir, los efectos lineales de Mcat y Gli:AL, los efectos cuadráticos de los cuatro factores del CCD-CF y las seis interacciones binarias posibles (Gli:AL – Mcat, Gli:AL – Temp, Gli:AL – Tiempo, Mcat – Temp, Mcat – Tiempo y Temp – Tiempo) no exhibieron significancia estadística al contener un cero en sus IC respectivos con valores de  $p$  mayores a 0.05.



**Tabla 5.8.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $X_{AL}$ .

Fuente de variación o tratamiento	Intervalo de confianza (Valor principal $\pm$ 2.160 SE) <sup>1</sup>			Valor-T	Valor-p	Valor-p < 0.05
Gli:AL	-2.10	$\pm$	13.13	-0.35	0.734	No sign.
Mcat	4.66	$\pm$	13.13	0.77	0.456	No sign.
Temp	50.86	$\pm$	13.13	8.37	0.000	Sign.
Tiempo	34.56	$\pm$	13.13	5.69	0.000	Sign.
(Gli:AL) <sup>2</sup>	4.36	$\pm$	34.69	0.27	0.790	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	-0.22	$\pm$	34.69	-0.01	0.989	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	17.46	$\pm$	34.69	1.09	0.296	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	-14.30	$\pm$	34.69	-0.89	0.389	No sign.
Gli:AL-Mcat	12.22	$\pm$	13.91	1.90	0.080	No sign.
Gli:AL-Temp	-6.04	$\pm$	13.91	-0.94	0.366	No sign.
Gli:AL-Tiempo	5.84	$\pm$	13.91	0.91	0.381	No sign.
Mcat-Temp	-4.08	$\pm$	13.91	-0.63	0.538	No sign.
Mcat-Tiempo	3.76	$\pm$	13.91	0.58	0.570	No sign.
Temp-Tiempo	8.20	$\pm$	13.91	1.27	0.226	No sign.

<sup>1</sup> El número 2.160 fue tomado de tablas *t-student* a un 95 % de probabilidad y los grados de libertad del total del error (=13), ver Tabla 5.6.

Con respecto a la  $S_{ML}$ , la información incluida en la Tabla 5.9 muestra que los efectos lineales de Temp (= -17.94) y Tiempo (= - 23.04) exhiben significancia estadística al 95 % de probabilidad, en acuerdo con la información de ANOVA en la Tabla 5.7, notando que dichos efectos son negativos lo que implica que al incrementar el nivel de estos factores, el valor de  $S_{ML}$  se verá desfavorecida. La pendiente negativa de las líneas en los gráficos de efecto principales ya sugería esto. También consistente con el ANOVA respectivo, las interacciones binarias Gli:AL – Temp (= 6.18) y Temp – Tiempo (= 12.08) son estadísticamente significativas, ambas con signos positivos. En este caso, el signo positivo indica, por ejemplo, que el efecto negativo de incrementar el tiempo de reacción sobre la



SML es menos notorio al aumentar la severidad en temperatura, lo cual ya fue notado visualmente en los gráficos de interacción binaria de las Figura 5.14b y f. Obsérvese también que los efectos lineales de la Gli:AL y Mcat, los cuatro tratamientos cuadráticos, y las interacciones binarias Gli:AL – Mcat, Gli:AL – Tiempo, Mcat – Temp y Mcat – Tiempo no son estadísticamente significativas. En cuanto a la cuantificación de efectos para la S<sub>DL</sub>, los resultados se pueden consultar en la sección B.2.4 en el Apéndice B.

**Tabla 5.9.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta S<sub>ML</sub>.

Fuente de variación o tratamiento	Intervalo de confianza			Valor-T	Valor-p	Valor-p < 0.05
	(Valor principal ± 2.160 SE) <sup>1</sup>					
Gli:AL	0.94	±	4.84	0.42	0.684	No sign.
Mcat	3.12	±	4.84	1.39	0.189	No sign.
Temp	-17.94	±	4.84	-7.98	0.000	Sign.
Tiempo	-23.04	±	4.84	-10.24	0.000	Sign.
(Gli:AL) <sup>2</sup>	3.42	±	12.83	0.57	0.576	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	5.60	±	12.83	0.94	0.364	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	5.86	±	12.83	0.99	0.342	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	-1.12	±	12.83	-0.19	0.853	No sign.
Gli:AL-Mcat	-1.68	±	5.14	-0.70	0.496	No sign.
Gli:AL-Temp	6.18	±	5.14	2.59	0.022	Sign.
Gli:AL-Tiempo	3.12	±	5.14	1.31	0.212	No sign.
Mcat-Temp	3.60	±	5.14	1.51	0.154	No sign.
Mcat-Tiempo	-3.28	±	5.14	-1.38	0.192	No sign.
Temp-Tiempo	12.08	±	5.14	5.06	0.000	Sign.

<sup>1</sup> El número 2.160 fue tomado de tablas *t-student* a un 95 % de probabilidad y los grados de libertad del total del error (=13), ver Tabla 5.7.

El análisis estadístico del CCD-FC permite establecer que en la esterificación de AL con GI para producir ML sobre el catalizador Mex1115 la Temperatura y el Tiempo son los únicos factores, en sus componentes lineales, por cierto, que tienen un efecto significativo (al 95 % de confianza) sobre la reacción referida. Al respecto de la respuesta  $X_{AL}$ , nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura utilizando catalizadores heterogéneos; encontrándose que, para lograr la máxima conversión de AL se debe de operar entre los 140 – 207 °C y tiempos de operación entre 1 – 18 h [46–50]. Con respecto a la selectividad a productos, algunas referencias solo mencionan la formación de ML como el único producto de la reacción [50–55], mientras que otros reportan la coproducción de DL e incluso TL.

Recapitulando sobre la ruta reacción de la esterificación de AL con Gli a ML mostrada en el Capítulo 4, los resultados del CCF-FC permitieron comprender la importancia relativa de las diferentes reacciones al ajustar las condiciones de proceso, en particular, la Temp y Tiempo, los factores más influyentes. Claramente, al operar a mayor Temp y Tiempo los valores de  $X_{AL}$  se incrementa de manera sostenida, sin embargo, la selectividad a los productos de reacción (ML y DL) tienen direcciones encontradas, una crece a expensas de la otra, sugiriendo que están conectados mediante una ruta en serie. Este comportamiento ya ha sido reportado por otros autores donde el mayor porcentaje de formación corresponde a la ML y la DL se forma a partir de los sitios disponibles de la molécula de Gli favoreciendo la formación de DL al incrementar la temperatura [56] y el tiempo de reacción [46,57].

### 5.7. Gráficos de Superficie de Respuesta

Los llamados gráficos de superficie de respuesta (GSR) se construyen con un modelo de regresión a partir del cual incorpora términos que se asocian con los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias para, a final de cuentas, predecir los valores de las respuestas experimentales. Los GSR son tridimensionales (3D), incluyen dos factores en los ejes “x” y “y”, con valor de la respuesta en el eje “z”. Estos gráficos representan una herramienta útil para observar la evolución de la respuesta en términos del cambio simultáneo de dos factores a la vez [37], además de permitir la identificación de las zonas convenientes de operación e incluso óptimas para una respuesta, maximizando o minimizando ciertos



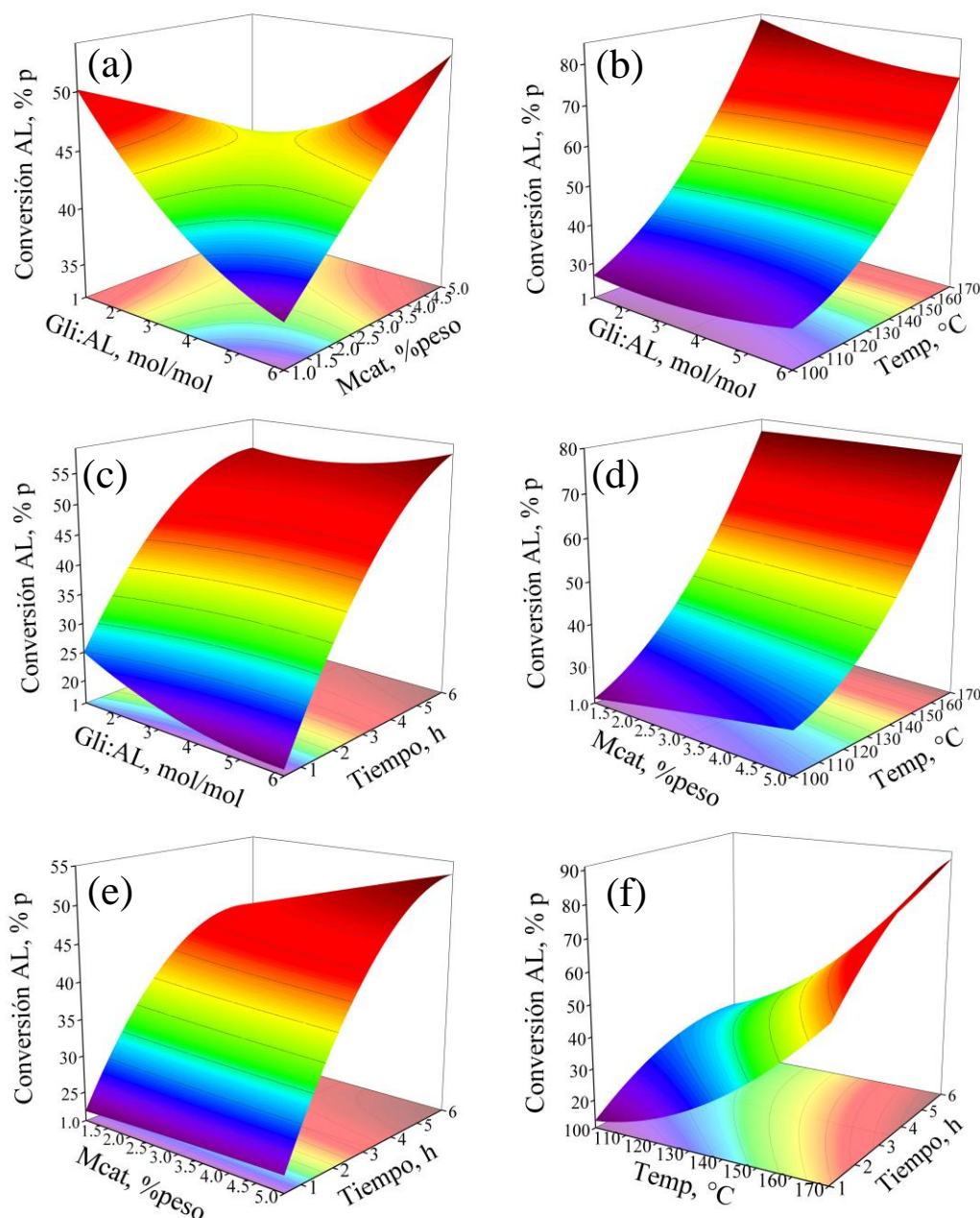
resultados. Los GSR suelen complementarse con gráficos bidimensionales o también conocidos como gráficos de contorno en 2D que consisten en líneas que conectan los puntos de los valores de la iso-respuesta en función de los factores experimentales para identificar valores convenientes de la respuesta a diversas condiciones de operación [34,43].

El CCD-FC aplicado en este trabajo para estudiar la esterificación de AL con Gli incorporó cuatro factores, por lo tanto, se pueden construir seis GSR. Las Figuras 5.18 y 5.19 muestran los GSR para las respuestas  $X_{AL}$  y  $S_{ML}$ , respectivamente, los cuales fueron construidos a partir del modelo de regresión completo de segundo orden y el software de gráficos Origin 9.0. Los GRS de la  $S_{DL}$  se pueden visualizar en la sección B.2.5 del Apéndice B. Como se recomienda en el estado del arte [32–34], cuando los DoE utilizan tres o más factores, los valores de los factores que no se incluyen en los GSR (ejes  $x - y$ ), deben de fijarse a valores que se encuentren dentro de la región experimental, usualmente al valor del punto central de los factores [36] En el caso del CCD-FC, los factores no graficados en las GSR se fijaron en 3.5 mol Gli:AL, 3% de catalizador, 135 °C y 3.25 h (ver Tabla 5.3).

La Figura 5.18 muestra los seis GSR para la respuesta  $X_{AL}$ , la secuencia de colores en los gráficos iniciando en morado y terminando en rojo indica el incremento gradual de la respuesta en esa dirección. Debido a que en el modelo de regresión se incorporaron todos los términos (lineales, cuadráticos y de interacción, todas las GSR exhiben cierta curvatura, particularmente en aquellas que incluyen al tiempo y/o la temperatura, Con respecto a la topología, el gráfico Gli:AL vs Mcat (Figura 5.18a) presentó una superficie torcida (twisted) tipo silla [58,59], los gráficos Gli:AL vs Temp (Figura 5.18b), Mcat vs Temp (Figura 5.18d) y Temp vs Tiempo (Figura 5.18f) exhibieron superficies de tipo colina descendente [37], observándose una curvatura con una concavidad hacia arriba que se atribuye al valor positivo del parámetro  $a_{33}$  ( $7.129 \times 10^{-3}$ ) asociado a Temp en el modelo de regresión. Los gráficos Gli:AL vs Tiempo (Figura 5.18c) y Mcat vs Tiempo (Figura 5.18e) mostraron superficies curvadas del tipo cresta ascendente [37] con una concavidad hacia abajo debido a que el valor del parámetro  $a_{44}$  asociado al efecto cuadrado de Tiempo en el modelo de regresión es negativo ( $-9.461 \times 10^{-1}$ ). Se observa también en los GRS de la Figura 5.18 que los valores de mayor  $X_{AL}$  se obtendrían en la operación a la máxima severidad de reacción en términos de



los 4 factores estudiados (sus niveles altos en el CCD-FC), los cuales se pueden identificar visualmente por las regiones en color rojo en los mismos.



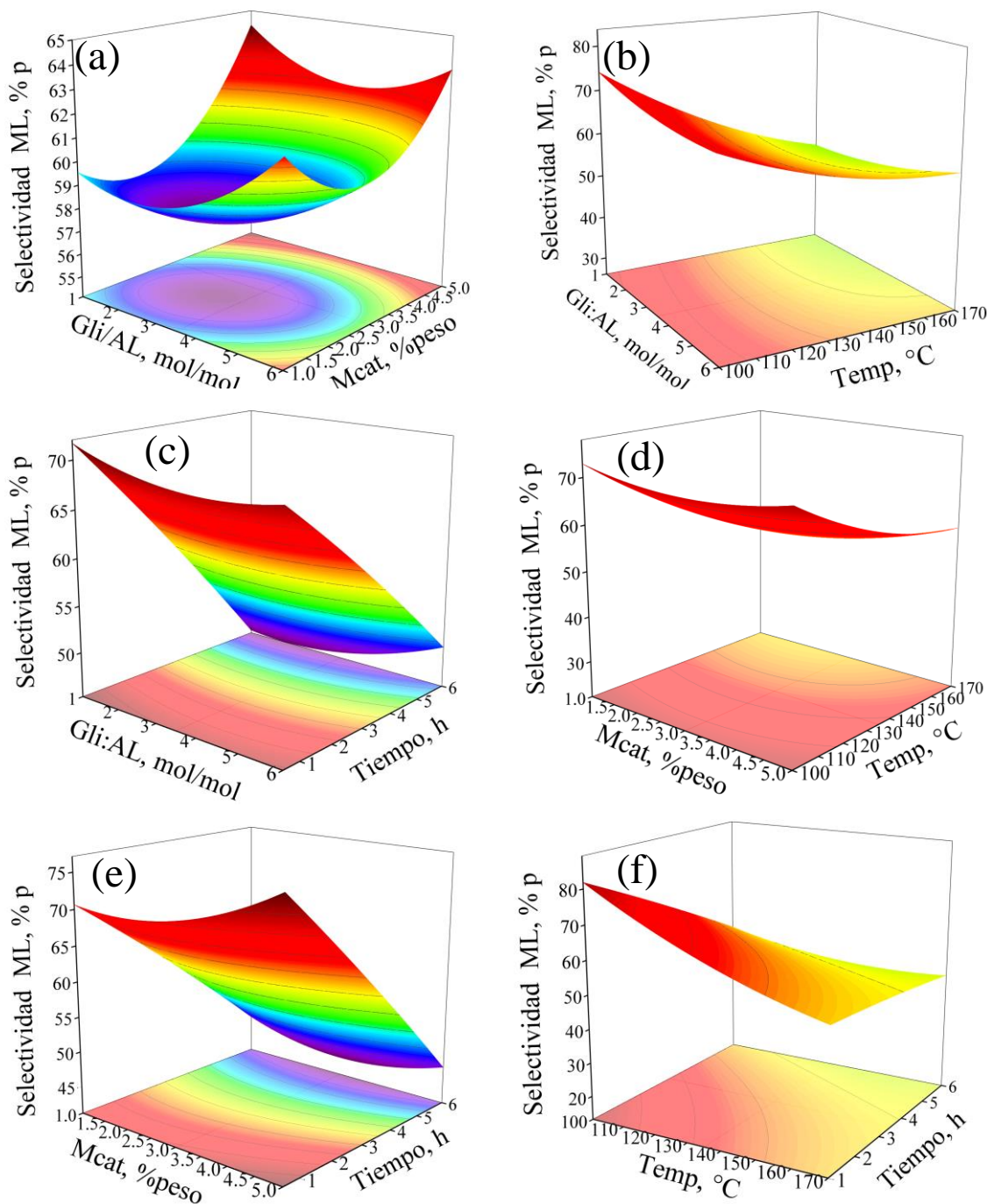
**Figura 5.18.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para la  $X_{AL}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo. Nota: los factores no graficados en cada GSR se fijaron en 3.5 mol Gli:AL, 3% de catalizador, 135 °C y 3.25 h, dependiendo las variables analizadas.

La Figura 5.19 muestra los GSR para la respuesta  $S_{ML}$  y, al igual que las GSR de la Figura 5.18 todas muestran cierta curvatura al haber usado en modelo de regresión completo. De manera interesante, la GSR de Gli:AL vs Mcat (Figura 5.19a) tiene una marcada topología cuadrática de copa con concavidad hacia abajo pudiendo identificar un punto estacionario ML [58,59]. de mínima  $S_{ML}$  a aprox. 3.5 de Gli:AL y 2 %p de Mcat. Por su parte, las GSR de Gli:AL vs Temp (Figura 5.19b), Mcat vs Temp (Figura 5.19d) y Temp vs Tiempo (Figura 5.19f) exhiben superficies casi planas o quizás del tipo cresta descendiente [37]. En las GSR de Gli:AL vs Tiempo (Figura 5.19c) y Mcat vs Tiempo (Figura 5.19e) se notan topologías torcidas (*twisted*) sin una curvatura muy pronunciada. En general, se observa en las GSR de la Figura 5.19 que para maximizar la  $S_{ML}$ , en contraste con lo observado para la  $X_{AL}$ , la reacción debe conducirse a baja severidad en Gli:AL, Mcat, Temp y tiempo. En términos de rendimiento, es posible deducir que el rendimiento a ML se beneficia al operar a las condiciones que favorecen la  $X_{AL}$ .

Particularizando sobre las condiciones de reacción que maximizan la  $X_{AL}$  y producción de ML se determinó de manera analítica operando a Gli:AL de 6 mol:mol, 5 g de masa de catalizador, 170 °C de temperatura y 6 horas de reacción se puede alcanzar cerca de 98 %p de  $X_{AL}$ . A estas condiciones, el valor máximo de  $X_{AL}$  obtenido experimentalmente fue de 94.2%p. Este valor concuerda con lo reportado en la literatura (ver sección 2.6.1 en el Capítulo 2), encontrándose el uso de catalizadores heterogéneos con diferentes características estructurales como son el Mg–Al–CO<sub>3</sub> [46], líquidos iónicos con ácido sulfónico a base de gel de sílice [48], SBA-15 con HPW [47], materiales MMS-H con aluminio y zirconio en CO<sub>2</sub> supercrítico [60], y Ag<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> [50].

Sin embargo, hay que recordar que nuestro objetivo es maximizar la formación de la ML producto principal de la esterificación de AL con Gli; por lo tanto, las condiciones que maximizan el rendimiento a ML ( $R_{ML}$ ) la conversión de AL y formación corresponden a Gli:AL de 6 mol:mol, 5 g de masa de catalizador, 170 °C de temperatura y 3.8 horas de reacción logrando un  $R_{ML}$  de 53.3 %p ( $X_{AL}$ = 86.9 %p y  $S_{ML}$ = 61.3 %p).





**Figura 5.19.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para  $S_{ML}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo. Nota: los factores no graficados en cada GSR se fijaron en 3.5 mol Gli:AL, 3% de catalizador, 135 °C y 3.25 h, dependiendo las variables analizadas.

La cuantificación de los efectos y los IC confirman los resultados obtenidos en el ANOVA en términos de la significancia estadística (al 95 % probabilidad) e importancia relativa de los diferentes tratamientos, e indicando que los efectos lineales de Temp y Tiempo son los más determinantes en el proceso de esterificación de AL y Gli a ML catalizador por el material Mex1115. Las interacciones binarias Gli:AL – Temp y Temp – Tiempo mostraron relevancias estadísticas en las respuestas  $S_{ML}$  (y  $S_{DL}$ ) exhibiendo signo negativo y positivo, respectivamente. Esto implica que el impacto de la primera variable sobre el resultado depende directamente del nivel en que se encuentra la segunda variable favoreciendo la formación de los (co)productos. El resto de los tratamientos exhibieron valores finitos, positivos o negativos, pero desde la perspectiva estadística y considerando el nivel de dispersión de los resultados del CCD-FC, medida a partir del error total, sin impacto significativo sobre las respuestas consideradas.

No obstante, algunos autores reportan que los factores Temp y Cat [49,50], y Gli:AL y Temp [47] como los factores más influyentes en la producción de ML por esta ruta de esterificación de AL con Gli aplicando la herramienta de DoE aunque ninguno analizó de manera rigurosa la coproducción de DL. Al respecto del factor Mcat que no estadísticamente significativo, Hamerski *et al.*, reportaron que catalizador no exhibió significancia estadística en la conversión de AL similar al resultado obtenido con el catalizador Mex1115 reportando también que la DL se produce en serie a partir de la reconversión de la ML por la conversión primaria del AL y Gli.

A pesar de que no se estudio la cinética química de la reacción, desde la perspectiva del DoE, los factores que resultan significativos para una reacción química pueden conducir al desarrollo de modelos cinéticos y la estimación de sus parámetros. En este sentido, la cinética de la reacción se puede analizar utilizando modelo de regresión de segundo orden basados en la MSR los cuales pueden incorporar a la velocidad de la reacción en términos de la ecuación de Arrhenius.



## 5.8. Referencias bibliográficas

- [1] J.I. Goldstein, D.E. Newbury, J.R. Michael, N.W.M. Ritchie, J. Henry, J. Scott, D.C. Joy, Scanning electron microscopy and X-Ray microanalysis, Editorial Springer, New York, United States of America, (1981).
- [2] V. Masindi, M.W. Gitari, H. Tutu, M. Debeer, Removal of boron from aqueous solution using magnesite and bentonite clay composite, *Desalin. Water Treat.* 57 (2016) 8754–8764. <https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1025849>.
- [3] Y. Zhan, H. Zhang, J. Lin, Z. Zhang, J. Gao, Role of zeolite's exchangeable cations in phosphate adsorption onto zirconium-modified zeolite, *J. Mol. Liq.* 243 (2017) 624–637. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.08.091>.
- [4] D.B. García, M.C. Sanchez, A. Bacigalupe, M.A. Mansilla, M.M. Escobar, Green rubber composites, en: green sustainable process for chemical and environmental engineering and science: green composites: preparation, properties and allied applications. Elsevier. (2022) 273–312. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99643-3.00008-5>.
- [5] A.A. Al-Zahrani, S.S. Al-Shahrani, Y.A. Al-Tawil, Study on the activation of Saudi natural bentonite, part I: investigation of the conditions that give best results and kinetics of the sulfuric acid activation process, *J. King Saud Univ. Eng. Sci.* 13 (2001) 57–71. [https://doi.org/10.1016/S1018-3639\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/S1018-3639(18)30725-6).
- [6] H. Bayram, G. Ustunisik, M. Önal, Y. Sarıkaya, Optimization of bleaching power by sulfuric acid activation of bentonite, *Clay Miner.* 56 (2021) 148–155. <https://doi.org/10.1180/clm.2021.28>.
- [7] X. Chen, W. V. Srubar, Sulfuric acid improves the reactivity of zeolites via dealumination, *Constr. Build Mater* 264 (2020) 120648. <https://doi.org/10.1016/J.CONBUILDMAT.2020.120648>.
- [8] A.R. West, Solid state chemistry and its applications, Editorial Jhon Wiley & Sons, New York, United States of America (1984).



- [9] A. Tabak, N. Yilmaz, E. Eren, B. Caglar, B. Afsin, A. Sarihan, Structural analysis of naproxen-intercalated bentonite (Unye), Chem. Eng. J. 174 (2011) 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.09.027>.
- [10] M. El Ouardi, M. Laabd, H. Abou Oualid, Y. Brahmi, A. Abamrane, A. Elouahli, A. Ait Addi, A. Laknifli, Efficient removal of p-nitrophenol from water using montmorillonite clay: insights into the adsorption mechanism, process optimization, and regeneration, ESPR. 26 (2019) 19615–19631. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05219-6>.
- [11] G. Malata, E. Tkaczewska, Application of thermal methods in the studies of potential pozzolanic reactivity of attapulgite and sepiolite, J. Therm. Anal. Calorim. 148 (2023) 7611–7622. <https://doi.org/10.1007/s10973-023-12257-3>.
- [12] D. Zhang, Y. Xu, X. Li, L. Wang, X. He, Y. Ma, D. Zou, The immobilization effect of natural mineral materials on Cr(VI) remediation in water and soil, Int. J. Environ. Res. Public Health. 17 (2020) 2832. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082832>.
- [13] S. Elbassyoni, E.A. Kamoun, T.H. Taha, M.A. Rashed, F.A. ElNozahi, Effect of Egyptian attapulgite clay on the properties of PVA-HES–Clay nanocomposite hydrogel membranes for wound dressing applications, Arab. J. Sci. Eng. 45 (2020) 4737–4749. <https://doi.org/10.1007/s13369-020-04501-x>.
- [14] Clariant, Bentonite a variety of applications, <https://www.clariant.com/en/business-units/additives-and-adsorbents/bentonite>. (acceso: Octubre 2024).
- [15] Clariant, Process and production turning bentonite clay into quality products, <https://www.clariant.com/en/business-units/additives-and-adsorbents/process-and-production>. (acceso: Octubre 2024).
- [16] ATA, Bleaching earths, <https://www.ataendustriyel.com.tr/sayfa/bleaching-earth>. (acceso: Septiembre 2024).
- [17] L.G. Wade, Química Orgánica, Pearson, México, (2001).



- [18] A. Kumar, P. Lingfa, Sodium bentonite and kaolin clays: Comparative study on their FT-IR, XRF, and XRD, *Mater Today Proc.* 22 (2020), 737–742. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.10.037>.
- [19] L.F. Liao, C.F. Lien, D.L. Shieh, M.T. Chen, J.L. Lin, FTIR study of adsorption and photoassisted oxygen isotopic exchange of carbon monoxide, carbon dioxide, carbonate, and formate on TiO<sub>2</sub>, *J. Phys. Chem. B.* 106 (2002) 11240–11245. <https://doi.org/10.1021/jp0211988>.
- [20] U.O. Aroke, A. Abdulkarim, R. O. Ogubunka, Fourier-transform infrared characterization of kaolin, granite, bentonite and barite, *ATBU. JET.* 6 (2013) 42-53. <https://www.ajol.info/index.php/atbu/article/view/105495>.
- [21] C. Rodrigue Kaze, A. Adesina, G. Laure Lecomte-Nana, J.V. Sontia Metekong, L. Van Essa Kamga Samen, E. Kamseu, U.C. Melo, Synergetic effect of rice husk ash and quartz sand on microstructural and physical properties of laterite clay based geopolymer, *J. Build. Eng.* 43 (2021) 103229. <https://doi.org/10.1016/j.jobbe.2021.103229>.
- [22] F. Rouquerol, J. Rouquerol, K. Sing, Adsorption by powders and porous solids. principles, methodology and applications, Editorial Academic Press, France, (1999).
- [23] S.J. Gregg, K.S.W. Sing, Adsorption, surface area and porosity, Editorial Academic Press, New York, United States of America, (1982).
- [24] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J.P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K.S.W. Sing, Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.* 87 (2015) 1051–1069. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>.
- [25] U. Kuila, M. Prasad, Specific surface area and pore-size distribution in clays and shales, *GP.* 61 (2013) 341–362. <https://doi.org/10.1111/1365-2478.12028>.
- [26] S. Kaufhold, R. Dohrmann, M. Klinkenberg, S. Siegesmund, K. Ufer, N<sub>2</sub>-BET specific surface area of bentonites, *J. Colloid. Interface Sci.* 349 (2010) 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.05.018>.



- [27] L. Hai, J. Wang, Experimental study on the heat treatment reaction process of bentonite, *Sci. Rep.* 14 (2024) 16649. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67555-z>.
- [28] R. Sharma, D.S. Nimaje, Effect of open-air and hot-air oven drying on interparticle bonding of iron ore agglomerates, *Dry. Technol.* 39 (2020) 348–357. <https://doi.org/10.1080/07373937.2020.1863423>.
- [29] L. Boudriche, R. Calvet, B. Hamdi, H. Balard, Effect of acid treatment on surface properties evolution of attapulgite clay: an application of inverse gas chromatography, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 392 (2011) 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.09.031>.
- [30] A.A. Reka, B. Pavlovski, E. Fazlija, A. Berisha, M. Pacarizi, M. Daghmehchi, C. Sacalis, G. Jovanovski, P. Makreski, A. Oral, diatomaceous earth: characterization, thermal modification, and application, *Open. Chem.* 19 (2021) 451–461. <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0049>.
- [31] H. Pulido Gutiérrez, R. De la Vara Salazar, *Análisis y diseño de experimentos*, Editorial McGraw-Hill, México, (2008).
- [32] G.E.P. Box, K.B. Wilson, On the experimental attainment of optimum conditions. *J. R. Stat. Soc. Ser. B.* 13 (1951) 1-45. <https://www.jstor.org/stable/2983966>.
- [33] G.E.P. Box, J.S. Hunter, W.G. Hunter, *Statistics for experimenters: an introduction to design, data analysis and model building*, Editorial Wiley, United States of America, (1978).
- [34] D.C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, Editorial Wiley, New York, United States of America, (2012).
- [35] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.



- [36] J.A. Palasota, S.N. Deming, Central composite experimental designs: applied to chemical system. *J. Chem. Educ.* 69 (1992) 560-563. <https://doi.org/10.1021/ed069p560>.
- [37] F.M. Reyes-Cruz, J.D. Santamaría-Juárez, M. Sánchez-Cantú, R. Quintana-Solórzano, Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box-Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture, *RSC. Adv.* 14 (2024) 17990–18002. <https://doi.org/10.1039/d4ra02750g>.
- [38] R. Quintana-Solórzano, M.L. Trejo-Reyes, I. Mejía-Centeno, H. Armendáriz-Herrera, A. Rodríguez, M.L. Guzmán, J.S. Valente, On the simultaneous effect of temperature, pressure, water content and space–time on acrylic acid production from propane, *Fuel*. 282 (2020) 118852. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2020.118852>.
- [39] L.O. Tedeschi, Assessment of the adequacy of mathematical models, *Agric. Syst.* 89 (2006) 225–247. <https://doi.org/10.1016/J.AGSY.2005.11.004>.
- [40] G. Smith, Multiple regression, en: *essential statistics, regression, and econometrics* (2015) 301–337. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803459-0.00010-8>.
- [41] J. Chambers, W. Cleveland, B. Kleiner, P. P. Tukey, *Graphical methods for data analysis*, Editorial Chapman and Hall, New York, United States of America, 1983.
- [42] T.K. Kim, Understanding one-way ANOVA using conceptual figures, *KJA*. 70 (2017) 22-26. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.1.22>.
- [43] R.H. Myers, D.C. Montgomery, C.M. Anderson-Cook, *Response surface methodology. Process and product optimization using designed experiments*, Editorial Wiley, United States of America, (2016).
- [44] F.M. Reyes-Cruz, R. Quintana-Solórzano, M. Sánchez-Cantú, Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design, *Int. J. Energy Res.* 46 (2022) 19548–19565. <https://doi.org/10.1002/er.8526>.



- [45] M. Ahsanullah, B.M. Golam, K.M. Shakil, Normal and student's t distributions and their applications, Editorial Atlantis Press, Tampa, United States of America, (2014).
- [46] F. Hamerski, M.L. Corazza, LDH-catalyzed esterification of lauric acid with glycerol in solvent-free system, *Appl. Catal. A Gen.* 475 (2014) 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.01.040>.
- [47] P. Hoo, A.Z. Abdullah, Monolaurin yield optimization in selective esterification of glycerol with lauric acid over post impregnated HPW/SBA-15 catalyst, *Korean J. Chem. Eng.* 33 (2016) 1200–1210. <https://doi.org/10.1007/s11814-015-0246-0>.
- [48] X. Han, G. Zhu, Y. Ding, Y. Miao, K. Wang, H. Zhang, Y. Wang, S. Bin Liu, Selective catalytic synthesis of glycerol monolaurate over silica gel-based sulfonic acid functionalized ionic liquid catalysts, *Chem. Eng. J.* 359 (2019) 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.169>.
- [49] F. Hamerski, M.A. Prado, V.R. da Silva, F.A.P. Voll, M.L. Corazza, Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol, *React. Kinet. Mech. Catal.* 117 (2016) 253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>.
- [50] C. Xu, J. Gan, X. Mei, Y. Zhou, J. Duanmu, G. Zhu, H. Zhang, X. Han, Y. Wang, S. Bin Liu, Highly active silver ion-exchanged silicotungstic acid catalysts for selective esterification of glycerol with lauric acid, *Catal. Letters.* 150 (2020) 3584–3597. <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03264-2>.
- [51] S.N.M. Saleh, M.H.M. Yusoff, A.Z. Abdullah, Caesium salt of tungstophosphoric acid supported on mesoporous SBA-15 catalyst for selective esterification of lauric acid with glycerol to monolaurin, *Arab. J. Sci. Eng.* 43 (2018) 5771–5783. <https://doi.org/10.1007/s13369-017-3009-x>.
- [52] P.Y. Hoo, A.Z. Abdullah, Direct synthesis of mesoporous 12-tungstophosphoric acid SBA-15 catalyst for selective esterification of glycerol and lauric acid to monolaurate, *Chem. Eng. J.* 250 (2014) 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.04.016>.



- [53] T.Y. Wibowo, A.Z. Abdullah, R. Zakaria, Organo-montmorillonites as catalysts for selective synthesis of glycerol monolaurate, *Appl. Clay Sci.* 50 (2010) 280–281. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.07.009>.
- [54] J. Pérez-Pariente, I. Díaz, F. Mohino, E. Sastre, Selective synthesis of fatty monoglycerides by using functionalized mesoporous catalysts, *Appl. Catal. A Gen.* 254 (2003) 173–188. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(03\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(03)00481-2).
- [55] M. D. S. Machado, J. Pérez-Pariente, E. Sastre, D. Cardoso, A.M. De Guereñu, Selective synthesis of glycerol monolaurate with zeolitic molecular sieves, *Appl. Catal. A Gen.* 203 (2000) 321–328. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(00\)00493-2](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(00)00493-2).
- [56] S.Y. Ooi, P.Y. Hoo, A.Z. Abdullah, S.K.E.A. Rahim, Y.P. Teoh, S.H. Shuit, Q.H. Ng, Magnesium stabilized 12-tungstophosphoric acid impregnated SBA-15 for selective monolaurin production, *S. Afr. J. Chem. Eng.* 41 (2022) 51–64. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2022.05.002>.
- [57] L. Hermida, A.Z. Abdullah, A.R. Mohamed, Synthesis of monoglyceride through glycerol esterification with lauric acid over propyl sulfonic acid post-synthesis functionalized SBA-15 mesoporous catalyst, *Chem. Eng. J.* 174 (2011) 668–676. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.09.072>.
- [58] I.D. Boateng, Application of graphical optimization, desirability, and multiple response functions in the extraction of food bioactive compounds, *Food Eng. Rev.* 15 (2023) 309–328. <https://doi.org/10.1007/s12393-023-09339-1>.
- [59] M.C. Breitz, H.C. Goicoechea, Introduction to quality by design in pharmaceutical manufacturing and analytical development, Editorial Springer, Switzerland, (2023).
- [60] A. Sakthivel, R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, Esterification of glycerol by lauric acid over aluminium and zirconium containing mesoporous molecular sieves in supercritical carbon dioxide medium, *J. Supercrit. Fluids.* 42 (2007) 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.03.012>.



# Capítulo VI

**Diseño CCD-FC en la esterificación de ácido láurico con metanol a Laurato de metilo**

---



*“Ante Dios los ruegos de los santos son ruegos de amigos, pero los ruegos de María son ruegos de Madre”*

*San Alfonso María de Liguorio*

## 6.1 Sumario del capítulo

En este capítulo se presentan y discuten los resultados de la aplicación de un diseño CCD-FC para el estudio del efecto de cinco factores, *viz.*, relación molar metanol:AL, masa de catalizador, temperatura, tiempo y velocidad de dispersión, en la esterificación en fase líquida del ácido láurico con metanol a laurato de metilo (LM). Recordar que, en la glicerólisis para producir monolaurina, el LM se utiliza como precursor reaccionando con la glicerina. Efectuada en un reactor *batch*, la reacción fue asistida por dispersión de alta trasquilación (*high shear mixing* – HSM) como una alternativa para intensificar el proceso buscando reducir su severidad. En este marco, este capítulo ofrece la estrategia aplicada para seleccionar los cinco factores referidos, delimitar sus intervalos operativos correspondientes e integrar la matriz experimental del CCD-FC. Se destaca la importancia de combinar la información obtenida de la literatura, los resultados termodinámicos (simulación del equilibrio químico) y ensayos preliminares propios para acotar la región experimental.

El análisis de los resultados del CCD-FC comienza con el uso de herramientas gráficas (de efectos principales y de interacciones binarias) para identificar, desde una perspectiva cualitativa, el impacto que los factores del diseño tienen sobre la respuesta de interés (la conversión de AL). Más adelante, se incorporan elementos estadísticos al análisis del diseño de experimentos, en particular, el ajuste de los datos con un modelo de regresión completo, el análisis ANOVA y los estimados de los tratamientos con sus intervalos de confianza. Con estas herramientas fue posible determinar cuáles son los tratamientos más influyentes en el proceso (efectos lineales o cuadráticos, e interacciones binarias), y su significancia estadística. En la parte final, se despliegan una serie de superficies de respuesta construidas a partir de un modelo de regresión en su forma reducida que incluye sólo los tratamientos estadísticamente significativos, y que representan una herramienta visual y analítica muy útil para visualizar las regiones de operación convenientes, e incluso óptimas, para la respuesta.

La mayoría de la información en el presente capítulo fue publicada en el artículo “*Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design*”, *International Journal of Energy Research* 46-14 (2022) 19548–19565. DOI: 10.1002/er.8526.



## 6.2 Definición de la región y matriz experimental completa del CCD-FCC para la esterificación de AL y Metanol

En la aplicación de un diseño de experimentos (DoE) formal, una vez que se han seleccionado las variables independientes o factores de interés, es necesario delimitar la región experimental de cada una de ellas(os). En la esterificación en fase líquida del ácido láurico con metanol a laurato de metilo (LM), recordando que, en la glicerólisis para producir monolaurina, el LM se utiliza como precursor reaccionando con la glicerina, el proceso fue efectuado en un reactor *batch* asistido por la dispersión de alta trasquilación (*high shear mixing* – HSM) como una alternativa para intensificar el proceso y buscar reducir su severidad, en particular, el tiempo de reacción que es relativamente largo. En el marco del proceso intensificado, aparte del tiempo de reacción, es importante conocer el efecto de los factores de la reacción en este proceso asistido por HSM [1–3].

En la selección de los factores del DoE y la delimitación de la región experimental, es altamente recomendable combinar la información obtenida de la literatura con resultados de la termodinámica de la reacción (simulación del equilibrio químico), complementada con algunos ensayos preliminares propios. De manera adicional, es importante incorporar las restricciones operativas del sistema experimental en su conjunto; por ejemplo, pretendiendo realizar la reacción en fase líquida, se debe controlar la temperatura para evitar la vaporización del metanol (ebullición normal 64.7 °C).

A continuación, se detalla la estrategia para definir los cinco factores del diseño experimentos, *viz.*, la relación molar metanol:AL (MeOH:AL), masa de catalizador (Mcat), temperatura (Temp), tiempo (tiempo) y velocidad de dispersión (Mix), y sus límites correspondientes. Destacando las bondades de los DoE del tipo superficies de respuestas y como ya fue comentado en el Capítulo 2, la reacción de esterificación referida fue investigada aplicando un diseño central compuesto del tipo caras centrales (CCD-FC).

(i) *Información del estado del arte.* Se realizó la revisión bibliográfica para identificar los diferentes factores y condiciones de reacción reportadas utilizando catalizadores homogéneos, heterogéneos y enzimáticos (detalles en la Tabla 2.11 del capítulo 2); al mismo tiempo se analizaron los tipos de DoE y factores utilizados en estos diseños (detalles en la Tabla 2.13 del Capítulo 2). En este tenor, se identificó a la relación molar AL:metanol, tiempo, la temperatura y la cantidad de catalizador como los factores más utilizados en los



diseños de experimentos, en los que destaca el uso de  $2^k$ , BBD y CCD. En el caso de estos dos últimos diseños de experimentos, el número de factores se limitó a tres.

(ii) *Análisis termodinámico y cálculos de la conversión al químico.* El análisis de la reacción desde la perspectiva termodinámica se realizó en el software Aspen Plus V8.2 [4]. A partir de la entalpía de la reacción ( $\Delta H_r^\circ$ ) y la energía libre de Gibbs ( $\Delta G_r^\circ$ ) [5] (ver sección C.1 del Apéndice C) se comprobó que la reacción es exotérmica y exergónica (espontánea), respectivamente. Los cálculos del equilibrio químico (ver sección C.2 del Apéndice C) se obtuvieron mediante simulación en un reactor de equilibrio analizando los valores de la constante de equilibrio  $K_e$ , y estudiando el efecto de la temperatura, la relación molar Metanol:AL (1 – 13) y el efecto del agua en la conversión al equilibrio. El análisis termodinámico indicó que la  $\Delta H_r^\circ$  es muy poco sensible a los cambios de temperatura y que la  $\Delta G_r^\circ$  es moderadamente más negativa con la temperatura disminuyendo el valor de  $K_e$  desfavoreciendo la reacción directa. Por otra parte, cuando se incrementó la relación molar metanol:AL, se observó que el equilibrio se desplaza notablemente a la formación de LM. Por lo tanto, a partir de estos resultados obtenidos se corroboró que no existen restricciones termodinámicas operativas en cuanto a la temperatura de reacción sin sobrepasar la temperatura de ebullición del metanol, mientras que en la formación de LM la operación a una alta relación molar metanol:AL es recomendable al desplazar el equilibrio a la formación del producto.

(iii) *Evaluación de experimentos preliminares.* Se realizaron experimentos preliminares para delimitar los límites de los factores en el CCD-FC. Particular atención recibió la velocidad de dispersión (ver sección C.3 del Apéndice C), por ser un factor que no se encontraba reportado en la literatura. Por tanto, se construyeron gráficos para analizar preliminarmente los cinco factores a condiciones de baja y alta severidad y se incluyó el punto central para verificar la evidencia de la curvatura (ver sección C.4 del Apéndice C).

El CCD-FC es un diseño que permite analizar, determinar y cuantificar la curvatura de los factores propuestos para la esterificación en fase homogénea del AL con metanol. Como ya fue comentado en el Capítulo 2, los experimentos del CCD-FC comprenden tres bloques, a saber, un bloque factorial que contribuye a la determinación de los efectos lineales y las interacciones binarias, un bloque axial que permite desglosar los efectos cuadráticos (curvatura) asociados a cada factor y un bloque con réplicas en el central para la estimación



del error puro [6–8]. El CCD-FC se basa en la metodología de superficie de respuesta (MSR) y a través del análisis de los puntos estacionarios [9] es posible utilizarlo para fines de optimización [10] (ver sección 2.5.4 del Capítulo 2), mediante el uso/ajuste de un polinomio de segundo grado que incorporar términos lineales, cuadráticos y de interacción binaria [9,10].

En la Tabla 6.1 se muestra el resumen de los límites propuestos para cada uno de los factores que se analizaron en el CCD-FC. Para cada factor se consideraron, teóricamente, cinco niveles los cuales están denotados por  $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$  y  $+\alpha$ , donde la región factorial está limitada por la región  $(-1, +1)$  y la región axial por  $(-\alpha, +\alpha)$  y  $(0)$  representando el nivel intermedio o punto central de cada factor. El CCD-FC se caracteriza porque a  $\pm 1$  (Ecuación 2.8), por lo tanto, en la práctica, la región axial se superpone con la región factorial pues los puntos axiales  $\pm \alpha$  coinciden con los puntos  $\pm 1$ , por tanto, cada factor tiene 3 niveles formales [6–8].

**Tabla 6.1.** Factores con niveles y codificación de los factores del CCD-FC aplicado en la obtención de LM por la esterificación de AL con metanol en fase homogénea asistida por el HSM.

Factor	Nombre completo	Nombre corto	Niveles en el CCD				
			-1	$-\alpha$	0	$+\alpha$	+1
$x_1$	Relación molar metanol:AL, mol/mol	MeOH:AL	2.0	2.0	7.5	13.0	13.0
$x_2$	Masa del catalizador, %p	Mcat	0.25	0.25	2.125	4.0	4.0
$x_3$	Temperatura, °C	Temp	30	30	45	60	60
$x_4$	Tiempo, Min	Tiempo	1.0	1.0	6.5	12.0	12
$x_5$	Velocidad de dispersión, rpm	Mix	500	500	1250	2000	2000



El número total de experimentos ( $N = 47$ ) en el CCD-FC fueron determinados con la Ecuación 2.6 considerando 5 factores ( $k = 5$ ), es decir, ( $2^k = 32$ ) representan los experimentos de la región factorial, ( $2k=10$ ) corresponden a los experimentos axiales y ( $n_c=5$ ) es el punto central replicado, totalizando así 47. La matriz experimental resultante se muestra en la Tabla 6.2, la cual despliega las condiciones particulares de cada experimento en términos de los valores de los factores del CCD-FC.

**Tabla 6.2.** Matriz experimental del diseño CCD-FC incorporando 5 factores o variables independientes y valores experimentales de la respuesta (% conversión de AL -  $X_{AL}$ ).

Experim.	MeOH:AL, mol/mol	Mcat, %p	Temp, °C	Tiempo, min	Mix, rpm,	$X_{AL}$ , %p
1	(-) 2	(-) 0.25	(-) 30	(-) 1	(-) 500	11.4
2	(-) 2	(-) 0.25	(-) 30	(-) 1	(+) 2000	16.3
3	(-) 2	(-) 0.25	(-) 30	(+) 12	(-) 500	21.4
4	(-) 2	(-) 0.25	(-) 30	(+) 12	(+) 2000	17.0
5	(-) 2	(-) 0.25	(+) 60	(-) 1	(-) 500	25.1
6	(-) 2	(-) 0.25	(+) 60	(-) 1	(+) 2000	20.8
7	(-) 2	(-) 0.25	(+) 60	(+) 12	(-) 500	34.7
8	(-) 2	(-) 0.25	(+) 60	(+) 12	(+) 2000	35.7
9	(-) 2	(+) 4	(-) 30	(-) 1	(-) 500	24.4
10	(-) 2	(+) 4	(-) 30	(-) 1	(+) 2000	32.0
11	(-) 2	(+) 4	(-) 30	(+) 12	(-) 500	37.4
12	(-) 2	(+) 4	(-) 30	(+) 12	(+) 2000	36.8
13	(-) 2	(+) 4	(+) 60	(-) 1	(-) 500	34.6
14	(-) 2	(+) 4	(+) 60	(-) 1	(+) 2000	39.8
15	(-) 2	(+) 4	(+) 60	(+) 12	(-) 500	60.8
16	(-) 2	(+) 4	(+) 60	(+) 12	(+) 2000	60.7
17	(+) 13	(-) 0.25	(-) 30	(-) 1	(-) 500	27.8
18	(+) 13	(-) 0.25	(-) 30	(-) 1	(+) 2000	25.7
19	(+) 13	(-) 0.25	(-) 30	(+) 12	(-) 500	31.8
20	(+) 13	(-) 0.25	(-) 30	(+) 12	(+) 2000	36.6
21	(+) 13	(-) 0.25	(+) 60	(-) 1	(-) 500	31.3
22	(+) 13	(-) 0.25	(+) 60	(-) 1	(+) 2000	27.8
23	(+) 13	(-) 0.25	(+) 60	(+) 12	(-) 500	43.4
24	(+) 13	(-) 0.25	(+) 60	(+) 12	(+) 2000	48.6



Tabla 6.2. Continuación.

Experim.	MeOH:AL, mol/mol	Mcat, %p	Temp, °C	Tiempo, min	Mix, rpm,	X <sub>AL</sub> , %p
25	(+) 13	(+) 4	(-) 30	(-) 1	(-) 500	60.8
26	(+) 13	(+) 4	(-) 30	(-) 1	(+) 2000	56.0
27	(+) 13	(+) 4	(-) 30	(+) 12	(-) 500	65.6
28	(+) 13	(+) 4	(-) 30	(+) 12	(+) 2000	70.6
29	(+) 13	(+) 4	(+) 60	(-) 1	(-) 500	68.7
30	(+) 13	(+) 4	(+) 60	(-) 1	(+) 2000	74.7
31	(+) 13	(+) 4	(+) 60	(+) 12	(-) 500	93.9
32	(+) 13	(+) 4	(+) 60	(+) 12	(+) 2000	89.3
33	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	62.1
34	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	62.6
35	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	60.3
36	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	61.7
37	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	63.6
38	(-α) 2	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	40.0
39	(+α) 13	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	64.6
40	(0) 7.5	(-α) 0.25	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	30.3
41	(0) 7.5	(+α) 4	(0) 45	(0) 6.5	(0) 1250	69.7
42	(0) 7.5	(0) 2.125	(-α) 30	(0) 6.5	(0) 1250	47.5
43	(0) 7.5	(0) 2.125	(+α) 60	(0) 6.5	(0) 1250	72.7
44	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(-α) 1	(0) 1250	41.5
45	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(+α) 12	(0) 1250	65.7
46	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(-α) 500	57.8
47	(0) 7.5	(0) 2.125	(0) 45	(0) 6.5	(+α) 2000	59.5

En una primera etapa, mediante el uso de herramientas gráficas, los gráficos de efectos principales e interacciones binarias se construyen para realizar una evaluación semicuantitativa y preliminar de la magnitud y naturaleza de los efectos principales de los factores y las interacciones binarias existentes. En una segunda etapa, se aplican herramientas analíticas, como el análisis de varianza (ANOVA) y los intervalos de confianza (CI), para determinar la significancia estadística de los factores principales y las interacciones binarias, su magnitud y signo. Utilizando la metodología de superficie de respuesta (MSR), el análisis estadístico del DoE se realiza utilizando los valores ajustados de la respuesta, que se obtienen previamente del modelo de regresión completo. En una tercera etapa, mediante la



construcción de gráficos de superficie de respuesta utilizando el modelo de regresión adecuado, se determinan las condiciones de reacción que optimizan la conversión del AL mediante la esterificación ácida de AL con metanol asistida por el uso del HSM en la producción de LM.

### 6.3 Evaluación gráfica de los resultados del CCD-FC

En esta sección se presenta el análisis gráfico cualitativo de los resultados del CCD-FC tomando en cuenta la información generada en los 47 experimentos realizados a las condiciones de reacción enlistadas en Tabla 6.2 teniendo como respuesta la conversión del AL. De manera particular, en la sección 6.3.1 se muestran y analizan los gráficos de efectos principales, mientras que en la sección 6.3.2 se procede de igual forma con los gráficos de interacciones binarias, considerando los 5 factores que se analizaron el CCD-FC para investigar la esterificación de AL con metanol para producir LM. El efecto principal de un factor indica el cambio o modificación de la respuesta al incrementar el nivel del factor gradualmente, y la respuesta observada en el gráfico, es el valor promedio de la respuesta en cada uno de los niveles del factor independientemente del nivel que puedan tener el resto de los factores en el DoE. Se sabe que los factores en el DoE interaccionan, por lo que, dicha interacción debe ser caracterizada y cuantificada, particularmente las interacciones de dos vías. Existe evidencia de una interacción binaria cuando se observa que los valores de la respuesta promedio asociados a un factor cambia al mover el nivel del segundo factor [6,8,11].

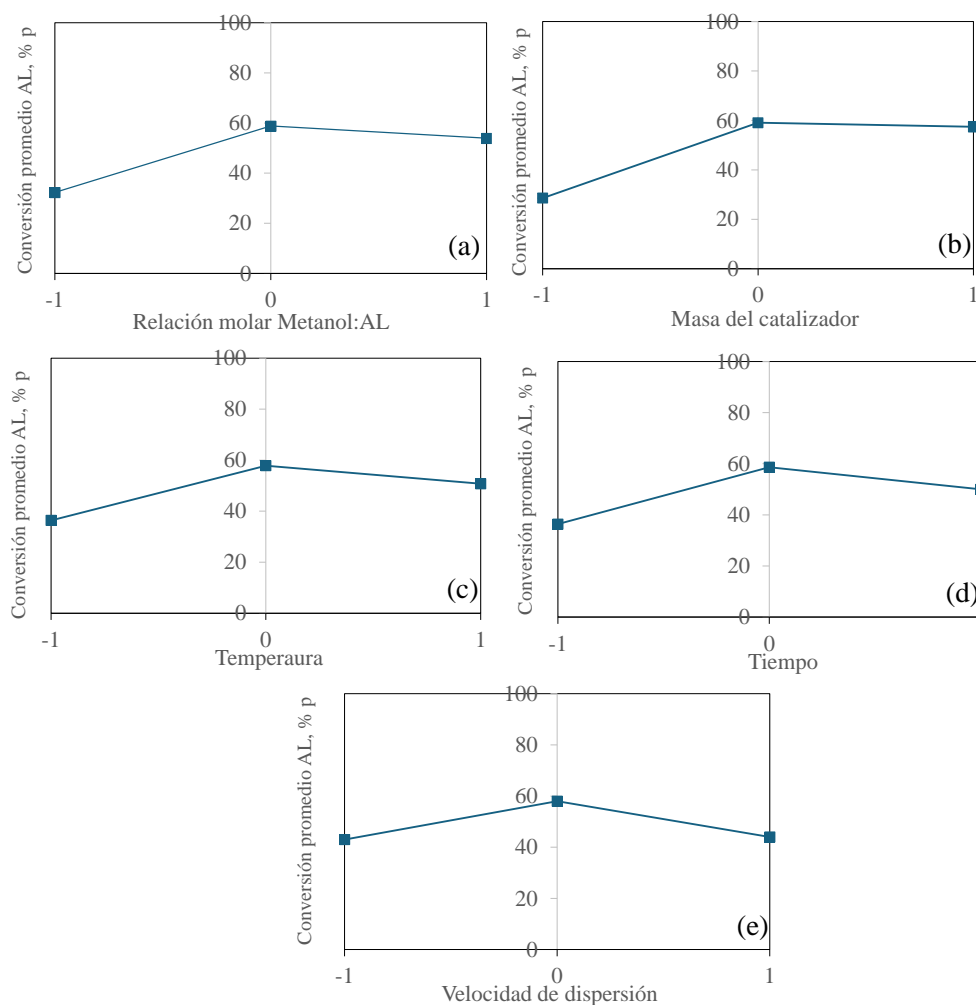
#### 6.3.1 Gráficos de efectos principales

La Figura 6.1 muestra los gráficos de los efectos principales de los 5 factores incorporados al CCD-FC (ver Tabla 6.1). En los gráficos se observa, en primera instancia, que todos los factores presentan un efecto principal positivo, aunque débil, sobre la conversión del AL siendo más evidente la influencia del factor sobre la respuesta cuando éste se mueve de su nivel bajo (-1) a su nivel medio (0). Considerando el cambio en el valor de la respuesta cuando cada factor cambia de nivel, se observó también que la influencia de los



factores del CCD-FC sobre la conversión de AL varía entre ellos, cualitativamente evolucionando de la siguiente manera: MeOH:AL / Mcat > Temp / Tiempo > Mix [10].

Es evidente también que los tres puntos en el gráfico no están alineados en una línea recta y que los valores promedio de las réplicas en el punto central no coinciden con las líneas de efecto principal. En última instancia, esto sugiere la existencia de curvatura, lo que implica que el efecto de los factores no es lineal sobre la respuesta. En otras palabras, esa no linealidad que se genera al unir las tres condiciones experimentales se define como curvatura (efecto cuadrático) cuya contribución individual para cada factor debe ser cuantificada a través de la estimación de los llamados efectos cuadráticos puros. Anticipándose un poco al análisis estadístico del CCD-FC que será ofrecido en secciones posteriores [6,8,11].

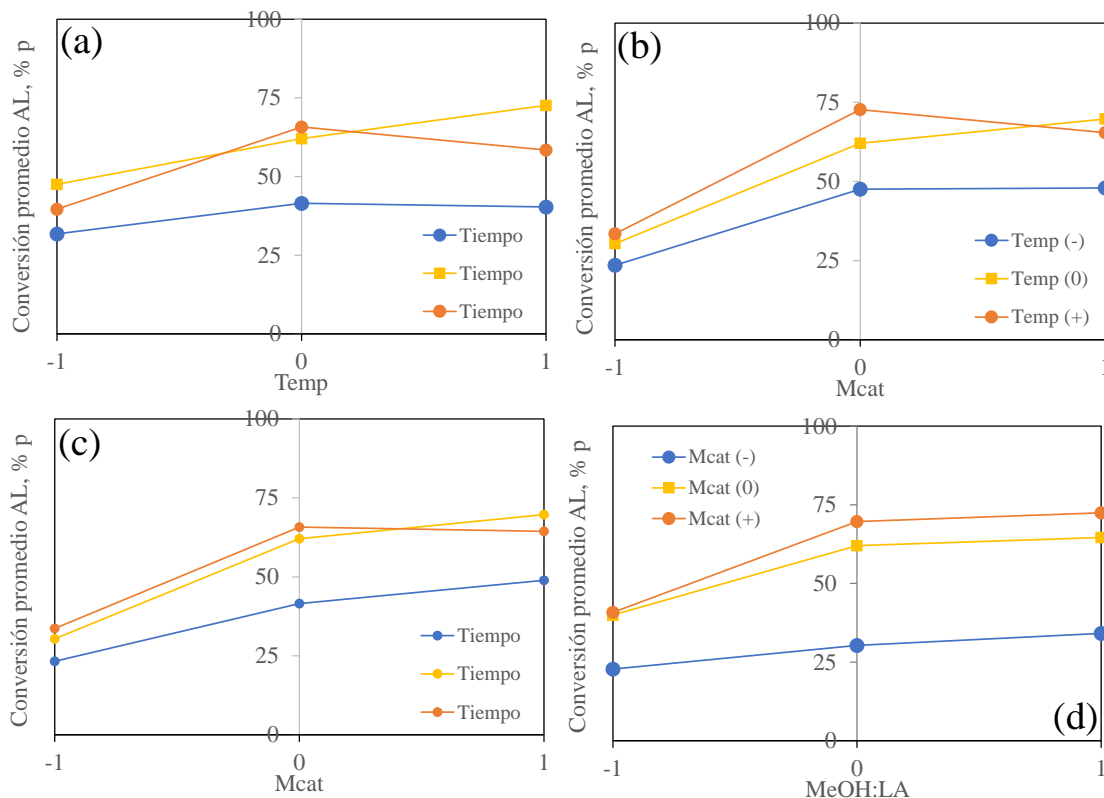


**Figura 6.1.** Gráficos de efectos principales de la esterificación de AL con metanol asistida por del HSM. (a) MeOH:AL, (b) Mcat, (c) Temp, (d) Tiempo y (e) Mix.

### 6.3.2 Gráficos de interacciones binarias

La Figura 6.2 muestra una selección de cuatro gráficos (de los diez posibles) de interacción binaria, seleccionando aquéllos en los que visualmente las interacciones binarias son más relevantes para cinco factores propuestos del CCD-FC. El resto de los gráficos se han incluido en el Apéndice C de este documento. De manera particular, la Figura 6.2a-d despliega los gráficos para las interacciones Temp – Tiempo, Mcat – Temp, Mcat - Tiempo y MeOH:AL – Mcat, respectivamente. La revisión visual de los gráficos indica que, las líneas de los gráficos de la Figura 6.2a y la Figura 6.2c, que denotan la interacción Temp – Tiempo y Mcat – Tiempo respectivamente, no muestran líneas paralelas exhibiendo, un cambio de pendiente moderado lo que sugiere una interacción media de los factores correspondientes [1,8]. Los gráficos de la Figura 6.2b, en tanto, sugieren también la existencia de una interacción moderada entre Temp – Mcat pues el efecto positivo de incrementar la masa de catalizador sobre el valor de la respuesta es más evidente al operar al nivel bajo y medio de la temperatura. Por su parte, las líneas del gráfico de la Figura 6.2d, que denota la interacción MeOH:AL– Mcat, son casi paralelas, y a pesar de que ambos factores muestran efecto positivo en la conversión de AL, se observa que el efecto de la relación molar MeOH:AL es poco influenciado al incrementar el nivel de la Masa del catalizador, por lo que se esperaría que la interacción entre estos dos factores no sea relevante en la reacción.





**Figura 6.2.** Gráficos de interacciones binarias de la esterificación de AL con metanol asistida por el HSM. Los gráficos se construyeron utilizando los datos experimentales brutos del CCD-FC. (a) Temp — Tiempo, (b) Mcat —Temp, (c) Mcat —Tiempo y (d) MeOH:LA — Mcat.

#### 6.4 Análisis estadístico de CCD-FC utilizando el modelo de regresión completo

Si bien los gráficos de efectos principales e interacciones binarias permiten anticipar el efecto (intensidad y dirección) de los factores del CCD-FC y su interacción binaria sobre la respuesta, es indispensable cuantificarlos formalmente y determinar su significancia estadística mediante un análisis estadístico formal. Por tanto, en esta sección se ofrece información de los resultados del análisis estadístico de los resultados del CCD-FC. Apegados a la metodología de superficie de respuesta en diseños de experimentos, los datos experimentales primero tienen que ser ajustados con un modelo de regresión completo (MRC), a partir de lo cual se aplica el análisis ANOVA y la cuantificación de efectos principales (lineales y cuadráticos) e interacciones binarias con sus respectivos intervalos de

confianza (IC). El disponer de un modelo de regresión, permite construir gráficos tridimensionales conocidos como superficies de respuesta.

#### 6.4.1 Modelo de regresión completo

El ajuste de las 47 respuestas experimentales se realizó utilizando el modelo de regresión cuadrático completo [1,6,8,11], el cual ya fue descrito en el Capítulo 5. Este modelo incorpora los términos de los efectos lineales y cuadráticos e interacciones binarias de los 5 factores MeOH:AL ( $x_1$ ), Mcat ( $x_2$ ), Temp ( $x_3$ ), Tiempo ( $x_4$ ) y Mix ( $x_5$ ) que se evaluaron en la obtención de LM. Los parámetros del modelo se estimaron con el software DataFit 7.1. La Tabla 6.3 muestra los valores de los 21 parámetros del modelo de regresión estimados vía regresión junto con información estadística relevante para valorar la calidad del ajuste realizado por el modelo. Notar que los parámetros  $a_2$  y  $a_{22}$  (de efectos lineales y cuadráticos del factor masa de catalizador –  $x_2$ ) así como  $a_{12}$ ,  $a_{15}$ ,  $a_{23}$  y  $a_{25}$  (interacciones binarias respectivas) presentan magnitudes de valor bajo lo cual anticiparía un impacto débil en la respuesta [1]. La idoneidad del modelo para predecir los datos experimentales se verificó mediante las pruebas p y F, y el coeficiente de correlación múltiple ( $R^2$ ) notando que el valor-p de la falta de ajuste (LoF) fue menor a 0.05 y los valores de la prueba-F fueron 53.96 para el valor F de regresión ( $F_{c,reg}$ ) y 1.99 para la F crítica ( $F_{c,reg}$ ) con un ajuste de  $R^2 = 0.9764$ . Por lo tanto, no hay evidencia estadística de falta de ajuste para el modelo y es adecuado para los predecir los valores de la conversión de AL.

**Tabla 6.3.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden generados estimados vía regresión para predecir los valores de conversión del AL en función de los factores  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  y  $x_5$ .

Parámetro	Valor principal	Parámetro	Valor principal
$a_0$	$8.538 \times 10^0$		
$a_1$	$1.608 \times 10^0$	$a_{12}$	$-2.153 \times 10^{-5}$
$a_2$	$-9.414 \times 10^{-5}$	$a_{13}$	$3.090 \times 10^{-2}$
$a_3$	$-4.816 \times 10^{-1}$	$a_{14}$	$1.242 \times 10^{-1}$
$a_4$	$9.950 \times 10^0$	$a_{15}$	$7.379 \times 10^{-3}$

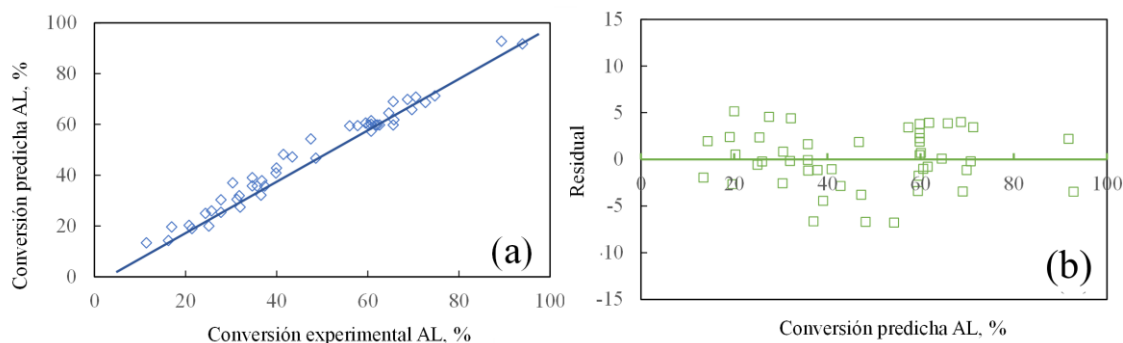


Tabla 6.3 Continuación.

Parámetro	Valor principal	Parámetro	Valor principal
a <sub>5</sub>	$4.153 \times 10^0$	a <sub>23</sub>	$-1.489 \times 10^{-5}$
a <sub>11</sub>	$-1.580 \times 10^{-1}$	a <sub>24</sub>	$2.742 \times 10^{-4}$
a <sub>22</sub>	$4.680 \times 10^{-7}$	a <sub>25</sub>	$-2.410 \times 10^{-5}$
a <sub>33</sub>	$7.468 \times 10^{-3}$	a <sub>34</sub>	$6.638 \times 10^{-2}$
a <sub>44</sub>	$-2.374 \times 10^0$	a <sub>35</sub>	$-4.748 \times 10^{-3}$
a <sub>55</sub>	$-2.022 \times 10^{-1}$	a <sub>45</sub>	$4.923 \times 10^{-1}$

Regresión de la suma de cuadrados ( $SS_{\text{Reg}} = 18,091.26$ ; Falta de ajuste (LoF) Suma de cuadrados ( $SS_{\text{LoF}} = 429.89$ ; Error de la suma de cuadrados ( $SS_{\text{Error}} = 435.84$ ; Coeficiente de determinación múltiple ( $R^2 = 0.9764$ ;  $F_{c,\text{reg}} = 53.96$  con  $F_{\text{crit.}}(0.05,20,26) = 1.99$ ,  $F_{c,\text{reg}} > F_{\text{crit.}}$ ; valor-p para LoF= 0.000 ( $< 0.05$ ))

Una herramienta adicional para validar el modelo de regresión es a través de los gráficos de paridad (Figura 6.3a) y de residuales (Figura 6.3b). La Figura 6.3a compara los valores de la respuesta predicha con los valores experimentales generados de acuerdo con la matriz del CCD-FC, mientras que la Figura 6.3b incluye la distribución de residuales, es decir, la diferencia entre la respuesta predicha y la respuesta experimental, en función de los valores de la respuesta predicha. El gráfico de paridad demuestra que las respuestas predichas por el modelo de regresión completo son bastante cercanas con los resultados experimentales mientras que, en el gráfico de residuales, los residuos se distribuyen aleatoriamente con respecto a los valores de respuesta predicha [12].



**Figura 6.3.** (a) Gráfico de paridad conversión experimental vs conversión predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Construidos con el modelo de regresión completo.

#### 6.4.2 *Análisis de varianza y significancia estadística de los tratamientos*

En esta sección se presentan y discuten los resultados del análisis ANOVA, donde la metodología utilizada fue la misma que se siguió para los resultados de la esterificación AL-Gli utilizando las ecuaciones reportadas en la sección 5.6.2 del Capítulo 5. A diferencia de lo reportado en el Capítulo 5 para un CCD-FC de 4 factores, en la esterificación en fase líquida AL-metanol asistida por el uso del HSM se analizan 5 factores y, por lo tanto la tabla de signos para calcular los contrastes de los diferentes tratamientos es, comparativamente, un poco más extensa (ver sección C.7 del apéndice C). Hay que recordar que para el ANOVA se necesita calcular la suma de cuadrados de los efectos principales e interacciones binarias los cuales a su vez se determinan mediante el cálculo de contrastes y, una manera práctica de calcular los contrastes correspondientes es mediante el auxilio de esta tabla de signos.

La Tabla 6.4 muestra un resumen de los resultados del ANOVA información que fue obtenida a partir del cálculo de contrastes referidos, suma de cuadrados (SS) y los cuadrados medios (MS), de los diferentes tratamientos, con los criterios estadísticos para determinar su significancia estadística basados en las pruebas F y el valor p, como ya fue explicado en la sección 5.6.2 del Capítulo 5. Basado en esta información, se puede establecer que el efecto lineal del factor Mix, el efecto cuadrático de los factores Tiempo, Mix y Temp, así como las interacciones binarias Tiempo – Mix, Tiempo – Mcat, Tiempo – MeOH:AL, Mix – Temp, Mix – Mcat, Mix – MeOH:AL y Temp – MeOH:AL no son estadísticamente significativas a un nivel de probabilidad de 95% debido a que los valores calculados de  $F_c$  fueron menores que el valor de  $F_{crit}$  y los valores de la prueba p se ubicaron por encima de 0.05. Por lo tanto, cuando el valor F es mayor que el F crítico o el valor p es menor que  $\alpha$  ( $=0.05$ ), la hipótesis nula se rechaza y la fuente de variación es estadísticamente significativa al 95% [1,8]. A partir de los valores de  $F_c$  y p reportados en la Tabla 6.4 también fue posible también tener una idea de la importancia relativa de los diferentes tratamientos (efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias), sobre la respuesta, aunque no su dirección (positiva o negativa).

Por ejemplo, basado en la magnitud de los valores de  $F_c$  (Tabla 6.4) de los tratamientos que exhibieron significancia estadística, la importancia relativa de los efectos lineales decrece en el orden Mcat, MeOH:AL, Temp y Tiempo; mientras que para los efectos



cuadráticos Mcat fue mayor que MeOH:AL y en el caso de las interacciones binarias Mcat – MeOH:AL fue la más relevante seguida de Tiempo – Temp y Mcat – Temp.

**Tabla 6.4.** ANOVA del modelo de regresión completo aplicado para investigar el efecto de cinco factores en la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM en la síntesis de LM.

Fuente de variación o tratamiento	DF	SS	MS	F <sub>c</sub>	F <sub>crit</sub> al 95 % prob.	Valor-p	F <sub>c</sub> > F <sub>crit</sub> o valor-P < 0.05
<i>Modelo completo</i>	20	18091.0	904.6	53.93	1.99	0.000	Sign.
Tiempo	1	1571.3	1571.3	93.68	4.23	0.000	Sign.
Mix	1	8.5	8.5	0.51	4.23	0.482	No sign.
Temp	1	1748.9	1748.9	104.27	4.23	0.000	Sign.
Mcat	1	7067.2	7067.2	421.34	4.23	0.000	Sign.
MeOH:AL	1	3993	3993.0	238.06	4.23	0.000	Sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	1	56.4	56.4	3.36	4.23	0.078	No sign.
(Mix) <sup>2</sup>	1	0.2	0.2	0.01	4.23	0.920	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	1	7.0	7.0	0.42	4.23	0.525	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	1	173.5	173.5	10.35	4.23	0.003	Sign.
(MeOH:AL) <sup>2</sup>	1	92.4	92.4	5.51	4.23	0.027	Sign.
Tiempo–Mix	1	0.3	0.3	0.02	4.23	0.903	No sign.
Tiempo–Temp	1	207.9	207.9	12.4	4.23	0.002	Sign.
Tiempo–Mcat	1	52.4	52.4	3.12	4.23	0.089	No sign.
Tiempo–MeOH:AL	1	1.6	1.6	0.10	4.23	0.760	No sign.
Mix–Temp	1	0.9	0.9	0.05	4.23	0.819	No sign.
Mix–Mcat	1	4.8	4.8	0.28	4.23	0.599	No sign.
Mix–MeOH:AL	1	0.3	0.3	0.02	4.23	0.892	No sign.
Temp–Mcat	1	111.4	111.4	6.64	4.23	0.016	Sign.
Temp–MeOH:AL	1	4.9	4.9	0.29	4.23	0.593	No sign.
Mcat–MeOH:AL	1	824.7	824.7	49.17	4.23	0.000	Sign.
<i>Error total</i>	26	436.1	16.8				
Falta de ajuste (LoF)	22	430.2	19.6	13.13	5.78	0.011	Sign.
Error puro	4	6.0	1.5				
<i>TOTAL</i>	46	18527.1					



### 6.4.3 Cuantificación de efectos e interacciones y determinación de intervalos de confianza

Los resultados del ANOVA (Tabla 6.4) si bien permiten determinar la significancia estadística y jerarquizar la relevancia de los diferentes tratamientos partir de los valores de  $F_c$  (MS), no ofrecen información explícita sobre su magnitud absoluta ni su dirección, es decir, no es posible saber si los efectos (lineal o cuadrático) e interacciones binarias son positivos o negativos [9]. Por tanto, la Tabla 6.5 muestra la magnitud absoluta de los efectos lineales, efectos cuadráticos e interacciones binarias con sus correspondientes intervalos de confianza (CI) calculados al 95 % de probabilidad [6–8] (*vide* sección 5.6.3 del capítulo 5). Con el objetivo de completar la información estadística del DoE y verificar la consistencia de los IC, en esta tabla se anexan también los resultados generados de las pruebas T y p. Se dice que una fuente de variación no es estadísticamente significativa cuando hay un valor de cero en el CI [6,7,9].

Se observó que la magnitud del efecto lineal de los cinco factores del CCD-FC sobre la conversión de AL es consistentemente positivo y varía entre ellos. Los efectos cuadráticos e interacciones binarias también presentaron variación en magnitud y en signos siendo positivos y negativos. A partir de la magnitud de los CI y los valores p se concluye que el efecto lineal de Mix, los efectos cuadráticos de Tiempo, Mix y Temp, y las interacciones binarias Tiempo – Mix, Tiempo – Mcat, Tiempo – MeOH:AL, Mix – Temp, Mix – Mcat, Mix –MeOH:AL, y Temp –MeOH:AL no fueron estadísticamente significativas al 95 % de probabilidad [6–8], siendo consistente con el ANOVA. Relativo a los tratamientos estadísticamente significativos, valor del efecto lineal y cuadrático asociados a Mcat y la interacción binaria Mcat –MeOH:AL fueron los más influyentes sobre el valor de la respuesta.

Observar que el efecto principal Mix fue muy bajo en magnitud y se consideró insignificante desde el punto de vista estadístico y dentro la región experimental investigada. El incremento de la velocidad de dispersión de 500 – 2000 rpm condujo a un aumento apenas perceptible en la conversión del AL, confirmando que, durante la esterificación de AL con metanol asistida por el HSM el contacto entre los reactivos y el catalizador es muy íntimo y eficiente [2,3,13]. Por lo tanto, un mezclado suave es suficiente para llevar a cabo la reacción. En este sentido, se ha reportado que cuando los sistemas líquido-líquido son asistidos por el



HSM se favorece la transferencia de masa por el incremento del coeficiente de transferencia de masa volumétrica [2,3,13], lo que los reactantes y el catalizador tienen un mayor contacto de área que de volumen favorecida por la generación de pequeñas gotas en el sistema [14,15]. Aunque se ha vislumbrado que la transferencia de masa se ve favorecida por el Mix, para la reacción aquí presentada la acción del catalizador puede inhibirse parcialmente, pues durante la esterificación de ácidos carboxílicos con alcoholes y utilizando ácidos minerales fuertes como catalizadores se genera agua como subproducto. Y en una reacción por lotes a medida que la reacción avanza el agua generada se va acumulando y esta puede causar la dilución del catalizador [16] generando un efecto negativo en la conversión de la materia prima. Se realizó un experimento donde se agregó agua antes de comenzar la esterificación de AL con metanol asistida por el HSM (ver sección C.2.3 en el apéndice C) y se demostró que el agua puede inhibir la velocidad de la reacción. No obstante, a pesar de ello, se comprobó que el Mix logra atenuar el efecto del agua [16].

**Tabla 6.5.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95% probabilidad para el modelo de regresión completo.

Fuente de variación o tratamiento	Intervalo de confianza			
	(Valor principal $\pm$ 2.056 SE) <sup>1</sup>	Valor-T	Valor-p	Valor-p < 0.05
Tiempo	13.59 $\pm$ 2.89	9.68	0.000	Sign.
Mix	1.00 $\pm$ 2.89	0.71	0.482	No sign.
Temp	14.34 $\pm$ 2.89	10.22	0.000	Sign.
Mcat	28.83 $\pm$ 2.89	20.54	0.000	Sign.
MeOH:AL	21.65 $\pm$ 2.89	15.44	0.000	Sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	-9.56 $\pm$ 10.73	-1.83	0.078	No sign.
(Mix) <sup>2</sup>	0.52 $\pm$ 10.73	0.10	0.920	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	3.36 $\pm$ 10.73	0.64	0.525	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	-16.76 $\pm$ 10.73	-3.21	0.003	Sign.
(MeOH:AL) <sup>2</sup>	-12.24 $\pm$ 10.73	-2.34	0.027	Sign.
Tiempo–Mix	-0.18 $\pm$ 2.98	-0.12	0.903	No sign.
Tiempo–Temp	5.10 $\pm$ 2.98	3.52	0.002	Sign.
Tiempo–Mcat	2.56 $\pm$ 2.98	1.77	0.089	No sign.
Tiempo–MeOH:AL	0.45 $\pm$ 2.98	0.31	0.760	No sign.



Tabla 6.5. Continuación.

Fuente de variación	Intervalo de confianza			
o tratamiento	(Valor principal $\pm$ 2.056 SE) <sup>1</sup>	Valor-T	Valor-p	Valor-p < 0.05
Mix–Temp	-0.34 $\pm$ 2.98	-0.23	0.819	No sign.
Mix–Mcat	0.77 $\pm$ 2.98	0.53	0.599	No sign.
Mix– MeOH:AL	-0.20 $\pm$ 2.98	-0.14	0.892	No sign.
Temp–Mcat	3.73 $\pm$ 2.98	2.58	0.016	Sign.
Temp–MeOH:AL	-0.78 $\pm$ 2.98	-0.54	0.593	No sign.
Mcat–MeOH:AL	10.15 $\pm$ 2.98	7.01	0.000	Sign.

<sup>1</sup> El número 2.056 fue tomado de tablas de la prueba-t en un 95 % de probabilidad y los grados de libertad del total del error (=26), ver Tabla 6.4. EL error SE involucra el error de la MS and y los puntos experimentales involucrados en el contraste correspondiente.

## 6.5 Análisis estadístico del CCD-FC utilizando el modelo de regresión reducido

Con la información presentada y discutida en la sección 6.4.3, y de acuerdo con la metodología de las superficies de respuesta en DoE se generó un modelo de regresión reducido removiendo los tratamientos que no mostraron significancia estadística al nivel de probabilidad del 95 % [17,18]. A continuación, se detalla la construcción del modelo de regresión reducido, seguido del ANOVA, y la cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con sus intervalos de confianza al 95 % de probabilidad, con sus resultados correspondientes

### 6.5.1 Modelo de regresión reducido

La eliminación de los parámetros de la ecuación original se hizo con base a los resultados obtenidos por el ANOVA (Tabla 6.4) y la cuantificación de los efectos principales, cuadráticos e interacciones binarias (Tabla 6.5). El modelo reducido se muestra en la Ecuación 6.1, el cual es un modelo de regresión de segundo orden que incorpora los cinco términos asociados a los efectos lineales (Tiempo, Temp, Mca, MeOH:AL y Mix), a los dos efectos cuadráticos (Mcat y MeOH:AL) y las tres interacciones binarias (Tiempo – Temp, Temp – Mcat y Mcat –MeOH:AL) [1,19]. De manera estricta, el efecto lineal Mix no debería



de haber sido incorporado en esta ecuación ya que de acuerdo con el resultado generado por el análisis ANOVA (Tabla 6.4), fue una variable no significativa. Sin embargo, fue necesario mantener esta variable para evitar inconsistencias durante el análisis de regresión.

$$\hat{Y} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_{44}x_4^2 + a_{55}x_5^2 + a_{13}x_1x_3 + a_{34}x_3x_4 + a_{45}x_4x_5 \quad (6.1)$$

Los parámetros del modelo reducido estimados vía regresión los cuales se estimaron a partir de las condiciones y las respuestas experimentales del CCD-FC (Tabla 6.2), así como la información estadística de la misma se muestran en la Tabla 6.6. Los valores estadísticos del modelo muestran que la prueba  $p < 0.05$  para LoF, los valores de la prueba F fueron de  $F_{reg} (=115.58)$  y  $F_{crit.} (=2.11)$  con un ajuste de  $R^2 = 0.9697$ ; lo cual significa que el modelo reducido no exhibe falta de ajuste desde la perspectiva estadística. La Figura 6.4 muestra los gráficos de paridad y residuales obtenidos con el modelo reducido. El gráfico de paridad (Figura 6.4a) evidenció que los resultados de predicción generados del modelo concuerdan bien con los valores experimentales generados, mientras que el gráfico de residuales mostró una distribución aleatoria de la diferencia entre los valores predichos y los valores experimentales en función al valor predicho de la respuesta (Figura 6.4b).

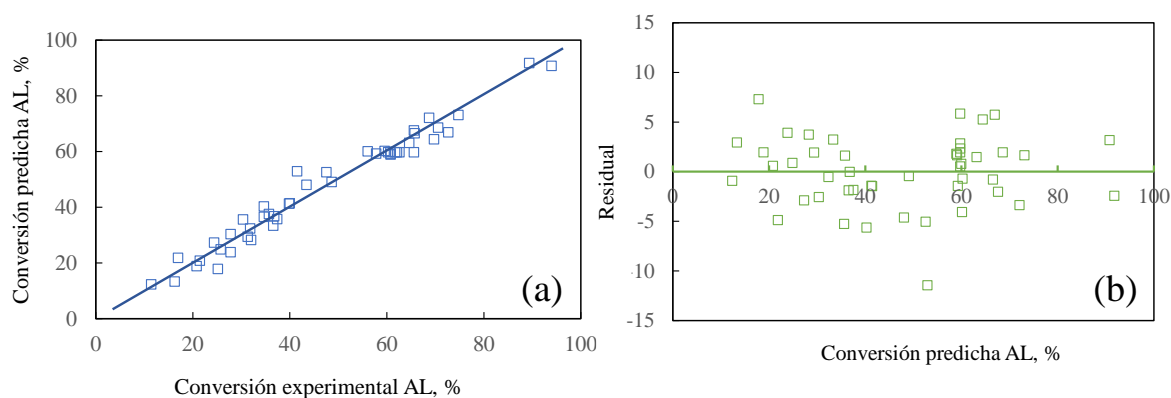
**Tabla 6.6.** Parámetros del modelo de regresión reducido de segundo orden generados con MRR para predecir los valores de conversión del AL en función de los factores  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  y  $x_5$ .

Parámetro	Valor principal
$a_0$	$-4.775 \times 10^0$
$a_1$	$-1.543 \times 10^{-1}$
$a_2$	$6.678 \times 10^{-4}$
$a_3$	$1.362 \times 10^{-1}$
$a_4$	$1.261 \times 10^1$
$a_5$	$4.577 \times 10^0$
$a_{44}$	$-2.730 \times 10^0$
$a_{55}$	$-2.435 \times 10^{-1}$
$a_{13}$	$3.090 \times 10^{-2}$
$a_{34}$	$6.638 \times 10^{-2}$



Tabla 6.6. Continuación.

Parámetro	Valor principal
$a_{45}$	$4.923 \times 10^{-1}$
$SS_{Reg} = 17967.4$ , $SS_{LoF} = 553.68$ ; $SS_{Error} = 559.64$ ; $F_{reg} = 115.58$ with $F_{crit(0.05,10,36)} = 2.11$ , $F_{reg} > F_{crit}$ ; $(R^2) = 0.9697$ , valor-P para LoF= 0.000 ( $< 0.05$ ).	



**Figura 6.4.** (a) Gráfico de paridad conversión experimental vs conversión predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Construidos con el modelo de regresión reducido.

### 6.5.2 ANOVA y cuantificación de efectos e interacciones con IC

Los resultados del ANOVA generados a partir de los valores de la respuesta resultados predichos con el modelo reducido se muestran en la Tabla 6.7. Después de aplicar las pruebas F y p ( $F_c > F_{crit}$  y  $p < 0.05$ ) se confirmó que todos los tratamientos (excepto el efecto lineal del factor Mix, por las razones ya expuestas arriba en términos de la consistencia del análisis de regresión) exhibieron significancia estadística al 95 % de probabilidad.

**Tabla 6.7.** ANOVA del modelo de regresión reducido aplicado para investigar el efecto de cinco factores en la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM en la síntesis de LM.

Fuente de variación						Valor-	F <sub>c</sub> > F <sub>crit.</sub> o
o tratamiento	DF	SS	MS	F <sub>c</sub>	F <sub>crit. al 95 % prob.</sub>	P	Valor-P < 0.05
<i>Modelo reducido</i>	10	17967.3	1796.7	115.54	2.11	0.000	Sign.
Tiempo	1	1571.3	1571.3	101.04	4.11	0.000	Sign.
Mix	1	8.5	8.5	0.55	4.11	0.464	No sign.
Temp	1	1748.9	1748.9	112.47	4.11	0.000	Sign.
Mcat	1	7067.2	7067.2	454.46	4.11	0.000	Sign.
MeOH:AL	1	3993.0	3993.0	256.78	4.11	0.000	Sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	1	331.8	331.8	21.34	4.11	0.000	Sign.
(MeOH:AL) <sup>2</sup>	1	194.0	194.0	12.47	4.11	0.001	Sign.
Tiempo–Temp	1	207.9	207.9	13.37	4.11	0.001	Sign.
Tiempo–Mcat	1	111.4	111.4	53.03	4.11	0.011	Sign.
Mcat–MeOH:AL	1	824.7	824.7		4.11	0.000	Sign.
<i>Error total</i>	36	559.8	15.6		-		
Falta de ajuste (LoF)	32	553.9	17.3	11.62	5.73	0.014	Sign.
Error puro	4	6.0	1.5		-		
<i>TOTAL</i>	46	18527.1			-		

La Tabla 6.8 muestra los valores los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con sus IC obtenidos al 95% de probabilidad, complementados con los valores de las pruebas T y P, ajustando los datos del CCD-FC con el modelo reducido. Los resultados de la tabla confirman que el efecto lineal de los cinco factores es positivo, mientras que el efecto cuadrático de Mcat y MeOH:AL son negativos, y las tres interacciones binarias son positivas, evidenciando que los resultados son consistentes con el ANOVA (Tabla 6.7). De hecho, Mcat y MeOH:LA tienen los efectos lineales más importantes; Mcat exhibe el efecto cuadrático más dominante, mientras que la interacción Mcar – MeOH:LA es la más destacada entre las tres interacciones binarias estadísticamente significativas.

**Tabla 6.8.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza con un 95% probabilidad para el modelo de regresión completo.

Fuente de variación o tratamiento	Intervalo de confianza (Valor principal $\pm$ 2.030 SE) <sup>1</sup>	valor-T	valor-P	Valor-P < 0.05
Tiempo	13.60 $\pm$ 2.74	10.05	0.000	Sign.
pMix	1.00 $\pm$ 2.74	0.74	0.464	No sign.
Temp	14.34 $\pm$ 2.74	10.6	0.000	Sign.
Mcat	28.83 $\pm$ 2.74	21.32	0.000	Sign.
MeOH:AL	21.67 $\pm$ 2.74	16.02	0.000	Sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	-19.26 $\pm$ 8.49	-4.62	0.000	Sign.
(MeOH:AL) <sup>2</sup>	-14.74 $\pm$ 8.49	-3.53	0.001	Sign.
Tiempo–Temp	5.10 $\pm$ 2.83	3.66	0.001	Sign.
Tiempo–Mcat	3.73 $\pm$ 2.83	2.68	0.011	Sign.
Mcat–MeOH:AL	10.15 $\pm$ 2.83	7.28	0.000	Sign.

<sup>1</sup> El número 2.030 fue tomado de tablas de la prueba-t en un 95 % de probabilidad ( $\alpha=0.05$ ) y los grados de libertad del error total (=36), ver Tabla 6.7.

## 6.6 Superficies de respuesta

En esta sección se presentan y discuten los gráficos de superficie de respuesta (GSR) [11] construidos a partir del modelo reducido. Estos gráficos en 3D, que se muestran en la Figura 6.5 y Figura 6.6, incluyen como variables independientes dos factores fijando, según la recomendación de la literatura [6–8], el valor de los factores restantes al valor del punto central (Tiempo = 6.5 min, Mix = 1250 rpm, Temp = 45 °C, Mcat 2.125 %p y 7.5 MeOH:AL), y el valor de la respuesta como variable dependiente. Notar que en los GSR se ha incluido su correspondiente gráfico de contorno (2D) el cual se observa en la parte inferior en el área generada entre los ejes de factores. Estos gráficos están delimitados por líneas de iso-respuesta las cuales son generadas por la variación de las dos variables independientes. De los 10 GSR que pueden ser construidos a partir del CCD-FC de 5 factores (Tabla 6.1), sólo 6 de ellas fueron seleccionadas para ser presentadas y comentadas en esta sección, el resto de los gráficos se pueden consultar en la sección D.8 del Apéndice C.



La Figura 6.5 muestran un primer bloque de 3 GRS, las cuales incluyen como pares de variables independientes aquéllas interacciones binarias que exhibieron significancia estadística de acuerdo con los resultados del ANOVA (Tabla 6.7): Tiempo – Temp (Figura 6.5a), Temp – Mcat (Figura 6.5b) y Mcat – MeOH:AL (Figura 6.5c). Los gráficos generados mostraron formas de colina ascendente lo cual confirmó la interacción entre pares de variables. Los tres gráficos de la Figura 6.5 confirman la existencia de una interacción de valor positiva como se observó en la Tabla 6.8, lo cual significa que el efecto del primer factor es más pronunciado conforme incrementaba el segundo factor [6–8]. Los efectos cuadráticos de Mcat y MeOH:AL son evidentes en los GSR de las Figura 6.5b) y Mcat – MeOH:AL (Figura 6.5c) mostrando topologías curvas con concavidad hacia abajo lo que se justifica por los términos cuadráticos negativos del modelo de regresión reducido (ver Tabla 6.6). Finalmente, con relación a los tres gráficos es notorio que cuando la reacción es conducida en mayor grado de severidad de reacción, es decir, cuando los factores incrementan su nivel de operación la conversión del AL se ve favorecida. Los gráficos de superficie exhibieron básicamente dos tipos de formas, colina ascendente y colina estacionaria siendo esta última la dominante en los GRS [20]

Los GSR de la Figura 6.6: Tiempo – Mcat (Figura 6.6d), Mix – MeOH:AL (Figura Figura 6.6e) y Mix – MeOH:AL (Figura Figura 6.6f) exhiben las formas colina ascendente y colina estacionaria [20], por lo que el máximo de conversión se encontrará en las condiciones de mayor severidad. Por la forma en la que fueron construidas según fue referido al inicio de esta sección, las condiciones particulares que conducen al máximo valor de la respuesta no se pueden visualizar directamente (Figura 6.5) sino que deben obtenerse numéricamente [1]. En este sentido, se encontró que las condiciones de reacción que maximizan la conversión del AL a 92% son: 60 °C de temperatura, 13:1 de relación molar Metanol:AL, 4 %p de catalizador, 2000 rpm y 12 min. Este valor fue validado experimentalmente por triplicado y bajo estas condiciones de reacción se logró una conversión del AL de 93.7%. El producto de reacción obtenido bajo estas condiciones se caracterizó y la obtención de LM se confirmó mediante las técnicas de FTIR y RMN  $^1\text{H}$  (ver sección C.9 del Apéndice C) [21–23]

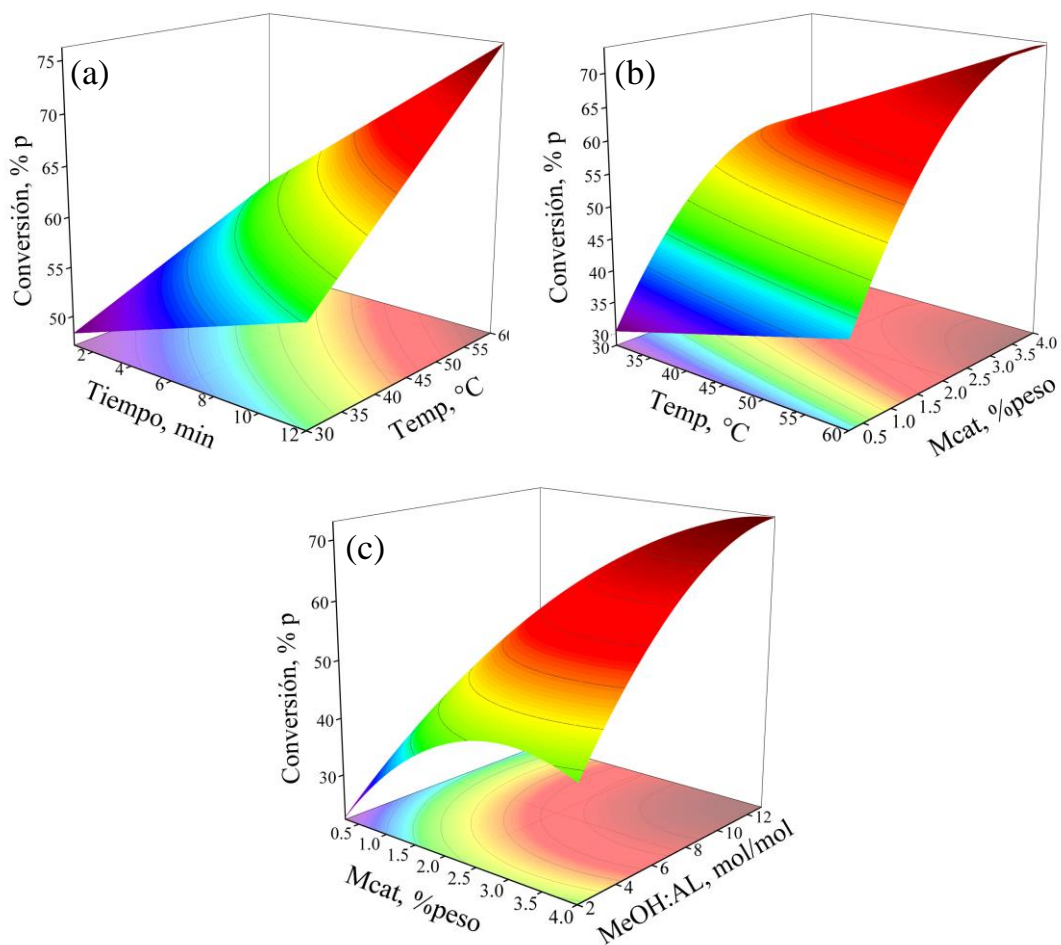
Como comentarios finales al presente capítulo, es importante mencionar que Mix no fue un factor significativo de acuerdo con los resultados obtenidos por el ANOVA (Tabla



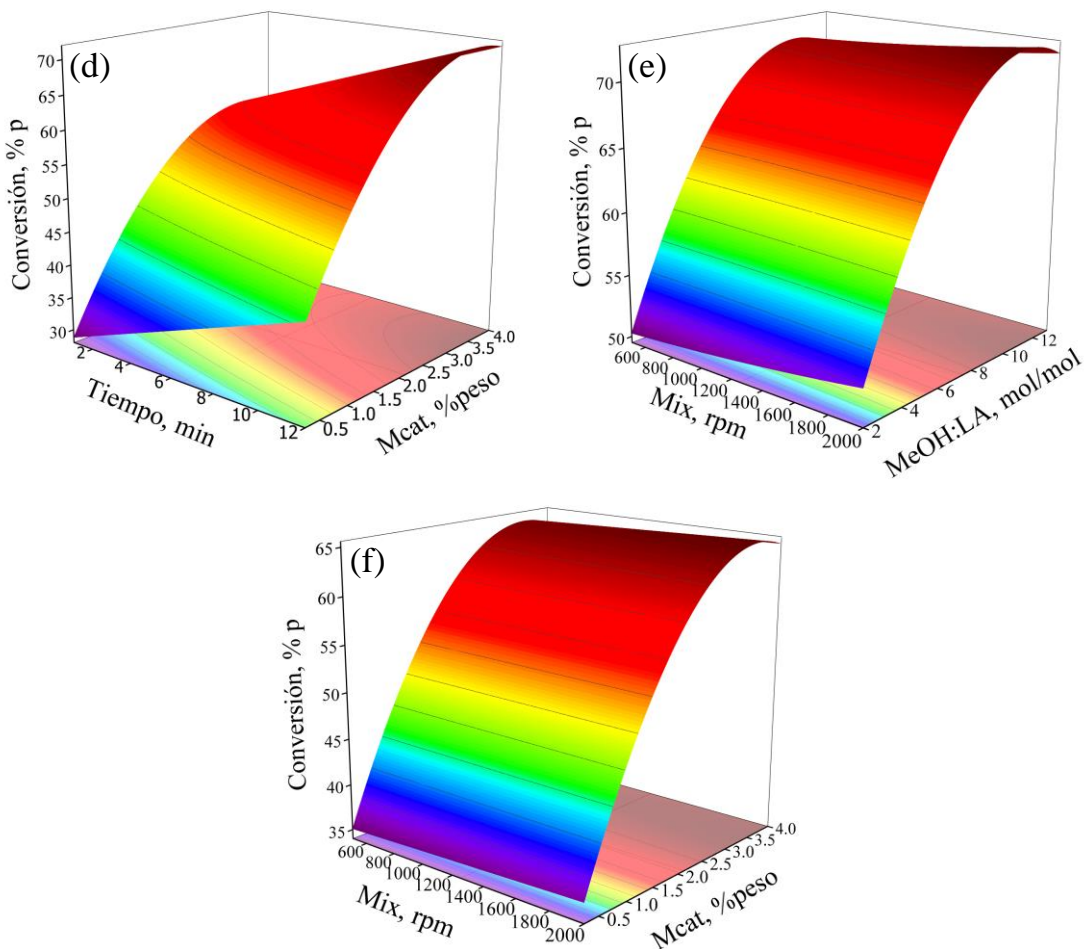
6.7), pero a pesar de esto, tuvo un efecto positivo en el tiempo de reacción. Esto es, la literatura reporta entre 1 y 24 horas (ver Tabla 2.11) y la reacción asistida por el HSM disminuyó considerablemente el tiempo de reacción alcanzando su máximo de conversión en 12 minutos. El resultado alcanzado se debe a los beneficios otorgados por el uso del HSM, favoreciendo el mezclado perfecto entre los reactantes y el catalizador lo cual condujo a reducir las limitaciones de la transferencia de masa durante la reacción.

Desde la perspectiva ambiental, ya que son fáciles de separar de los productos de reacción y además pueden ser reutilizables comparados con los catalizadores homogéneos, el uso de catalizadores heterogéneos es, en principio, preferido (*vide* Tabla 2.11 en el Capítulo 2). Sin embargo, desde el punto de vista económico, un aspecto particularmente novedoso de este trabajo al aplicar un CCD-FC de cinco factores en la esterificación de AL con metanol asistida por el HSM indicaría preliminarmente que, en un día laboral, la producción de LM sería mayor requiriendo de una menor cantidad de alcohol, tiempo y energía para llevar a cabo la reacción. En otras palabras, el uso del HSM puede ofrecería beneficios energéticos al escalar el proceso. Además, el costo del ácido sulfúrico es menor (alrededor de 11.69 M.N./kg [24]) y disponible comercialmente comparado con los catalizadores heterogéneos comentados en el Capítulo 2) ya que algunos de ellos no sólo requieren de métodos de síntesis laboriosos, sino que también tienen que ser activados química o térmicamente por procesos adicionales. En el contexto ambiental, el agua residual que se genera y que contiene ciertas cantidades de ácido sulfúrico se puede neutralizar con hidróxido de potasio para producir sulfato de potasio, una sustancia química que es muy utilizado como fertilizante.





**Figura 6.5.** Primer grupo de gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión reducido: (a) Tiempo vs. Temp, (b) Temp vs. Mcat, y (c) Mcat vs MeOH:AL.

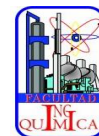


**Figura 6.6.** Segundo grupo de gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión reducido: (d) Tiempo vs. Mcat, (e) Mix vs. MeOH:AL, y (f) Mix vs Mcat.

## 6.7 Referencias bibliográficas

- [1] F.M. Reyes-Cruz, R. Quintana-Solórzano, M. Sánchez-Cantú, Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design, *Int. J. Energy. Res.* 46 (2022) 19548–19565. <https://doi.org/10.1002/er.8526>.
- [2] M. Sánchez-Cantú, M. Morales Téllez, L.M. Pérez-Díaz, R. Zeferino-Díaz, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, Biodiesel production under mild reaction

- conditions assisted by high shear mixing, *Renew. Energy*. 130 (2019) 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2018.06.035>.
- [3] M. Sánchez-Cantú, L.M. Pérez-Díaz, M. Morales-Téllez, I. Martínez-Santamaría, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, A sustainable method to produce biodiesel through an emulsion formation induced by a high shear mixer, *Fuel*. 189 (2017) 436–439. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2016.10.107>.
- [4] National institute of standards and technology, <https://www.nist.gov/>, (acceso: Septiembre 2021).
- [5] J.J. Stephanos, A.W. Addison, Work, heat, internal energy, and enthalpy, en: *Chemical thermodynamics and statistical aspects*. Elsevier. (2023) 45–91. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15295-5.00013-2>.
- [6] G.E.P. Box, K.B. Wilson, On the experimental attainment of optimum conditions. *J. R. Stat. Soc. Ser B*. 1591;13(1):1-45. <https://www.jstor.org/stable/2983966>.
- [7] G.E.P. Box, J.S. Hunter, W.G. Hunter, *Statistics for experimenters: an introduction to design, data analysis and model building*, Editorial Wiley, United State of America, (1978).
- [8] D.C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, Editorial Wiley, New York, United State of America, (2012).
- [9] R.H. Myers, D.C. Montgomery, C.M. Anderson-Cook, *Response surface methodology. Process and product optimization using designed experiments*, Editorial Wiley, United State of America, (2016).
- [10] H. Pulido Gutiérrez, R. De la Vara Salazar, *Análisis y diseño de experimentos*, Editorial McGraw-Hill, México, (2008).
- [11] J.A. Palasota, S.N. Deming, Central composite experimental designs: applied to chemical system. *J. Chem. Educ.* 69 (1992) 560-563. <https://doi.org/10.1021/ed069p560>.



- [12] OriginLab, Residual plot analysis, <https://www.originlab.com/doc/origin-help/residual-plot-analysis>. (acceso: Septiembre 2023).
- [13] R. Zeferino-Díaz, J.C. Hilario-Martínez, M. Sánchez-Cantú, M.A. Fernández-Herrera, J. Sandoval-Ramirez, Streamlining routine organic chemistry reactions by the employment of high shear mixers, *Green Chem.* 21 (2019) 1417–1420. <https://doi.org/10.1039/c8gc03923b>.
- [14] M. Jasińska, J. Bałdyga, M. Cooke, A. Kowalski, Investigations of mass transfer with chemical reactions in two-phase liquid-liquid systems, *Chem. Eng. Res. Des.* 91 (2013) 2169–2178. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.05.010>.
- [15] J. Gu, Q. Xu, H. Zhou, W. Li, J. Zhang, Liquid–liquid mass transfer property of two inline high shear mixers, *CEP:PI.* 101 (2016) 16–24. <https://doi.org/10.1016/J.CEP.2015.12.005>.
- [16] Y. Liu, E. Lotero, J.G. Goodwin, Effect of water on sulfuric acid catalyzed esterification, *J. Mol. Catal. A Chem.* 245 (2006) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.049>.
- [17] D. Bingol, M. Kulcu, Optimization of the solid phase extraction method for determination of Cu(ii) in natural waters by using response surface methodology, *Analyst.* 136 (2011) 4036–4044. <https://doi.org/10.1039/C1AN15358G>.
- [18] C.N. Njoku, S.K. Otisi, Application of central composite design with design expert v13 in process optimization, *RSM. - Research Advances and Applications.* 1 (2023) 1-33. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109704>.
- [19] F.M. Reyes-Cruz, J.D. Santamaría-Juárez, M. Sánchez-Cantú, R. Quintana-Solórzano, Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box-Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture, *RSC. Adv.* 14 (2024) 17990–18002. <https://doi.org/10.1039/d4ra02750g>.
- [20] B.E. Ankenman, Identifying rising ridge behavior in quadratic response surfaces, *IIE Trans.* 35 (2003) 493–502. <https://doi.org/10.1080/074081703004425>.



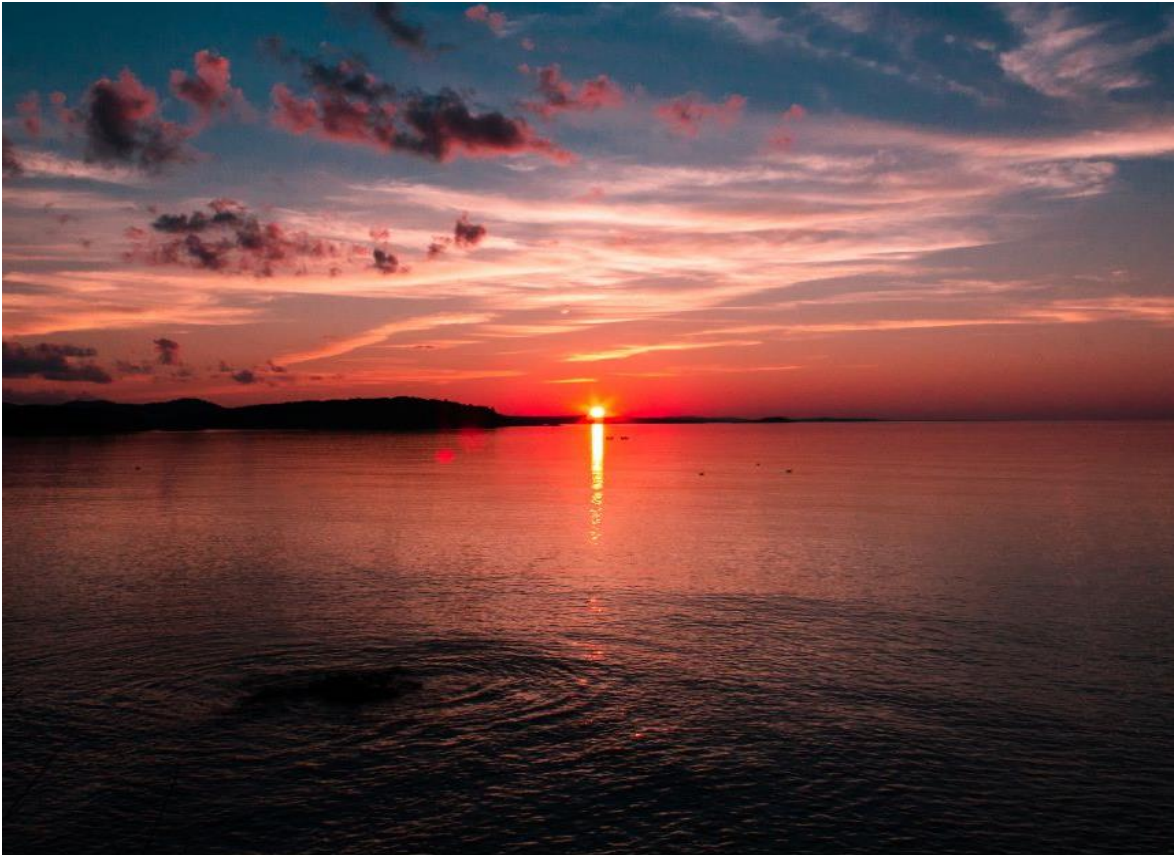
- [21] J. Jiang, Q. Zheng, Y. Yan, D. Guo, F. Wang, S. Wu, W. Sun, Design of a novel nanocomposite with C-S-H@LA for thermal energy storage: a theoretical and experimental study, *Appl. Energy*. 220 (2018) 395–407. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2018.03.134>.
- [22] N.N. Mahamuni, Y.G. Adewuyi, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) method to monitor soy biodiesel and soybean oil in transesterification reactions, petrodiesel- biodiesel blends, and blend adulteration with soy oil, *Energy and Fuels*. 23 (2009) 3773–3782. <https://doi.org/10.1021/ef900130m>.
- [23] A. Wawrzyńczak, S. Jarmolińska, I. Nowak, Nanostructured KIT-6 materials functionalized with sulfonic groups for catalytic purposes, *Catal. Today*. 397–399 (2022) 526–539. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2021.06.019>.
- [24] Index Box, Sulfuric acid price in Mexico, <https://www.indexbox.io/Search/Sulphuric-Acid-Price-Mexico/>. (acceso: Mayo 2022).



# Capítulo VII

## Conclusiones

---



*“Muéstrame, si puedes, tu fe sin las obras. Yo, en cambio, por medio de las obras, te demostraré mi fe”*

*San Santiago 2, 18*

En lo general, el logro más destacado del presente trajo de tesis fue que se encontró una ruta para la producción sintética de la monolaurina (ML) mediante la esterificación, en fase heterogénea, de ácido láurico (AL) con glicerina (Gli) a condiciones de reacción moderadas, catalizada sobre un material de fácil acceso y barato, una arcilla comercial Mex1115. En el marco de esta reacción, se obtuvieron una serie de resultados relevantes en cuanto a metodologías experimentales y aplicación de la herramienta de diseño de experimentos para el estudio de variables de reacción y optimización, sobre los cuales versan las conclusiones particulares de este trabajo.

Primeramente, sobre la base de la combinación del uso de técnicas de caracterización completa y experimentos catalíticos de dos catalizadores comerciales Mex1115 y P6000, se generaron los elementos técnicos necesarios para seleccionar el mejor prototipo para ser empleado la esterificación, en fase heterogénea, de ácido láurico (AL) con glicerina (Gli) y hacer un estudio de variables de reacción mediante la aplicación de la herramienta de diseño de experimentos. Los resultados de EDS permitieron concluir que ambos catalizadores tenían una composición elemental similar, y los espectros obtenidos por FTIR indicaron similitudes en los grupos funcionales de ambos sólidos. El estudio de DRX, por el contrario, si permitió detectar diferencias estructurales entre los catalizadores indicando que el catalizador Mex1115 está constituido por cristobalita, cuarzo, anhidrita, yeso, montmorillonita y anortita; y el catalizador P6000 por cuarzo, montmorillonita y atapulgita. También el análisis textural evidenció diferencias entre catalizadores pues el área superficial específica total del Mex1115 fue unas 2.4 veces mayor que la del P6000 con volúmenes totales de poro y la distribución de diámetros de poro fueron bastante cercanos. El estudio comparativo de desempeño catalítico, en lo general, mostró resultados muy similares entre prototipos en términos de conversión de ácido láurico a condiciones de alta severidad, teniendo que recurrir a experimentos complementarios a alta severidad para demostrar que el material Mex1115 exhibía un mayor rendimiento a ML.

Es importante destacar que en la esterificación de AL con GLi se desarrolló e implementó una metodología novedosa que permitió identificar y cuantificar los (co)productos ML, dilaurina (DL) y trilaurina (TL), utilizando la resonancia magnética nuclear de protón cuantitativa (qRMN  $^1\text{H}$ ), cuyos resultados fueron muy cercanos a los



obtenidos por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) con una diferencia en valores de selectividad a ML y DL menor al 3 %.

Con propósito de profundizar en el conocimiento del desempeño del catalizador Mex1115 en la reacción de la esterificación, en fase heterogénea, de ácido láurico (AL) con glicerina (Gli) se aplicó un diseño de experimentos del tipo de respuesta CCD-FC de 4 variables: relación molar Gli:AL (1 – 6 mol/mol), masa de catalizador (1 – 5 %p), temperatura (100 – 170 °C) y tiempo (0.5 – 6 h) sobre las respuestas. A través de la interpretación adecuada de los llamados gráficos de efectos principales y de interacción binaria, del análisis ANOVA, y el cálculo de estimados de efectos con intervalos de confianza, fue posible identificar las variables que afectan significativamente al proceso. Las herramientas gráficas contribuyen a la valoración preliminar cualitativa de los efectos, y las estadísticas permiten la cuantificación de dichos efectos, su dirección (signo) y significancia estadística a un nivel de probabilidad de 95 %. Se determinó que la temperatura fue el factor con mayor influencia, seguido del tiempo, sobre la conversión de AL y la selectividad a ML, ambas con un efecto positivo sobre la conversión de AL y negativo sobre la selectividad a ML. Posteriormente, los gráficos de superficie de respuesta (GSR) fueron de utilidad para identificar la región de máxima conversión de AL y selectividad a ML. Las condiciones óptimas para maximizar la  $X_{AL}$  fueron una relación Gli:AL de 6 mol:mol, 5 g de catalizador, 170 °C y 6 horas de reacción, alcanzando una  $X_{AL}$  =98 %p analíticamente, la cual fue validada experimentalmente en  $X_{AL}$  =94.2 %p. Las condiciones que optimizan el rendimiento hacia ML, el producto deseado, fueron una relación Gli:AL de 6 mol:mol, 5 g de catalizador, 170 °C y un tiempo de reacción de 3.8 horas, alcanzando una  $X_{AL}$  del 86.9 %p y una  $S_{ML}$  del 61.3 %p, con un rendimiento máximo de ML del 53.3 %p.

Considerando que uno de los propósitos originales del presente proyecto de tesis era producir la ML a través de una segunda ruta, la glicerólisis de laurato de metilo, una parte del trabajo experimental se centró en la síntesis de laurato de metilo (LM), una materia prima en su momento escasa y de costo relativamente alto. En este contexto, se pudo sintetizar el LM de manera exitosa a partir de la esterificación homogénea de AL con metanol y ácido sulfúrico como catalizador, intensificando la reacción con la incorporación de la dispersión de alta trasquilación (*high shear mixing* – HSM). Como lo demostró el uso de un diseño de experimentos también del tipo CCD-FC de cuatro factores: relación molar MeOH:AL (2 –



13 mol/mol), masa de catalizador (0.25 – 4 %p), temperatura (30 – 60 °C), tiempo (1 – 12 min) y Mix (500 – 2000 rpm), la incorporación de HSM redujo sustancialmente la severidad de la reacción en términos del tiempo de reacción y la velocidad de agitación, comparado con procesos convencionales (12 min vs. 1- 24 h). A partir de un análisis gráfico de los resultados del CCD-FC complementados por el ANOVA y el cálculo de estimados de efectos con intervalos de confianza se pudo determinar que tanto efectos lineales (Mcat, MeOH:AL, Temp y Tiempo), como efectos cuadráticos de Mcat y MeOH:AL, fueron relevantes desde la perspectiva estadística, con la incidencia de interacciones binarias (MeOH:AL – Mcat, Temp – Tiempo y Temp – Mcat). Los factores más influyentes fueron Mcat, MeOH:AL y Temp, pudiendo encontrar, a partir de las GSR que a las condiciones 60 °C, relación MeOH:AL de 13, 4.0 g de catalizador, 2000 rpm y 12 min, se maximiza la conversión de AL (= 92 % analíticamente) valor que fue validado experimentalmente en 93.7 %.

### **Contribuciones principales del trabajo de tesis**

Se obtuvo de manera sintética, mediante el uso de agentes naturales (ácido láurico y glicerina), monolaurina. Se determinaron las condiciones de reacción (*vía* CCD-FC) para producir dicha sustancia a escala laboratorio, utilizando un catalizador comercial (Mex1115) que ofrece ventajas significativas al combinar eficiencia, sostenibilidad y practicidad.

Otro aspecto novedoso fue la asistencia del HSM en la síntesis de LM (materia prima utilizada en la obtención de ML mediante la glicerólisis de ácido láurico con glicerina) en tan solo 12 min. Se determinaron las condiciones de reacción (*vía* CCD-FC) y se redujo la cantidad de alcohol y el tiempo de reacción sin comprometer la eficiencia de la reacción. Escalar su producción, mediante la intensificación de la reacción (HSM), brinda la oportunidad de obtener beneficios energéticos y económicos, al optimizar el uso de recursos y reducir los costos operativos, lo que facilita su implementación a gran escala y hace el proceso más sostenible.



# Apéndice A

## Actividades experimentales de apoyo al Capítulo III

---



*“El nombre de María es alegría en el corazón, miel  
en la boca, melodía para los oídos”*

*San Antonio de Padua*

### **A.1 Eliminación del catalizador mediante centrifugación en la esterificación de ácido láurico con glicerina para producir monolaurina.**

Concluida la reacción experimental de esterificación de ácido láurico con metanol, los catalizadores P6000 y Mex1115 en forma de polvo se separaron de la mezcla de reacción mediante centrifugación, como fue referido en la sección 3.4 del capítulo 3. En este sentido, se realizaron experimentos exploratorios para establecer el tiempo y la velocidad de centrifugación necesaria para lograr la remoción completa del sólido.

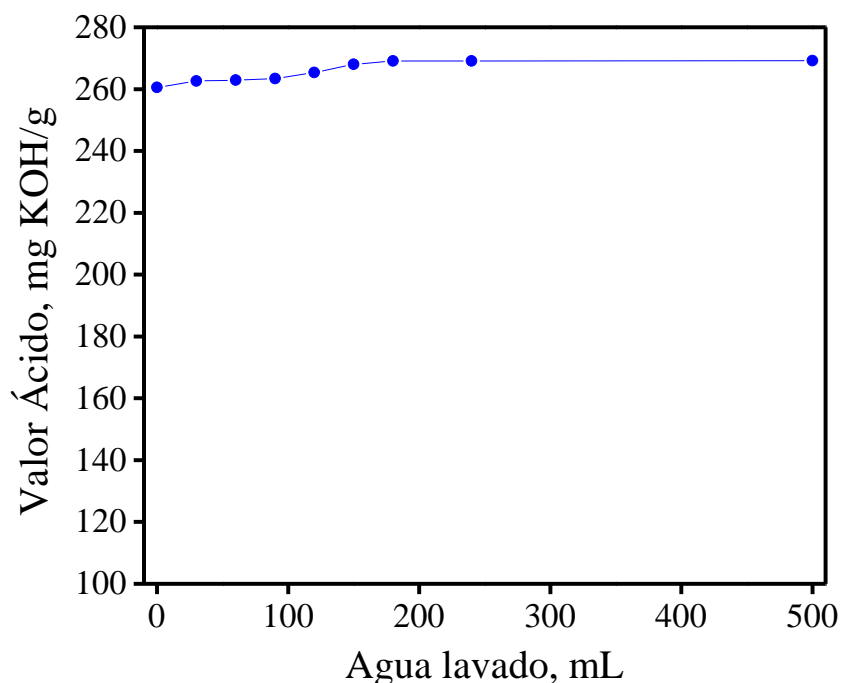
Para tal fin, se preparó, en tubos *ependorf*, una mezcla de AL con Gli en agitación y luego se adicionó de 1 a 5% de catalizador respecto a la masa de AL variando la velocidad de centrifugación de 500 a 4000 rpm con tiempos de centrifugación entre 0.5 y 2 minutos. Finalizado el tiempo de centrifugación, el contenido de los tubos se vació y por inspección visual se verificó que el catalizador quedará retenido en el fondo del tubo. El tiempo y la velocidad de centrifugación se establecieron en 1 minuto y 4000 rpm, respectivamente.

### **A.2 Eliminación de glicerina de la esterificación de ácido láurico con glicerina mediante lavado con agua caliente**

Una vez removido el catalizador sólido de la mezcla de reacción, la fracción líquida que contiene glicerina y agua fue separada en un embudo de separación y el producto resultante se lavó con agua desionizada caliente para eliminar la Gli remanente, como se refirió en la sección 3.4 del capítulo 3. En este sentido, se realizaron experimentos exploratorios para definir la cantidad de agua de lavado a utilizar en cada ensayo experimental. Se sabe que la glicerina es altamente miscible en agua por su naturaleza higroscópica [1] y se encuentra reportado que utilizando agua a temperatura ambiente (20°C) es suficiente para remover un exceso de Gli [2]. Sin embargo, se decidió lavar con agua caliente a 70°C para evitar que la mezcla del producto de la reacción se solidificará por el cambio de temperatura, ya que el ácido láurico y la ML son sólidos a temperatura ambiente. El punto de fusión de estas sustancias es de 40 [3] y 65 °C [4], respectivamente.



Para tal fin, se preparó una mezcla 3:1 molar de AL y Gli en un matraz manteniéndola en agitación por 5 minutos. La mezcla resultante se colocó en un embudo de separación y se dejó reposar por 1 min hasta que se formaron dos fases, la capa superior de aspecto aceitoso (AL) y la capa inferior de aspecto acuoso (Gli). Se removió luego la fase inferior, mientras que la parte superior fue lavada con agua caliente a 70 °C. La Figura A.1 muestra el efecto de remoción de la glicerina de la mezcla de reacción. La primera muestra se lavó con 30 ml de agua y los experimentos posteriores se incrementaron en 30 ml hasta alcanzar los 240 ml, el último experimento se lavó con 500 ml de agua caliente. Como referencia, se sabe que el VA del AL es de 275 mg KOH/g, y en la gráfica se observa que al incrementar la cantidad de agua de lavado el VA de la mezcla Gli-AL incrementa sutilmente confirmando la eliminación gradual de la glicerina. De hecho, en el capítulo 4 se demuestra que, mediante la aplicación de la técnica de RMN  $^1\text{H}$ , las señales correspondientes a la Gli desaparecen lavando con 120 ml, lo cual confirmó la eliminación de Gli de los productos de reacción con el procedimiento referido.



**Figura A.1.** Determinación de la cantidad de agua de lavado para eliminar la glicerina remanente de la esterificación de AL con Gli.

### A.3 Eliminación del metanol mediante presión reducida en la esterificación de ácido láurico con metanol para producir laurato de metilo

Finalizada la esterificación del AL con metanol en fase líquida, de acuerdo con el procedimiento descrito en la sección 3.5 del capítulo 3, el exceso de metanol se eliminó en un rotavapor operado a presión reducida. Por lo tanto, fue necesario estandarizar las condiciones instrumentales del rotavapor, en particular, la temperatura de la tina de calentamiento y la velocidad de giro, con la finalidad de establecer las mismas condiciones en todos los experimentos y mejorar la consistencia en los resultados experimentales.

Para tal fin, se realizaron experimentos exploratorios mezclando AL y metanol en cantidades variables ajustando la relación molar metanol:AL entre 1 y 10, y adicionando 1 % de catalizador ( $H_2SO_4$ ) relativo a la masa del AL. Las mezclas se agitaron durante 5 minutos después de lo cual se transfirieron a un matraz en forma de pera y fueron tratadas en un rotavapor BUCHI modelo R-3 equipado con una bomba de vacío BUCHI modelo V-700. Durante el proceso, la velocidad de giro del rotavapor y la temperatura de la tina de calentamiento fueron variadas entre 20 y 280 rpm (definido por los niveles 1 – 10) y 20 – 60 °C, respectivamente. De manera preliminar, se observó que cuando la velocidad de giro y temperatura se encuentra por arriba de 20 rpm y 50°C, respectivamente se induce un efecto denominado “sifón” el cual ocasiona el desplazamiento de todo el contenido del matraz receptor y genera el ensuciamiento del condensador y del matraz recolector del líquido evaporado. Por lo anterior, la velocidad de giro se fijó en el nivel 1 (20 rpm) y la temperatura de la tina de calentamiento se analizó entre 20 y 45 °C. La extracción del alcohol finalizó cuando ya no se observó líquido en las pares y el menor tiempo de extracción se logró en ~15 min cuando se operó a 45°C. Con base a este resultado, la temperatura de la tina de calentamiento se fijó en 45 °C y la velocidad de agitación del rotavapor en el número 1 (20 rpm).

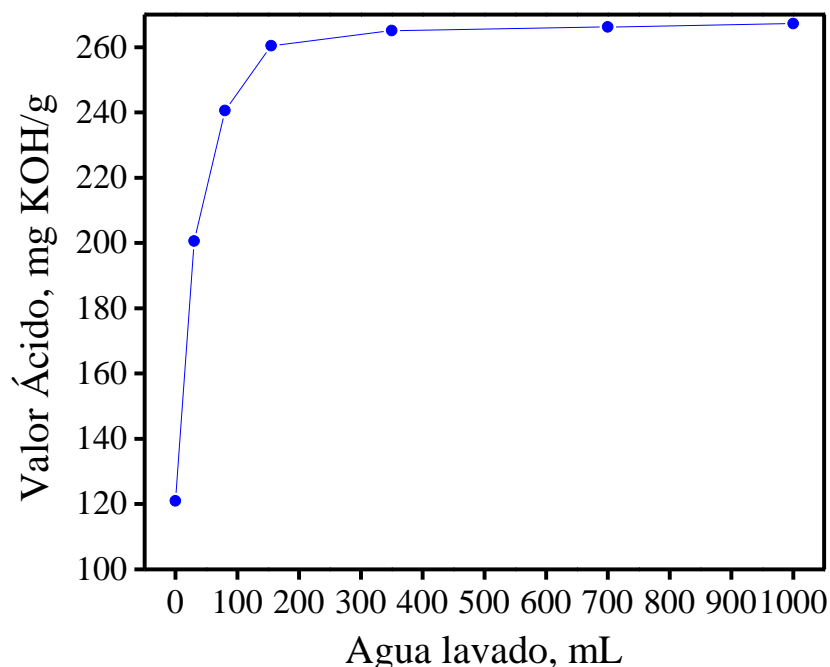


#### A.4 Eliminación del ácido sulfúrico de la esterificación de ácido láurico con metanol mediante lavado con agua

Una vez extraído el metanol como fue descrito en la sección A.3 de este Apéndice, la mezcla libre de alcohol se transfirió a un embudo de separación y la fracción acuosa se separó del catalizador, mientras que el remanente del catalizador fue eliminado con agua desionizada caliente de acuerdo con el procedimiento referido en la sección 3.5 del capítulo 3. De manera exploratoria, se realizaron experimentos para definir la cantidad de agua de lavado después de la reacción. Para este propósito, un matraz se adicionó AL y metanol en con una relación molar estequiométrica (1 a 1) y 1 % de catalizador, relativo a la masa del AL, y se agitó durante 1 minuto. El metanol se eliminó en el rotavapor (como fue descrito arriba) y la mezcla resultante se colocó en un matraz de separación y se dejó reposar durante 1 min generándose dos fases, a saber, una capa superior menos densa de aspecto aceitoso conteniendo AL y LM), y una capa inferior de aspecto acuoso constituida de agua y catalizador. Se midió luego el pH de la fase acuosa reportando valores entre 1 – 1.2, confirmando así que la mayor parte del ácido sulfúrico remanente está asociado al agua generada durante la reacción.

La fase superior de aspecto aceitoso se lavó con agua desionizada caliente a 70 °C para asegurar la completa remoción del ácido usado como catalizador y evitar alteraciones en las mediciones del VA. En este sentido, se encuentra reportado el uso de agua caliente en la remoción de catalizadores homogéneos utilizados en la síntesis de esteres alquílicos de ácidos grasos [5]. En la Figura A.2, se muestran el efecto del agua utilizada (30, 80, 160, 350, 700 y 1000 ml) para la remoción del catalizador. Se observó que el VA del AL incrementa conforme aumenta el volumen del agua de lavado hasta que se comienza a formar una asíntota muy cercana al VA del AL puro (=275 mg KOH/g). Por tanto, la cantidad de agua de lavado fue definida en 160 ml.





**Figura A.2.** Determinación de la cantidad de agua de lavado para eliminar el remanente de ácido sulfúrico utilizado como catalizador en la esterificación de ácido láurico con metanol.

#### **A.5 Determinación de la cantidad de alcohol isopropílico y solución de fenolftaleína en la medición del valor ácido**

De acuerdo con la metodología reportada en la literatura [6], en la medición del VA de grasas y aceites mediante titulación se utilizan de dos reactivos químicos, alcohol isopropílico y fenolftaleína, en particular 50 ml del alcohol y 0.8 ml del indicador para el análisis de 2 g de muestra. De acuerdo con lo reportado en los Capítulos 5 y 6, considerando la cantidad de experimentos preliminares principalmente enfocado en la delimitación de la región experimental de los diseños de experimentos (DoE), así como los experimentos formales de los DoE, se realizó un estudio para optimizar (reducir) la cantidad de alcohol isopropílico y fenolftaleína en las mediciones del VA para reducir la cantidad de residuos generados durante la titulación. Por tanto, se realizaron mediciones del VA utilizando cuatro diferentes volúmenes de alcohol isopropílico (10, 15, 25 y 50 ml) y dos cantidades de fenolftaleína (0.1 ml y 0.8 ml), cuyos resultados se muestran en la Tabla A.1. Se observó que, independientemente de la cantidad de alcohol isopropílico y fenolftaleína, los valores del VA

son esencialmente los mismos. En particular, la cantidad de alcohol isopropílico y de fenolftaleína se fijó en 15 ml y 0.1 ml, respectivamente, lo que permitió disminuir la cantidad de alcohol en la prueba y así residuos generados en la determinación del VA.

**Tabla A.1.** Resultados de la medición del VA del AL variando la cantidad de alcohol isopropílico y fenolftaleína.

Alcohol Isopropílico, mL	VA de AL, mg KOH/g	
	Fenolftaleína (0.8 mL)	Fenolftaleína (0.1 mL)
10	268.9	275.2
15	268.8	274.6
25	267.4	274.2
50	267.7	273.4

#### A.6 Referencias bibliográficas

- [1] F.D. Pitt, A.M. Domingos, A.A.C. Barros, Purification of residual glycerol recovered from biodiesel production, S. Afr. J. Chem. Eng. 29 (2019) 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2019.06.001>.
- [2] M. Sánchez-Cantú, F.M. Reyes-Cruz, E. Rubio-Rosas, L.M. Pérez-Díaz, E. Ramírez, J.S. Valente, Direct synthesis of calcium diglyceroxide from hydrated lime and glycerol and its evaluation in the transesterification reaction, Fuel. 138 (2014) 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.08.006>.
- [3] American Chemical Society, Chemistry for life, Lauric acid, <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/l/lauric-acid-myristic-acid.html>, (acceso: Septiembre 2021).
- [4] N. Ngatirah, C. Hidayat, E.S. Rahayu, T. Utami, Enzymatic glycerolysis of palm kernel olein-stearin blend for monolaurin synthesis as an emulsifier and antibacterial, Foods. 11 (2022) 2412. <https://doi.org/10.3390/foods11162412>.
- [5] A. Gonzalo, M. García, J. Luis Sánchez, J. Arauzo, J.Á. Peña, Water cleaning of biodiesel. Effect of catalyst concentration, water amount, and washing temperature on



biodiesel obtained from rapeseed oil and used oil, *Ind. Eng. Chem. Res.* 49 (2010) 4436–4443. <https://doi.org/10.1021/ie901707q>.

- [6] J. Zhang, M. Lu, F. Ren, G. Knothe, Q. Tu, A greener alternative titration method for measuring acid values of fats, oils, and grease, *JAACS.* 96 (2019) 1083–1091. <https://doi.org/10.1002/aocs.12281>.



# Apéndice B

**Información complementaria del Capítulo V de la esterificación de ácido láurico con glicerina**

---



*“Hay que ser valientes para ser grandes: es nuestro deber.  
La vida es una lucha que no podemos abandonar, pero hay  
que vencer”*

*Santo Padre Pío de Pietrelcina*

## B.1 Experimentos preliminares de la esterificación de ácido láurico con glicerina

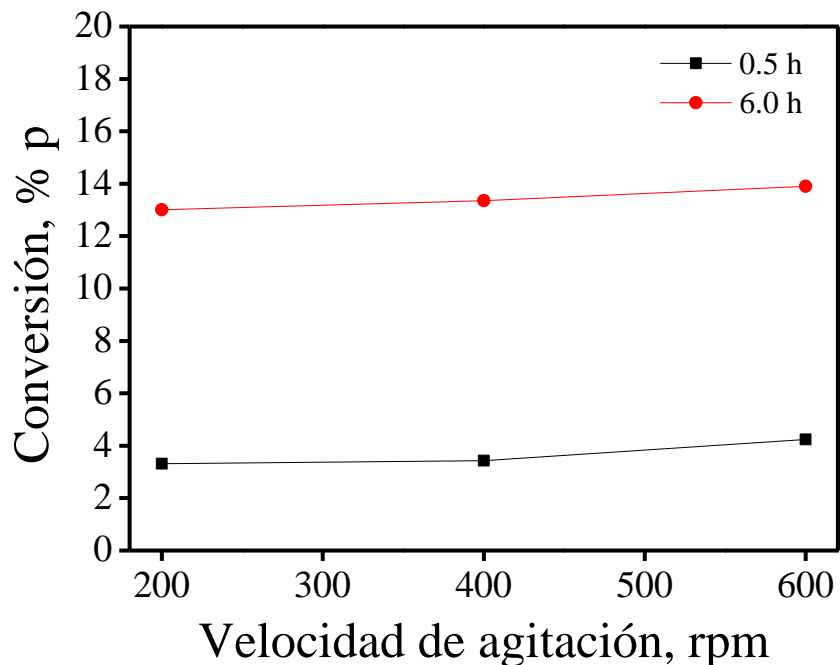
### B.1.1 Efecto de la velocidad de agitación

Como se recordará, en la sección 2.6.2 del Capítulo 2 se listan los factores y DoE más reportados en la esterificación de ácido láurico (AL) con glicerina (Gli). Los factores más analizados son la relación molar Gli:AL, temperatura y cantidad de catalizador [1–5]. Sin embargo, algunos estudios incorporan factores adicionales, como el tiempo de reacción [6–8] y la velocidad de agitación [8]. En esta sección se presentan los resultados de los experimentos preliminares de la velocidad de agitación.

En la Figura B.1, se muestra el gráfico de la velocidad de agitación a condiciones de baja severidad utilizando 1 % de catalizador, relación Gli:AL de 1:1, temperatura de 100°C y tiempo de reacción de 0.5 y 6 h. La velocidad de agitación se incrementó en 200, 400 y 600 rpm. El análisis se realizó bajo estas condiciones con la finalidad de observar el efecto de dicho factor en la conversión del AL.

Los resultados muestran que la conversión de AL incrementó solo 1% de 200 a 600 rpm para los tiempos de 0.5 y 6 horas, respectivamente. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos, se decidió no considerar a la variable velocidad de agitación en el CCD-FC y su valor se mantuvo en 400 rpm para todos los experimentos del CCD-FC.





**Figura B.1.** Efecto de la velocidad de agitación en la esterificación de AL con metanol.

## B.2 Resultados complementarios del CCD-FC

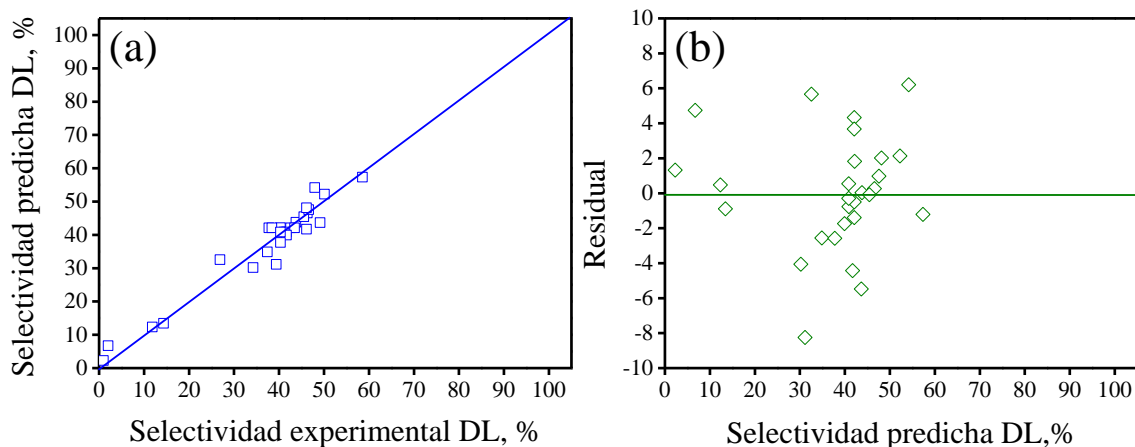
### B.2.1 Modelo de regresión completo para la respuesta selectividad a dilaurina

En la Tabla B.1 se presentan los valores de los parámetros del modelo de regresión completo (ver sección 5.6.1) para la selectividad a dilaurina ( $S_{DL}$ ), los cuales fueron calculados con el software DataFit 7.1 utilizando la opción de regresión no lineal. Al pie de página de la Tabla B.1 se presenta información estadística que permite determinar la calidad del ajuste del modelo.

La Figura B.2 muestra el gráfico de paridad (Figura B.2a) y de residuales (Figura B.2b) de la  $S_{DL}$ . En el gráfico de paridad se aprecia poca dispersión de los puntos lo cual indica un buen ajuste de los valores predichos por el modelo. El gráfico de residuales exhibe algunos valores residuales extremos lo cual se puede atribuir a errores de predicción poco significativos ya que la mayoría de los residuales muestra una considerable aleatoriedad de los puntos indicando que el modelo es adecuado para los datos.

**Tabla B.1.** Parámetros del modelo de regresión completo de segundo orden estimados vía regresión para predecir los valores de la respuesta experimental  $S_{DL}$ .

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
$a_0$	$-1.081 \times 10^2$	$a_{44}$	$7.428 \times 10^{-2}$
$a_1$	$6.725 \times 10^0$	$a_{12}$	$1.670 \times 10^{-1}$
$a_2$	$5.340 \times 10^0$	$a_{13}$	$-3.529 \times 10^{-2}$
$a_3$	$1.307 \times 10^0$	$a_{14}$	$-2.275 \times 10^{-1}$
$a_4$	$1.208 \times 10^1$	$a_{23}$	$-2.578 \times 10^{-2}$
$a_{11}$	$-2.729 \times 10^{-1}$	$a_{24}$	$2.986 \times 10^{-1}$
$a_{22}$	$-6.990 \times 10^{-1}$	$a_{34}$	$-6.276 \times 10^{-2}$
$a_{33}$	$-2.391 \times 10^{-3}$		
Información estadística de la regresión			
$SS_{Reg}$	5014.47	$F_{c\ reg}$	15.73
$SS_{LoF}$	270.86	$F_{crit\ reg\ (0.05,13,14)}$	2.50
$SS_{Error}$	295.89	valor-p para LoF	0.000 (< 0.05)
$R^2$	0.9442		



**Figura B.2.** (a) Gráfico de paridad de SML experimental vs SML predicha, (b) residuales como función de la respuesta predicha. Ambos fueron construidos con el modelo de regresión completo.

B.2.2 Cálculo de contrastes y tabla de signos

La SS de los diferentes tratamientos se determinan a partir del cálculo de los contrastes. En el CCD-FC, los contrastes que se contemplan son de tres tipos: el contraste factorial, axial y de interacción binaria con las respuestas obtenidas del DoE. Se denomina contraste por el hecho de que son combinaciones lineales, donde los coeficientes asociados a un signo suman cero (+1 + 1 - 1 - 1 = 0) [9]. El cálculo de los contrastes de manera general se realiza con la Ecuación B.2 y la ayuda de una tabla de signos, *vide* Tabla B.2. La ecuación se basa en la sumatoria de la respuesta asociada del tratamiento “i” de la matriz experimental y se expresa como “ $y_i$ ”, este término se multiplica por el coeficiente del contraste “ $c_i$ ” tomando valores de (-1 o +1) dependiendo el signo que indique la tabla. La ecuación se utiliza para los factores A, B, ..., K que pueden tener 2 o más niveles [9].

$$\text{Contraste}_{A, B, \dots, K} = \sum c_i y_i = (a \pm 1)(b \pm 1) \dots (k \pm 1) \tag{B.2}$$

En la Tabla B.2, se presenta la denominada tabla de signos que se utilizó para calcular los contrastes de los efectos principales y de interacción de los cuatro factores analizados en la esterificación de AL con Gli en el CCD-FC. El termino fuente de variación o tratamiento, hace referencia a la combinación específica de niveles de uno o más factores [9]. Las interacciones entre factores dependiendo del DoE se conocen como interacciones de 2 vías (2 factores interaccionan), 3 vías (3 factores interaccionan) y así sucesivamente. Por ejemplo, para un DoE tipo  $2^k$  con  $k=5$  las interacciones resultantes son de 2, 3, 4 y 5 vías. Para el caso del DoE tipo CCD-FC con  $k= 4$  solamente contempla las interacciones de 2 vías generando 6 interacciones binarias. Cada factor está determinado por tres niveles (-, 0, +) y la construcción de la tabla de signos se construyó multiplicando las columnas que intervienen en la interacción ( $x_1, \dots, x_4$ ) para generar los contrastes respectivos ( $x_1x_2, \dots, x_3x_4$ ). Por ejemplo, para calcular el contraste de la interacción  $x_1x_2$ , se multiplica la columna de signos  $x_1$  por la columna de signos  $x_2$  y el resultado de la multiplicación es la columna de signos de la interacción  $x_1x_2$ . La región de los bloques del punto central y axial no exhiben signo. Sin embargo, el cálculo del contraste axial para cada factor también es cuantificado y su contribución es contemplada en el cálculo del contraste total de cada factor para determinas la SS.



**Tabla B.2.** Tabla de signos asociada a la matriz experimental global del CCD-FC determinada por la interacción binaria de los factores.

Tratamiento	Efecto o interacción factorial									
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	X <sub>1</sub> X <sub>4</sub>	X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub> X <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> X <sub>4</sub>
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-
3	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
4	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
5	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
6	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
7	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
8	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+
9	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
10	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
11	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-
12	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
13	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
14	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-
15	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	-α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	+α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	-α	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	+α	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	-α	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	+α	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	-α	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	+α	0	0	0	0	0	0

En el contexto de una interacción binaria, el contraste entre dos factores (A y B) se define por la Ecuación B.3. El término de la ecuación ( $\bar{y}_{A+B^+}$ ) son los valores promedio de las respuestas del bloque factorial cuando los factores A y B se encuentran en el nivel superior (+1), y ( $\bar{y}_{A-B^-}$ ) son los valores promedio de las respuestas del bloque factorial cuando los



factores A y B se encuentra en el nivel superior nivel inferior (-1). El término  $(\bar{y}_{A-B^+})$  hace referencia al valor promedio de la respuesta cuando el factor A se encuentra en el nivel inferior y el factor B se encuentra en el nivel superior y de manera similar para el término  $(\bar{y}_{A^+B^-})$ . El resto de los contrastes de interacción (AC, AD, AE, etc.), se calculan de manera similar siguiendo la lista de signos asociados a los diferentes tratamientos. En el caso de los contrastes asociados a los factores individuales, se procede de manera similar, el cálculo relaciona el promedio de las respuestas en los cuales el factor se encuentra en los niveles alto (+1) y bajo (-1), lo cual es fácil de identificar con la tabla de signos (ver Tabla B.2).

$$\text{Contraste}_{AB} = (\bar{y}_{A^+B^+} - \bar{y}_{A^-B^+}) - (\bar{y}_{A^+B^-} - \bar{y}_{A^-B^-}) \quad (\text{B.3})$$

A partir de los valores de los distintos contrastes (factorial, axial e interacción), es posible calcular la suma de los cuadrados (SS) y, de manera simultánea, obtener el valor de la media de los cuadrados (MS) para cada uno de los tratamientos del CCD-FC. La SS de cada tratamiento contempla el contraste factorial y axial como se define en la Ecuación B.4. Y los valores de la MS de dichos tratamientos se obtienen dividiendo la SS con los grados de libertad del tratamiento (DF) como se refiere en la Ecuación B.5. Los grados de libertad en los tratamientos solo puede tener dos niveles (-1 o +1), por lo tanto, solo tendrán un grado de libertad.

$$SS = \frac{(\text{Contraste total})^2}{2^k + 2k} = \frac{(\text{Contraste factorial} + \text{Contraste axial})^2}{2^k + 2k} \quad (\text{B.4})$$

$$MS = \frac{SS}{DF} \quad (\text{B.5})$$

Además de las SS y MS, también se calculan los valores de  $SS_{E,\text{total}}$  y  $MS_{E,\text{total}}$ . La  $SS_{E,\text{total}}$  cuyo valor se obtiene con la Ecuación B.6, incorpora la contribución de la falta de ajuste (LoF) y el error puro (PE). El PE es una medida del error independiente del diseño de experimentos determinado a partir de la desviación de las réplicas en el punto central. Este error se utiliza cuando por cuestiones de optimización de recursos y de tiempo no se generan réplicas completas de la matriz experimental [10]. La contribución de la  $SS_{PE}$  se puede determinar con la Ecuación B.7.



$$SS_{E,\text{total}} = SS_{\text{LoF}} + SS_{\text{PE}} \quad (\text{B.6})$$

$$SS_{\text{PE}} = \sum (y_{c,i} - \bar{y}_c)^2 \quad (\text{B.7})$$

El valor de LoF se deduce de la Ecuación B.6; es decir, conocido el valor de la  $SS_{\text{PE}}$  Ecuación B.7 se puede conocer el valor  $SS_{E,\text{total}}$  utilizando la Ecuación B.8. Este valor corresponde a la sumatoria de todas las respuestas de cada experimento generado por el modelo menos la respuesta calcula y elevado al cuadrado. Y la media de cuadrados del error puro ( $MS_{\text{PE}}$ ) se determina mediante la Ecuación B9; donde  $n_c$  es la cantidad de réplicas en el punto central.

$$SS_{E,\text{total}} = \sum_{i=1}^{n_{\text{exp}}} (\hat{Y} - Y)^2 \quad (\text{B.8})$$

$$MS_{\text{PE}} = \frac{SS_{\text{PE}}}{(n_c - 1)} \quad (\text{B.9})$$

Determinados todos los valores de SS y MS de cada tratamiento se aplica la prueba-F o prueba estadística de Fisher. Esta prueba se encarga de evaluar la significancia estadística de dichos tratamientos para aceptar o rechazar la hipótesis nula. La hipótesis nula es rechazada cuando el valor calculado de F ( $F_c$ ) es mayor que el valor de la F crítica ( $F_{\text{crit}}$ ), esto es,  $F_c > F_{\text{crit}}$ . Los valores de  $F_c$  se calculan con la Ecuación B.10 la cual relaciona la MS y  $MS_{E,\text{Total}}$ . Y el valor de  $F_{\text{crit}}$  se obtiene de tablas al nivel de probabilidad determinado el cual puede ser del 90 – 99%, con los grados de libertad respectivos del tratamiento[9,11].

$$F_c = \frac{MS}{MS_{E,\text{Total}}} \quad (\text{B.10})$$

La prueba-p es otro parámetro estadístico para conocer la significancia de los tratamientos. La prueba-p, en sentido estricto, depende de los resultados generados por la prueba-F [12]. Es decir, el valor p calculado requiere del valor de  $F_c$  y los grados de libertad de cada uno de los tratamientos junto con el error. Si el valor p calculado es menor a 0.05 se dice que el tratamiento es estadísticamente significativo a un nivel de confianza de 95 %. El valor p usualmente se truncan en 3 decimales y los valores menores a 0.001 se suelen reportar como 0.000 [13].



B.2.3 ANOVA y significancia estadística de la respuesta selectividad a dilaurina

La Tabla B.3 se presentan los resultados del ANOVA para la  $S_{DL}$ . Solo los efectos lineales de la Gli:AL y Mcat, fueron estadísticamente significativos al 95 % de probabilidad ( $F_c$  de 63.6 y 104.9 y, respectivamente vs  $F_{crit}$  de 4.67) notando que la Tiempo es la variable con el mayor impacto sobre los valores de la respuesta, mientras que ninguno de los cuatro efectos cuadráticos exhibió significancia estadística sobre la base de los prueba F y el valor p. Las interacciones binarias Gli:AL – Temp y Temp – Tiempo mostraron significancia estadística y la interacción Temp – Tiempo es la de mayor importancia al exhibir el valor de  $F_c$  (=25.7) más alto.

**Tabla B.3.** Resultados del ANOVA del CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{DL}$ .

Fuente de variación o tratamiento	DF	SS	MS	$F_c$	$F_{crit}$ al 95 % prob.	Valor-p	$F_c > F_{crit}$ , o valor-p < 0.05
<i>Modelo Completo</i>	14	5014.5	358.2	15.74	2.55	0.000	Sign.
Gli/AL	1	3.9	3.9	0.17	4.67	0.684	No sign.
Mcat	1	43.8	43.8	1.92	4.67	0.189	No sign.
Temp	1	1448.9	1448.9	63.65	4.67	0.000	Sign.
Tiempo	1	2387.7	2387.7	104.90	4.67	0.000	Sign.
(Gli/AL) <sup>2</sup>	1	7.5	7.5	0.33	4.67	0.576	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	1	20.2	20.2	0.89	4.67	0.364	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	1	22.1	22.1	0.97	4.67	0.342	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	1	0.8	0.8	0.04	4.67	0.853	No sign.
Gli/AL-Mcat	1	11.2	11.2	0.49	4.67	0.496	No sign.
Gli/AL-Temp	1	152.6	152.6	6.70	4.67	0.022	Sign.
Gli/AL-Tiempo	1	39.1	39.1	1.72	4.67	0.212	No sign.
Mcat-Temp	1	52.1	52.1	2.29	4.67	0.154	No sign.
Mcat-Tiempo	1	43.1	43.1	1.90	4.67	0.192	No sign.
Temp-Tiempo	1	583.9	583.9	25.65	4.67	0.000	Sign.
<i>Error total</i>	13	295.9	22.8				
Error LoF	10	270.9	27.1	3.24	8.79	0.181	No sign.
Error puro	3	25.0	8.4				
Total	27	5310.4					



*B.2.4 Cuantificación de efectos e interacciones y determinación de intervalos de confianza para la respuesta selectividad a dilaurina*

La magnitud de los tratamientos lineales y de interacción se estima mediante el cálculo de efectos. La Ecuación B.11 expresa el cómputo del efecto principal lineal, el cual considera la suma del contraste factorial determinado con ayuda de la tabla de signos (Tabla B.2) y el contraste axial obtenido de la diferencia de los puntos axiales al nivel  $+\alpha$  y  $-\alpha$ . En la Ecuación B.11,  $n_f$  es el número de factores ( $n_f=4$ ) y  $n_{ax}$  es el número de niveles en los puntos axiales ( $n_{ax}=2$ ). Por su parte, con la Ecuación B.12 se obtiene el efecto de interacción, el cual se estima con la suma del contraste de interacción del bloque factorial apoyado con la tabla de signos (ver Tabla B.2). El SE de los tratamientos resulta de dividir la desviación estándar por la raíz cuadrada del tamaño de la muestra y se estima con las Ecuaciones B.13 y B.14.

$$\text{Efecto lineal} = \frac{\text{Contraste total}}{2^{[(n_f-1)+(n_{ax}-1)]}} = \frac{\text{Contraste factorial} + \text{Contraste axial}}{2^{[(n_f-1)+(n_{ax}-1)]}} \quad (\text{B.11})$$

$$\text{Efecto de interacción} = \frac{\text{Contraste interacción}}{2^{(n_f-1)}} \quad (\text{B.12})$$

$$\text{SE}_{\text{lineales}} = 2 \sqrt{\frac{\text{MSE}}{2+2^k}} \quad (\text{B.13})$$

$$\text{SE}_{\text{interacción}} = \sqrt{\frac{\text{MSE}}{n 2^{k-2}}} \quad (\text{B.14})$$

La Tabla B.4 exhibe la magnitud de los diferentes tratamientos del CCD-FC con sus respectivos IC obtenidos con 13 grados de libertad del error total y un valor de  $t\text{-stud} = 2.160$  para la  $S_{DL}$ . Los tratamientos que muestran significancia estadística son los tratamientos lineales Temp (17.94) y Tiempo (23.04) con signo positivo, lo que implica que, al incrementar el nivel de estos factores en el diseño, el valor de la  $S_{DL}$  se favorezca. Las interacciones binarias Gli:AL – Temp (= -6.18) y Temp – Tiempo (= -12.08) exhiben signos negativos, respectivamente. El signo negativo indica que el efecto de la primera variable sobre la respuesta es más notorio en tanto se disminuya el nivel de la segunda variable, esto se puede apreciar en los gráficos de interacción binaria de la sección 5.5.2 del capítulo 5.



Notar que los efectos lineales de la Gli:AL y Mcat, los cuatro efectos cuadráticos, y las interacciones binarias Gli:AL – Mcat, Gli:AL – Tiempo, Mcat – Temp y Mcat – Tiempo no mostraron significancia estadística.

**Tabla B.4.** Cuantificación de los efectos lineales, cuadráticos e interacciones binarias con intervalos de confianza al 95 % en el CCD-FC aplicado a la esterificación heterogénea de AL con Gli para producir ML para la respuesta  $S_{DL}$ .

	Intervalo de confianza			Valor-T	Valor-p	Valor-p < 0.05
	(Valor principal $\pm$ 2.160 SE) <sup>1</sup>					
Gli/AL	-0.94	$\pm$	-0.91	-0.42	0.684	No sign.
Mcat	-3.12	$\pm$	-3.00	-1.39	0.189	No sign.
Temp	17.94	$\pm$	17.24	7.98	0.000	Sign.
Tiempo	23.04	$\pm$	22.12	10.24	0.000	Sign.
(Gli/AL) <sup>2</sup>	-3.42	$\pm$	-1.23	-0.57	0.576	No sign.
(Mcat) <sup>2</sup>	-5.60	$\pm$	-2.03	-0.94	0.364	No sign.
(Temp) <sup>2</sup>	-5.86	$\pm$	-2.14	-0.99	0.342	No sign.
(Tiempo) <sup>2</sup>	1.12	$\pm$	0.41	0.19	0.853	No sign.
Gli/AL-Mcat	1.68	$\pm$	1.51	0.70	0.496	No sign.
Gli/AL-Temp	-6.18	$\pm$	-5.59	-2.59	0.022	Sign.
Gli/AL-Tiempo	-3.12	$\pm$	-2.83	-1.31	0.212	No sign.
Mcat-Temp	-3.60	$\pm$	-3.26	-1.51	0.154	No sign.
Mcat-Tiempo	3.28	$\pm$	2.98	1.38	0.192	No sign.
Temp-Tiempo	-12.08	$\pm$	-10.93	-5.06	0.000	Sign.

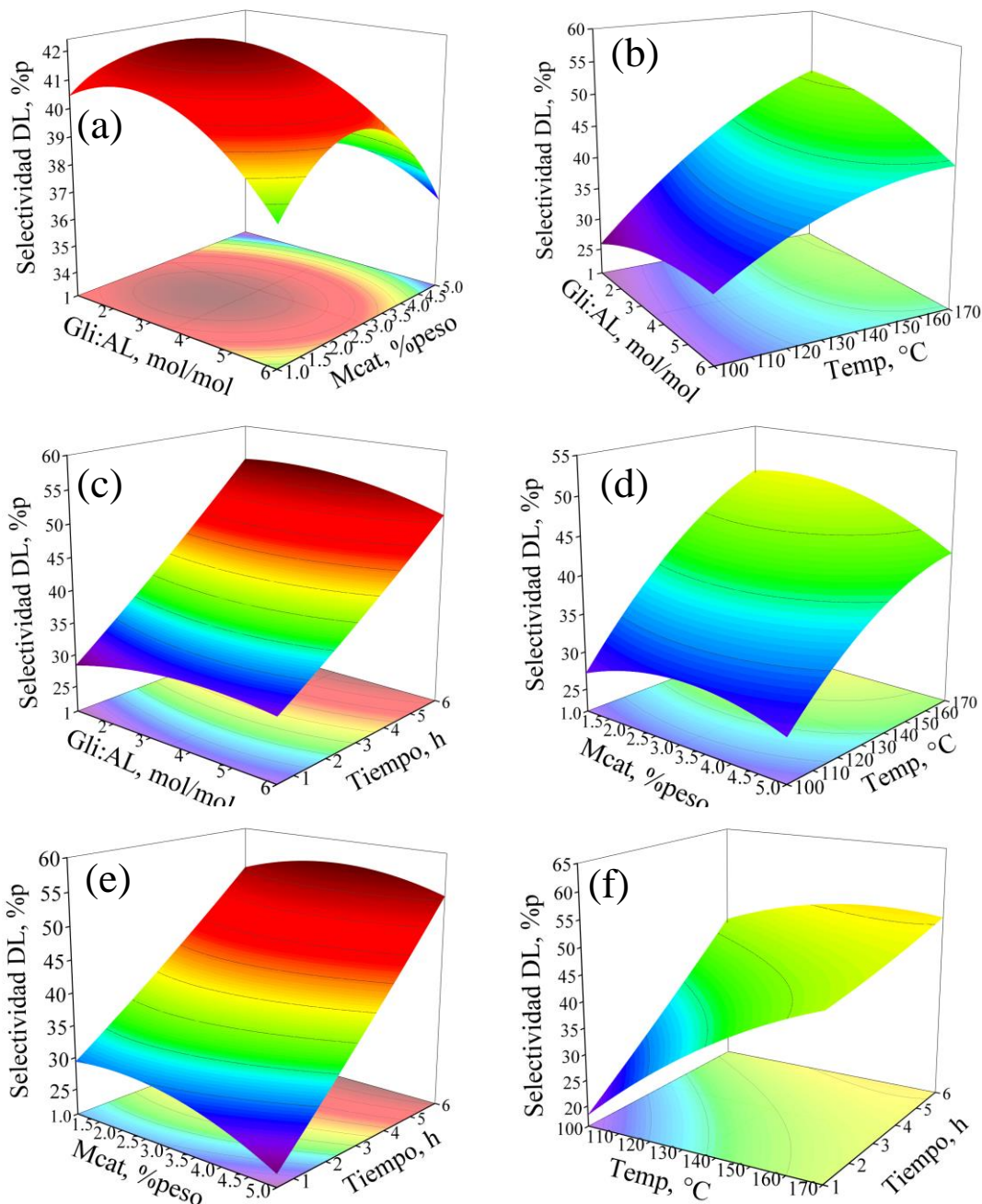
<sup>1</sup> El número 2.160 fue tomado de tablas de la prueba-t en un 95 % de probabilidad y los grados de libertad del total del error (=13), ver Tabla B.3.

### B.2.5 Gráficos de superficie de respuesta para la selectividad a dilaurina

La Figura B.3 muestra los GSR para la respuesta  $S_{DL}$ . Con respecto a la interacción Gli:AL vs Mcat (B.3a) se despliega un punto de máximo valor de respuesta [14,15] con curvatura convexa debido a los valores negativos de los parámetros cuadráticos  $x_{11}$  ( $-2.729 \times 10^{-1}$ ) y  $x_{22}$  ( $-6.990 \times 10^{-1}$ ) asociados a los factores Gli:AL y Mcat, respectivamente. Por otro



lado, las interacciones Gli:AL vs Temp (B.3Figura 5.18c) y Mcat vs Tiempo (B.3Figura 5.18e), Mcat vs Temp (B.3Figura 5.18d) y Temp vs Tiempo (B.3f) exhiben superficies del tipo colina ascendente [16].



**Figura B.3.** Gráficos de superficie de respuesta con gráficos de contorno generados del modelo de regresión completo para la  $S_{DL}$ : (a) Gli:AL vs Mcat, (b) Gli:AL vs Temp, (c) Gli:AL vs Mcat, (d) Mcat vs Temp, (e) Mcat vs Tiempo y (f) Temp vs Tiempo.

### B.3 Referencias bibliográficas

- [1] N.A.M. Shahrin, P.W. Chin, N.A. Serri, Crude glycerol utilisation in monolaurin production using immobilised *Rhizomucor miehei* lipase: optimisation and thermodynamics study, *J. Oil Palm Res.* 31 (2019) 615–623. <https://doi.org/10.21894/jopr.2019.0054>.
- [2] C.C.B. Pereira, M.A.P. Da Silva, M.A.P. Langone, Enzymatic synthesis of monolaurin, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 114 (2004) 433–445. <https://doi.org/10.1385/ABAB:114:1-3:433>.
- [3] F. Hamerski, M.A. Prado, V.R. da Silva, F.A.P. Voll, M.L. Corazza, Kinetics of layered double hydroxide catalyzed esterification of fatty acids with glycerol, *React. Kinet. Mech. Catal.* 117 (2016) 253–268. <https://doi.org/10.1007/s11144-015-0942-0>.
- [4] F. Hamerski, M.L. Corazza, LDH-catalyzed esterification of lauric acid with glycerol in solvent-free system, *Appl. Catal. A Gen.* 475 (2014) 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.01.040>.
- [5] X. Han, G. Zhu, Y. Ding, Y. Miao, K. Wang, H. Zhang, Y. Wang, S. Bin Liu, Selective catalytic synthesis of glycerol monolaurate over silica gel-based sulfonic acid functionalized ionic liquid catalysts, *Chem. Eng. J.* 359 (2019) 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.169>.
- [6] C. Xu, J. Gan, X. Mei, Y. Zhou, J. Duanmu, G. Zhu, H. Zhang, X. Han, Y. Wang, S. Bin Liu, Highly Active silver ion-exchanged silicotungstic acid catalysts for selective esterification of glycerol with lauric acid, *Catal. Letters.* 150 (2020) 3584–3597. <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03264-2>.
- [7] P. Hoo, A.Z. Abdullah, Monolaurin yield optimization in selective esterification of glycerol with lauric acid over post impregnated HPW/SBA-15 catalyst, *Korean J. Chem. Eng.* 33 (2016) 1200–1210. <https://doi.org/10.1007/s11814-015-0246-0>.
- [8] R. Chakraborty, E. Mandal, Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation,



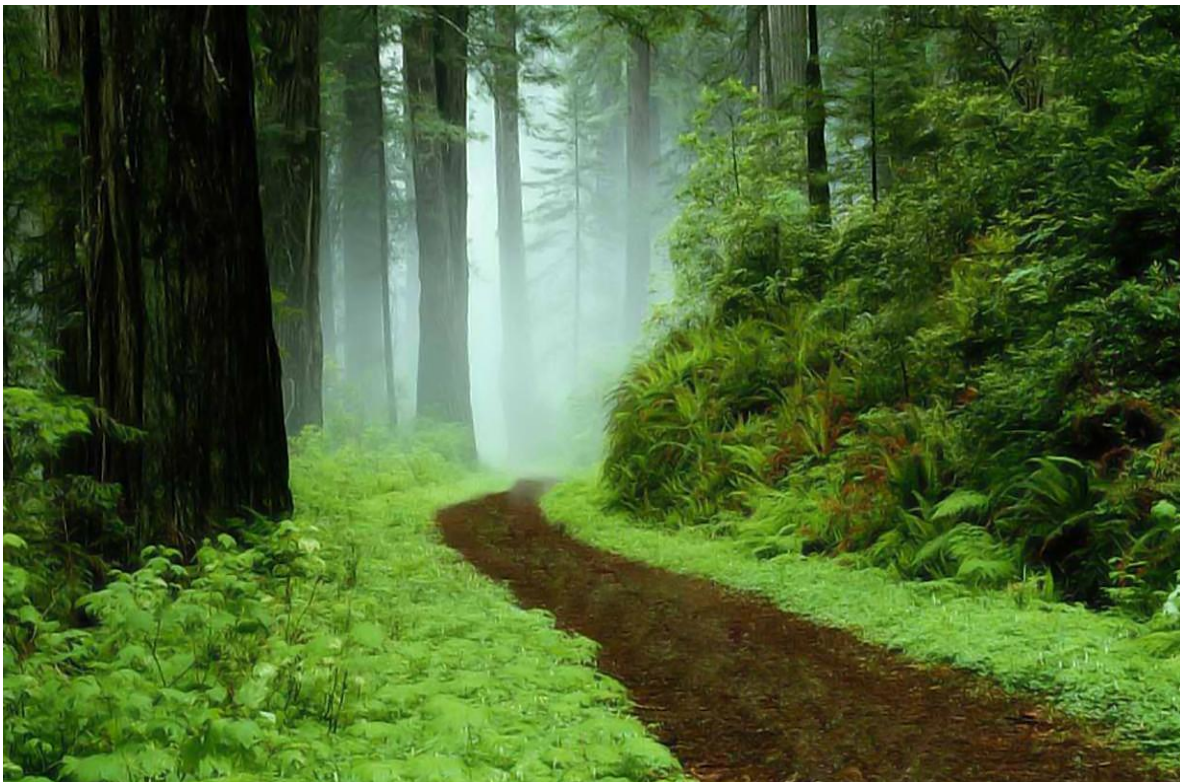
- J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 50 (2015) 93–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.024>.
- [9] H. Pulido Gutiérrez, R. De la Vara Salazar, Análisis y diseño de experimentos, Editorial McGraw-Hill, México, (2008).
- [10] D.C. Montgomery, Design and analysis of experiments, Editorial Wiley, New York, United States of America, (2012).
- [11] Calculator: Critical F-value, Free statistics calculators, <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=4>, (acceso: Junio 2024).
- [12] Calculator: p-Value for a student t-Test, Free statistics calculators, <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=8>, . (acceso: Junio 2024).
- [13] How to report a P-value, Statistical consulting centre, <https://scc.ms.unimelb.edu.au/resources/understanding-p-values/report-on-p-values>, (acceso: Junio 2024).
- [14] I.D. Boateng, Application of graphical optimization, desirability, and multiple response functions in the extraction of food bioactive compounds, Food Eng. Rev.15 (2023) 309–328. <https://doi.org/10.1007/s12393-023-09339-1>.
- [15] M.C. Breitzkreitz, H.C. Goicoechea, Introduction to quality by design in pharmaceutical manufacturing and analytical development, Editorial Springer, Switzerland, (2023).
- [16] F.M. Reyes-Cruz, J.D. Santamaría-Juárez, M. Sánchez-Cantú, R. Quintana-Solórzano, Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box-Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture, RSC. Adv. 14 (2024) 17990–18002.  
<https://doi.org/10.1039/d4ra02750g>.



# Apéndice C

**Información complementaria del Capítulo VI de la esterificación de ácido láurico con metanol**

---



*“Si ella te tiene de la mano no te puedes hundir. Bajo su manto nada hay que temer”*

*San Bernardo de Claraval*

## C.1 Análisis termodinámico de la esterificación de ácido láurico con metanol

### C.1.1 Termodinámica de la reacción

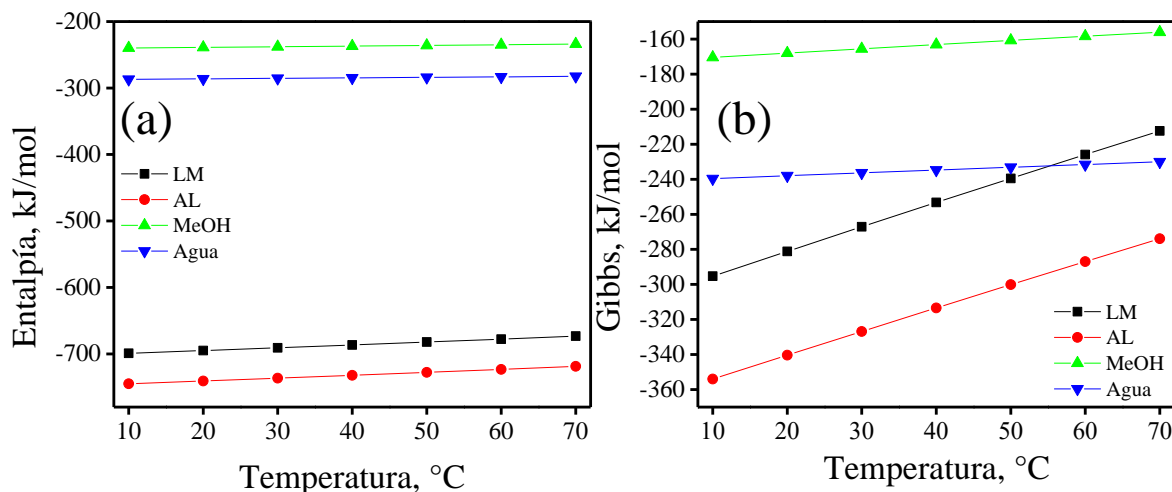
En esta sección se presenta un resumen de los resultados del análisis termodinámico de la esterificación de AL con metanol con la finalidad de identificar si existían restricciones termodinámicas para la producción de LM. Las propiedades termodinámicas de reactantes y productos se calcularon con el software comercial Aspen Plus V8.8 el cual tiene información termodinámica precargada en su librería de la plataforma NIST (*National Institute of Standards and Technology, NIST*) [1] y se utilizó el modelo termodinámico UNIQUAQ.

El modelo UNIQUAQ es recomendado para describir el comportamiento de sistemas químicos no ideales en fase líquida, gaseoso o mezcla de ambos como es el caso de los equilibrios líquido-líquido (ELL) y líquido-vapor (ELV). Además, tiene una buena capacidad para predecir el comportamiento de mezclas de compuestos polares, no polares y compuestos con un alto grado de no idealidad [2]. Por lo tanto, la elección del modelo termodinámico UNIQUAQ se basó por la capacidad de describir el ELL de los componentes presentes en la reacción de esterificación investigada que comprende moléculas polares (metanol y el agua) [3,4] y moléculas anfipáticas (con una parte polar y otra apolar) como el AL y LM [5].

La Figura C.1 muestra los valores de la energía libre de Gibbs estándar de formación ( $\Delta G_f^\circ$ ) y la entalpía estándar de formación ( $\Delta H_f^\circ$ ) de reactantes y productos en fase líquida a 1 atm de presión en el intervalo de temperatura de 10 – 70 °C. Los valores de la entropía estándar de formación ( $\Delta S_f^\circ$ ) se pueden calcular con la Ecuación C.1. Nótese que  $\Delta H_f^\circ$  y  $\Delta G_f^\circ$  de todas las especies tienen valores negativos y, comparativamente, los reactantes AL y metanol muestran valores más negativos respecto a los productos LM y agua. En otras palabras, considerando que la reacción es mol a mol (ver Sección 1.6.2 en el capítulo 1), los reactantes poseen mayor energía que los productos por lo que la reacción libera calor, es decir, es exotérmica. Respecto a la energía libre de Gibbs estándar de formación, los valores negativos indican que los productos son más estables que sus reactantes.

$$\Delta G_f^\circ = \Delta H_f^\circ - T \Delta S_f^\circ \quad (\text{C.1})$$





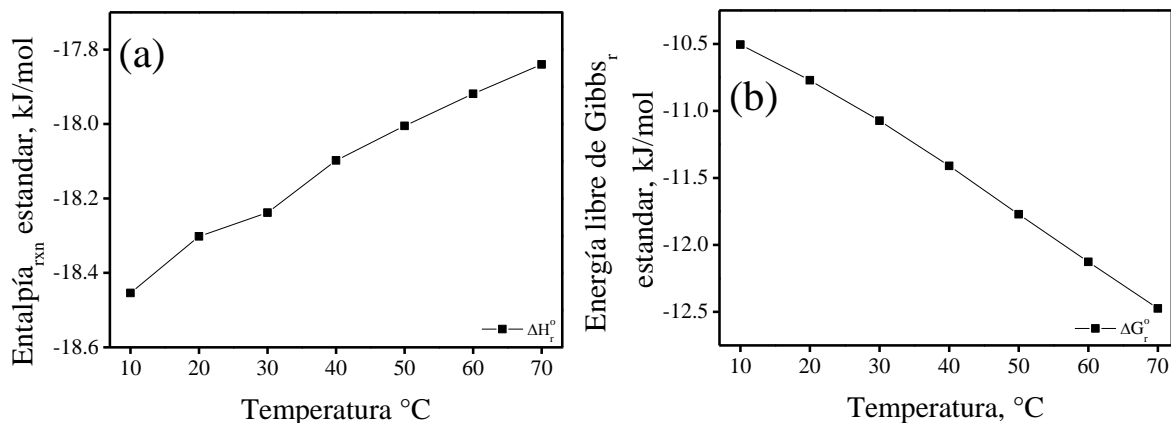
**Figura C.1.** Valores de la energía libre de Gibbs estándar de formación ( $\Delta G_f^0$ ) y la entalpía estándar de formación ( $\Delta H_f^0$ ) de reactantes y productos calculados entre 10 y 70 °C.

Conocidos los valores de  $\Delta H_f^0$  y  $\Delta G_f^0$  de reactantes y productos y la estequiometría de la reacción (ver Sección 1.6.2 en el capítulo 1), se calculó el calor o entalpía de la reacción ( $\Delta H_r^0$ ) y la energía libre de Gibbs estándar de la reacción ( $\Delta G_r^0$ ) utilizando las ecuaciones C.2 y C.3 [6] en el intervalo de 10 – 70 °C (ver Figura C.2).

$$\Delta H_r^0 = \sum \Delta H_f^0 \text{ productos} - \sum \Delta H_f^0 \text{ reactivos} \quad (\text{C.2})$$

$$\Delta G_r^0 = \sum \Delta G_f^0 \text{ productos} - \sum \Delta G_f^0 \text{ reactivos} \quad (\text{C.3})$$

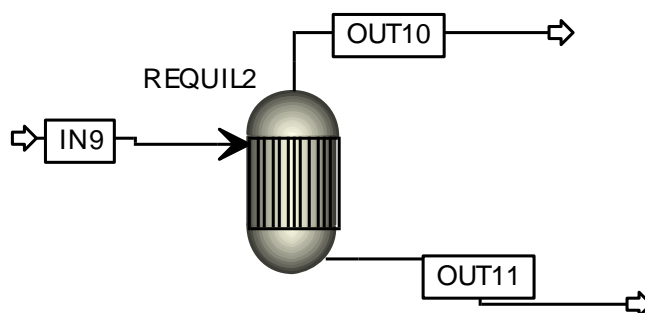
A 25 °C la entalpía estándar de la reacción es de  $-18.3$  kJ/mol (Figura C.2a) y la energía libre de Gibbs estándar de la reacción de  $-10.8$  kJ/mol (Figura C.2b) lo que indica confirma que la reacción es moderadamente exotérmica y exérgica, es decir, espontánea. Además, la entalpía de reacción estándar es muy poco sensible a los cambios de temperatura, mientras que la energía libre de Gibbs estándar de la reacción es moderadamente más negativa al aumentar la temperatura, lo que resultaría en una disminución en la constante de equilibrio  $K_e$ .



**Figura C.2.** Cálculo de los valores de la (a) Entalpía y (b) Energía libre de Gibbs estándar de reacción en el intervalo 10 – 70 °C.

### C.1.2 Conversiones al equilibrio en un reactor de equilibrio

Teniendo a la mano la información termodinámica de los reactantes y productos, la esterificación de AL-metanol se simuló en un reactor de equilibrio en Aspen Plus (Figura C.3) para determinar la conversión del AL y las composiciones en el equilibrio a diferentes temperaturas partiendo de una alimentación estequiométrica Metanol:AL y, posteriormente, alimentando un exceso de metanol.

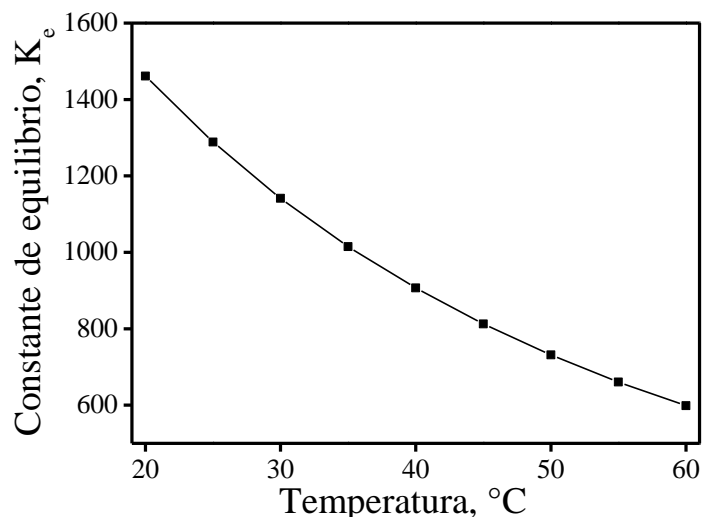


**Figura C.3.** Simulación de las composiciones de reactantes y productos en el equilibrio utilizando el reactor de equilibrio en Aspen Plus.

En la Figura C.4 se muestra la evolución de los valores de la  $K_e$  como función de la temperatura;  $K_e$  se estimó con la Ecuación C.4 en el intervalo de temperatura 20 a 60 °C. Se

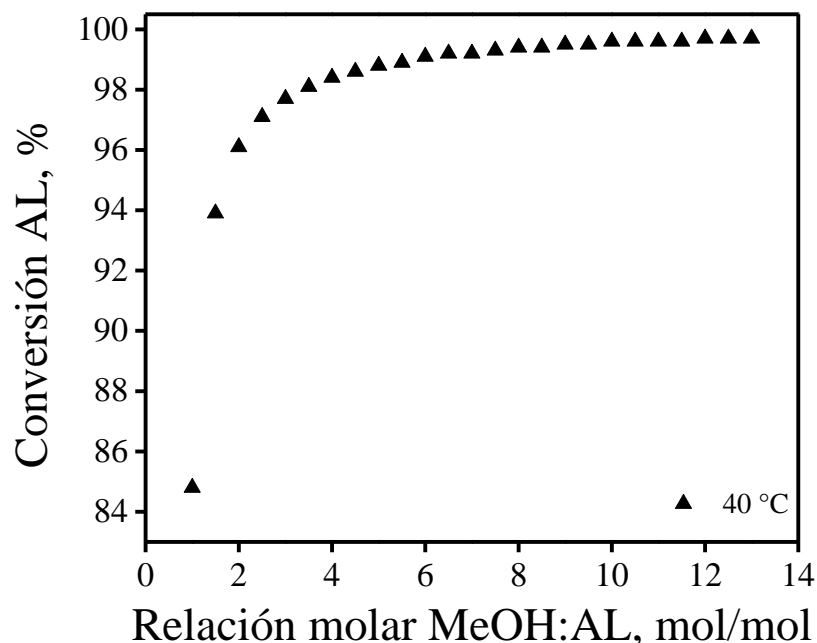
observa que el valor de  $K_e$  disminuye con la temperatura lo cual es consistente con la naturaleza exergónica (y exotérmica) de la esterificación de AL con metanol a LM. Por ejemplo, al incrementar la temperatura de 20 a 50 °C, el valor de  $K_{eq}$  casi disminuye a la mitad, de 1500 a 700.

$$K_{eq} = e^{\frac{\Delta G_r^0}{RT}} \quad (C.4)$$



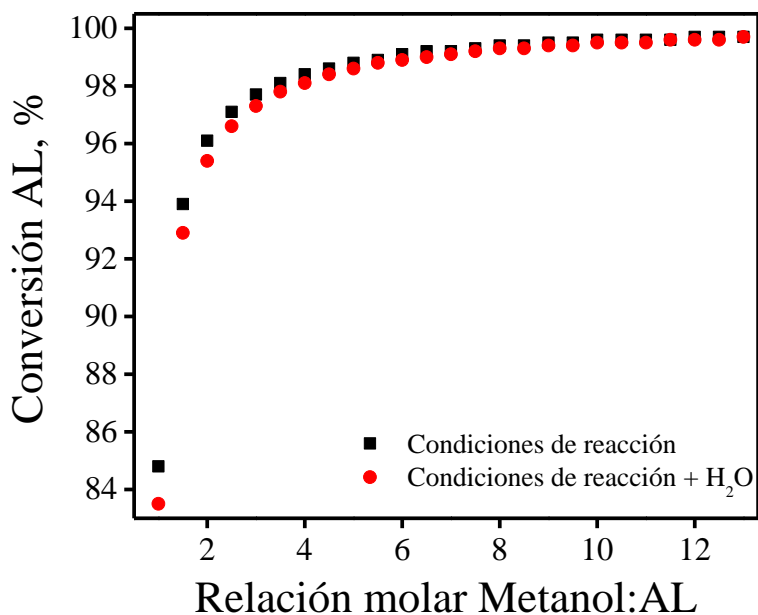
**Figura C.4.** Determinación de la constante de equilibrio en función de la temperatura de la esterificación de ácido láurico con metanol.

En la Figura C.5 se grafican los valores de la conversión al equilibrio del AL como función de la relación molar Metanol:AL (entre 1 y 13) manteniendo una temperatura de 40°C. De manera interesante, se observa que la conversión al equilibrio del AL se ve favorecida al usar un exceso de metanol en la reacción; en otras palabras, el exceso de metanol en la reacción favorece la reacción directa de formación de LM.



**Figura C.5.** Conversiones al equilibrio del AL durante su esterificación con metanol para producir LM a diferentes valores de relación molar MeOH:AL y 40 °C en la obtención de LM.

Durante el transcurso de la reacción se genera agua como subproducto (ver Sección 1.6.2 en el Capítulo 1), por lo cual, se consideró relevante simular el efecto del agua en la conversión al equilibrio del AL. Por tanto, en la Figura C.6 se incluyen dos series de datos de conversión de AL al equilibrio sin agua y con agua en la mezcla de reacción (relación AL:agua 1:1 molar), variando la relación molar de Metanol:AL de 1 a 13 a calculadas a 40 °C. Se observó que la adición del agua a la mezcla reaccionante MeOH - AL tiene un efecto negativo en la conversión de AL al equilibrio.



**Figura C.6.** Efecto de la adición de agua en la conversión al equilibrio de LA en la reacción de esterificación con metanol para producir LM alimentando variando la relación MeOH:AL de 1 a 13 mol/mol.

## C.2 Experimentos preliminares de la esterificación de ácido láurico con metano

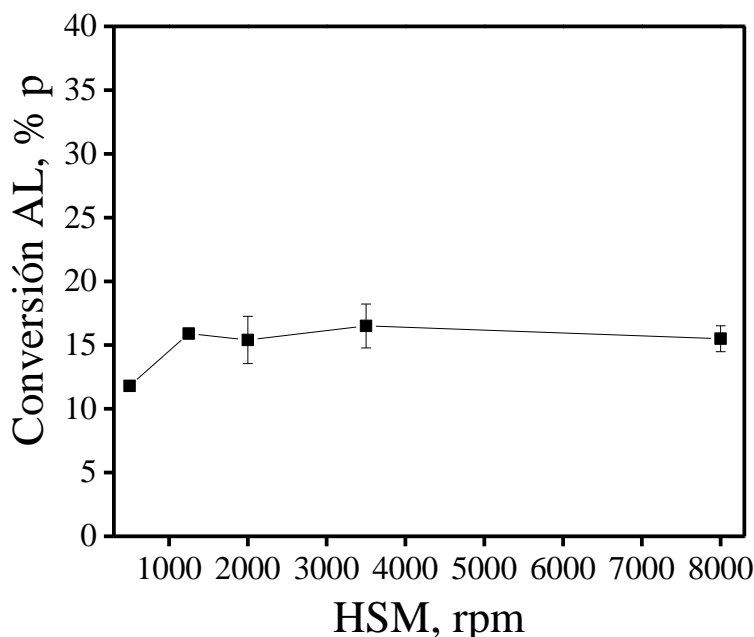
### C.2.1 Efecto de la velocidad de dispersión

Cómo se recordará en la sección 6.2 del Capítulo 6, por los beneficios reportados en la intensificación de reacciones, se decidió utilizar el uso del HSM en la esterificación de AL con metanol. La incorporación del HSM produce un contacto íntimo entre reactantes y catalizador por la formación de microgotas y reduce la resistencia a la transferencia de masa [7–10]. Por ende, conociendo que no existe mucha información sobre el uso del HSM en la obtención de LM (ver sección 2.6.1 en el capítulo 2), se realizaron experimentos preliminares con el fin de determinar la región de operación de la variable Mix en el CCD-FC presentado y discutido en el Capítulo 6.

En la Figura C.7, se muestra el gráfico de la reacción asistida por el HSM a condiciones de baja severidad utilizando 0.25% de catalizador, relación Metanol:AL de 1:1, tiempo de reacción de 1 min y temperatura de 40°C incrementando gradualmente la velocidad de

mezclado (Mix) de 500, 1250, 2000, 3500 y 8000 rpm. El análisis se realizó bajo estas condiciones con la finalidad de observar el efecto del factor Mix en la conversión del AL.[9]

Los resultados muestran que la conversión de AL incrementa continuamente en la región de 500, 1250 y 2000 rpm alcanzando una conversión del AL de 11.8 ( $\pm 0.4$ ), 15.9 ( $\pm 0.02$ ) and 15.4 ( $\pm 1.9$ ) %, respectivamente. Se observó que, al incrementar la velocidad de dispersión por encima de 2000 rpm, a 3,500 e incluso hasta 8,000 rpm la conversión del AL permaneció prácticamente invariable. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos, se decidió acotar la variable Mix entre 500 – 2000 rpm en el CCD-FC (*vide* Tabla 6.1 en el capítulo 6).



**Figura C.7.** Efecto de la velocidad de dispersión asistida por el uso del HSM en la esterificación de AL con metanol.

### C.2.2 Delimitación de la región experimental del diseño de experimentos CCD-FC

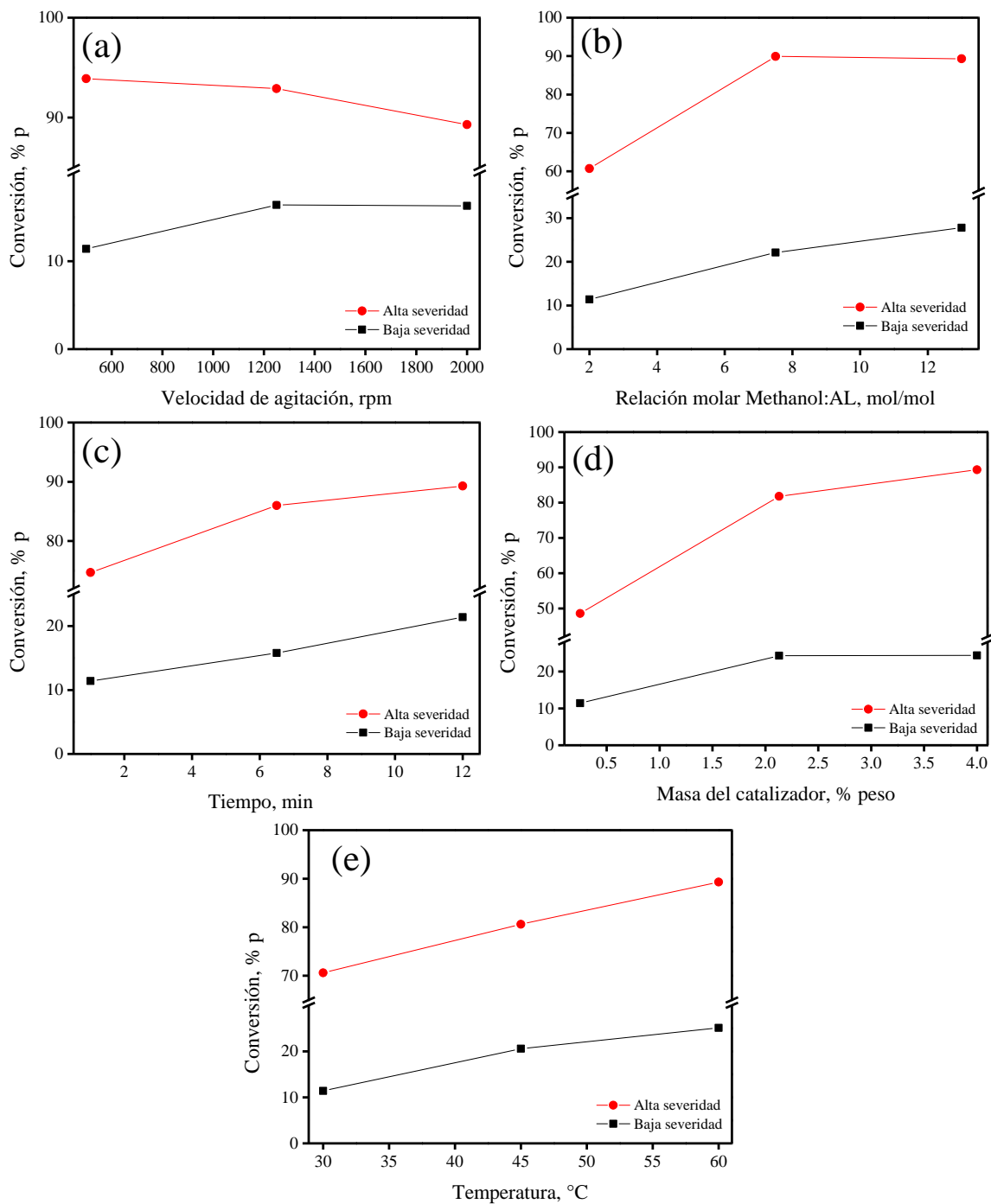
A continuación, se presentan los resultados de los experimentos preliminares que se realizaron para delimitar la región experimental de los factores del DoE. La Tabla C.1

compila las condiciones iniciales propuestas para los 5 factores (Mix, MeOH:AL, Tiempo, Mcat, y Temp). Esta tabla se construyó con información obtenida de la literatura (*vide* sección 2.6.2 del Capítulo 2), resultados del análisis termodinámico (sección C.1.1) y cálculos de equilibrio químico (sección C.1.2) y resultados de experimentos previos asociados al factor Mix (sección C.2.1). Con los resultados experimentales obtenidos a las condiciones de reacción mostradas en la Tabla C.1 se construyeron una serie de gráficos que se muestran en la Figura C.8. Notar que, por conveniencia, los factores se analizaron a condiciones de baja (BS) y alta severidad (AS) y se agregaron líneas de tendencia para poder bosquejar la presencia de posibles efectos (no-)lineales. En todos los gráficos se observó el incremento gradual de la conversión del AL, y también el cambio de pendiente en determinada sección del gráfico. Dicho cambio, es indicativo de la curvatura que exhibe el factor. Por lo tanto, el uso del CCD-FC es justificado ya que este DoE es una opción adecuada para analizar y cuantificar los efectos cuadráticos de los factores propuestos.

**Tabla C.1.** Condiciones de reacción de los experimentos preliminares efectuados para delimitar la región experimental del diseño CCD-FC.

Factor		Baja severidad	Alta severidad
Mix, rpm	500 – 2000	0.25 % de catalizador, 2:1 relación molar MeOH:AL, 1 min de reacción, 30 °C	4 % de catalizador, 13:1 relación molar MeOH:AL, 12 min de reacción, 60 °C
MeOH:AL, mol/mol	2:1 – 13:1	0.25 % de catalizador, 1 min de reacción, 30 °C, Mix, 500 rpm	4 % de catalizador, 12 min de reacción, 60 °C, Mix, 2000 rpm
Tiempo, min	1 – 12	0.25 % de catalizador, 2:1 relación molar MeOH:AL, 30 °C, Mix, 500 rpm	4 % de catalizador, 13:1 relación molar MeOH:AL, 60 °C, Mix, 2000 rpm
Mcat, %p	0.25 – 4	2:1 relación molar MeOH:AL, 1 min de reacción, 30 °C, Mix, 500 rpm	13:1 relación molar MeOH:LA, 12 min de reacción, 60 °C, Mix, 2000 rpm
Temp, °C	30 – 60	0.25 % de catalizador, 2:1 relación molar MeOH:AL, 1 min de reacción, Mix, 500 rpm	4 % de catalizador, 13:1 relación molar MeOH:AL, 12 min de reacción, Mix, 2000 rpm





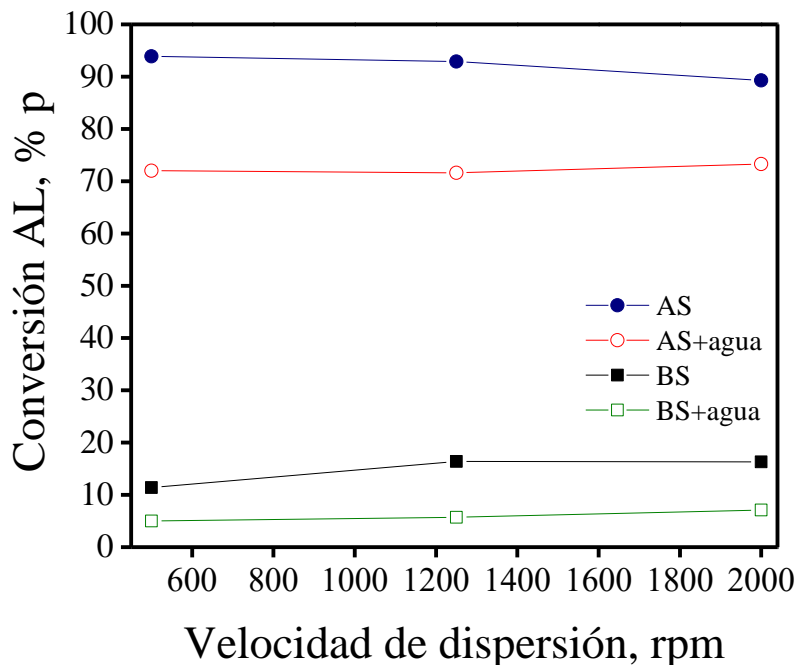
**Figura C.8.** Resultados de los experimentos preliminares para definir la región experimental analizando de manera independiente el impacto de la (a) Velocidad de dispersión, (b) Relación molar MeOH:AL, (c) Tiempo, (d) Masa del catalizador y (e) Temperatura sobre la conversión de AL.

### C.2.3 Efecto del agua

Como se recordará, durante la esterificación de AL con Metanol se genera agua como subproducto de la reacción. Por lo que en un reactor *batch* asistido por HSM se realizaron experimentos para indagar sobre el posible efecto al adicionar agua a la mezcla de reacción MeOH-AL sobre la conversión del AL. Los experimentos se realizaron a condiciones de BS (30 °C, 2:1 molar de MeOH:AL, 1 minuto y 0.25 % de catalizador) y AS (13:1 MeOH:AL, 12 minutos y 4 % de catalizador) incorporando agua al inicio del experimento con una relación molar AL:agua 1:1 (equivalente al agua estequiométrica que se generada durante la reacción) variando la velocidad de dispersión de 500 a 2,000 rpm.

Los resultados de estos experimentos en términos de la conversión de AL a diferentes velocidades de agitación, se muestran en la Figura C.9 diferenciando entre los resultados de las reacciones en donde solo se utilizaron los reactantes y el catalizador a BS (gráfico de color negro - símbolos sólidos) y a AS (gráfico de color azul con símbolos sólidos), de aquellos en los que se adicionó agua a la mezcla reaccionante a BS (gráfica verde símbolos vacíos) y AS (gráfica roja símbolos vacíos). En los experimentos donde se adicionó agua, se observó una disminución en la conversión del AL, siendo más evidente a las condiciones AS ya que durante el transcurso de la reacción una mayor cantidad de agua es generada logrando una conversión de hasta 70%. Hay que mencionar que este tipo de comportamiento también se ha reportado en la esterificación de ácidos carboxílicos utilizando ácidos minerales como catalizadores [11]. La disminución de la conversión se debe a que el agua producida diluye el efecto catalítico del ácido. Este efecto ya ha sido reportado por Liu *et al.* [12], donde investigaron el impacto del agua en la esterificación catalizada por ácido sulfúrico en fase líquida del ácido acético con metanol a 60 °C. Con la incorporación del HSM, sin embargo, parece claro que dicho efecto diluyente se ve atenuado.



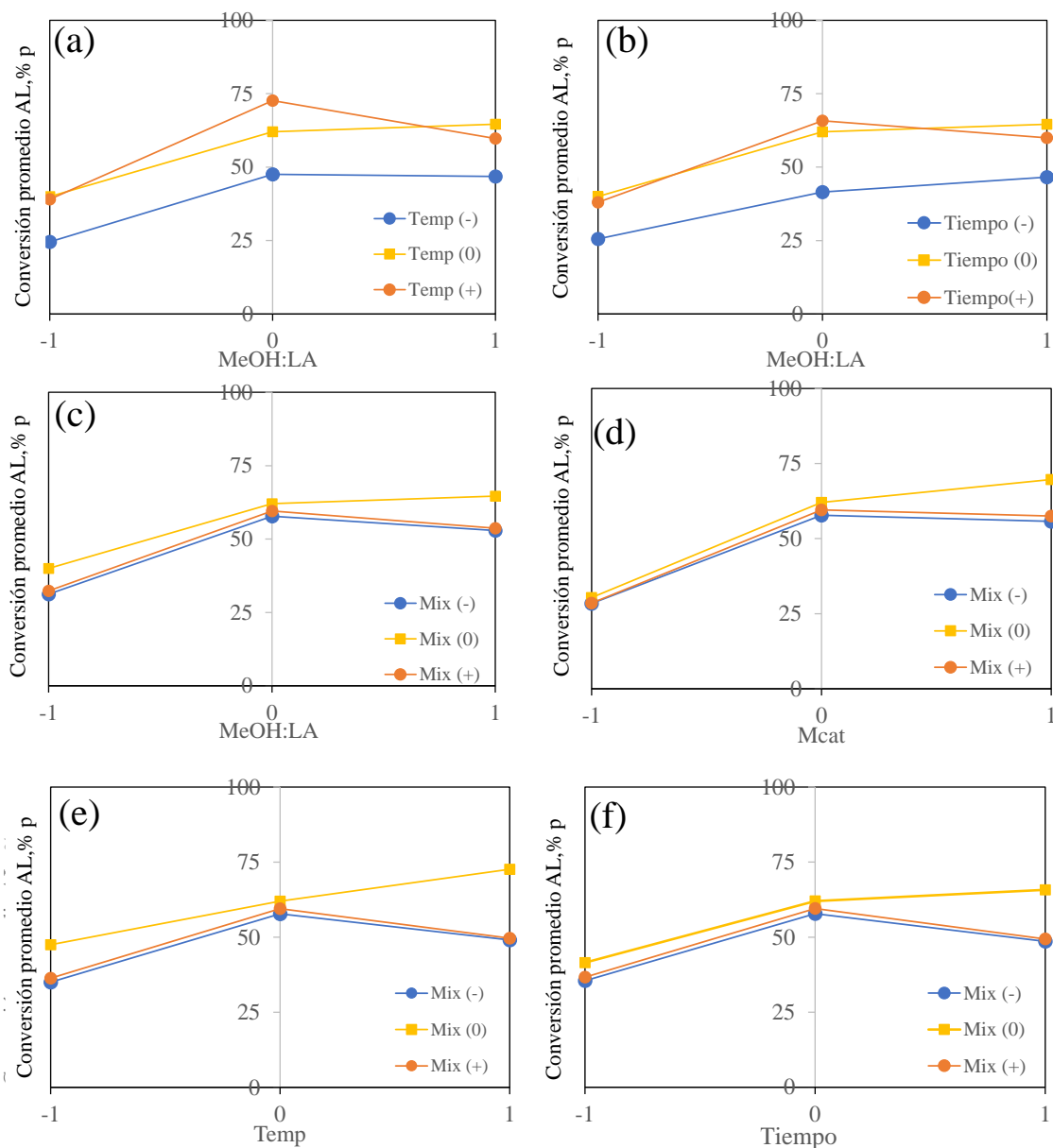


**Figura C.9.** Efecto del agua en la esterificación de ácido láurico con metanol asistida por el uso del HSM en la producción de laurato de metilo.

### C.3 Resultados complementarios del CCD-FC

#### C.3.1 Gráficos de interacción binaria

En la Figura C.10 se muestran los 6 gráficos restantes que complementan los 10 gráficos de interacción binaria que se construyeron con los resultados del CCD-FC al analizar el efecto de 5 factores: MeOH:AL, Mcat, Temp, Tiempo y Mix, (ver sección 6.3.1 del Capítulo 6). Como se recordará, los gráficos de interacciones binarias son una herramienta gráfica que permite identificar el impacto que los factores del diseño tienen sobre la conversión de AL desde una perspectiva cualitativa [13,14]. Los gráficos exhibieron interacción binaria débil ya que las líneas son casi paralelas con escasos cruces cuando los factores cambian de nivel. Además de esto, el cambio de la pendiente en tres líneas individuales sugiere un posible efecto de curvatura.



**Figura C.10.** Gráficos complementarios de interacción binaria construidos con los resultados experimentales del CCD-FC para 5 factores de la esterificación de AL con metanol. (a) MeOH:AL – Temp, (b) MeOH:AL – Tiempo, (c) MeOH:AL – Mix, (d) Mcat – Mix, (e) Temp – Mix, y (d) Tiempo – Mix.

C.3.2 Tabla de signos para el cálculo de contrastes

A continuación, se presenta la tabla de signos que se utilizó para calcular los contrastes de los efectos principales y de interacción de los cinco factores analizados en la esterificación AL-metanol en el CCD-FC. La Tabla C.2 se construyó multiplicando las columnas que intervienen en la interacción ( $x_1, \dots, x_5$ ) para generar los contrastes respectivos ( $x_1x_2, \dots, x_4x_5$ ).

**Tabla C.2.** Tabla de signos asociada a la matriz experimental global del CCD-FC determinada por la interacción binaria de los factores.

Tratamiento	Efecto o interacción factorial														
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_1x_2$	$x_1x_3$	$x_1x_4$	$x_1x_5$	$x_2x_3$	$x_2x_4$	$x_2x_5$	$x_3x_4$	$x_3x_5$	$x_4x_5$
1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
3	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
4	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
5	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
6	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
7	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
8	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
9	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+
10	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
11	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
12	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+
13	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
14	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
15	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
16	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
18	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
19	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
20	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
21	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
22	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
23	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
24	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+
25	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
26	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
27	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
28	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
29	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
30	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
31	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	$-\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	$+\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	$-\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	$+\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	$-\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	$+\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	$-\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	$+\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	$-\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	$+\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

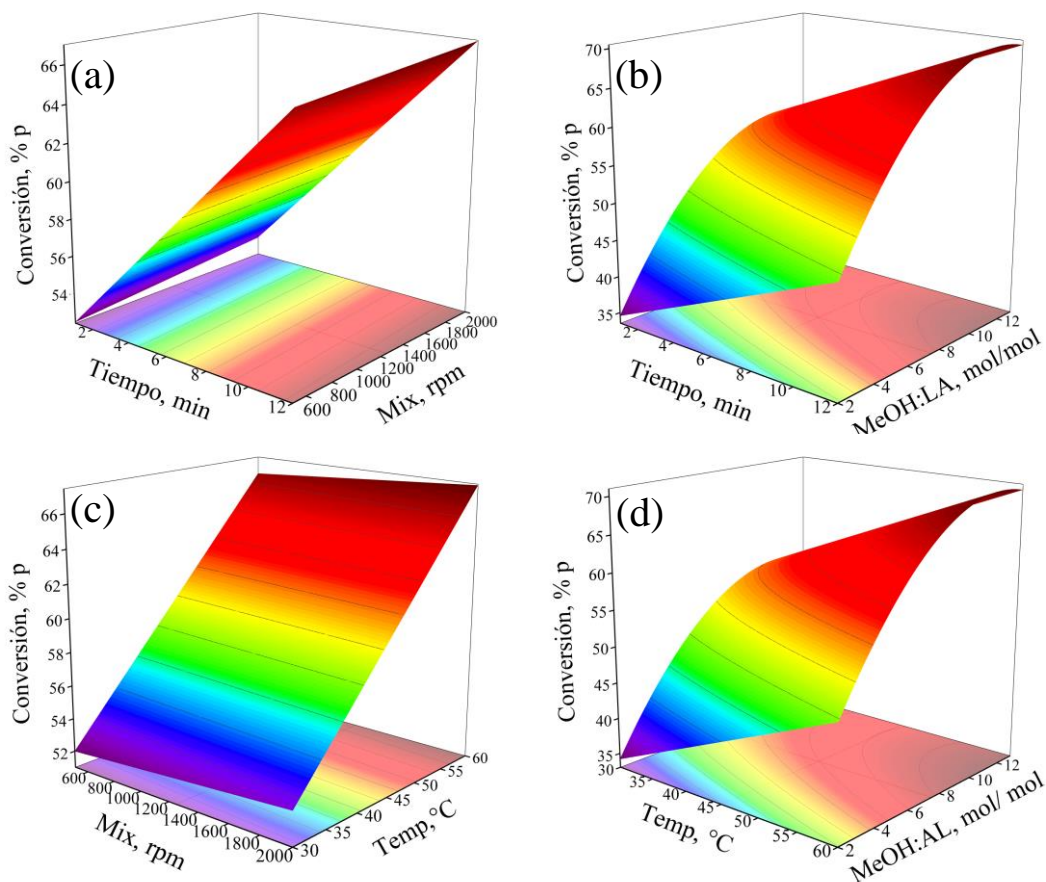


### C.3.3 Gráficos de superficie de respuesta del modelo de regresión reducido

En la Figura C.11, se muestran los cuatro gráficos restantes que complementan los diez posibles GSR con sus respectivas líneas de contorno que se pueden construir al analizar cinco factores (ver sección 6.6 del capítulo 6). Los gráficos se construyeron utilizando el modelo de regresión reducido considerando como pares de variables independientes las siguientes: (a) Tiempo *vs* Mix, (b) Tiempo *vs* MeOH:AL, (c) Mix *vs* Temp y Temp *vs* MeOH:AL. El tipo de formas que muestran los GSR contruidos, son del tipo colina ascendente y colina estacionaria y sus respectivas líneas de contorno para estas superficies son del tipo curvo (hay interacción) y recto (no hay interacción), respectivamente [15].

En relación con el efecto del factor Mix a pesar de que no fue un factor con significancia estadística (ver sección 6.5.3 en el capítulo 6) la reacción se vio favorecida ya que se tiene un mezclado eficiente entre los reactantes y el catalizador y, a pesar de que no es tan evidente su efecto en los gráficos logró disminuir el tiempo de reacción entre 5 – 120 veces comparando el resultado con lo reportado en la literatura (*vide* sección 2.6.1 en el capítulo 2).





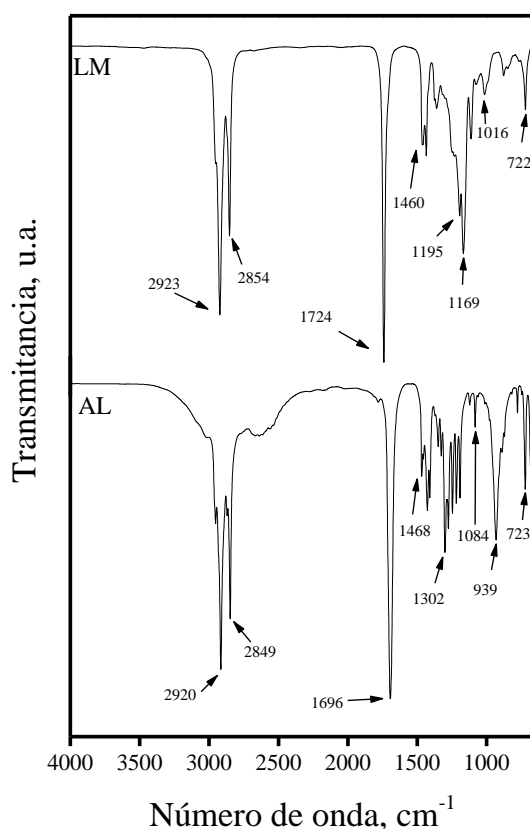
**Figura C.11.** Superficies de respuesta complementarias de la Figura 6.5 generados con el modelo de regresión reducido del diseño CCD-FC, analizando el efecto de 5 factores en la esterificación de AL con Metanol asistido por el HSM.

#### C.4 Caracterización del laurato de metilo mediante FTIR y RMN <sup>1</sup>H

A continuación, se presenta la caracterización de LM mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo (FTIR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) y carbón (RMN <sup>13</sup>C), correspondientemente. El LM se sintetizó bajo las siguientes condiciones: temperatura de 60 °C, relación molar Metanol: AL=13, 4%p de catalizador, 500 rpm y 12 minutos de reacción, valores que se obtuvieron de la maximización de la respuesta experimental (ver sección 6.6 en el capítulo 6). A pesar de la FTIR que no es una técnica tan comúnmente usada en la caracterización de ésteres metílicos como la RMN <sup>1</sup>H o la

cromatografía de gases, es una técnica que permitió observar el cambio de la materia prima en la formación de LM. Como se mostrará más adelante en esta sección.

La Figura C.12 muestra los espectros de AL y LM mediante FTIR. En el espectro, se ubicaron dos bandas a 2920 and 2849  $\text{cm}^{-1}$  las cuales corresponden a las vibraciones de estiramiento de (-CH<sub>2</sub>) y (-CH<sub>3</sub>), respectivamente; las bandas ubicadas en 1696, 1302, 1084, 939 y 723  $\text{cm}^{-1}$  pertenecen al grupo carbonilo (C=O), vibración de estiramiento del C-O, estiramiento axial asimétrico de O-CH<sub>2</sub>-C, banda de vibración de -OH y vibración de flexión fuera del plano, en ese orden [16]. La evidencia de la formación de LM se muestra por la desaparición de las bandas de vibración -OH y estiramiento axial asimétrico de O-CH<sub>2</sub>-C y la aparición de las bandas localizadas entre 1134 and 1223  $\text{cm}^{-1}$  [17].



**Figura C.12.** Espectro del ácido láurico y laurato de metilo obtenidos mediante FTIR.

A continuación, se presentan los resultados de la caracterización de LM mediante RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En las Tabla C.3 y Tabla C.4 se listan los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento (J) de protón y los desplazamientos químicos de carbón. Como se recordará (ver sección 4.2 del capítulo 4), los desplazamientos químicos permiten identificar los acoplamientos químicos de las fracciones molares asociadas a las moléculas a partir de la integración de las señales del espectro de protón o de carbón. De esta manera, en la Figura C.13 se presentan los espectros de protón del AL y LM, donde la formación de LM pudo corroborarse por el ligero desplazamiento de la señal del AL ubicada entre 2.3 and 2.4 ppm, triplete (C-2 del AL), hacia valores de menor frecuencia y por la aparición de la señal localizada en 3.7 ppm la cual corresponde al grupo metilo (-OMe). Cabe recalcar que los resultados obtenidos están en conformidad con lo reportado en la literatura para el AL [18] y LM [19]. Por su parte, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en la Figura C.14 muestra la aparición de señales en 50 ppm, las cuales corresponden al carbono del grupo metilo (-OMe).

**Tabla C.3.** Desplazamientos químicos del laurato de metilo observados mediante RMN  $^1\text{H}$  de la esterificación de AL con Metanol.

Compuesto	Desplazamientos químicos, $\delta$ (ppm)
Ácido láurico	2.36 (t, J= 7.54 Hz, 2H, C-2)-A, 1.64 (qt, J= 6.33 Hz, 2H, C-3)-B, 1.29 (m, 16H, C-4 a C-11)-C, 0.89 (t, J=6.90 Hz, 3H, C-12)-D
Laurato de metilo	3.54 (s, 3H, OMe)-1*, 2.18 (t, J=7.86 Hz, 2H, C-2), 1.18 (m, 16H, C-4 a C-11), 0.77 (t, J=7.06 Hz, 3H, C-12)
Singulete (s), Doblete (d), Triplete (t), Cuadruplete (qd), Quintuplete (qt), Multiplete (m)	

**Tabla C.4.** Desplazamientos químicos del laurato de metilo observados mediante RMN  $^{13}\text{C}$  de la esterificación de AL con Metanol.

Compuesto	Desplazamientos químicos, $\delta$ (ppm)
Ácido láurico	180.36 (C1), 34.11 (C2), 31.91 (C10), 29.60 (C7), 29.60 (C8), 29.43 (C4), 29.32 (C9), 29.24 (C5), 29.06 (C6), 24.67 (C3), 22.68 (C11), 14.08 (C12)
Laurato de metilo	173.84 (C1), 51.01 (C1'), 33.84 (C2), 31.81(C10), 29.51 (C7), 29.51 (C7), 29.36 (C5), 29.23 (C9), 29.14 (C4), 29.04 (C6), 24.80 (C3), 22.54 (C11), 13.84 (C12)



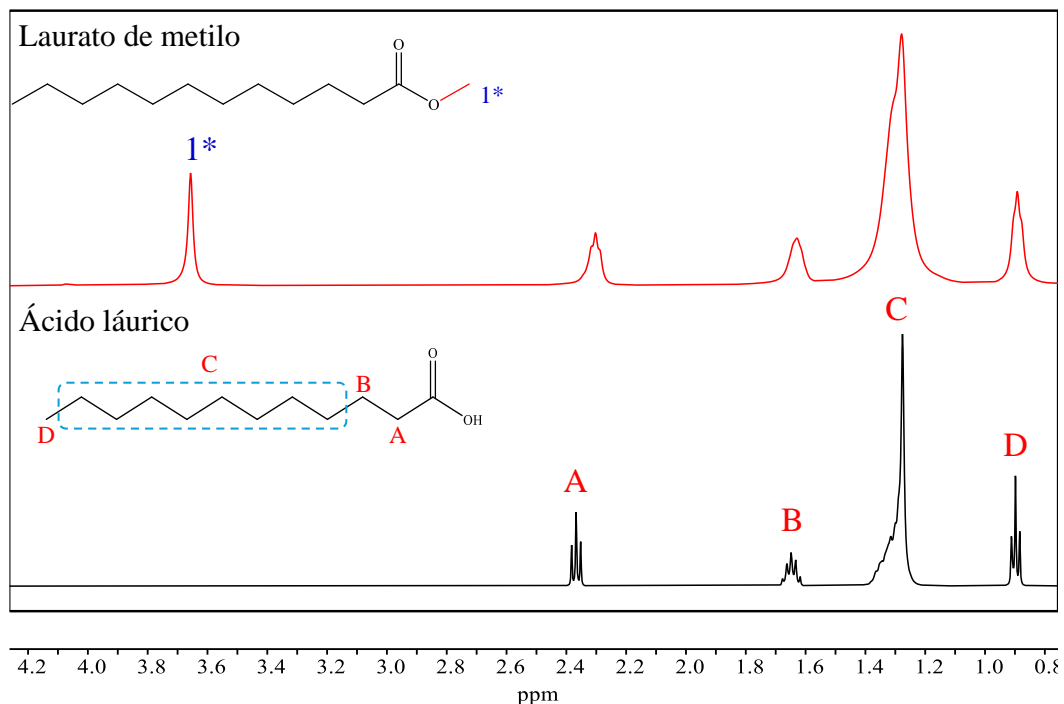


Figura C.13. Espectros de RMN  $H^1$  del AL, y LM producido por la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM.

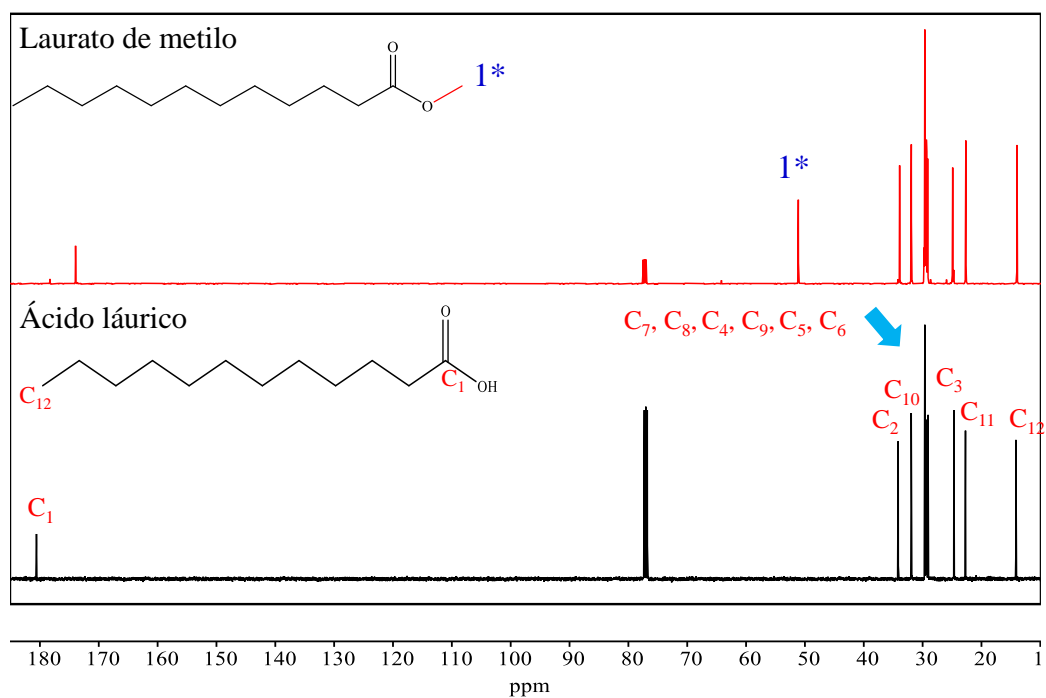


Figura C.14. Espectros de RMN  $C^{13}$  de AL, y LM producido por la esterificación de AL con metanol asistida por el uso del HSM.

## C.5 Referencias bibliográficas

- [1] National institute of standards and technology, <https://www.nist.gov/>, (acceso: Septiembre 2021).
- [2] E.C. Carlson, Don't gamble with physical properties for simulations, Chem. Eng. Prog. 92 (1996) 35-46. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:38564725>
- [3] H. Weingärtner, I. Teermann, U. Borchers, P. Balsaa, H. V. Lutze, T.C. Schmidt, E.U. Franck, G. Wiegand, N. Dahmen, G. Schwedt, F.H. Frimmel, B.C. Gordalla, Water, 1. properties, analysis, and hydrological cycle, en: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. (2016) 1–40. [https://doi.org/10.1002/14356007.a28\\_001.pub3](https://doi.org/10.1002/14356007.a28_001.pub3)
- [4] J. Ott, V. Gronemann, F. Pontzen, E. Fiedler, G. Grossmann, D.B. Kersebohm, G. Weiss, C. Witte, Methanol, en: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Wiley, (2012) 1-27. [https://doi.org/10.1002/14356007.a16\\_465.pub3](https://doi.org/10.1002/14356007.a16_465.pub3).
- [5] L.G. Wade, Química orgánica, Editorial Pearson, México, (2001).
- [6] J.J. Stephanos, A.W. Addison, Work, heat, internal energy, and enthalpy, en: Chemical thermodynamics and statistical aspects, (2023) 45–91. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15295-5.00013-2>.
- [7] R. Zeferino-Díaz, J.C. Hilario-Martínez, M. Sánchez-Cantú, M.A. Fernández-Herrera, J. Sandoval-Ramírez, Streamlining routine organic chemistry reactions by the employment of high shear mixers, Green Chem. 21 (2019) 1417–1420. <https://doi.org/10.1039/c8gc03923b>.
- [8] J. Gu, Q. Xu, H. Zhou, W. Li, J. Zhang, Liquid–liquid mass transfer property of two inline high shear mixers, CEP:PI. 101 (2016) 16–24. <https://doi.org/10.1016/J.CEP.2015.12.005>.
- [9] M. Sánchez-Cantú, L.M. Pérez-Díaz, M. Morales-Téllez, I. Martínez-Santamaría, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, A sustainable method to produce biodiesel through an emulsion formation induced by a high shear mixer, Fuel. 189 (2017) 436–439. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2016.10.107>.



- [10] M. Sánchez-Cantú, M. Morales Téllez, L.M. Pérez-Díaz, R. Zeferino-Díaz, J.C. Hilario-Martínez, J. Sandoval-Ramírez, Biodiesel production under mild reaction conditions assisted by high shear mixing, *Renew. Energy*. 130 (2019) 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2018.06.035>.
- [11] B.R. Margarida, L.I. Flores, F. Hamerski, F.A.P. Voll, L.F. Luiz, Simulation, optimization, and economic analysis of process to obtain esters from fatty acids, *Biofpr*. 15 (2021) 749–769. <https://doi.org/10.1002/bbb.2186>.
- [12] Y. Liu, E. Lotero, J.G. Goodwin, Effect of water on sulfuric acid catalyzed esterification, *J. Mol. Catal. A Chem.* 245 (2006) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.049>.
- [13] F.M. Reyes-Cruz, R. Quintana-Solórzano, M. Sánchez-Cantú, Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design, *Int. J. Energy Res.* 46 (2022) 19548–19565. <https://doi.org/10.1002/er.8526>.
- [14] D.C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, Editorial Wiley, New York, United State of America, (2012).
- [15] B.E. Ankenman, Identifying rising ridge behavior in quadratic response surfaces, *IIE Trans.* 35 (2003) 493–502. <https://doi.org/10.1080/07408170304425>.
- [16] J. Jiang, Q. Zheng, Y. Yan, D. Guo, F. Wang, S. Wu, W. Sun, Design of a novel nanocomposite with C-S-H@LA for thermal energy storage: a theoretical and experimental study, *Appl. Energy*. 220 (2018) 395–407. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2018.03.134>.
- [17] N.N. Mahamuni, Y.G. Adewuyi, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) method to monitor soy biodiesel and soybean oil in transesterification reactions, petrodiesel- biodiesel blends, and blend adulteration with soy oil, *Energy and Fuels*. 23 (2009) 3773–3782. <https://doi.org/10.1021/ef900130m>.



- [18] F.O. Nitbani, Jumina, D. Siswanta, E.N. Solikhah, Isolation and antibacterial activity test of lauric acid from crude coconut oil (*Cocos nucifera* L.), *Procedia Chem.* 18 (2016) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.01.021>.
- [19] A. Wawrzyńczak, S. Jarmolińska, I. Nowak, Nanostructured KIT-6 materials functionalized with sulfonic groups for catalytic purposes, *Catal Today* 397–399 (2022) 526–539. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2021.06.019>.



# Apéndice D

## Productos académicos generados

---



*“María es el camino más seguro, el más corto y el  
más perfecto para ir a Jesús”*

*San Luis María Grignion de Montfort*

## D.1 Publicaciones en revistas indexadas

Received: 1 February 2022 | Revised: 18 July 2022 | Accepted: 27 July 2022  
DOI: 10.1002/er.8526

RESEARCH ARTICLE

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
ENERGY RESEARCH | WILEY

## Investigating the high-shear mixed catalytic esterification of lauric acid with methanol using central composite design

Federico Manuel Reyes-Cruz<sup>1</sup> | Roberto Quintana-Solórzano<sup>2</sup> |  
Manuel Sánchez-Cantú<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ingeniería Química,  
Benemérita Universidad Autónoma de  
Puebla, Facultad de Ingeniería Química,  
Puebla, Mexico

<sup>2</sup>Dirección de Investigación en  
Transformación de Hidrocarburos,  
Instituto Mexicano del Petróleo, Ciudad  
de México, Mexico

**Correspondence**

Roberto Quintana-Solórzano, Instituto  
Mexicano del Petróleo, Eje Central Lázaro  
Cárdenas Norte 152, Ciudad de México  
07730, México.  
Email: rquintana@imp.mx

Manuel Sánchez-Cantú, Facultad de  
Ingeniería Química, Benemérita  
Universidad Autónoma de Puebla,  
Facultad de Ingeniería Química, Avenida  
San Claudio y 18 Sur, Puebla CP 72570,  
México.  
Email: manuel.sanchez@correo.buap.mx

**Funding information**

Benemérita Universidad Autónoma de  
Puebla, Grant/Award Number:  
100430700-VIEP2021; Consejo Nacional  
de Ciencia y Tecnología, Grant/Award  
Number: 787223

**Summary**

Lauric acid (LA) is the precursor of methyl laurate (ML), which is identified as a valuable large cetane number methyl ester. In this work, LA is converted via high-shear mixing (HSM)-assisted homogeneous acid esterification with methanol at varying reaction conditions. A central composite design (CCD) is used to investigate formally the simultaneous influence of methanol:LA ratio (2-13 mol/mol), temperature (30°C-60°C), mixing speed (500-2000 rpm), catalyst mass (0.25-4.0 g) and time (1-12 min) on LA conversion. By combining CCD statistical results and response surface methodology, it is found that catalyst mass, methanol:LA ratio and temperature are the most influencing factors on LA conversion, while only the quadratic effects of catalyst mass and methanol:LA and three of the 10 possible two-way linear interactions, viz., methanol:LA ratio-catalyst mass, temperature-time and temperature-catalyst mass, are statistically significant. Obtained numerically, the maximum LA conversion (92%) is achieved at 60°C, 13 methanol:LA ratio, 4.0 g of catalyst, 2000 rpm and 12 min. Interestingly, assisting the said esterification by HSM results in a little mixing speed-sensitive process with low mixing speed and reduced time operation being sufficient to conduct the reaction efficiently.

**KEYWORDS**

design of experiments, esterification, high-shear mixing, lauric acid, methyl laurate

### 1 | INTRODUCTION

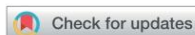
During the last years, distinct energetic alternatives have been studied and improved worldwide to provide an option to fossil-derived fuels. Among them, biomass-derived alternatives are of paramount importance due to their availability, inexpensive nature and relatively simple obtaining route. Regarding liquid biofuels, biodiesel has attracted special attention since it emerges as a suitable sustainable alternative to petroleum diesel. Biodiesel corresponds to a mixture of alkyl esters of fatty acids, which is generally obtained by transesterification of

vegetable oils and/or animal fats catalyzed by an acid or alkali, or via esterification of free fatty acids (FFAs) with an alcohol in the presence of an acidic catalyst.<sup>1</sup>

Currently, vegetable oil/animal fats or FFAs must fulfill a set of characteristics that specifically relates to biodiesel's parameters, with the cetane number being one of the key properties. Hence, high-cetane number alkyl esters represent an attractive alternative to accomplish this requirement. With a cetane number of around 61,<sup>2</sup> methyl laurate (ML), which is synthesized by esterification between lauric acid (LA) and methanol with the former being mainly obtained from coconut oil<sup>3</sup> or palm

**Figura D.1.** Investigating the High-Shear Mixed Catalytic Esterification of Lauric Acid with Methanol using Central Composite Design





Cite this: *RSC Adv.*, 2024, 14, 17990

## Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box–Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture†

Federico Manuel Reyes-Cruz,<sup>a</sup> Juana Deisy Santamaría-Juárez,<sup>a</sup> Manuel Sánchez-Cantú<sup>ib</sup>\*<sup>a</sup> and Roberto Quintana-Solórzano<sup>ib</sup>\*<sup>b</sup>

To enhance the efficiency of processes by decreasing the reaction severity and energy consumption, and reducing the equipment size, facilities' space and operation cost, process intensification is an increasingly used option in the chemical industry. Within this framework and in agreement with some of the green chemistry principles (design for energy efficiency and use of renewable feedstocks), this work deals with the implementation of high-shear mixing (HSM) to intensify the homogeneous esterification of stearic acid (SA) with methanol to methyl stearate, a high-cetane number alkyl ester suitable to be added into biofuel streams. The response surface Box–Behnken design (BBD) is applied to quantify the main effects and two-way interactions of four key input reaction factors: methanol : SA ratio (7–16 mol mol<sup>-1</sup>), catalyst mass (0.25–4.0 wt%), temperature (40–60 °C), time (1–12 min), and to approximate the optimal conditions on the intensified SA esterification. The statistical BBD results indicates that the four linear effects, two of the four possible quadratic effects (catalyst mass and temperature) and only one (catalyst mass–time) of the six existing two-way interactions are statistically relevant at the 95% confidence level. Catalyst mass is the most influencing factor in the reaction, followed by methanol : SA ratio, temperature, and time. The proposed second-order regression model predicts that the intensified esterification requires only 12 min to practically convert all SA (99% ± 6.8%) running the reaction at 12.4 methanol : SA ratio, 4 wt% catalyst mass, 60 °C and 500 rpm, a value experimentally validated (93.2% ± 0.7%). Under these conditions and with the assistance of HSM, the typical reaction length of conventional heterogeneous and homogeneous-phase esterification processes decreases from 5 to 117 and 35 to 90 times, respectively.

Received 13th April 2024  
Accepted 21st May 2024

DOI: 10.1039/d4ra02750g

rsc.li/rsc-advances

### Introduction

Energy consumption worldwide is growing year by year to satisfy the increasing needs of humankind. Although the use of diverse alternative energy forms such as solar, wind, and geothermic are gradually increasing, fossil fuels will still have a relevant role in industrial development worldwide. The key sectors of demand for fossil fuels are well identified and specifically pertain to land, air and maritime transportation as well as to the production of petrochemical compounds, which are gaining importance.<sup>1–3</sup> In the context of fuels used for land transportation, particular attention has been paid towards diesel

engine motors as they are highly reliable for moving oversized loads in places like cities, country roads and marine regions. Notwithstanding, during diesel combustion in diesel-powered engines, several toxic emissions such as CO<sub>x</sub>, SO<sub>x</sub>, NO<sub>x</sub>, particulate matter and unburned hydrocarbons are generated in relatively large amounts.<sup>4</sup> From the beginning, biofuels and bioadditives have been decidedly considered alternatives to gradually mitigate the environmental impact caused by the combustion of petroleum-based fuels. Among them, much attention has been centred on biodiesel (BD) due to its similarities to diesel. BD consists of a mixture of alkyl esters that are produced by the transesterification of vegetable oils or animal greases or by the catalytic esterification of fatty acids with a short chain alcohol (generally methanol).<sup>5</sup>

The physicochemical properties of BD are closely related to their quality and, therefore, they can be conveniently adjusted by modifying its native chemical composition. In this respect, the cetane number (CN) of BD, which is a key property for determining diesel's quality, is notably influenced by the nature

<sup>a</sup>Facultad de Ingeniería Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Avenida San Claudio y 18 Sur, C.P. 72570 Puebla, Puebla, Mexico. E-mail: manuel.sanchez@correo.buap.mx

<sup>b</sup>Instituto Mexicano del Petróleo, Eje Central Lázaro Cárdenas Norte 152, Ciudad de México, 07730, Mexico. E-mail: rquintana@imp.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d4ra02750g>

**Figura D.2.** Optimization of the catalytic production of methyl stearate by applying response surface Box–Behnken design: an intensified green option for high-cetane biofuel manufacture



D.2 Publicación en revista de divulgación



Figura D.3. Monolaurina: La primera barrera natural contra las enfermedades en la etapa de lactancia. Portada

# MONOLAURINA: LA PRIMERA BARRERA NATURAL CONTRA LAS ENFERMEDADES EN LA ETAPA DE LACTANCIA



> FEDERICO MANUEL  
REYES CRUZ



> MANUEL  
SÁNCHEZ  
CANTÚ



> ROBERTO  
QUINTANA  
SOLÓRZANO



DOI:  
10.60647/XJMX-V722

POR FEDERICO MANUEL REYES CRUZ, MANUEL SÁNCHEZ CANTÚ Y ROBERTO QUINTANA SOLÓRZANO

MONOLAURINA, ANTIMICROBIANO, SISTEMA INMUNOLÓGICO

## Resumen

La esperanza de vida de los seres humanos se ha incrementado con el transcurrir de los años debido a los avances tecnológicos. En este sentido, el área de la medicina se destaca por el desarrollo de vacunas, medicamentos, antivirales, etc., lo cual ha permitido combatir a los microorganismos patógenos que han afectado a la población a lo largo de la historia. En la actualidad, se ha observado que algunos microorganismos patógenos comienzan a presentar resistencia a la(s) sustancia(s) activa(s) de los medicamentos generando un problema delicado a nivel mundial. Sin embargo, el fortalecimiento del sistema inmunológico empleando agentes naturales que sean accesibles, económicos y al alcance de la población; así como el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos ha continuado de manera sostenida. En este sentido, existe un monoglicérido conocido como Monolaurina (ML), que se encuentra de manera natural en la leche materna y se le atribuye la función de proteger a los infantes de diversas enfermedades al actuar como un agente en contra de los microorganismos patógenos. La actividad antimicrobiana de la ML abre una oportunidad para ser utilizada como una alternativa de suplemento alimenticio para fortalecer el sistema inmunológico de los seres humanos a partir de su producción de manera sintética por diversas rutas entre las que destacan la esterificación y la glicerólisis.

Durante las últimas décadas el ser humano ha sido testigo de cambios y avances importantes en el contexto científico y tecnológicos que, a final de cuentas, han mejorado su calidad y esperanza de vida. Sin embargo, muchos de estos avances han sido en detrimento de su entorno destacando la deforestación, la contaminación de cuerpos de agua, el incremento en la producción de gases de efecto invernadero y el uso desmedido de sustancias químicas, por mencionar algunas. Esto ha repercutido negativamente sobre el

medio ambiente afectando la biota y, de manera directa o indirecta, al ser humano desencadenando diversos problemas de salud como alergias, asma, enfermedades inmunodeficientes, dermatitis, enfermedades renales y cáncer, entre otras (Flandroy *et al* 2018).

Gracias al avance tecnológico en el campo de la medicina, muchos de estos problemas de salud han podido tratarse con el uso de vacunas, antivirales y antibióticos; no obstante, recientemente ha surgido una preocupación en común debido a la resistencia que

Figura D.4. Monolaurina: La primera barrera natural contra las enfermedades en la etapa de lactancia. Contenido

### D.3 Estancia académica



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Departamento de Química

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

CDMX julio 25 del 2024

A quien corresponda

**Asunto:** Constancia de Acreditación de Estancia Académica

Por este medio se hace constar que el **Mtro. Federico Manuel Reyes Cruz**, estudiante del Doctorado en Ingeniería Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, concluyó su estancia de investigación en el Departamento de Química. Área Académica de Catálisis, Cuerpo Académico de Ecocatálisis, en la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Iztapalapa. Durante la estancia se llevaron a cabo actividades enfocadas en el proyecto de investigación **“Evaluación y caracterización de materiales tipo hidrocalumita”**. La estancia se realizó en el periodo del 08 de abril al 08 de junio del presente año.

Al término de la estancia se cumplieron los siguientes objetivos:

- Vinculación con estudiantes e investigadores en el campo de conocimiento del proyecto de investigación.
- Retroalimentación externa sobre el desarrollo del proyecto de investigación.
- Aprendizaje a través de las diversas técnicas de investigación realizadas en contextos distintos al institucional

Se extiende la presente para los fines que le confieran. Sin otro particular, quedo a sus órdenes para cualquier aclaración al respecto.

*A t e n t a m e n t e*

Casa abierta al tiempo

Dr. Francisco Javier Tzompantzi Morales  
Área Académica de Catálisis  
R-201, Departamento de Química  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa  
E-mail: fjtz@xanum.uam.mx

**UNIDAD IZTAPALAPA**

Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco #186, Col. Leyes de Reforma 1ª Sección, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México, Teléfono (52-55) 5804-4668; Edif. R, Lab. 201

**Figura D.5.** Estancia académica en Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.



D.4 Congresos



**LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS AMBIENTALES Y  
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS**

OTORGAN EL PRESENTE

**RECONOCIMIENTO**

A

**REYES-CRUZ F. M., SÁNCHEZ-CANTÚ M., QUINTANA-SOLÓRZANO R., SANTAMARIA-JUÁREZ J. D.**

POR SU PARTICIPACIÓN COMO PONENTE CON EL TEMA:  
**«APPLYING THE HIGH SHEAR MIXING IN THE ESTERIFICATION OF LAURIC ACID TO METHYL LAURATE USING CENTRAL COMPOSITE DESIGN»**,  
 EN EL XIX CONGRESO INTERNACIONAL Y XXV CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS AMBIENTALES, REALIZADO DEL 19 AL 21 DE OCTUBRE DE 2022 EN MODALIDAD HÍBRIDA (PRESENCIAL Y A DISTANCIA) LLEVÁNDOSE A CABO EL MODO PRESENCIAL EN LAS INSTALACIONES DEL CAMPUS UNIVERSITARIO SUR DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS

CIUDAD Y PUERTO DE TAMPICO, 23 DE OCTUBRE DE 2022.



Dr. Julio César Rolón-Aguilar  
 Secretario  
 Academia Nacional de Ciencias Ambientales



Dr. René Bernardo Elías Cabrera-Cruz  
 Tesorero  
 Academia Nacional de Ciencias Ambientales



Figura D.6. Congreso ANCA 2022.





Figura D.7. Congreso CEPIC 2022.

