



MECCANOCHIMICA: APPLICAZIONI NELLA PRODUZIONE DI FARMACI

La meccanochimica si occupa di condurre trasformazioni chimiche in assenza totale (o quasi) di solventi, mettendo i reagenti direttamente in contatto tra loro e fornendo energia al sistema in forma meccanica. Questa tecnica presenta tutti gli estremi per entrare a far parte della pratica futura della sintesi chimica a livello industriale, con considerevoli vantaggi da un punto di vista di processo, energetico e, di conseguenza, economico ed ambientale.

Introduzione

Per quanto il nome possa far pensare ad una tecnologia moderna, la meccanochimica rappresenta una delle più arcaiche tecniche con cui vennero fatte reagire tra loro sostanze chimiche. Pare che il cinabro (HgS), già nel IV secolo a.C., venisse trattato in mortaio di rame per ottenere il mercurio metallico: questa è la prima testimonianza scritta riportata di reazione meccanochimica [1].

Da allora sino all'inizio del Novecento, la chimica perse temporaneamente l'interesse per questa branca meccanica, per poi riprenderlo con studi principalmente applicati alla reattività inorganica, sino ad esplodere negli ultimi anni ritrovando applicazioni in svariati settori della ricerca in chimica organica [2].

Per definizione, la meccanochimica comprende tutti quei cambiamenti chimici e chimico-fisici delle sostanze dovute ad energia meccanica [3]. Il contesto prevede un contatto diretto tra i reagenti, in assenza (totale o quasi) di solvente: 0-2 volumi di solvente vengono generalmente indicati come finestra operativa, spaziando quindi dal cosiddetto *direct grinding* al *Liquid Assisted Grinding* (LAG) [4]. L'energia necessaria alla reattività chimica viene fornita al sistema sotto la forma di stress meccanico, in cui le forze che entrano in gioco sono di varia tipologia e comprendo-

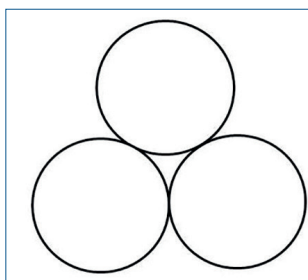


Fig. 1 - Simbolo proposto per reazioni ad attivazione meccanochimica (Hanusa, 2016)

no certamente urto, compressione, forze di taglio, frizione, abrasione e temperatura [5]. Tali processi meccanochimici sono rappresentati simbolicamente da tre sfere che si incontrano in maniera simmetrica (Fig. 1).

Partendo dal mortaio (Fig. 2a), l'evoluzione delle tecniche ha poi portato a sistemi automatizzati, che prendono ispirazione dalle tecniche di macinazione ed adattati, come nel caso dei macinatori a sfere (*ball mills*), e sfruttati nella meccanosintesi su diversi tipi di scala. Nel caso del *ball milling*, le collisioni tra i reattivi sono forzate ad avvenire in un contenitore chiuso ad opera appunto di sfere metalliche (eventualmente rivestite di elementi a scopo cataliz-



Fig. 2 - Varie apparecchiature sfruttate in meccanochimica [29]



Fig. 3 - Sistema rotante di tipo Simoloyer
(https://gmbh.zoz.de/?page_id=1072)

zante), che si muovono nell'ambiente di reazione secondo traiettorie e frequenze imposte dalla rotazione del contenitore stesso. Si passa da *ball mills* cilindrici (Fig. 2b), utilizzati su piccola scala (pochi grammi di prodotto), a *mills* di tipo planetario (Fig. 2c), sistemi di tipo *Simoloyer* (Fig. 3), sino a tecnologie in continuo (*Twin Screw Extruders*, TSE, Fig. 2d, dettaglio in Fig. 4) che consentono di avere una produttività in sintesi organica nell'ordine dei 1-5 kg/h (o superiore per tecniche utilizzate a scopo di modifica di stato solido), una produttività ritenuta quasi soddisfacente a livello industriale [6-9]. I fenomeni chimico-fisici in gioco in meccanochimica e le variabili che possono essere controllate durante il processo per poterlo gestire al meglio, sono, ad oggi, in corso di studio; lo stato fisico dei reagenti, il calore generato in ambiente di reazione in seguito allo stress meccanico, ma anche il numero di collisioni per unità di tempo, il peso delle sfere (nel caso in cui si tratti di *ball milling*), costituiscono alcuni tra i parametri che influenzano l'esito e la velocità della reazione. La descrizione dettagliata di tali fenomeni, data la loro complessità e vastità, esula dallo scopo di questo articolo; per studi riguardanti questi fenomeni e la loro influenza sulla reattività chimica, si rimanda alla letteratura [10-13].

Le principali applicazioni

Da un punto di vista applicativo, la meccanochimica appare assai versatile; trova impiego in diversi ambiti della chimica, da quella inorganica, a quella dei materiali (polimeri), sino alla farmaceutica. Nei seguenti capitoli verrà fatta una panoramica delle principali e potenziali applicazioni della meccanochimica, con particolare attenzione all'ambito farmaceutico, dove i vantaggi rispetto a metodi chimici classici in fase liquida potrebbero essere notevoli.

Meccanosintesi organica

In termini generali, per via meccanochimica sono state efficacemente condotte, ad oggi, sia sintesi che comprendono formazione di legami chimici non covalenti (come ponti a idrogeno e interazioni di tipo salino), sia reazioni che prevedono una vera e propria rottura/formazione di legami di tipo covalente, ottenendo prodotti a differente gruppo funzionale.

Tra le reazioni che non prevedono formazione di legami covalenti, le cocristallizzazioni meritano sicuramente una nota di spicco; sono state finora effettuate in quantità ragguardevoli in contesti meccanochimici, assieme a sintesi di polimeri di coordinazione [14] e complessi di coordinazione [15]. La meccanochimica sta trovando efficacia nel governare gli stati solidi delle polveri [16], con influenza significativa sul successivo utilizzo delle stesse (si pensi ad esempio all'ambito degli *Active Pharmaceutical Ingredients*, APIs). Lo studio di nuovi reticoli cristallini e il loro selettivo ottenimento per via meccanochimica, ha avuto esiti proficui, specie in condizioni di LAG [17-18]. Passando alle reazioni in ambito di sintesi organica vera e propria, interessante è ricordare che, in taluni casi, la condizione operativa meccanochimica ha consentito di ottenere l'isolamento di prodotti/intermedi di reazione altrimenti transienti in fase liquida. Questo fatto va tenuto in conto nella ricerca di base, dove potrebbe agevolare la comprensione di alcune reazioni in termini meccanicistici [19]. Altresì, la meccanochimica ha permesso l'esito positivo di alcune reazioni non performanti per via termica: questo pare possibile in quanto l'energia sviluppata in un sistema meccanochimico eccede quella fornibile per sola via termica, anche grazie alla modifica del fattore di frequenza nell'equazione di Arrhenius [12, 20]. In ambiente privo di solvente, il sistema di reazione permette ai reagenti di entrare in contatto diretto tra loro, ottenendo elevate concentrazioni degli stessi, fattore che a sua volta porta generalmente ad una rapida velocità di conversione verso i prodotti.

Passando alla pratica, recentemente molte trasformazioni chimiche sono state condotte in contesto

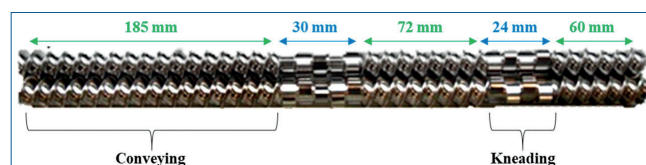


Fig. 4 - TSE: dettaglio degli elementi rotanti con zone di convogliamento e di mescolamento vero e proprio [7]



meccanochimico: per citarne alcune, la formazione di legami ammidici tramite amminolisi diretta degli esteri [21], passando per riduzioni di gruppi carbonilici [22], arrivando a sintesi stereoselettive [23-25], sintesi metallo-catalizzate (tra le altre, *cross-coupling* di Sonogashira, Suzuki e reazioni di metatesi) [26-27], sintesi peptidiche [28] e molte altre [29]. Oltre al ben noto vantaggio di ovviare all'utilizzo di solventi, la meccanosintesi trova beneficio nella gestione della regio/stereochimica [24], nel poter ridurre la formazione di sottoprodotti e, talvolta, nell'evitare completamente i *work-up* di reazione o consentire di semplificarli al massimo [7].

Questi aspetti, in special modo se considerati in una loro applicazione su ampia scala, darebbero la possibilità di incremento all'intensità di processo con concomitante seria riduzione dell'impatto ambientale.

Applicabilità in ambito chimico-farmaceutico

Nell'ambito farmaceutico è noto, parlando specificamente di produzione di APIs, che lo sfruttamento di fenomeni, quali cocristallizzazione, salificazione e formazione di complessi di inclusione, risulta talvolta necessario per andare a modificare positivamente le proprietà farmacocinetiche degli attivi stessi (come la velocità di dissoluzione, la solubilità ecc.). Tali procedure sono state e sono attualmente investigate a livello di APIs in termini meccanochimici [17, 29], portando ad una serie di successi su scala produttiva anche medio-larga [30]. In questo caso, uno dei vantaggi predominanti rispetto a sistemi di preparazione in mezzo liquido potrebbe essere esemplificato dallo svincolo della fattibilità del processo dalle caratteristiche intrinseche delle molecole da trattare, come ad esempio la loro insolubilità in *medium* di reazione [24]. Interessanti sono anche gli esempi dove gli approcci in meccanochimica hanno consentito la sintesi di un dato co-cristallo che in fase liquida non avverrebbe, o la cui formazione non verrebbe opportunamente controllata in termini di stato solido (ad esempio, difficoltà ad ottenere reticoli cristallini esenti da solvente) [18]. Inoltre è da considerare che l'influenza del solvente in un sistema di co-cristallizzazione potrebbe anche essere deleteria, andando esso potenzialmente ad alterare la stabilità dei ponti a idrogeno in formazione tra le componenti del reticolo cristallino. La possibilità di ottenere co-cristalli in tempistiche rapide e talvolta in completa assenza

di solvente, appare anche qui molto allettante [14]. Parlando di sintesi organica, sono di notevole interesse gli esempi su scala industriale mediante TSE, riportati da Colacino [6], dove condensazioni di Knoevenagel, di Michael ed aldolica, oltre che sintesi imminiche, sono state efficacemente condotte su scala Kilo-Lab. Questi esperimenti rappresentano degli ottimi punti di partenza per sviluppi futuri di sintesi organica su ampia scala, chiaramente applicabile in ambito di *fine chemicals* e farmaceutico. Le linee di ricerca meccanochimica recenti si sono anche incentrate sulle sintesi di APIs [17] e sintoni che potrebbero essere rilevanti nella produzione degli APIs stessi. Questo impulso ha dato modo ad alcuni ricercatori di interessarsi alle fasi di *scale-up*, raggiungendo recentemente buoni risultati, ad esempio, nella sintesi di sulfoniluree [31], idantoine [32] e idrazoni [7]. Di fatto, il numero degli esempi di APIs sintetizzati per via meccanochimica è ad oggi abbastanza limitato, ma è un campo destinato a espandersi, specialmente grazie a esempi sempre più numerosi di reazioni ottimizzate in condizioni meccanosintetiche, come brevemente riportato nel precedente capitolo. Per un compendio a riguardo, si rimanda all'articolo di Tan e collaboratori [17].

Vantaggi e complicità operative in meccanosintesi

Il beneficio dato dalla riduzione quasi totale del solvente di reazione si traduce in innumerevoli vantaggi pratici operativi: si deve, infatti, considerare il funzionamento di un impianto industriale nella sua interezza, per cui l'astinenza dall'utilizzo di un certo materiale comporta anche il non utilizzo dei macchinari coinvolti con la sua gestione. La cosa può apparire sicuramente poco immediata, specie per chi non abbia esperienza diretta in un impianto chimico, ma le problematiche di trasporto, stoccaggio, trasferimento, smaltimento e recupero dei solventi stessi, risultano essere di non poco conto in ambito industriale. Da un punto di vista prettamente operativo, invece, il poter evitare *work-up* di reazione mediante estrazioni liquido/liquido, come avviene in alcuni processi meccanochimici, significa anche il poter evitare di utilizzare, in impianto, un macchinario aggiuntivo atto alla gestione o completamento della fase operativa liquido/liquido. L'assenza di *work-up* liquido/liquido esclude la gestione delle separazioni di fase e degli

annessi inconvenienti, che potrebbero apparire banali su una scala di laboratorio, ma che invece impattano notevolmente su scala di lavoro industriale (verifica visiva della separazione di fase liquido/liquido, risoluzione delle emulsioni ecc.).

Generalmente, la maggior rapidità delle trasformazioni chimiche e la riduzione del numero di passaggi di processo rende più celere il processo meccanochimico rispetto al suo corrispettivo in soluzione. Per questi benefici, la tecnica meccanochimica è stata indicata come una delle prime dieci tecniche chimiche rivoluzionarie del 2019 dalla IUPAC [33], assieme ad altre quali la *flow chemistry*.

Indipendentemente dall'applicazione, una delle problematiche principali della meccanochimica consiste nel controllo della temperatura. Difatti, appare intuitivo che un sistema in cui la reattività chimica viene ottenuta come conseguenza di stress meccanico, si generi calore come effetto di dissipazione energetica. Questo fenomeno può essere più o meno impattante sull'esito della reazione, a seconda che si stiano lavorando, ad esempio, materiali termolabili, o nei casi in cui la temperatura giochi un ruolo essenziale nell'esito regio/stereochimico delle reazioni in atto, specialmente durante fasi terminali del processo produttivo. Preliminari sistemi di controllo termico sono al momento studiati a livello accademico, ma necessiteranno di opportune rivisitazioni per essere portati al livello industriale [12, 34].

Altra problematica è di certo quella del monitoraggio della progressione delle reazioni in gioco; a differenza di quelli in fase liquida, infatti, i sistemi solidi appaiono verosimilmente più disomogenei e richiedono interruzioni periodiche per i prelievi di monitoraggio. Per ovviare a ciò, alcuni sistemi di controllo in continuo sono stati ideati e tradotti in pratica, basati su tecniche quali XRPD, Raman e IR [35, 36].

Un altro aspetto problematico, è legato alla produttività. I sistemi ad oggi in campo nella conduzione di reazioni meccanochimiche, come i macinatori a sfere, sembrano essere limitati ad una produzione di centinaia di grammi. La problematica viene però superata dai sistemi in continuo come il TSE, il quale presenta tra l'altro il beneficio di una maggiore capacità di controllo sulla temperatura [9]. Il fatto di poter prendere in prestito macchinari dai già associati sistemi di macinazione industriale a maggiore capacità appare chiaramente allettante, ma al mo-

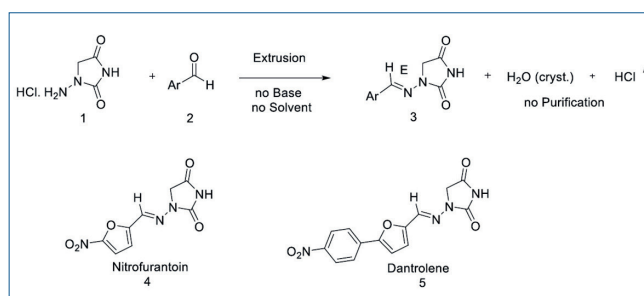


Fig. 5 - Schema di sintesi di alcune idantoine [7]

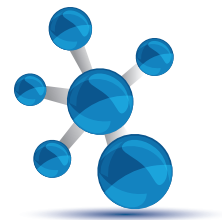
mento non vi sono esempi conclusivi di successo. Un esempio particolarmente rilevante, inerente alla sintesi di APIs su scala media, e destinato a raggiungere la scala industriale, è quello di alcuni tipi di idantoine, come la Nitrofurantoina e Dantrolene, riportato da Colacino mediante TSE [7]. Il passaggio di formazione idrazonica (composto di tipo 3, Fig. 5) viene concluso in maniera stereoselettiva con resa eccellente e purezza del prodotto di *extruding* elevata, senza necessità di *work-up* (Fig. 5).

Considerazioni ambientali e conclusioni

In linea di principio l'utilizzo della meccanochimica presenta dei vantaggi in termini energetici e ambientali rispetto ai processi attuali che operano in fase liquida. Si pensi che, in generale, la possibilità di evitare quasi totalmente solventi a livello industriale, in special modo quelli ritenuti tossici, produce effetti molto positivi sia sull'intensificazione di processo, riflettendosi quindi in guadagni in economicità ed ecocompatibilità, sia sulla sicurezza degli operatori degli impianti. Ne guadagnerebbe, inoltre, il prodotto finale in termini di minori impurezze di solventi.

Sotto un aspetto prettamente energetico, si deve anche considerare il fatto che, tendenzialmente, i processi di tipo meccanochimico hanno maggior rapidità di esecuzione e spesso non richiedono di fornire calore aggiuntivo al sistema, poiché il calore sviluppato dalla reazione non va a disperdersi all'interno di masse volumetricamente significative di solvente. Complessivamente, quindi, i processi meccanochimici si possono ritenere meno dispendiosi energeticamente, più efficienti e meno impattanti sull'ambiente.

La possibilità di sostituire nella loro totalità i processi chimici condotti oggi in fase liquida, con analoghi esclusivamente meccanochimici, è utopica al momento. Allo stesso tempo, però, quando si considera globalmente l'attività chimica industriale, appare



chiaro che una sua conversione in senso ecocompatibile (fenomeno chiaramente già in corso) deve essere incentivata anche attraverso metodologie arcaiche, quali la meccanochimica, ed altre storicamente più recenti come la *flow chemistry*.

La tendenza verso l'ecosostenibilità dei processi industriali è semplice lungimiranza nei confronti del futuro. La meccanochimica è sicuramente destinata a portare dei miglioramenti significativi sull'impatto ambientale dei processi chimici produttivi, una condizione che risulta essere oramai doverosa, oltre che di buon senso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Takacs, *JOM*, 2000, **52**, 12.
- [2] A.A.L. Michalchuk, E.V. Boldyreva *et al.*, *Front. Chem.*, 2021, **9**, 1.
- [3] P. Baláž, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer, 2008, 1.
- [4] T. Friščić, C. Mottillo, H.M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 1018.
- [5] L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 7649.
- [6] D.E. Crawford, C.K.G. Miskimmin *et al.*, *Green Chem.*, 2017, **19**, 1507.
- [7] D.E. Crawford, A. Porcheddu *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2020, **32**, 12230.
- [8] J. Andersen, J. Mack, *Green Chem.*, 2018, **20**, 1435.
- [9] E. Colacino, V. Isoni *et al.*, *Trends in Chemistry*, 2021, **5**, 335.
- [10] X. Ma, W. Yuan *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1585.
- [11] F. Fischer, K.J. Wenzel *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 23320.
- [12] J.M. Andersen, J. Mack, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 5447.
- [13] T. Kozawa, K. Fukuyama *et al.*, *Sci Rep.*, 2021, **11**, 210.
- [14] S.L. James, C.J. Adams *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 413.
- [15] G.A. Bowmaker, N. Chaichit *et al.*, *Dalton Trans.*, 2008, **22**, 2926.
- [16] T. Stolar, S. Lukin *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, **7**, 7102.
- [17] D. Tan, L. Loots, T. Friščić, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 7760.
- [18] D. Hasa, W. Jones, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017, **117**, 147.
- [19] K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2015, **6**, 4129.
- [20] L. Takacs, *Acta Phys. Polon. A*, 2014, **126**, 1040.
- [21] W.I. Nicholson, F. Barreteau *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 21868.
- [22] V. Isoni *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 992.
- [23] B. Rodriguez, A. Bruckmann, C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 4710.
- [24] J.G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 4007.
- [25] C.G. Avila-Ortiz, M. Pérez-Venegas *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 1749.
- [26] J.G. Hernández, T. Friščić, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 4253.
- [27] A. Jones, W.I. Nicholson *et al.*, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 6337.
- [28] J. Bonnamour, T.X. Métro *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 1116.
- [29] D. Tan, T. Friščić, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **1**, 18.
- [30] C. Medina, D. Daurio *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 2010, **99**, 1693.
- [31] D. Tan, V. Štrukil *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 5248.
- [32] E. Colacino, A. Porcheddu *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 2973.
- [33] F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.*, 2019, **41**, 12.
- [34] G. Kaupp, M.R. Naimi-Jamal, V. Stepanenko, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 4156.
- [35] T. Friščić, I. Halasz *et al.*, *Nature Chem.*, 2013, **5**, 66.
- [36] D. Gracin, V. Štrukil *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 1.

Mechanochemistry:

Application to Preparation of Drugs

Mechanochemistry pertains to the performing of chemical transformations in the almost total absence of solvents, by forcing the reactants to contact directly with each other and by providing the system with energy in a mechanical form. Based on these premises, this ancient technique presents all the features to enter the future practice at an industrial level, with great advantages under scientific, energetic, and therefore economic and environmental perspectives.