



LA MECCANOCHIMICA E L'INDUSTRIA

Alla scala industriale, la massa dei solventi utilizzati nella sintesi di composti organici/farmaceutici tipicamente oscilla tra il 50% e l'80% della massa totale sottoposta a processo. La meccanochimica permette di eliminare, o ridurre, l'utilizzo di solventi e di accelerare la transizione verso processi chimici più verdi, contribuendo alla realizzazione dei 17 obiettivi delle Nazioni Unite descritti nell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile e dal Patto Verde Europeo.

In tempi di crisi, si sa, l'immaginazione corre. Forse perché, come affermava Giulio Carlo Argan nella sua *Storia dell'arte italiana* del 1968, "senza immaginazione non c'è salvezza". Non è un caso, infatti, che Emily Dickinson, e altri con lei, abbiano sempre suggerito che l'atto dell'immaginare ci consente di sganciarci dal reale, ripetitivo e circoscritto e scegliere di abitare il possibile, dove ci si apre alle opportunità e si possono "fare nuove tutte le cose", parole che ritroviamo nell'*Apocalisse* di Giovanni. Perché l'immaginazione è superamento del limite, è capacità di vedere al di là delle singole cose, è connessione inattesa di cose diverse e distanti.

Abitano, allora, nel possibile coloro che guardano, oggi, a Efesto e al suo mito per provare a tracciare una nuova rotta attraverso i vasti domini delle scienze chimiche. Nuova rotta che possa portare in dono ai chimici nuovi modelli di sintesi inorganica e organica, composti finora inaccessibili alla via classica [1], sfide concettuali e pratiche, e opportunità. E, tuttavia, la domanda è lecita, quale fantasia può mai legare i moderni e sofisticati laboratori della chimica all'antro oscuro e ribollente, fucina celata nelle viscere della terra, dell'antica divinità del fuoco terrestre? Come associare la figura stereotipata del chimico, scienziato di raffinato sapere, al fuliginoso dio della forgia, rinomato artefice di armi, ornamenti, automi?

Eppure, è nell'improbabile che, a volte, dipanata la matassa della conoscenza e diradata la nebbia dell'errore, si materializza il vero, l'originale. Che,

poi, originale, a ben vedere, proprio non è, se è vero, ed è vero, che un frammento dell'opera *Delle pietre* di Teofrasto di Ereso, risalente al IV secolo avanti Cristo, il più antico frammento finora rinvenuto riguardante le scienze chimiche, racconta dell'ottenimento del mercurio metallico mediante sfregamento e sminuzzatura del suo minerale, il cinabro, in un mortaio di rame usando un pestello di rame. Ecco, Efesto, che si manifesta nella chimica, già ai suoi albori.

Da allora, a guardar bene, Efesto non ha mai lasciato la chimica. Anzi, nel corso dei secoli [2], la chimica attivata, come la definiamo oggi, dall'applicazione di forze meccaniche, alla materia solida in particolare, ha gradualmente maturato per costituire, infine, una vasta area di indagine scientifica e tecnologica che abbraccia svariate discipline e competenze. E quindi, sì, i laboratori chimici echeggiano, oggi, del lavoro dei martelli sulle incudini, si illuminano dei riverberi della forgia, odorano dei fumi delle fucine. O quasi...

La meccanochimica, questo il nome, fa uso di reattori chimici più raffinati, in cui la forza meccanica è applicata attraverso corpi molitori che comprimono, subitaneamente mediante impatto o più gradualmente mediante trascinarsi, i composti da convertire. Le metodologie meccanochimiche, e le relative competenze, si sono affinate, inizialmente, nel corso di ricerche di nicchia e, successivamente, durante le due grandi fasi di crescita correlate alla metallurgia delle superleghe alla fine



Fig. 1 - La meccanochimica al servizio della transizione ecologica e della sostenibilità

degli anni Sessanta e alla fabbricazione di materiali avanzati, tra l'inizio degli anni Ottanta e la fine degli anni Novanta. Attualmente, la meccanochimica vive un'espansione ulteriore, forse la più ampia e tumultuosa. Infatti, a esser coinvolta, ora, è la chimica di sintesi, ovvero il cuore della chimica e la sua numerosa comunità. Con l'idea e l'ambizione azzardate, certo, di stravolgere il paradigma corrente della produzione industriale, così come cerca di suggerire l'immagine che proponiamo (Fig. 1).

E proprio ora, e proprio per questo, la meccanochimica ha attratto l'interesse dell'industria chimica, palesandosi quale parte integrante di una strategia di più ampio respiro che potrebbe indicare una plausibile via d'uscita dall'intrico di difficoltà nelle quali questa, da tempo ormai, si dibatte. Le ragioni della crisi sono profonde, sistemiche, analizzate e dibattute nelle sedi appropriate. Impossibile riassumerle qui. Qui, invece, è necessario metter l'accento su quanto l'industria chimica si sia mostrata sensibile a un ripensamento delle strategie a lungo

termine in funzione del paradigma stringente della sostenibilità. Una sfida da raccogliere rendendo meno vulnerabili le catene di approvvigionamento e, al contempo, assicurando un cambiamento duraturo e marcato del modello produttivo.

È stato, infatti, tale contesto a indurre i tecnologi industriali, attenti a cogliere ogni cenno interessante di innovazione, a puntare lo sguardo sulla meccanochimica con sempre maggiore insistenza. E le iniziative intraprese dalla comunità scientifica hanno corrisposto l'interesse e favorito l'interazione diretta tra le due controparti. Prima tra tutte, l'Azione COST CA18112, finanziata dall'Unione Europea [3] e presieduta da Evelina Colacino, non a caso intitolata *Mechanochemistry for Sustainable Industry (MechSustInd)* [4-6]. Costituita da 140 scienziati operanti in ambito accademico o industriale distribuiti in 38 Stati Europei, oltre che in Canada, Cina, Messico, Giappone, Stati Uniti, Sudafrica e Corea del Sud, l'Azione COST CA18112 non solo ha gettato ponti tra i due mondi dell'innovazione, ma ha altresì chiaramente manifestato la convinzione con cui le piattaforme e i programmi di intervento che fanno capo alla Commissione Europea guardano alla meccanochimica come a un'importante risorsa per il futuro dell'Unione Europea.

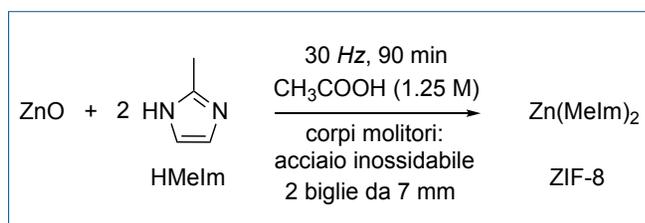
La risonanza avuta dai più significativi risultati degli studi portati avanti dai meccanochimici ha fatto il resto. Questi hanno evidenziato alcuni aspetti di assoluta rilevanza per l'industria chimica, alla luce delle ricadute più o meno immediate che possono avere [7-9]. Il *leitmotiv* è la possibilità di condurre reazioni chimiche in assenza, o con quantità fortemente ridotte, di solvente. Vero. Verissimo, anzi. E questo è un grande vantaggio. L'utilizzo di solventi su scala industriale comporta notevoli inconvenienti. Residui e impurezze, innanzitutto, dato che la massa di solvente impiegata in condizioni di processo industriale è tipicamente compresa tra il 50% e l'80% della massa totale sottoposta a processo. Sprechi e scarti, naturalmente, accompagnati da tossicità per esseri umani, animali ed ecosistemi. Inquinamento. E dipendenza da fonti fossili, poiché da queste vengono ricavati moltissimi solventi. Naturalmente, ci sono anche chiari svantaggi. Il primo tra tutti, ben evidente, il divario esistente, ancora, tra la chimica di soluzione e la meccanochimica in termini di conoscenza fondamentale. È

innegabile che, sotto questo aspetto, ci siano differenze marcate tra le due anime della chimica e che la meccanochimica meglio sviluppata sia quella riferita alla scienza dei materiali, che può vantare più di mezzo secolo di scuola, le cui conoscenze sono riunite nell'International Mechanochemical Association (IMA) [10], fondata nel 1988 ed attualmente presieduta da Vladimir Sepelak (Karlsruhe Institute of Technology, Germania). IMA è oggi una associazione scientifica non-profit per la promozione sia della ricerca di base che di quella applicata in meccanochimica ed aderisce alla IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Eppure, questo non è un limite per la meccanochimica di oggi. Una delle sfide, certo, ma non un limite. E questo lo si può affermare in base alle applicazioni che, già nel passato, la meccanochimica ha trovato e quelle che le più recenti nella sintesi organica [11] ed inorganica, mediante metodi meccanochimici sembrano promettere. Un esempio è la preparazione di nuove forme polimorfiche termodinamicamente stabili di ZIF-8, un reticolo metallorganico (MOF, Metal Organic Framework), ottenuto mediante macinazione di ossido di zinco e 2-metilimidazolo (HMelm), in presenza di acido acetico acquoso (Schema 1) [12].

Ben prima della presente esplosione di interesse, l'industria ha potuto beneficiare dell'impiego di mulini a sfere, o a cilindri, per lo sfruttamento pratico dei processi meccanochimici.

Per esempio, la Nihon Seiko Co. Ltd. [13], azienda di riferimento nella fornitura di antimonio e solfuri solidi con sede a Nakase (in Giappone) fondata nel 1935. L'azienda utilizza mulini a sfere orizzontali a vibrazione verticale, della capacità di 15 kg, per trattare polveri minerali o metalliche in presenza di atmosfera controllata. Tra i suoi prodotti principali, polveri di rame a elevata purezza, leghe di rame e leghe ferrose con proprietà ferromagnetiche morbide.

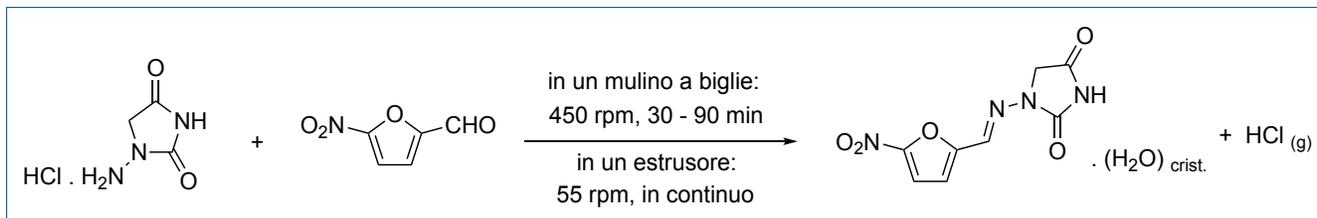


Schema 1 - Preparazione meccanochimica di MOF: ZIF-8

Altro esempio, tutto italiano, è la MBN Nanomaterialia Srl [14], che, fondata nel 1994 con sede a Vascon di Carbonera (TV), ha sviluppato tecnologie proprietarie per la macinazione su larga scala di polveri metalliche e ceramiche nanostrutturate. Attiva sul mercato internazionale dal 1998, l'azienda ha ampliato gradualmente lo spettro di prodotti commerciali, che vanno dai leganti metallici innovativi in polvere per l'utensileria diamantata alle polveri a base di Titanio per utilizzi medici e compositi metallici per la deposizione ad alta velocità a freddo. In Germania, nel 1999 veniva fondata la Tribochem GmbH, con sede a Wunstorf. L'azienda offriva l'opportunità di utilizzare un trattamento meccanochimico per la dealogenazione di composti tossici polialogenati alternativo ai classici metodi di incenerimento, elaborazione chimica e abbattimento biologico. Il metodo sfruttava l'attivazione meccanica di polveri e suoli contaminati, in un mulino a sfere posizionato su una piattaforma vibrante verticalmente e consentiva l'abbattimento rapido degli inquinanti attraverso una reazione di riduzione che, in presenza di reattivi opportuni, poteva mostrarsi autopropagante e generare alte temperature. Per esempio, l'utilizzo dell'idruro di calcio consente l'innescare di una reazione autopropagante che permette il raggiungimento di temperature istantanee di oltre 1000 °C e l'abbattimento pressoché immediato di bifenili polialogenati, esaclorocicloesano, pentaclorofenolo, para-diclorodifeniltricloroetano, diossine e altri composti alogenati di difficile smaltimento [15-17].

L'enfasi odierna sulla meccanochimica è centrata sulla maggiore sostenibilità offerta, al netto dell'evidenza sperimentale, dai metodi di attivazione meccanica. A questo, certamente, l'industria chimica è interessata.

Una sezione della Divisione Ricerca della Johnson Matthey (UK), coordinata da Maria Elena Rivas-Velazco, ha esplorato, nel 2019, la sintesi meccanochimica di materiali ceramici con possibili applicazioni nei campi della metallurgia delle leghe, della catalisi e delle batterie, riscontrando un minor utilizzo di reagenti potenzialmente tossici e una quantità ridotta di scarti. Il tutto si traduce in una migliore economia atomica, uno dei pilastri della cosiddetta chimica verde. Un altro esempio pratico in tal senso è la sintesi di N-acil idrazoni mediante conden-



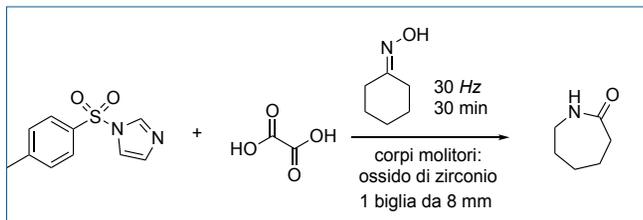
Schema 2 - Preparazione meccanochimica di ingredienti farmaceutici attivi: nitrofurantoina [18, 19] (legenda: rpm: rounds per minute - giri al minuto).

sazione stechiometrica di sali cloridrato di idrazidi e aldeidi che, mediante attivazione meccanica, può aver luogo in assenza di basi, a differenza di ciò che avviene in soluzione. La reazione è stata utilizzata con successo nella preparazione meccanochimica in batch [18] ed in continuo mediante estrusione reattiva [19, 20], dell'antibatterico nitrofurantoina (Schema 2), inserita nella lista delle medicine essenziali dalla World Health Organisation (WHO).

Altro esempio può essere quello delle reazioni di riarrangiamento [21]: quello di Beckmann ha aperto la strada alla preparazione dell' ϵ -caprolattame [22], monomero dall'alto valore aggiunto per l'industria dei polimeri e come precursore della sintesi del nylon-6,6 (Schema 3).

Da quando IUPAC ha incluso la meccanochimica tra le 10 tecnologie che possono migliorare il mondo [23], l'industria chimica, e quella farmaceutica in particolare [20], ha acceso un faro sul campo di studi. Inizialmente considerata una tecnologia emergente, la meccanochimica è oggi una realtà e un potentissimo strumento per realizzare processi sintetici complessi in assenza o in presenza di minime quantità di solventi.

La meccanochimica ha, infatti, il potenziale di accelerare la transizione verso processi chimici più verdi, come auspicato dalle linee generali dettate dall'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite, che enuncia i 17 Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile (United Nations Sustainable



Schema 3 - Sintesi meccanochimica dell' ϵ -caprolattame, mediante riarrangiamento di Beckmann [22]

Development Goals) e dal Patto Verde Europeo (European Green Deal). Tale potenziale emerge chiaramente in relazione all'utilizzo di processi estrusivi nella formulazione e, più recentemente, nella preparazione di composti farmaceuticamente attivi [19, 20]. Impiegati nelle più diverse aree della manifattura e dell'industria, gli estrusori a vite singola o doppia consentono il mescolamento dei reagenti solidi durante il trascinarsi ad alta pressione indotto dalla rotazione delle viti (Fig. 2). La reazione chimica può essere favorita tramite l'inserimento di reattivi o la variazione della temperatura lungo l'asse dell'estrusore. Il processo è scalabile, continuo, e, ancor più importante, non abbisogna di alcuna particolare riconversione, essendo gli estrusori pressoché ubiquitari.

L'attenta e puntuale valutazione delle metriche relative a sostenibilità [24] e chimica verde ha ampiamente dimostrato come la produzione di composti farmaceutici mediante estrusione [19, 20], paragonata a metodi industriali attualmente in uso, comporti una riduzione significativa degli indici legati a

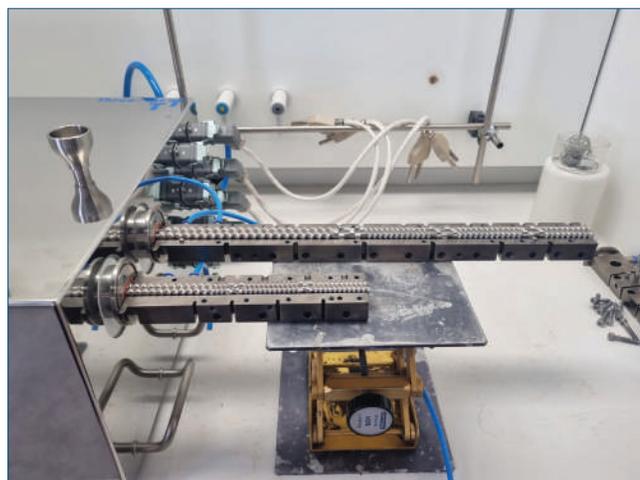


Fig. 2 - Esempio di estrusore a doppia vite da banco, costituito da due unità estrusive indipendenti con capacità di caricamento dei reattivi a diversa scala

consumi energetici, cambiamento climatico, salute di esseri umani ed ecosistemi, costi e consumo di materie prime [25].

Anche per questo, varie società hanno cominciato a investire sulla meccanochimica, dando inizio al percorso di scala dalla taglia di laboratorio alla produzione industriale. Tra queste, l'azienda MOF Technologies, ora confluita in Nuada [26], fondata a Belfast 10 anni fa circa. L'azienda utilizza metodi estrusivi per preparare reticoli metallorganici (MOFs) attraverso metodiche meccanochimiche. Il processo industriale prevedeva, inizialmente, una produzione pari a 15 kg di materiale all'ora, ma la flessibilità è tale da poter essere ridisegnato a scale maggiori. Essendo focalizzata sui processi di decarbonizzazione industriale, ovvero di sequestro dell'anidride carbonica atmosferica, la tecnologia ha attirato l'interesse di numerosi investitori ed enti nazionali e internazionali.

La meccanochimica, come si vede, è intenzionata a crescere e si batte sul terreno dell'innovazione. Affiancata, in questo, da investitori, appunto, e decisori politici [27].

Al riguardo, esiste un risvolto aggiuntivo e promettente. L'Unione Europea ha mostrato di credere fermamente nei benefici potenzialmente offerti dai metodi meccanochimici e ha deciso, recentemente, di premiare un consorzio di scienziati, ingegnerie e tecnologi industriali gemmato dall'Azione COST CA18112 attivata nel 2019. Infatti, in data 1° Ottobre 2022 ha iniziato i lavori il progetto *IMPACTIVE (Innovative Mechanochemical Processes to synthesize green ACTIVE pharmaceutical ingredients)* [28, 29], finanziato dal programma Horizon EU, il cui costo totale del progetto supera gli 8 milioni di euro. Il progetto è coordinato da Evelina Colacino, coadiuvata da Francesco Delogu e da Lidia Tajber della Scuola di Farmacia del Trinity College di Dublino, e vede la partecipazione di gruppi di ricerca belgi, estoni, francesi, irlandesi, israeliani, italiani, olandesi, portoghesi, svizzeri e tedeschi e il diretto coinvolgimento di industrie quali BASF SE, Merck KGaA e Novartis International AG e di AGATA Communications Ltd., una piccola-media impresa anglo-spagnola specializzata in comunicazione scientifica. Il consorzio è, inoltre, affiancato da una commissione di consulenti esterni che annovera personalità del mondo scientifico e industriale.

Obiettivo del progetto è l'approntamento di un processo industriale di sintesi meccanochimica di sei

composti farmaceutici, la cui struttura è coperta da vincoli di confidenzialità, per il trattamento del cancro, del diabete e dell'ipertensione, già distribuiti sul mercato dalla grande industria, correntemente indirizzati alla cura di malattie quali cancro, diabete e ipertensione. A sottolineare l'interesse nei confronti della meccanochimica in generale, e del progetto in particolare, la scelta dei sei composti è avvenuta su indicazione diretta dell'industria farmaceutica.

Un'industria, farmaceutica e non solo, più sostenibile è possibile. Il cambiamento è una necessità ed è già in atto, la società civile lo esige. A muovere tutto questo saranno le nuove generazioni di ricercatori, che permetteranno di consolidare questo nuovo modo di fare chimica destinato, per il momento, a coabitare con le secolari consuetudini di lavoro basate sulla chimica in soluzione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Porcheddu, F. Cuccu *et al.*, *ChemSusChem*, 2022, **15**, e202200362.
- [2] L. Takacs, *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**, 13324.
- [3] Programmi Europei COST: COoperation through Science and Technology: www.cost.eu
- [4] www.mechsustind.eu
- [5] J. Hernández, I. Halasz *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **8**.
- [6] M. Baláž, L. Vella-Zarb *et al.*, *Chemistry Today*, 2019, **37**, 32.
- [7] <https://www.acs.org/industry/industry-matters/future-trends.html>
- [8] F. Gomollon-Bél, *ACS Central Sci.*, 2022, **8**, 1474.
- [9] F. Gomollon-Bél, *Chem. Eng. News*, 2022, **100**, 21, <https://cen.acs.org/synthesis/Mechanochemists-want-shake-industrial-chemistry/100/i28>
- [10] <http://imamechanochemical.com/>
- [11] S. L. James, C.J. Adams *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 413.
- [12] A.D. Katsenis, A. Puškarić *et al.*, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 6662.
- [13] <https://www.nihonseiko.co.jp/en/products/technical/>
- [14] <https://www.mbn.it/it/>
- [15] S. Loisel, M. Branca *et al.*, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, **31**, 1.
- [16] G. Mulas, S. Loisel *et al.*, *J. Solid State Chem.*, 1997, **129**, 263.
- [17] V. Birke, J. Mattik *et al.* in: Ecological Risks Associated with the Destruction of Chemical



- Weapons, V.M. Kolodkin, W. Ruck (Eds.), NATO Security through Science Series, Springer, Dordrecht, 2006.
- [18] E. Colacino, A. Porcheddu *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 2973.
- [19] D.E. Crawford, A. Porcheddu *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2020, **8**, 12230.
- [20] X-Z. Lim, *Chem. Eng. News*, 2020, **98** (38), https://cen.acs.org/pharmaceuticals/process-chemistry/Interlocking-screws-crank-pharmaceuticals/98/i38?utm_source=Synthesis&utm_medium=Synthesis&utm_campaign=CENRSS
- [21] D. Virieux, F. Delogu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 13885.
- [22] R. Mocchi, E. Colacino *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2021, **9**, 2100.
- [23] F. Gomollon-Bél, *Chem. Int.*, 2019, 12.
- [24] N. Fantozzi, J-N. Volle *et al.*, Preprint Chemrxiv, 2022, <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/639f63d9a2da4b43d4088747>
- [25] O. Galant, G. Cerfeda *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2022, **10**, 1430.
- [26] <https://nuadaco2.com/>
- [27] E. Colacino, V. Isoni *et al.*, *Trends in Chemistry*, 2021, **3**, 335.
- [28] www.mechanochemistry.eu
- [29] M. Moretti, https://www.ilsole24ore.com/art/meccanochimica-svolta-green-industria-farmaceutica-AEnbs7BD?refresh_ce&nof

Mechanochemistry and Industry

The mass of solvents utilized at the industrial scale typically ranges between the 50% and 80% of the total mass entering the process. Mechanochemistry makes it possible to eliminate, or reduce, their use, and accelerate the transition towards greener chemical processes, contributing to the achievement of both the *United Nations Sustainable Development Goals* and the *European Green Deal*.

 **La Chimica e l'Industria online**

 **Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana**



SCARICA L'APP!!

Leggi la rivista sul telefonino e sui tuoi dispositivi.
È gratuita! Disponibile per sistemi Android e iOS.

