

A mechanokémia ereje a szénhidrátkémiai átalakításokban

JICSINSZKY László, Giancarlo CRAVOTTO

Dept. of Drug Science and Technology, University of Turin, 10125 via P. Giuria 9, Torino, Olaszország

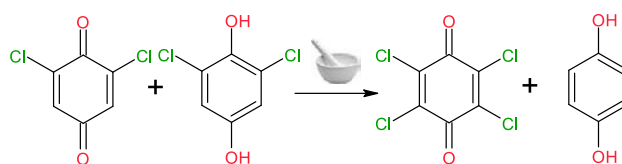
1. Bevezetés

A mechanokémia alapvetően azt a jelenséget használja ki, hogy a mechanikai erők, például az őrlés, ütközés, összeomlás vagy súrlódás hogyan befolyásolják az anyagok kémiai viselkedését. A mechanokémiai átalakítások hasznosítása nem új jelenség, és az sem új, hogy a mechanikai erők kémiai átalakításra használhatók. Azonban a meghatározott célú kémiai kötések kialakítása vagy elbontása csak az anyagtudományok elmúlt mintegy 150-200 éves fejlődésének eredménye. Nyilvánvalóan az őskori embernek nem sok fogalma volt a folyamatokról, amikor felfedezte, hogy kővek egymáshoz ütésével vagy bizonyos anyagok egymáson történő megfelelő sebességű mozgatásával kémiai reakciót kiváltva tüzet képes létrehozni. Vegyünk egy másik hétköznapi és évezredek óta alkalmazott példát: a vajkészítést. A vajkészítés során a mechanikai munka (köpülés, dörzsölés, keverés) révén kémiai változások indulnak be. Ezek a változások alapvető fontosságúak a vaj elkészítéséhez és a végső termék minőségét meghatározzák. A mechanokémia tehát nemcsak a nagyüzemi iparban, hanem a konyhában is jelen van, és számos élelmiszer előállításában játszik fontos szerepet. Hasonló módon, a magvas termények őrlése során is lejátszódhatnak kémiai reakciók, azonban sok esetben a szerkezeti változások kémiai vonatkozásai nem teljesen tisztázottak. Ilyen a lisztkészítés folyamata is. Az őrlés során a gabonaszemek keményítőszemcséi és fehérjéi felaprózódnak, ami növeli a vízfelvevő képességüket és megkönnyíti a tészta készítését.

Sok esetben használjuk a szófordulatot, hogy „már az ókori görögök is ismerték”, azonban a tervezett mechanokémiai átalakításokra ez kivételesen teljes mértékben igaz. A mintegy 2300 évvel ezelőtt élt görög filozófus, Ereszoszi Teofrasztosz (Θεόφραστος ὁ Ἐρετριεύς) által összeállított ásványtani munka, *A kővekről* (1492-ben Velencében először nyomtatásban megjelent *Arisztotelész és Teofrasztosz írásokban*),¹ ismertette a higany kinyerését cinnabaritból (amely vörös színű, magas HgS tartalmú ásvány) mechanokémiai eljárás segítségével. A felhasznált ókori eszközök Katsaros cikkében láthatók.²

A mechanokémiai átalakítások általában őrlés, súrlódás, kavitáció vagy nyírás következtében létrejövő fizikai behatások következtében jönnek létre, azonban sok esetben ezek egymással keveredve fejtik ki hatásukat.³ Bár az őrlés

és súrlódás hatására létrejövő fizikai változások évezredek óta ismertek, az ezek hatására létrejövő szerves kémiai átalakítást először 1824-ben Aspdin,⁴ a szerves kémiai átalakítást Ling és Baker írta le 1893-ban⁵ (1. ábra). A különböző őrlési technikák oldószermentes reakciókörülményeket tesznek lehetővé, amely azonban nem feltétlenül jelenti azt, hogy csak szilárd halmazállapotú anyagok vesznek részt a kémiai reakciókban.^{6,7} Sok esetben minimális mennyiségű, a folyamatok szempontjából inert, folyadék hozzáadása jelentősen befolyásolhatja az őrlési folyamatokat („nedves őrlés”). A kémiai folyamatok kiváltására a dörzsmozsártól kezdve különböző őrlő, zúzó és keverőberendezések is alkalmasak.



1. ábra. A 2,6-diklór-kinon és -hidrokinon reakciója mozsárban történő őrlés során.

Az áramlási sebesség megváltozásának következtében fellépő nyomásváltozást Bernoulli már 1738-ban leírta *Hydrodynamica* című művében,⁸ azonban folyadékban létrejövő kavitációs jelenség és annak (destruktív) hatásának felismerése csak később történt meg. Kavitáció akkor alakul ki, amikor az áramlási sebesség következtében csökkenő nyomás hatására a folyadékban lévő mikrobuborékok növekedésnek indulnak, amelyek az ismét hirtelen megnövekedő nyomás hatására önmagukba omlanak. A „kavitáció” fogalmát Thornycroft és Barnaby használták először 1895-ben megjelent cikkükben,⁹ R. E. Froude javaslata alapján. Bár a jelenséget L. Euler már jóval korábban, 1754-ben feltételezte a Segner-kerekes vízturbinák elméletének megalkotása során,¹⁰ a kavitációt magát Barnaby és Parsons csak 1893-ban fedezte fel és vizsgálta részletesen először.¹¹ A kavitáció jelenségének elméleti alapjait Lord Rayleigh alapozta meg, amikor 1917-es cikkében megadta a nagy folyadéktömegben lévő üreg összeomlását leíró differenciálegyenlet analitikus megoldását.¹²

Kavitációs jelenséget többféleképpen lehet előidézni, a hidrodinamikai kavitáció az áramlási sebesség megváltoztatásával, ultrahang által kiváltott energiaközléssel (sonocavi-

tation), vagy lézerrel támogatott lökéshullám kiváltásával (Laser-assisted shockwave). Ugyan a jelenség vagy az ennek következtében létrejövő kémiai átalakulások ismeretlenek voltak, már az 1700-as évek végén szabadalmaztatták ez első extrudálásra alkalmas eszközt fémötvözetek előállítására.^{13,14} A napjainkban népszerű 3D nyomtatás is használja az extrudálás során létrejövő kavitáció jelenségét. A kavitációs jelenséget hosszú ideig csak mechanikai károsodást okozó eseménynek tartották. A kavitációs folyamatok sajátja az, hogy a rendszer nagyon rövid idő alatt nagy energiát képes átadni, jellemzően a nano- mikroszekundumos tartományban. Ugyan a buborék növekedési fázisa néhány száz μs-ig tart, a hirtelen nyomásváltozás következtében az összeomlás nagyságrendekkel gyorsabban történik. Ez a nagy sebességű esemény nagyon rövid idő alatt akár több ezer °C-os hőmérséklet-változást okoz, így az esetleges kémiai reakció extrém sebességgel játszódik le.¹⁵

A kavitációs és az őrlési folyamatokban lejátszódó események nagyon hasonlóak,¹⁶ azonban az egyik legfontosabb eltérés az, hogy kavitációs folyamatokhoz folyadékfázisra is szükség van. Az őrlés során ugyan felléphet folyadékfázis, vagy egyéb okokból nedvesítési céllal kerülhet folyadék a rendszerbe, az őrlés azonban legtöbbször inkább szilárd vagy szilárd-folyadék fázisú folyamat. Mindkét esetben gyökképződési folyamatok is lejátszódhatnak, azonban a keletkező gyökök kémiai minősége általában különböző. A kavitáció következtében a folyadékban oldott gázokból keletkező gyökök sok esetben számos mellékreakciót, elsősorban oxidációt, indíthatnak el.^{17,18} Míg a kavitációs folyamatok rendszerint szemmel is követhetők, ugyanakkor az őrlési folyamatok döntő többsége, a dörzsmozsárban történő esetet kivéve, vizuálisan nem követhető, és a min-tavételezés folyamatossága is nehezen megoldható. Az őrlési folyamatokkal ellentétben a kavitációs mechanokémia mind az kémiai alkalmazásokban, mind elméletében még a kezdeti állapotban van.¹⁹ Az őrlés során fellépő kémiai átalakulások megértésének hosszabb, több mint egy évszázados történetét a különböző polimerekkel kapcsolatos vizsgálatok alapozták meg.

2. Elméleti háttér

2.1. Reakciókinetika

Az őrlési folyamatok elméleti hátterének megalapozása mára modern matematikai módszerek megalkotásával megkezdődött és az analitikai módszerek fejlődésével párhuzamosan egyre több modell született. Természetesen egyrészt a nagyszámú aprítási technológia, másrészt a különböző alkalmazási területek miatt a leegyszerűsített modellek teljesen csak általánosságban érvényesek, és legtöbbször csak empirikus megközelítések alkalmazhatók. Fuerstenau és munkatársai feltételezték, hogy egy adott méretű részecske keletkezése és fogyása elsőrendű kinetikát mutat, amely az alábbi differenciálegyenlettel írható le:²⁰

$$\frac{dm_i(t)}{dt} = -k_i(t) \cdot m_i(t) + \sum_{j=1}^{i-1} k_j(t) \cdot b_{ij} \cdot m_j(t)$$

Vagyis az i -edik méretű részecskék keletkezésének sebessége függ annak törési és keletkezési sebességétől, ahol $k_i(t)$ a törési sebessége, $m_i(t)$ az i -edik méretű részecske mennyisége a t időpontban, $k_j(t)$ a j -edik méretű részecskék törési sebessége, a b_{ij} az az átalakulási arány, amely azt jellemzi, hogy a j -méretű részecske mekkora hányada alakul át i -edik méretűvé és $m_j(t)$ a j -edik méretű részecske mennyisége a t időpontban. A kísérleti tapasztalatok azonban azt mutatták,^{21–23} hogy az elsőrendű kinetikai egyenletek érvényessége korlátozott. Amennyiben több, mint kémiailag azonos komponenst őrlünk a fragmentációs kinetika tovább bonyolódik.^{24,25}

Bár a részecskeméret változása a kémiai reakciókat is befolyásolja, a nagyszámú, csak kísérletileg meghatározható paraméterek miatt, mind szervetlen, mind szerves kémiai szintézisekben történő felhasználása első közelítésben elhanyagolható. A kémiai kötések felbomlásának elméleti alapjait Zhurkov alapozta meg félszáz különböző anyagi minőségű és szerkezetű polimer vegyület szakítószilárdsági tesztje alapján.²⁶ Az alábbi egyenlet, amely tulajdonképpen az Arrhenius-egyenlet egy általánosított alakja számos mechanokémiai modell kiindulási alapja volt:

$$\tau = t_0 \exp((U_0 - \chi \cdot \omega \cdot \sigma) / (R \cdot T))$$

Ahol τ a kötés élettartama, t_0 az atom rezgési periódusa szilárd állapotban (nagyságrendileg 10^{-12} – 10^{-13} sec), U_0 az adott atom és az összes szomszédos atom közötti kötések felbontásának energiája, ω a fluktuációs térfogat, amelyben a kötés felbontásához elegendő hőenergia van, (a kémiai kötés nagyságrendjéből következően $\omega \approx 10^{23}$ cm³), χ a túlfeszültség felbomló kötésen (gyakran használják az egyszerűsített γ jelölést mint az anyag szerkezetére specifikus állandót, ahol $\gamma = \chi \cdot \omega$), σ a mechanikai stressz, R az univerzális gázállandó, T a hőmérséklet. Könnyen belátható, hogy minél kisebb az $(U_0 - \chi \cdot \omega \cdot \sigma)$ érték, annál könnyebben bomlik fel a kémiai kötés. Regel²⁷ és Dubinskaya²⁸ számításai alapján például egy polimerben a CC kötés felszakításához 10–20 GPa erőbehatás szükséges. Elméleti kémiai alapon ideális esetben gyakorlatilag minden paraméter számítható,²⁹ így elvileg nincs annak akadálya, hogy a kémiai szintézisek tervezését tudományos és ne fenomenologikus alapon helyezve végezzük. Miután a természet jobban tudja a kémiát, mint akár a legkiválóbb tudósok, természetesen a valóságban ez ritkán történik meg, mivel a modellek sok egyszerűsítést tartalmaznak.³⁰ Főként a szerves kémiai reakciók ennek következtében sokkal inkább tapasztalati alapon kerülnek a szintetikus vegyészek látókörébe. A különböző típusú őrlőkészülékekben lejátszódó számos szerveskémiai reakció kinetikáját és mechanizmusát Zholdassov összefoglaló cikke részletesen tárgyalja.³¹

2.2. Reakciómechanizmus

Ami a reakciók mechanizmusát illeti, a kép legalább ilyen változatos és összetett. A valóságban ritkák a tankönyvi egyszerűsített reakciómechanizmusok. Oldott állapotban, vagyis a kavitációs mechanokémiai átalakulásoknál a reakciók mechanizmusa követi a szokásos mechanizmusokat, akár nukleofil, akár gyökös reakciókról van szó, azonban az oldószer fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a viszkozitás, a felületi feszültség és a dielektromos állandó, jelentős hatással lehetnek a reakciók sebességére és a termékek eloszlására. A tisztán szilárd-szilárd vagy szilárd-folyadék reakciók esetén a helyzet valamivel egyszerűbb, ugyanakkor az alkalmazott technika befolyásolhatja a mechanokémiai behatás eredményét. Habár a szilárd fázisú mechanokémiai reakciók esetén felvetődött egy négycentrumos, koncerted reakciómechanizmus is, azonban ennek kísérleti bizonyítása csak az ún. ambidens nukleofilek esetén volt többé-kevésbé sikeres.³²

2.3. Egyéb mechanokémiai átalakulást befolyásoló tényezők.

Az egyik legnyilvánvalóbb korlát az áramlásos rendszerek esetén a szilár részecskék jelenléte. Keveréses, szonokavitációs vagy lökeshullámos esetekben a szilárd anyagok jelenléte, az oldékonysági problémák egyik lehetséges megoldása, akár a szilárd anyag aprítása, akár a felületen végbemenő kémiai reakció által megváltozott oldékonyság kihasználásával. Az őrlés során végbemenő kémiai átalakulást számos egyéb tényező is befolyásolja, mint az őrlőközeg és edény anyagi minősége és geometriája,^{33,34} a megvalósítandó szintézis során felhasznált vegyületek, az energiaátadás hatékonysága, hővezetés, a termék izolálásának módja vagy az alkalmazott technológia.^{35–37} Eltérően a kavitáción alapuló technológiáktól, az őrlési műveletek technikai kivitelezésének számos módja létezik, amelyek közül a legtöbb elsősorban a fizikai átalakításra (aprításra) használatos. Szintetikus célra legtöbbször a golyósmalom, illetve ennek különböző változatai használatosak. A legutóbbi évtizedek egyik jelentős fejlesztése volt az ún. nagy sebességű golyósmalmok (High Speed Ball Milling, HSBM; sokszor említik High Energy Ball Milling, HEBM néven is) kifejlesztése, amelyek ma már több kilogrammos szintéziseket is lehetővé tesznek. A mechanokémiai eszköztár fejlődésének történetét Takács 2013-as összefoglaló cikke kimerítően tárgyalja.³⁸ Mivel a golyók energiája azok tömegének és sebességük négyzetétől függ, ezért az őrlőedény nagysága és a rotáció frekvenciája alapvetően befolyásolja a folyamatokat. Ugyanakkor a golyók maximális sebességét behatárolja az ún. kritikus sebesség, amely felett a golyók az edény falához préselődnek, ezért munkát már nem képesek végezni. A kritikus sebesség meghatározása csak a legegyszerűbb esetben lehetséges, amikor az edényben egy golyó van. A kritikus sebesség kiszámítási módja más és más a különböző készülékek esetén, és több ütköző test esetén nem lehetséges jelentős egyszerűsítések nélkül elvégezni, így csak nagy hibával számítható. Ugyanakkor, a különböző méretű golyók mind az őrlési folyamatot, mind

a kémiai reakciók megjelenését pozitív irányban befolyásolják, viszont a kritikus sebesség kiszámítását tovább bonyolítják. Bár mind a vibrációs, mind a planetáris golyósmalmok a HSBM eszközök közé tartoznak, mégis jelentős különbségek lehetnek a kémiai reakció hatékonyságára. A bróm szubsztitúciója jóddal szilárd-folyadék rendszerben – az úgynevezett Finkelstein-reakció – a planetáris golyósmalomban rövidebb őrlés után hasonlóan hatékony, mint 16 órás vibrációs malmos kezeléskor³² (1. Táblázat). Alkil epoxidok reakciója hasonló különbséget mutatott: míg az 1,2-propilén oxid vagy epiklórhidrin reakciója planetáris malomban alkalmas (2-hidroxi)alkil vegyületek vagy oldhatatlan polimerek előállítására is,^{39,40} addig a vibrációs eszköz sokkal kevésbé bizonyult alkalmasnak metil oleáttal szubsztituált ciklodextrinek szintézisében.⁴¹ Amíg a folyadékfázis a kavitációhoz elengedhetetlen, addig az őrlési technikák esetén nem mindig előnyös a jelenléte a nagymennyiségű folyadéknak.

2.4. A mechanokémia alkalmazhatósági határai

A kavitációt alkalmazó és az őrlési technikáknak az alkalmazhatósági határai természetesen nem azonosak. A legfontosabb különbség a folyadékfázis jelenléte, amely akár oldószerként, akár csak a kavitáció megjelenéséhez szükséges „segédanyagként” (például nanoszupenziók esetén) használják. A reakció végén általában ennek eltávolítására van szükség, ami energiaigény és környezetvédelmi szempontok figyelembevételét jelenti. Míg a kavitációs effektusok folyadékban jönnek létre, ezáltal a folyamat során keletkező nemkívánatos gyökök (például O·, O₃·, NO·, stb.)^{42,43} mellékreakciókat indítanak be, amelyek az oxidációra érzékeny molekuláriszerekkel reakcióba léphetnek, addig az oldódás következtében az oldatreakciókban szokásos mellékreakciók is lejátszódhatnak (hidro-/szolvólízis, retrográd reakciók stb.). Ugyanakkor az oldatreakciónál meglévő kedvező feltételek, mint például az adagolás, a reakció közegének hőmérséklet mérése és szabályozhatósága vagy a vizuális megfigyelés őrléskor általában nem állnak rendelkezésre. A kavitációs technológia lehetővé teszi a folyamatos termelést is.^{44,45}

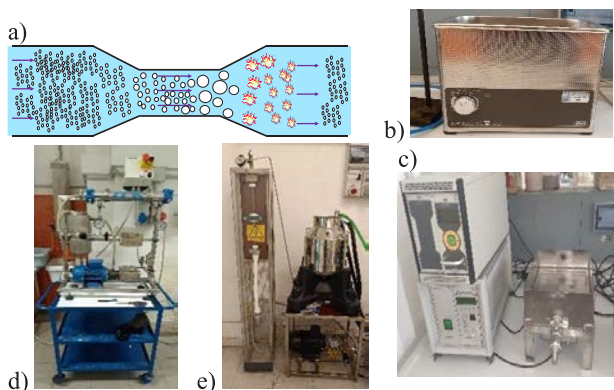
1. Táblázat. A Finkelstein-reakció hatékonyságának összehasonlítása planetáris és vibrációs malomban végzett reakció esetén.

	Termék	R	Reakció-idő perc	Fordulat-szám l/perc	Malom
NaI	77%	H	40	650	Planetáris ⁴⁶
NaI	99%	Br	60	5000	Mixer ⁴⁷
KI	87%	H	35	650	Planetáris ⁴⁶
KI	64%	Br	60	5000	Mixer ⁴⁷
KI	58%	Br	960	5000	Vibrációs ³²

Az őrlésnél ugyanakkor az oldószer hiánya az egyik legnagyobb előny, elsősorban mert annak nem szükséges az eltávolítása, így egyszerűsíti a termék kinyerését, és a legtöbb mellékreakció is kiküszöbölhető. Ennek a technológiának a legegyszerűbb az összeállítása, bár ebből adódik a legnagyobb hátránya is: az adagolás nem megoldott, vagy csak nagyon körülményesen oldható meg. A reakciókeverék hőmérsékletének mérése és szabályozása bonyolult, vagy pedig csak az őrlés megszakításával lehetséges. Az őrlőközeg, elsősorban az acélból vagy műanyagból készült eszközök, használat közben degradálódhatnak és szennyezhetik a terméket. Ugyanakkor, például acél eszközök használatakor fennáll a mechanikai szennyeződés veszélye.

2.5. Leggyakrabban használt mechanokémiai eszközök

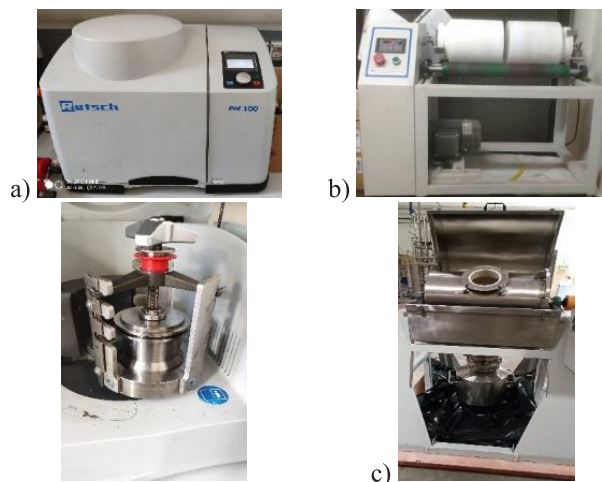
A kavitációt alkalmazó eszközök viszonylag összetett szerkezetűek, habár maga a Venturi-cső egyszerű eszköz. A szilárd vagy folyadékok folyadékban történő diszpergálásához használnak nagy sebességű keverőberendezést (ultraturax) is, azonban inkább nanoszuszpenziók és -emulziók előállítására, mint kémiai reakciókban.⁴⁸



2. ábra. a) Venturi cső; b) Ultrahangos tisztító kád; c) Ultrahangos tisztító kád változtatható energiával és frekvenciával; d) Kavitáció reaktor; e) Plazmakisüléssel kombinált ultrahang reaktor (a szerző felvételei)

Néhány kavitációs elven működő eszköz a 2. ábrán látható. A jelenség kiváltását áramló közeg esetén hidrodinamikus-, ultrahang esetén pedig szonokavitációnak is nevezik.

Az őrléshez használt eszközök összes típusának bemutatása meghaladja a cikk kereteit, ezért a 3. ábra a leggyakrabban használt, kémiai reakciókban is használható típusokat mutatja be.



3. ábra. a) Planetáris malom (HSBM); b) Hengeres malom (roll mill); c) Kisüzemi golyósmalom (a szerző felvételei)

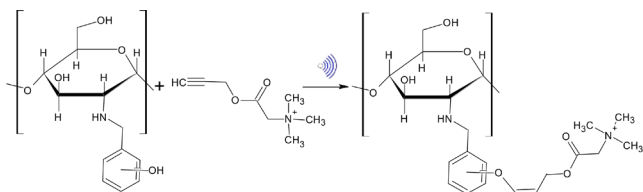
3. A mechanokémia alkalmazása szénhidrátok átalakítására.

A szerves mechanokémiai átalakítások laboratóriumi méretben sok esetben már szinte a napi rutin részét képezik, és lassan a gyógyszeripari szintézisek egy részében is alkalmazzák a módszert. Az azonban igaz, hogy számos laboratóriumi szintetikus metodika használta eddig is, bár inkább nem tudatosan. Az ultrahanggal segített oldódás egy olyan módszer, amely gyakorlatilag az első ultrahangos berendezések megjelenésétől kezdve beszivárgott a mindennapi eszköztárba. Ugyan a legtöbb esetben az ultrahang által generált kavitációt aprítási vagy diszpergálási okból használják, azaz nem kifejezetten kémiai átalakítást szolgál, azonban nem lehet eltekinteni, elsősorban vizes közegben, a folyamat során keletkező gyököktől. A kémiai reakciók kavitációs módon történő megvalósítása⁴⁹, esetenként kombinálva plazmakisüléssel, a kísérleti adatgyűjtés korszakában van. Inkább a különböző, jelenleg hulladéknak tekintett biológiai melléktermékek hasznosítása^{50,51} érdekében végzett, káros anyagok megsemmisítése,^{52–55} vagy a nanorészecskék előállítása során jelenik meg a szakirodalomban.^{56–60}

A legtöbb esetben egy laboratóriumi ultrahangos tisztító berendezés (jellemzően 35-2000W hasznos teljesítmény és 25-45 kHz frekvencia) is megfelel a célnak, azonban a változtatható energiájú és frekvenciájú berendezések alkalmasak a szintézisparaméterek optimalizálására. Létezik az akár ipari méretekben is alkalmazható, a reakcióelegybe merülő ultrahang generátor is (horn-típusú ultrahang szonda), amely ugyan sokkal hatékonyabb és rugalmasabb, mint a kád-technológia, azonban annál drágább is. A szonokavitáció a kísérleti paramétereinek hatását a fizikai és kémiai folyamatokra Mason és Peters könyve tárgyalja részletesen.⁶¹

A szénhidrátkémiában az erőfeszítések nagy részét az oligoszacharidok hatékony előállításának vagy átalakításának kifejlesztésére fordítják, és a hangsúly elsősorban a regio- és sztereoselektív reakciók megvalósításán, a védőcsoport-

tok szelektív vagy egy lépésben többféle csoport eltávolításán van.^{62–65} A monoszacharidok, mint olcsó, több funkció csoportot tartalmazó királis kiindulási anyagok fontos szerepet játszanak a komplex természetes vagy természetazonos biológiailag fontos molekulák teljes szintézisében.⁶⁶ A cukornád kezelése hidrodinamikai kavitációs körülmények között alkalmas a C-vitamin, polifenolok és egyéb antioxidáns vegyületek optimális kinyerésére.^{67,68} A nem kielégítő hozamok, a hosszú reakcióidők, drága katalizátorok használata vagy a melléktermékek képződése alkalmas terep az új szintézistechnológiák alkalmazására, ahogy azt Bera et al. összefoglaló cikke tárgyalja. A glükóz ultrahangos szelektív oxidációja glükuronsavvá, réz(II)oxid katalizátor alkalmazásával hatékonyan megvalósítható, legalábbis laboratóriumi körülmények között.⁶⁹ Az akusztikus kavitáció szintén alkalmas C-C-kötést létrehozására, klikk-reakciókban, vagy szénhidrát építőelemek szintézisében.⁷⁰ Annak ellenére, hogy Deng et al. mintegy húsz éve sikeresen alkalmazták az ultrahangos technológiát számos mono- és oligoszacharidok származék előállítására,⁶² a kavitáció alkalmazása a szénhidrátszármazékok mechanokémiai átalakítása még nem általános módszer. A különböző polisacharidok módosításai során az ultrahang alkalmazása szintén szórványos, bár hatékony módszer,^{56,71} mint például az ún. *fenol-in* klikk-reakcióhoz hasonló esetben (4. ábra), ahol a reakció hatékonyságát a kavitáció következtében létrejövő gyökök teszik hatékonnyá.⁷² A mikrohullámmal kombinált ultrahangos kezelés, kihasználva a mikrohullám gyors melegítő hatását, a szilárd anyagok felületét aktiválva vagy az oldékonyságukat növelve gyorsítja a kémiai átalakulásokat, lehetővé téve például a ciklodextrinek hatékony regioszelektív módosítását.⁷³ A szintézis során a zöldkémia ebben az esetben inkább csak az energiahatékonyság révén jelenik meg, miután a kevésbé környezetbarát és/vagy a magas forráspontú oldószerek (DMF, víz) a szintézishez szükségesek.



4. ábra. Szubsztituált kitozán *fenol-in* „klikk-reakciója” ultrahang segítségével (45-300 kHz, 120-300 W). A szonokémiai reakciók általában jól skálázhatók, akkor is, ha oldott reagenst kell szilárd fázishoz kötni, mint például a királis molekulával szubsztituált szilikagél esetén.⁵⁶

Oldószer nélkül, a reagenst használva reakcióközegként, a per-6-alkilamino-ciklodextrin származékok relatív alacsony hőmérsékleten (50–60 °C) gyakorlatilag kvantitatív hozammal állíthatók elő. Ebben az esetben a kiindulási aktivált ciklodextrin a legtöbb szerves oldószerben, így a reagens alkilaminokban is gyakorlatilag oldhatatlan. Az ultrahangos kezelés hatására a kiindulási ciklodextrin származék reagál az alkilaminnal, és egy bizonyos szubsztituáltsági fok fölött az átmeneti termékek lassan beoldódnak.⁷⁴ Az ultrahang szerepe kettős: egyrészt a szilárd anyag felületén végbemenő reakció hatására a részlegesen szubsztituált

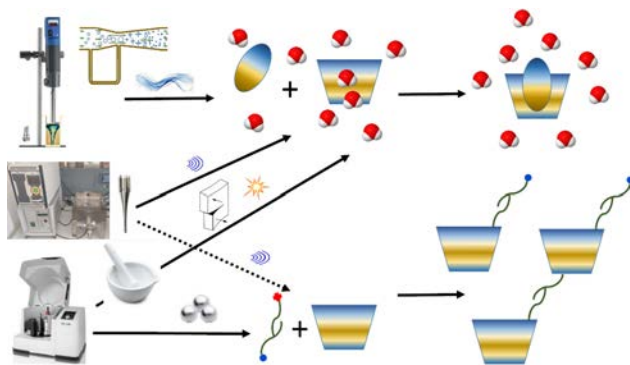
termékek oldékonysága nagyobb, mint a kiindulási ciklodextrin származéké; másrészt a részecskeméret csökkentésével a reakcióképes felület nagysága megnő.

Az őrléses folyamatokat a szénhidrátok esetén még most is inkább fizikai folyamatnak tekintik^{75,76} a modern analitikai módszerek rutinszerű alkalmazásának kezdetétől, miután nem tapasztaltak lényeges változást a cukortartalomban az az enzim szacharifikálási folyamatokban.⁷⁷ Természetesen mint a legtöbb mechanokémiai átalakulás, az őrlési folyamatok során végbemenő kémiai reakció valószínűsége energiatartó⁷⁸ és a jelenlévő reaktív vagy az őrlés során azzá váló más vegyületektől, mint például a fehérjéktől is függ.⁷⁹ Míg a HSBM esetén az alacsony fordulatszám nem okoz kémiai változást, így például alkalmas ciklodextrin komplexek előállítására,⁸⁰ addig nagyobb fordulatszámú kémiai reakció válik meghatározóvá.⁸¹ Polisacharidok esetén természetesen az elsődleges kémiai reakció a szénhidrátlánc darabolódása.^{82–85} Redukáló egyszerű cukrok esetén a C1 anomerizáció oldószerben mindennapos, ugyanakkor szilárd, különösen kristályos állapotban ritka, viszont olvadás vagy a szilárd→üveges állapotátmenet közben gyakran előfordul. A kristályos cukrok amorfizálása sok esetben célozza a gyorsabb oldódást. Ugyanakkor például a kristályos α -laktóz melegítés hatására vagy az üveges állapotátmenet során a mutarotáció következik be, ellentétben az őrléssel, amikor csak amorfizáció történik.⁸⁶ Általában az őrléses reakciók hőmérsékletprofilja telítési görbe jellegű,^{35,46} azonban ha a reakcióelegy (kristály)vizet tartalmaz, a hőmérséklet emelkedése az őrlés során sokkal erőteljesebb,⁴⁰ és sokszor vezet karamellizációhoz.

A mechanokémiai kémiai legjobban akkor hasznosítható, amikor a reagens oldékonysága a környezetbarát oldószerekben (víz, alkoholok, etil acetát) korlátozott. Általában az α -bróm-peracetyl-cukrok alkoholokkal végzett reakciója jó hozammal glikozidokat eredményezett, azonban a reakcióban használt szerves karbonátok hatása nem volt egyértelmű sem a hozamra, sem a reakcióidőre.⁸⁷ Nem csak a polisacharidok, hanem a jóval kisebb molekulatömeggel rendelkező ciklodextrin származékok esetén is hasonló nehézségeket kell megoldani. Az alkalmazott módszerek rugalmasságát szemlélteti az 5. ábra.

A ciklodextrinek egy glükopiranozid egységének átalakítása mannoepoxiddá oldatkémiai reakcióban rendszerint sok tisztítási munkával jár. Oldatban a szintézis két lépésből áll és rendszerint valamilyen szulfonsav kloridot reagáltatnak piridines oldatban ciklodextrinnel. A kívánt epoxidot bázikus közegben alakítják ki. A reakció teljesen szabályozatlan és vagy a szintézis izolált hozama alacsony, vagy a többszörösen szubsztituált termékektől való tisztítás okoz nehézséget. Vibrációs golyósmalomban a reakció kétszeresen is regioszelektív: egyrészt a háromféle hidroxilcsoport közül a szekunder hidroxilok reagálnak, másrészt míg piridinben mind az C(2) és C(3) hidroxilok reagálhatnak, ami a mannoepoxid mellett alloepoxidok képződéséhez és interglükózidos O-híd keletkezéséhez is vezethet,^{88,89} addig az

örlési technika jó hozammal csak 2-O-p-toluolszulfonátot, ill. bázisfelesleg esetén mannoepoxid egységet alakít ki⁹⁰



5. ábra. Mechanokémiai eszköztár a ciklodextrin származékok és komplexek előállítására.

A legtöbb ciklodextrinszármazék, különösen az aktivált ciklodextrinek előállítása vagy reakcióba kényszerítése, igényli a magas forráspontú, nem környezetbarát aprotikus dipoláris oldószerek használatát. Ilyen például a számos amino- vagy ureido ciklodextrin származék köztes terméke, a 6-dezoxi-6-azido származékok. A 6-azido vegyület előállítása 6-O-p-toluolszulfonil vagy 6-dezoxi-6-halogén ciklodextrinekből általában dimetil formamidban mérsékelten meleg oldatban történik, jó (monoszámazék esetén közel kvantitatív) hozammal. A reakció befejeztével a DMF teljes eltávolítása bepárlással nem mindig lehetséges, és a jelentős mennyiségű maradékoldószer eltávolítása még a termék átkristályosításával sem mindig sikeres. A 6-monoazido ciklodextrinek oldószermentes szintézise a 6-mono-O-p-toluolszulfonilszármazékból planetáris golyósmalomban nem csak a felhasznált DMF mennyiségét csökkenti nullára, de a termék kinyerése a reakcióelegyből is nagyon leegyszerűsödik. Ez ugyanúgy érvényes arra az esetre is, amikor a vízdoldható 6-dezoxi-6-mono-jód/bróm vegyületek előállítása a cél. Ugyanis a p-toluolszulfonil észter csoport halogénre vagy azidra történő lecserélése során a p-toluolszulfonsav kationokkal képzett sója zárványkomplex képződése révén sokkal vízdoldhatóbbá teszi a terméket, amely acetona történő kicsapással kiváló hozammal, egy lépésben eredményez nagy tisztaságú végterméket. Az oldatban végzett hasonló reakciók nyersterméke a maradék DMF miatt általában jelentős termékvesztés mellett nyerhetők csak ki.^{46,91} A regioszelektíven 6-per-dezoxi-6-bromo/iodo ciklodextrinek halogén→azid reakciója mind a klasszikus oldószeres, mind az örlési technológiával kicsit bonyolultabb. Oldószerben a reakcióidő sokkal hosszabb, mint a monoszubsztitúció esetén, mivel az azid alkálifém sójának korlátozott oldhatósága miatt annak adagolása szükséges, másrészt az elnyújtott reakcióidő következtében mellékreakciók lépnek fel, amelyek egy részének a végterméktől csak minimális mértékben eltérő szerkezete miatt a tisztítás nehézkessé válik, ugyanakkor a kis mennyiségű hibás szerkezetű végtermék számos analitikai jellegű kihívást is jelent. A nagyobb reaktivitású jód származék esetén a reakció ugyan gyorsabb, de a melléktermékek képződésé-

nek valószínűsége is nagyobb. Amennyiben örlési technológiát alkalmazunk, a tapasztalat szerint a bromozott ciklodextrin hatékonyabban reagál, mint a jód származék. Ennek elsősorban a jodid ion nagyfokú zárványkomplex-képző tulajdonsága a felelős. Miután a képződő alkáli jodid „jól érzi magát” a ciklodextrin üregében és szilárd állapotban a diffúzió mértéke korlátozott, a nagy méretű ionok miatt a $\text{CH}_2\text{-I}$ csoportok hozzáférése gátolt. Ennek következtében a jód→azid csere hosszabb reakcióidőt igényel, mint a hasonló reakció $\text{CH}_2\text{-Br}$ esetén.⁹²

Az örlési technológia kifejezetten előnyös, amennyiben a tioalkil ciklodextrin származékok előállítása a cél.⁹² Míg oldatban az erős bázisok használata, mint például a NaH, számos mellékreakciót és nehezen tisztítható nyersterméket eredményez, addig a planetáris golyósmalomban végzett reakció során a legtöbb mellékreakció elkerülhető, és az oldószer hiánya egyszerűbb tisztítást tesz lehetővé. Az egyszerűséget legjobban a Sugammadex® (Bridion®) előállítása szemlélteti. Oldatban történő szintézis során egyrészt a 6-per-dezoxi-6-perhalogeno ciklodextrinek oldékonysága szerves oldószerek döntő többségében minimális – a legjobban használható oldószerek a DMF, DMA, DMSO és NMP –, másrészt a tűz- és robbanásveszélyes NaH nehezen helyettesíthető másik erős bázissal, és az izoláláshoz a reakcióelegyet semlegesíteni szükséges, valamint a magas forráspontú oldószert el kell távolítani.^{93–96} Az örlési reakcióban a lényegesen biztonságosabb kálium *t*-butilát használható, és a reakcióelegy vizes közegben végzett semlegesítésekor a Sugammadex® protonált formája kristályosan kicsapódik, így szűréssel eltávolítható és szintén vizes közegben a kívánt nagy tisztaságú termék alakítható.^{46,92} Ez a kristályosítással végzett tisztítási lépés a klasszikus reakciókörülmények között végzett reakció esetén a maradékoldószer oldékonyság növelő hatása miatt gyakran sikertelen.

Vannak azonban olyan esetek is, amikor az oldatreakciókban nem kívánatos mellékreakciók szilárd fázisú, örlési technikával sem elkerülhetők. Erre példa a karbamid típusú ciklodextrin származékok előállítása. Oldatban a mozgékony protonokat nem tartalmazó ciklodextrin azidokból trifenilfoszfin és CO_2 segítségével izocianátok állíthatók elő. Oldott állapotban a ciklodextrin karbodiimid dimer képződése nem mindig elkerülhető, azonban *in situ*, *one-pot* reakció aminosavakkal a kívánt karbamid típusú termék jó hozammal állítható elő.^{97–99} Ugyanakkor a mechanokémiai reakciókörülmények sem a karbodiimid képződését, sem a hozamok jelentős növelését nem eredményezik.¹⁰⁰

Epoxidegyületek, mint például az 1,2-propilén oxid vagy epiklórhidrin, örlési körülmények között sokkal hatékonyabbak, ami kevesebb reagenst igényel, elsősorban az általában vizes közegben végzett oldatreakciók esetén óhatatlanul fellépő hidrolízis kiküszöbölése következtében (2. Táblázat). A magas szubsztituáltsági fokú (DS, a szubsztituensek száma a makrocikluson) (2-hidroxipropil) ciklodextrinek előállítása oldószeres közegben többlépéses, tisztításokkal nehezített reakciók sorozata.¹⁰¹ Az 1,2-propilén

oxid jobb hasznosulása oldószermentes közegben, a bázikus körülmények között végbemenő hidrolízis elkerülésével kevesebb reakció és tisztítási lépésben eredményezi a gyakorlatilag ugyanolyan komplexálási tulajdonságokkal rendelkező, átlagosan 15-22 (2-hidroxi)propil csoportot tartalmazó γ -ciklodextrint.³⁹

Az epoxidok reakciója során a planetáris és vibrációs golyósmalom között megmutatkozott az őrlési technikák közötti különbség. Míg a planetáris malomban a reakció néhány óra alatt lejátódott, addig a vibrációs malomban a mechanokémiai reakció kevésbé bizonyult sikeresnek.⁴¹

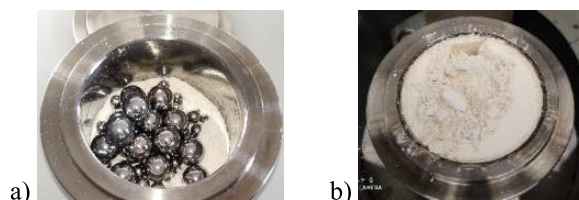
2. Táblázat. Epoxi és keresztkötő reagens hasznosulása oldat- és őrlési reakciókban.

Keresztkötő reagens	Hasznosulás	Technológia	Hivatkozás
1,2-Propilén oxid	60-78%	Oldat	102
1,2-Propilén oxid	85-90%	Planetáris golyósmalom	39
Epiklórhidrin	34-75%	Oldat	103,104
Epiklórhidrin	60-80%	Oldat	105
Epiklórhidrin	82-90%	Planetáris golyósmalom	40
Etilénglikol diglicidil éter	50-60%	Oldat	104,106
Carbonildiimid-azol	50-55%	Oldat	107,108
Carbonildiimid-azol	~90%	Planetáris golyósmalom	107

A ciklodextrin polimerek olyan ciklodextrin származékok, amelyekben a makrociklusok ún. keresztkötő láncokkal vannak összekapcsolva. Ezen polimerek egy része poliaddícióval készül epiklórhidrin vagy diepoxialkil vegyületek segítségével. A polimerek másik típusa az ún. nanoszivacsok, amelyek készítéshez diizocianátokat, dianhidrideket, stb. használnak. Mindkét polimertípusból készíthető oldható (CDPS) és oldhatatlan (CDPIS) változat is, a keresztkötő reagens moláris arányainak változtatásával. Oldatreakciókban a CDPS változat tisztítása munkaigényesebb feladat, egyrészt a reagensmaradványok, másrészt a polimeroldat viszkozitásának megnövekedése miatt. Termék tisztításához rendszerint valamilyen dialízistechnika szükséges, amely sokszor jelentős mennyiségű anyagvesztéssel jár. Az oldatreakciók egy része vizes közeget használ, amely a reagens hidrolízisével jár, így a termékek harmadik személy általi reprodukciója számos nehézséggel jár. Az oldhatatlan CDPIS-ek tisztítása ugyan valamivel egyszerűbb, azonban a laboratórium/személyzet hatás ebben az esetben is jelentős. Őrlési módszerrel a legtöbb, szerkezetet befolyásoló emberi tényező kiküszöbölhető azáltal, hogy a reakció összeállítása és végrehajtása egyszerűbb.^{39,40} A módszer hátránya, hogy oldható polimer előállítása bonyolultabb vagy rossz hozammal végezhető csak el, bár a CDPS alkalmazási lehetőségei egyelőre még nem igénylik a zöldkémiai megoldások keresését.

A nanoszivacsok kémiai szerkezetük (észterek, szénsavészterek, vagy amidok) okán kémiaiilag kevésbé stabilak, mint az éterkötést tartalmazó verziók, ezért a mechanokémiai szintézisük az egyszerűbb izolálási folyamat során általában jobb hozammal állíthatók elő.¹⁰⁷

Az őrlési folyamatok egyik tapasztalaton alapuló ökölszabálya, hogy az őrlés akkor a leghatékonyabb, ha az edény *térfogatának* mintegy 1/3-át golyók, 1/3-át pedig a szilárd anyag teszi ki.¹⁰⁹ A CDPIS szintézis viszont annak ellenére sikeres, hogy a reakció során ez az egyik alapvető feltétel sérül, ahogy az a 6. ábrán is látható. A reakció kezdetén golyók és reagens az edény kb. 2/3-át tölti ki, azonban a reakció végén a CDPIS por teljesen kitölti a rendelkezésre álló teret. Igaz, a porszerű végtermék fokozatosan alakul ki, kezdetben a szilárd anyag az edény falára ragad, és a reakció előrehaladtával alakul ki a 0.5-2 μ m hidrodinamikai átmérőjű, porszerű termék.⁴⁰



6. ábra. A β CD oldhatatlan polimer szintézise során bekövetkező térfogatváltozás 250 ml-es őrlményben. a) az őrlés kezdetekor; b) 6 órás őrlés után (a reakció végén)

A mechanokémiai úton előállított CDPIS és az oldószeres módszerrel készített gyöngypolimer komplexképzési tulajdonságainak összehasonlító vizsgálata hasonló eredményeket mutatott,⁴⁰ annak ellenére, hogy az őrléssel készült verzióban a gliceril csoportok mennyisége kisebb. A CDPIS számos alkalmazási lehetőségei jobbakként, mint az oldható polimereké. Ennek elsősorban az az oka, hogy már az egyszerű ciklodextrin származékok esetén is a ciklodextrin: vendég-molekula tömegarány általában nagy, illetve a potenciális alkalmazási területük sokkal nagyobb.

Az extrudálási technológiát már több, mint 200 éve ismerik és használják az ötvözetek készítésétől^{13,14} az élelmiszerek átalakításáig,¹¹⁰ azonban még manapság is inkább a különböző biopolimerek degradációit tanulmányozzák az extrudálási folyamatokban,^{111,112} a tervezett kémiai reakciókban történő hasznosításuk inkább ritkaság,^{113,114} mint mindennapi rutin módszer. A kevés alkalmazások egyike, amikor az ikersaváros extrudáló berendezésben állítottak elő ciklodextrin alapú nanoszivacsokat.¹¹⁵ Az extrudálási technológiával a citromsav/ciklodextrin polimerek jó hatékonysággal és megbízhatóbb minőségben állíthatók elő, mint a klasszikus módszerrel, amely ez esetben szintén szilárd fázisú reakció ugyan de nem használ mechanokémiai aktiválást.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Az extrudálás, amellyel a hatékony szintetikus módszernek bizonyult, a folyamatos termelést is lehetővé teszi, amennyiben a citromsavval keresztkötött polimerek

hatékony és gyógyszerhordozóként alkalmas vegyületnek bizonyulnak.

A mély eutektikus oldószerek (deep eutectic solvents) egyre népszerűbbé váltak az utóbbi évtizedekben, amelyek előállítására az ikercsavaros extruder hatékony eszközt kínál.¹¹⁹ A ciklodextrinek alkalmazása ezekben az oldószerekben a királis szintéziseket is hatékonyabbá tehetik.

4. Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben a zöld kémia és az új, olcsóbb eszközök térhódítása áll a kutatások fókuszában. A mechanokémia a kémia azon ága, amely a mechanikai erők hatását vizsgálja a különböző anyagok kémiai viselkedésére. A mechanokémia évezredek óta ismert, de tudatos alkalmazása csak a közelmúltban kezdődött. A mechanokémiai átalakulások keveredő fizikai hatások következtében jönnek létre. Bár nem minden fizikai jelenség alkalmas kémiai átalakításra, a mindennapokban számos fizikai jelenség által okozott kémiai átalakulás egyszerűen elkerülhetetlen. A kavitáció (mikrobuborékok pillanatszerű összeomlása) sokáig káros jelenség volt, de ma már kémiai átalakításokra is használható, és ultrahang vagy lézerfény is kiválthatja.

Ebben az összefoglaló cikkben áttekintést adtunk a mechanokémia történelmi kialakulásáról és mindennapi szerepéről. Bemutattuk a fizikai behatásra létrejövő kémiai kötések változásának elméleti hátterét, amely rávilágít a mechanokémiai átalakulások szimulációinak korlátaira elméleti kémiai, reakciókinetikai és reakciómechanizmus szempontból. A folyadék- és szilárd fázisú reakciók korlátainak és a leggyakrabban használt eszközök bemutatásával rávilágítunk, hogy a kémiai átalakítások sokszor nem igényelnek bonyolult berendezéseket. A mechanokémiai szintézisek általában jól méretezhetőek és főként az oldatreakciók, folyamatos gyártássá alakíthatók, ami jelentősen csökkentheti a fejlesztési termelési költségeket.

A szénhidrátkémiai átalakításokhoz kifinomult módszerek szükségesek, amelyek gyakran bonyolultak, de a mechanokémia alkalmazása egyszerűsítheti vagy zölddebbé teheti ezeket. A kavitációs technológiák gyorsítják a reakciókat, de a kavitáció következtében generálódott gyökök nemkívánatos mellékreakciókat is okozhatnak. A gyökképződés azonban hasznos is lehet, mivel elkerülhetővé teszi a szokásos gyökképző vegyületek használatát, ahogy azt a fenol-in reakció esetében bemutattuk.

A szilárd fázisú reakciók mechanizmusának tanulmányozása nehezebb, főként az online reakciókövetés korlátai miatt. Az oldószer hiánya viszont növeli a szintézis zöld kémiai jellegét, és egyszerűsíti a tisztítást. Oldószermentes reakciókban a klasszikus, oldatban végbemenő mellékreakciók nem vagy csak korlátozottan játszódnak le, ami növelheti a nagy tisztaságot igénylő szintézisek hatékonyságát.

Egyszerű szerves molekulák mechanokémiai előállítása nem ritka, de az poli- és oligoszacharidok ilyen irányú tanulmányozása még kísérleti fázisban van. A fizikai behatás legtöbbször a nanorészecskék hatékony előállítására korlátozódik. A mechanokémiai módszerek használhatóságát poli- és oligoszacharidok, különösen ciklodextrin származékok szintézisein keresztül mutattuk be. A ciklodextrin származékok előállítása, azok korlátozott oldékonysága vagy a kívánt regioszelektivitás elérése sokszor nehéz. A különböző hidroxilcsoportok eltérő reaktivitása mechanokémiai aktiválással javíthatja a regio- és sztereoszelektivitást. A különböző ciklodextrin polimerek előállítása jó példa arra, hogy a keresztkötési reakció nemcsak hatékonyabb, de a termékek izolálása is egyszerűbb oldószermentes közegben végzett reakciók esetén. Az extrudálás kétszáz éve ismert, de a folyamatban végbemenő szerves kémiai reakciók kevésbé tanulmányozottak. Az szerves anyagok, például élelmiszerek extrudálása komplex rendszereket használ, ezért a szintetikus reakciók vizsgálata nehézségeket okoz, így a kutatások jelenleg elsősorban a degradációs folyamatokra összpontosítanak.

A mechanokémia alkalmazása a szénhidrátok átalakításában egyre nagyobb teret hódít, és a jövőben várhatóan még jelentősebb szerepet fog játszani a szénhidrátkémia zöldítése területén.

Hivatkozások

1. Caley, E. R.; Richards, J. C. *Theophrastus: On Stones*. Ohio State University Press, OH, USA: Columbus, OH, USA, 1956; pp. 57–58, p. 208.
2. Katsaros, T.; Liritzis, I.; Laskaris, N. Identification of Theophrastus' Pigments Egyptios Yanos and Psimythion from Archaeological Excavations. *ArchéoSciences* **2010**, *34*, 69–80.
<https://doi.org/10.4000/archeosciences.2632>
3. Dong, L.; Li, L.; Chen, H.; Cao, Y.; Lei, H. Mechanochemistry: Fundamental Principles and Applications. *Adv. Sci.* **2024**
<https://doi.org/10.1002/advs.202403949>
4. Francis, A. J. *The cement industry 1796-1914: A history*. 2nd repr.; David and Charles, Newton Abbot: North Pomfret, VT, USA, 1977.
5. Ling, A. R.; Baker, J. L. XCVI.-Halogen Derivatives of Quinone. Part III. Derivatives of Quinhydrone. *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63*, 1314–1327.
<https://doi.org/10.1039/ct8936301314>
6. Hernández, J. G.; Avila-Ortiz, C. G. & Juaristi, E. Chapter 9. *11 Useful Chemical Activation Alternatives in Solvent-Free Organic Reactions*. Comprehensive Organic Synthesis, 2nd Edn., Molander, G. A. & Knochel, P., Eds.; Elsevier BV, 2014; Vol. 9, pp. 287-314.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00935-6>
7. Avila-Ortiz, C. G.; Pérez-Venegas, M.; Vargas-Caporalí, J.; Juaristi, E. Recent Applications of Mechanochemistry in Enantioselective Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1749–1757.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.05.065>
8. Bernoulli, D. *Landmarks of Science I.: Monographs; Sumptibus Johannis Reinholdi Dulseckeri, typis Joh. Henr. Deckeri, Typographi Basiliensis*, 1738.
<https://doi.org/10.3931/e-rara-3911>

9. Thornycroft, J. I.; Barnaby, S. W. Torpedo-Boat Destroyers. *Minutes Proc. ICE* **122**, 51–69.
<https://doi.org/10.1111/j.1559-3584.1895.tb04389.x>
10. Euler, L. Théorie plus complete des machines qui sont mises en mouvement par la réaction de l'eau (A more complete theory of machines which are put in motion by the reaction of water). *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences et des Belles Lettres à Berlin*, **1754**, 10, 227–295.
11. Li, S.; Brennen, C. E.; Matsumoto, Y. Introduction for amazing (cavitation) bubbles. *Interface Focus*, **2015**, 5, 20150059.
<https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0059>
12. Lord Rayleigh (Strutt, J. W. VIII. On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. *London, Edinburgh, and Dublin Phil. Mag. J. Sci., Ser. 6*, **1917**, 34, 94–98.
<https://doi.org/10.1080/14786440808635681>
13. Bramah, J. Hydrostatical Machine and Boiler, Propelling Vessels, Carriages, etc. 1795.
14. Bramah, J. Obtaining and Applying Motive Power. GB179502045, 1795.
15. Suslick, K. S. The Chemical Effects of Ultrasound. *Sci. Am.* **1989**, 260, 80–86.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0289-80>
16. Cintas, P.; Cravotto, G.; Barge, A.; Martina, K. *Interplay between Mechanochemistry and Sonochemistry*. *Top. Curr. Chem.* **2014**, 369, 239–284.
https://doi.org/10.1007/128_2014_623
17. Merouani, S.; Hamdaoui, O.; Rezgui, Y.; Guemini, M. Effects of Ultrasound Frequency and Acoustic Amplitude on the Size of Sonochemically Active Bubbles ? Theoretical Study. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 815–819.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2012.10.015>
18. Liu, X.; Wu, Z.; Manzoli, M.; Jicsinszky, L.; Cavalli, R.; Battaglia, L.; Cravotto, G. Medium-High Frequency Sonication Dominates Spherical-SiO₂ Nanoparticle Size. *Ultrason. Sonochem.* **2022**, 90, 106181.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2022.106181>
19. Arrojo, S.; Benito, Y. *A theoretical study of hydrodynamic cavitation*. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, 15, 203–211.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2007.03.007>
20. Gupta, V. K.; Kapur, P. C. Empirical correlations for the effects of particulate mass and ball size on the selection parameters in the discretized batch grinding equation. *Powder Technol.* **1974**, 10, 217–223.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(74\)85045-x](https://doi.org/10.1016/0032-5910(74)85045-x)
21. Austin, L. G.; Luckie, P. T. Methods for determination of breakage distribution parameters. *Powder Technol.* **1972**, 5, 215–222.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(72\)80022-6](https://doi.org/10.1016/0032-5910(72)80022-6)
22. Gupta, V. K.; Kapur, P. C. First-order disappearance kinetics with distributed grinding rate parameter. *Powder Technol.* **1973**, 12, 81–83.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(75\)85012-1](https://doi.org/10.1016/0032-5910(75)85012-1)
23. Kinneberg, D. J.; Herbst, J. A. A comparison of linear and nonlinear models for open-circuit ball mill grinding. *Int. J. Miner. Process.* **1984**, 13, 143–165.
[https://doi.org/10.1016/0301-7516\(84\)90016-4](https://doi.org/10.1016/0301-7516(84)90016-4)
24. Fuerstenau, D. W.; Abouzeid, A.-Z. M. Effect of fine particles on the kinetics and energetics of grinding coarse particles. *Int. J. Miner. Process.* **1991**, 31, 151–162.
[https://doi.org/10.1016/0301-7516\(91\)90024-d](https://doi.org/10.1016/0301-7516(91)90024-d)
25. Fuerstenau, D. W. Grinding Aids. *Kona Powder Part. J.* **1995**, 13, 5–18.
<https://doi.org/10.14356/kona.1995006>
26. Zhurkov, S. N. Kinetic Concept of the Strength of Solids. *Int. J. Fract. Mech.* **1965**, 1, 311–323.
<https://doi.org/10.1007/bf03545562>
27. Regel, V. R.; Slutsker, A. I.; Tomashevskii, É. E. The Kinetic Nature of the Strength of Solids. *Sov. Phys. Usp.* **1972**, 15, 45–65.
<https://doi.org/10.1070/pu1972v015n01abeh004945>
28. Dubinskaya, A. M. Transformations of organic compounds under the action of mechanical stress. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 637–652.
<https://doi.org/10.1070/rc1999v068n08abeh000435>
29. Smalø, H. S.; Uggerud, E. Breaking covalent bonds using mechanical force, which bond breaks? *Mol. Phys.* **2013**, 111, 1563–1573.
<https://doi.org/10.1080/00268976.2013.811554>
30. Alrbaihat, M.; Al-Zeidaneen, F. K.; Abu-Afifeh, Q. Reviews of the Kinetics of Mechanochemistry: Theoretical and Modeling Aspects. *Mater. Today: Proc.* **2022**, 65, 3651–3656.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.195>
31. Zholdassov, Y. S.; Kwok, R. W.; Shlain, M. A.; Patel, M.; Marianski, M.; Braunschweig, A. B. Kinetics of primary mechanochemical covalent-bond-forming reactions. *RSC Mechanochem.* **2024**, 1, 11–32.
<https://doi.org/10.1039/d3mr00018d>
32. Machover, S. B. Understanding the Solvent-Free Nucleophilic Substitution Reaction Performed in the High Speed Ball Mill (HSBM): Reactions of Secondary Alkyl Halides and Alkali Metal-Halogen Salts. Msc Thesis. University of Cincinnati, Department of Chemistry of the McMicken College of Arts and Sciences. University of Cincinnati. Cincinnati, Ohio, USA, 2011.
33. Zhang, J.; Bai, Y.; Dong, H.; Wu, Q.; Ye, X. Influence of ball size distribution on grinding effect in horizontal planetary ball mill. *Adv. Powder Technol.* **2014**, 25, 983–990.
<https://doi.org/10.1016/j.appt.2014.01.018>
34. Broseghini, M.; D'incal, M.; Gelisio, L.; Pugno, N. M.; Scardi, P. Effect of Jar Shape on High-Energy Planetary Ball Milling Efficiency: Simulations and Experiments. *Mater. Design* **2016**, 110, 365–374.
<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.06.118>
35. Takacs, L.; Mchenry, J. S. Temperature of the Milling Balls in Shaker and Planetary Mills. *J. Mater. Sci.* **2006**, 41, 5246–5249.
<https://doi.org/10.1007/s10853-006-0312-4>
36. Kakuk, G.; Zsoldos, I.; Csanády, Á.; Oldal, I. Contributions to the Modelling of the Milling Process in a Planetary Ball Mill. *Rev. Adv. Mater. Sci.* **2009**, 22, 21–38.
37. Krok, A.; Peciar, P.; Coffey, K.; Bryan, K.; Lenihan, S. A combination of density-based clustering method and DEM to numerically investigate the breakage of bonded pharmaceutical granules in the ball milling process. *Particuology* **2021**, 58, 153–168.
<https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.03.008>
38. Takacs, L. The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
<https://doi.org/10.1039/c2cs35442j>
39. Jicsinszky, L.; Calsolaro, F.; Martina, K.; Bucciol, F.; Manzoli, M.; Cravotto, G. Reaction of Oxiranes with Cyclodextrins under High-Energy Ball-Milling Conditions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 1448–1459.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.15.145>
40. Jicsinszky, L.; Bucciol, F.; Manzoli, M.; Cravotto, G. Comparative Studies of Mechanochemically Synthesized Insoluble Beta-Cyclodextrin Polymers. *Curr. Org. Chem.* **2021**, 25, 1923–1936.
<https://doi.org/10.2174/1385272825666210730105716>

41. Oliva, E.; Mathiron, D.; Rigaud, S.; Monflier, E.; Sevin, E.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Gosselet, F.; Fenart, L.; Bonnet, V.; Pilard, S.; Djedaini-Pilard, F. New Lipidyl-Cyclodextrins Obtained by Ring Opening of Methyl Oleate Epoxide Using Ball Milling. *Biomolecules* **2020**, *10*, 339. <https://doi.org/10.3390/biom10020339>
42. Riesz, P.; Kondo, T. Free Radical Formation Induced by Ultrasound and Its Biological Implications. *Free Radic. Biol. Med.* **1992**, *13*, 247–270. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90021-8)
43. Kumar, A. R. S. S.; Padmakumar, A.; Kalita, U.; Samanta, S.; Baral, A.; Singha, N. K.; Ashokkumar, M.; Qiao, G. G. Ultrasonics in Polymer Science: Applications and Challenges. *Prog. Mater. Sci.* **2023**, *136*, 101113. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2023.101113>
44. Cako, E.; Wang, Z.; Castro-Muñoz, R.; Rayaroth, M. P.; Boczkaj, G. Cavitation based cleaner technologies for biodiesel production and processing of hydrocarbon streams: A perspective on key fundamentals, missing process data and economic feasibility – A review. *Ultrason. Sonochem.* **2024**, *88*, 106081. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106081>
45. Liu, W.; Li, J.; Chen, Z.; Liang, Z.; Yang, B.; Du, K.; Fu, J.; Mahjoub, A. R.; Xing, M. Unveiling the “sono-physico-chemical” essence: Cavitation and vibration effects in ultrasound-assisted processes. *Chin. J. Catal.* **2024**, *61*, 37–53. [https://doi.org/10.1016/s1872-2067\(24\)60028-8](https://doi.org/10.1016/s1872-2067(24)60028-8)
46. Jicsinszky, L.; Caporaso, M.; Tuza, K.; Martina, K.; Calcio-Gaudino, E.; Cravotto, G. Nucleophilic Substitutions of 6'-O-Monotosyl-β-cyclodextrin in a Planetary Ball Mill. *ACS Sust. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 919–929. <https://doi.org/10.1021/acsschemeng.5b01006>
47. Vogel, P.; Figueira, S.; Muthukrishnan, S.; Mack, J. Environmentally benign nucleophilic substitution reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 55–56. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.079>
48. Iskandar, F.; Hikmah, U.; Stavila, E.; Aimon, A. H. Microwave-assisted reduction method under nitrogen atmosphere for synthesis and electrical conductivity improvement of reduced graphene oxide (rGO). *RSC Adv.* **2017**, *7*, 52391–52397. <https://doi.org/10.1039/c7ra10013b>
49. Cintas, P.; Luche, J.-L. Green Chemistry. *ACS. Sym. Ser.* **1999**, *1*, 115–125. <https://doi.org/10.1039/a900593e>
50. Patil, A.; Baral, S.; Dhanke, P. Hydrodynamic cavitation for process intensification of biodiesel synthesis- a review. *Curr. Res. Green Sus. Chem.* **2021**, *4*, 100144. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100144>
51. Li, C.; Xu, D.-L.; Xie, W.-Q.; Zhang, X.-H.; Yang, S.-Z. Increasing the ·OH radical concentration synergistically with plasma electrolysis and ultrasound in aqueous DMSO solution. *Chin. Phys. B.* **2022**, *31*, 048706. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/ac523d>
52. Ayanda, O. S.; Aremu, O. H.; Akintayo, C. O.; Sodeinde, K. O.; Igboama, W. N.; Oseghe, E. O.; Nelana, S. M. Sonocatalytic degradation of amoxicillin from aquaculture effluent by zinc oxide nanoparticles. *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* **2021**, *16*, 100513. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2021.100513>
53. Liu, P.; Wu, Z.; Abramova, A. V.; Cravotto, G. Sonochemical processes for the degradation of antibiotics in aqueous solutions: A review. *Ultrason. Sonochem.* **2021**, *74*, 105566. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105566>
54. Pereira, T. C.; Flores, E. M. M.; Abramova, A. V.; Verdini, F.; Gaudino, E. M. C.; Buccioli, F.; Cravotto, G. Simultaneous Hydrodynamic Cavitation and Glow Plasma Discharge for the Degradation of Metronidazole in Drinking Water. *Ultrason. Sonochem.* **2023**, *95*, 106388. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106388>
55. Pournemati, K.; Habibi-Yangjeh, A.; Salmanzadeh-Jamadi, Z. A critical review on application of emerging hybrid cavitation–plasma technology for remediation of wastewater effluents. *J. Water Process Eng.* **2024**, *67*, 106183. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2024.106183>
56. Martina, K.; Calsolaro, F.; Zuliani, A.; Berlier, G.; Chávez-Rivas, F.; Moran, M. J.; Luque, R.; Cravotto, G. Sonochemically-Promoted Preparation of Silica-Anchored Cyclodextrin Derivatives for Efficient Copper Catalysis. *Molecules* **2019**, *24*, 2490. <https://doi.org/10.3390/molecules24132490>
57. Bulychev, N. A. Application of intensive hydrodynamic cavitation in liquids for synthesis of hydrogen and nanoparticles. *Int. J. Hydrogen Energ.* **2021**, *46*, 21298–21302. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.04.019>
58. Chen, J.; Zeng, X.; Chai, J.; Zhou, G.; Xu, X. Improvement of the emulsifying properties of mixed emulsifiers by optimizing ultrasonic-assisted processing. *Ultrason. Sonochem.* **2023**, *95*, 106397. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106397>
59. Jicsinszky, L.; Buccioli, F.; Chaji, S.; Cravotto, G. Mechanochemical Degradation of Biopolymers. *Molecules* **2023**, *28*, 8031. <https://doi.org/10.3390/molecules28248031>
60. Kuzyk, O.; Dan'kiv, O.; Stolyarchuk, I. The mechanism of the influence of ultrasound on the nucleation and growth of A2B6 nanoparticles in a colloidal solution. *Physica B* **2024**, *691*, 416350. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2024.416350>
61. Mason, T. J.; Peters, D. *Horwood Chemical Science Series*; 2. Ed.,; Woodhead Publishing, Cambridge, UK: Cambridge, 2002.
62. Deng, S.; Gangadharath, U.; Chang, C.-W. T. Sonochemistry: A Powerful Way of Enhancing the Efficiency of Carbohydrate Synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179–5185. <https://doi.org/10.1021/jo060374w>
63. Vucko, T.; Pellegrini Moise, N.; Lamandé-Langle, S. Value-added carbohydrate building blocks by regioselective O-alkylation of C-glucosyl compounds. *Carbohydr. Res.* **2019**, *477*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.008>
64. Traboni, S.; Bedini, E.; Vessella, G.; Iadonisi, A. Solvent-Free Approaches in Carbohydrate Synthetic Chemistry: Role of Catalysis in Reactivity and Selectivity. *Catalysts* **2020**, *10*, 1142. <https://doi.org/10.3390/catal10101142>
65. Dwivedi, S.; Dey, S.; Sau, A. Sugar functionalized coumarin motifs: Synthesis and applications. *Carbohydr. Res.* **2024**, *544*, 109244. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109244>
66. Hahmann, J.; Schüpp, B. N.; Ishaqat, A.; Selvakumar, A.; Göstl, R.; Gräter, F.; Herrmann, A. Sequence-specific, mechanophore-free mechanochemistry of DNA. *102376*. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2024.11.014>
67. Datla, N.; More, P. R.; Arya, S. S. Optimization of hydrodynamic cavitation processing of fresh sugarcane juice: Effect of pressure and time on physiochemical and bioactive properties, sensory and storage study. *Food and Bioactivity* **2025**, *4*, 100467. <https://doi.org/10.1016/j.foohum.2024.100467>

68. Fouda-Mbanga, B. G.; Tywabi-Ngeva, Z.; Badawy, W. M.; Ebite, C.; Onotu, O. P.; Abogidi, C.; Uzordinma, A. P.; Kaba, S. Green cyclodextrins-derivatives for sustainable remediation of pesticides and heavy metals: A review. *J. Mol. Struct.* **2025**, 1328, 141326. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.141326>
69. Xie, Z.; Mahendran, V.; Jonnalagadda, U. S.; Fan, Q.; Su, X.; Fischer, A. F.; Tan, M.; Tao, L.; Jérôme, F.; Kwan, J. J.; Valange, S.; Choksi, T. S.; Amaniampong, P. N.; Liu, W. Boosting energy efficiency and selectivity of glucose oxidation toward glucuronic acid in high-frequency ultrasound using multicavity CuO catalytic cavitation agents. *Green Chem.* **2025**, 27, 573–585. <https://doi.org/10.1039/d4gc03775h>
70. Bera, S.; Mondal, D.; Martin, J. T.; Singh, M. Potential effect of ultrasound on carbohydrates. *Carbohydr. Res.* **2015**, 410, 15–35. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.02.008>
71. Carmona, T.; Marcelo, G.; Rinaldi, L.; Martina, K.; Cravotto, G.; Mendicuti, F. Soluble cyanine dye/ β -cyclodextrin derivatives: Potential carriers for drug delivery and optical imaging. *Dyes Pigm.* **2015**, 114, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.11.014>
72. Kritchenkov, A. S.; Egorov, A. R.; Volkova, O. V.; Kritchenkov, I. S.; Kurliuk, A. V.; Shakola, T. V.; Khrustalev, V. N. Ultrasound-assisted catalyst-free phenol-yne reaction for the synthesis of new water-soluble chitosan derivatives and their nanoparticles with enhanced antibacterial properties. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 139, 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.203>
73. Martina, K.; Trotta, F.; Robaldo, B.; Belliardi, N.; Jicsinszky, L.; Cravotto, G. Efficient Regioselective Functionalizations of Cyclodextrins Carried Out under Microwaves or Power Ultrasound. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9185–9189. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.104>
74. Robinson, T. M.; Jicsinszky, L.; Karginov, A. V.; Karginov, V. A. Inhibition of Clostridium Perfringens Epsilon Toxin by β -Cyclodextrin Derivatives. *Int. J. Pharm.* **2017**, 531, 714–717. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.070>
75. Zhang, S.; Zhang, L.; Yin, T.; You, J.; Liu, R.; Wang, L.; Huang, Q.; Wang, W.; Ma, H. A mini review on manipulation of carbohydrate for better use in surimi and surimi products: modification and compounding. *J. Sci. Food Agric.* **2023**, 104, 14–20. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12906>
76. El Farkhani, M.; Dadou, S.; El Miz, Y.; Elyoussfi, A.; El Miz, M.; Salhi, A.; Koudad, M.; Benchat, N. A review of the chemical modification and applications of starch. *BIO Web of Conferences* **2024**, 109, 01020. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410901020>
77. Greub, L. J.; Wedin, W. F. Effects of Fineness of Grind and Periodic Agitation on Total Available Carbohydrate Values Obtained by Enzyme Saccharification I. *Crop Sci.* **1969**, 9, 691–692. <https://doi.org/10.2135/cropsci1969.0011183x000900060003x>
78. Nawaz, H.; Waheed, R.; Nawaz, M.; Shahwar, D. Physical and Chemical Modifications in Starch Structure and Reactivity. In *Chemical Properties of Starch*; IntechOpen, 2020; <https://doi.org/10.5772/intechopen.88870>
79. Paulik, S.; Jekle, M.; Becker, T. Mechanically and Thermally Induced Degradation and Modification of Cereal Biopolymers during Grinding. *Polymers* **2019**, 11, 448. <https://doi.org/10.3390/polym11030448>
80. Rinaldi, L.; Binello, A.; Stolle, A.; Curini, M.; Cravotto, G. Efficient mechanochemical complexation of various steroid compounds with α -, β - and γ -cyclodextrin. *Steroids* **2015**, 98, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.016>
81. Rinaldi, L.; Martina, K.; Baricco, F.; Rotolo, L.; Cravotto, G. Solvent-Free Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition under Mechanochemical Activation. *Molecules* **2015**, 20, 2837–2849. <https://doi.org/10.3390/molecules20022837>
82. Sipponen, M. H.; Laakso, S.; Baumberger, S. Impact of ball milling on maize (*Zea mays* L.) stem structural components and on enzymatic hydrolysis of carbohydrates. *Ind. Crops Prod.* **2014**, 61, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.06.052>
83. Zhang, Y.; Li, Q.; Su, J.; Lin, Y.; Huang, Z.; Lu, Y.; Sun, G.; Yang, M.; Huang, A.; Hu, H.; Zhu, Y. A Green and Efficient Technology for the Degradation of Cellulosic Materials: Structure Changes and Enhanced Enzymatic Hydrolysis of Natural Cellulose Pretreated by Synergistic Interaction of Mechanical Activation and Metal Salt. *Bioresour. Technol.* **2015**, 177, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.11.085>
84. Wang, Q.; Li, L.; Zheng, X. A review of milling damaged starch: Generation, measurement, functionality and its effect on starch-based food systems. *Food Chem.* **2020**, 315, 126267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126267>
85. Deshpande, R. H.; Kumar, A.; Katore, M.; Sakhare, S. D.; Inamdar, A. A. Effect of grinding techniques and supplementation of quinoa on the carbohydrate profile of tortillas. *J. Food Sci. Technol.* **2022**, 59, 3600–3608. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05365-9>
86. Lefort, R.; Caron, V.; Willart, J.-F.; Descamps, M. Mutarotational kinetics and glass transition of lactose. *Solid State Commun.* **2006**, 140, 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2006.09.003>
87. Tyagi, M.; Khurana, D.; Kartha, K. p. R. Solvent-Free Mechanochemical Glycosylation in Ball Mill. *Carbohydr. Res.* **2013**, 379, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.06.018>
88. Fujita, K.; Nagamura, S.; Imoto, T. Convenient Preparation and Effective Separation of the C-2 and C-3 Tosylates of Alpha-Cyclodextrin. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5673–5676. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)91409-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)91409-1)
89. Fujita, K.; Tahara, T.; Sasaki, H.; Egashira, Y.; Shingu, T.; Imoto, T.; Koga, T. Inter-glucosyl Attack of Hydroxyl Group to Epoxy Ring of 2a,3a-Anhydro-(2as)- α -Cyclodextrin. Selective Preparation of 3a,2b-Anhydro- α -Cyclodextrin. *Chem. Lett.* **1989**, 18, 917–920. <https://doi.org/10.1246/cl.1989.917>
90. Manuel, S.; Doumert, B.; Saitzek, S.; Ponchel, A.; Delevoye, L.; Monflier, E.; Hapiot, F. Selective Secondary Face Modification of Cyclodextrins by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6259–6266. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00697>
91. Jicsinszky, L.; Tuza, K.; Cravotto, G.; Porcheddu, A.; Delogu, F.; Colacino, E. Influence of the milling parameters on the nucleophilic substitution reaction of activated β -cyclodextrins. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1893–1899. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.184>
92. Jicsinszky, L.; Caporaso, M.; Martina, K.; Calcio-Gaudino, E. C.; Cravotto, G. Efficient Mechanochemical Synthesis of Regioselective Persubstituted Cyclodextrin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2364–2371. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.230>

93. Zhang, M.-Q. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?. *28*, 347–354. <https://doi.org/10.1358/DOF.2003.028.04.742715>
94. Meistelman, C.; Fuchs-Buder, T.; Raft, J. Sugammadex Development and Use in Clinical Practice. *Curr. Anesth. Rep.* **2013**, *3*, 122–129. <https://doi.org/10.1007/s40140-013-0015-8>
95. Zhuang, T.; Chen, Y.; Xu, J.; Qi, Z.; Ye, J.; Xu, C.; Du, W.; Liu, B.; Zhang, G. Isolation, structural characterization and quality control strategy of an unknown process-related impurity in sugammadex sodium. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2021**, *200*, 114072. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114072>
96. Wang, Z.; Li, L.; Xin, L.; Wu, S.; Liu, Y.; Liao, S.; Ma, P.; Sun, J.; Huang, L. Special Application of ms/ms Method on Determination of Regiochemistry of Sugammadex Series Compounds: Synthesis, Isolation and Structural Characterization for Two Potential Oxidative Impurities in Sugammadex Sodium Finished Pharmaceutical Product. *J. Pharm. Sci.* **2022**, *111*, 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.027>
97. Kovacs, J.; Sallas, F.; Pinter, I.; Marsura, A.; Jicsinszky, L. New Type of Bridged Monoamino-Beta-Cyclodextrins. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1996**, *25*, 53–56. <https://doi.org/10.1007/BF01041535>
98. Sallas, F.; Kovacs, J.; Pinter, I.; Jicsinszky, L.; Marsura, A. One Step Synthesis of New Urea-Linked β -Cyclodextrin Dimers. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4011–4014. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00770-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00770-8)
99. Kovacs, J.; Pinter, I.; Jicsinszky, L.; Roos, N.; Marsura, A. Symmetrical and Non-Symmetrical Urea Derivatives of Beta-Cyclodextrin and Piperazine: Application in Capillary Electrophoresis. In *9th Proc. Int. Symp. Cyclodextrins*; Labandeira, J.; VilaJato, J., Eds.; Kluwer Academic Publishers, 1999; pp. 49–52, 49–52. ; https://doi.org/10.1007/978-94-011-4681-4_11
100. Nasri, S.; Lestoquoy, M.; Ponchel, A.; Monflier, E.; Menuel, S. Mechanochemical synthesis of β -cyclodextrin urea derivatives under reactive CO₂ atmosphere by Staudinger aza-Wittig reaction. *RSC Mechanochemistry* **2024**, *1*, 228–234. <https://doi.org/10.1039/d4mr00020j>
101. Adeoye, O.; Conceição, J.; Serra, P. A.; Da Silva, A. B.; Duarte, N.; Guedes, R. C.; Corvo, M. C.; Ricardo, A.-A.; Jicsinszky, L.; Casimiro, T.; Cabral-Marques, H. Cyclodextrin Solubilization and Complexation of Antiretroviral Drug Lopinavir: In Silico Prediction; Effects of Derivatization, Molar Ratio and Preparation Method. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *227*, 115287. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115287>
102. Szabo, T.; Szejtli, J.; Szente, L.; Horvath, G.; Peterdi, V.; Szeman, J.; Toth, A.; Komar, P. Process for Producing Hydroxy-Propyl-Alpha-, Beta- and Gamma-Cyclodextrin. *Hu202889b*, 1991.
103. Solms, J.; Egli, R. H. Harze Mit Einschlu shohlraumen Von Cyclodextrin-Struktur. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1225–1228. <https://doi.org/10.1002/hlca.19650480603>
104. Komiyama, M.; Hirai, H. Preparation of Immobilized β -Cyclodextrins by Use of Alkanediol Diglycidyl Ethers As Crosslinking Agents and Their Guest Binding Abilities. *Polym. J.* **1987**, *19*, 773. <https://doi.org/10.1295/polymj.19.773>
105. Szejtli, J.; Fenyvesi, E.; Zsádon, B.; Szilasi, M.; Décei, L. Water Soluble Cyclodextrin Polymers Substituted by Ionic Groups and Process for the Preparation Thereof US4535152A, 1985.
106. Fenyvesi, E.; Zsádon, B.; Szejtli, J.; Tudos, F. Preparation of cyclodextrin polymers in bead form and control of their characteristics by the parameters of preparation. *Ann. Univ. Sci. Budap. Rolando Eotvos Nominatae, Sect. Chim.* **1979**, *15*, 13–22.
107. Pedrazzo, A. R.; Caldera, F.; Zanetti, M.; Appleton, S. L.; Dhakar, N. K.; Trotta, F. Mechanochemical Green Synthesis of Hyper-Crosslinked Cyclodextrin Polymers. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1554–1563. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.127>
108. Trotta, F.; Pedrazzo, A. R. Process for Preparing a Nanosponge EP2020075910W, 2020.
109. Retsch GmbH: Three Rules for Optimum Ball Mill Setup (Last access: 02/10/2025) <https://www.retsch.com/files/424265/three-rules-for-the-optimum-ball-setup.pdf>
110. Harper, J. M.; Clark, J. P. Food extrusion. *CRC Critical Rev. Food Sci. Nutr.* **1979**, *11*, 155–215. <https://doi.org/10.1080/10408397909527262>
111. Liu, W.-C.; Halley, P. J.; Gilbert, R. G. Mechanism of Degradation of Starch, a Highly Branched Polymer, during Extrusion. *Macromolecules* **2010**, *43*, 2855–2864. <https://doi.org/10.1021/ma100067x>
112. Guiao, K. S.; Gupta, A.; Tzoganakis, C.; Mekonnen, T. H. Reactive extrusion as a sustainable alternative for the processing and valorization of biomass components. *J. Cleaner Prod.* **2022**, *355*, 131840. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.131840>
113. Poulesquen, A.; Vergnes, B.; Cassagnau, P.; Gimenez, J.; Michel, A. Polymerization of E-Caprolactone in a Twin Screw Extruder. *Int. Polym. Proc.* **2001**, *16*, 31–38. <https://doi.org/10.3139/217.1626>
114. Vergnes, B.; Berzin, F. Modeling of Reactive Systems in Twin-Screw Extrusion: Challenges and Applications. *CR Chimie* **2006**, *9*, 1409–1418. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2006.07.006>
115. Pedrazzo, A. R.; Trotta, F.; Hoti, G.; Cesano, F.; Zanetti, M. Sustainable Mechanochemical Synthesis of Beta-Cyclodextrin Polymers by Twin Screw Extrusion. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2021**, *29*, 251–263. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15187-5>
116. Zhao, D.; Zhao, L.; Zhu, C.-S.; Huang, W.-Q.; Hu, J.-L. Water-insoluble β -cyclodextrin polymer crosslinked by citric acid: synthesis and adsorption properties toward phenol and methylene blue. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2009**, *63*, 195–201. <https://doi.org/10.1007/s10847-008-9507-4>
117. Bednars, S.; Lukasiewicz, M.; Mazela, W.; Pajda, M.; Kasprzyk, W. Chemical structure of poly(β -cyclodextrin-co-citric acid). *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *119*, 3511–3520. <https://doi.org/10.1002/app.33002>
118. Liu, C.; Song, L.; Cao, S.; Zhang, H.; Han, J. Green synthesis of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin polymers crosslinked by citric acid for highly efficient removal of methylene blue. *Polymer* **2023**, *280*, 126043. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.126043>
119. Pedrazzo, A. R.; Ceccone, C.; Trotta, F.; Zanetti, M. Mechanosynthesis of β -cyclodextrin Polymers Based on Natural Deep Eutectic Solvents. *ACS Sust. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 14881–14889. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c04988>

The power of mechanochemistry in the chemical transformation of carbohydrates

In recent decades, green chemistry and the rise of new, cheaper devices have focused on chemical transformations initiated by physical stress. Humans have, for millennia, harnessed mechanochemical phenomena in processes like grinding and forging without a complete understanding of their chemical aspects. The field of mechanochemistry, devoted to elucidating these processes, has emerged much more recently. Mechanochemical transformations occur as a result of mixed physical effects. Although not all physical phenomena are suitable for chemical transformation, many chemical transformations caused by physical stress are rarely unavoidable. Although cavitation (the tiny implosion of microbubbles) has been a harmful phenomenon for a long time, it has recently been found suitable in chemical transformations. Cavitation can be induced not only by fluid flow but also by ultrasound or laser light.

In this review, we provide a brief overview of the historical development and everyday role of the field of mechanochemistry. We present the theoretical background of the change of chemical bonds under physical impact, which sheds light on the limitations of simulations of mechanochemical transformations from the point of view of theoretical chemistry, reaction kinetics and reaction mechanisms. Complex instrumentation is not necessarily required for mechanochemical transformations because the limitations of liquid and solid phase reactions and the most commonly used devices demonstrate that simpler alternatives exist. Many mechanochemical transformations occur in a hidden way due to physical forces. Mechanochemical syntheses are generally well-scalable or convertible into continuous production, and these properties of the mechanochemical transformations can significantly reduce development and production costs.

Carbohydrate chemical transformations require sophisticated methods that are often complex, but the application of mechanochemistry can simplify or make them greener. Cavitation technologies accelerate reactions, but the radicals generated by cavitation can also cause undesirable side reactions. However, the radical

formation via cavitation can also be favourable, eliminating the need for conventional radical-forming compounds, as demonstrated in the case of the phenol-in reaction.

Reaction mechanism studies of solid phase reactions are more complex because online reaction monitoring and sampling are challenging. Solvent-free synthesis, often implemented using grinding or extrusion, increases the green chemical nature of the process and can reduce purification costs. In solvent-free reactions, classical side reactions in solution are absent or limited, which can increase the efficiency of syntheses requiring high purity.

The mechanochemical preparation of simple organic molecules is not uncommon, but the study of such oligo- and polysaccharides is still in the experimental phase. The physical impact is most often limited to the efficient production of nanoparticles. We have demonstrated the usability of mechanochemical methods in poly- and oligosaccharide transformations, especially in cyclodextrin derivatisation. Preparing cyclodextrin derivatives is often challenging because of their limited solubility and difficulties achieving a desired regio- and stereoselectivity. Mechanochemical activation can exploit the different reactivity of the three types of hydroxyls, which can be advantageous in regio- and stereoselective syntheses. The preparation of various cyclodextrin polymers is a good example of how the cross-linking reaction is not only more efficient, but the isolation of the products is also more effective in solvent-free reactions. Extrusion has been known for two hundred years, but the organic chemical reactions occurring during the process are less studied. Because complex systems are in organic material extrusion, such as food production, synthetic reactions are less studied, and research focuses primarily on degradation processes.

The mechanochemistry in carbohydrate conversion is gaining ground and will likely play an even more influential role shortly, exploiting the advantages of green chemistry.