



Luigi Vaccaro
Laboratorio di Green Synthetic
Organic Chemistry - CEMIN
Dipartimento di Chimica
Università di Perugia
luigi@unipg.it



PROCESSI IN FLUSSO CONTINUO PER LO SVILUPPO DI UNA CHIMICA ORGANICA SOSTENIBILE

Nel Laboratorio di Green Synthetic Organic Chemistry di Perugia si contribuisce al miglioramento delle procedure sintetiche non solo in termini di resa e selettività ma anche di riduzione dei rifiuti, proponendo l'uso dell'acqua o dell'assenza di solvente e l'impiego di reattori a flusso continuo.

La chimica gioca un ruolo chiave nell'ambito della produzione dei rifiuti e sebbene spesso additata in modo del tutto superficiale come la causa di tutti i mali essa rappresenta anche la sola cura degli stessi.

In modo del tutto formale si può identificare con la promulgazione del Pollution Prevention Act approvato dal Congresso americano nel 1990 sotto l'amministrazione del Presidente George H.W. Bush [1], il momen-

to in cui gli Stati Uniti d'America hanno preso coscienza della impossibilità di sostenere la produzione di milioni di tonnellate di rifiuti con un costo annuale di decine di miliardi di dollari. Con questo atto si sancisce la necessità economica ed ambientale di definire una chiara strategia della minimizzazione dei rifiuti che porta ad introdurre quelli che sono i fondamenti della *Green Chemistry*.

Per rispondere alle esigenze della *Green Chemistry* è chiaro che l'effi-

cienza di un processo chimico non può essere più valutata solo prendendo in considerazione resa e selettività ma diviene necessaria l'introduzione di una metrica nuova che consideri anche l'influenza ambientale del processo [2].

In modo semplicistico ma molto efficace, l'efficienza in chiave moderna di un processo chimico può essere misurata in funzione della massa di rifiuti che accompagna la preparazione del prodotto desiderato (E-factor = kg di rifiuti/kg di prodotto desiderato) [2 a,b]. In base a questo parametro risulta immediato che aumentando la complessità della molecola o del materiale che si intende preparare, in generale, di pari passo, aumenta anche la complessità del processo di sintesi e quindi la massa dei rifiuti prodotti. Non è un caso che la preparazione di prodotti attivi farmaceutici, che spesso sono molecole complesse, risulta essere fra le più onerose dal punto di vista della produzione di rifiuti. A nostro avviso, non bisogna dimenticare l'imminente sfida delle energie rinnovabili (per esempio energia solare) rivolte all'impiego di materiali innovativi che certamente non potranno essere preparati se non con metodologie rispettose dell'ambiente al fine di un loro reale impiego su larga scala. Parte integrante della *Green Chemistry* è quindi la valutazione economica che inizia dalla selezione del materiale di partenza (preferibilmente proveniente da risorse rinnovabili), fino ad arrivare alla definizione del costo di produzione, il quale include l'esame della qualità e della quantità dei rifiuti prodotti e il loro smaltimento. In questo ambito particolare attenzione deve essere rivolta ai solventi organici, che rappresentano la parte più importante (ca. 90%) dei rifiuti associati ad un processo chimico.

Le proposte in campo sono diverse e i dati di tossicità e pericolosità dei diversi solventi organici sono in continuo aggiornamento al fine di indirizzare in modo sempre più cosciente la scelta del mezzo di reazione più adeguato [3]. Per risolvere questo problema una particolare attenzione deve essere rivolta a mezzi di reazione non classici quali l'acqua, i fluidi supercritici, i liquidi ionici ed inoltre alle condizioni ideali di assenza di solvente (SolFC).

Questi mezzi di reazione non devono essere usati come semplici sostituti del classico solvente organico ma dovrebbero trovare impiego in processi industriali proprio per le loro peculiari differenze con esso. In particolare, i composti organici presentano un chimismo spesso molto diverso in questi mezzi di reazione rispetto a quello mostrato nel classico solvente organico, pertanto è un ruolo preciso della ricerca di studiare come la reattività delle molecole organiche possa essere influenzata dai mezzi di reazione alternativi e come sfruttare al meglio queste caratteristiche per identificare nuove o più efficienti trasformazioni da impiegare in processi chimici innovativi e sostenibili.

Nel Laboratorio di *Green Synthetic Organic Chemistry* dell'Università di Perugia da molti anni tentiamo di contribuire alla definizione di processi sintetici efficienti sia dal punto di vista chimico che ambientale [4]. Abbiamo indirizzato la nostra attenzione verso l'identificazione di processi chimici che possano essere realizzati impiegando l'acqua e/o le SolFC. Abbiamo investigato per molti anni l'uso del mezzo acquoso per sviluppare processi catalitici caratterizzati dal recupero e riutilizzo del-

l'acqua e del catalizzatore in esso disciolta. In ogni caso abbiamo enfatizzato l'importanza del controllo del pH per poter realizzare in modo efficiente un processo sintetico in acqua [4].

Recentemente ci siamo interessati all'uso di sistemi catalitici solidi per la realizzazione di processi su larga scala che possano operare in modo automatizzato ed in flusso continuo.

In generale, esiste una significativa perdita di efficienza catalitica di un catalizzatore supportato se confrontato con il suo equivalente non supportato collegato al processo di *swelling* della matrice solida [5]. Tale processo risulta essere fortemente dipendente dal solvente organico impiegato e influenza drammaticamente sia la reattività del catalizzatore solido (regolando l'accessibilità dei reattivi ai siti catalitici) sia il significativo aumento della pressione necessaria per "spingere" la miscela di reagenti attraverso la matrice solida, rendendo difficile la realizzazione di reattori in flusso continuo [6].

Abbiamo proposto come soluzione a tali problemi l'uso combinato di un catalizzatore organico supportato su una matrice polimerica con le condizioni SolFC. A nostro avviso questo rappresenta un approccio molto promettente per compensare la significativa perdita di efficienza catalitica e per risolvere in modo alternativo i problemi collegati al processo di *swelling* [7].

Le condizioni di assenza di solvente sono certamente molto interessanti dal punto di vista dei costi se permettono di abbattere le quantità di solvente organico necessarie alla realizzazione di un processo sintetico e se permettono di realizzare processi più efficienti in termini di velocità di reazione e quantità di catalizzatore.

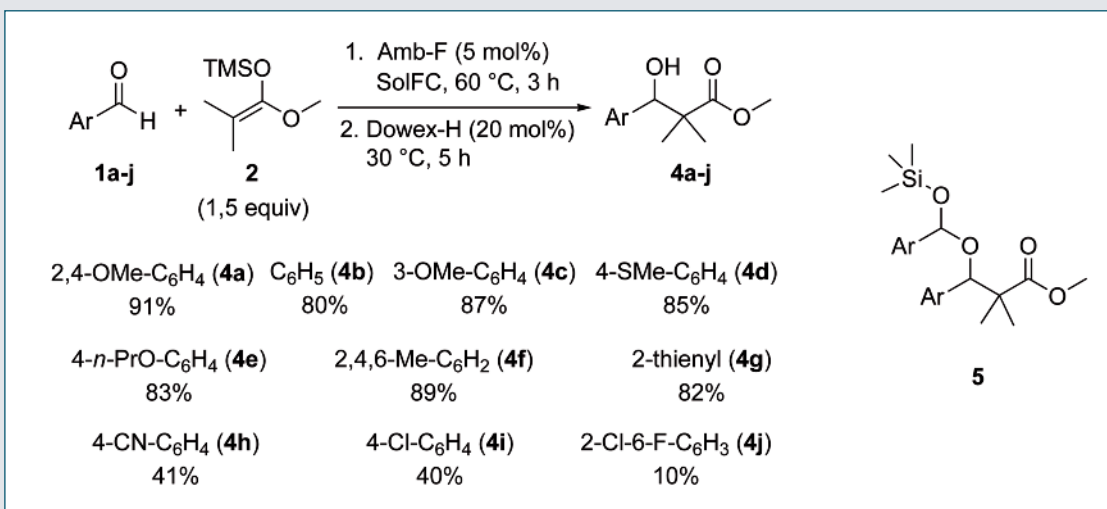
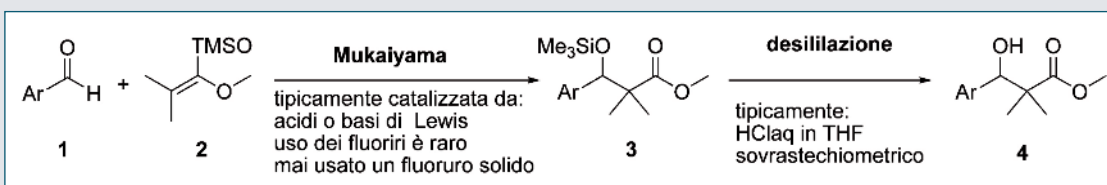
A seguito delle nostre esperienze in questo ambito, abbiamo identificato alcuni aspetti cruciali nell'impiego di un catalizzatore solido in SolFC. L'agitazione meccanica della miscela di reazione causa la triturazione del solido rendendo nel tempo difficile il suo recupero e riutilizzo. Inoltre un solvente organico è generalmente necessario per l'isolamento dei prodotti di reazione ed il recupero del catalizzatore.

Per minimizzare questi problemi abbiamo deciso di realizzare dei reattori a flusso continuo di tipo ciclico attraverso i quali migliorare l'efficienza delle reazioni condotte in SolFC permettendo a) l'ottimale compenetrazione dei reattivi nel catalizzatore solido evitando l'agitazione meccanica e b) il recupero dei prodotti attraverso l'uso di una minima quantità di solvente organico.

Un esempio recente di applicazione del nostro approccio ai processi in flusso continuo consiste nella procedura di preparazione di β -idrossi esteri **4** attraverso un processo *one-pot* basato su una reazione aldolica di Mukaiyama e successiva de-sililazione (Schema 1) [8].

La reazione di Mukaiyama è un esempio molto rappresentativo di un processo largamente studiato e diversi sono stati i sistemi catalitici impiegati per promuovere questa reazione sia in modo stereoselettivo che non [9]. Normalmente la de-sililazione del prodotto di addizione aldolica **3** viene fatta impiegando quantità sovrastechiometriche di HCl_{aq} in THF.

Da una cernita delle procedure riportate in letteratura negli ultimi anni l'E-factor di questi protocolli varia da circa 50 a oltre 300 [9].



In accordo con il nostro interesse di impiegare sorgenti di fluoruro solide per l'attivazione del legame Si-X (X = C, O, N) [10], abbiamo deciso di realizzare un processo efficiente e dal minimo impatto ambientale per la preparazione di β -idrossi esteri. Inizialmente abbiamo studiato la reazione in condizioni *batch* (su una scala di 1-2 mmoli), e abbiamo trovato che l'Amberlite IRA900F (Amb-F) è un'ottima sorgente solida di ioni fluoruro per realizzare in modo efficiente la reazione di Mukaiyama in SolFC e che non era stata mai impiegata in precedenza. La presenza di un mezzo di reazione aggiuntivo e di altre sorgenti solide di ioni fluoruro, quali tetrabuttilammonio fluoruro su silice e KF su allumina, hanno dato sempre risultati molto inferiori in termini di resa del prodotto isolato. Diverse resine a scambio protonico sono state testate per il passaggio di de-sililazione e la Dowex-H è risultata essere la più efficiente [8].

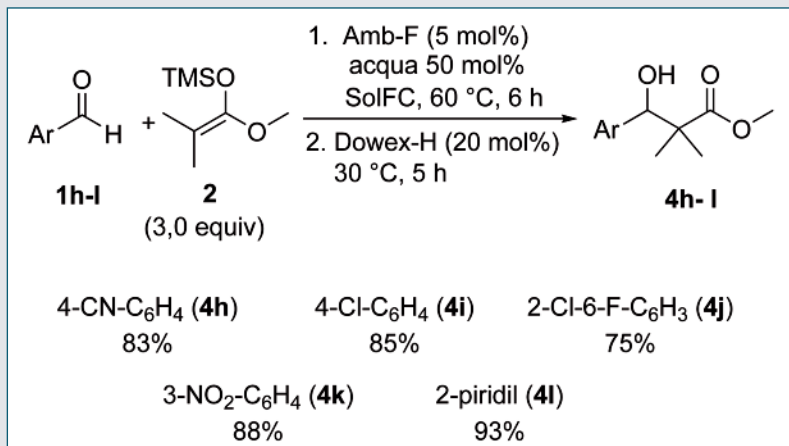
Da notare che nel caso delle aldeidi sostituite da gruppi elettron-attrattori, quali 1h-j, le rese sono basse. Questo comportamento è ben conosciuto in letteratura. Dopo uno studio del meccanismo di reazione e della distribuzione dei prodotti, abbiamo identificato la formazione di un sottoprodotto **5** (Schema 2) responsabile della diminuzione della resa. Per minimizzare la formazione di **5** nel caso di aldeidi sostituite con gruppi elettron-attrattori, sono stati provati diversi additivi e i migliori risultati sono stati ottenuti aggiungendo 50 mol% di acqua, aumentando però la quantità di nucleofilo a 3 equivalenti (Schema 3).

Le rese del processo *one-pot* in condizioni *batch* sono state ottenute aggiungendo la minima quantità di THF per trasferire la miscela di reazione dal primo recipiente contenente Amb-F al secondo contenente Dowex-H e quindi per l'isolamento definiti-

vo del β -idrossi estere **5**. Esse si riferiscono quindi all'isolamento di **4** dopo la reazione di Mukaiyama in SolFC e successiva desililazione in presenza di una minima quantità di THF. L'E-factor del processo varia nell'intervallo di 20-29 per i diversi substrati, significativamente inferiore a quelli riportati in letteratura. Il riutilizzo del catalizzatore non ha dato risultati completamente soddisfacenti in quanto parte del fluoruro viene perso per la formazione di trimetilsilil fluoruro che ha un punto di ebollizione di 16 °C e si allontana dall'ambiente di reazione.

Per migliorare l'efficienza del processo abbiamo realizzato un reattore a flusso continuo ciclico al fine anche di preparare i β -idrossi esteri su larga scala.

Abbiamo combinato tre diversi reattori in vetro contenenti Amb-F, Dowex H, e Dry (una miscela 2:1 di Na₂SO₄/K₂CO₃) rispettivamente (Schema 4). I reagenti **1** e **2** sono stati caricati in una quarta colonna indicata come *serbatoio*. La pompa è stata quindi collegata impiegando una serie appropriata di valvole di flusso e tubi ed il tutto è stato installato in una camera termostata che non è mostrata per chiarezza. Nel caso delle aldeidi liquide (**1b** e **1c**) la miscela di reazione SolFC con **2** è stata quindi pompata a 60 °C continuamente attraverso il catalizzatore Amb-F per 3 h. Dopo questo tempo la reazione di Mukaiyama è completa, facendo fluire aria la miscela di reazione è stata convogliata nel *serbatoio* fino a svuotare la colonna contenente Amb-F. Il catalizzatore Amb-F è stato quindi lavato usando la minima quantità di



THF (0,05 mL/mmol x 2 al flusso di 0,2 mL/min) che è stato pompato nel sistema attraverso la valvola aria solvente e quindi recuperato nel *serbatoio*.

A questo punto la miscela liquida di reazione è stata indirizzata alla seconda colonna di (catalizzatore Dowex 50Wx8 H) e, a desililazione completa (5 h), la miscela è stata recuperata di nuovo nel *serbatoio* come prima e la colonna Dowex-H è stata lavata con THF (0,05 mL/mmol x 2 a 0,5 mL/min). Infine la miscela di reazione è stata flussata attraverso la terza colonna (Dry) per il passaggio finale di essiccazione/neutralizzazione per eliminare tracce residue di acidità derivanti dal passaggio di idrolisi.

A processo ultimato il *serbatoio*, che contiene il prodotto **4** e il 2-metil propionato di metile derivante dall'idrolisi dell'eccesso di **2**, è stato riscaldato a 50 °C e posto sotto vuoto, permettendo di isolare il prodotto puro (**4b**: 85%, **4c**: 94% resa).

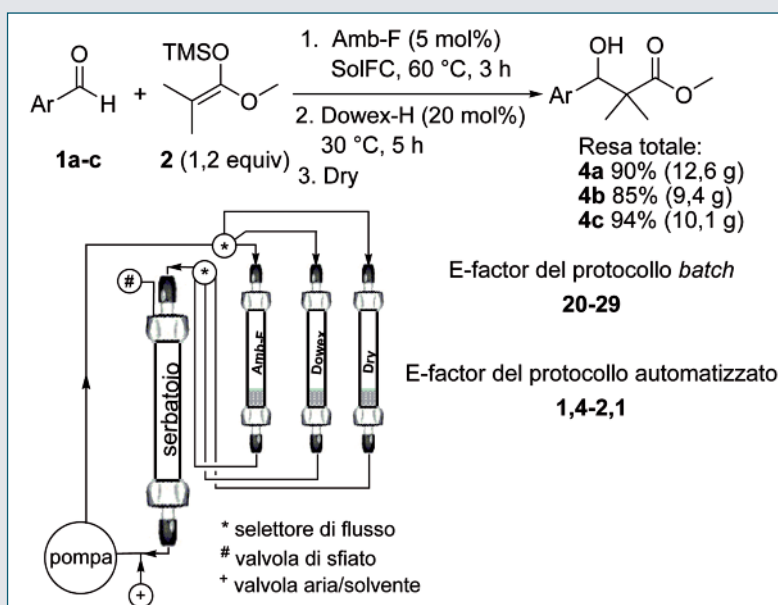
Questo approccio è stato usato anche per un substrato solido, l'aldeide **1a**. Nelle condizioni di reazione a 60 °C solo parte dell'aldeide è solubilizzata dall'altro reagente **2** e quindi 0,2 mL/mmol di THF sono state usate sin dall'inizio. In queste condizioni, sebbene sia stato necessario l'uso di un po' più di solvente organico, la velocità di reazione è rimasta sempre molto buona ed anche per **4a** una resa del 90% è stata ottenuta.

È importante notare che l'impiego del sistema di reattori in flusso rispetto alle condizioni *batch*, ha permesso di ridurre l'eccesso di **2** ad 1,2 equivalenti e inoltre il catalizzatore chiuso nella sua colonna, è stato recuperato in modo efficiente senza perdite e riusato per tre volte senza riduzione della sua efficienza. La reazione è stata condotta su una scala di 25 e 50 mmol; aumentando la scala il protocollo è anche più efficiente perché in proporzione può essere ridotta la quantità di solvente organico impiegato per pulire il sistema.

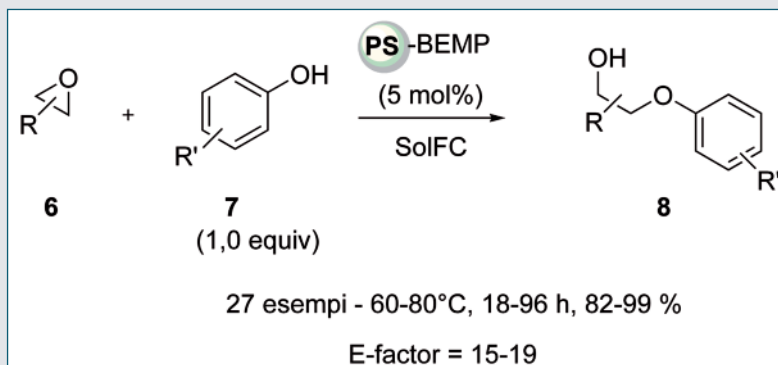
Un altro processo di cui ci siamo recentemente occupati riguarda la reazione di epossidi con fenoli per la sintesi di fenileteri e la sua applicazione nella sintesi di eterocicli ossigenati [11].

In generale, per questa reazione vengono impiegati condizioni basiche e normalmente è necessario l'uso di grandi quantità di reagente e/o di una base promotore. In alternativa, possono essere impiegati fenati preformati [11].

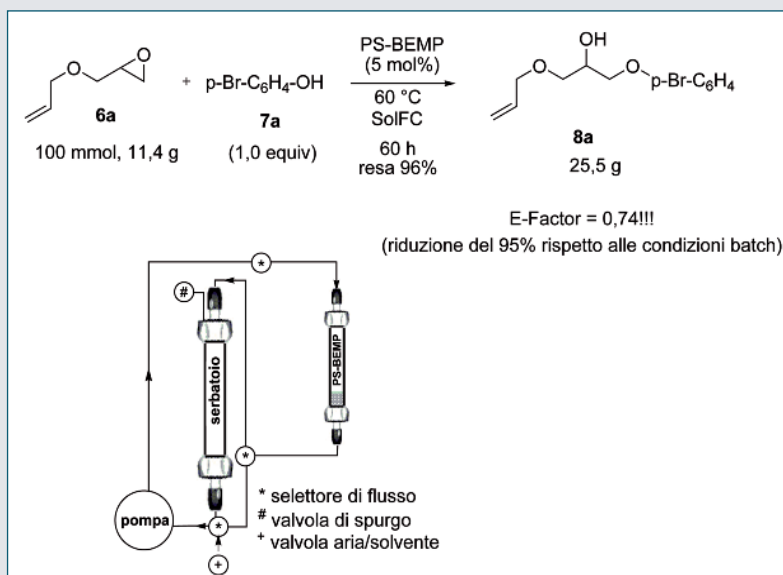
Noi abbiamo riportato che la PS-BEMP (polistiril-2-ter-butylimino-2-dietilammino-1,3-dimetilperidro-1,3,2-diazafosforino) è un catalizzatore efficiente, recuperabile e riutilizzabile capace di promuovere la reazione di varietà di epossidi **6** con una serie di fenoli **7** in condizioni SolFC (Schema 5) [11]. I reagenti sono stati impiegati in quantità strettamente stechiometriche e il catalizzatore impiegato nella quantità di 5 mol% è stato recuperato e riutilizzato per almeno 10 volte senza mostrare alcuna riduzione della sua efficienza catalitica. Da sottolineare che ancora una volta le condizioni SolFC sono necessarie per la massima efficienza del processo, infatti, in presenza di un solvente organico la reazione porta solo alla formazione del prodotto **8** in tracce. In condizioni *batch* su



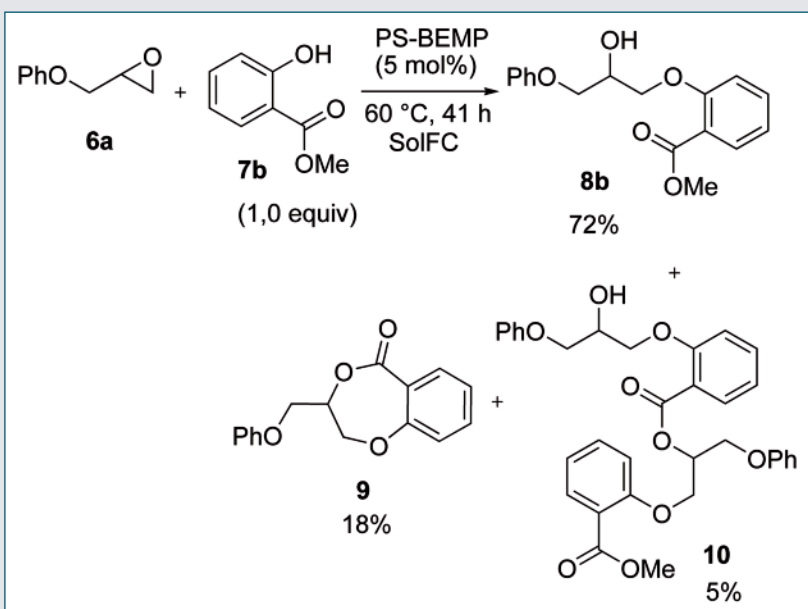
Schema 4 - Preparazione di β-idrossi esteri **4a-c** attraverso un reattore a flusso continuo



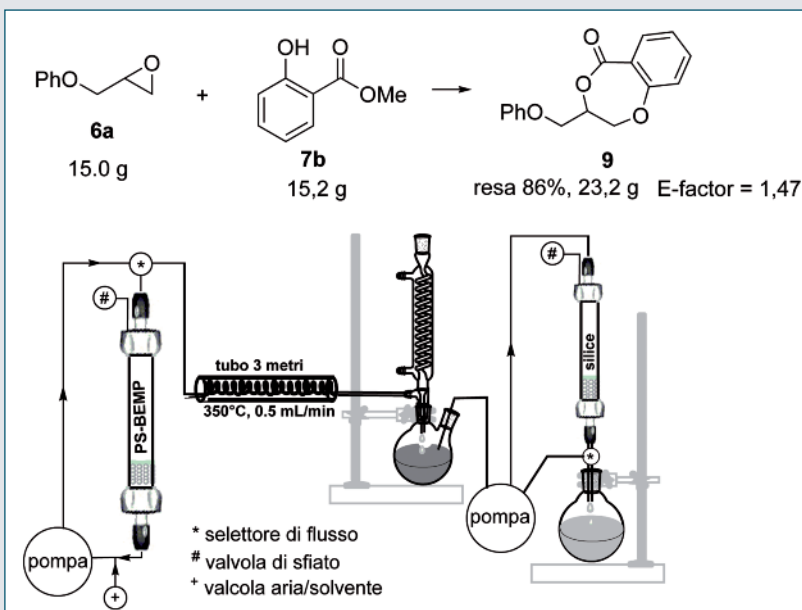
Schema 5 - Fenolisi di epossidi catalizzata da PS-BEMP in SolFC



Schema 6 - Reazione in flusso a ciclo continuo del fenilglicidolo (**6a**) con il p-bromofenolo (**7a**) catalizzata da 5 mol% di PS-BEMP in SolFC



Schema 7 - Reazione di **6a** con il salicilato di metile (**7b**)



Schema 8 - Sintesi in flusso delbenzodiossepinone **9**

una scala di 1,0-2,0 mmol, l'uso della minima quantità di solvente organico (AcOEt) si è reso necessario per isolare i prodotti e recuperare il catalizzatore solido, ottenendo comunque buoni valori di E-factor fra 15 e 19. Anche in questo caso abbiamo realizzato un reattore operante in flusso continuo ciclico che ha permesso di rendere il processo molto più efficiente. Nel caso rappresentativo della reazione del fenilglicidolo **6a** con il *p*-bromofenolo **7a** catalizzata da 5 mol% di PS-BEMP in SolFC è stato realizzato un E-factor di 0,74 che rappresenta una drastica riduzione del 95% rispetto alle condizioni *batch*. In questo caso per la reazione condotta su 100 mmol sono stati impiegati 18 mL di AcOEt per recuperare il prodotto di reazione **8a** (Schema 6).

Come ulteriore applicazione abbiamo studiato la reazione rappresenta-

tiva del fenilglicidolo (**6a**) con il salicilato di metile (**7b**) catalizzata da PS-BEMP al fine di preparare il corrispondente 2,2,3-dihydrobenzo[e][1,4]dioxepin-5-one **9**, via apertura dell'epossido e successiva lattonizzazione. (Schema 7).

La reazione condotta nelle condizioni messe a punto in precedenza (quantità stechiometriche di reagenti, PS-BEMP (5 mol%), SolFC), porta alla completa apertura dell'anello epossidico ma solo ad una parziale conversione (18%) nel prodotto **9** desiderato che risulta accompagnato dal prodotto di apertura dell'epossido **8b** e da una sorta di bis-addotto **10**.

Abbiamo quindi studiato diverse condizioni di reazione per eseguire la diretta lattonizzazione di **7b** ed anche del sottoprodotto **10**, con l'intenzione di evitare ulteriori passaggi di protezione/deprotezione che avrebbero ridotto la risultante efficienza del processo, impedendo la preparazione del composto desiderato su larga scala attraverso un reattore in flusso.

L'uso di agenti anidrificanti e/o acidi di Lewis, anche in presenza di mezzi di reazione, ha portato solo alla diretta decomposizione dei substrati.

In accordo con una nostra simile esperienza [12] abbiamo optato per un diretto trattamento termico di **8b** e di **10** separatamente. Mentre a 200 °C per 40 h, **8b** si è convertito completamente in **9**, il composto **10** non ha mostrato alcuna reazione. A 450 °C per alcuni minuti è stata evidenziata la conversione di entrambi **8b** e **10** a **9** dimostrando la fattibilità del processo ma con rese non soddisfacenti dovute alla decomposizione della miscela di reazione. La conversione completa e soddisfacente è stata ottenuta trattando sia **8b** che **10** a 350 °C per 15 min; entrambi i composti hanno fornito il derivato **9**, rispettivamente con una resa del 94% e maggiore del 99%. Tentativi analoghi usando un riscaldamento mediante microonde non hanno portato a risultati soddisfacenti.

Infine trattando direttamente la miscela di reazione ottenuta da **6a** e **7b** a 350 °C per 15 min, la conversione completa a **9** è stata ottenuta, permettendo di isolare il prodotto 3-fenossimetil-2,3-dihydrobenzo[e][1,4]dioxepin-5-one (**9**) puro in 90% di resa totale, dopo purificazione su un strato di silice per rimuovere particelle di materiale carbonizzato.

Il processo è stato quindi eseguito su scala maggiore accoppiando un reattore a flusso continuo ciclico con un reattore a flusso diretto come illustrato nello Schema 8 (dove la camera termostata non è stata mostrata per chiarezza).

Alla fine del processo di fenolisi di **6a** con **7b**, eseguito nel reattore a flusso continuo ciclico, la miscela di reazione risultante è stata pompata attraverso un tubo della lunghezza di 3 m x 1,2 mm di diametro riscaldato a 350 °C con un flusso costante di 0,5 mL/min AcOEt (18 mL in totale) è stato impiegato per trasferire completamente la miscela di reazione al tubo riscaldato. Per il successo del processo su larga scala, la scelta del diametro del tubo riscaldato è importante al fine di evitare sbalzi di pressione dovuti all'improvviso riscaldamento dell'AcOEt [11].

Infine la soluzione altamente concentrata di **9** in AcOEt così ottenuta è stata flussata attraverso un strato di silica gel ed il composto desiderato è stato infine ottenuto con una resa totale dell'86% ed una quantità di 23,2 g (Schema 8). L'E-factor ha un valore ottimo di 1,47 che può essere ulteriormente ridotto se si prevede una procedura di recupero dell'AcOEt per distillazione.

In conclusione abbiamo cercato di mostrare che una ricerca di base attenta alle esigenze di una chimica moderna ed efficiente sia dal punto di vista chimico che ambientale, può essere effettuata. I principi della *Green Chemistry* spingono a ideare e realizzare nuovi strumenti sintetici che siano non solo innovativi ma anche efficaci per la riduzione del costo della produzione (in primo luogo riducendo i rifiuti). La ricerca di base in questo ambito è essenziale anche per la formazione di nuova generazione di chimici sensibili a queste problematiche e capaci di rispondere alle esigenze attuali della produzione chimica.

Bibliografia

- [1] Pollution Prevention Act of 1990. In: Compilation of selected acts within the jurisdiction of the committee on commerce: environmental law. US Government Printing Office, Washington, 1995.
- [2] a) R.A. Sheldon, *ChemInd.* (London), 1997, 12; b) R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273; c) J. Augé, *Green Chem.*, 2008, **10**, 225; d) R.A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 2008, 3352.
- [3] R.H. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854.
- [4] Per contributi recenti vedi: L. Vaccaro *et al.* a) *Org. Lett.*, 2011, **13**, 2150; b) *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 2587e
riferenze ivi citate.
- [5] M. Benaglia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3401.
- [6] U. Kunz *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 3995.
- [7] F. Pizzo *et al.*, *Chem. Commun.*, 2004, 2587.
- [8] L. Vaccaro *et al.*, *Green Chem.*, 2010, **13**, 1301.
- [9] Vedi rif. 8 e le corrispondenti *Supporting Info* per la lista completa e i calcoli dell'E-factor.
- [10] D. Lanari *et al.*, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 203.
- [11] L. Vaccaro *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2489.
- [12] F. Pizzo *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 8780.

ABSTRACT

Continuous-flow Processes to Develop a Green Organic Chemistry

The research of the Laboratory of Green Synthetic Organic Chemistry at Perugia is focused on the improvement of synthetic methodologies in terms of yield and selectivity and also in terms of minimizing wastes. The use of water and of solvent-free conditions is proposed as alternative to the use of classic organic solvents; continuous-flow reactors are realized to minimize waste in large scale processes to produce fine chemicals.

Istruzioni per gli Autori

La Chimica e l'Industria è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici. Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore. Nella sezione "Science and Technology" pubblica in inglese monografie scientifiche di chimica, ingegneria chimica e tecnologie farmaceutiche, concordate o richieste dal comitato scientifico o dalla redazione. Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.

Testi

I testi possono essere trasmessi via e-mail, completi di tabelle e figure, con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo. Va allegato inoltre un breve riassunto del testo sia in italiano sia in inglese (max 300 battute). I testi dovranno essere contenuti in non più di 30.000 battute per quanto riguarda la sezione "Science and Technology", e non più di 16.000 battute per quanto riguarda la sezione "Chimica e...". Il numero complessivo di tabelle e figure non dovrebbe essere superiore a 10 per la sezione "Science..." e a 5 per la sezione "Chimica e...". Tutti gli articoli dovranno essere corredati di un'immagine esplicativa dell'argomento da poter utilizzare come foto di apertura. Il titolo non dovrà essere lungo più di 30 battute.

Immagini, schemi, figure vanno inviate in formato jpg, tiff o gif in file separati. Si raccomanda di uniformare la lingua delle immagini a quella del testo.

I richiami bibliografici (*non più di 30-35*), da citare all'interno del testo, devono essere numerati progressivamente, con numeri arabi tra parentesi quadre. La bibliografia va riportata in fondo al testo secondo gli esempi:

- [1] D.W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, J. Wiley, New York, 1974, 320.
 - [2] R.D. Shannon, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.
 - [3] *U.S. Pat.* 4.410.501, 1983.
 - [4] Chemical Marketing Reporter, Schnell Publ. Co. Inc. (Ed.), June 15, 1992.
 - [5] G. Perego *et al.*, *Proceedings of 7th Int. Conf. on Zeolites*, Tokyo, 1986, Tonk Kodansha, Elsevier, Amsterdam, 129.
- La redazione invita inoltre gli Autori ad inviare in allegato (fuori testo) con gli articoli anche fotografie o illustrazioni relative al contenuto, sia di tipo simbolico sia descrittivo, per migliorare l'aspetto redazionale e comunicativo (la direzione se ne riserva comunque la pubblicazione). Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a: dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it