

ANNO XCVII N°1 - GENNAIO/FEBBRAIO 2015



La chimica e l'Industria

 **Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana**

Poste Italiane S.p.A. Spedizione in abbonamento postale D.L. 353/03 (con. in L. 27/02/2004 n°46) art.1 comma1 Roma Aut C/RM/13/2014 - ISSN 0009-4315



ALLA RICERCA DEI SALVAVITA

IL CONTRIBUTO
DELLA CHIMICA AL PROGRESSO
DEL SETTORE FARMACEUTICO



EDITO DA
CONSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI

PLUG&PURIFY

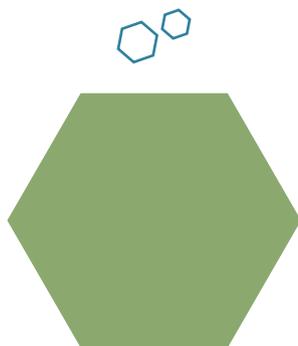
I filtri mobili a carbone attivo CECASORB™ sono il sistema a noleggio economico e efficiente per il trattamento delle emissioni liquide e gassose.

IL NOLEGGIO:
LA SEMPLICE
VIA D'USCITA



CECA ITALIANA S.r.l.
Via Pregnana 63
20017 Rho (MI) - Italia.
Tel.: +39 02 93513 811
Email: sales-ceca.italy@ceca.it
www.cecachemicals.com

CECA
ARKEMA GROUP



LA RICERCA E LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI IN ITALIA

La criticità della situazione di ricerca e sviluppo (R&D) in ambito farmaceutico in Italia era già stata evidenziata, su queste colonne, nel 2010 (F. Da Settimo, D. Donati, *Chimica e Industria*, 2010, **92**(6), 64) e purtroppo la situazione non è molto migliorata da allora, almeno per quanto riguarda la ricerca di nuove molecole ed il relativo sviluppo preclinico. Allo stesso tempo abbiamo assistito ad un forte sviluppo della ricerca clinica e della produzione farmaceutica, come ben evidenziato dai dati della Brochure Farindustria (www.farindustria.it). Tutto questo è reso possibile da una forte capacità organizzativa che ha portato ad un aumento del 22% della produttività dell'industria farmaceutica nel periodo 2008-2013, il più alto valore tra i vari settori economici (-0,5% in media), ed ha, a sua volta, generato nuovi investimenti nel campo delle materie prime farmaceutiche e dei prodotti finiti (si pensi ai recenti investimenti da parte di Sanofi a Brindisi e da parte di AbbVie a Latina; ad oggi, il rapporto tra capitale straniero e nazionale nell'industria farmaceutica in Italia è di 60/40). Proprio nel confronto fra la situazione della ricerca di base e la realtà produttiva e di sviluppo clinico sta una delle contraddizioni maggiori in questo campo. La qualità e la capacità dell'industria italiana, unitamente a costi sempre più competitivi, dovrebbero indurre maggiori investimenti a livello di ricerca di base. Invece, ciò non avviene e si continua ad assistere alla chiusura di importanti centri di ricerca o al loro ridimensionamento (si veda ad esempio la situazione di Sienabiotec) ed alla continua "sofferenza" delle strutture accademiche. Questa situazione di crisi impedisce anche di modificare le strategie di ricerca nel nostro



Paese, adeguandole ad un mutato scenario internazionale, in cui si sta ormai consolidando lo sviluppo di iniziative miste pubblico-privato, sia con la creazione di centri universitari di Drug Discovery (si legga ad esempio B.S. Slusher *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2013, **12**(11), 811) con ricercatori e fondi provenienti anche dall'industria e da istituzioni private, sia attraverso accordi quadro diretti di collaborazione a lungo termine fra aziende e centri di ricerca accademici (includenti anche le cosiddette *Open Innovation Initiatives*). Inoltre, la forte diminuzione di investimenti in R&D da parte delle maggiori aziende del settore a livello mondiale sta creando notevoli opportunità per attività di servizio all'R&D, attraverso la creazione di aziende con competenze in settori specialistici ed operanti come CRO (Contract Research Organisation); anche in questo caso sembra aversi la contraddizione di cui sopra, con scarsa disponibilità di investimenti nell'ambito della ricerca di base, a fronte di un forte sviluppo nel campo della ricerca di processo, per la

produzione di intermedi e materie prime farmaceutiche, e della ricerca clinica con una crescita del 120% della produzione conto terzi in Italia dal 2005 al 2013 (dati Farindustria). Sulla base del panorama sopra riportato, pensiamo che esista ancora in Italia la possibilità di sviluppare ulteriormente la filiera legata alla produzione farmaceutica, favorendo maggiori investimenti nella ricerca di base, accademica ed industriale, volti a generare maggior valore aggiunto, incrementare l'occupazione e promuovere lo sviluppo di professionalità di alto livello. Tutto questo potrà e dovrà essere stimolato da una politica lungimirante, atta a favorire maggiori investimenti nel nostro Paese, soprattutto agendo su leve rilevanti, quali la tassazione degli oneri a fronte degli investimenti produttivi, inclusivi della generazione di proprietà intellettuale, e dello sviluppo di normative a supporto di accordi d'investimento pubblico-privato, in analogia a quanto avviene, ad esempio, in Germania ed USA.



Portoni a scorrimento rapido



Tecnologia di carico-scarico



Tecnologia per l'industria: soluzioni integrate per maggiore efficienza

- Più di 75 anni di esperienza nella produzione di porte, portoni e sistemi di chiusura
- Migliore coibentazione termica con un valore U fino a $0,51 \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{K})^*$
- Servizio assistenza rapido: un grande vantaggio per gli interventi di controllo, manutenzione e riparazione



* Per il portone sezionale industriale SPU 67 Thermo con equipaggiamento ThermoFrame



www.hormann.it
info@hormann.it

HÖRMANN
Porte • Portoni • Sistemi di chiusura





SOMMARIO



Chimica e Industria

EDITO DA
CONSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI

DIRETTORE RESPONSABILE
ARMANDO ZINGALES

VICE - DIRETTORE
FERRUCCIO TRIFIRÒ
anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE

Ferruccio Trifirò (vice-direttore)
Anna Simonini (segreteria di redazione)
Alessandro Abboto - Nicola Cardellichio
Martino di Serio - Daniele Donati - Matteo Guidotti
Oreste Piccolo - Giuseppe Sant'Unione
Marco Taddia - Paolo Zanirato - Fiorenza Viani

COMITATO SCIENTIFICO

Alberto Albinati - Angela Agostiano
Luigi Ambrosio - Roberto Ballini
Vincenzo Barone - Luigi Campanella
Girolamo Cirrincione - Silvia Colombo
Salvatore Coluccia - Carlo Giavarini
Gianluca Giorgi - Roberto Gobetto
Benedetta Mennucci - Marco Musiani
Giuseppe Palleschi - Fabrizio Passarini
Michele Pavone - Roberto Purrello
Raffaele Riccio - Silvana Saiello - Giorgio Strukul
Ferruccio Trifirò (vice-direttore)
Armando Zingales (Direttore)

COMITATO D'ONORE

Sergio Carrà
Alberto Girelli
Italo Pasquon

REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini
Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano
tel. +39 345 0478088
anna.simonini@soc.chim.it

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Segni e Suoni srl
info@segniesuoni.it

STAMPA

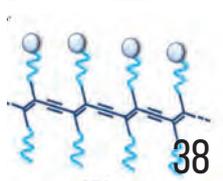
Grafica Ripoli snc

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

AGICOM srl

La Chimica e l'Industria è online:
www.soc.chim.it
(solo per gli associati e abbonati)

La quota di iscrizione dei singoli iscritti è comprensiva del costo e delle spese di spedizione della rivista in misura pari al 5%.
Una copia: € 8,00. Abbonamento annuo (6 numeri): Italia € 40,00. Estero: € 80,00



1. EDITORIALE

LA RICERCA E LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI IN ITALIA

Presidente e Consiglio Direttivo della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana

4. CHIMICA &...

FARMACEUTICA

SVILUPPO DI METODI CHIMICI E BIO-CATALITICI "IN FLOW" PER LA SINTESI DI MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

Lucia Tamborini

8. SINTESI STEREOSELETTIVA DI DERIVATI POLICICLICI DELLA PIPERAZINA

Maria Pia Catalani

10. APTUIT: DRUG DISCOVERY & DEVELOPMENT AL SERVIZIO DELLA RICERCA FARMACEUTICA

Daniele Andreotti

17. SOSTANZE NATURALI: GLORIOSO PASSATO O RISORSA FUTURA?

Gabriele Fontana - Eleonora Baldelli

24. NUOVI BERSAGLI ONCOLOGICI: PARP

Gianluca Papeo - Daniele Donati
Alessia Montagnoli

28. GREEN CHEMISTRY

UN'ALTERNATIVA "GREEN" AL TOLUENE

Ugo Azzena - Massimo Carraro
Luisa Pisano

38. SVILUPPO DI SENSORI COLORIMETRICI PER TENSIOATTIVI A BASE DI POLIDIACETILENE

Daniilo Malferri - Stella Beglaryan
Paola Galletti - Margarita Ritenberg
Kaviya P. Kootery - Roman Volinsky
Sofiya Kolusheva - Raz Jelinek
Emilio Tagliavini

42. METODOLOGIE CHIMICHE SOSTENIBILI ORIENTATE ALLA SCALABILITÀ

Manuela Oliverio - Monica Nardi
Antonio Procopio

48. VINAVIL E LA SOSTENIBILITÀ DI PRODOTTO

Fabio Abbà - Marco Cerra - Fabio Chiozza
Ivan Fuso Nerini - Tito Zanetta
Francesco Pignataro

52. PRODOTTI CHIMICI DALLE BIOMASSE: IL γ -VALEROLATTONE, ALTERNATIVA SOSTENIBILE AI SOLVENTI DIPOLARI APROTICI IN REAZIONI DI CROSS-COUPLING

Chiara Petrucci - Luigi Vaccaro

58. PAGINE DI STORIA LE NOTE ITALIANE A UN CLASSICO DI PAULING: UNA STORIA IMBARAZZANTE

Marco Taddia

62. DALLA LETTERATURA

a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

63. TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci

64. LA CHIMICA ALLO SPECCHIO CHIMICA E FANTASCIENZA

di Claudio Della Volpe

SVILUPPO DI METODI CHIMICI E BIO-CATALITICI “IN FLOW” PER LA SINTESI DI MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE



NPCF8 e Premi DCF-Farmindustria 2014

Lo scorso giugno è stata organizzata, dalla Divisione di Chimica Farmaceutica (DCF) e dal Dipartimento di Farmacia dell'Università di Parma, l'8^a edizione del Meeting 'Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica (NPCF)'. Il Meeting,

presieduto da Gabriele Costantino, ha visto la partecipazione di 180 delegati, gran parte dei quali giovani ricercatori dell'accademia e dell'industria.

I Meeting della serie NPCF rappresentano, oramai da più di dieci anni, l'occasione in cui la Divisione di Chimica Farmaceutica offre spazio ai più giovani colleghi per discutere in un ambiente informale, ma molto focalizzato, i risultati delle proprie ricerche.

Come di consuetudine, il meeting è stato aperto da una opening lecture, tenuta da Roberto Pellicciari (TES Pharma, Perugia) che ha proposto la sua visione sulla capacità dell'università e della piccola media impresa innovativa di sostenere progetti di drug discovery. È seguita la plenary lecture di Diego Ardigò di Chiesi Farmaceutici, che si è soffermato sullo sviluppo di terapie biologiche, un argomento di grande interesse e non ancora pienamente coperto nel percorso di formazione universitaria.

Il meeting ha poi visto sei sessioni parallele, ciascuna introdotta da un keynote speaker, in cui hanno relazionato un totale di 42 ricercatori.

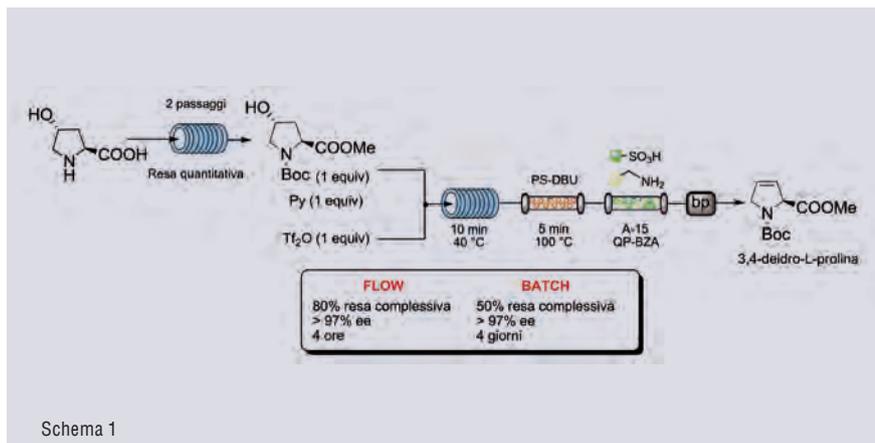
Un interessante highlight della cerimonia introduttiva è stato il conferimento dei Premi DCF-Farmindustria a due giovani ricercatori, provenienti rispettivamente dall'ambito accademico e dall'ambito industriale. I premi per l'anno 2014 sono stati consegnati da Girolamo Cirrincione (Presidente della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI) e da Alessandro Chiesi (membro della Giunta di Farmindustria) a Lucia Tamborini (Università di Milano) e a Maria Pia Catalani (Aptuit Srl, Verona). Le vincitrici hanno poi presentato due brevi conferenze in cui hanno illustrato i principali risultati del loro recente lavoro di ricerca. In queste pagine sono riportati i riassunti di queste due conferenze, unitamente ai curricula delle stesse vincitrici, alle quali vengono rinnovati i complimenti per questo importante risultato ed i migliori auguri per le loro future carriere, anche a nome delle Organizzazioni che hanno sponsorizzato i premi, la Divisione di Chimica Farmaceutica e Farmindustria, e degli Organizzatori di NPCF8.

Daniele Donati

Direttivo della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana
daniele.donati@nervianoms.com

La tecnologia della sintesi a flusso continuo (*flow chemistry*) rappresenta una delle strategie introdotte negli ultimi anni per aumentare la sostenibilità e l'efficienza della sintesi organica e mostra diversi vantaggi rispetto ai metodi di sintesi tradizionali, come il controllo preciso dei parametri di reazione, la maggiore sicurezza, la riproducibilità, la possibilità di automatizzazione e di effettuare analisi e purificazioni *in-line*¹.

Sulla scorta dell'esperienza fatta durante il dottorato, nel gruppo di Steven V. Ley presso il Dipartimento di Chimica dell'Università di Cambridge, da alcuni anni ho incentrato parte della mia ricerca, che attualmente si svolge nel gruppo del prof. De Micheli presso l'Università di Milano, sullo sviluppo di procedure sintetiche efficienti basate sull'utilizzo di meso-reattori per *flow chemistry*. Il fine ultimo è l'ottenimento di molecole interessanti da un punto di vista farmaceutico e nutraceutico, sfruttando anche l'utilizzo di reattivi immobilizzati e *scavenger*, nell'ottica di ridurre o eliminare lunghi e costosi passaggi di purificazione, migliorando molte procedure tradizionali di sintesi, come illustrato dagli esempi seguenti. La 3,4-deidro-L-prolina opportunamente protetta, è un intermedio fondamentale della sintesi di numerosi composti biologicamente attivi riportati in letteratura, quali inibitori di cistein-proteasi², antagonisti di NK1 umano³ e inibitori del virus dell'epatite C⁴, nonché di molti dei ligandi dei recettori del glutammato progettati nel nostro laboratorio. La sintesi tradizionale richiede almeno 4 giorni lavorativi



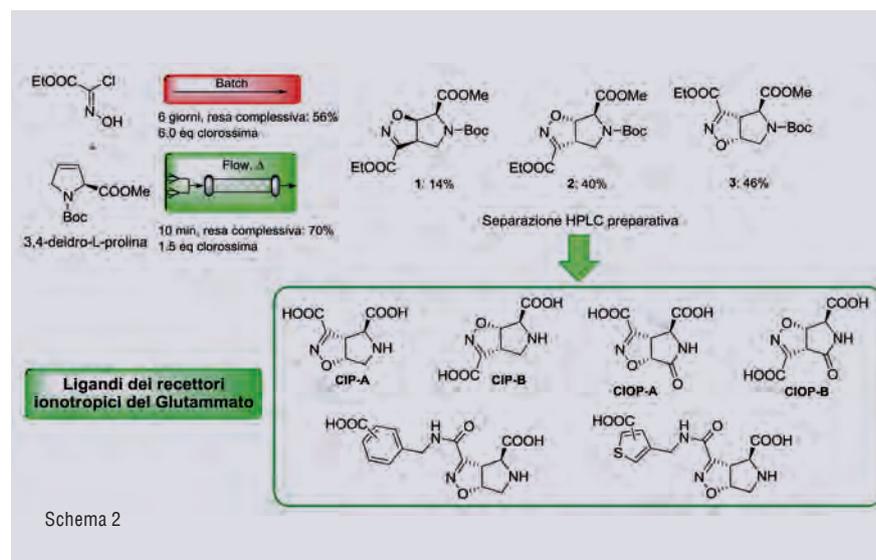
con ripetuti passaggi di *work-up* e purificazioni cromatografiche e prevede l'utilizzo di un reagente tossico quale il difenildiselenuro⁵. Sfruttando la possibilità di pressurizzare il sistema, le reazioni di protezione alla funzione carbossilica e amminica dell'amminoacido di partenza, la *trans*-4-idrossi-L-prolina, sono state effettuate in pochi minuti anziché in ore. Inoltre, facendo fluire la miscela di reazione in colonne contenenti *scavenger*, è stato possibile ottenere il prodotto finale senza ulteriori purificazioni (Schema 1)⁶. Questa ricerca mi ha permesso anche di dimostrare che le condizioni, ottimizzate sulla *trans*-4-idrossi-L-prolina possono essere applicate alla protezione con diversi gruppi funzionali di altri amminoacidi, ottenendoli rapidamente *on-demand*. La generazione del doppio legame della 3,4-deidro-L-prolina è stata effettuata con una reazione di eliminazione, previa attivazione della funzione alcolica come triflato, che è stato sintetizzato in fase omogenea in un reattore tubulare e direttamente fatto reagire con DBU supportata su polimero (PS-DBU). L'eliminazione del triflato è completa in soli 5 minuti e, di particolare rilevanza, non viene intaccata l'integrità stereochimica del centro α -amminoacidico. Il protocollo sviluppato consente di ottenere grammi di 3,4-deidro-L-prolina protetta in circa 4 ore. La drastica diminuzione dei tempi è dovuta sia ad una riduzione considerevole dei tempi di reazione, sia all'utilizzo di reagenti immobilizzati e *scavenger*, che rendono superflue le purificazioni richieste nella procedura tradizionale. In ambito chimico-farmaceutico, le nostre ricerche sono incentrate su progettazione

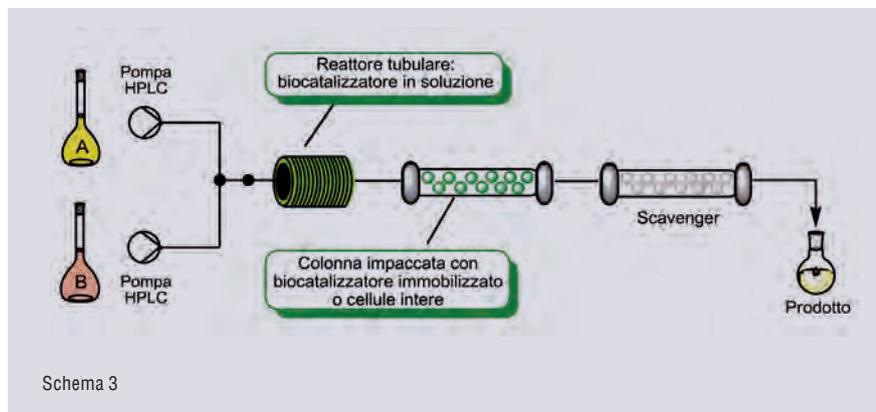
e sintesi di nuovi antagonisti selettivi per i sottotipi dei recettori ionotropici NMDA e KA del glutammato, con l'obiettivo di indagarne il ruolo fisiopatologico. La reazione chiave utilizzata nella generazione del nucleo isossazolinico o pirazolinico, presente in molti derivati, è la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare tra un dipolarofilo, ad esempio la 3,4-deidro-L-prolina protetta, e un sistema 1,3-dipolare. Pertanto, ho ritenuto interessante e utile mettere a punto la sintesi *in flow* dei suddetti sistemi eterociclici che, successivamente, possono essere opportunamente decorati ottenendo derivati con attività biologica sui bersagli selezionati. Le classiche procedure di cicloaddizione riportate in letteratura presentano rilevanti problematiche, quando coinvolgono dipolarofili poco reattivi: sono necessari tempi molto lunghi nonché l'utilizzo di un largo eccesso di uno dei due reagenti, che influenza in modo negativo il

processo di isolamento e purificazione del derivato desiderato.

La reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare, condotta *in flow*, utilizzando diverse clorossime come precursori del dipolo, ha fornito ottimi risultati in termini di incremento di resa e diminuzione dei tempi e dei costi, associati soprattutto alla purificazione⁷. Infatti, sfruttando l'efficiente miscelazione dei reagenti e l'omogeneo riscaldamento ottenibili con l'impiego di un reattore per *flow chemistry*, la reazione ha luogo in soli 10-30 minuti, contro i 3-6 giorni necessari con la procedura tradizionale. Inoltre, la reazione fornisce i cicloaddotti desiderati con buone rese (60-70%) utilizzando solo 1,5 equivalenti di clorossima (4-6 equivalenti nella procedura tradizionale), semplificando notevolmente il processo di purificazione. Un esempio è riportato nello Schema 2. Le condizioni ottimizzate sono state estese a reazioni di cicloaddizione con diversi sistemi 1,3-dipolari e svariati dipolarofili.

Recentemente, in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Molinari del Dipartimento di Scienze per gli Alimenti la Nutrizione, l'Ambiente (DeFENS) dell'Università di Milano, stiamo sviluppando una piattaforma, basata sull'impiego di trasformazioni enzimatiche in reattori a flusso continuo, che abbiamo chiamato *Flowzyme* (o *Flowcells*, nel caso in cui il biocatalizzatore sia rappresentato da cellule intere). Il principale scopo di questa piattaforma è quello di mettere a punto processi ecosostenibili combinando la tecnologia della *flow chemistry* con la biocatalisi. L'utilizzo di enzimi in reattori per *flow chemistry* consente di superare alcune problematiche





associate a reazioni enzimatiche condotte in modo tradizionale, come i lunghi tempi di reazione, l'inibizione da substrato e/o prodotto e la scalabilità. Abbiamo già valutato diverse modalità di applicazione di biocatalizzatori in meso-reattori, utilizzando enzimi, sia in soluzione o sospensione, sia immobilizzati; abbiamo anche studiato l'impiego di cellule intere, come tali o immobilizzate (Schema 3). Un primo studio in questo ambito è stato la risoluzione cinetica del flurbiprofene catalizzata da una lipasi da *Candida antarctica* supportata su polimero, disponibile in commercio (Novozyme 435), oppure da cellule intere liofilizzate di *Aspergillus oryzae*⁸. Questi biocatalizzatori vengono impaccati in opportune colonne di vetro attraverso cui viene fatto passare il substrato e l'agente esterificante. Sia utilizzando l'enzima puro

immobilizzato che le cellule intere si sono osservati una drastica riduzione dei tempi di reazione e un notevole aumento della produttività. La possibilità di effettuare purificazioni *in-line* ha permesso la separazione del prodotto dal substrato, che è stato poi racemizzato, recuperato e sottoposto nuovamente a risoluzione cinetica biocatalizzata, implementando significativamente l'economia del processo. L'innovativa combinazione della biocatalisi con la tecnologia della *flow chemistry* appare molto promettente. In particolare, l'utilizzo di cellule intere in un reattore per *flow chemistry* consente di combinare i vantaggi di un biocatalizzatore facile ed economico da produrre con una tecnologia in grado di implementare la produttività e la scalabilità dei processi biocatalizzati.

BIBLIOGRAFIA

- ¹S.V. Ley, *Chem. Rec.*, 2012, **12**, 378.
- ²Y. Wang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 1327.
- ³G.J. Morriello *et al.* *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 2156.
- ⁴K.X. Chen *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, **44**, 7024.
- ⁵E.S. Greenwood *et al.*, *Tetrahedron* 2003, **59**, 3307.
- ⁶L. Tamborini *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 222.
- ⁷a) S. Castellano *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 74397; b) S. Castellano *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 7663; c) L. Tamborini *et al.*, *Arkivoc*, 2013, iv, 377.
- ⁸a) L. Tamborini *et al.*, *J. Mol. Catal. B-Enzym.*, 2012, **84**, 78; b) L. Tamborini *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 2013, **54**, 6090.

LUCIA TAMBORINI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE
(DISFARM)

UNIVERSITÀ DI MILANO

LUCIA.TAMBORINI@UNIMI.IT



Lucia Tamborini ha conseguito la Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (2004) ed il Dottorato di ricerca in Chimica del Farmaco (2007) presso l'Università di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche. L'attività di ricerca, nell'ambito del Dottorato, è stata in parte svolta (2006-2007) presso l'Innovative Technology Centre, diretto dal Prof. S.V. Ley, Department of Chemistry, University of Cambridge, UK. Nel periodo 2007-2012, è stata titolare di un assegno per la collaborazione alla ricerca nell'area disciplinare "Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche", lavorando su un progetto dal titolo: "Progettazione, sintesi, valutazione dell'attività farmacologica e discussione delle relazioni struttura/attività di nuovi antagonisti chirali dei recettori ionotropici NMDA dell'acido glutammico", risultando poi (2012) vincitrice del concorso per un posto di Ricercatore a tempo determinato del settore scientifico-disciplinare 03/D1 presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Milano.

Le principali tematiche di ricerca riguardano: a) lo studio di metodologie sintetiche innovative basate sull'utilizzo di un reattore per *flow chemistry*, in combinazione con l'impiego di reattivi supportati, enzimi e *scavenger*, per l'ottenimento di molecole biologicamente attive; b) la progettazione, sintesi e studio delle relazioni struttura/attività di analoghi a ridotta libertà conformazionale di amminoacidi endogeni (glutammato, aspartato, e GABA) quali agenti neuroprotettivi e anticonvulsivanti; c) la progettazione e la sintesi di inibitori enzimatici come agenti antiparassitari e antitumorali.

La sua attività scientifica trova riscontro in 37 pubblicazioni su rinomate riviste a diffusione internazionale peer reviewed e indicizzate.

POLYFAN
Ventilatori anticorrosione per laboratori

POLYSINK
Piani e vasche per laboratori

FILTERBOX
Filtri a carboni attivi per laboratori

TERFU
Aspirazione localizzata per laboratori

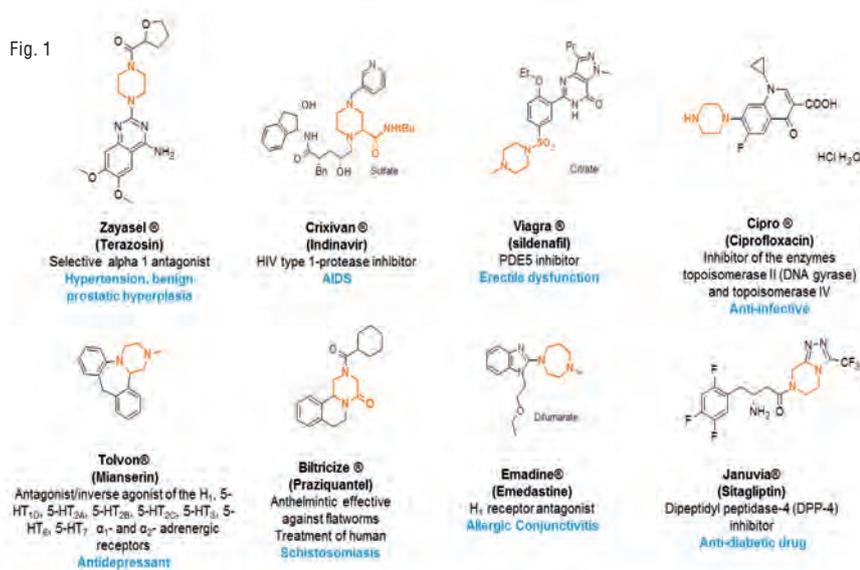
I nostri prodotti sono installati in
122.000 Aziende industriali -
34.000 Centri di ricerca, Laboratori, Ospedali - **590** Università
in oltre 50 Paesi nel mondo.



chemical resistant solution

SINTESI STEREOSELETTIVA DI DERIVATI POLICICLICI DELLA PIPERAZINA

Fig. 1



La diversificazione chimica di composti con potenziale attività biologica, risulta essere di fondamentale importanza per la ricerca di nuovi farmaci, sia per l'ottimizzazione farmacologica/farmacocinetica delle sostanze bioattive sia per la loro *brevettabilità*.

Per aumentare le probabilità di successo di una nuova molecola, può essere quindi vantaggioso introdurre un certo livello di complessità strutturale e sofisticazione nell'architettura della molecola stessa. Di conseguenza, l'identificazione di nuovi *scaffolds*, differentemente funzionalizzati, riveste oggi un'enorme importanza nel processo di *Drug Discovery*.

In questo contesto, i derivati della piperazina rappresentano un'ampia classe di composti chimici di grande interesse.

Lo *scaffold* piperazinico può essere considerato come "privilegiato", secondo la definizione di Evans¹, in quanto presente in una vasta gamma di composti biologicamente

attivi (Fig. 1) come ad esempio: Viagra (farmaco per la disfunzione erettile), Zayasel (alfa 1 antagonista per la cura dell'iperplasia prostatica), Tolvon (antidepressivo) ed Emadine (H_1 antagonista impiegato per la cura delle congiuntiviti allergiche); un nucleo piperazinico è inoltre presente nelle strutture di vari inibitori di HIV proteasi, antibiotici, ansiolitici, antipertensivi e varie droghe d'abuso, e, al di fuori dell'ambito farmaceutico, viene utilizzato nella fabbricazione di plastiche, resine e materiali industriali.

Modifiche strutturali opportune dell'anello piperazinico in composti biologicamente attivi portano a cambiamenti delle proprietà chimico-fisiche e farmacologiche; ad esempio, derivati recanti sostituenti nella posizione **3** dell'anello piperazinico (Fig. 2) hanno dimostrato avere una forte interazione con vari recettori presenti nel Sistema Nervoso Centrale². Con l'obiettivo di identificare nuovi *scaffolds* di tipo piperazinico differentemente

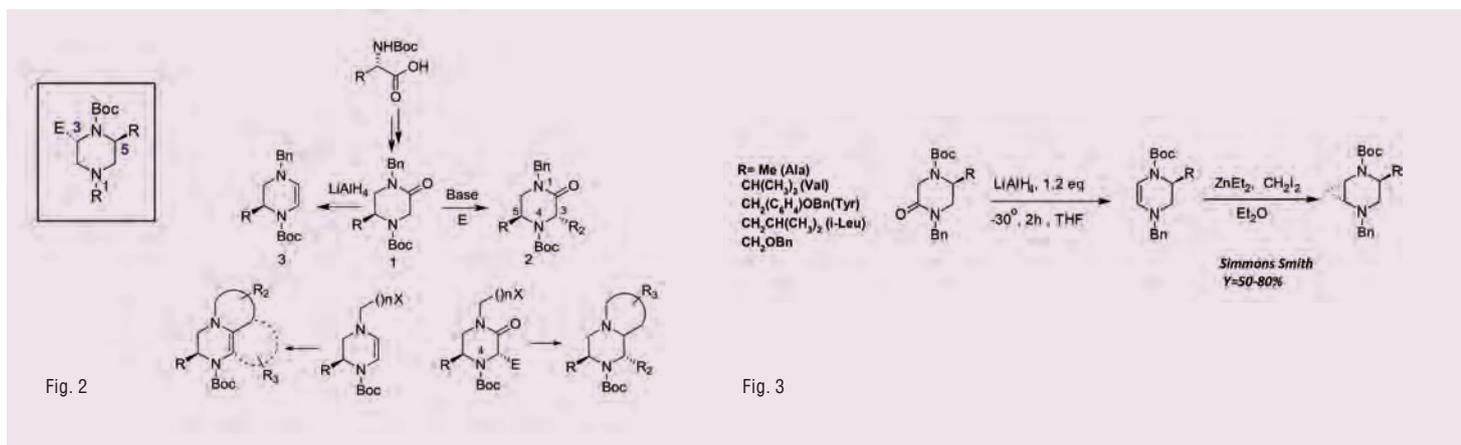
funzionalizzati, abbiamo messo a punto una metodologia sintetica atta all'ottenimento di derivati *di*- o *tri*-sostituiti (Fig. 2) a partire da aminoacidi naturali, dai quali sono stati sintetizzati vari derivati piperazinonici di tipo **1** (Fig. 2). Questi nuovi composti sono strutture pluripotenti, che possono essere facilmente funzionalizzate in **C-3** (R_2) tramite reazioni di metallazione seguite dall'aggiunta di opportuni elettrofili, come nel caso del composto **2** (Fig. 2) oppure trasformate nelle deidropiperazine corrispondenti, mediante reazioni di riduzione, ottenendo composti di tipo **3** (Fig. 2). Inoltre, abbiamo previsto l'utilizzo di gruppi protettori ortogonali, in modo da poter funzionalizzare facilmente, in un secondo momento, i due atomi di azoto consentendone la diversificazione.

La nostra attenzione si è focalizzata sullo studio della reattività del doppio legame presente nel composto **3**, che, avendo un contenuto elettronico adeguato, ha permesso di introdurre un'altra diversificazione strutturale dello scaffold attraverso reazioni di: ciclopropanazione, coupling di Heck e cicloaddizioni. Tali processi, data la presenza del sostituente in posizione **C-5**, sono risultati essere altamente diastereoselettivi. Inoltre, l'utilizzo di particolari gruppi protettori, contenenti un gruppo funzionale capace di promuovere processi di ciclizzazione sia sulla deidropiperazina (composto **3**) che sul piperazinone (composto **1**) di partenza, consente la sintesi di sistemi biciclici o triciclici.

Fra questi processi, l'introduzione di un ciclopropano nel nucleo piperazinico riveste un particolare interesse in chimica medicinale. Infatti, il ciclopropano, in uno scaffold già noto, potrebbe conferire *novelty* senza modificare significativamente il peso molecolare e senza introdurre modificazioni strutturali che potrebbero determinare cambiamenti fisico-

Questo lavoro è stato svolto in collaborazione con: Gianna Reginato^b, Alessandro Mordini^b, Romano Di Fabio^a, Andrea Bernardelli^a, Elisa Moro^a

^aAptuit, Drug Design & Discovery, Verona; ^bICCOM-CNR, Sesto Fiorentino (FI)



chimici non desiderati. In aggiunta, la presenza di un nucleo ciclopropanico impone dei vincoli conformazionali e può essere in grado di fornire stabilità metabolica ad una molecola potenzialmente attiva. Infine, il sistema biciclico di tipo [4.1.0] può mimare il *cis*-1,2-diamminociclopropano, motivo strutturale presente in un ampio numero di composti biologicamente attivi.

L'approccio sintetico utilizzato si è basato su reazioni di ciclopropanazione condotte su sistemi 3,4-diidro-2H-pirazinici protetti ortogonalmente e derivanti da aminoacidi naturali (Fig. 3).

Le condizioni di reazione utilizzate sono le classiche condizioni di Simmons-Smith (ZnEt_2 , CH_2I_2 in Et_2O) e i derivati

desiderati sono stati ottenuti con rese più che buone e in maniera stereoselettiva; gli studi NMR (esperimenti NOESY 1D) hanno dimostrato che la ciclopropanazione avviene preferenzialmente in anti rispetto al sostituente R in posizione 5³.

In conclusione, abbiamo mostrato che le diidro-2H-pirazine si ottengono facilmente a partire da aminoacidi naturali e possono essere utilizzate per decorare lo *scaffold* piperazinico attraverso diversi processi diastereoselettivi. In particolare, la ciclopropanazione si è dimostrata essere un valido processo per generare strutture policicliche enantiomericamente arricchite. Un interessante sviluppo futuro sarà quello di valutare l'impatto di questo tipo di *scaffold* su

molecole con comprovata attività biologica al fine di valutarne l'effettiva utilità e gli eventuali vantaggi¹.

BIBLIOGRAFIA

- ¹B. Evans *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 2235.
- ²S. Bedürftig, B. Wunsch, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 387.
- ³G. Reginato, M.P. Catalani *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 75.

MARIA PIA CATALANI

APTUIT, DRUG DESIGN & DISCOVERY, VERONA

MARIA.CATALANI@APTUIT.COM



Maria Pia Catalani ha conseguito la laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Pisa (2004). Parte del lavoro di tesi è stato svolto presso l'Oncology Department, Institute for Medical Research (CIRM) Addenbrook's Hospital, Cambridge (UK), sotto la supervisione della prof. Gillian Murphy. Presso l'Università di Pisa, ha poi conseguito la laurea in "Controllo e qualità del farmaco" (2005).

Successivamente ha conseguito il Dottorato in Scienze Chimiche presso l'Università di Firenze (2013). Dopo uno stage di un anno presso GlaxoSmithKline SpA (Verona, 2005), ha svolto la propria attività professionale presso Protera Srl (Firenze) ed il Dipartimento di Chimica Organica "Ugo Schiff" dell'Università di Firenze, per poi tornare a lavorare (2006) nel centro ricerche GlaxoSmithKline di Verona, diventato nel 2010 Aptuit Srl, dove attualmente ricopre la posizione di Chemistry Leader nel dipartimento di Drug Design & Discovery.

Durante la sua carriera, ha svolto la propria attività nell'ambito di diverse aree terapeutiche (in particolare oncologia e sistema nervoso centrale) e target molecolari di diversa natura (MMP, chinasi e canali ionici) contribuendo all'identificazione di molti composti candidati per lo sviluppo preclinico e clinico e maturando una notevole esperienza nelle varie fasi del processo di Drug Discovery, nella sintesi parallela e nelle principali tecnologie utilizzate in chimica medicinale. I suoi principali risultati sono stati oggetto di alcuni brevetti e pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

APTUIT: DRUG DISCOVERY & DEVELOPMENT AL SERVIZIO DELLA RICERCA FARMACEUTICA

APTUIT-VERONA È UNA SOCIETÀ LEADER NEL SETTORE DELLE CROs (CONTRACT RESEARCH ORGANISATIONS), IN GRADO DI OFFRIRE IN UN UNICO SITO TUTTI I SERVIZI NECESSARI PER SOSTENERE SIA PROGETTI INTEGRATI SIA SINGOLE ATTIVITÀ DI R&S IN AMBITO FARMACEUTICO. L'ESPERIENZA DEI RICERCATORI NEL CAMPO ANTIBATTERICO È UNO DEI PUNTI DI FORZA DI APTUIT-VERONA, RENDENDOLA IN GRADO DI CONTRIBUIRE EFFICACEMENTE ALLO SVILUPPO DEI PROGETTI IN QUESTO CAMPO

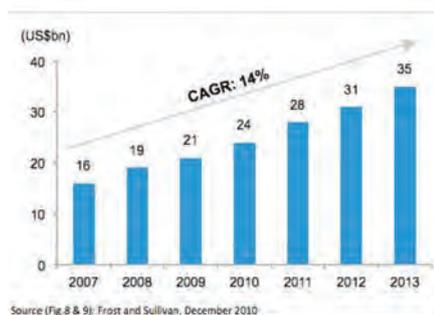


Fig. 1
Global CRO Market size

Negli ultimi anni, l'esternalizzazione da parte di aziende operanti nel settore R&D farmaceutico di attività progettuali a Contract Research Organisations (CROs) è una prassi sempre più comune. Questo perché molte delle CROs presenti sul mercato offrono un servizio di qualità in grado di rispondere alle esigenze di flessibilità richieste dalle industrie farmaceutiche. A dimostrazione di questo il mercato delle CROs è un settore in forte crescita (CAGR¹ del 14%) (Fig. 1).

Aptuit è una CRO fortemente impegnata nella ricerca farmaceutica, con un organico di circa 700 persone, delle quali circa 400 operano presso il Centro di Verona.

Il Centro Aptuit di Drug Discovery & Development di Verona nasce nel 2010 a seguito del trasferimento delle attività del centro ricerche GlaxoSmithKline ad Aptuit. Il Centro ospita, in oltre 65.000 m² di laboratori, le più avanzate tecnologie, impianti e attrezzature scientifiche, inoltre i ricercatori

che lavorano in questo sito possono vantare competenze in biologia, farmacologia, chimica medicinale e computazionale, valutazione della sicurezza del farmaco, sviluppo chimico, chimica analitica, sviluppo farmaceutico, bioanalitica, farmacocinetica, metabolismo e scienze cliniche. Il Centro di Verona svolge attività di ricerca scientifica per conto degli operatori del settore farmaceutico ed è in grado di fornire ai propri clienti una piattaforma completa ed integrata di competenze, tecnologie e servizi a supporto dell'intero processo di Drug Discovery & Development di nuovi farmaci, fino alla produzione del prodotto e alla sua distribuzione per la sperimentazione clinica (Fig. 2).

Negli ultimi quattro anni il Centro Aptuit di Drug Discovery & Development di Verona ha stabilito rapporti commerciali con oltre 150 aziende impegnate nel settore farmaceutico e non solo. A dimostrazione degli ottimi

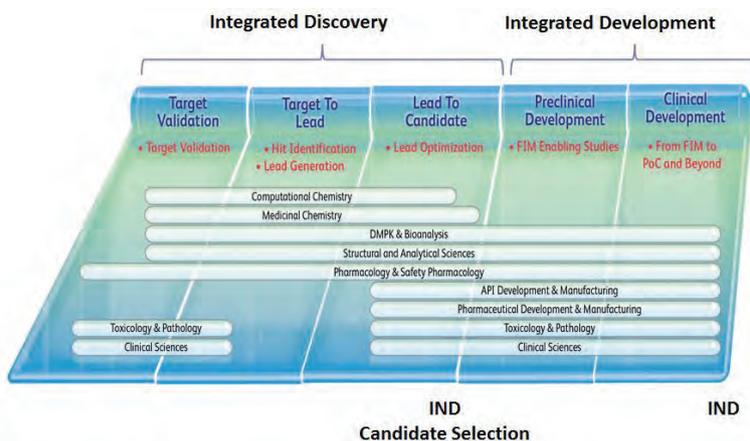


Fig. 2

Il Centro Aptuit di Drug Discovery & Development di Verona Integrated Discovery & Development Approaches

standard di qualità della ricerca svolta in questo centro va sottolineata l'alta percentuale di fidelizzazione dei suoi clienti, che continuano a mantenere rapporti di collaborazione, espandendo, ove possibile, il loro volume di business in Aptuit. Con il consenso e la co-partecipazione dei suoi clienti, in questi anni il Centro Aptuit di Verona ha potuto contribuire alla divulgazione scientifica con oltre 100 pubblicazioni.

In particolare, il gruppo di Drug Design & Discovery (DDD), che costituisce una delle tre business unit presenti nel Centro di Verona², è focalizzato nell'attività di drug discovery in alcune importanti aree terapeutiche specifiche, quali quelle degli antibatterici, del sistema nervoso centrale e delle malattie respiratorie ed oncologiche.

L'area antibatterica, in particolare, sta rivestendo sempre maggiore importanza. Grazie al network internazionale di contatti accademici ed ospedalieri e al know-how accumulato in tanti anni, in particolare nel campo di β -lattamici³, macrolidi⁴, inibitori delle topoisomerasi batteriche, tetracicline, solo per citare alcuni esempi, il Centro Aptuit di Verona si presenta come un valido partner per lo sviluppo di progetti di ricerca in questo campo.

Molto spesso quando pensiamo o parliamo di microorganismi li rappresentiamo come entità dannose da eliminare e combattere, quando in realtà senza di essi molte attività (dalla fermentazione alcolica all'agricoltura, dalla produzione di farmaci a quella dei formaggi) non sarebbero altrimenti fattibili. Solo una minoranza dei batteri conosciuti (3-5%) sono patogeni per l'uomo. La quasi totalità dei batteri con cui condividiamo il nostro corpo, sebbene rappresentino solo lo 0,1%

del peso di un uomo medio, a causa delle loro dimensioni sono 10 volte più numerosi delle cellule presenti nel corpo umano. Dobbiamo prendere atto che i batteri sono "intelligenti", rispondono molto efficacemente e rapidamente allo stress rimodellando il loro patrimonio genetico per adattarsi all'ambiente che li circonda, traendone ove possibile profitto. Pelle e intestino sono gli ambienti più popolati da questi microorganismi, dove partecipano attivamente ai processi digestivi in una relazione simbiotica e mutualistica con l'ospitante.

Il naturale processo evolutivo è una macchina all'opera da miliardi di anni; microorganismi unicellulari appartenenti a batteri, funghi e sistemi più complessi come piante sono in continua lotta tra di loro per sopravvivere. Una lotta basata sulla produzione di sostanze chimiche reciprocamente letali da utilizzare

come armi per la conquista di spazio vitale e di cibo per la riproduzione. A volte, fortunatamente, questa guerra si trasforma in una strategica alleanza simbiotica tra specie diverse, come accade nel caso dell'uomo e della sua flora batterica.

Nell'ultimo secolo più o meno inconsapevolmente l'uomo ha preso parte a questa battaglia chimica con il suo limitato arsenale colpendo, il più delle volte, in modo indiscriminato batteri "alleati e nemici". Le ripercussioni di questo approccio ad ampio spettro non hanno tardato a manifestarsi, infatti la distruzione della flora batterica amica lascia campo libero alla colonizzazione da parte di altri ceppi batterici che vanno ad alterare il delicato equilibrio tra ospite e ospitante. Un esempio per tutti: oggi il 25% delle diarreie associate all'uso di antibiotici è causato dal *Clostridium difficile*, un batterio normalmente presente nella nostra flora intestinale ma che non risponde ai normali antibiotici. La condizione predisponente principale che permette il suo sviluppo è legata alla distruzione della normale flora microbica del colon, a causa dell'assunzione di chemioterapici, antitumorali ed antimicrobici ad ampio spettro; in particolare fluoro-chinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina), alcuni β -lattamici (per esempio cefalosporine di II e III generazione, ampicillina/amoxicillina) e

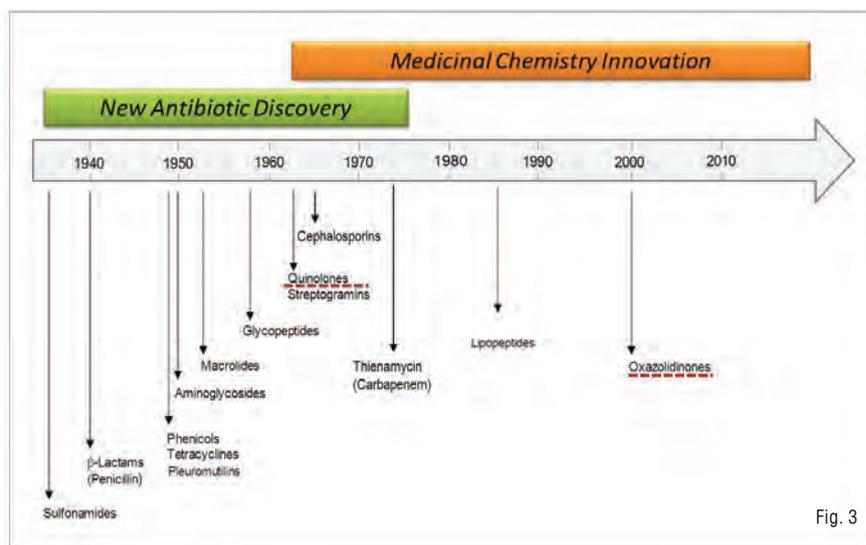


Fig. 3

clindamicina, lasciando così spazio a *C. difficile* che, non trovando più competitori che possono contenerlo, è libero di svilupparsi oltre misura, causando gravi infezioni con conseguenze spesso letali.

Il periodo storico che va dal 1940 al 1960 (Fig. 3), a seguito del successo ottenuto con la scoperta della penicillina, fu caratterizzato da un intenso lavoro di ricerca che portò alla scoperta della maggior parte delle classi antibatteriche ancora oggi in uso: questo periodo è anche conosciuto come "The golden age of antibiotics discovery". Successivamente a questo periodo particolarmente produttivo e prolifico per la ricerca farmaceutica ci furono alcuni eventi che portarono ad una prima crisi della ricerca di nuovi antibiotici: i primi segnali della diffusione della resistenza batterica e la difficoltà nell'identificare nuovi antibiotici naturali. Questo primo periodo di crisi fu superato grazie allo sforzo e alla creatività della chimica farmaceutica non solo nel migliorare il profilo di prodotti naturali già noti ma anche nello scoprire alcune classi chimiche totalmente sintetiche, come ad esempio chinoloni ed ossazolidinoni.

Il mercato degli antibatterici

Nonostante la sua importanza strategica, basti solo pensare che senza antibiotici praticamente ogni tipo di intervento chirurgico sarebbe pressoché impossibile da eseguire con successo, il mercato degli antibatterici si aggira tra il 5 e il 10% (valore stimato di 44 miliardi di dollari nel 2012) dell'intero mercato farmaceutico globale con una crescita media negli ultimi 5 anni del 4% annuo (Fig. 4).

La ricerca nel campo degli antibiotici per circa un decennio (1995-2005) ha visto un forte ridimensionamento degli investimenti da parte di molte case farmaceutiche, principalmente perché, in modo erroneo (ma lo si è capito solo dopo), si riteneva che l'arsenale di antibiotici a disposizione fosse più che sufficiente per rispondere alle esigenze del mercato. In generale, molti degli antibatterici che nell'ultimo ventennio del secolo scorso entrarono nel mercato farmaceutico si differenziavano relativamente poco rispetto a quelli già presenti, con il risultato di frammentare il mercato invece che espanderlo verso nuove indicazioni terapeutiche.

Beta-lattamici (>50%), macrolidi (10%) e chinoloni (8%), con percentuali variabili, rappresentano le tre principali classi chimiche di antibiotici maggiormente utilizzate, mentre ossazolidinoni, tetracicline, glicopeptidi, aminoglicosidi e fenicoli hanno un mercato più limitato (Fig. 4). In genere, ognuna di queste classi di farmaci è suddivisa in sottoclassi, come ad esempio nel caso dei β -lattamici dove troviamo penicilline, cefalosporine, monobattamici e carbapenemici.

Sono oltre 40 le cefalosporine che troviamo sul mercato, suddivise a loro volta in cinque generazioni a seconda del loro profilo terapeutico, contro batteri Gram-positivi, Gram-negativi (aerobi ed anaerobi), e farmacocinetico. Non c'è da sorprendersi, quindi, se solo in questa categoria possiamo trovare più composti con profili e indicazioni terapeutiche simili tra loro. La conseguenza di questo approccio "copiativo" ha portato verso la fine degli anni Novanta ad un pesante calo non solo in termini di numero di prodotti

ma anche in termini di qualità ed innovazione. A seguito dei preoccupanti dati epidemiologici sulla diffusione della resistenza batterica e grazie ad iniziative che vedono il sostegno di organizzazioni e fondazioni, come ad esempio Innovative Medicines Initiative e Bad Bugs Need Drugs 10x20 Initiative, nonché il supporto da parte di alcune industrie farmaceutiche che sono ritornate sui loro passi, gli investimenti in quest'area stanno tornando. Vengono incoraggiati approcci innovativi che prestano maggiore attenzione al controllo della resistenza batterica e che sono in grado di colpire i patogeni resistenti più difficili da trattare, *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ed Enterobacteriaceae (ESKAPE).

Principali strategie della ricerca antibatterica

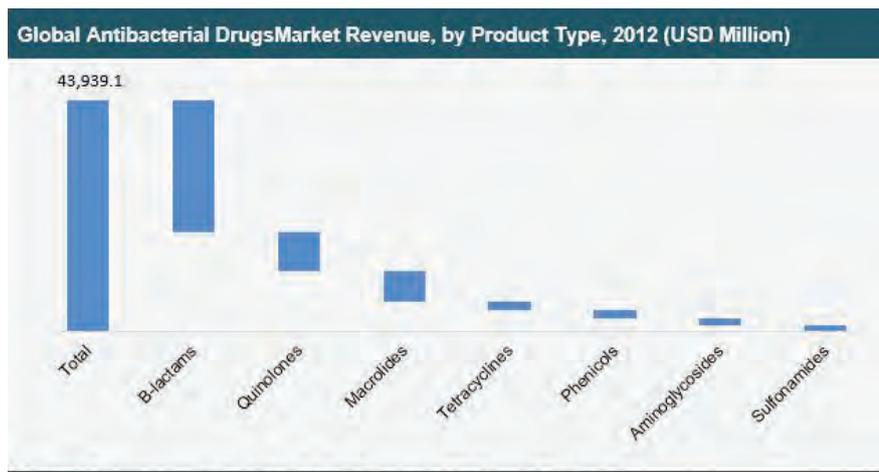
Vaccini

L'azione preventiva dei vaccini ha contribuito in modo significativo a migliorare la salute e la longevità degli esseri umani, riducendo in modo drastico l'incidenza delle infezioni invasive causate da alcuni tra gli agenti patogeni più letali: come *Mycobacterium tuberculosis* (tubercolosi) e *Haemophilus influenzae b* (meningite). Progressi in quest'area sono rivolti sia ad ampliare l'attuale ristretta cerchia di agenti patogenici per cui è possibile sviluppare un vaccino sia contro batteri con un diverso fenotipo che non rispondono più al vaccino.

Peptidi

I peptidi antimicrobici (defensine) rappresentano un affascinante punto di partenza per lo sviluppo di nuovi antibiotici. In natura, gli insetti, non possedendo un sistema immunitario, si difendono dalle infezioni batteriche grazie ad un ampio arsenale di peptidi endogeni con attività antimicrobica. Il numero di peptidi antimicrobici riportati in letteratura è di svariate centinaia. Tra i più interessanti ed avanzati:

- AA139 (Adenium Biotech), un peptide di 21 aminoacidi prodotto da *Arenicola marina*. Il composto è caratterizzato dalla presenza di due ponti disolfuro che irrigidiscono la



Source: KOL Opinions, Company Annual Reports, Investing Publications, Press Releases & TMR Analysis

Fig. 4



struttura (Fig.5). Grazie ad un meccanismo d'azione duale in grado di interferire con la formazione della outer-membrane batterica l'AA139 presenta un profilo antibatterico *in vitro* and *in vivo* particolarmente efficace contro Gram-negativi⁵;

- LTX-109, un tri-peptide completamente di sintesi⁶, attualmente in Fase II per il trattamento topico anche pediatrico delle infezioni della pelle (impetigine)



Fig. 5
Sequenza peptidica di AA139

e colonizzazioni nasali. Il composto è caratterizzato da un nuovo meccanismo di rapida lisi della membrana batterica in grado di agire efficacemente anche nei confronti di microorganismi altamente resistenti agli antibiotici. A causa dell'alto peso molecolare di questi composti la somministrazione per via orale non è generalmente utilizzabile.

Small molecules

Queste molecole rappresentano ancora un terreno fertile per lo sviluppo di nuove idee. Con le conoscenze di oggi possiamo spiegare come mai β -lattamici e fluoro-chinoloni sono tra gli antibiotici di maggior successo. I β -lattamici sono inibitori delle PBPs (Penicillin Binding Proteins), enzimi batterici ubiquitari ed essenziali per la costruzione della parete batterica, mentre i fluoro-chinoloni hanno come targets GyrA e ParC, due enzimi entrambi coinvolti nella replicazione del DNA batterico. Per entrambe queste classi di antibiotici il loro meccanismo d'azione è multiplo e sullo stesso *path* biochimico, essenziale nei procarioti ma assente negli eucarioti.

In questi ultimi anni la maggiore comprensione dei processi biologici e dei meccanismi coinvolti nello sviluppo della resistenza dei batteri agli antibiotici ha permesso di esplorare sia nuove strategie che di rivalutarne alcune già esplorate in passato, con un più corretto approccio nel disegno di nuovi antibatterici che possono ritardare quello che ormai sappiamo essere l'inevitabile sviluppo della resistenza batterica.

Tra le più investigate:

1. nuovi antibiotici, o combinazioni in grado di colpire simultaneamente più di un target;
2. riduzione dei fattori di virulenza coinvolti nello sviluppo dell'infezione;
3. nuovi antibiotici con uno spettro d'azione selettivo.

Il concetto di incorporare in una singola molecola affinità per due o più target biologici di per sé non è completamente nuovo; in passato era conosciuto come "dual action", dove due molecole con attività antibatterica venivano legate chimicamente tra di loro con risultati che ripagavano solo

in parte gli sforzi fatti. Allo scopo di ridurre le probabilità dello sviluppo della resistenza, questo approccio viene ripreso ma con una filosofia diversa, più mirata. Infatti, da un lato si cerca di combinare target biologici con forti omologie strutturali tra di loro⁷, possibilmente sullo stesso *path* biochimico (GyrA/ParC, GyrB/ParE, PBPs/D-Ala-D-Ala), dall'altro si cerca il modo ottimale di unire due composti che si legano in prossimità l'uno all'altro nella stessa tasca recettoriale con l'idea di aumentare il *binding* (anche se non necessariamente aumenta la *ligand efficiency* della molecola). Ad esempio, nella subunità 50S del ribosoma batterico macrolidi e cloramfenicoli occupano zone prossime l'una all'altra. Utilizzando informazioni strutturali è stato possibile legarli attraverso l'azoto della desosamina⁸, ottenendo risultati interessanti. Lo stesso approccio viene investigato anche per altri sistemi. In generale, questo approccio porta ad un sostanziale aumento del peso molecolare, che può trasformarsi in un limite per l'assorbimento orale. La disponibilità di informazioni strutturali dei target biologici è un requisito fondamentale per affrontare al meglio questo approccio.

L'associazione di un agente antibatterico con un "potenziatore", ovvero di una seconda entità chimica in grado di sacrificarsi per permettere al primo di svolgere la sua azione antibatterica appieno anche contro ceppi che altrimenti sarebbero resistenti, è un'ulteriore strategia che ha preso particolarmente vigore nel settore dei β -lattamici, con la scoperta degli acidi boronici e dell'avibactam come inibitori delle β -lattamasi⁹.

Per i batteri patogeni la capacità di nascondersi al nostro sistema immunitario

(che altrimenti li spazzerebbe via) per aggredire liberamente le cellule dell'ospitante ricavandone nutrimento e spazio per riprodursi è d'importanza fondamentale. Una delle strategie adottate consiste nella creazione di un biofilm protettivo, come ad esempio nel caso di *P. aeruginosa*. La creazione di questo ambiente protettivo viene regolato da un meccanismo detto *Quorum Sensing* (QS).

Gli organismi unicellulari come i batteri sono caratterizzati da due modalità principali di comportamento: forma planctonica, nella quale le cellule separate nuotano indipendentemente in un supporto liquido, o una forma aggregata, in cui le cellule sono strettamente attaccate l'una all'altra e in genere ancorate ad una superficie solida. Il passaggio da uno stato all'altro dipende dalle condizioni ambientali e dalla densità di popolazione e viene regolato da un sofisticato meccanismo di scambio di segnali chimici. La natura di questi messaggeri chimici, detti anche autoinduttori, varia al variare della specie batterica. Tra i più noti: lattoni della *N*-acil-omoserina in Gram-negativi, peptidi in Gram-positivi, PQS (*Pseudomonas* Quinolone Signal) in *P. aeruginosa*¹⁰. Questo tipo di comunicazione è ritenuta essenziale per la costruzione di un biofilm, da parte della popolazione batterica, in grado di offrire una protezione pressoché completa all'attacco degli antibiotici che in altre circostanze sarebbero efficaci.

Interferire con il QS può ridurre la virulenza batterica, permettendo quindi agli antibiotici ed al sistema immunitario di svolgere la propria azione.

Se è vero che la stessa patologia può essere causata da ceppi batterici diversi e altresì vero che lo stesso ceppo batterico può causare patologie diverse. Sulla base di questa semplice considerazione la sintomatologia da sola, senza il supporto di strumenti diagnostici, non è in grado di fornire risposte sulla natura dell'agente patogeno responsabile dell'infezione. L'assenza di strumenti diagnostici sino ad ora ha orientato la ricerca verso composti ad ampio spettro, che però colpiscono in modo indiscriminato batteri patogeni e non.

I recenti sviluppi nell'area diagnostici¹¹ hanno permesso di portare in fase di sviluppo composti, come Fidaxomicin, specifici per il trattamento delle coliti pseudomembranose

causate dalle tossine rilasciate da *C. difficile*. Il focus della ricerca si sta spostando verso l'identificazione di target specifici per i ceppi batterici patogenici, fornendoci armi selettive che ci permetteranno di combattere batteri patogeni più efficacemente al fianco dei nostri "alleati".

BIBLIOGRAFIA

¹CAGR = Cumulative Average Growth Rate.

²www.apuit.com

³EP416952, EP502464, WO9513278, WO9821210.

⁴WO2002050091, WO2002050092, WO2003042228, WO2014049356.

⁵54th ICAAC, 5-9 settembre 2014, Washington DC, Poster F-256.

⁶J. Isaksson *et al.*, *J. Med. Chem.* 2011, **54**(16), 5786.

⁷H. Broetz-Desterhelt *et al.*, *Current Opinion in Pharmacology*, 2008, **8**, 564; H.B. Thomaidis *et al.*, *J. Bacteriol.*, 2007, **189**(2), 591.

⁸WO2008106226, WO2008143730.

⁹L.L. Silver, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011,

24(1), 71; J. Chen *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, **13**, 1846.

¹⁰B. Lasarre, *et al.*, *MMBR*, 2013, **77**(1), 73;

M. Boyer *et al.*, *FEMS Microbiol Ecol.*, 2009, **70**, 1; WO2012116010.

¹¹J.G. Bartlett, *et al.*, *CID*, 2008, **46**(1), S12-S18; L. Monty *et al.*, *Nature Comm.*, 2013, **4**, 1752.

Aptuit: Drug Discovery & Development at Service of Pharmaceutical Research

Aptuit LLC provides the most complete set of integrated early discovery to mid-phase drug development services in the pharmaceutical industry, including Drug Design & Discovery, Preclinical Biosciences, API Development and Manufacture, Solid State Chemistry, Pharmaceutical Sciences and Aptuit INDiGO® (a fixed-cost program that accelerates drug development). The experience and expertise in the antibacterial field available in Verona enable Aptuit to efficaciously progress projects in this area and respond to the current medical needs related to bacterial resistance.

DANIELE ANDREOTTI

DIRECTOR AND HEAD OF MEDICINAL CHEMISTRY II
APTUIT, VERONA

DANIELE.ANDREOTTI@APTUIT.COM



Divisione di Chimica Farmaceutica

Estratto dal bando per i Premi Divisione di Chimica Farmaceutica per le migliori tesi di Dottorato

Alla pagina "News" del sito <http://www.soc.chim.it/divisioni/farmaceutica/home> è pubblicato il bando della Divisione di Chimica Farmaceutica (DCF) della Società Chimica Italiana (SCI) per l'attribuzione di due premi per le migliori tesi di Dottorato di Ricerca in discipline relative alla Chimica Farmaceutica. I requisiti ed i titoli richiesti per l'attribuzione dei Premi sono di seguito riportati:

- 1) I/Le candidati/e non devono avere superato l'età di trenta (30) anni alla data del 31 Marzo 2015 (cioè nati/e dopo il 31 Marzo 1985).
- 2) I/Le candidati/e devono aver superato l'esame finale di Dottorato entro il periodo compreso tra il 1° Gennaio ed il 31 Dicembre 2014. L'argomento della tesi di Dottorato dovrà essere coerente con quanto specificato nella parte introduttiva del presente bando (v. sopra).
- 3) I/Le candidati/e dovranno essere iscritti/e o aderenti alla Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana alla data del 28 Febbraio 2015.

I/Le candidati/e dovranno inviare al Presidente della DCF una lettera di candidatura contenente i dati anagrafici personali, un breve curriculum, inclusivo della lista di pubblicazioni, ed una dichiarazione d'impegno ad illustrare i risultati della ricerca con comunicazione orale durante la cerimonia di conferimento del premio. Alla lettera di candidatura dovrà inoltre essere allegata la seguente documentazione:

- 1) Breve riassunto del lavoro svolto durante la tesi di Dottorato. Il riassunto dovrà essere presentato in formato pdf ed avere una

lunghezza massima di 3 pagine formato A4, con testo in font size 11.

2) Almeno una pubblicazione scientifica (o un articolo accettato per la pubblicazione, con relativa documentazione) relativa al lavoro svolto durante la tesi di Dottorato.

3) Una lettera di referenza del relatore della tesi di Dottorato. Nel caso di più relatori, ciascuno di essi dovrà produrre una lettera di referenza.

Le domande dovranno pervenire al Presidente della DCF, Prof. Girolamo Cirrincione, via posta elettronica, entro e non oltre il 31 MARZO 2015, all'indirizzo: girolamo.cirrincione@unipa.it.

Oggetto del messaggio: BANDO TESI DOTTORATO.

Il Premio sarà assegnato ai/alle vincitori/vincitrici in occasione del convegno Spanish-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, che si terrà a Barcellona dal 12 al 15 Luglio 2015.

Indirizzo a cui spedire la documentazione:

Prof. Girolamo Cirrincione

Presidente DCF della S.C.I.

Università degli Studi di Palermo

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF)

Via Archirafi, 32 - 90123 Palermo

Fax 09123860854

e-mail girolamo.cirrincione@unipa.it

**IL VOSTRO PUNTO DI VISTA
STA PER CAMBIARE DI**

180°

ECCO PERCHÉ



Semplice navigazione sopra, sotto e attorno agli oggetti con l'obiettivo girevole a 180° e visualizzazione dell'immagine prima di scattarla.



Conversione delle immagini 320 x 240 in immagini 640 x 480, ovvero risoluzione e pixel 4 volte maggiori con SuperResolution.



Area di visualizzazione maggiore del 150%³ per annotare, modificare e analizzare le immagini in tutta facilità con un LCD touchscreen da 5,7", il più grande della categoria.¹

Fate una prova virtuale con il modello TiX560 su www.fluke.it/TiX560-it



Con tecnologia
**FLUKE
CONNECT™**

Il più ampio sistema di strumenti di misura interconnessi al mondo.

¹Rispetto alle termocamere a infrarossi portatili industriali con sensore di 320 x 240 dal 14 ottobre 2014.
³Confronto con uno schermo da 3,5".

FLUKE®

Fluke Italia s.r.l.
Tel. 02 36002000
E-mail: fluke.it.cs@fluke.com

CHEM-MED

THE MEDITERRANEAN CHEMICAL EVENT



MILANO • 23-25 SETTEMBRE 2015 fieramilanocity

LA FIERA INTERNAZIONALE DEDICATA A CHIMICA, STRUMENTAZIONE, CONTROLLO DI PROCESSO, SISTEMI DI AUTOMAZIONE E IMPIANTISTICA PER L'INDUSTRIA E I LABORATORI



ORGANIZZATO DA

SMARTENERGY

SMARTENERGY S.r.l.

Via Antonio Gramsci, 57 - 20032 Cormano (MI) Italy
Tel.: +39-02-66306866 - Fax: +39-02-66305510
E-mail: info@chem-med.eu

IN COLLABORAZIONE CON



FIERA MILANO

IN CONTEMPORANEA CON



MILANO 2015

www.chem-med.eu



SOSTANZE NATURALI: GLORIOSO PASSATO O RISORSA FUTURA?



I DERIVATI DI ORIGINE NATURALE HANNO AVUTO UN RUOLO STORICO NELL'EVOLUZIONE DELLA MEDICINA E CONTINUANO AD ESSERE UN'IMPORTANTE RISORSA NEL MONDO DEL FARMACO ETICO. LA COMPLESSITÀ E L'UNICITÀ DI TALI SOSTANZE, OLTRE CHE UNA RICCHEZZA, SONO SPESSO UN FRENO AD UN'INDUSTRIALIZZAZIONE SOSTENIBILE. L'EVOLUZIONE TECNOLOGICA E L'AVVENTO DEI FITOTERAPICI ETICI SEMBRANO APRIRE UNA NUOVA ERA DI QUESTA RISORSA

Il concetto comune di “prodotto naturale” è oggi molto cambiato rispetto a quello di un ventennio fa, al punto da essere spesso confuso con quello di “preparato erbale ad uso salutistico” o “prodotto da agricoltura biologica”. Raramente ormai si pensa ad un ruolo delle sostanze naturali nel mondo del farmaco etico, se non per i vecchi esempi da manuale come la morfina, l'aspirina e la penicillina.

Eppure, se diamo uno sguardo alle registrazioni di farmaci dell'ultimo decennio vediamo che le sostanze naturali non hanno mai cessato di apportare un significativo contributo.

In questo articolo vorremmo fare una breve panoramica sulle opportunità attuali offerte da queste sostanze e sui recenti progressi tecnologici registrati nella loro industrializzazione.

Non è invece nostra intenzione fare una rassegna completa dei prodotti naturali registrati o in sviluppo, per la qual cosa rimandiamo agli eccellenti lavori di Gordon Cragg¹ e Mark S. Butler² che da anni si occupano della recensione sistematica e dell'analisi statistica di questa famiglia di composti (Fig. 1).

Anno	Principio attivo	Lead / fonte naturale	Indicazione
2014	Dalbavancin	Vancomicin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2014	Oritavancin	Vancomicin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2013	Canagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2013	Crofelemer	<i>Croton lecheri</i>	Diarrea da HIV
2013	Dapagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2013	Ado-trastuzumab emtansine	Maytansine (<i>Maytenus buchananii</i>)	Tumori Her2+
2012	Carfilomib	<i>Actinomyces</i> N. Q996-17	Mieloma multiplo
2012	Ingenol mebutate	<i>Euphorbia peplus</i>	Cheratosi attinica
2012	Omacetaxina mepesuccinate	Homoarringtonine (<i>Cephalotaxus homoarringtonia</i>)	Leucemia mieloide cronica
2012	Dapagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2012	Novolimus	Rapamycin, (<i>S. hygroscopicus</i>)	Stent coronarici
2011	Fidaxomicin	<i>Dactylosporangium</i> spp	Antibatterico
2011	Spinosad	Spinosyn (<i>Saccharopolyspora spinosa</i>)	Antiparassitario
2010	Cabazitaxel	Paclitaxel (<i>Taxus media</i>)	Tumore prostatico
2010	Eribulin	<i>Halicondria okadaï</i>	Tumore metastatico seno
2010	Fingolimod	<i>Isaria sinclairii</i>	Sclerosi multipla
2010	Mifamurtide	Muramyl dipeptide	Osteosarcoma
2010	Zucapsaicin	Capsaicin (<i>Capsicum</i> spp)	Dolore neurologico
2010	Vinflunine	Vinblastine (<i>Catharanthus roseus</i>)	Tumore vescica
2009	Telavancin	Vancomicin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2009	Romidepsin	<i>Chromobacterium violaceum</i>	Tumori cutanei
2009	Nalfurafine	Morphine (<i>Papaver somniferum</i>)	Analgesico
2008	Methylnaltrexone	Morphine (<i>Papaver somniferum</i>)	Opioid-indu. Const
2008	Umirolimus	Rapamycin, (<i>S. hygroscopicus</i>)	Stent coronarici
2007	Trabectedina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Carcinoma ovario
2007	Veregen®	<i>Camellia sinensis</i>	Herpes genitale
2006	Vareniclina	(-)-Cytisine (plant)	Dipendenza da nicotina
2006	Artemisinina	<i>Artemisia annua</i>	Antimalarico
2005	Sativex®	<i>Cannabis sativa</i>	Antispasticità, Analgesia
2005	Ziconotide	<i>Conus magnus</i> venom	Analgesico

Fig. 1 Principi attivi di origine naturale/ispirati a leads naturali lanciati dal 2005 a oggi

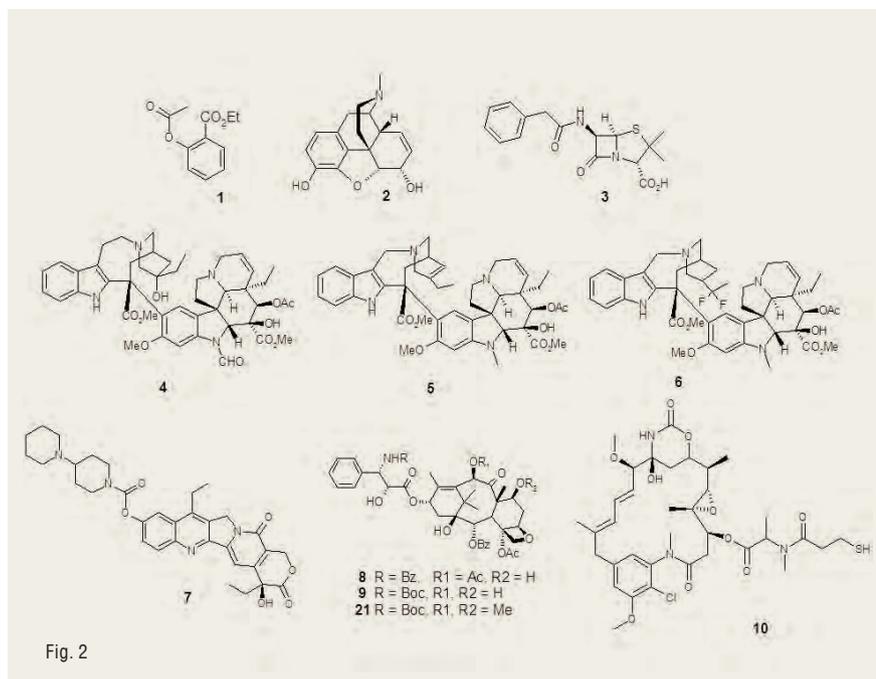


Fig. 2

Importanza storica dei derivati naturali

Come è noto aspirina (1), morfina (2) e penicillina (3) sono solo i primi di una lunga serie di derivati naturali iniziata due secoli fa e cresciuta in modo costante attraverso decenni di evoluzione della chimica e della medicina (Fig. 2).

I prodotti naturali di origine fermentativa predominano nelle aree anti-infettive, metaboliche ed in endocrinologia, mentre i derivati di origine botanica predominano in oncologia, cardiologia e sistema nervoso centrale. Poca fortuna, dopo un entusiasmo iniziale, sembrano avere invece avuto i prodotti di origine marina, i cui pochi rappresentanti sono essenzialmente in area antitumorale.

Percorrendo tale lista è interessante notare come la maggior parte di questi farmaci siano noti come *blockbuster*.

Così, penicilline, cefalosporine, macrolidi, aminoglicosidi e glicopeptidi sono farmaci di punta nel trattamento di infezioni microbiologiche comuni e rare. Le statine sono uno standard terapeutico nel controllo della ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare, mentre gli alcaloidi della digitale sono ancora oggi farmaci insostituibili nella cura delle aritmie.

In neurologia i morfinaidi sono farmaci di eccellenza nel trattamento del dolore, mentre galantamina e rivastigmina coprono metà del mercato degli inibitori della acetilcolinesterasi

ed un terzo del mercato dei farmaci anti Alzheimer.

È ormai storia l'impatto che i derivati botanici scoperti a metà del Novecento ebbero in oncologia.

Gli alcaloidi della Vinca (vincristina 4, vinorelbina 5 e più recentemente vinflunina 6) sono ancora oggi farmaci di punta nel trattamento di alcune leucemie pediatriche. L'irinotecan (7), derivato semisintetico della camptotecina, è il chemioterapico di prima linea per i tumori del tubo digerente, ed in particolare del carcinoma gastrico e del colon. Il paclitaxel (8) ed il docetaxel (9) costituiscono la terapia di base nel trattamento di tumori ovarici, della mammella e del polmone³.

Più volte messe in discussione per i loro effetti collaterali, dopo oltre trent'anni queste tre classi di antimitotici continuano ad essere la terapia di riferimento per diversi tumori. Il loro meccanismo di azione, intrinsecamente non selettivo per cellule tumorali e cellule sane, è spesso associato a effetti tossici di vario grado. Per decenni diverse scuole di chimica farmaceutica si sono cimentate nel disegno di analoghi dal minor rapporto rischi/benefici, sia attraverso modifiche strutturali, sia attraverso l'accoppiamento con *carriers* tessuto-specifici. Altre scuole si sono cimentate nella proposta di terapie basate su meccanismi di azione alternativi. Ciò che in

pratica ha avuto successo è stato lo sviluppo della terapia di supporto per la prevenzione e la gestione degli effetti collaterali.

Il quadro potrà cambiare magari tra qualche anno, dipendentemente dal successo delle immunoterapie. Ma anche in tal caso già si intuisce che il ruolo delle sostanze naturali non è destinato a tramontare. Basti guardare l'enorme successo che ha riscosso in un solo anno dal lancio Kadcyla® (Roche, 2013), immunocongiugato della mertansina 10 (tossina da *Maytenus buchananii*) con l'anticorpo monoclonale trastuzumab⁴.

Complessità e unicità: una ricchezza scomoda

Nonostante queste pagine importanti di chimica farmaceutica, è un dato di fatto che nell'ultimo trentennio l'attenzione sui derivati naturali è andata via via calando, fino a diventare un settore specialistico. Ad uno sguardo distaccato questo sembra essere stato dovuto essenzialmente a ragioni pratiche. La complessità strutturale e l'unicità delle sostanze naturali, che costituiscono la loro reale ricchezza, sono in realtà i fattori che ne hanno compromesso la leadership nelle pipelines delle grandi aziende farmaceutiche. I primi sintomi del declino si sono avvertiti negli anni Novanta, già a livello di *lead discovery*. Con l'avvento del *high-throughput screening* molte speranze erano poste proprio nel saggio di librerie di sostanze naturali, in cui la diversità chimica trovava la più alta rappresentazione. Dopo i primi entusiasmi iniziali, ci si rese conto quanto difficile fosse mettere assieme una libreria di sostanze naturali nuove e non ridondanti, al punto che per questi prodotti si preferì abbandonare lo screening ad alta efficienza e tornare alla esplorazione "per discreti". Un secondo fenomeno con cui confrontarsi era poi quello della frequenza dei falsi positivi. Le sostanze naturali, principalmente metaboliti secondari, sono spesso inserite in matrici complesse, ricche di sostanze interferenti con i più comuni saggi biologici. In una fase successiva occorreva misurarsi con la laboriosità del frazionamento bio-guidato, spesso destinato dalla dispersione dell'attività su più sostanze. Quando il frazionamento bio-guidato aveva successo e si giungeva all'isolamento di qualche prodotto attivo, si dovevano poi affrontare reperibilità e riproducibilità degli estratti nativi, giacché la concentrazione dei



metaboliti secondari nelle matrici naturali può variare con lo stato di crescita, il genotipo ed il fenotipo dell'organismo donatore.

Anche a livello di *lead optimization* le sostanze naturali rappresentano da sempre un'interessante sfida. Sono infatti strutture in genere complesse, ricche di centri stereogenici e di gruppi funzionali. I problemi di chemo- e regio-selettività sono spesso tali da richiedere pazienti studi prima di riuscire ad apportare variazioni strutturali anche minime.

Tutti questi fattori si ripresentano spesso anche a livello produttivo, generando problemi per un'industrializzazione sostenibile. Al già citato problema della variabilità e delle basse concentrazioni si aggiunge spesso quello della disponibilità delle fonti. Nel caso dei derivati botanici, non sempre le piante sono coltivabili secondo le tecnologie agronomiche convenzionali. E quando sono coltivabili, la crescita delle piante può essere lenta al punto di richiedere anche anni dalla propagazione al raccolto (come nel caso del tasso). La raccolta spontanea è da scartare a priori sia per motivi di qualità, sia per motivi di impatto ambientale, specialmente quando le biomasse appartengono a specie rare o in via di estinzione. Sarà interessante a questo proposito ricordare che lo sfruttamento delle risorse naturali è regolamentato da accordi internazionali come la convenzione

CITES (Convention on International Trade in Endangered species of Wild Fauna and Flora), la Convenzione Internazionale sulla Biodiversità ed il protocollo di Nagoya⁵.

La "strategia della semplificazione"

Di fronte a questo insieme di complicazioni, ed anche di fronte all'inesauribile opportunità offerta dalle sostanze naturali, i chimici hanno adottato quella che definiremmo la strategia della semplificazione.

Così a livello di *discovery*, anziché cimentarsi in anni di ardue e poco significative modifiche strutturali, si è fatto ricorso ad analoghi totalsintetici contenenti la struttura farmacoforica essenziale del *lead* naturale. In questo senso, le sostanze naturali hanno cambiato nel corso degli anni il loro ruolo da fonti di farmaci a ispiratrici di strutture biologicamente attive, mietendo notevoli successi. Buona parte delle statine sono molecole totalsintetiche che mantengono il gruppo 3-idrossiglutarile del capostipite naturale **11** (mevastatina, 1976, *Penicillium brevicompactum*)⁶ (Fig. 3).

La storia recente (Fig. 1) presenta prodotti di successo nati come analoghi totalsintetici ispirati a *lead* naturali. A titolo di esempio possiamo citare il fingolimod, il dapagliflozin e la eribulina.

Il fingolimod (**12**) è un analogo sintetico semplificato della miriocina (**13**), metabolita

secondario del fungo *Isaria sinclairii*, identificato in un impressionante screening di circa 400 Cordicipitaceae condotto da Kyoto University, Taito Company e Yoshitomi Pharmaceutical Industries. Lanciato inizialmente come immunosoppressore antirigetto (2010, Mitsubishi Tanabe Pharma), venne successivamente registrato come terapia per la sclerosi multipla (2011, Novartis). Il farmaco, che è un modulatore della sfingosina-1-fosfato, agirebbe sequestrando i linfociti dei linfonodi, impedendo loro di migrare nel sistema nervoso centrale per determinare le risposte autoimmuni⁷⁻¹¹.

Il dapagliflozin **14** (2012, AstraZeneca) è un analogo della florizina (**15**) per il trattamento del diabete mellito nato in seno a una collaborazione decennale tra Bristol Myers Squibb e AstraZeneca per lo sviluppo di inibitori della SGLT1 (Sodium Glucose Transporter 1)^{12,13}. Il programma dedicato alla florizina, diidrocalcon glucoside della corteccia di melo, ha contemplato un lungo lavoro di ottimizzazione strutturale mirato a spostare la selettività mista SGLT1/SGLT2 completamente a favore di SGLT1. All'interazione con SGLT2, particolarmente espressa nei tessuti del cuore, sono infatti associati fenomeni di tossicità cardiaca. La sostituzione dell'O-glicoside con un C-glicoside, conferisce infine profilo farmacocinetico e farmacodinamico ottimale per l'azione desiderata.

Assieme alla trabectedina (**16**), la eribulina (**17**) rappresenta uno dei pochi prodotti marini registrati. L'eribulina è un analogo strutturalmente semplificato e ottimizzato della più famosa halichondrin B (**18**), polietere macrolide isolato da Hirata e Uemura (1986) dalla spugna *Halichondria okadae*^{14,15}. Spinta in clinica come antitumorale¹⁶ dal USA National Cancer Institute (NCI) fin dai primi anni Novanta, la halichondrin B non ha mai raggiunto la registrazione a motivo della sua non disponibilità e degli importanti effetti collaterali associati. Sorte diversa ha chiaramente avuto la eribulina. L'ottimizzazione della struttura e la sintesi totale completata da Kishi nel 1992 ha aperto le porte allo sviluppo clinico del farmaco, fino a giungere alla registrazione nel 2010 (Eisai Co.) per il tumore metastatico del seno tassano e antraciclino-resistente.

È interessante notare che, sebbene l'architettura molecolare dell'eribulina risulti

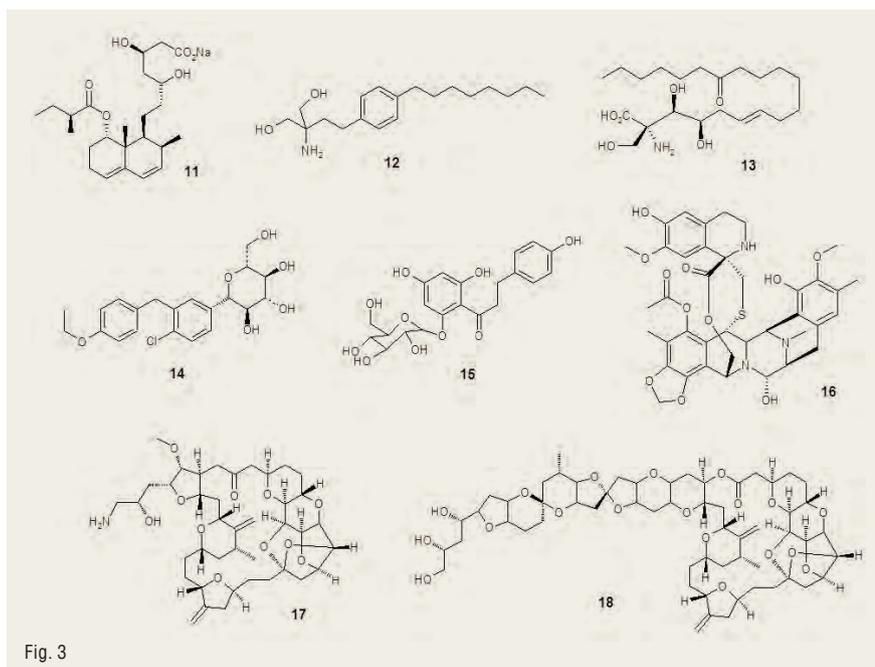


Fig. 3

più semplificata della halichondrin B, contiene comunque 17 centri stereogenici. Con i suoi 62 passaggi di sintesi¹⁷⁻¹⁹ è oggi uno dei farmaci più complessi in industria. Non è un caso che le innovazioni nelle metodologie sintetiche siano sempre state intimamente connesse con la sintesi totale di prodotti naturali.

Come per la eribulina, il contributo della chimica sintetica è stato fondamentale per la progressione in clinica ed il lancio dello ziconotide **19** (Pfizer, 2005), un peptide di 25 amminoacidi in grado di bloccare selettivamente i canali del calcio di tipo N²⁰. Tali canali sono tra i principali responsabili della modulazione del dolore a livello del midollo spinale. Iniettato nel canale vertebrale lo Ziconotide ha un'efficacia paragonabile o superiore a quella della morfina, senza averne però gli effetti collaterali. La molecola in commercio è la versione sintetica della tossina estratta dal veleno del gasteropode *Conus magnus*²¹. Lo scalaggio industriale della sintesi peptidica in fase solida ha permesso la preparazione del composto con rese superiori e non paragonabili con quelle ottenute per isolamento da fonte naturale²².

Non riducibilità della ricchezza strutturale e ricorso alla semisintesi

La "strategia della semplificazione" è una risorsa importante, ma non sempre è stata adottata o è stato possibile adottarla. Molte delle sostanze naturali generano interazioni multi-sito e sono troppo complesse per essere ridotte ai minimi termini. Uno sguardo alle registrazioni farmaceutiche dell'ultimo decennio (Fig. 1) rende subito evidente come le sostanze naturali native continuino ad essere sviluppate come tali, obbligando a soluzioni tecniche d'avanguardia che spaziano dalla semi-sintesi alla produzione biotecnologica.

Ingenolo mebutato **20** (Leopharma, 2012), cabazitaxel **21** (Sanofi-Aventis, 2010) e omacetaxine mepesuccinato **22** (Teva Oncology, 2011) sono tre esempi di derivati botanici di recentissima registrazione che rispecchiano il paradigma convenzionale della produzione per semisintesi da precursori naturali (Fig. 4).

L'ingenolo mebutato **20** è l'estere angelato dell'ingenolo, un diterpene originariamente isolato dal lattice della *Euphorbia peplus*²³. La sua formulazione topica gel è stata approvata

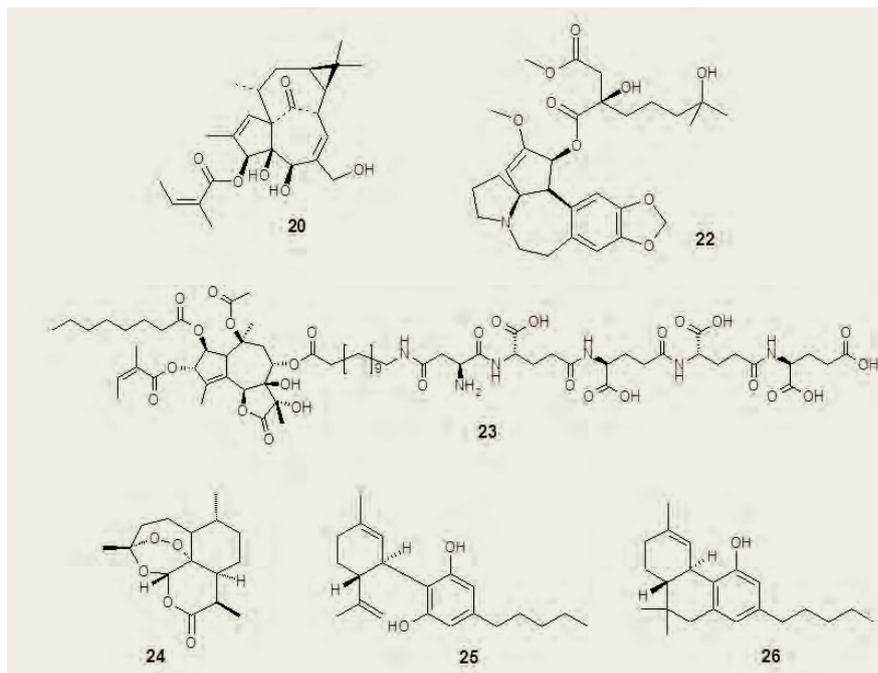


Fig. 4

nel 2012 negli USA per il trattamento della cheratosi attinica²⁴, malattia dermica che affligge circa 250 milioni di persone al mondo e che può degenerare in forme tumorali. Nonostante la bassa concentrazione dei precursori nella pianta (meno dello 0,01%), il farmaco viene prodotto per semisintesi dall'ingenolo. Solo recentemente un gruppo di ricercatori danesi ha pubblicato un percorso sintetico innovativo e rapido (soli 14 passaggi contro le precedenti sintesi di 37 passaggi) del quale tuttavia non esistono ancora applicazioni pratiche²⁵. Fortunatamente il prodotto ha una potenza tale che richiede dosaggi bassissimi ed al momento non esistono problemi urgenti di approvvigionamento.

Il cabazitaxel **21** è invece l'ultimo dei tre derivati tassanici finora approvati. Originato da Sanofi dopo anni di studi e di rallentamenti più per strategie di portfolio che per problemi di carattere clinico, nel 2010 cabazitaxel è stato approvato per il trattamento del tumore prostatico ormono-refrattario²⁶⁻²⁸. Stretto analogo del docetaxel, il cabazitaxel si differenzia per la metilazione degli ossidril 7 e 10. Questa caratteristica strutturale sembra renderlo meno riconoscibile ai principali fattori di resistenza (es. glicoproteina P)

e più permeabile attraverso la barriera ematoencefalica. Il metodo di produzione convenzionale ricalca quello dei tassani tradizionali, ovvero sfrutta il collaudato schema semisintetico dell'accoppiamento della 10-deacetilbaccatina III (da aghi di *Taxus baccata*) con l'unità della 2-idrossi-3-fenil isoserina. Il composto purtroppo non ha avuto finora il successo sperato in quanto, appena lanciato, ha subito la concorrenza dell'abiraterone acetato, un altro derivato modellato su *lead* naturale. La fortuna del prodotto potrà probabilmente sollevarsi a conclusione degli studi clinici in corso contro il glioblastoma multiforme.

Di recente approvazione (Teva Oncology, 2011) è anche la omacetaxina mepesuccinato **22**, registrata per il trattamento della leucemia mieloide cronica (CML) in pazienti resistenti e/o intolleranti a due o più inibitori della tirosina chinasi (TKI). Anche per questo alcaloide non esiste ancora una totalsintesi efficiente, e la produzione avviene per esterificazione della homoarringtonina (*Cefalotaxus homoarringtonia*)²⁹.

Grandi speranze per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) e del glioblastoma multiforme (GBM) sono riposte nella Mipsagargin/G-202 (fase II USA,



Genspera). La Mipsagargin **23** è uno degli esempi più riusciti di farmaco a rilascio intelligente (*smart drug delivery*). È un pro-farmaco che si compone infatti di una tossina (thapsigargin, isolato dai semi della *Thapsia garganica*) accoppiata tramite un linker alifatico con un peptide (12-ADT) affine all'antigene PSMA. La Mipsagargina, inattiva, si distribuisce nell'organismo ma si scinde liberando la tossina solo nei tessuti tumorali che sovraesprimono PSMA³⁰.

L'alleanza con le biotecnologie: nuovo paradigma dell'industrializzazione sostenibile

Affascinante storia anche quella della Trabectedin (**16**), antimetabolita di origine marina isolato nel 1969 dal tunicato *Ecteinascidia turbinata* e approvato solo nel 2007 in Europa per il trattamento del tumore ovarico. Solo l'impegno dei chimici sintetici e dei microbiologi ha reso possibile lo sviluppo industriale e il suo impiego effettivo nel mondo farmaceutico. Fu la sintesi totale di Corey nel 1996³¹, nonostante la scarsa resa del 0,75% e 30 passaggi, a permettere di effettuare i primi studi *in vivo*. Negli anni successivi l'allevamento sistematico del tunicato portò all'isolamento di una quantità sufficiente per gli studi clinici. Il definitivo passo in avanti verso la produzione industriale arrivò con la messa a punto di un processo semisintetico a partire dalla safracin B, isolato in quantità consistenti da colture di *Pseudomonas fluorescens*².

Proprio l'interazione con le biotecnologie rappresenta oggi il punto di svolta nella risoluzione dei problemi di industrializzazione delle sostanze naturali. Nell'ultimo decennio l'evoluzione della tecnologia ha offerto possibilità tecniche ritenute impensabili anche solo fino a qualche anno fa. Non possiamo non citare a tal proposito la rivoluzione a livello produttivo avvenuta nel mondo dei tassani. È storia ormai come, proprio a motivo dell'approvvigionamento di principio attivo, siano percorsi quasi vent'anni tra la scoperta del paclitaxel e il suo lancio in mercato (Bristol Myers Squibb, 1992). Tutti gli studi clinici, e persino le fasi commerciali dei primi anni si basavano su paclitaxel estrattivo, presente allo 0,01% nella corteccia di tasso americano (*Taxus media*). Fu solo qualche anno dopo il lancio che la preparazione del paclitaxel subì una svolta con l'introduzione delle semisintesi

di Holton e Poirier da 10-deacetilbaccatina III³², un sintone presente allo 0,1% nelle foglie di tasso europeo. Date le basse concentrazioni di precursore anche in una fonte rinnovabile come le foglie di *Taxus baccata*, fin da subito BMS aveva investito nell'ottenimento del prodotto da colture di cellule vegetali. È solo nel primo decennio degli anni Duemila che due società, la coreana SamYang Biopharmaceuticals³³ e la tedesca Phyton³⁴, in modo indipendente hanno reso questo ambizioso target biotecnologico industrialmente disponibile. Tale sistema di produzione consente non solo di affrancarsi dalla complessa gestione delle biomasse, ma anche di produrre in un unico reattore gli intermedi utili per la produzione dei tre tassani finora registrati.

L'integrazione con le biotecnologie è stata protagonista anche nella rivoluzione produttiva della artemisinina **24** (Sanofi, 2006), una delle molecole più efficaci per il trattamento della malaria, e frutto esemplare dell'approccio di discovery etnofarmacologico. Nel 1972 l'artemisinina³⁵ venne infatti isolata dalla *Artemisia annua*, pianta febbrifuga della medicina tradizionale cinese nota con il nome di qinghao. Fino al 2013 l'artemisinina veniva prodotta per estrazione convenzionale dalla pianta. A causa della lunghezza del ciclo di produzione (almeno 14 mesi) e della periodicità del raccolto, la fornitura del medicinale non poteva soddisfare il fabbisogno mondiale, generando problemi non solo di impatto ambientale ma anche di ordine etico. A questo si aggiungevano criminali speculazioni nel mercato della pianta. Nel 2013 Sanofi ha portato a termine la semisintesi industriale della artemisinina a partire da acido artemisinico ottenuto per fermentazione con un lievito geneticamente modificato^{36,37}. Questa nuova via industriale, realizzata a Garessio (Cuneo), consente una produzione annua di circa 50 t/a del farmaco, pari circa ad un terzo del fabbisogno mondiale.

Fitoterapici etici (botanical drugs): ritorno al futuro

Se la produzione della artemisinina sembra essere sulla buona via di risoluzione, rimane ancora aperto il problema della sostenibilità economica del farmaco. La malaria è una patologia diffusa nelle regioni del mondo meno abbienti ove i sistemi di assistenza

sanitaria nazionali sono pressoché inesistenti e solo un'esigua parte della popolazione ha disponibilità economica per accedere alle cure, al punto che in molti Paesi si è pensato di somministrare non il farmaco etico ma preparati erborali a base di artemisia riscoperti dalle medicine tradizionali. Questo ha portato nuovamente alla ribalta la tematica dei fitoterapici, caduti in disuso in Europa ma importante categoria farmaceutica in diversi Paesi industrializzati, compresi gli Stati Uniti, dove nel 2004 la FDA ha addirittura emanato una linea guida per il loro sviluppo e registrazione³⁸.

Sotto questa egida nel 2007 Epitome Pharmaceuticals ha registrato Veregen^{®39}, un estratto di *Camellia sinensis* L. O Kuntze (tè verde) altamente standardizzato in epigallocatechingallato per il trattamento delle verruche genitali da papilloma virus (HPV). Tramite MediGene, nel 2010 il prodotto è approdato in Europa dalla Germania, Paese tradizionalmente aperto ai rimedi erborali, ed esteso a tutti gli altri Paesi comunitari attraverso la procedura della *mutual recognition*.

Analogamente nel 2011 Salix Pharmaceuticals, su licenza di Napo Pharmaceuticals, ha conseguito la registrazione di Fulyzaq[®] (crofelemer), oligomero della proantocianidina estratto dal lattice del *Croton lechleri* (sangue di drago) per il trattamento dei disturbi gastroenterici, ed in particolare della diarrea correlata ad HIV/AIDS⁴⁰.

Grandi speranze per i pazienti affetti da morbo di Crohn o da colite ulcerativa è riposta in HMPL-004⁴¹, estratto di *Andrographis paniculata* portato in fase III in USA da Hutchison MediPharma Ltd., in joint-venture con Nestlé Health Science.

Controversa e affascinante è la storia di Sativex^{®42}, un botanical drug *ante litteram*. Sativex[®] è un estratto di *Cannabis sativa* caratterizzato dallo stretto rapporto 1:1 tra cannabidiolo **25** e tetraidrocannabinolo **26**, osteggiato nel suo sviluppo da movimenti di opinione contrastanti con l'utilizzo terapeutico dei derivati di Cannabis. Dopo un percorso registrativo iniziato in UK e Germania, Sativex[®] fu lanciato nel 2005 dall'inglese GW Pharmaceuticals per il controllo della spasticità e per il trattamento della sclerosi multipla. A queste indicazioni si è aggiunto il trattamento del dolore oncologico e presto verrà presentata domanda di estensione per il

trattamento del dolore neuropatico diabetico ed epilessia.

È opportuno rimarcare che i fitoterapici etici non hanno nulla a che vedere con i preparati salutistici ed i rimedi erballi, in quanto nei framework regolatori occidentali sono classificati come farmaci etici, sono soggetti a prescrizione e possono essere rimborsabili. Come tali devono sottoporsi agli stessi iter di sviluppo clinico e registrativo proprio dei farmaci e la loro produzione deve avvenire in conformità alle norme di buona fabbricazione (GMP). In particolare, poiché la composizione chimica dei fitoterapici etici può essere strettamente dipendente dalla composizione in metaboliti secondari della biomassa di partenza, il concetto di buona fabbricazione è esteso anche alle fasi di coltivazione, raccolta, processazione e conservazione delle biomasse attraverso (Good Agriculture and Collection Practices)⁴³.

Conclusioni

I derivati di origine naturale hanno avuto un ruolo storico nell'evoluzione della medicina e continuano ad essere un'importante risorsa nel mondo del farmaco etico. La complessità e l'unicità di tali sostanze, oltre che una ricchezza, sono spesso un freno alla loro industrializzazione sostenibile. L'evoluzione tecnologica e l'avvento dei fitoterapici etici sembrano aprire una nuova era di questa risorsa.

Natural Products: a Glorious Past or a Resource for the Future?

The products of natural origin have played a historical role in the evolution of medicine and still are a valuable resource in drug discovery. However their complexity and unicity, that represent their intimate treasure, are often holding back their sustainable industrialization. The recent achievements in the industrial technologies and the re-introduction of botanical drugs can open a new era.

BIBLIOGRAFIA

- ¹G. Cragg *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 311.
- ²M.S. Butler *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, 2014, DOI:10.1039/c4np00064a.
- ³G. Cragg *et al.*, *Anticancer Agents from Natural Products*, Taylor & Francis, Boca Raton, 2005.
- ⁴I. Niculescu-Duvaz, *Curr. Opin. Mol. Therapeut.*, 2010, **12**, 350.
- ⁵www.cbd.int
- ⁶A. Endo *et al.*, *FEBS Lett.*, 1976, **72**, 323.
- ⁷V. Brinkmann *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2010, **9**, 883.
- ⁸K. Garber, *Nat. Biotechnol.*, 2008, **26**, 844.
- ⁹J.K. Chen *et al.*, *Chem. Biol.*, 1999, **6**, 221.
- ¹⁰J.H. Hecht *et al.*, *J. Cell Biol.*, 1996, **135**, 1071.
- ¹¹T. Hla *et al.*, *Science*, 2001, **294**, 1875
- ¹²G.W. Kim *et al.*, *Arch. Pharm. Res.*, 2014, **37**, 957.
- ¹³A.A. Tahrani *et al.*, *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013, **1**, 140.
- ¹⁴G. Cragg *et al.*, *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press, 2005, 241.
- ¹⁵S. Newman, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2007, **8**, 1057.
- ¹⁶Y. Kawazoe *et al.*, *Saibo Kogaku*, 2013, **32**, 675.
- ¹⁷B. Austad, *US20070244187*.
- ¹⁸K. Inanaga, *US20090203771*.
- ¹⁹C. Chase, *US20090198074*.
- ²⁰J.G. McGivern, *Neuropsychiatric Dis. Treat.*, 2007, **3**, 69.
- ²¹B.M. Olivera *et al.*, *Science*, 1985, **230**, 1338.
- ²²G. Dewen, *CN103304655*.
- ²³A.D. Kinghorn, *Planta Med.*, 1974, **26**, 150.
- ²⁴X. Liang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 5624.
- ²⁵L. Jørgensen *et al.*, *Science*, 2013, **341**, 878.
- ²⁶C. Villanueva *et al.*, *Drugs*, 2011, **71**, 1251.
- ²⁷J.S. de Bono *et al.*, *Lancet*, 2010, **376**, 1147.
- ²⁸A. Abidi, *J. Pharmacol. Pharmacotherapy*, 2013, **4**, 230.
- ²⁹J. Cortes, *Am. J. Haematol.*, 2013, **88**, 350.
- ³⁰www.genspera.com/publications/121108_G-202poster_EORTC_AACR_NCI_Nov_2012_FINAL.pdf
- ³¹E.J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 9202.
- ³²M. Suffness, *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- ³³C. Ho-Joon, *WO2006129988*; J.H. Kim, *KR2000019564*; J.S. Son, *KR2000004814*; J.H. Kim, *KR99071330*; H.K. Choi, N.Y. Lee, *WO9634110*; N.Y. Lee, *WO2013048204*.
- ³⁴V. Bringi, *WO9744476*; R.T. Gallegher, *WO2004013096*; R.R. Franke, *WO2003087079*.
- ³⁵A. Bauer *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, 2014, **31**, 35.
- ³⁶A. Burgard, *WO2013164367*.
- ³⁷J. Dhainaut, *WO2011026865*.
- ³⁸www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070491.pdf
- ³⁹B.B. Mishra *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4769.
- ⁴⁰L. Tradtranti *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2010, **77**, 69.
- ⁴¹W.J. Sandborn *et al.*, *Am. J. Gastroenter.*, 2013, **108**, 90.
- ⁴²M.P. Barnes, *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2006, **7**, 607.
- ⁴³www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

GABRIELE FONTANA, ELEONORA BALDELLI
 R&D INTELLIGENCE AND PORTFOLIO
 MANAGEMENT
 INDENA SPA, MILANO
 GABRIELE.FONTANA@INDENA.COM

DÜRR SISTEMI DI ABBATTIMENTO VOC

Il gruppo Dürr è stato un pioniere nel settore degli impianti di abbattimento VOC, avendo realizzato sistemi di depurazione aria/fumi di questo tipo a partire dagli anni '70 del secolo scorso; con questi presupposti è evidente come Dürr abbia potuto acquisire un know-how impareggiabile nelle applicazioni destinate al settore chimico-farmaceutico caratterizzato da stream aeriformi da trattare molto complessi e altamente aggressivi chimicamente. È anche per questo che le principali multinazionali chimiche e farmaceutiche hanno scelto Dürr per la fornitura d'impianti di presidio ambientale installati nei loro stabilimenti in Europa, Asia e oltre oceano. In Italia la progettazione, realizzazione, installazione e avviamento degli impianti di abbattimento VOC sono curati dalla società Olpidürr Spa di Novegro Di Segrate.

Abbiamo avuto l'occasione di raccogliere dal responsabile per questo settore, l'ing. Patric Pedruzzi, una testimonianza su strategie, risultati ed obiettivi di Olpidürr.

Ing. Pedruzzi quali sono i punti di forza del gruppo Dürr ed in particolare per i Clienti Italiani di Olpidürr?

Lo sviluppo dell'ingegneria in fase di offerta è molto approfondito permettendo così al futuro Cliente di valutare le ragioni di scelte tecniche che si differenziano sostanzialmente da quelle della concorrenza, ma che offrono una garanzia di buon funzionamento dell'impianto nel tempo e sempre in condizioni di sicurezza; questi aspetti sono fondamentali in un ambiente dove l'aggressione chimica e le condizioni di pericolo in esercizio possono creare gravi problemi. L'esecuzione dei progetti viene svolta secondo metodologie di Project Management condivise con gli altri settori in cui opera il Gruppo Dürr, primo tra tutti il settore verniciatura automotive, dove il gruppo è leader mondiale e per questo si è dotato di strumenti ERP e metodologie di gestione progetto, che gli permettono di realizzare impianti industriali di grandissime dimensioni nei tempi molto compressi richiesti oggi dalle case automobilistiche. Il nostro approccio al mercato è sempre stato "build and stay" e per questo i nostri Clienti devono essere soddisfatti innanzitutto dalla trattativa tecnica e commerciale passando poi per una fase d'ingegneria esecutiva che renda evidenti eventuali esigenze inesprese, fino alla messa in funzione della macchina e al collaudo nei tempi previsti. Una volta entrato in funzione l'impianto, il Cliente deve poter contare in ogni momento su un partner in grado di rispondere con competenza e rapidità a qualsiasi tipo di problematica che dovesse emergere. Siamo assolutamente convinti che un Cliente soddisfatto sia il miglior ambasciatore dei nostri impianti.

Quali sono i risultati che avete ottenuto in questo modo nel 2014?

Molto buoni, infatti in una congiuntura economica estremamente difficile abbiamo realizzato impianti sia in Italia sia all'estero e assistito Clienti Italiani che hanno realizzato impianti nel mondo, per i quali ci hanno utilizzato come punto di riferimento tecnico commerciale, mentre il contratto

e/o la realizzazione dell'impianto è stato affidato alla casa madre o alla sister company competente territorialmente.

E per il 2015 quali sono i vostri obiettivi?

I risultati ottenuti nel 2014 sono motivo di soddisfazione ma anche uno stimolo a migliorarci; ovviamente non posso dire molto ma posso confermare che ci sono trattative importanti e molto avanzate anche in Italia, vogliamo poi estendere la nostra attività all'impianistica a monte del sistema di depurazione avendo riscontrato l'interesse di molti clienti che disponendo di risorse tecniche ridotte non vogliono distoglierle dalla loro attività corrente di esercizio in stabilimento. Infine ci aspettiamo un buon volume di affari dalle attività di Service che i Clienti ci chiedono sempre di più sia sui nostri impianti sia su quelli di altri costruttori da cui si sentono un po' trascurati.

Un'ultima domanda:

il ruolo della casa madre Dürr di Bietigheim?

Devo dire che è sempre presente e puntuale, il confronto tecnico è continuo, condividiamo prodotti, soluzioni tecniche, esperienze e referenze che, in un mondo sempre più piccolo poiché globalizzato, contano moltissimo per i Clienti.



LEADING IN PRODUCTION EFFICIENCY

RISPETTARE L'AMBIENTE RECUPERANDO ENERGIA

Con le tecnologie Dürr il calore residuo dei processi industriali può essere utilizzato in modo efficiente. Depurazione emissioni e sistemi di recupero energia: Dürr è in grado di proporre l'idonea tecnologia.





NUOVI BERSAGLI ONCOLOGICI: PARP

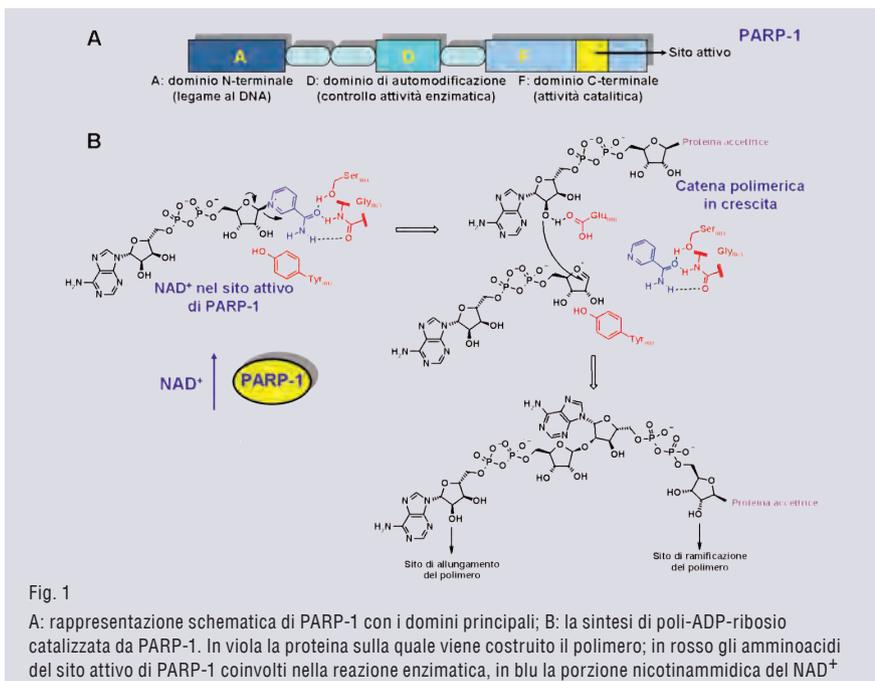
LA RICERCA ONCOLOGICA A NERVIANO MEDICAL SCIENCES (NMS) AFFRONTA IL TEMA DELL'INIBIZIONE DEI MECCANISMI DI RIPARO DEL DNA E DELLA LETALITÀ SINTETICA, CON L'OBIETTIVO DI INDIVIDUARE E SVILUPPARE ARMI SEMPRE PIÙ SOFISTICATE PER COMBATTERE IL CANCRO

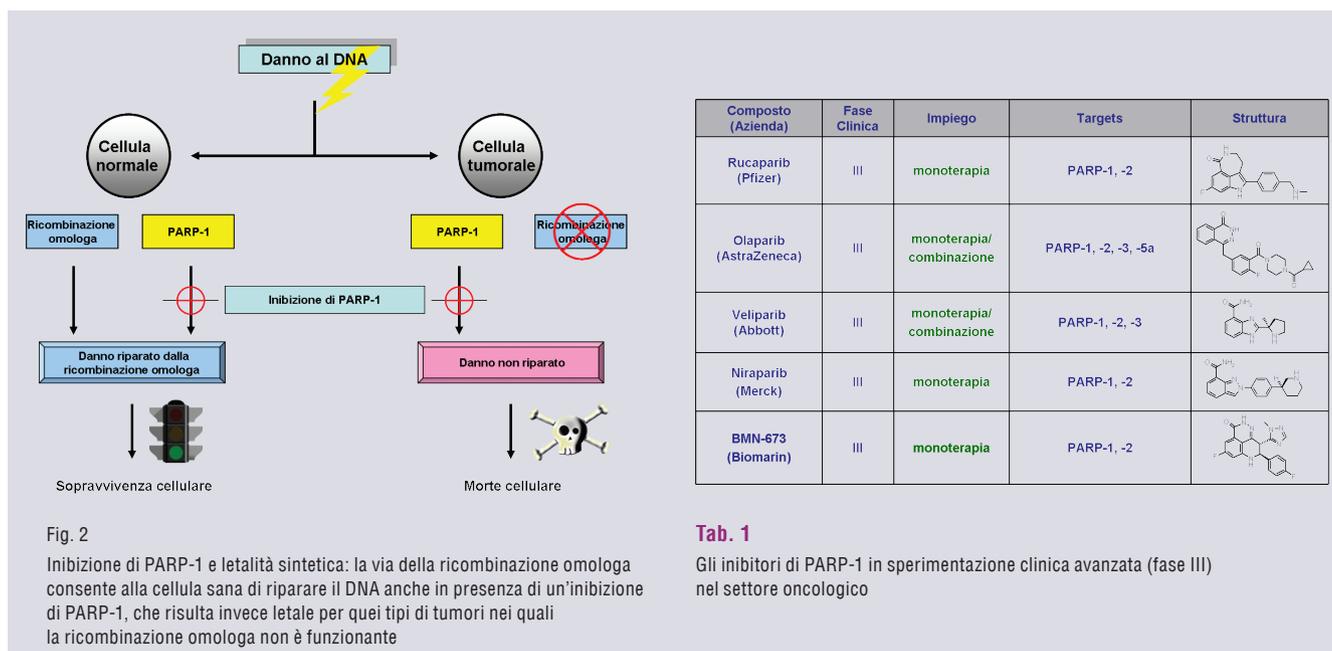
La "Targeted Therapy" (in italiano, terapia mirata) si basa sulla possibilità di colpire in modo selettivo la cellula tumorale mediante l'inibizione di effettori biologici (targets) necessari per il suo sviluppo e la sua crescita. Questo approccio non solo mira ad una maggiore efficacia curativa, ma anche ad una riduzione degli effetti collaterali tipici delle terapie antineoplastiche convenzionali. Tra

i target di natura proteica, la cui inibizione è ritenuta attraente da un punto di vista farmacologico, vanno annoverati quelli coinvolti nei meccanismi di riparo del DNA, una volta che questo è stato danneggiato. L'instabilità del materiale genetico della cellula tumorale, infatti, richiede un intervento continuo delle officine enzimatiche deputate al suo aggiustamento. Colpendo queste

officine si ostacola la capacità del tumore di porre rimedio ai danni che si creano nel suo DNA, danni che derivano sia dalla "naturale" instabilità del suo genoma, sia dall'azione dei tradizionali farmaci citotossici o della radioterapia.

Capostipite di quest'approccio terapeutico è la poli-ADP-ribosio polimerasi-1 (PARP-1), una delle proteine deputate a riparare il DNA più studiate. Scoperta oltre mezzo secolo fa¹, PARP-1 è una proteina ubiquitaria, costituita da 1.014 amminoacidi e localizzata nel nucleo cellulare. Dei 6 moduli che la compongono, i più importanti (Fig. 1A) sono il dominio N-terminale, responsabile del legame al DNA, un dominio centrale detto di automodificazione, che regola l'attività enzimatica, e il dominio catalitico posto all'estremità C-terminale della proteina. All'interno di quest'ultimo modulo, il sito attivo della proteina è costituito da una sequenza di amminoacidi conservata in tutti i 17 membri della famiglia di enzimi, denominata ADP-ribosiltransferasi, di cui PARP-1 è il capostipite. Questo enzima è coinvolto in molte funzioni biologiche, quali, ad esempio, la regolazione dell'espressione dei geni e la proliferazione, omeostasi e apoptosi cellulare. Interviene inoltre nei processi infiammatori e nel metabolismo della nicotinammide adenina dinucleotide (NAD⁺). Proprio sfruttando il NAD⁺ come substrato, PARP-1 svolge il suo ruolo principale di segnalatore dei danni al





Composto (Azienda)	Fase Clinica	Impiego	Targets	Struttura
Rucaparib (Pfizer)	III	monoterapia	PARP-1, -2	
Olaparib (AstraZeneca)	III	monoterapia/ combinazione	PARP-1, -2, -3, -5a	
Veliparib (Abbott)	III	monoterapia/ combinazione	PARP-1, -2, -3	
Niraparib (Merck)	III	monoterapia	PARP-1, -2	
BMN-673 (Biomarin)	III	monoterapia	PARP-1, -2	

Tab. 1
 Gli inibitori di PARP-1 in sperimentazione clinica avanzata (fase III) nel settore oncologico

DNA e di reclutamento degli enzimi deputati al riparo del materiale genetico, mediante la costruzione, su opportune proteine (istoni, topoisomerasi ecc.), di polimeri di ADP-ribosio (PAR). La poli-ADP-ribosilazione modifica le proprietà chimico-fisiche di queste proteine, innescando la cascata di eventi che porta alla riparazione del DNA. Il meccanismo della polimerizzazione catalizzata da PARP-1 prevede lo sgancio della nicotinammide dal NAD⁺, con la creazione dell'unità monomeric di ADP-ribosio elettrofila, che reagisce con opportuni amminoacidi, aventi catene laterali nucleofile (acido aspartico, acido glutammico, lisina) presenti nelle proteine substrato. La reiterazione del processo, utilizzando come nucleofilo un gruppo ossidrilico di un'unità di ribosio del polimero in crescita, porta alla costruzione del poli-ADP-ribosio, che può essere lineare o ramificato a seconda del gruppo OH coinvolto (Fig. 1B).

La scoperta del ruolo di "angelo custode" del DNA esercitato da PARP-1 è stata da subito considerata un'opportunità terapeutica in ambito oncologico, in quanto la sua inibizione avrebbe dovuto potenziare l'efficacia della radioterapia e di quei farmaci antitumorali il cui meccanismo prevede il danneggiamento del DNA. PARP-1 è più concentrato ed enzimaticamente più attivo in alcuni tipi di cellule tumorali rispetto a quelle sane e, grazie alla sua azione di riparo del DNA, è ritenuto

responsabile della resistenza che i tumori sviluppano verso certi chemioterapici. La nicotinammide e la 3-amminobenzammide, le prime molecole riportate possedere un'attività inibitoria di PARP-1, hanno consentito di confermare questo sinergismo con gli agenti antineoplastici a livello cellulare, dando l'avvio ad una serie di programmi di ricerca industriale volti all'individuazione di inibitori di PARP-1, innovativi e più potenti, da usarsi in combinazione. Nati e inizialmente sviluppati come potenziali farmaci coadiuvanti le terapie antitumorali standard, questi inibitori, grazie alla scoperta da parte di due gruppi di ricerca indipendenti², sono attualmente in corso di sperimentazione clinica anche come monoterapia per il trattamento di alcuni tipi di neoplasie. Vi sono, infatti, tumori (prevalentemente dell'ovaio e della mammella) nei quali una delle vie di riparo del DNA, la ricombinazione omologa, non è più funzionante. Ciò avviene a causa di mutazioni in una delle sue componenti principali (ad esempio le proteine BRCA1 o BRCA2). In questi casi, il danno al DNA, originato dall'instabilità genetica del tumore, non può essere riparato né da PARP-1, inibito dal farmaco, né dalla via alternativa della ricombinazione omologa, la cui funzionalità in questi tipi di tumore è intrinsecamente compromessa. Questa strategia terapeutica sfrutta il concetto della letalità sintetica: la

mutazione (o inibizione) simultanea di una coppia di geni o vie biochimiche, a differenza della mutazione (o inibizione) di una sola delle due, causa la morte cellulare. L'approccio è concettualmente molto prossimo a quello della pallottola magica di Ehrlich, in quanto l'inibizione di PARP-1, in una cellula sana nella quale la ricombinazione omologa è funzionante, non provoca alcun effetto collaterale (Fig. 2).

Gli inibitori di PARP-1 in corso di sperimentazione clinica avanzata (fase III) come farmaci antitumorali³, utilizzati sia in combinazione sia in monoterapia, sono riportati in Tab. 1. Si tratta di composti estremamente potenti, in grado di inibire l'attività enzimatica di PARP-1 a concentrazioni molto basse. Come si può notare, la maggior parte di essi sono stati sviluppati dalle Big Pharma, a testimonianza dell'interesse suscitato dal target e dall'approccio innovativo di cura del cancro mediante "letalità sintetica".

Tutti gli inibitori conosciuti di PARP-1 in fase di studio preclinico e clinico sono stati progettati per mimare la porzione nicotinammidica del NAD⁺, il substrato che si lega nel sito attivo dell'enzima. Essi contengono gruppi lattamici (ad esempio rucaparib, olaparib, BMN-673) o ammidi primarie conformazionalmente vincolate mediante un legame a idrogeno intramolecolare (ad esempio veliparib,

niraparib). Dato che il NAD^+ è il substrato di tutti i membri cataliticamente attivi della famiglia delle ADP-ribosiltransferasi, è logico attendersi da questi inibitori una mancanza di selettività⁴. Queste molecole, infatti, oltre a PARP-1, inibiscono in modo equipotente PARP-2, enzima che, oltre al riparo del DNA, è stato dimostrato essere coinvolto in altre funzioni fisiologiche quali la spermatogenesi, la timopoiesi etc. Attività inibitorie comparabili sono state riportate in alcuni casi anche per la proteina PARP-3 (vedi Tab. 1).

La mancanza di selettività dei composti più avanzati ha stimolato il nostro gruppo ad intraprendere un progetto di ricerca innovativo volto all'individuazione di un inibitore in grado di agire in modo specifico su PARP-1, al fine di ridurre i potenziali effetti indesiderati derivanti dall'inibizione "off-target" di proteine diverse dal bersaglio. Il primo obiettivo è stato quello di implementare un saggio biochimico omogeneo e robusto, in grado di quantificare in modo accurato la selettività dei composti testati. Il saggio più idoneo allo scopo si è dimostrato quello di spiazzamento, che ha previsto la sintesi di sonde molecolari fluorescenti strutturalmente derivate dalla nicotinammide. Queste sonde si legano in modo specifico nel sito attivo delle ADP-ribosiltransferasi utilizzate (PARP-1, -2, -3, -5a [TNKS-1]) e sono spiazzate dagli inibitori⁵. Utilizzando la tecnica della polarizzazione di fluorescenza (FP), è possibile misurare la potenza di un inibitore valutando

la variazione di fluorescenza, proporzionale al rapporto tra sonda legata alla proteina e sonda spiazzata dall'inibitore (Fig. 3).

Questo saggio è stato utilizzato per testare la collezione di piccole molecole proprietarie, consentendo di individuare la classe chimica degli isoindolinoni come inibitori di PARP-1. Pur non essendo selettivi verso gli altri membri della famiglia delle ADP-ribosiltransferasi su cui sono stati testati, gli "hits" emersi appartenenti a questa classe possiedono capacità di inibire il target sia a livello biochimico sia cellulare molto interessanti. Il rapido sviluppo della classe chimica, che ha permesso di individuare inibitori di PARP-1 selettivi verso PARP-2, -3 e -5a (TNKS-1), è da attribuirsi al sinergismo tra il gruppo di Strutturistica e quello di Chimica Medicinale. Il primo gruppo ha analizzato le strutture co-cristallografiche delle molecole nel sito attivo dell'enzima, guidando l'espansione della classe, mentre il secondo ha sviluppato una sintesi elegante che, sfruttando una reazione di cicloadizione [4+2] di Diels-Alder intramolecolare seguita da una disidratazione, consente di costruire velocemente il gruppo biciclico isoindolinonico. Gli elementi di diversificazione dello "scaffold" base sono introdotti all'inizio e alla fine del processo sintetico (Fig. 4).

In questa serie chimica il farmacoforo, il gruppo che mima la nicotinammide e rende i composti in grado di inibire PARP-1, è rappresentato da un'ammine primaria che forma un legame a

idrogeno con l'ossigeno del carbonile vicinale. Gli inibitori selettivi di PARP-1 individuati sono stati successivamente testati in saggi cellulari, utilizzando cellule tumorali dotate di una ridotta capacità di riparare i danni al DNA (BRCA mutate) e quindi sensibili all'inibizione di PARP-1. Questi esperimenti generano, per il ricercatore, una miniera di informazioni. Consentono, infatti, di valutare se la molecola supera la membrana cellulare, di stimarne la potenza mediante la determinazione della concentrazione di composto in grado di inibire del 50% la crescita cellulare (IC_{50}) e di studiare il meccanismo d'azione dell'inibitore (Fig. 5).

I composti che si sono dimostrati promettenti a livello cellulare (permeabili, potenti e con meccanismo d'azione confermato) sono stati sottoposti ad una serie di test che permettono di valutare le proprietà di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) delle molecole mediante saggi *in vitro* specifici. I composti più interessanti, dopo questi test, sono stati sottoposti a valutazione del loro profilo farmacocinetico nell'animale da esperimento. I parametri che si misurano (la clearance, il tempo di emivita, il volume di distribuzione, l'esposizione e la biodisponibilità orale) consentono di apprezzare il comportamento del candidato farmaco all'interno dell'organismo e a proseguirne o interromperne lo sviluppo in base ai dati emersi. I parametri farmacocinetici consentono anche di pianificare al meglio

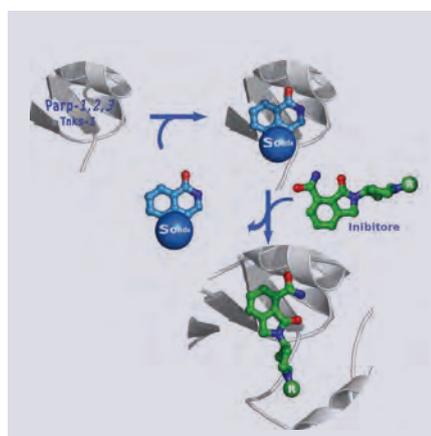


Fig. 3

Il saggio biochimico di spiazzamento di una sonda molecolare fluorescente sviluppato per individuare inibitori selettivi di PARP-1

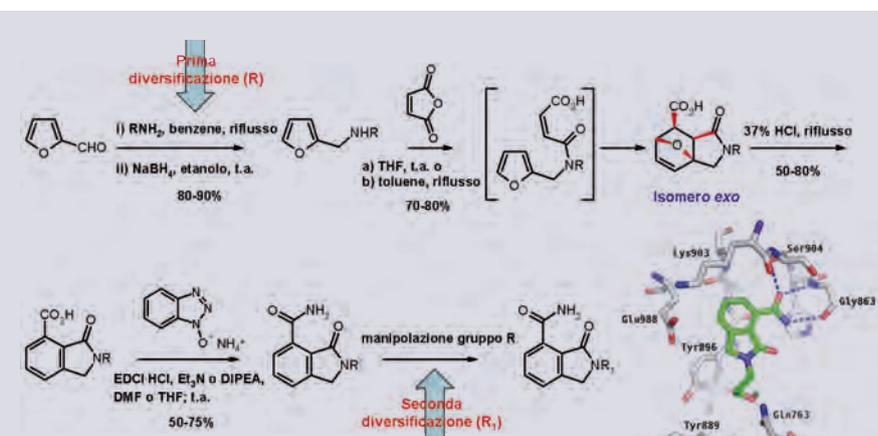
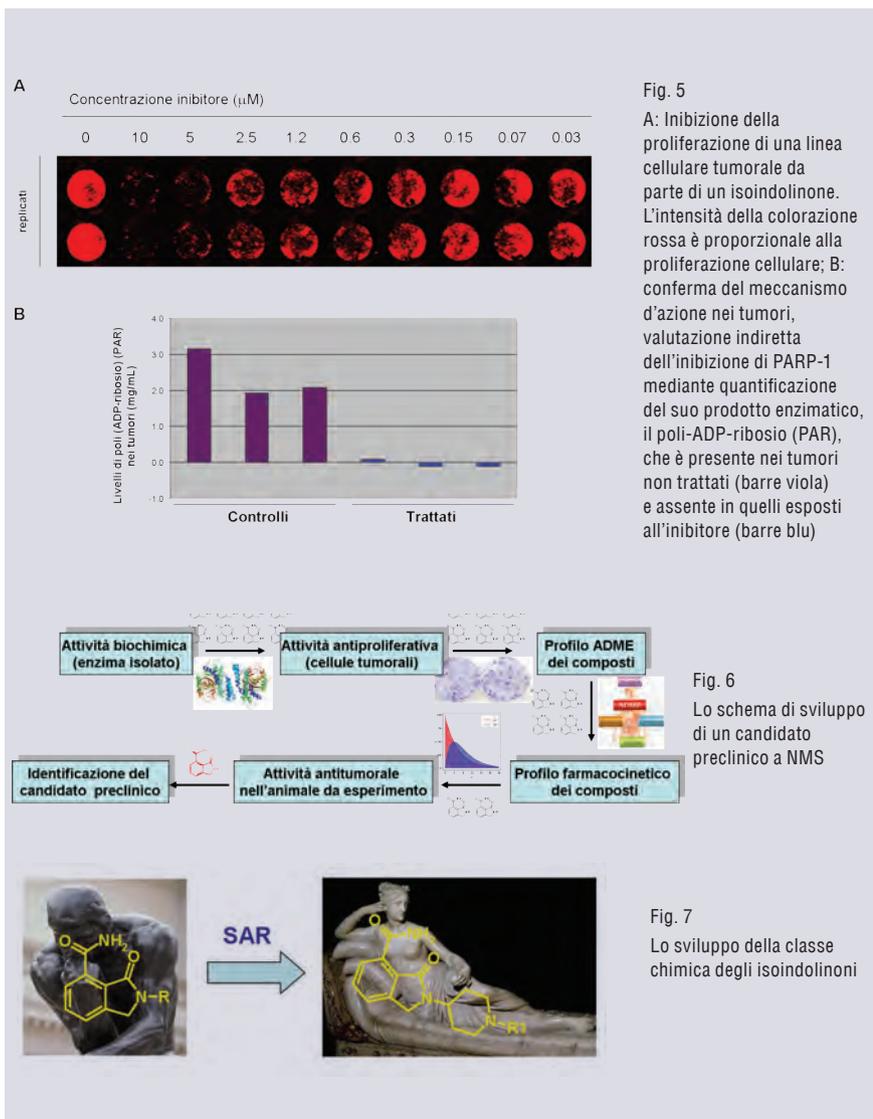


Fig. 4

La sintesi degli isoindolinoni tramite reazione di Diels-Alder e un esempio di struttura co-cristallografica di un inibitore nel sito attivo di PARP-1



all'individuazione di inibitori selettivi di PARP-1. Alcune di queste molecole, inoltre, hanno mostrato di possedere i requisiti di attività cellulare, proprietà ADME, farmacocinetiche e antitumorali idonee per un potenziale sviluppo preclinico.

BIBLIOGRAFIA

- ¹P. Chambon *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1963, **11**, 39.
- ²a) H.E. Bryant *et al.*, *Nature*, 2005, **434**, 913; b) H. Farmer *et al.*, *Nature*, 2005, **434**, 917.
- ³B. Lupo, L. Trusolino, *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, **1846**, 201.
- a) P. Liscio *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2013, **13**, 2939; b) G. Papeo *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2013, **23**, 503.
- ⁵G. Papeo *et al.*, *J. Biomol. Screen.*, 2014, **19**, 1212.
- ⁶G. Papeo, Proc. of the XXI National Meeting on Medicinal Chemistry, Palermo (Italy), 2012, 35.

New Oncology Targets: PARP

Oncology research at Nerviano Medical Sciences (NMS) enters the arena of DNA repair mechanisms and synthetic lethality, with the aim at finding and developing more precise and accurate weapons to fight cancer.

gli esperimenti di efficacia volti, in ambito oncologico, a dimostrare l'attività antitumorale del farmaco candidato nell'animale da esperimento (Fig. 6).

Ad esempio, uno dei composti più avanzati della classe, NMS-P828, inibitore selettivo di PARP-1, somministrato per via orale in combinazione con un farmaco alchilante, ha portato ad una riduzione del 91% della crescita del tumore in un modello di adenocarcinoma del pancreas senza causare effetti indesiderati. Questi dati preliminari⁶ confermano che l'approccio terapeutico mirato ad inibire selettivamente PARP-1 è molto promettente nella cura di questi tipi di tumore.

In conclusione, grazie all'ideazione di un

saggio biochimico di spiazzamento basato sull'uso di una sonda molecolare fluorescente, è stata condotta a NMS una campagna di screening che ha permesso di individuare la classe chimica degli isoindolinoni come inibitori selettivi di PARP-1.

Lo studio delle relazioni struttura-attività biologica (SAR) di questa classe chimica, che può essere immaginato come un processo scultoreo a livello molecolare (Fig. 7), ha richiesto la messa a punto di una sintesi in grado di fornire in breve tempo un numero elevato di derivati, ed è stato guidato dalle indicazioni provenienti dall'analisi strutturale dei composti co-cristallizzati con la proteina. Questo sinergismo di competenze ha portato

GIANLUCA PAPEO^a, DANIELE DONATI^a,
ALESSIA MONTAGNOLI^b

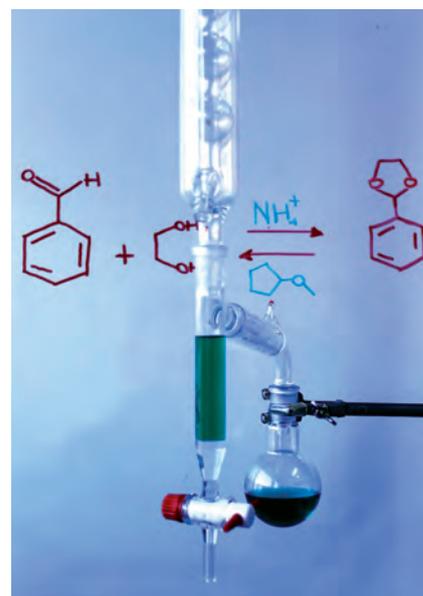
^aDIPARTIMENTO DI CHIMICA MEDICINALE

^bDIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE
NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL

GIANLUCA.PAPEO@NERVIANOMS.COM

UN'ALTERNATIVA "GREEN" AL TOLUENE

IL CICLOPENTIL METIL ETERE, UN SOLVENTE DAL RIDOTTO IMPATTO AMBIENTALE (ECONOMICITÀ ATOMICA NELLA SINTESI, BASSA TOSSICITÀ, RIDOTTA FORMAZIONE DI PEROSSIDI, BASSO CALORE DI VAPORIZZAZIONE, ELEVATA T_{EB} , FACILITÀ DI RICICLO), È STATO UTILIZZATO CON SUCCESSO NELLA SINTESI DI ACETALI IN CONDIZIONI DI DEAN-STARK



I solventi svolgono un ruolo fondamentale in numerosi processi tecnologici e un gran numero di industrie di base e manifatturiere dipendono dal consumo di grandi quantità di solventi organici e/o di acqua. Per soddisfare queste necessità, ogni anno vengono prodotti su scala mondiale circa 20 milioni di tonnellate di solventi organici^{1,2}, mentre è ancora maggiore la quantità di acqua che viene utilizzata e contaminata in varie maniere.

Tra le industrie del settore chimico, le aziende che operano nel settore della chimica fine e, in particolare, della farmaceutica, detengono il poco invidiabile primato di produrre la maggiore quantità di sottoprodotti per unità di prodotto finito³. Secondo diverse stime, una porzione significativa dei reflui

dell'industria farmaceutica è riconducibile al consumo di solventi organici ed H_2O (Fig. 1)⁴. Di conseguenza, una riduzione dei volumi e la sostituzione di solventi ad elevato impatto ambientale con altri dalle caratteristiche più favorevoli, può ridurre in maniera significativa l'impatto complessivo di tali produzioni incidendo, nel contempo, su una riduzione dei costi.

Con questo obiettivo, diversi gruppi operanti sia in aziende del settore farmaceutico che nel mondo accademico, oltre ad alcuni importanti gruppi di lavoro all'interno dell'ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (GCI-PR)⁵ e della Innovative Medicines Initiative (IMI)-CHEM21⁶, sono impegnati nello sviluppo di protocolli utili ad un'analisi del ciclo di vita dei diversi solventi ed all'elaborazione di guide adatte alla loro selezione.

Le analisi del ciclo di vita dei solventi valutano il loro impatto ambientale durante tutte le fasi collegate alla loro produzione, distribuzione, utilizzo, eventuale riciclo e recupero, oltre che al fine-vita, sia in termini energetici che di emissioni dannose⁷. Le linee guida per la selezione dei solventi sono basate su un'analisi delle caratteristiche di sicurezza per l'ambiente, la salute e il lavoro (Environmental, Health & Safety, EHS). Un utile risultato di questo approccio è rappresentato dalla raccolta di una gran quantità di informazioni sui solventi di maggiore impiego⁸. Tra le linee guida suggerite, spiccano l'abbandono di solventi fortemente tossici quali il benzene

e il CCl_4 , la sostituzione di alcani basso bollenti (C_5-C_6) con omologhi superiori come l'eptano, la necessità di ridurre l'utilizzo dei solventi alogenati e di introdurre nuovi solventi dipolari aprotici dotati di bassa tossicità.

Data la loro relativa stabilità nei confronti di molte condizioni di reazione (basi, acidi diluiti, metalli, reattivi organometallici, riducenti), solventi eterici come il tetraidrofurano (THF), il dietil etere (Et_2O), il metil *tert*-butil etere (MTBE) e il diossano sono ampiamente utilizzati nella sintesi organica, nella purificazione cromatografica e nella ricristallizzazione dei prodotti di reazione. Ciononostante, questi solventi presentano caratteristiche che li rendono poco adatti ad una chimica a ridotto impatto ambientale:

- il THF, oltre formare facilmente perossidi, è relativamente basso bollente e miscibile con l' H_2O ;
- l' Et_2O e il MTBE sono solventi ancor più basso bollenti, con una bassa temperatura di infiammabilità oltre che, nel caso dell' Et_2O , di autoaccensione;
- il diossano, oltre ad essere classificato come cancerogeno e come un pericoloso inquinante atmosferico, è miscibile con l' H_2O , ha una temperatura di autoaccensione relativamente bassa ed è liquido in un ridotto intervallo di temperatura.

Nella Tab. 1, alcune caratteristiche chimico-fisiche di questi solventi sono paragonate con quelle del ciclopentil metil etere (CPME), generalmente considerato come un'utile

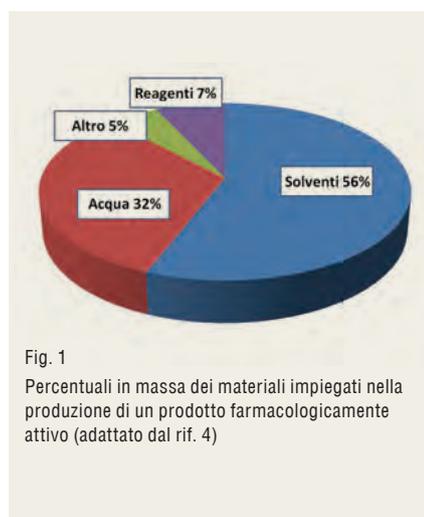


Fig. 1
Percentuali in massa dei materiali impiegati nella produzione di un prodotto farmacologicamente attivo (adattato dal rif. 4)



	CPME	THF	Et ₂ O	MTBE	DIOSANO
T ebollizione (°C)	106	65	35	55	101
T fusione (°C)	<-140	-109	-116	-110	12
Costante dielettrica (25 °C)	4,76	7,58	4,2	2,6	2,25
Solubilità in H ₂ O (g/mL)	1,1	∞	6,5	4,8	∞
Solubilità H ₂ O in etere (g/mL)	0,3	∞	1,2	1,4	∞
T eb. azeotropo con H ₂ O (°C)	83	74	34	53	88
H ₂ O nell'azeotropo (% in peso)	16,3	5,3	1,3	3,5	18,4
T di infiammabilità (°C)	-1	-15	-45	-28	12
T autoaccensione (°C)	180	205	160-180	224	180
Calore latente di vaporizzazione (kcal/kg a T ebollizione)	69,2	98,1	86,1	81,7	98,6
Intervallo di esplosività (%) limite inferiore/superiore (25 °C/p.a.)	1,1/9,9	1,84/11,8	1,85/48	2/22	1,6/8,4

Tab. 1
Confronto tra alcune importanti caratteristiche chimico/fisiche di solventi eteri

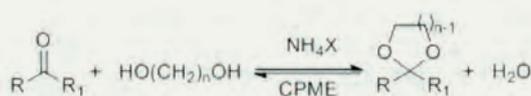


Fig. 2
Sintesi di acetali in condizioni di Dean-Stark; n = 2,3

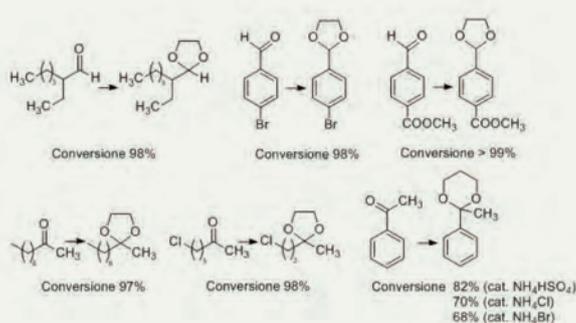


Fig. 3
Sintesi di acetali in CPME. Quando non altrimenti indicato, le reazioni si intendono condotte utilizzando NH₄HSO₄ come catalizzatore

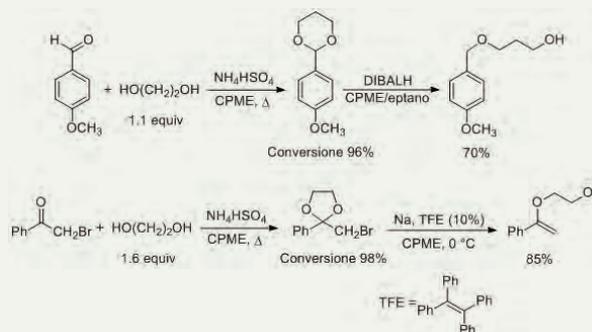


Fig. 4
Ulteriori elaborazioni sintetiche di alcuni acetali in CPME

alternativa a ridotto impatto ambientale. Oltre che nella recente letteratura^{9,10}, molte informazioni sul suo impiego in sintesi sono disponibili sul sito della Zeon Chemicals¹¹, l'industria giapponese che lo produce attraverso una reazione di addizione acido catalizzata del metanolo al ciclopentene, con un'economicità atomica del 100%¹².

Da un punto di vista della sicurezza, il CPME è caratterizzato da bassa tossicità^{13,14}, da un intervallo di esplosività ridotto e da una notevole inerzia alla formazione di perossidi,

riconducibile all'energia di dissociazione del legame tra l'idrogeno e il carbonio secondario in α all'ossigeno, insolitamente elevata¹⁵. Anche se una nota di cautela nel suo impiego riguarda la sua temperatura di autoaccensione (180 °C), tra le caratteristiche positive di questo etere spiccano l'ampio intervallo di temperature nel quale è liquido, la temperatura di ebollizione elevata ed il basso calore latente di vaporizzazione. Infine, oltre a mostrare una notevole stabilità nei confronti delle basi e degli acidi, è molto poco solubile in H₂O, con

la quale forma un azeotropo di minima (con una T di ebollizione notevolmente inferiore alla T di autoaccensione), caratteristiche queste che ne facilitano il recupero, la purificazione e il riciclo^{11,12}.

Un'analisi di queste ultime caratteristiche ci ha indotto a valutare la possibilità di impiegare il CPME come alternativa a solventi di maggiore impatto ambientale, quali ad esempio il toluene¹⁶, in reazioni condotte in condizioni di distillazione azeotropica. Tra queste le reazioni di acetalizzazione (Fig. 2)

trovano impiego, oltre che nella protezione dei carbonili¹⁷, nella sintesi di intermedi per la monoprotezione dei dioli¹⁸ e nella sintesi di fragranze¹⁹. In questo campo, gli approcci "green" sono spesso orientati verso l'impiego di catalizzatori acidi eterogenei facilmente separabili e riciclabili²⁰.

Le reazioni, sono state condotte in condizioni di Dean-Stark (6-12 ore) utilizzando come catalizzatori dei sali di ammonio quaternari (3% in moli, NH₄Br, NH₄Cl, NH₄HSO₄) in presenza di 1,2-etandiolo oppure 1,3-propandiolo in quantità poco più che stechiometrica (1,1-1,6 equiv). Le miscele di reazione sono state elaborate mediante una semplice filtrazione/neutralizzazione su K₂CO₃, seguita da un'ulteriore filtrazione ed evaporazione/recupero del solvente. Le conversioni si sono rivelate particolarmente elevate nel caso delle aldeidi e dei chetoni alifatici, e soddisfacenti nel caso dei chetoni aromatici; a parità di condizioni, l'idrogenosolfato si è rivelato il sale di ammonio più efficace nel promuovere la reazione (Fig. 3). Il sistema descritto, quale che sia la natura dell'anione, utilizza comunque dei catalizzatori acidi estremamente economici e dotati di un profilo di pericolosità tra basso e nullo.

L'impiego del CPME come solvente si è rivelato utile nella realizzazione di ulteriori trasformazioni sintetiche dei grezzi di reazione, come negli esempi riportati in Fig. 4²¹.

Per quello che riguarda l'elaborazione della 4-metossibenzaldeide riportata nella Fig. 4, è utile sottolineare che l'acetale ottenuto come intermedio nella sintesi del 1,3-propandiolo monoprotetto può, se richiesto, essere purificato dai residui dell'aldeide di partenza mediante una semplice ricristallizzazione da CPME/isooctano²².

Abbiamo inoltre valutato in maniera semiquantitativa la formazione di perossidi nelle miscele di reazione, utilizzando un kit commercialmente disponibile (Quantofix[®], sensibilità 0,5-25 mg/L). In questa maniera abbiamo potuto verificare l'elevata stabilità del CPME commerciale (stabilizzato con 50 ppm di BHT), che consente di operare le reazioni di acetilizzazione all'aria (riflusso, 6 ore, valvola CaCl₂), senza riscontrare la formazione di perossidi nei grezzi di reazione. Infine, vale la pena sottolineare che il CPME impiegato nelle reazioni di acetilizzazione è stato recuperato mediante distillazione con un'efficienza in massa compresa tra il 60

e il 70%. Se si considerano i ridotti eccessi di dioli e le piccole quantità di catalizzatore utilizzate, è facile notare che il processo produce quantità di rifiuti molto basse.

In conclusione, abbiamo mostrato che il CPME può essere convenientemente utilizzato nella sintesi di una classe di composti di largo impiego in chimica organica in alternativa a solventi aromatici come il toluene.

BIBLIOGRAFIA

¹F.M. Kerton, *Alternative Solvents for Green Chemistry*, Royal Society of Chemistry, 2009, 2.

²L'industria europea commercializza ca. 5 milioni di tonnellate/anno di solventi, con un fatturato compreso tra i 2,5 e i 3,0 miliardi di euro, investe ca. 20 milioni di euro in ricerca e sviluppo e impiega oltre 10.000 addetti. L'indotto conta oltre 500.000 aziende, 10 milioni di lavoratori e un fatturato annuo di 200 miliardi di euro. Vedi: www.esig.org/en/about-solvents/what-are-solvents/facts-and-figures-the-european-solvents-industry-in-brief

³R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.

⁴R.K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854.

⁵www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/industry-business/pharmaceutical.html

⁶a) www.imi.europa.eu; b) www.chem21.eu

⁷J.H. Clark, S.J. Tavener, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 149.

⁸Per una rassegna dei principali lavori e di alcune risorse elettroniche disponibili in questo campo, vedi: D. Prat *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4546 e riferimenti citati.

⁹a) Litiolazione: V. Mallardo *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 8655;

b) epossidazione di alcheni: A. Mouret *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 269;

c) addizioni radicaliche: S. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 2251; d) Fe cat. cross-coupling: Y. Yamaguchi *et al.*, *Chem. Lett.*, 2011, **40**, 983; e) organo catalisi: K.L. Kimmel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8754; f) come alternativa al CH₂Cl₂ in cromatografia: D.S. MacMillan *et al.*, *Green Chem.*, 2012, **14**, 3016.

¹⁰Per l'impegno in sintesi organica di un altro solvente etereo a ridotto impatto ambientale, il 2-MeTHF, vedi: a) D.F. Aycocock, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 156; b) V. Pace *et al.*, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 1369.

¹¹ www.zeon.co.jp

¹²a) K. Watanabe *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 251 e riferimenti citati; b) Zeon Corporation, EP1405840 A1, 2004.

¹³V. Antonucci *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2011, **15**, 939.

¹⁴K. Watanabe, *Molecules*, 2013, **18**, 3183.

¹⁵H. Hoshino *et al.*, *Chem. Lett.*, 2008, **37**, 774.

¹⁶Formazione azeotropi di minima con l'H₂O: toluene/H₂O: 80 °C (H₂O 20,2% in peso).

¹⁷T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley, 1999, 297.

¹⁸D. Hernández *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3283.

¹⁹M. Zviely, *Perfumer & Flavorist*, 2009, **34**, 23; www.perfumerflavorist.com/fragrance/rawmaterials/synthetic/50383772.html

²⁰Vedi, ad esempio: a) J. Deutsch *et al.*, *J. Catal.*, 2007, **245**, 428; b) M.J. Climent *et al.*, *Appl. Catal. A: Chem.*, 2004, **263**, 155.

²¹Per l'impiego del CPME nell'attivazione del Na metallico con 1,2-diariletileni, vedi: U. Azzena *et al.*, *Appl. Organometal. Chem.*, 2012, **26**, 180.

²²Sulla difficoltà di separare questo diossano dalla 4-metossibenzaldeide mediante purificazione cromatografica, vedi il rif. 18.

A Green Alternative to Toluene

Cyclopentyl methyl ether, a solvent endowed with low environmental impact properties (atom economic synthesis, low toxicity, high boiling point, resistant to peroxide formation, low heat of vaporization, narrow explosion range, highly hydrophobic, easy drying), was successfully employed in the synthesis of acetals under Dean-Stark reaction conditions.

UGO AZZENA, MASSIMO CARRARO,
LUISA PISANO

DIPARTIMENTO DI CHIMICA E FARMACIA
UNIVERSITÀ DI SASSARI

UGO@UNISS.IT

RAYTEK: TERMOMETRO AD INFRAROSSI PORTATILE MODELLO RAYNGER® 3i PLUS PER APPLICAZIONI AD ALTA TEMPERATURA

BERLINO – RAYTEK® PRESENTA UNA NUOVA SERIE DI TERMOMETRI PORTATILI PER IL MONITORAGGIO FLESSIBILE DELLA TEMPERATURA IN APPLICAZIONI INDUSTRIALI CON RANGE COMPRESO TRA 400 E 3.000°C, COME PRODUZIONE E TRATTAMENTO DELL'ACCIAIO, INDUSTRIA CHIMICA E PETROLCHIMICA, NONCHÉ IMPIANTI DI TRATTAMENTO TERMICO E CENTRALI DI POTENZA

I modelli Raynger 3i Plus 1M e 2M, misurano le radiazioni ad infrarossi nello spettro delle onde corte (1 µm e 1,6 µm) ed offrono un'elevata precisione (+/- 0,5%, 1°C).

Grazie alla loro risoluzione superiore a 250:1, è possibile monitorare parti critiche degli impianti e prodotti, da maggiore distanza. Per il corretto puntamento, lo spot di misura è evidenziato mediante due fasci laser, e grazie alla nuova funzione di puntamento a "Punto Rosso" (in attesa di brevetto) il laser sarà finalmente visibile anche su oggetti di color rosso. L'uso di un sensore di segnalazione ed allarme di "Becco Rosso" resistente al calore, ridurrà il rischio di surriscaldamento del sensore - minimizzando

i costi di riparazione - allontanando nello stesso tempo incidenti costosi e assicurando la sicurezza degli operatori.

I robusti dispositivi portatili, resistono a cadute fino a 1 m di altezza, e il potente firmware all'interno del dispositivo è in grado di eseguire visualizzazione, analisi e calcolo dei trend con la possibilità di registrare fino a 4.900 punti. La fornitura include inoltre il software Raytek DataTemp® per PC Windows, che permette la comunicazione real-time e l'ulteriore elaborazione dei dati. Oltre alle interfacce USB e Bluetooth installate a bordo, un'App mobile, permette la pratica memorizzazione e condivisione dei dati. Il display del dispositivo può essere impostato in gradi Celsius o Fahrenheit e tutti i dispositivi sono provvisti di una batteria a ioni di Litio che può essere facilmente ricaricata permettendo un ciclo operativo di 24 ore.

In foto / Il termometro portatile Raynger 3i Plus per il monitoraggio flessibile di processi critici, e per la rapida verifica di sensori fissi.



WATERS: ACQUITY® APC™

ADVANCED POLYMER CHROMATOGRAPHY SYSTEM

Tra le sfide più complesse che deve affrontare il settore delle materie plastiche e dei polimeri c'è la necessità di un'accurata caratterizzazione dei polimeri all'interno di un processo sostenibile.

Gli attuali metodi GPC/SEC sono in questo senso limitati in quanto non garantiscono un livello di risoluzione adeguato alla complessità dei polimeri di nuova generazione, necessitano di tempistiche lunghe per ottenere separazioni soddisfacenti e richiedono l'impiego di elevate quantità di solventi.

Il Sistema ACQUITY Advanced Polymer Chromatography - APC è la tecnologia rivoluzionaria che ridefinisce i confini delle separazioni cromatografiche in questo campo ed è lo strumento appositamente progettato per rispondere alle sfide dell'industria dei polimeri. Consente di ottenere informazioni complete sui polimeri con analisi veloci, complete e ripetibili ed una risoluzione del picco senza precedenti, particolarmente elevata per oligomeri a basso peso molecolare.

Tutto questo migliorando la risoluzione dell'analisi e la qualità dei dati.

Q-Safe è senza dubbio la scelta ideale per i nostri clienti".

La chimica delle colonne cromatografiche ACQUITY APC, disponibili sia per GPC acquosa che organica, è studiata per garantire la rapida ed accurata caratterizzazione cromatografica dei polimeri sintetici e delle specie macromolecolari. In particolare, l'innovativa tecnologia hybrid-polymer sub-3- μm particle è incredibilmente superiore in termini di performance rispetto alle comuni fasi a base polimerica e consente di ottenere un'efficienza cromatografica senza pari per tutte le classi di polimeri fino ad un peso molecolare di 2.000.000 g/mol.

Inoltre, a differenza delle colonne per GPC di vecchia generazione, le innovative colonne ACQUITY APC consentono l'impiego di differenti solventi organici sul medesimo comparto colonne senza alcuna variazione nella riproducibilità.

**OMC 2015**

L'INDUSTRIA PETROLIFERA

A RAVENNA DAL 25 AL 27

MARZO 2015

Dal 25 al 27 marzo 2015 centinaia di società petrolifere provenienti da Europa, Nord Africa, Medio Oriente e America e migliaia di tecnici ed esperti da tutto il mondo convergeranno a Ravenna per la 12° edizione dell'Offshore Mediterranean Conference and Exhibition - OMC 2015.

Il tema dell'edizione è "Focus on Change: Planning the next 20 years. Diversifying Choices, Increasing Opportunities" che verrà affrontato in occasione della sessione di apertura, presieduta dal CEO eni Claudio Descalzi, e approfondito nel corso delle 33 sessioni tecniche che compongono il programma dell'evento.

Altre due tematiche importanti che verranno affrontate durante la manifestazione sono l'"Enhanced Oil Recovery (EOR)" con un workshop sulle tecnologie che consentono di recuperare più olio dai giacimenti e gli aspetti normativi, legali e tecnologici delle attività esplorative offshore in Italia, Cipro e Croazia analizzati in occasione della Sessione speciale "Cinque anni dopo Macondo".

OMC è impegnata anche sul fronte dei giovani. Lo Youth Programme 2015, in programma il 26 marzo, prevede una parte di presentazioni aziendali volte a far conoscere agli studenti le opportunità lavorative nell'oil&gas e una parte dedicata al "5 minute speech contest". Verranno selezionate 20 ricerche che gli autori dovranno illustrare ad una platea di professionisti e le tre migliori presentazioni saranno premiate.

A livello espositivo, si conferma già una crescita in termini di spazio del 25% con società come Eni, Sonatrach, NOC Libya, EGPC, EGAS, Qatar Petroleum, Edison, Shell, Total, Schlumberger, Halliburton, Baker Hughes, Aker, Weatherford. OMC propone ai suoi ospiti anche un ricco programma culturale: al termine dei lavori sono infatti previsti networking cocktail, cene di gala e tour guidati alla scoperta delle bellezze della città di Ravenna.

Per informazioni e aggiornamenti:

facebook/OffshoreMediterraneanConference

twitter/omcravenna

linkedin/

company offshore-mediterranean-conference

www.omc2015.it

ESSICCATORE MONOBLOCCO A BASSA TEMPERATURA MORESCHINI

MORESCHINI, DA OLTRE 30 ANNI È ALL'AVANGUARDIA NELLA FORNITURA DI MACCHINARI DI QUALITÀ PER DEPURATORI ED IN PARTICOLARE NEL TRATTAMENTO DEI FANGHI CIVILI ED INDUSTRIALI DI CUI È STATA PIONIERE IN ITALIA

Oltre ad una gamma completa di centrifughe, filtri a nastro, addensatori dinamici e filtri a piastre/membrana la MORESCHINI Rappresentanze snc in collaborazione con la STC del gruppo AQUALOGY di Castellon (E) propone sul mercato italiano gli essiccatori a bassa temperatura per fanghi industriali e civili frutto della ventennale esperienza STC con decine di impianti in tutto il mondo compreso il maggiore esistente al mondo con 16.000 l/h di acqua evaporata alla Metrofang di Barcellona.

Gran parte degli essiccatori termici richiedono l'uso di energia primaria per essiccare il materiale, prima della conversione energetica, implicando alti costi energetici.

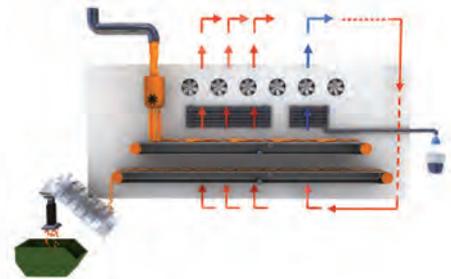
Il processo STC a bassa temperatura ($\leq -80^{\circ}\text{C}$) offre soluzioni basate sul recupero energetico senza consumo di energie primarie.

Il processo STC consiste nei seguenti stadi:

- Il prodotto è fatto passare attraverso un estrusore.
- Due nastri convogliano il prodotto lungo il tunnel di essiccamento.
- L'aria attraversa il prodotto estraendo l'acqua.
- L'aria umida è condensata dentro l'essiccatore, eliminando l'acqua e permettendo un circuito chiuso dell'aria.

La personalizzazione STC permette un prodotto più specifico e competitivo per affermarsi sul mercato. Negli ultimi anni la STC ha presentato sul mercato gli essiccatori compatti della serie MONOBLOCK, costruiti prefabbricati in stabilimento e consegnati pronti al uso con il sistema PLUG & PLAY risparmiando drasticamente sui costi del montaggio e dell'avviamento. Il primo di questi impianti è stato fornito al depuratore di Melilla nel 2012 ed estrae 565 kgH₂O/h da fango comunale portandolo dal 30 al \rightarrow 90% s.s.

Successivamente nel 2013 è stato fornito un impianto simile alla DEGREMONT per il depuratore francese di Saint Marcellin (Rhône Alpes) che essicca 560 l/h di acqua da un fango civile al 22% s.s. arrivando a secchi \rightarrow 90% infine nello scorso anno è stato fornito un impianto MONOBLOCK al depuratore inglese di HUDDERSFIELD (Bradford-Yorkshire) dove vengono estratti 722 l/h di acqua da un fango civile a ca il 25% s.s. ottenendo secchi superiori al 90%. In tutti questi impianti l'essiccatore è stato consegnato cablato e collaudato nello stabilimento STC e messo immediatamente in funzione con grande soddisfazione dei clienti finali.



VANTAGGI

- Esecuzione modulare. L'essiccatore è assemblato e collaudato in stabilimento. Impianto facilmente ampliabile
- Facile da condurre
- Procedimento Start-stop senza operazioni speciali
- Fuori dal campo di applicazione delle Direttive ATEX : T \leftarrow 80°C
- Non si crea polvere
- Massimo uso del calore del depuratore
- 20 anni di esperienza di impianti funzionanti in continuo
- Installazioni per piccole (0.5 t H₂O/h) e grandi capacità (16 t H₂O/h)
- Possibilità di utilizzare sorgenti termiche tradizionali, calore previsto nel depuratore e la tecnologia STC con proprie pompe di calore.
- Semplice da gestire e nella manutenzione,
- Processo completamente automatizzato e continuo: possibilità di funzionare senza personale fino a 24 h/d con telecomando e telecontrollo.
- Garanzia a lungo tempo con i clienti: contratto di manutenzione globale fino a 15 anni!

MORESCHINI Rappresentanze snc dispone di proprio servizio di assistenza tecnica con tecnici qualificati. L'esperienza STC non ha eguali in questo campo.



PARTNERSHIP COMMERCIALE ENSINGER-SIMONA

AMPLIAMENTO DEL PORTFOLIO PRODOTTI
POTENZIAMENTO DELL'ASSISTENZA CLIENTI

A partire dal 2015 Ensinger e SIMONA hanno avviato una partnership commerciale dedicata al mercato italiano dei semilavorati in materie plastiche, a coronamento di una proficua collaborazione decennale fra le due aziende.

SIMONA in Italia, con sede a Vimodrone, concentrerà le proprie attività principalmente nello sviluppo di prodotti specifici ed applicazioni. Obiettivo è rafforzare la propria posizione in segmenti di mercato tradizionali quali il settore Chimico Industriale e Pubblicitario nonché espandersi verso nuovi segmenti.

Con un significativo investimento mirato in termini di infrastrutture, Ensinger ha rafforzato il proprio organico e acquistato un nuovo magazzino. Con questa scelta, l'azienda intende consolidare ulteriormente la propria posizione nella distribuzione di semilavorati plastici.

La partnership rientra in un riallineamento strategico di SIMONA.

"Sulla base di una dettagliata analisi delle esigenze dei clienti condotta nei vari mercati europei, abbiamo individuato, tra altre azioni, la necessità di riposizionare la funzione della nostra filiale italiana. Le risultanze di tale analisi hanno evidenziato la necessità di ottimizzare la catena distributiva ed ampliare la gamma dei servizi offerti alla clientela. La rilevanza del mercato italiano richiede la presenza di una filiale dinamica fondata su un'efficiente consulenza tecnica ed elevati livelli di assistenza ai clienti.

Per contro, la funzione logistica non è risultata essere tra le competenze di base della filiale. In questo contesto, la partnership commerciale con Ensinger deve essere interpretata come logica conseguenza di decenni di proficua collaborazione in essere, un'integrazione che porterà vantaggi a tutte le componenti coinvolte" ha dichiarato Giovanni Vesco, Managing Director Simona Italia e Sales Area Manager Western Europe di SIMONA AG.

Con questa partnership, Ensinger Italia va ad ampliare e completare la gamma della propria offerta di prodotti in grado di soddisfare praticamente tutti gli ambiti industriali, dal food processing fino al mercato aerospaziale. "Saremo infatti in grado di

In foto /
Paolo Senatore -
Ensigner Italia



coprire di fatto ogni esigenza, disponendo di un portfolio prodotti in grado, ad esempio, di lavorare a temperature comprese fra -250°C e +350°C" ha dichiarato Paolo Senatore, Responsabile dei prodotti semilavorati di Ensinger Italia. "Inoltre, grazie alla nostra specificità ed esperienza a livello tecnico-applicativo e logistico, potremo offrire tutto il supporto necessario e anche servizi personalizzati. Chiaramente, i clienti potranno sempre contare sulla qualità dei materiali a marchio Simona, che rimane un evidente valore aggiunto" ha concluso Senatore Responsabile dei prodotti semilavorati per Ensinger Italia Srl.

La partnership configura per entrambe le aziende la possibilità di un posizionamento ancor più netto sul mercato sfruttando sinergie distributive e offre al mercato italiano soluzioni peculiari, efficaci e tempestive con una maggiore affidabilità di fornitura.

SAN PELLEGRINO

HEAT&POWER CONSULENTE
DELL'AZIENDA PER L'EFFICIENZA
ENERGETICA

Tortona, 20 gennaio 2015. Heat&Power, una delle maggiori società italiane di servizi energetici (Energy Service Company, E.S.Co.), fornisce alla Divisione Water di Nestlé un servizio di consulenza energetica che prevede che Heat&Power gestisca in modalità "chiavi in mano" la documentazione, la richiesta presso il GSE (con gestione delle eventuali domande di chiarimento e modifica) e l'ottenimento dei TEE (Titoli di Efficienza Energetica) e dei CB (Certificati Bianchi) anche per interventi impiantistici non realizzati direttamente da Heat & Power.

Il servizio si riferisce ai Certificati Bianchi relativi allo stabilimento di San Pellegrino Ruspino per l'imbottigliamento delle acque minerali San Pellegrino, dove è in funzione un impianto di cogenerazione ad alto rendimento a gas naturale basato su due motori Caterpillar da 2 MWe ciascuno, per un totale di 4 MW elettrici e 4,7 MW termici. L'energia elettrica viene utilizzata per le linee e gli azionamenti di stabilimento, mentre il calore è utilizzato in parte per la sterilizzazione delle bottiglie e per il resto per la produzione di acqua calda. Heat & Power predispone la documentazione per la qualifica C.A.R. dell'impianto (Cogenerazione Alto Rendimento) e le R.V.C. (Richieste di Verifica e Certificazione) con le quali il GSE rilascia annualmente a San Pellegrino i Certificati Bianchi da esso maturati.

"Nel valutare il ritorno economico di un intervento di efficientamento energetico si tiene conto sia dei risparmi diretti in energia primaria - spiega Andrea Tomaselli, amministratore delegato di Heat&Power - che del valore monetario dei Certificati Bianchi che vengono riconosciuti all'impianto, sia infine del risparmio derivante dall'applicazione di una accisa agevolata del gas naturale, riconosciuta alle forniture utilizzate per la Cogenerazione ad Alto Rendimento (CAR). L'ottenimento dei Certificati Bianchi deriva dalla positiva conclusione di una pratica con il GSE (Gestore Sistema Energetico), che richiede una documentazione precisa, stesa secondo criteri stringenti. La complessità del procedimento può talvolta scoraggiare le aziende ad effettuare interventi di efficientamento, anche perché la procedura va ripetuta ogni anno, pena la decadenza dai benefici. Spesso anche aziende di grandi dimensioni preferiscono affidarsi alla competenza di una ESCo specializzata sull'argomento; siamo molto soddisfatti che San Pellegrino ci abbia scelto come consulenti per un compito che ha un impatto importante e positivo sul loro conto economico".

FALDE ACQUIFERE BONIFICATE NATURALMENTE CON IL GROUND BIO2® DI SIAD

LA NUOVA TECNOLOGIA BREVETTATA DA SIAD CONSENTE DI ELIMINARE
GLI INQUINANTI DALLE ACQUE CONTAMINATE, GRAZIE ALL'OSSIGENO PURO

L'anima green del Gruppo SIAD si esprime ancora una volta nella ricerca e nello sviluppo di tecnologie innovative per la salvaguardia dell'ambiente.

L'attività di ricerca applicata del Laboratorio di Biologia e Chimica Ambientale di SIAD ha permesso, infatti, di brevettare il Ground Bio2®, una nuova tecnologia di micro iniezione di ossigeno puro, in grado di bonificare le falde acquifere contaminate. Si tratta di un sistema per rimuovere gli inquinanti disciolti nelle acque in tutti quei siti dove, a seguito ad esempio della perdita di sostanze da serbatoi interrati, la falda acquifera sia rimasta contaminata.

L'ossigeno disciolto in situ consente la stimolazione dei processi di biodegradazione aerobica nell'acquifero, ad opera dei microorganismi autoctoni presenti nel terreno trattato. "I vantaggi di questa tecnologia sono molteplici. - spiega Eleonora Pasinetti, responsabile del Laboratorio di Biologia e Chimica Ambientale SIAD - Innanzitutto è facile da installare e gestire, non richiede l'utilizzo di energia elettrica, non produce rifiuti, né fenomeni di volatilizzazione degli inquinanti, tanto che il sistema può essere interrato continuando a mantenere operativo il sito".

Una tecnologia rivoluzionaria che vuole bene all'ambiente, senza incidere sulla produttività industriale perché, da un punto di vista impiantistico, il Ground Bio2® risulta molto compatto, riducendo al minimo l'ingombro nel sito. Senza contare che questa tecnologia, che sfrutta i processi di biodegradazione presenti in natura, consente di mantenere operativo il luogo di lavoro, senza dismettere anche solo parzialmente l'attività.

Il Ground Bio2®, brevettato nel 2006, è oggi tra le soluzioni più innovative sviluppate dal Gruppo SIAD, grazie all'attività di ricerca del Laboratorio di Biologia e Chimica Ambientale operativo presso il POINT di Dalmine. Un centro d'eccellenza nato nel 1989 per lo sviluppo delle applicazioni relative alla depurazione ed al trattamento delle acque reflue, che può vantare importanti Certificazioni di qualità. La qualità e le prestazioni dei prodotti per la sicurezza contraffatti potrebbero essere compromessi in modo significativo mettendo così a rischio gli utenti.

Yuet Foo continua: "I Partner collaboreranno con DuPont nell'analisi del mercato e porteranno all'attenzione gli esempi di violazione dei marchi di fabbrica. DuPont avrà tolleranza zero nei confronti dei trasgressori e intraprenderà le azioni legali che riterrà opportune. DuPont incoraggia gli utenti finali a cercare i tessuti Nomex® muniti di etichette distintive. In questo modo possono essere sicuri che i propri equipaggiamenti di sicurezza provengono da fornitori di cui DuPont si fida".



ILSA

UN NUOVO MARCHIO
A TESTIMONIARE
LA SUA EVOLUZIONE VERSO
BIOTECNOLOGIE ANCORA
PIÙ EVOLUTE

Dall'estrazione di molecole vegetali purissime, utilizzando tecnologie mutate dal settore farmaceutico e alimentare, fino all'imminente raddoppio dei nuovi impianti di produzione di liquidi, ecco le ultime tappe di un percorso che ha spinto l'azienda a darsi una nuova veste e a dismettere lo slogan "Agrotecnologie", dopo due decenni di utilizzo.

Il vecchio pay-off viene sostituito dal nuovo "The green evolution".

I nuovi prodotti vegetali, estratti con metodi unici al mondo, permettono oggi all'azienda di estendere il business ai settori della nutraceutica e della cosmesi, necessario quindi esprimere la nuova filosofia aziendale con un pay-off che non si limiti ad evocare il solo settore agricolo.

È ormai prossima la realizzazione dei nuovi impianti di estrazione e di idrolisi enzimatica dedicati esclusivamente alle linee vegetali. Le nuove linee produttive permetteranno ad Ilsa di differenziare il business e di incrementare la produzione di biostimolanti e prodotti ad azione specifica in grado di agire sul metabolismo secondario delle piante.

La nuova linea di prodotti di origine vegetale sarà denominata VIRIDEM.

Le nuove tecnologie permettono di estrarre da diverse fonti vegetali (per esempio le fabaceae) molecole che, mantenute integre, sono in grado di fortificare le colture e aumentare la loro resistenza allo stress.

Nessun altro operatore del settore è oggi in grado di realizzare prodotti di questo tipo. Per questi prodotti speciali, Ilsa si sta dotando di una rete nuova ed esclusiva di agenti-consulenti.

Estrarre molecole vegetali purissime per realizzare prodotti speciali, altamente efficienti sulle piante, è stato il fil rouge della filosofia operativa Ilsa negli ultimi 22 anni. Lungi dall'essere un cambiamento improvviso, è invece una evoluzione in atto dal 1993, anno in cui Ilsa inaugura il suo primo impianto di idrolisi enzimatica e dà il via a lunghi progetti di ricerca nel campo delle biotecnologie e della biostimolazione, con l'obiettivo, raggiunto nel 2013, di inserire in legge e presentare al mondo agricolo i primi prodotti di questa innovativa famiglia.

POLITECNICO DI MILANO: NUOVA MOLECOLA PER INCHIOSTRI, MATERIALI POLIMERICI E PNEUMATICI

BREVETTO DEL POLITECNICO DI MILANO

Brevettata dal Politecnico di Milano una nuova molecola in grado di attaccarsi stabilmente alle diverse forme del carbonio che danno rinforzo meccanico, conducibilità elettrica e termica (nerofumo, grafite, nanotubi, grafene) rendendole disperdibili in ambienti polari come l'acqua, ma anche in solventi a basso impatto ambientale ed in polimeri di diversa natura, senza comprometterne la tradizionale compatibilità con le matrici apolari.

La preparazione della molecola è molto semplice: non richiede solventi o catalizzatori e vede l'acqua come unico co-prodotto. La resa è molto alta, almeno il 95%, ed assicura un'efficienza atomica di più dell'80%. La base di partenza è il serinolo, un derivato della glicerina, disponibile anche in natura.

Caratteristica chiave della molecola è la sua natura bifronte, che le consente di essere solubile in acqua, ma anche di interagire stabilmente con sostanze a base di solo carbonio. Nella pur semplice molecola sono inoltre contenuti gruppi funzionali in grado di dar vita a svariate reazioni di polimerizzazione. Vengono così ottenuti polimeri innovativi, ad esempio poliuretani, ideali come leganti delle cariche nere in materiali compositi dalle proprietà avanzate.

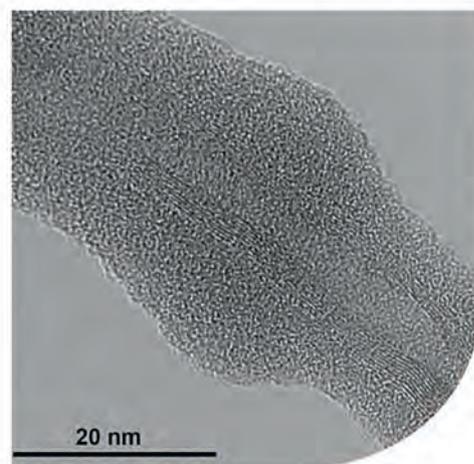
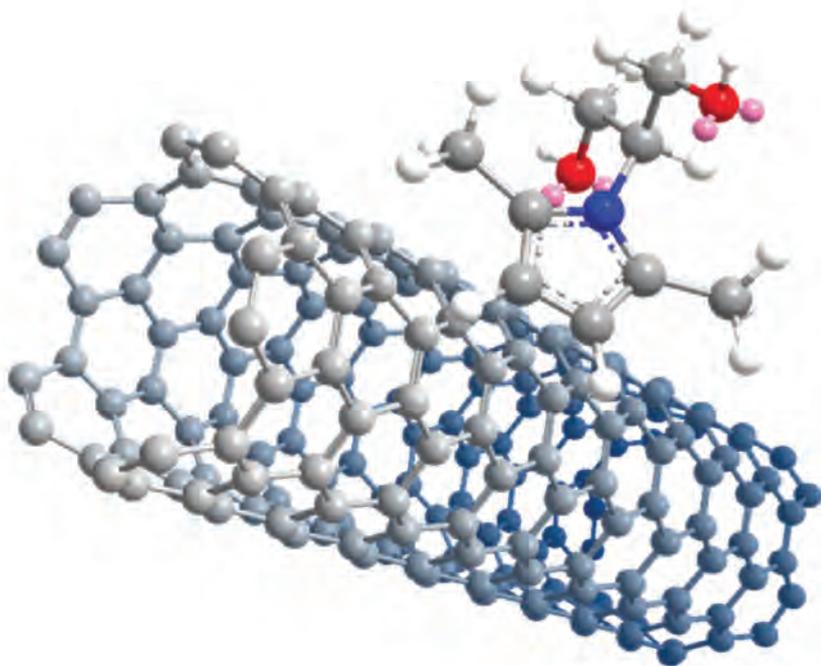
La novità

Il grande vantaggio dell'invenzione del Politecnico è che basta una semplice miscelazione per ottenere addotti stabili con una qualsiasi delle forme sopra citate del carbonio, evitando le reazioni chimiche oggi necessarie, costose, a volte pericolose, condotte con agenti chimici invasivi. Ciò rende in particolare possibile un più facile utilizzo delle nanocariche carboniose, i nanotubi ed il grafene, ultima frontiera della ricerca nel campo dei materiali con prestazioni avanzate.

Le applicazioni

Questa invenzione trova molte applicazioni. Nelle dispersioni per il trattamento delle superfici, soprattutto degli inchiostri, conferendo conducibilità elettrica a strati trasparenti, anche invisibili grazie alla piccola quantità di sostanze carboniose. Nei materiali compositi polimerici sia termoplastici che elastomerici, che vedono un drastico miglioramento di proprietà meccaniche, conducibilità elettrica, resistenza termica e resistenza alla fiamma, grazie alla migliore dispersione e all'intima interazione delle cariche nere con la matrice. È importante sottolineare che l'adesione delle cariche nere alla matrice polimerica consente l'utilizzo del materiale composito anche per sfidanti applicazioni dinamico-meccaniche quali quelle in mescole per pneumatici. Inoltre la stabile interazione delle nanocariche con le matrici polimeriche è fondamentale per prevenirne la dispersione nell'ambiente, prevenendo le problematiche ad essa collegate.

Grazie a questa invenzione, è possibile lavorare non solo per migliorare le prestazioni dei materiali esistenti, ma per promuovere l'ottenimento di nuove generazioni di materiali e di prestazioni.



Focus on Change: Planning the Next 20 Years

*Diversifying choices,
increasing opportunities*

25-27 March 2015

RAVENNA, ITALY

OMC 2015

OFFSHORE
MEDITERRANEAN
CONFERENCE
& EXHIBITION

www.omc2015.it



DELEGATE
REGISTRATION
now available
online

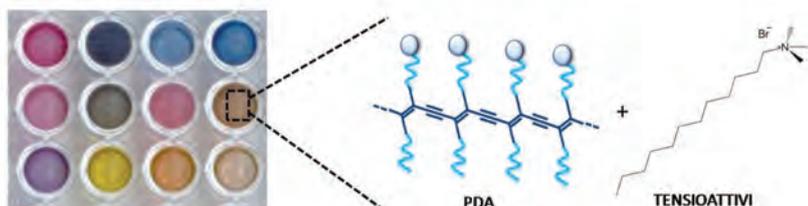
**MEET WITH OVER
600 EXHIBITORS**

VISITOR REGISTRATION
IS ONLINE

OMC CONFERENCE ORGANISER
conference@omc.it

IE International EXHIBITION ORGANISER
S Exhibition Exhibition
Services exhibition@omc.it

SVILUPPO DI SENSORI COLORIMETRICI PER TENSIOATTIVI A BASE DI POLIDIACETILENE



I DERIVATI DELL'ACIDO POLIDIACETILENICO (PDA) GRAZIE ALLE PROPRIETÀ COLORIMETRICHE E DI FLUORESCENZA UNICHE SONO STRUMENTI VERSATILI ED EFFICIENTI PER IL RILEVAMENTO DI UN'AMPIA CLASSE DI ANALITI. IN QUESTO ARTICOLO PRESENTIAMO L'EVOLUZIONE DI DERIVATI DEL PDA PER IL RILEVAMENTO DI TENSIOATTIVI IN AMBIENTE ACQUOSO

I polidiacetileni (PDA) sono polimeri coniugati che possiedono proprietà strutturali e cromatiche uniche¹. Questi polimeri, sintetizzati per la prima volta negli anni Sessanta², hanno attirato un considerevole interesse grazie alle loro proprietà colorimetriche, essendo caratterizzati da una colorazione blu, in soluzione o supportati su substrati solidi. I cambiamenti colorimetrici cui sono soggetti (generalmente dal blu al rosso) possono essere indotti da un'ampia serie di stimoli chimici, termici e meccanici: ad esempio il calore, la forza ionica della soluzione, la pressione meccanica ed interazioni con molecole, ioni e macromolecole biologiche^{3,4}. Ai cambiamenti colorimetrici sono associate anche emissioni (proprietà) di fluorescenza, aspetto che ha aperto la strada alla loro applicazione in microscopia.

I "domini polimerici" di PDA vengono

sintetizzati irraggiando i monomeri degli acidi diacetilени (tra questi il più comune è l'acido 10,12-tricosadinoico, TR) con luce ultravioletta di opportuna lunghezza d'onda. Le proprietà colorimetriche dei polimeri di PDA sono date dalla polimerizzazione topotattica ene-ino dei tripli legami sulle catene alchiliche, fenomeno reso possibile dall'auto-organizzazione in soluzione dei monomeri, stabilizzati da una rete di ponti a idrogeno (si veda Fig. 1). Le strutture di PDA possono essere assemblate in una serie di morfologie, quali vescicole, film sottili, mono-strati, fibre e nanotubi⁵. È stato osservato che i polimeri di PDA possono anche cambiare colore in modo reversibile, ritornando al colore blu dopo aver risposto ad uno "stimolo", fenomeno spesso osservato utilizzando dei derivati del TR opportunamente funzionalizzati sul gruppo di testa⁶.

* Premiato al workshop di GC-CS a Ferrara, 13 giugno 2014

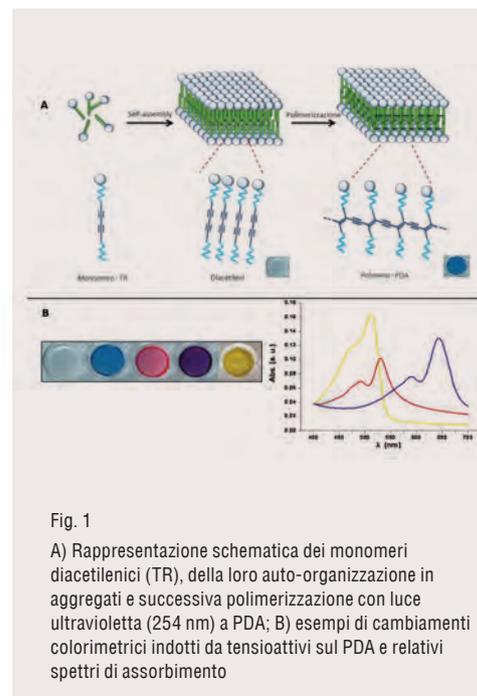


Fig. 1

A) Rappresentazione schematica dei monomeri diacetilени (TR), della loro auto-organizzazione in aggregati e successiva polimerizzazione con luce ultravioletta (254 nm) a PDA; B) esempi di cambiamenti colorimetrici indotti da tensioattivi sul PDA e relativi spettri di assorbimento



La versatilità di queste molecole negli ultimi anni è stata ulteriormente ampliata, dimostrando che il PDA può subire anche cambiamenti colorimetrici più ampi: dal blu al giallo, al verde, al porpora⁷.

In Fig. 1 sono rappresentati alcuni esempi di cambiamenti colorimetrici ed i relativi spettri di assorbimento nel campo dell'ultravioletto. Da queste preliminari indicazioni si può capire come sia molto ampia la gamma di applicazioni nelle quali i polimeri di PDA possono essere usati come sensori.

Tra le recenti applicazioni dei sensori a base di PDA si possono ricordare la funzionalizzazione con acido sialico per il rilevamento selettivo del virus dell'influenza⁸ o per l'identificazione di peptidi con funzione antimicrobica⁹. Data la natura anfifilica, il PDA è stato largamente utilizzato in liposomi, intercalato in lipidi per la misurazione del grado di inserzione e perturbazione dell'ambiente apolare delle membrane cellulari da parte di farmaci¹⁰, liquidi ionici¹¹ e proteine.

Nel campo dei materiali, il TR è stato utilizzato per la cristallizzazione orientata e morfologicamente controllata di cristalli di carbonato di calcio¹². Negli ultimi anni sono stati presentati numerosi esempi di applicazioni del PDA immerso o supportato su materiali polimerici naturali (carta)¹³ o sintetici¹⁴ per il rilevamento di solventi organici volatili (VOC) tossici o composti

in fase gassosa. Sono da ricordare, in quanto molto promettenti da un punto di vista analitico, le applicazioni del PDA per il rilevamento di diverse specie batteriche, tramite l'interazione supramolecolare con esopolisaccaridi batterici¹⁵ e l'utilizzo di derivati polietossilati del PDA per drug-delivery¹⁶.

In particolare, i film di PDA supportati (sintetizzabili attraverso diverse tecniche quali *Langmuir trough*¹⁷, deposizione tramite *dip-coating*¹⁸ o *spin-coating*¹⁹) presentano vantaggi pratici in quanto sistemi stabili e robusti, inoltre le loro proprietà molecolari e macroscopiche possono essere controllate meglio rispetto ai sistemi vescicolari²⁰.

In questo articolo presentiamo una promettente applicazione del PDA supportato su matrici di polimetilmetacrilato (PMMA) come sensore per tensioattivi. Il PMMA è un materiale polimerico dotato di ottime proprietà di trasparenza, biocompatibile e spesso utilizzato come sostituto di matrici vetrose. I sensori a base di PDA-PMMA così ottenuti sono stati impiegati per identificare la presenza di tensioattivi in ambiente acquoso. I tensioattivi sono composti chimici generalmente sintetici, componenti di base di detergenti ed emulsionanti. Costituiscono una vasta e diversificata classe di sostanze applicate ad ampio spettro in vari settori industriali. Data la loro ampia diffusione e

le proprietà anfifiliche sono degli inquinanti importanti dell'ambiente acquatico, specie se recalcitranti alla degradazione.

In Fig. 2A sono riassunti schematicamente il sistema sperimentale e la morfologia dei film ottenuti. Sono stati preliminarmente impiegati due monomeri diacetenilici: l'acido 10,12-tricosadinoico (TR) e la 10,12-tricosadiinammina (TR-NH₂). I monomeri, una volta portati in soluzione, sono stati depositati attraverso *spin-coating* su un sottile supporto circolare di PMMA. Le Fig. 2B e 2C sono scansioni in microscopia elettronica (SEM) del supporto prima (2B) e dopo (2C) la deposizione dei domini di PDA. Si può osservare che i domini di PDA si organizzano in strutture rettangolari più o meno irregolari che ricoprono completamente il supporto polimerico. Dopo polimerizzazione con luce ultravioletta (254 nm) i film di PDA/PMMA (prodotti usando solo TR) e di PDA-NH₂/PDA/PMMA (prodotti usando un rapporto 1:9 di TR-NH₂:TR) sono virati nel blu e, dipendentemente dall'esposizione a stimoli esterni (cambiamento di temperatura o presenza del tensioattivo), cambiano ulteriormente colore in porpora, rosso e giallo.

Più in dettaglio per quanto riguarda l'effetto della temperatura si è osservato come i domini di PDA su PMMA, dopo essere stati scaldati, abbiano subito la classica trasformazione colorimetrica nel rosso. Tuttavia dopo un ulteriore irraggiamento

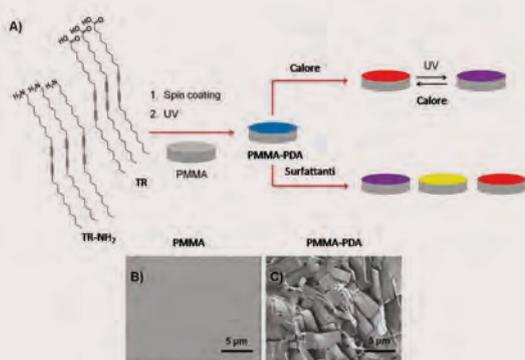


Fig. 2
A) Rappresentazione schematica del sistema sperimentale utilizzato per la sintesi di PDA immerso in matrice polimerica (PMMA). Immagini in microscopia a scansione elettronica (SEM) del supporto di PMMA prima (B) e dopo (C) il coating con molecole di PDA

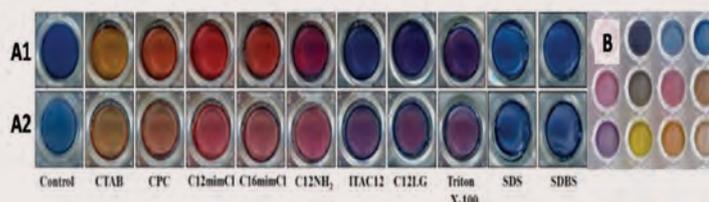


Fig. 3
A) Cambiamenti colorimetrici indotti da tensioattivi (concentrazione 1 mM) su PDA (A1) e su PDA-NH₂ (A2); B) esempi di cambiamenti colorimetrici indotti da mix di tensioattivi sul PDA

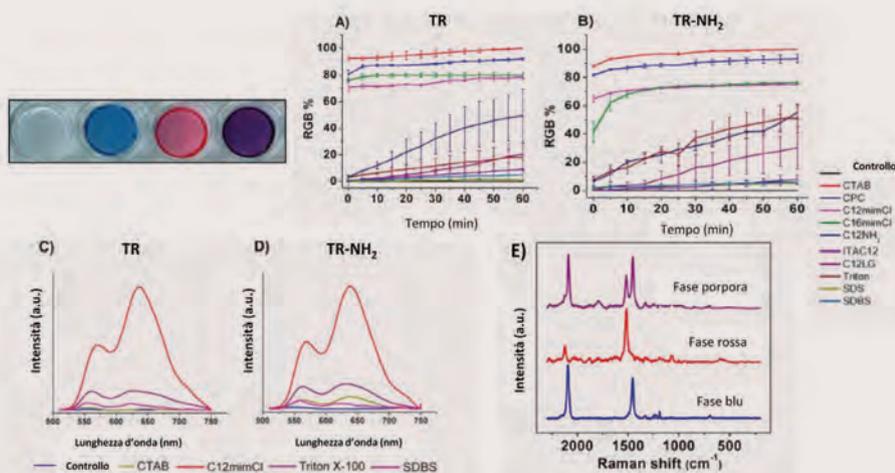


Fig. 4
Cinetiche dei cambiamenti colorimetrici indotti da tensioattivi su film di PDA (A) e PDA-NH₂ (B). Spettri di emissione di fluorescenza di PDA (C) e PDA-NH₂ (D) ($\lambda_{ex} = 482 \text{ nm}$); E) spettri Raman delle fasi blu, rossa e porpora del PDA supportato

con raggi ultravioletti si è formata una fase porpora che, una volta analizzata in microscopia, ha indicato la ricomparsa della fase blu, segno di un cambiamento colorimetrico reversibile.

Utilizzando i derivati PDA-PMMA sono stati testati tensioattivi di tipo cationico (come il comune cetiltrimetilammonio bromuro-CTAB), o il CPC (cetilpiridinio cloruro, largamente utilizzato come antibatterico), tensioattivi anionici (come l'SDS, sodio dodecil solfato, o l'SDBS) e non ionici come il Triton X-100. Sono stati testati anche dei liquidi ionici (composti organici ionici liquidi a temperatura ambiente)²¹, in particolare sali di imidazolio a lunga catena alchilica (in Fig. 3 C12mimCl e C16mimCl), ascrivibili alla classe dei tensioattivi cationici e derivati di carboidrati con catene alchiliche, ascrivibili alla classe dei tensioattivi non ionici (in Fig. 3 ITAC12 e C12LG).

In Fig. 3 si osservano i cambiamenti colorimetrici indotti dall'esposizione del PDA o del PDA-NH₂ ai tensioattivi delle varie classi (cationici, anionici e non-ionici). Si noti come il CTAB, ad esempio, dia luogo ad una colorazione gialla con il solo PDA ed a una colorazione giallo-arancio con PDA-NH₂/PDA. I tensioattivi anionici invece non imprimono repentini cambiamenti colorimetrici e le soluzioni assumono la colorazione rossa.

In Fig. 3B si possono osservare le risposte colorimetriche di PDA a mix di tensioattivi in soluzione. L'immagine presenta dati preliminari, che indicano come un insieme di derivati di PDA possa potenzialmente essere

utilizzato come strumento per identificare analiti specifici in soluzione.

Nello specifico, in Fig. 4 si può osservare come le risposte colorimetriche del PDA, che forniscono dati veloci ma qualitativi, siano accompagnate da risposte quantitative in microscopia di fluorescenza, in spettroscopia Raman o con più economici spettrofotometri UV-vis. I cambiamenti colorimetrici del PDA/PMMA sono quindi quantificabili usando dei semplici algoritmi di analisi delle immagini acquisite digitalmente. In questo modo si possono ottenere delle curve cinetiche delle variazioni colorimetriche del PDA esposto ai tensioattivi, misurando le variazioni temporali delle componenti red-green-blue (RGB) delle scansioni digitali.

Sono in fase di sperimentazione derivati del PDA a diverse strutture molecolari,

impiegando derivati del TR che vanno ad implementare la gamma colorimetrica, aumentandone la sensibilità e la selettività per gli analiti. In particolare si modifica la "testa polare" del monomero TR di partenza (un acido carbossilico), introducendo delle modifiche strutturali che rendano la parte esposta in soluzione apolare, polare, ionica o non ionica.

In Fig. 5 è stata schematizzata la possibile interazione del PDA (supportato o in soluzione) con un tensioattivo cationico di largo impiego (in figura il CTAB). Repentini cambiamenti colorimetrici della soluzione avvengono a causa della perturbazione della rete dei doppi e tripli legami nell'ambiente apolare interno dei polimeri di PDA e dei legami a idrogeno presenti sulle teste polari dei monomeri. Allo stesso tempo le molecole

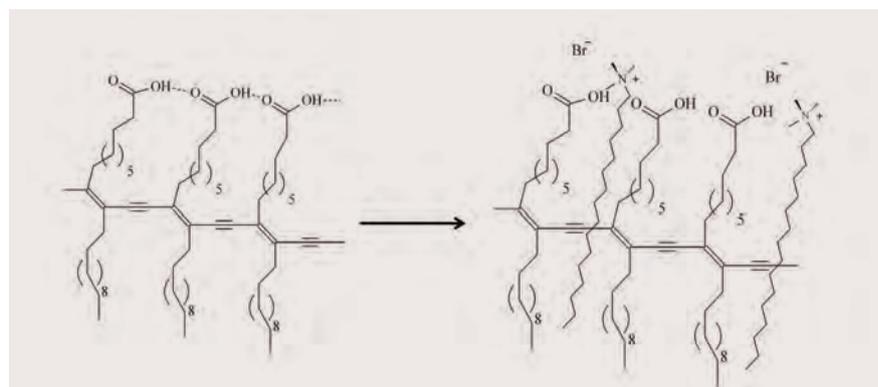


Fig. 5
Rappresentazione schematica dell'interazione proposta dei tensioattivi (in figura il CTAB) con i polimeri di PDA



di tensioattivo alterano la rete di ponti a idrogeno che si crea tra i residui carbossilici delle teste polari, creando delle interazioni con le porzioni cariche dei tensioattivi. In questo studio i dati indicano che le differenze nelle lunghezze delle catene alchiliche (a 12 o 16 atomi di carbonio) dei tensioattivi non sembrano giocare un ruolo determinante nei cambiamenti colorimetrici ottenuti. Le differenze di carica tra le teste polari del PDA e dei tensioattivi (positivo-negativo) sembrano essere invece un elemento fondamentale nel determinare la tipologia di colore generato.

In questo studio è stato quindi osservato per la prima volta un cambiamento colorimetrico rosso-porpora ottenuto dopo irraggiamento all'ultravioletto, che mostra un cambiamento reversibile dalla fase rossa a quella blu iniziale del PDA supportato su PMMA. Sono state ottenute inoltre delle specifiche risposte colorimetriche con tecniche spettroscopiche corrispondenti a fasi rosse, gialle e porpora del PDA, indotte da diversi gruppi di molecole anfifiliche (tensioattivi e liquidi ionici).

La versatilità del sistema utilizzato apre la strada allo sviluppo di sensori composti da strumenti analitici, in cui la risposta colorimetrica di un insieme di derivati del PDA viene trattata con strumenti statistici che ne evidenziano le differenze, che permettano di rilevare inquinanti in ambiente acquoso direttamente in campo per via colorimetrica o impiegando tecniche spettroscopiche (UV-vis) semplici e poco costose.

BIBLIOGRAFIA

- ¹X. Sun *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 4244.
- ²G. Wegner, *Z. Naturforsch. B*, 1969, **24**, 824.
- ³J.A. Dong, J.M. Kim, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 805.
- ⁴R. Jelinek, M. Ritenberg, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 21192.
- ⁵O. Yarimaga *et al.*, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2469.
- ⁶M.A. Reppy, B. Pindzola, *Chem. Commun.*, 2007, 4317.
- ⁷K.P. Kootery *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, **6**, 8613.
- ⁸a) A. Reichert *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**(2), 829; b) D. Charych *et al.*, *Science*, 1993, **261**(5121), 585.
- ⁹S. Kolusheva *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2000, **18**, 225.
- ¹⁰D. Evrard *et al.*, *Pharm. Res.*, 2001, **18**, 943.
- ¹¹N. Gal *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, **1818**, 2967.
- ¹²A. Berman *et al.*, *Science*, 1995, **269**(5223), 515.
- ¹³T. Eaidkong *et al.*, *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**, 5970.
- ¹⁴J. Lee *et al.*, *Nature Communications*, 2013, **4**, 1650.
- ¹⁵M. Rangin, A. Basu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**(16), 5038.
- ¹⁶E. Gravel *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 400.
- ¹⁷H. Jiang *et al.*, *J. Mater. Chem.*, 2011, **21**, 4518.
- ¹⁸R.W. Carpick *et al.*, *J. Phys. Condens. Matter.*, 2004, **16**, R679.
- ¹⁹H. Jiang *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, 2010, **500**, 100.
- ²⁰M. Ritenberg *et al.*, *ChemPlusChem*, 2012, **77**, 752.
- ²¹C. Samorì *et al.*, *Ecotox. Environ. Safe.*, 2010, **73**, 1456.

Colorimetric Sensors of Polydiacetylenes for Amphiphilic Compounds

Detection and identification of pollutants is essential for safety and quality assessment. Polydiacetylenes (PDA) are conjugated polymers that have been extensively studied as a sensor matrix, because of their color (blue-to-red) and fluorescence (none-to-fluorescent) changes in response to environmental cues. In this study PDA underwent distinct color and fluorescence transitions to purple, red, and yellow phases. Color changes are induced by amphiphilic substances and the chromatic transformations are correlated to the analyte structures, properties and concentration.

DANILO MALFERRARI¹, STELLA BEGLARYAN², PAOLA GALLETTI^{1,2}, MARGARITA RITENBERG³, KAVIYA P. KOOTERY³, ROMAN VOLINSKY³, SOFIYA KOLUSHEVA³, RAZ JELINEK³, EMILIO TAGLIAVINI^{1,2}

¹CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA INDUSTRIALE ENERGIA & AMBIENTE (CIRI EA) UNIVERSITÀ DI BOLOGNA RAVENNA CAMPUS

²DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN" UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

³DEPARTMENT OF CHEMISTRY E ILSE KATZ INSTITUTE FOR NANOSCALE SCIENCE AND TECHNOLOGY, BEN-GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV ISRAEL

DANILO.MALFERRARI2@UNIBO.IT

METODOLOGIE CHIMICHE SOSTENIBILI ORIENTATE ALLA SCALABILITÀ



"On arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extend over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry but mankind is."

Giacomo Ciamician, *Science*, 36 (1912), 385

L'industria chimica, alla cui produzione è legato gran parte del benessere della società dei consumi, è anche una delle principali responsabili delle problematiche ambientali dovute al rilascio nell'ambiente di sostanze pericolose.

Il concetto di una chimica sostenibile, introdotto nella comunità scientifica nel 1990 da Paul Anastas¹ e definito nel 2000 dalla IUPAC², si impone oggi come dovere alla comunità scientifica e industriale; essa trae tuttavia le sue origini in tempi ben più remoti, nei suggestivi miraggi di Giacomo Ciamician, noto chimico italiano e appassionato osservatore dei processi chimici naturali che nei suoi quaderni già auspicava la possibilità che un giorno potesse esistere una chimica che imparasse dalla natura i processi e ne sfruttasse le fonti senza distruggerne la capacità di auto sostenersi³.

Attualmente l'interesse verso questa disciplina riflette un profondo cambiamento socio-economico: dall'approccio alla minimizzazione del rischio chimico attraverso la riduzione dell'esposizione e il rinforzo dei controlli, si è passati all'idea di eliminare alla fonte la possibilità di produrre sostanze pericolose attuando misure di prevenzione. Il fascino e la forza della green chemistry risiedono nel fatto che essa può comportare notevoli benefici economici oltre che ambientali. L'industria che la applica, in linea

di principio, riduce drasticamente i costi di processo poiché, nel momento in cui i rifiuti e le sostanze pericolose vengono eliminate, i costi di gestione ambientale, di stoccaggio e di smaltimento vengono abbattuti; analogamente l'uso ridotto di solventi e di processi di lavorazione e purificazione abbassa i costi energetici e dei materiali⁴. Una misura semplice ma abbastanza completa di efficienza di un processo industriale è rappresentata dall'*E factor*, definito come la quantità effettiva di rifiuti prodotti rispetto al prodotto utile.

Esso tiene conto della resa del processo e include i reagenti, la perdita di solvente, eventuali co-reagenti e, in linea di principio, anche l'energia. L'*E factor* ideale è zero. Più è alto il suo valore maggiori sono i rifiuti e di conseguenza è più alto l'impatto ambientale. Comunemente valori di *E factor* compresi tra 50 e 100 si riscontrano nei processi di produzione di "fine chemicals" o di prodotti dell'industria farmaceutica⁵ (Fig. 1).

Questo valore così alto può essere attribuito alla natura multi-steps di questo tipo di produzione ove, tipicamente, ogni passaggio è condotto separatamente con protocolli di lavorazione, isolamento e purificazione che sommati aumentano notevolmente la quantità di rifiuti prodotti.

Una delle maggiori reticenze nell'attuazione della rivoluzione sostenibile che si richiede

QUESTO LAVORO RIASSUME ALCUNI DEI RISULTATI OTTENUTI NELLA PROGETTAZIONE DI PROCESSI CHIMICI ECO-SOSTENIBILI IN ASSENZA DI CATALIZZATORI E SOLVENTI ORGANICI, NELLA SELEZIONE DI CATALIZZATORI COMPATIBILI CON MEZZI DI REAZIONE E REATTORI ALTERNATIVI VOLTI AL RISPARMIO DI TEMPO E DI ENERGIA, E NELLO STUDIO DI NUOVI CATALIZZATORI ETEROGENI COMPATIBILI CON TECNOLOGIE A FLUSSO CONTINUO CHE CONSENTANO SCALABILITÀ ED EFFICIENZA

oggi all'industria risiede nel costo associato all'impiego di solventi e reagenti più *green* che non controbilanciano il risparmio nei costi di smaltimento, legati ai rifiuti prodotti dalle tecnologie convenzionali. Un'altra considerazione riguarda le tecnologie: le trasformazioni e i processi alternativi richiedono strumentazioni e impianti totalmente innovativi e spesso la scalabilità delle nuove tecnologie e la loro portata non bilanciano l'iniziale investimento necessario per la configurazione di un nuovo impianto produttivo. Inoltre per processi come *work-up* e purificazione le possibilità di adottare alternative più ecocompatibili sono scarse⁶. Nonostante la potenzialità della green chemistry di portare al raggiungimento di obiettivi sia ambientali che economici, il suo concreto sviluppo non può prescindere dal passaggio attraverso un programma integrato

$$E \text{ factor} = \frac{\text{Total waste (kg)}}{\text{Product (kg)}}$$

Settore industriale	Produzione annuale (t)	E-factor	Rifiuti prodotti (t)
Oil refining	10 ⁶ -10 ⁸	Ca. 0.1	10 ⁵ -10 ⁷
Bulk chemicals	10 ⁴ -10 ⁶	<1-5	10 ⁴ -5x10 ⁶
Fine chemicals	10 ² -10 ⁴	5-50	5 x 10 ² -5 x 10 ⁶
Pharmaceuticals	10-10 ³	25-100	2.5 x 10 ² -10 ⁶

Fig. 1
Valori di *E-factor* nell'industria chimica

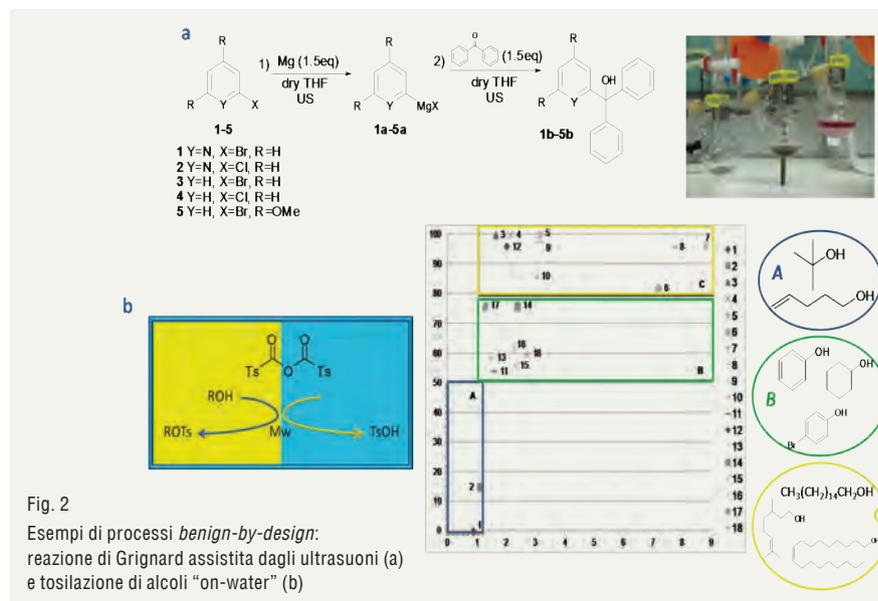
*Medaglia G. Ciamician assegnata dalla Divisione di Chimica Organica al convegno della SCI 2014 di Arcavacata di Rende (CS)



ricerca scientifica-industria, anche noto come filosofia *triple bottom line*, che stabilisce che un'impresa è economicamente sostenibile solo se in grado di realizzare contemporaneamente gli obiettivi della protezione ambientale, dei benefici sociali e delle esigenze di mercato⁷. La *triple bottom line* è un'idea forte che consente di valutare il successo delle nuove tecnologie ambientali. È chiaro infatti che anche il processo più altamente eco-compatibile non può imporsi sul mercato se non è economicamente vantaggioso; allo stesso modo, va assolutamente evitato un mercato che ignori completamente le esigenze ambientali. Perché la green chemistry si trasformi in pratica industriale di *sustainable chemistry* c'è dunque bisogno di uno sforzo da parte del mondo accademico nell'orientare la ricerca verso, appunto, la sostenibilità industriale, attraverso un attento studio comparativo dei rischi, delle prestazioni di processo, della conservazione delle fonti rispetto alle tecnologie e ai composti chimici utilizzati. Questo lavoro ha lo scopo di riassumere alcuni dei risultati ottenuti in tal senso.

Benign by design: reazioni in assenza di catalizzatori

Il concetto di trasformazioni in assenza di catalizzatore è abbastanza recente e solo in apparenza in contrasto con la necessità di abbattere la richiesta energetica di una trasformazione attraverso l'uso di catalizzatori efficienti. L'emergente sviluppo di reattori che sfruttano fonti alternative di energia quali ultrasuoni o microonde⁸, il cui impiego su scala industriale sta diventando sempre più concreto⁹, o di reattori che sfruttano l'energia meccanica derivante dal miscelamento ad elevate velocità in mulini a palle (*ballmilling*) o da elevate pressioni interne al campione (*Q-Tube*), ha consentito di sperimentare condizioni di reazione in passato considerate estreme, in assoluta sicurezza e in tempi brevissimi¹⁰. Classiche reazioni organiche di interesse industriale, così come reazioni di interesse per la chimica farmaceutica, quali trasformazioni a più componenti, sono oramai realizzabili in assenza di catalizzatori con o senza la presenza di solvente. Un esempio è costituito dalle nuove versioni della sintesi di reattivi di Grignard assistita dalle microonde¹¹ e dagli ultrasuoni¹², ove da un lato la sicurezza della strumentazione, dall'altro le blande condizioni di reazione adottate, consentono di limitare



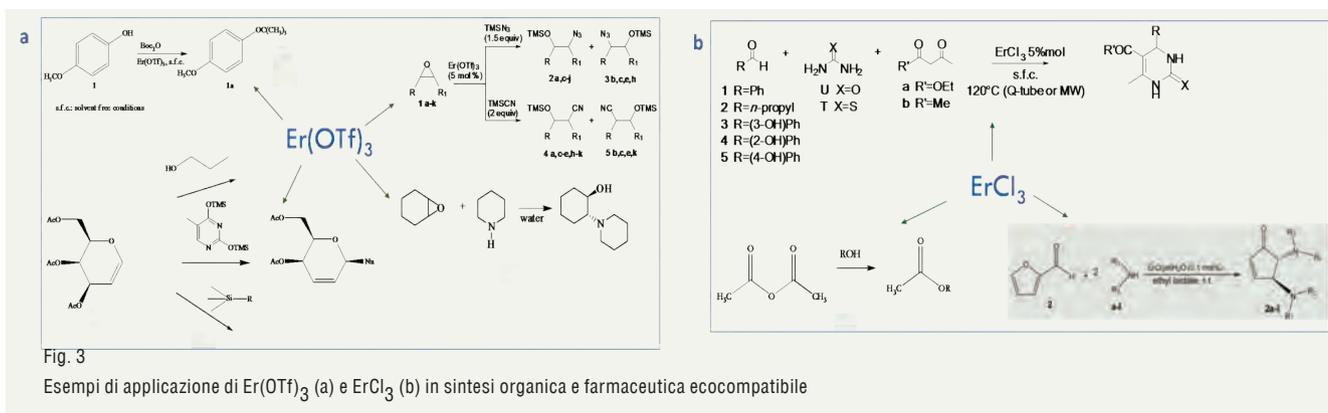
al minimo il rischio di esplosione connesso a questa tradizionale trasformazione organica e di realizzare trasformazioni *one-pot* in cui il Grignard sintetizzato è "spento" in sequenza perché utilizzato in un passaggio successivo senza necessità di purificazione intermedia. La versione assistita dagli ultrasuoni in particolare, per via delle modeste temperature richieste e dell'eliminazione del fenomeno degli archi voltaici generati dal magnesio sotto azione delle microonde (*arching*), si presta allo scalaggio industriale con maggiore sicurezza per l'operatore rispetto alla versione assistita dalle microonde (Fig. 2).

L'impiego di nuove tecnologie di reazione ha fatto inoltre emergere la possibilità di sfruttare l'acqua come solvente multi-funzione nelle reazioni organiche. L'acqua, il solvente più economico ed eco-compatibile che esista, muta infatti le sue caratteristiche chimico-fisiche in condizioni di elevate pressioni e temperature, avvicinandosi ad un comune solvente organico¹³. È dimostrato inoltre, che l'acqua ha la capacità di attivare e spingere a completezza le reazioni organiche che avvengono allo stato di emulsione, ovvero all'interfaccia che essa crea con reagenti o prodotti immiscibili. Sfruttando tale effetto "on water" è possibile progettare *ab initio* versioni in assenza di catalizzatore di trasformazioni che prevedano l'impiego di reagenti lipofili o la formazione di prodotti recuperabili dall'acqua per semplice separazione di fase¹⁴. Un esempio recente è costituito dalla tosificazione "on-water" di alcoli e fenoli altamente lipofili, assistita dalle microonde¹⁵ e totalmente priva di basi

o catalizzatori acidi di Lewis. Sostituendo una quantità sub-equivalente di anidride tosilica all'impiego dei comuni cloruri, eliminando separazione, purificazione da ogni traccia di catalizzatore, si realizza una reazione efficiente che è un buon esempio di protocollo di impiego comune, caratterizzato da un bassissimo valore di *E factor*.

Catalisi omogenea: impiego dei sali di erbio

La catalisi omogenea, in particolare la catalisi acida di Lewis, è largamente impiegata nella maggioranza dei processi industriali che vanno dall'industria farmaceutica a quella manifatturiera passando per quella petrolchimica. Lo sviluppo su larga scala di tali catalizzatori è stato dovuto anche alla scoperta che triflati e cloruri di metalli di transizione [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, InCl_3 ecc.]¹⁶ e di lantanidi (LaCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, ErCl_3 , $\text{Er}(\text{OTf})_3$, ecc.)¹⁷ possono essere utilizzati come catalizzatori acidi di Lewis in solventi contenenti acqua. Esiste una correlazione fra l'attività catalitica in H_2O e due particolari costanti caratteristiche dei cationi metallici: la costante d'idrolisi, K_h , e la WERC, costante di velocità di scambio di molecole di H_2O nella sfera di coordinazione del metallo. Composti metallici efficienti come catalizzatori acidi di Lewis in acqua hanno $4,3 < \text{p}K_h < 10,8$ e una $\text{WERC} > 3,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. I cationi con valori di $\text{p}K_h < 4$ danno elevate quantità di protoni con conseguente intervento di un meccanismo catalitico di tipo Brønsted, diversamente valori di $\text{p}K_h > 10$ danno una così scarsa acidità di



Lewis da non riuscire a catalizzare la reazione in esame. Sono inoltre necessari alti valori di WERC per poter consentire un'efficiente velocità di scambio del catione metallico tra molecole di acqua e molecole di substrato da attivare.

L'erbio(III) è uno dei cationi più attivi¹⁸; i suoi valori di $\text{p}K_{\text{a}}$ e di WERC sono 7,9 e $1,4 \times 10^8$ rispettivamente; i sali di erbio sono inoltre particolarmente convenienti da un punto di vista economico e ambientale in quanto il loro costo è stato abbattuto dall'impiego massivo che ne fa l'industria delle telecomunicazioni, e la loro tossicità è paragonabile a quella del cloruro di sodio ($\text{LD}_{50} = 4.417 \text{ mg/kg}$ per l' ErCl_3 contro 4.000 mg/kg di NaCl). I sali di erbio impiegati in sintesi organica possono essere riutilizzati senza significativa perdita di attività. Molto spesso, nei processi che ricorrono all'uso di tali catalizzatori, in seguito al work-up, la fase acquosa può essere evaporata per fornire il sale di Er(III), che può essere riutilizzato dopo anidificazione su P_2O_5 . Le condizioni di reazione sono praticamente neutre: una soluzione 0,1 M di $\text{Er}(\text{OTf})_3$ in acqua è solo debolmente acida (pH 5,9), e le fasi acquose dopo il work-up risultano anche meno acide (pH 6,6) (Fig. 3).

Questo spiega il recente apparire in letteratura di molteplici esempi di impiego di tali catalizzatori in reazioni chiave per l'industria di "fine chemicals" (protezioni e deprotezioni di alcoli e fenoli, apertura e riarrangiamento di epossidi, riarrangiamenti di Ferrier)¹⁹ e in trasformazioni di interesse per l'industria farmaceutica (reazione di Biginelli, idrolisi controllata di secoiridoidi, sintesi di diamminoenoni)²⁰. In tutti i protocolli, particolare enfasi è posta sulla compatibilità di tali catalizzatori con ambienti non anidridi, solventi poco tossici o assenza di solventi, con reattori alternativi e alternative fonti di

energia, nonché sulla possibilità di recupero e riutilizzo del catalizzatore stesso a seguito di semplici e scalabili procedure di work-up. Recentemente l' $\text{Er}(\text{OTf})_3$ è stato proposto anche come catalizzatore di elezione per la catalisi bifunzionale in fase omogenea. La sua caratteristica di catione hard infatti lo rende particolarmente affine a leganti ossigenati, più di quanto non accada con leganti azotati, consentendone l'impiego come catalizzatore acido di Lewis in presenza di ammine che esplicano contemporaneamente l'azione di basi di Bronsted, senza incorrere nel fenomeno dell'auto-neutralizzazione. Questa accattivante frontiera della catalisi è stata già applicata alla sintesi di δ -lattoni, la quale può persino essere resa enantioselettiva in presenza di un induttore di chiralità che coordini l'Er(III) in soluzione²¹.

La catalisi eterogenea: acidi di Lewis supportati

La catalisi eterogenea ha un grande impatto sia in chimica organica che farmaceutica. L'accurata scelta del catalizzatore permette di aumentare la chemo-, regio- e stereoselettività delle reazioni e sostituire specie tossiche usate in quantità stechiometriche con reagenti supportati meno pericolosi, più maneggevoli e riciclabili. Inoltre, l'uso dei sistemi eterogenei, rispetto a quelli omogenei, permette lo sviluppo di processi tandem efficienti, sostituendo laboriosi work-up con semplici filtrazioni o centrifugazioni. Infine il passaggio dalla catalisi omogenea a quella eterogenea apre la strada alla scalabilità dei processi attraverso l'impiego di sistemi a flusso continuo i cui vantaggi su scala industriale sono ormai riconosciuti²². La ricerca di nuovi sistemi eterogenei per la catalisi acida ha oggi due obiettivi distinti: ricercare e ottimizzare nuovi supporti

su cui ancorare cationi metallici attivi e progettare nuovi complessi metallici da ancorare a tale supporti. Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente aumento nell'uso di catalizzatori eterogenei; il loro impiego è diretto principalmente all'uso di supporti commerciali, in particolare resine polistireniche e a base di silice²³. Molti di questi sistemi sono costituiti da copolimeri di polistirene(PS)-divinilbenzene(DVB). Poiché tali supporti mostrano importanti limitazioni, quali bassa capacità di carico, bassa stabilità meccanica, limitato accesso ai siti attivi e necessità di lavorare in un solvente organico per il rigonfiamento della resina²⁴, lo studio di nuovi tipi di cross-linkers sembra molto promettente. Recentemente è stato sviluppato un nuovo approccio basato su "Fase Liquido Ionico Supportata"(SILP), dove una cospicua quantità di sale di imidazolio è legata covalentemente al supporto formando un liquido ionico multistrato²⁵, utilizzabile sia come catalizzatore²⁶ che come supporto di nanoparticelle²⁷, mimando il comportamento del liquido ionico in bulk.

In parallelo all'uso di resine polistireniche si è sviluppato negli ultimi anni un notevole interesse per reagenti supportati su silice. La MCM-41²⁸ può essere considerata il più importante materiale siliceo mesoporoso. È stato modificato per produrre nuovi materiali ibridi che trovano applicazioni in catalisi, risanamento ambientale, applicazioni biologiche e *drug delivery*²⁹. Tale supporto termo- e chemo-resistente è stato scelto per l'ancoraggio alla sua superficie del ErCl_3 , estendendone l'applicabilità a quei sistemi in cui il semplice sale risulta insolubile. Il catalizzatore supportato, realizzato con banali passaggi sintetici a basso impatto ambientale, è stato efficientemente applicato in reattori non convenzionali, quali microonde e ultrasuoni e

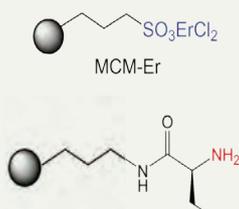


Fig. 4
Catalizzatori supportati su silice MCM-41 a base di Er(III)

ne è stata dimostrata la robustezza strutturale, la resistenza chimica e l'elevato turnover grazie ai bassi valori di *leaching* metallico. Analogamente tale catalizzatore è stato applicato in sistemi a flusso continuo³⁰ (Fig. 4). Molto recentemente è stata proposta una versione bifunzionale di tale catalizzatore supportato a base di Er(III)³¹. Ricependo i risultati ottenuti in fase omogenea l'Er(III) è stato ancorato sulla superficie della silice come cloruro, utilizzando come legando un amminoacido modificato ove il gruppo amminico fosse in grado di esplicare l'azione di base di Brønsted. I risultati preliminari risultano promettenti vista l'assenza di processo di neutralizzazione e l'evidente cooperazione delle due funzionalità nella cavità dei pori del supporto mesoporoso.

Conclusioni e prospettive

La ricerca volta alla definizione di processi eco-compatibili che tengano conto della loro applicazione industriale appare oggi una disciplina emergente e fondamentale. L'attenzione ai sottoprodotti, alla gestione di solventi e rifiuti, al riciclo dei catalizzatori, al loro smaltimento e alla scalabilità dei processi catalitici tramite il passaggio su sistemi a flusso continuo, sono oramai diventati obiettivi di pari importanza rispetto alle rese e alle condizioni di reazione. Questa rivoluzione in atto al contempo nella ricerca e nell'industria, si propone come obiettivo finale la convergenza dei risultati individuali, verso lo sviluppo di una serie di processi eco-sostenibili che soppiantino la produzione classica di molecole complesse con delle trasformazioni *green*. Molto ancora c'è da fare sulla revisione di vecchi processi industriali sfruttando le opportunità delle tecnologie emergenti, così come sul piano del trasferimento delle stesse su scala industriale. Contemporaneamente la ricerca di nuovi catalizzatori che ben si accordino con tali tecnologie è una strada ancora tutta da

percorrere per la ricerca di base che in essi trova nuovi spunti per l'accrescimento della conoscenza dei meccanismi delle reazioni catalitiche in fase omogenea ed eterogenea.

BIBLIOGRAFIA

- ¹P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry-Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998, 30.
- ²IUPAC, Working Party on Synthetic Pathway and Processes in Green Chemistry, 2000.
- ³G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385.
- ⁴P.T. Anastas *et al.*, *Appl. Catal. A: General*, 2001, **221**, 3.
- ⁵K.R. Seddon, *Green Chem.*, 1999, **1**, G58.
- ⁶M.C. Bryan *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 6007.
- ⁷P. Tundo, *Green Chemistry Series N° 1*, Collection of lectures, P. Tundo (Ed.), 2004.
- ⁸a) G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 1902; b) C.O. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Div.*, 2009, **13**, 71.
- ⁹C. Leonelli, T.J. Mason, *Chemical Engineering and Processing*, 2010, **49**, 885.
- ¹⁰M.B. Gawande *et al.*, *ChemSusChem*, 2014, **7**, 24.
- ¹¹B. Gutmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7636.
- ¹²G. Cravotto *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 2806.
- ¹³C.J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 68.
- ¹⁴a) M.B. Gawande *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5522; b) S. Narayan *et al.*, *Organic Synthesis in Aqueous Suspension: Chemistry 'On Water'*, in *Organic Synthesis in Water*, U. Lindstrom (Ed.), Blackwell Scientific, 2007.
- ¹⁵M. Oliverio *et al.*, *RSC Advances*, 2013, **3**, 2548.
- ¹⁶F. Fringuelli *et al.*, *Current Organic Chemistry*, 2003, **7**, 1661.
- ¹⁷S. Kobayashi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8287.
- ¹⁸R.C. Cooks, P.S.H. Wong, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **26**, 28.
- ¹⁹a) A. Procopio *et al.*, *Synthesis*, 2006, **15**, 2608; b) A. Procopio *et al.*, *Synthesis*, 2011, **1**, 73; c) A. Procopio *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5150; d) A. Procopio *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 2289.
- ²⁰a) M. Oliverio *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 1228; b) A. Procopio *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57**, 11161;
- c) A. Procopio *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2013, **1**, 541.
- ²¹P.S. Tiseni, R. Peters, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 2503.
- ²²a) L. Vaccaro *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 3680; b) T. Razaq, C.O. Kappe, *Chem. Asian J.*, 2010, **5**, 1274.
- ²³a) M. Benaglia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3401; b) Z. Lu *et al.*, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3543.
- ²⁴K. Geckeler *et al.*, *Adv. Polym. Sci.*, 1981, **39**, 65.
- ²⁵C.P. Mehnert *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12932.
- ²⁶M. Gruttadauria *et al.*, *ChemSusChem*, 2011, **4**, 1830.
- ²⁷M. Gruttadauria *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 2119.
- ²⁸M. Shibasaki *et al.*, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 2187.
- ²⁹a) L.M. Ellerby *et al.*, *Science*, 1992, **255**, 1113; b) D. Avnir *et al.*, *Mater. Lett.*, 1990, **10**, 1.
- ³⁰a) A. Procopio *et al.*, *Green Chem.*, 2009, **11**, 770; b) A. Procopio *et al.*, *ChemSusChem*, 2008, **1**, 916; c) A. Procopio *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 436; d) M. Oliverio *et al.*, *Aust. J. Chem.*, 2011, **64**, 1522.
- ³¹M. Oliverio *et al.*, *Molecules*, 2014, **19**, 10218.

Scale-up Oriented Chemical Sustainable Methodologies

Some of the most promising results in the research of scalable green chemistry protocols are revised. In particular the studies on catalysts and solvent-free benign-by-design protocols, on the selection of non toxic catalysts compatible with alternative reaction medium and energies and on the design of new heterogeneous catalysts employable in continuous flow processes are pointed out.

MANUELA OLIVERIO^A, MONICA NARDI^B, ANTONIO PROCOPIO^A

^ADIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRECIA DI CATANZARO

^BDIPARTIMENTO DI CHIMICA UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA

M.OLIVERIO@UNICZ.IT

PREVISTI PIÙ DI 600
OPERATORI QUALIFICATI

In concomitanza con
mcm Milano
mct
Alimentare
Visione e Tracciabilità

SAVE Milano

Nel 2015 l'evento verticale di riferimento si fa in tre!

Il 16 aprile 2015 torna SAVE Milano, mostra convegno verticale di una giornata dedicata ad automazione, strumentazione, sensoristica.

Da quest'anno le opportunità per aziende e operatori triplicano, per la concomitanza con mct Alimentare / Visione e Tracciabilità a coinvolgere il mondo delle tecnologie per il food & bev, per la logistica e l'identificazione automatica. L'evento rappresenta un'ideale anteprima delle tematiche che verranno trattate in occasione dell'Expo 2015 di Milano.

SAVE dà anche appuntamento anche a Verona con il grande evento del 27-28 ottobre 2015.

Il programma prevede:

- ✓ cinque sessioni plenarie in contemporanea
- ✓ una parte espositiva con più di cento aziende partecipanti
- ✓ workshop, seminari, corsi di formazione
- ✓ coffee-break e buffet offerti dagli sponsor

16 aprile 2015

Crowne Plaza Hotel - San Donato Milanese (MI)

Sponsored by



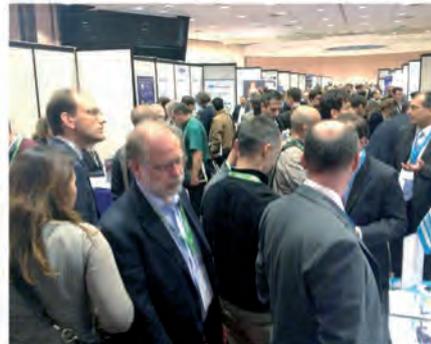
Registrazione gratuita per gli operatori professionali

www.exposave.com/milano

Supported by



Organizzato da



Qualità dell'aria

Flowcal

Calibratore multifunzione per la misura di portata, pressione assoluta, pressione differenziale, temperatura. Può essere corredato di cella di misura Hi Flow (range 150-600 l/min), Mid Flow (range 10-60 l/min), Low Flow (range 0.5-10.5 l/min), Laminare (range 0.05-1.5 l/min), Laminare (range 0.01-0.25 l/min).



Ayron 5



Campionatore personale dotato di controllo elettronico del flusso e compensazione della perdita di carico. Disponibile in due versioni: Standard Flow (range 750-5000 cc/min) ed Extended Flow (range 50-5000 cc/min).

Bravo Asbesto

Campionatore a flusso costante dedicato al campionamento dell'asbesto. Disponibile nelle versioni L25, con range applicativo 3-25 l/min, e L10, con range applicativo 1-10 l/min.



Via Alessandro Volta 22, 20094 Corsico (MI)
Telefono: 02 450 550 1
Fax: 02 48 60 18 11
www.tecora.com

VINAVIL E LA SOSTENIBILITÀ DI PRODOTTO

LA PRODUZIONE CHIMICA È OGGI BASATA, E LO SARÀ ANCORA A LUNGO, SU MATERIE PRIME DI ORIGINE MINERALE. È QUINDI NECESSARIO CHE I CONCETTI DI GREEN CHEMISTRY SI DECLININO NEI TERMINI DI SOSTENIBILITÀ DEI PROCESSI E DEI PRODOTTI ESISTENTI. LA PRESENTE COMUNICAZIONE DESCRIVE ALCUNE ATTIVITÀ DI VINAVIL PER RENDERE SOSTENIBILI I PROPRI PRODOTTI ED I MANUFATTI CHE NE DERIVANO ED IN PARTICOLARE L'ATTIVITÀ DI RICERCA E ASSISTENZA TECNICA NEL SETTORE DEGLI ADESIVI DESTINATI AL CONTATTO ALIMENTARE, LA SOSTITUZIONE DI SOSTANZE SVHC CONSIDERATE NEL REGOLAMENTO REACH E L'EVOLUZIONE "RESPONSABILE" DELLA MITICA COLLA BIANCA. PER ESTENDERE QUESTO APPROCCIO AD ALTRE SOCIETÀ, ED IN PARTICOLARE ALLE PMI, È NECESSARIO IL COINVOLGIMENTO DELLA RICERCA PUBBLICA ED IL SUPPORTO FINANZIARIO DELLE ISTITUZIONI

Polimeri a base acetovinilica e sicurezza alimentare

È necessario che i Materiali e gli Oggetti destinati al Contatto con Alimenti (MOCA) non trasferiscano ai prodotti alimentari componenti in quantità tale da costituire un pericolo per la salute umana, o da comportare una modifica inaccettabile della composizione dei prodotti alimentari ovvero un deterioramento delle loro caratteristiche organolettiche.

Il regolamento quadro CE¹ non ha ancora definito misure specifiche per alcuni gruppi di materiali ed oggetti, tra cui adesivi e rivestimenti, e consente di mantenere o adottare disposizioni nazionali per la valutazione della conformità.

A livello europeo, tra i supporti legislativi, si fa sempre più spesso riferimento al Regolamento sulle Materie Plastiche² che, anche se non copre adesivi e rivestimenti, contempla una lista di sostanze permesse e sottolinea come si devono tenere in considerazione le sostanze usate nella formulazione, per le quali sono fissati limiti di migrazione specifica (SML). Il Regolamento precisa che, per quanto concerne i rivestimenti, gli inchiostri da stampa e gli adesivi da utilizzare in materiali e oggetti di materia plastica, è necessario fornire informazioni adeguate al fabbricante dell'oggetto finale di materia plastica così da consentirgli di garantire la

conformità per quanto attiene alle sostanze per le quali il presente regolamento fissa limiti di migrazione.

Con questo obiettivo Vinavil opera secondo la logica descritta in Fig. 1.



Fig. 1

Il produttore di rivestimenti/inchiostri/adesivi non può esimersi dalle problematiche relative all'analisi del rischio che prevede l'identificazione delle sostanze presenti, la valutazione della loro eventuale migrazione e la valutazione tossicologica della sostanza che migra.

L'analisi del rischio prevede, da parte di Vinavil, la verifica della conformità degli ingredienti della formula a liste positive (conformità per composizione), la valutazione delle sostanze che presentino SML e la comunicazione al cliente di queste sostanze.

L'analisi del rischio a carico del produttore di MOCA (adesivo/rivestimento) prevede la raccolta di informazioni dai fornitori sui componenti del MOCA, la verifica delle sostanze con SML - mediante calcoli di screening ed effettuazione prove di migrazione - ed eventualmente la valutazione tossicologica delle sostanze che migrano.

Vengono riportati alcuni esempi che hanno visto Vinavil collaborare efficacemente con il produttore di MOCA.

Il primo caso si riferisce all'applicazione di adesivo a base di polivinilacetato (PVAc) per multistrato/multimateriale come cartone/materia plastica (MP) secondo la logica riportata in Fig. 2.

Nella Fig. 3 è riportato il dettaglio dei calcoli di screening che, in questo caso, mostrano come sia necessario effettuare prove di migrazione



Fig. 2

¹ Il presente lavoro è stato oggetto di tre comunicazioni scientifiche inerenti all'importante tema della sostenibilità di prodotto che sono state presentate da Vinavil al XXV Congresso Nazionale della SCI 2014, Arcavacata di Rende (CS).



specifiche relative al vinilacetato monomero (VAM) ed al plastificante. Entrambi i test danno risultati inferiori ai rispettivi valori di SML, per cui non si rendono necessari test impegnativi di valutazione tossicologica.



Fig. 3

Il secondo caso si riferisce ad un copolimero vinilacetato/dibutilmaleato (VAM/DBM) formulato con plastificante (triacetina) e tensioattivi per applicazione nell'imballaggio alimentare (Fig. 4).

In questa applicazione il calcolo di screening mostra che per VAM non sono necessari test di migrazione in quanto, nel peggiore caso considerato, non si raggiunge il valore di SML.



Fig. 4

I test di migrazione si rendono necessari per DBM e danno risultati sostanzialmente più elevati del valore di SML: in questo caso l'uso della dispersione nel MOCA è subordinato ad una valutazione tossicologica.

In conclusione, nessun attore della filiera dei MOCA è escluso dal fornire/reperire informazioni per garantire la sicurezza alimentare. I fornitori di materie prime per MOCA, come Vinavil, possono dare contributi in termini di conoscenze e di supporto al fabbricante, devono necessariamente

selezionare le materie prime ed individuare nuovi requisiti per lo sviluppo dei prodotti e dei processi, devono ampliare e sviluppare nuovi approcci analitici e di valutazione (incremento know-how e costi) e devono investire in formazione e nella creazione di nuove figure professionali (dal chimico al tossicologo).

Vinavil e la sostituzione di Sostanze Very High Concern (SVHC)

Sviluppo sostenibile è quello "che soddisfi i bisogni dell'attuale generazione senza compromettere la capacità delle generazioni future di rispondere ai loro": la definizione è del 1987 ad opera della World Commission on Environment and Development presieduta da Gro Harlem Brundtland.

Già nel 2005 il Chemistry Leadership Council, commissione di esperti nominata dal governo britannico, fissava le linee guida di sostenibilità che sarebbero poi state consolidate in REACH l'anno successivo.

Il documento identifica il concetto chiave di sostenibilità nella capacità di mantenere e possibilmente accrescere nel tempo il capitale del pianeta composto da capitale naturale, capitale umano, capitale sociale, capitale costruito e capitale finanziario.

Nel settore della chimica la sostenibilità deve essere considerata relativamente ai processi produttivi ed ai prodotti che ne derivano.

Per quanto attiene ai processi produttivi, il Rapporto Responsible Care di Federchimica evidenzia un percorso virtuoso: c'è consapevolezza, ci sono comportamenti focalizzati alla sostenibilità ambientale con risultati significativi nell'ultimo decennio. Anche il Rapporto di Sostenibilità ambientale Vinavil del 2014 mette in luce interventi efficaci di risparmio energetico, riduzione dei consumi idrici, riduzione degli scarti di produzione e riduzione e trattamento dei reflui.

Per l'aspetto della sostenibilità di prodotto la situazione è più complessa.

Il Parlamento Europeo, nonostante la resistenza dell'industria chimica, ha approvato il Regolamento 1907/2006 - REACH che comporta una severa valutazione di sostenibilità.

Alcune sostanze che hanno effetti molto gravi e spesso irreversibili sull'uomo e sull'ambiente possono essere identificate come sostanze estremamente preoccupanti

(SVHC). Il regolamento REACH mira ad assicurare il controllo dei rischi risultanti dall'uso delle SVHC e la sostituzione delle medesime, ove possibile. Se la sostanza è identificata come pericolosa, viene aggiunta alla «candidate list» (ad oggi 155 sostanze) e, dopo approfondito esame, può entrare nell'elenco delle autorizzazioni (allegato XIV - 31 sostanze)³ e/o nell'elenco delle restrizioni (allegato XVII - 64 gruppi di sostanze)⁴.

Le sostanze elencate in allegato XIV soggette ad autorizzazione, salvo deroghe, non possono essere immesse sul mercato né utilizzate dopo una certa data: è imperativo che vengano sostituite con sostanze non classificate (=non pericolose).

Vinavil produce principalmente dispersioni polimeriche a base acquosa non classificate in base alle vigenti legislazioni europee. Sostanze contenute nella candidate list sono utilizzate come plastificanti, iniziatori, tensioattivi, tamponi e reticolanti... che vengono inglobati nel prodotto.

Vinavil ha studiato la progressiva sostituzione delle sostanze SVHC anche anticipando le evoluzioni del quadro normativo mediante attività di ricerca e sviluppo all'interno dell'azienda, collaborazione con fornitori per la qualificazione delle materie prime, collaborazione con clienti per l'omologazione di un nuovo prodotto.

Nella Fig. 5 sono indicati alcuni casi rilevanti di applicazione del principio di sostituzione da parte di Vinavil.

La pericolosità degli ftalati, estensivamente usati nel settore della sintesi di polimeri, è nota da tempo⁵.

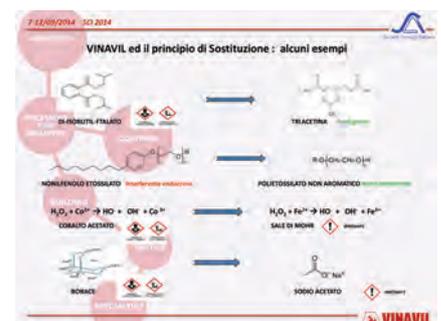


Fig. 5

Il diisobutilftalato, plastificante di omopolimeri in dispersione per adesivi in piccole confezioni, classificato tossico per

la riproduzione cat. 1B - frasi di pericolo H360F (può nuocere al feto, sospettato di nuocere alla fertilità) e H410 (molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata) - è stato inserito nella candidate list il 13/01/2010 e poi in allegato XIV. Consumato da Vinavil nel 2006 in quantità di 400 t/anno, è stato completamente sostituito nel 2008 con plastificanti non classificati e, nella "colla bianca", con triacetina, ottenendo uguali prestazioni con un costo più basso. La triacetina è un prodotto "food grade" ottenuto da risorse rinnovabili nel ciclo di produzione del biodiesel.

Gli alchilfenolietossilati⁶, tensioattivi largamente impiegati nella polimerizzazione in emulsione acquosa, pericolosi per l'ambiente acquatico con tossicità cronica cat. 3 e frase di pericolo H412 (nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata), sono stati inseriti nella candidate list SVHC rispettivamente il 16/12/2012 per l'ottile e il 16/06/2013 per il nonile.

Vinavil ha sostituito gli alchilfenoli con sostanze o miscele in cui il radicale arilico è stato sostituito con alcoli grassi di origine naturale C₁₂₋₁₄ oppure con oxo-alcoli di origine sintetica C₁₁₋₁₃, aventi simili caratteristiche chimico-fisiche, di affinità all'acqua ed alla fase organica, di concentrazione critica micellare e di stabilizzazione del sistema reattivo.

Il cobalto acetato è un attivatore nelle reazioni di polimerizzazione radicalica per favorire la reazione di radicali che innescano il processo; classificato tossico per la riproduzione cat. 1B - frasi di pericolo H360F (può nuocere alla fertilità) e H410 (molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata) - è stato inserito nella candidate list SVHC in data 15/12/2010. Per sostituire il cobalto è stato scelto un sale ferroso che promuove una reazione analoga.

Il borace era usato come tampone in alcune reazioni di polimerizzazione radicalica in emulsione. È classificato come tossico per la riproduzione cat. 1B, con frase di pericolo H360FD (può nuocere alla fertilità, può nuocere al feto). È stato inserito nella candidate list SVHC in data 18/06/2010. Per la sostituzione in qualità di tampone nelle polimerizzazioni, si è utilizzato in alternativa l'acetato di sodio.

Negli ultimi tre esempi citati la sostituzione della sostanza non si è tradotta in una variazione significativa di costo, ma ha

richiesto una completa riformulazione per ottenere le stesse caratteristiche chimico-fisiche ed applicative dei prodotti finiti.

La mitica "colla bianca" di Vinavil diventa sostenibile

È il prodotto di Vinavil più conosciuto dai consumatori. Il suo nome è acronimo identificativo della tipologia chimica e della sua origine: VINil Acetato VILladossola. La sua evoluzione è emblema della storia di tutti i prodotti Vinavil. Nato in laboratorio nel periodo bellico e commercializzato verso la fine degli anni Quaranta, conserva, nel suo contenitore, universalmente imitato, la memoria dei contenitori metallici di latte e dei bottiglioni di vino a mezzo dei quali cominciò l'avventurosa introduzione del prodotto sul mercato.

L'evoluzione "sostenibile" della colla bianca ha comportato negli anni l'eliminazione della formaldeide, la sostituzione del plastificante a base di ftalato, la riduzione drastica del contenuto di monomero residuo e dei composti organici volatili (COV).

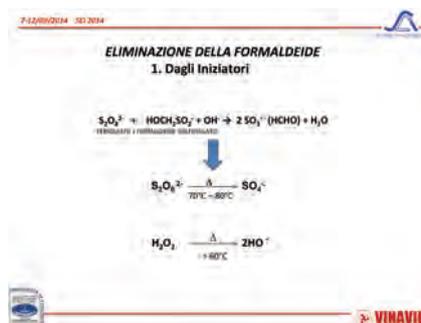


Fig. 6



Fig. 7

L'eliminazione della formaldeide ha comportato la sostituzione degli iniziatori e dei biocidi come evidenziato nella Fig. 6 e

nella Fig. 7.

Il processo di filmazione di un adesivo in dispersione acquosa decorre secondo lo schema di Fig. 8 e risulta favorito dalla presenza di plastificanti che vengono aggiunti intenzionalmente. Nella realtà il film che si ottiene non è mai perfettamente omogeneo, ma contiene micro- o macrodifetti, in funzione di diverse variabili, quali tempo, temperatura, composizione, stabilità colloidale ecc.⁷.

Fra i plastificanti di volume più elevato erano e sono ancora universalmente usati gli ftalati. La sostituzione degli ftalati è descritta nel paragrafo precedente e consente di assegnare alla colla bianca anche un tocco "bio".

La riduzione del contenuto di monomero residuo ha richiesto l'introduzione di appositi processi di post-reazione per massimizzare la conversione. In questi processi si utilizza l'acido ascorbico come riducente della coppia redox di iniziatori⁸. Il vinilacetato monomero residuo è stato ridotto da 0,3-0,5% a meno di 0,03% con la totale eliminazione dell'odore caratteristico, che molti utenti ancora



Fig. 8

rimpiangono associandolo agli anni della scuola.

Mediante *stripping* sottovuoto è stato possibile ridurre ulteriormente da 0,5-0,7% a meno di 0,1% tutti i composti organici volatili derivanti da reazioni secondarie costituiti prevalentemente da acetaldeide, acetone e terbutanolo.

Tutte le modifiche apportate non hanno inciso sulle prestazioni dell'adesivo che nel settore dell'incollaggio del legno e della carta restano eccellenti, come riportato nella Fig. 9.

La "colla bianca" si è evoluta a favore degli utilizzatori e dell'ambiente, nell'ambito di una politica "responsabile" che Vinavil ha da tempo adottato per tutti i suoi prodotti.



7-12/2004 SO 2004

LE PRESTAZIONI DELLA "COLLA BIANCA"



Caratteristica	Metodo	Unità di misura	Valore
Contenuto in solidi	MV P901	%	51-53
Viscosità Brookfield	UNI EN ISO 2555	Pa*s	9-16
pH	ISO 976	-	4-5
TMF	UNI 8490-14	°C	D
Rapidità di presa su legno	MV AT 025	N/mm ²	>3
Potere collante D2	EN 204/205	N/mm ²	>8
Rapidità di presa su carta	UNI 10114	secondi	10-32

Fig. 9

Ma quali nuove sfide ci attendono? La riduzione del quantitativo di biocidi, l'ulteriore minimizzazione del quantitativo di COV e l'eliminazione completa del plastificante sono i target del futuro prossimo.

Qualche considerazione finale

È opinione, non solo di chi scrive⁹, che la chimica industriale debba fare riferimento ancora per molti decenni alle risorse minerali come fonti principali di materie prime.

D'altronde, è noto che i consumi energetici tengono conto di più del 90% delle risorse minerali che vengono estratte oggi. Ne consegue che la soluzione del problema del clima e dell'emissione dei gas serra risulti prevalentemente legata alla ricerca di energie "verdi" alternative.

La chimica da risorse rinnovabili si può giustificare oggi in casi del tutto particolari, in cui i fattori determinanti sono costituiti da caratteristiche peculiari dei prodotti o insiti nella specificità della reazione e/o nella disponibilità di materie prime affidabili e/o nell'identificazione dei più efficaci catalizzatori enzimatici¹⁰. È necessario che questa chimica sia anche sostenibile dal punto di vista economico e che, di conseguenza, i prodotti che ne derivano risultino competitivi in assenza di sussidi esterni.

In questo quadro, lo studio dell'aspetto tossicologico degli attuali prodotti chimici, in particolare di quelli destinati al contatto alimentare, la modifica dei processi e dei prodotti al fine di renderli "sostenibili", assume, a nostro avviso, un particolare rilievo di green chemistry.

La sostituzione dei prodotti SVHC non è un'operazione banale in quanto richiede buone capacità di sintesi, di caratterizzazione applicativa e di approccio con il cliente che deve omologare il nuovo prodotto. In

particolare la ricerca decorre attraverso i seguenti stadi:

- studio della sintesi con formule alternative;
- caratterizzazione analitica dei prototipi;
- formulazione e prove applicative specifiche;
- scale-up industriale;
- prove industriali presso clienti;
- variazione della formula.

Vinavil, negli ultimi dieci anni, ha dedicato a questi obiettivi di "chimica verde" almeno il 20% delle proprie risorse di ricerca ed intende proseguire con l'intensità necessaria per rendere sempre più sostenibili i propri prodotti ed i propri processi.

È però necessario che anche la ricerca pubblica si adoperi per individuare e risolvere il problema della sostituzione delle sostanze SVHC, in particolare in sinergia con le PMI che, diversamente da Vinavil, non hanno capacità di ricerca autonoma per rendere sostenibili i propri prodotti.

BIBLIOGRAFIA

- ¹Regolamento (CE) n. 1935/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 ottobre 2004, riguardante i materiali e gli oggetti destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari.
- ²Regolamento (CE) N. 10/2011 della Commissione CE del 14 gennaio 2011, riguardante i materiali e gli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari.
- ³<http://echa.europa.eu/web/guest/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list>
- ⁴<http://echa.europa.eu/addressing-chemicals-of-concern/restrictions/list-of-restrictions>
- ⁵NTP Technical Report on Toxicity Studies of Dibutyl Phthalate, NIH Publication 95-3353, March 1995.
- ⁶C.P. Groshart *et al.*, Chemical study on alkylphenols, Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat, 1st June 2001.
- ⁷P. Ilundain *et al.*, *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, **83**, 923.
- ⁸Joe Keddie, Film Formation of Waterborne Coatings, University of Surrey UK, Emulsion Polymerization Processes Course, September 2012.
- ⁹GDCh, Dechema, DGMK e VCI Position Paper, Change in the Raw Materials Base, August 2010.
- ¹⁰AIRI, Le innovazioni del prossimo futuro, Tecnologie prioritarie per l'Industria, Settore 4 Chimica, VIII Ed., 2012.

Vinavil and Products Sustainability

The chemical production is based today, and it will be much longer, on raw materials of mineral origin. It is therefore necessary that the concepts of "Green Chemistry" has to be declined in terms of sustainability of existing processes and products. The paper describes some of the activities of Vinavil to make its products and the end-products containing them more sustainable. In particular it highlights the research and technical assistance in the field of adhesives intended for food contact, the substitution of SVHC substances considered in the REACH Regulation and the 'evolution' responsible for the "mythical" Vinavil white glue. To extend this approach to other companies, and especially SMEs, it is necessary to involve the public research and financial support of the Institutions.

FABIO ABBÀ^a, MARCO CERRA^b,
FABIO CHIOZZA^b, IVAN FUSO NERINI^c,
TITO ZANETTA^b, FRANCESCO PIGNATARO^d

^aREGULATORY OFFICE, VINAVIL SPA
VILLADOSSOLA (VB)

^bR&S, VINAVIL SPA
VILLADOSSOLA (VB)

^cPROGETTI SPECIALI, VINAVIL SPA
MILANO

^dR&S, MAPEI SPA
MILANO

F.PIGNATARO@VINAVIL.IT

PRODOTTI CHIMICI DALLE BIOMASSE: IL γ -VALEROLATTONO, ALTERNATIVA SOSTENIBILE AI SOLVENTI DIPOLARI APROTICI IN REAZIONI DI CROSS-COUPPLING

IL γ -VALEROLATTONO (GVL) È UN OTTIMO PRODOTTO CHIMICO DERIVATO DA BIOMASSE CHE PUÒ ESSERE EFFICACEMENTE IMPIEGATO COME MEZZO DI REAZIONE PER SOSTITUIRE SOLVENTI DIPOLARI APROTICI TOSSICI, COME DMF E NMP. LA SUA EFFICACIA È STATA AMPIAMENTE STUDIATA IN IMPORTANTI REAZIONI DI CROSS-COUPPLING CATALIZZATE DA PALLADIO, COME LE REAZIONI DI SONOGASHIRA, HECK E HIYAMA, OTTENENDO RISULTATI MOLTO SODDISFACENTI E INNOVATIVI

Negli ultimi 10 anni molti studi hanno evidenziato l'enorme potenziale delle biomasse come risorsa rinnovabile per la produzione di prodotti chimici e di energia¹, in sostituzione delle materie prime fossili. Le riserve di combustibili fossili sono infatti in rapido esaurimento, a causa della crescente domanda di energia e beni di consumo da parte della società². L'uso indiscriminato del petrolio come principale materia prima ha importanti e ben note conseguenze sui cambiamenti climatici e sull'inquinamento ambientale³.

Al contrario dei combustibili fossili in rapido esaurimento, la biomassa è ampiamente disponibile e rinnovabile oltre che ad essere ovviamente caratterizzata da un "ciclo chiuso", in quanto l'anidride carbonica generata dalla sua trasformazione in prodotti chimici e in bio-carburanti o dalla combustione di questi ultimi, viene riutilizzata dalle piante esistenti per svolgere la fotosintesi e formare così nuova biomassa⁴.

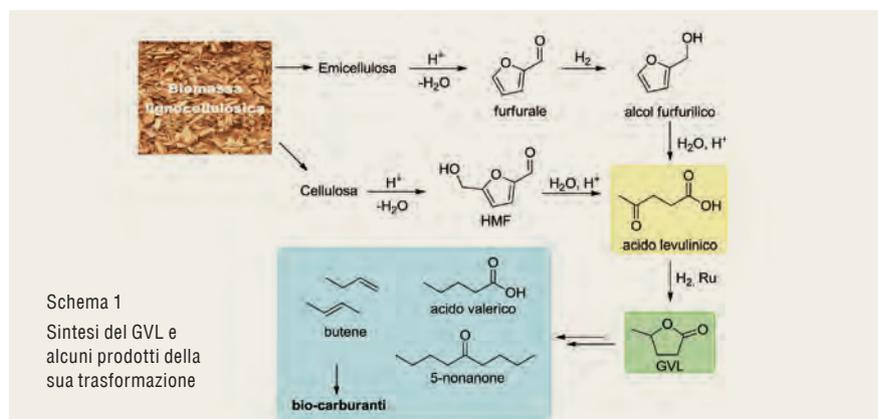
Nel 2004 il Dipartimento dell'energia americano ha classificato l'acido levulinico tra i 10 derivati da biomassa più importanti (*platform chemicals*). Esso è un intermedio per la produzione di erbicidi, poliaccrilati

e resine di policarbonato, con volumi di produzione fino a 2 milioni t/anno⁵.

Tra i derivati più interessanti dell'acido levulinico troviamo il γ -valerolattone (GVL), un estere ciclico a 5 atomi di carbonio, ottenuto per idrogenazione generalmente realizzata con catalizzatori a base di rutenio⁶. Il GVL si presenta come liquido incolore dall'odore dolce, caratteristica che lo rende adatto all'utilizzo nella produzione di profumi e come additivo alimentare. La sua tossicità è molto bassa e anche il pericolo di infiammabilità è ridotto, considerata la sua bassa volatilità, proprietà che lo rendono adatto all'utilizzo come mezzo di reazione sicuro. Il GVL ha infatti eccellenti proprietà

come solvente ed è stato riportato il suo uso proprio nel trattamento della biomassa cellulosica e nella produzione dell'acido levulinico, con il vantaggio di non richiedere la separazione del prodotto finale dal solvente. Il GVL risulta essere stabile, ma anche abbastanza reattivo da essere trasformato in numerosi prodotti chimici e in precursori di bio-carburanti, come il butene, l'acido valerico e il 5-nonanone (Schema 1)⁶.

Negli ultimi anni l'interesse delle maggiori industrie chimiche e farmaceutiche verso l'impiego di solventi alternativi a quelli comunemente usati a livello industriale è notevolmente cresciuto. In particolare è stato posto l'accento sulla necessità di evitare





i solventi più problematici per tossicità e difficoltà di smaltimento, sostituendoli quando possibile con solventi più sostenibili e sicuri, come evidenziato dalle guide alla scelta del solvente di Pfizer e GlaxoSmithKline⁷. Tra i criteri per valutare la sostenibilità di un solvente ci sono l'energia necessaria per la sua produzione ed il suo impatto sulla salute e sull'ambiente, che devono essere minimizzati⁸. Il GVL rispetta tali criteri, in quanto la sua produzione richiede meno passaggi, quindi meno energia, rispetto alla produzione di molti solventi convenzionali e inoltre gli intermedi principali della sua sintesi dalla biomassa cellulosica (acido levulinico, acido formico, HMF) sono solubili in acqua, il che facilita la loro biodegradabilità. Infine, nella preparazione del GVL non sono coinvolti composti alogenati o fosforati, con il risultato di una minore pericolosità⁶.

In questo contesto si inserisce il lavoro di ricerca svolto nel Laboratorio di *Green Synthetic Organic Chemistry* dell'Università di Perugia, nel quale da anni si contribuisce ad ottimizzare i processi chimici seguendo i tre punti fondamentali della *green chemistry*: la minimizzazione dei rifiuti derivanti dal processo sintetico, la sostituzione dei mezzi di reazione tossici con mezzi alternativi sostenibili e ultimo, ma non per importanza, l'utilizzo di materie prime rinnovabili. L'attenzione su questo ultimo aspetto sta crescendo, in quanto il passaggio all'uso di materie prime rinnovabili (come le biomasse) permetterebbe una riduzione della *carbon footprint* di prodotti chimici e carburanti, con conseguenti effetti benefici sull'ambiente.

L'uso come solvente del GVL derivato da biomasse è un esempio cruciale nell'ottica di rendere la produzione chimica indipendente dalle risorse fossili. Non bisogna dimenticare infatti che i solventi attualmente usati nella produzione industriale contribuiscono per circa l'80% dei rifiuti prodotti e sono principalmente derivati da petrolio⁹.

Recentemente ci siamo interessati all'uso del GVL come alternativa eco-sostenibile, derivata dalle biomasse ai solventi dipolari aprotici, che tra tutti presentano i maggiori problemi per la loro tossicità

e le difficoltà connesse allo smaltimento⁷. Il GVL possiede proprietà del tutto paragonabili a questi solventi, in particolare la sua polarità ($\epsilon=36,47$ a 25 °C) è molto simile a quella di *N,N*-dimetilformamide (DMF) (36,7) e *N*-metilpirrolidinone (NMP) (32,0)¹⁰. Al contrario, la sua tossicità è notevolmente più bassa e le problematiche relative allo smaltimento sono ridotte, perché le sue soluzioni acquose sono biodegradabili o riutilizzabili e nel caso di incenerimento non vengono prodotti gas tossici.

Le reazioni di *cross-coupling* carbonio-carbonio catalizzate da palladio sono uno strumento sintetico indispensabile per la preparazione di molecole di interesse sia in ambito farmaceutico e agroalimentare, sia per la preparazione di semiconduttori organici¹¹. Queste reazioni sono state generalmente eseguite ed ottimizzate in mezzi di reazione dipolari aprotici, quali DMF e NMP, scelti soprattutto per la loro capacità di solubilizzare un gran numero di sostanze e in alcuni casi di promuovere un processo sintetico partecipando alla stabilizzazione o alla formazione degli intermedi chiave. Infatti, la capacità di questi solventi di complessare il palladio può contribuire in alcuni casi ad aumentare l'attività dei catalizzatori eterogenei, ad esempio attraverso la solubilizzazione e la stabilizzazione del metallo, ma al contempo possono anche favorire il suo rilascio dal supporto, contaminando in modo consistente il prodotto finale¹².

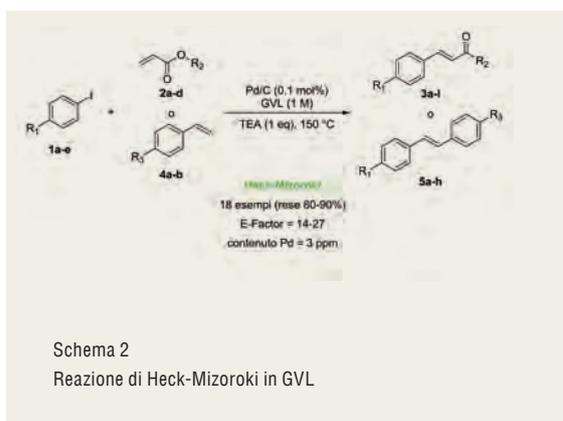
Al fine di individuare un mezzo di reazione sicuro e derivante da biomasse che possa sostituire i solventi polari aprotici tossici e che possa portare ad un'efficace controllo del rilascio di palladio nei processi di cross-

coupling, abbiamo diretto la nostra attenzione al GVL studiandone il suo comportamento come mezzo nelle reazioni di Heck-Mizoroki¹³, Sonogashira¹⁴ e Hiyama¹⁵.

È stata investigata la reazione di Heck-Mizoroki tra vari aril ioduri e esteri e acidi acrilici o stireni (Schema 2), usando il palladio su carbone attivato (Pd/C 10 wt%, Sigma Aldrich) come sorgente eterogenea non costosa e commercialmente disponibile. Le condizioni di reazione sono state ottimizzate per ottenere il massimo della reattività evitando l'uso di reagenti in eccesso. Usando il GVL come mezzo di reazione, è stato possibile preparare diversi esteri e acidi cinnamici e stilbeni in alte rese (80-90%) usando solo 0,1 mol% di palladio, 1 eq di trietilammina come base e condizioni di alta concentrazione dei reagenti (1 M rispetto allo ioduro).

Successivamente per ridurre l'impatto della reazione in termini di rifiuti, ci siamo concentrati sulla semplificazione del work-up: il Pd/C è stato rimosso per filtrazione e il prodotto puro isolato per precipitazione in una minima quantità di acqua, nella quale il GVL e i sottoprodotti della reazione (ammonio ioduro) sono molto solubili. Con questa procedura è stato possibile ridurre l'*E-Factor* (kg rifiuti/kg prodotto isolato)¹⁶ di circa il 60%, infatti la reazione ottimizzata presenta un valore nell'intervallo 14-27, contro il valore medio di 63 dello stesso processo con work-up via estrazione.

La catalisi eterogenea nella reazione di Heck-Mizoroki può procedere attraverso un meccanismo detto di "*release and catch*", in cui specie solubili di palladio vengono rilasciate dal supporto (fenomeno di *leaching*) e dopo aver completato il ciclo catalitico vengono di nuovo stabilizzate ed intrappolate dal supporto. Per confermare la dipendenza del *leaching* del palladio dalla natura complessante del solvente e dalla temperatura, la reazione tra iodobenzene e metil acrilato è stata condotta per confronto anche nei solventi dipolari aprotici convenzionali. A parità di temperatura, la reazione in GVL ha richiesto un tempo maggiore per raggiungere la conversione completa rispetto a DMF e NMP, dove la reattività è risultata essere maggiore, risultati modesti sono stati invece ottenuti in DMSO e MeCN. Eseguendo analisi ICP-OES (Inductively Coupled Plasma - Optical

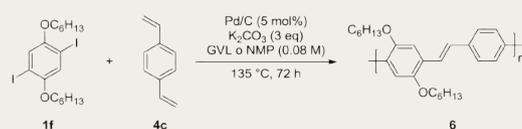
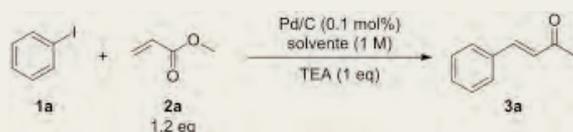


Schema 2
Reazione di Heck-Mizoroki in GVL

Tab. 1

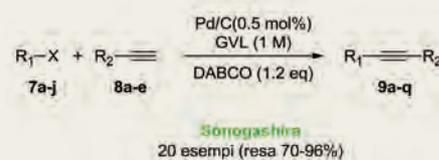
 Screening dei mezzi di reazione e *leaching* del palladio

Entry	Solvente	T (°C)	t (h)	Conversione (%)	contenuto Pd (ppm)
1	GVL	130	2	100	8,9
2	GVL	200	0,33	100	3,9
3	GVL*	200	1	100	3,3
4	NMP	200	0,08	100	279
5	DMF	150	0,17	100	50

 * reazione tra iodobenzene (**1a**) e stirene (**4a**)


Solvente	M _n (kDa)	M _w (kDa)	PDI	contenuto Pd (ppm)	PCE (%)
GVL	8.14	16.27	2	6	0.73
NMP	16.43	36.98	2	860	1.26
GVL	8.14	16.27	2	860*	0.39

 * contenuto di Pd ottenuto aggiungendo Pd(PPh₃)₄
Schema 3

 Preparazione del polimero **6** in GVL e in NMP

Schema 4

Reazione di Sonogashira in GVL

Emission Spectrometer) della presenza di palladio nel prodotto è stato riscontrato che quello della reazione a 200 °C in GVL contiene solamente 3,9 ppm di palladio, mentre lo stesso prodotto derivante dalla reazione in NMP a 200 °C ha un contenuto di circa due ordini di grandezza superiore di Pd (circa 279 ppm) (Tab. 1).

A partire da questi risultati incoraggianti e tenendo in considerazione l'attuale attenzione sulla valutazione degli effetti negativi della contaminazione da metalli sulla performance dei semiconduttori organici¹⁷, abbiamo deciso di ottimizzare un protocollo per il coupling di Heck-Mizoroki catalizzato da Pd/C in GVL per la preparazione del derivato del polifenilene-vinilene **6** (Schema 3). Per confermare l'influenza del leaching del palladio sulla qualità ed efficienza come semiconduttore, lo stesso polimero è stato preparato anche in NMP.

Il polifenilene-vinilene **6** ottenuto dalla reazione in GVL è risultato avere un peso molecolare medio (M_n) di 8 kDa, invece il polimero da NMP presentava un M_n di 16 kDa, il loro contenuto di palladio è risultato differire di ben due ordini di grandezza, rispettivamente 6 e 800 ppm di palladio. Questi dati confermano che la minore capacità complessante del GVL verso il palladio, rispetto all'NMP, può influenzare l'attività del catalizzatore, risultando in un minor

peso molecolare delle catene polimeriche, ma al contempo contribuisce a contenere la contaminazione da metallo del polimero.

Per dimostrare l'effetto della contaminazione da palladio sull'efficienza del semiconduttore, con i polimeri preparati in GVL e in NMP sono stati costruiti dei dispositivi fotovoltaici organici, ossia OFET (Organic Field-Effect Transistor) e celle fotovoltaiche a eterogiunzione dispersa.

Per discriminare l'influenza sull'efficienza del dispositivo del peso molecolare da quella della contaminazione da palladio, abbiamo proceduto a "sporcare" parte del polimero da GVL con Pd(PPh₃)₄, fino a raggiungere un contenuto paragonabile al polimero da NMP. Purtroppo non è stato possibile discriminare l'effetto dell'impurezza sull'efficienza del polimero da GVL e di quello da NMP, in quanto il peso più elevato di quest'ultimo fa sì che la sua efficienza sia maggiore. Invece il confronto tra il polimero pulito ottenuto da GVL e il polimero da noi contaminato con palladio ci ha permesso di osservare un decremento di circa il 40% dell'efficienza di conversione dei fotoni a corrente elettrica (PCE), che è sicuramente imputabile alla presenza di palladio.

Il nostro studio si è quindi rivolto ad un altro processo fondamentale di cross-coupling, la reazione di Sonogashira, e ne abbiamo studiato la fattibilità in GVL.

Come reazione di riferimento è stata scelta

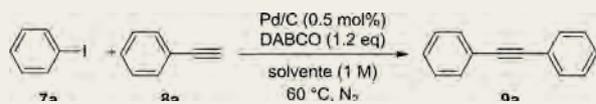
quella tra iodobenzene (**7a**) e fenilacetilene (**8a**), catalizzata da Pd/C, senza l'aggiunta di leganti o co-catalizzatori. Da uno screening di varie basi inorganiche e organiche è emerso che usando DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]ottano) è possibile ottenere una reattività migliore, in quanto il DABCO agisce sia da base che da ligando del palladio. Nelle condizioni di reazione ottimizzate, ossia 1,5 equivalenti di fenilacetilene, 0,5 mol% di Pd, 1,5 equivalenti di DABCO in GVL (1 M rispetto all'ioduro), sono stati fatti reagire diversi ioduri (**7a-j**) e acetileni (**8a-e**), con rese soddisfacenti (Schema 4).

Per confronto sono stati usati anche solventi dipolari aprotici convenzionali: DMF, NMP, DMSO e acetonitrile, nei quali la reazione procede più velocemente rispetto al GVL (in quanto presumibilmente in questi mezzi il palladio viene rilasciato in soluzione in modo più significativo), ma, analizzando il contenuto di palladio dei prodotti delle reazioni condotte nei solventi convenzionali, è stato riscontrato un livello molto elevato di contaminazione, con valori tra 100 e 600 ppm. Al contrario il prodotto della reazione ottenuto impiegando GVL ha mostrato un contenuto di soli 19 ppm di palladio. In tutti i casi, i solventi sono stati usati tal quale senza precedente anidrifazione (Tab. 2).

Un'altra reazione di cross-coupling catalizzata da palladio è la reazione di Hiyama che



Entry	Solvente	t (min)	Conversione (%)	contenuto Pd (ppm)
1	DMF	5	100	617
2	NMP	5	100	144
3	DMSO	10	100	384
4	CH ₃ NN	30	100	424
5	GVL	240	100	19



Tab. 2

Dipendenza del *leaching* del palladio dal solvente utilizzato nella reazione di Sonogashira

permette la preparazione di biarili sostituiti attraverso l'accoppiamento di organosilani (**10a-g**) e aril alogenuri (**11a-b**). Negli ultimi tempi l'interesse verso la reazione di Hiyama è cresciuto, sia per la disponibilità di nuovi approcci sintetici agli organosilani, ma soprattutto perché questa reazione è regio- e stereo-selettiva.

La reazione di Hiyama viene solitamente condotta in presenza di una sorgente di ioni fluoruro, come TBAF (tetrabutylammonio fluoruro), CsF o KF, che ha il ruolo di attivare un organosilano alla transmetallazione ad opera del palladio e quindi agire da nucleofilo. Questa reazione è generalmente condotta in solventi dipolari aprotici o in mezzi derivanti da petrolio, come il toluene, il diossano e il tetraidrofurano.

Anche per questa reazione è stato possibile utilizzare il GVL con successo a partire da substrati variamente sostituiti, ottenendo rese elevate (Schema 5).

Conclusioni

In conclusione i risultati ottenuti nelle reazioni di coupling di Heck-Mizoroki, Sonogashira e Hiyama dimostrano che il GVL è un solvente eccellente per la sostituzione dei solventi dipolari aprotici convenzionali. Applicato in varie condizioni di reazione e su molteplici substrati il GVL ha permesso di ottenere rese soddisfacenti, paragonabili a quelle dei comuni protocolli in solventi tradizionali. Inoltre il GVL, grazie alla limitata capacità di complessazione verso il palladio, si è rivelato superiore nel minimizzarne il *leaching*, consentendo di ottenere prodotti puliti senza ricorrere a metodi di rimozione del metallo. Questi risultati incoraggianti costituiscono un punto di partenza verso la ricerca di altri solventi e prodotti chimici derivati da biomasse, che possano essere applicati anche nella produzione industriale,

riducendone notevolmente i costi energetici e l'impatto sull'ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- ¹M. Carus *et al.*, Policy paper on Bio-based Economy in the EU Level Playing Field for Bio-based Chemistry and Materials, 2011-04-29, www.bio-based.eu/policy/en
- ²G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2636.
- ³J.W. Frost, J. Lievens, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 341.
- ⁴J.C. Serrano-Ruiz *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5266.
- ⁵S. Van de Vyver *et al.*, *Energy Environ. Sci.*, 2011, **4**, 3601
- ⁶D.M. Alonso *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 584.
- ⁷a) R.K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854; b) K. Alfonsi *et al.*, *Green Chem.*, 2008, **10**, 31.
- ⁸P.J. Jessop, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1391.
- ⁹C. Capello *et al.*, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- ¹⁰S. Aparicio R. Alcalde, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, **11**, 6455.
- ¹¹a) European Association for Chemical and Molecular Sciences EuChemS, Chemistry-Developing solutions in a changing world, 2011; b) D.J. Burke, D.J. Lipomi, *Energy Environ. Sci.*, 2013, **6**, 2053.
- ¹²a) F. Zhao *et al.*, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 2002, **180**, 211; b) M. Dams *et al.*, *J. Cat.*, 2002, **209**, 225.
- ¹³A. Facchetti *et al.*, *Green Chem.*, 2014, DOI: 10.1039/c4gc01677g.
- ¹⁴L. Vaccaro *et al.*, manuscript accepted for publication.
- ¹⁵L. Vaccaro *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 2461.
- ¹⁶R.A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, 1997, 12.
- ¹⁷M.P. Nikiforov *et al.*, *Energy Environ. Sci.*, 2013, **6**, 1513.

Chemicals from Biomasses: γ -Valerolactone as a Sustainable Alternative to Dipolar Aprotic Solvents in Cross-Coupling-Reactions

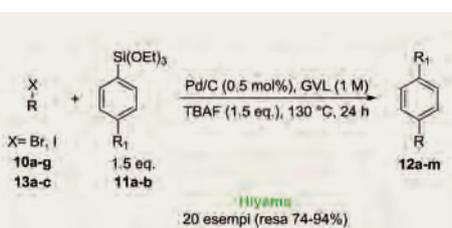
γ -Valerolactone (GVL) is an excellent chemical derived from biomasses that can be effectively employed as reaction medium to replace toxic dipolar aprotic solvents such as DMF and NMP. Its efficiency has been studied in widely important palladium-catalyzed cross-couplings, such as Sonogashira, Heck, and Hiyama reactions obtaining highly satisfactory and novel results.

CHIARA PETRUCCI, LUIGI VACCARO

LABORATORY OF GREEN SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY, CEMIN
DIPARTIMENTO DI CHIMICA, BIOLOGIA E BIOTECNOLOGIE

UNIVERSITÀ DI PERUGIA

LUIGI.VACCARO@UNIPG.IT



Schema 5
Reazione di Hiyama in GVL

Cogenerazione nelle industrie farmaceutiche

- Abbattimento dei costi
- Riduzione delle emissioni inquinanti
- Maggiore sicurezza energetica



Impianto di 2xE1000 GSK – Parma (2010)

**“IL MEZZO GIUSTO
PER RAGGIUNGERE
L’OBIETTIVO”**



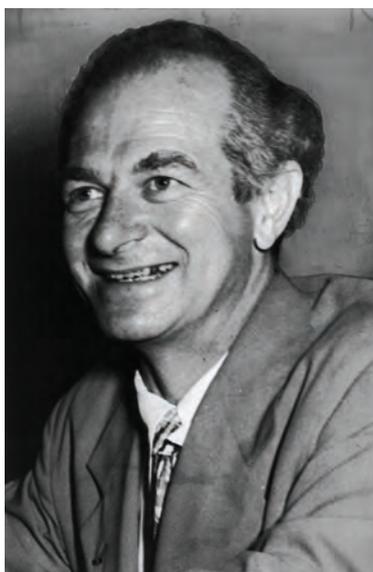


Fig. 1
Linus Pauling (1901-1994)

LE NOTE ITALIANE A UN CLASSICO DI PAULING: UNA STORIA IMBARAZZANTE

NEL 1939, AI TEMPI DELL'AUTARCHIA, MENTRE UNA PARTE DEGLI SCIENZIATI ITALIANI INCENSAVA IL GENIO ITALICO E INNEGGIAVA AL REGIME, SULL'ALTRA SPONDA DELL'ATLANTICO VENNE PUBBLICATO UN LIBRO DI CHIMICA CHE FECE EPOCA E CHE DIVENNE IMMEDIATAMENTE UN CLASSICO. DIECI ANNI DOPO, "THE NATURE OF CHEMICAL BOND" DI LINUS PAULING USCÌ ANCHE IN VERSIONE ITALIANA, CON QUALCHE POSTILLA IN ECCESSO

Un passo indietro

Parlare oggi di autarchia, specialmente in ambito scientifico, sembra un controsenso. È una parola che odora di stantio, praticamente scomparsa dal nostro vocabolario quotidiano. Ormai, almeno nei Paesi occidentali, l'aggettivo "autarchico" viene utilizzato soltanto a scopo polemico per criticare i provvedimenti a carattere protezionistico invocati da talune forze politiche per contrastare la globalizzazione dei mercati e la liberalizzazione degli scambi commerciali. Talvolta rispunta in quei Paesi, governati da regimi totalitari, che vengono colpiti da sanzioni di carattere commerciale a causa del mancato rispetto delle regole internazionali. Anche l'Italia, ottant'anni fa, venne colpita dalle sanzioni. Fu intorno al 1934, dopo l'aggressione che il Regime Fascista perpetrò ai danni dell'Etiopia. Ebbe allora inizio il periodo autarchico e il Paese doveva bastare a se stesso, benché non mancassero i modi per aggirare gli ostacoli. Anche per i chimici, il lavoro aumentò. Dovettero rimboccarsi le maniche per ottenere, con le materie prime a disposizione nella Penisola o nelle Colonie, i prodotti che in precedenza si ricavano da quelle d'importazione. Per

certi versi, lo sforzo di creatività e fantasia che le restrizioni imposero all'industria giovò ai nostri tecnologi, come nel caso della gomma¹, ma per i consumatori non fu affatto così. Lo spirito "autarchico" pervase il mondo scientifico e portò alcuni ad esaltare in maniera spropositata il genio italiano. Ne rimane traccia in vari documenti ufficiali, ad esempio negli Atti della XXVII Riunione della Società Italiana per il Progresso delle Scienze (SIPS), che si tenne a Bologna dal 4 all'11 settembre 1938². Fu inaugurata dal Duce in persona, non solo per celebrare i fasti del Regime ma anche perché ricorreva il Centenario della Prima Riunione degli Scienziati Italiani. Nel terzo volume di quegli Atti ci sono le relazioni presentate nella Sezione di Storia delle Scienze. Sono precedute dalla precisazione che si riferiscono a problemi di carattere autarchico.

La prima relazione, di carattere generale, è del chimico e pubblicista Giulio Provenzal (1872-1954) ed è intitolata: "Il primato scientifico degli italiani"³. Basta leggere le prime righe del sommario per rendersi conto dei contenuti: "Il primato scientifico degli italiani è caratterizzato dal numero delle priorità scientifiche e tecniche; dal

numero di grandissimi scienziati in tutte le discipline...". Provenzal (che parlava per il CNR), aveva cercato di "dar forma concreta" al comandamento che Mussolini aveva dato nel 1929 parlando ai diplomatici italiani. A conclusione della sua relazione, Provenzal ricordava infatti che il Duce aveva detto "Il Governo Fascista vuole che risalgano per i secoli le tracce luminose del genio italiano e se ne raccolgano le espressioni".

Fra i relatori impegnati a sviluppare il tema del primato ci fu anche chi si occupò in modo specifico della chimica. Toccò a Mario Betti (Bagni di Lucca, 1875 - Bologna, 1942), colui che era subentrato a Giacomo Ciamician sulla Cattedra di Chimica Generale dell'Università di Bologna. Betti era un chimico organico di valore, noto per aver approfondito lo studio delle relazioni fra costituzione chimica e potere rotatorio nonché per una reazione che porta il suo nome. Betti era legato al Regime e resse per dodici anni, in qualità di Fiduciario, la Sezione bolognese dell'Associazione Fascista della Scuola; nel 1939 ottenne la nomina a Senatore. La relazione di Betti s'intitolava: "L'Italia e il primato nel campo della chimica"⁴. Si concludeva citando la virtù della Stirpe italiana, "l'attitudine della nostra



Fig. 2
Copertina della I ed. italiana di
"The Nature of Chemical Bond"



Fig. 3
Eugenio Mariani (1912-2005)
durante una cerimonia a Praga
(1957)



Fig. 4
Giovanni Battista Bonino
(1899-1985)

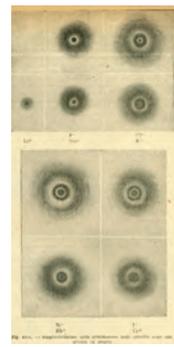


Fig. 5
Ioni alcalini e
alogenidrici (dalla
I ed. italiana
del libro di Pauling)

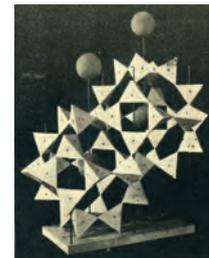


Fig. 6
Struttura della sodalite
(dalla I ed. italiana del
libro di Pauling)

Razza al culto delle discipline scientifica" e la saggezza del Re Imperatore che insieme al genio del Duce guidavano la "nuova civiltà del Littorio" verso i più alti e luminosi destini. Ricordiamo che tra i collaboratori di Betti ci fu, per quasi vent'anni, Giovanni Battista Bonino (Genova, 1899-1985), colui che gli subentrò alla Direzione dell'Istituto di Chimica Generale dell'Università di Bologna e di cui si parlerà più avanti.

Intanto, mentre una parte degli scienziati italiani incensava se stessa e inneggiava a Mussolini, sull'altra sponda dell'Atlantico, stava per essere pubblicato un libro di chimica che fece epoca e che divenne immediatamente un classico⁵. Era di Linus Pauling (1901-1994), il chimico che diventerà uno dei più celebri scienziati del secolo (Fig. 1) e che vincerà addirittura due premi Nobel, uno per la Chimica (1954) e l'altro per la Pace (1962). Il libro s'intitolava: "The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals" e la prima edizione uscì nello stesso anno dei citati Atti. La sua influenza fu enorme al punto che, anche di recente, si è discusso a livello internazionale il suo recepimento in vari Paesi⁶. La seconda edizione americana uscì l'anno dopo, mentre per la prima versione italiana, ricavata da questa, fu necessario attendere la fine della Seconda Guerra Mondiale⁷. La prima edizione italiana è stata recentemente ristampata in occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011⁸.

La traduzione di Eugenio Mariani venne pubblicata a Roma, nel 1949, con la prefazione di Giovanni Battista Bonino (Fig. 2). Fu "arricchita" da un ampio corredo di note in corsivo, assenti da quella americana, il cui contenuto risente dello spirito autarchico e riecheggia l'idea di primato italiano in termini quasi imbarazzanti per la sensibilità contemporanea.

Mariani e Bonino

Penso sia interessante presentare un breve profilo del traduttore Eugenio Mariani (Fig. 3) e di Giovanni Battista Bonino (Fig. 4), colui che firmò la prefazione.

Eugenio Mariani (Mesola, 1912 - Roma, 2005) si laureò in Chimica (1935) e in Chimica Industriale (1937) a Bologna. Conseguì la libera docenza in Chimica Applicata nel 1947 e nel 1951 venne chiamato a ricoprire la cattedra di Chimica Industriale presso la Facoltà d'Ingegneria dell'Università di Roma, dove rimase fino al raggiungimento dei limiti d'età. La sua attività scientifica si esplicò prevalentemente nei settori della scienza dei materiali e della chimica industriale. Si occupò di tecnologia e ingegneria dei bitumi, resine scambiatrici, industria saccarifera, tensioattivi e altro. Dedicò larga parte delle sue energie all'insegnamento ed è autore di un voluminoso trattato di Chimica Applicata ed Industriale.

Mariani fu ammesso all'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL su proposta

di Bonino, che non lesinò gli elogi nei suoi confronti. Nel 2005, quando morì, la commemorazione venne affidata al Socio Alessandro Ballio (Roma, 1921-2014) il quale ricordò anche la traduzione dall'inglese di numerosi volumi pubblicati all'estero dando il giusto risalto al libro di Pauling⁹.

Lo stesso Mariani tradusse anche la terza edizione americana del libro di Pauling, peraltro fortemente rimaneggiata rispetto alla seconda. Essa fu pubblicata nel 1961 dallo stesso editore, ancora con prefazione di Bonino. Va detto subito che nell'edizione del 1961 non compaiono più le note di cui si parlerà in dettaglio più avanti. Assai difficile reperire oggi una copia originale della prima edizione italiana del 1949, pubblicata dalle "Edizioni Italiane" di Roma e stampata nella tipografia dell'Università. La carta e la stampa sono di modesta qualità e le immagini (Fig. 5 e 6) sono poco nitide, ma si ricorda che nel 1949 l'Italia stava faticosamente riprendendosi dalle rovine della guerra cessata nell'aprile 1945.

La stampa della traduzione era iniziata proprio in quell'anno ma come spiegato in una nota del traduttore, a causa di "vicissitudini" editoriali, fu portata a termine solo quattro anni dopo (25 maggio 1949). Accanto a questa informazione ce n'è un'altra, di particolare utilità per interpretare le note in corsivo aggiunte a questa edizione italiana. Secondo il traduttore, esse avevano essenzialmente lo scopo di "accennare ai principali contributi

apportati, fino al 1945, da ricercatori italiani alla materia che forma oggetto del presente volume". Va detto però che si tratta prevalentemente di contributi provenienti dalla Scuola Bolognese del citato Prof. Giovanni Battista Bonino cui apparteneva lo stesso Mariani.

Vediamo allora di conoscere un po' meglio il capo-scuola di Mariani.

Bonino studiò a Genova ma nel 1925, ottenuta la libera docenza in Chimica fisica, si trasferì all'Università di Bologna in qualità di assistente e nel 1930 divenne professore ordinario di Chimica fisica. Dal 1925 al 1958 tenne diversi insegnamenti e ricoprì cariche di rilievo nell'ateneo bolognese. Dopo la liberazione dal nazi-fascismo fu sottoposto al processo di epurazione e nel biennio 1945-1946 si trasferì all'Università di Pavia. Nel 1959 ottenne il trasferimento all'Università di Genova come professore ordinario di Chimica applicata della Facoltà di Ingegneria. Collocato a riposo nel 1974, venne nominato professore emerito il 7 febbraio 1975. Nel corso della sua carriera ricoprì cariche di rilievo a livello nazionale. Scienziato di fama internazionale nel campo della chimica fisica, dell'elettrochimica, della chimica biologica e farmaceutica, fu uno dei pionieri dello sviluppo delle moderne metodologie d'indagine. Si occupò in particolare di strutturalistica molecolare utilizzando le spettroscopia IR e Raman. Uno dei principali studiosi della figura e dell'opera di Bonino è Andreas Karachalios, di cui si ricorda, oltre a un libro sul personaggio¹⁰, l'intervento all'XI Convegno di Storia e Fondamenti della Chimica¹¹ e l'importante contributo nel libro curato da Carl Reinhardt¹². Secondo Karachalios: "The late 1930s proved to be crucial years for the genesis of quantum chemistry in Italy, which by 1935 has begun to take form as a new discipline, a process that consolidated by around 1940. Bonino's Institute of Physical Chemistry in Bologna served as the focal point for this innovative research". È probabile che la "vicinanza" al Regime di Betti e Bonino abbia favorito lo sviluppo dell'Istituto ma questo esula dai contenuti della nostra storia.

Nel 1933 il Prof. Bonino lesse alla Regia Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna la memoria intitolata "Considerazioni sulla struttura dei nuclei a caratteri aromatico", pubblicata a stampa poco tempo

dopo¹³. I suoi contenuti vennero ripresi dallo stesso Bonino in una conferenza generale tenuta a Madrid nel 1934 in occasione dell'IX Congresso Internazionale di Chimica e in lunghi articoli pubblicati dalla *Gazzetta Chimica Italiana* nel 1933¹⁴ e nel 1939¹⁵. Ne ripareremo tra un po'.

Il libro e le note

Nella sua prefazione al libro di Pauling, Bonino elogia l'opera ed esprime l'auspicio che i giovani si possano avvicinare al libro sia nel corso di chimica fisica che nel secondo corso di chimica generale, per le parti più generali e fondamentali della dottrina chimica. Secondo Bonino: l'opera è "ingegnosa e veramente meritoria" in quanto raggiunge lo scopo di dare "una prima idea generale dello sviluppo moderno delle teorie quantiche della valenza anche ai chimici che hanno poca confidenza con la fisica teorica e la matematica". Bonino elogia pure la traduzione di Mariani ma non accenna minimamente alle note aggiunte. Eppure, se si dà un'occhiata all'indice dei nomi e si contano quelli aggiunti dal traduttore, si scopre che le citazioni inserite nelle note sono circa sessanta e che lo stesso Bonino compare ben diciotto volte. Pauling aveva citato solo tre articoli di autore italiano. Due di questi erano del milanese Livio Cambi (1885-1968) e Pauling ne aveva parlato a proposito di alcuni complessi magnetici e del ricorso al criterio magnetico per determinare il tipo di legame. L'altro era del fisico Ettore Majorana (1906-1938) e riguardava la molecola-ione di elio. Pauling aveva ignorato completamente Bonino e i suoi contributi scientifici sul benzene e il resto. Non possiamo dire con certezza quale fu il peso di Bonino nel determinare l'entità di questa discutibile operazione di "marketing" della Scuola Bolognese effettuata tramite Mariani, ma verificando i tempi sorge più di un sospetto. Mariani era in una fase critica della sua carriera. Nel 1947 (mentre traduceva) sostenne l'esame per la Libera Docenza e poi si preparò per la Cattedra di Chimica Industriale alla Facoltà d'Ingegneria della Sapienza, ottenuta nel 1951. È probabile che Bonino, come di consueto, potesse fungere da garante per la qualità scientifica dell'allievo perciò, con ogni probabilità, Mariani non poteva sottrarsi alla sua influenza.

In termini di frequenza numerica, alle citazioni di Bonino seguono quelle di Luigi Rolla (5) e Giuseppe Scaramelli (3). Tutti gli altri italiani

sono citati una volta sola eccetto Manzoni-Ansidei (2). Non mancano alcuni nomi stranieri tra cui primeggia Kohlrausch (3).

Le note iniziano al capitolo III, paragrafo 14, dove si parla di orbitali di legame ibridi e dell'atomo di carbonio tetraedrico. La prima lunga nota (19 righe) ricorda due articoli di Bonino (*Berichten*, 1938 e *Gazzetta Chimica Italiana*, 1939) relativi alla molecola del metano. Ancora, nello stesso capitolo, al paragrafo 15, laddove si parla di legami comprendenti orbitali *d*, si ricordano gli articoli italiani sulla chimica dell'argento bivalente e trivalente. Vengono citati nove articoli a firma del bolognese Barbieri, pubblicati fra il 1906 e il 1933, oltre a uno di Malatesta.

Altre note per rivendicare i contributi italiani si trovano nei seguenti capitoli: IV, VI, VII, VIII e IX. Le più estese si trovano nei capitoli IV e IX. Il capitolo IV riguarda la risonanza delle molecole fra più strutture di legame di valenza, il VI riguarda i tipi di risonanza nelle molecole e il IX riguarda il legame a idrogeno. In questi capitoli Bonino supera sé stesso in termini di autocelebrazione. La prima nota del capitolo IV al paragrafo 17 è distribuita fra due pagine ed è lunga approssimativamente una pagina. Riguarda l'interpretazione della struttura del benzene proposta da Bonino. In termini di lunghezza, la seconda nota al paragrafo 17 del capitolo IV batte tutte le altre. Occupa ben cinque pagine e reca parecchie formule di struttura con i nuclei aromatici disegnati secondo la simbologia introdotta da Bonino. In sostanza, si sviluppa l'idea di Bonino che i sostituenti stabilizzano uno due possibili legami "tricentrici" della molecola di benzene. Anche la nota al paragrafo 41b del capitolo IX è piuttosto ampia: si estende per quasi cinque pagine e richiama la teoria della "mesoidria" di Guido Oddo (Caltavuturo, 1865 - Palermo, 1954), il chimico noto per gli studi sulla canfora e sulla crioscopia. Secondo Bonino, con la sua mesoidria Oddo avrebbe preceduto di vent'anni la teoria della risonanza quantica di Jean Perrin.

Altre note di minore estensione rispetto alle precedenti riguardano:

- tipi risonanza (cap. VI, par. 25e), dove si cita il lavoro di Bonino sullo ione carbonato e quello di Rolla sul nitrato. Più oltre (par. 26), dove si parla di struttura e proprietà dei cloroetileni e dei clorobenzeni, si cita l'articolo di Bonino



e Brühl, rivendicando la loro priorità nella dimostrazione, tramite spettroscopia Raman, della differenza fra le oscillazioni proprie molecolari delle forme *cis* e *trans*;
- gli ossidi e gli ossiacidi degli elementi più pesanti (cap. VII, par. 30), dove si citano gli

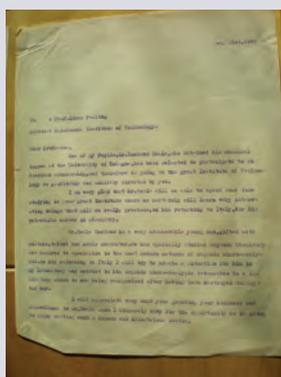


Fig. 7
Lettera di Bonino a Pauling, prima facciata (fonte: Archivio Storico UniBo)

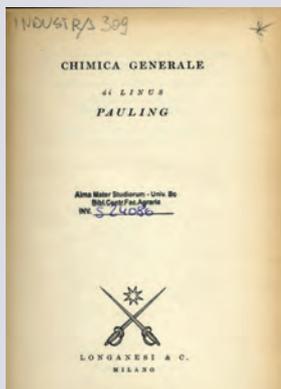


Fig. 8
Frontespizio della I ed. italiana della "Chimica generale" (Biblioteca di Agraria, Università di Bologna)

studi sullo ione clorato condotti da Bonino e Rolla;
- le dimensioni degli ioni e la struttura dei cristalli ionici (cap. X, par. 44) dove si citano quattro articoli di Giulio Natta (Porto Maurizio, 1903 - Bergamo, 1979). La nota del traduttore sottolinea che i raggi dei cristalli degli ioni alcalini ed alcalino-terrosi calcolati da Natta e derivanti da indagini ai raggi X differiscono significativamente da quelli che compaiono nella tabella 44-2. Questa è forse la nota più giustificata e interessante.

Conclusioni

All termine di questa panoramica ci si può chiedere come venne accolta in Italia la traduzione dell'opera e quali furono le reazioni all'autocelebrazione di Bonino. Premesso che il libro di Pauling era già noto e apprezzato nelle università italiane fin da quando era uscita l'edizione americana, quella italiana ne favorì ulteriormente la diffusione. Grazie a una comunicazione privata¹⁶ si è appurato che la reazione di Massimo Simonetta (Pella, 1920 - Milano, 1986), docente di Chimica Fisica al Politecnico di Milano, fu particolarmente vivace. Simonetta era stato allievo di Livio Cambi, Adolfo Quilico e Giulio Natta. Conosceva Pauling di persona e più tardi pubblicò un lavoro sul fosforo in collaborazione con lui¹⁷. Quando vide l'inflazione di note riguardanti Bonino e la sua Scuola restò sorpreso. In occasione di una visita a Pauling (Fig. 7) gli mostrò una copia del libro. Pauling non commentò a parole ma "fece un sorriso beffardo". Alcuni anni dopo, Bonino chiese per iscritto a Pauling di occuparsi della traduzione del suo testo di chimica generale. Non conosciamo la risposta ma sappiamo che il libro venne tradotto da Aldo Rescigno per l'editore Longanesi¹⁸(Fig. 8).

Si stenta a credere che Bonino, per altri versi aperto al confronto internazionale e assiduo frequentatore di convegni scientifici all'estero, possa aver esercitato pressioni su Mariani per aggiungere al bel libro di Pauling tanta zavorra per celebrare se stesso. *Vanitas vanitatum, et omnia vanitas.*

Ringraziamenti: Si ringrazia il Centro servizi Archivio Storico - Università di Bologna e la Biblioteca "Eugenio Mariani" del Dipartimento di Ingegneria Chimica Materiali Ambiente - Università "La Sapienza" Roma.

BIBLIOGRAFIA

- ¹P. Redondi (a cura di), La gomma artificiale. Giulio Natta e i laboratori Pirelli, Guerini e Associati, Milano, 2013.
- ²L. Silla (a cura di), Atti della XXVII Riunione Società Italiana per il Progresso delle Scienze (SIPS), vol. 3, fasc. 3, SIPS, Roma, 1939.
- ³G. Provenzal, Il primato scientifico degli italiani, in Atti della XXVII Riunione (op. cit.), p. 577.
- ⁴M. Betti, L'Italia e il primato nel campo della chimica, in Atti della XXVII Riunione (op. cit.), p. 618.

⁵L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals, Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1939.

⁶http://eshs2014.ciuhct.com/abstracts/45_SESSION_Pauling_Chemical_Bond.pdf

⁷L. Pauling, La natura del legame chimico, Edizioni Italiane, Roma, 1949.

⁸L. Pauling, La natura del legame chimico, Franco Angeli, Bicocca, Milano, 2011.

⁹A. Ballio, *Rend. Acc. Naz. Sci. detta dei XL, Mem. Sci. Fis. Nat.*, **29**(1), 41.

¹⁰A. Karachalios, I chimici di fronte al fascismo. Il caso di Giovanni Battista Bonino (1899-1985), Istituto Gramsci Siciliano, Palermo, 2001.

¹¹A. Karachalios, Tradizione e modernità: la fondazione quantomeccanica della chimica organica, 1927-1945, Atti del XI Convegno Nazionale di Storia e Fondamenti della Chimica, 2005, p. 211.

¹²A. Karachalios, G.B. Bonino and the making of Quantum Chemistry in Italy in 1930s, in C. Reinhardt (Ed.) *Chemical Sciences in the 20th Century: Bridging Boundaries*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

¹³G.B. Bonino, *Mem. R. Acc. Sci. Ist. Bologna*, 1932-33 (Stampa 1933), Serie VIII, T. X, p. 25.

¹⁴G.B. Bonino, *Gazz. Chim. It.*, 1935, **65**, 371.

¹⁵G.B. Bonino, *Gazz. Chim. It.*, 1939, **69**, 417.

¹⁶S. Carrà, comunicazione privata.

¹⁷L. Pauling, M. Simonetta, *J. Chem. Phys.*, 1952, **20**, 29.

¹⁸L. Pauling, *Chimica Generale*, Longanesi, Milano, 1954.

MARCO TADDIA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN"
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

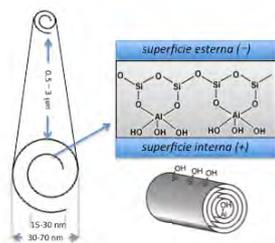
MARCO.TADDIA@UNIBO.IT

Siamo due giovani chimiche con tanta passione ed una rubrica in cui raccontare e condividere quello che ci colpisce nel mondo della chimica computazionale e della chimica organica nei suoi molteplici aspetti. Data la multidisciplinarietà degli argomenti trattati, che riteniamo sia un valore aggiunto importante, questa rubrica sarà suddivisa in due parti principali: una sarà inerente alle tematiche della modellistica molecolare di varia natura, dal drug design alla dinamica molecolare; la seconda parte tratterà invece gli studi più recenti e innovativi di materiali avanzati per potenziali applicazioni nel campo dell'energia e della catalisi, con particolare attenzione agli aspetti sintetici, ovvero alla messa a punto e/o all'ottimizzazione di reazioni di sintesi organica finalizzate alla funzionalizzazione di nuovi (nano) materiali. In ognuna delle due sezioni sarà presentata una rilettura critica di due o tre lavori, che ci hanno incuriosito e che, a nostro avviso, possono interessare anche un lettore non necessariamente del settore.

Le proteine e l'acqua

Martin Gruebele, associate editor della nota rivista JACS (Journal of American Chemical Society), ci lascia alla fine del 2014 con una selezione di lavori sulla dinamica delle proteine. Grazie a tecniche sperimentali sempre più all'avanguardia capaci di studiare anche fenomeni che avvengono nella cellula stessa (come la tecnica FRET, single-molecule Förster resonant energy transfer), e a simulazioni di dinamica molecolare capaci di descrivere sia fenomeni dell'ordine dei millisecondi che, in modo grezzo o coarse grain, sistemi proteici di dimensioni notevoli, teoria ed evidenza sperimentale sembrano destinati ad allinearsi ed integrarsi con sempre maggiore successo. Oltre alla proteina in sé, occorre anche avere uno sguardo attento su cosa succede all'acqua che la circonda. È noto come l'acqua sia molto più di un mero spettatore dei fenomeni di aggregazione, folding e riconoscimento delle proteine. In un recente lavoro sulla dinamica delle molecole

di acqua (V. Conti Nibali, M. Havenith, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(37), 12800, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja504441h>),



grazie a simulazioni di dinamica molecolare accoppiati a studi con spettroscopia Terahertz, si è osservato come sia nel caso delle proteine con proprietà di anticongelamento (AFPs) che nel processo di riconoscimento substrato-proteina, il moto delle molecole d'acqua sembra essere guidato da un gradiente diretto verso i siti attivi o funzionali della proteina (che vengono definiti un hydration funnel). Oltre quindi ad un'interazione diretta, o short range, sembra esserci anche un accoppiamento long range proteina-acqua. Anche in un articolo di Kubarych (*J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(1), 188, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja407858c>), quando le proteine si trovano in situazioni di crowding, o alta densità, come all'interno di un lisozoma, la loro sfera di solvatazione acquosa può essere perturbata fino a 3-4 nm dalla superficie della proteina. Anche la dinamica delle molecole di acqua è influenzata dal fenomeno e si osserva un rallentamento in prossimità delle proteine crowded.

Nanomateriali

In questa prima rubrica, vorrei richiamare l'attenzione dei lettori su un materiale argilloso nanotubolare di origine naturale, i nanotubi di Halloysite (HNTs), che rappresentano una "stella nascente" nella chimica dei materiali. Scoperti nel XVIII secolo dal geologo belga Omalius d'Hallo, oltre ad essere economici e non tossici, gli HNTs sono alluminosilicati con caratteristiche strutturali molto particolari (Fig. 1), tra cui una diversa composizione della superficie interna da quella esterna che rende possibile sfruttare le diverse affinità di una sostanza per un ambiente piuttosto che un altro e controllare così con più selettività dove essa andrà a collocarsi sulla nanostruttura. Molteplici sono quindi le loro

applicazioni: in ambito biologico (rilascio controllato di farmaci e drug delivery), nell'assorbimento irreversibile di inquinanti dall'ambiente, nella chimica dei polimeri e in catalisi (D. Rawtani, Y.K. Agrawal, *Rev. Adv. Mater. Sci.*, 2012, **30**(3), 282, www.ipme.ru/e-journals/RAMS/no_33012/08_rawtani.pdf). Sebbene ancora agli albori, lo studio di nanocompositi ibridi organici/inorganici derivanti dall'immobilizzazione di nanoparticelle metalliche su HNTs funzionalizzati con linker organici rappresenta un campo di indagine molto promettente in catalisi. Tra i numerosi lavori apparsi nel 2014, l'ancoraggio di nanoparticelle di Ag sulla superficie esterna degli HNTs funzionalizzata con un linker amminosilano (S. Jana, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 34435, <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/ra/c4ra03684k#!divAbstract>), o la funzionalizzazione della superficie interna degli HNTs con nanorods di Ag e quella esterna con nanoparticelle di Lys-Fe₂O₃ [W. Wang, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 39439, <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/ra/c4ra05892e#!divAbstract>] hanno permesso di ottenere degli ottimi sistemi catalitici, in termini di efficienza e riciclabilità, per la riduzione di composti nitro-aromatici ad aniline con NaBH₄. Da sottolineare che il sistema superparamagnetico a "sandwich" Ag/HNTs/Fe₂O₃ di Wang permette il recupero del catalizzatore utilizzando una semplice calamita. Infine, Yang dimostra come l'impiego di linker organosilatici per immobilizzare nanoparticelle metalliche (Pt, Au) agli HNTs fornisca sistemi nanocompositi con performance catalitiche significativamente migliori rispetto ai sistemi costituiti da nanoparticelle solo adsorbite su HNTs, in quanto l'immobilizzazione tramite linker organico permette di ottenere una dispersione omogenea ed un loading maggiore della nanoparticella sugli HNTs, evitando fenomeni di aggregazione (Y. Zhang *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2014, **53**(13), 5507, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie404326j>).

SILVIA CAUTERUCCIO, MONICA CIVERA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DI MILANO

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

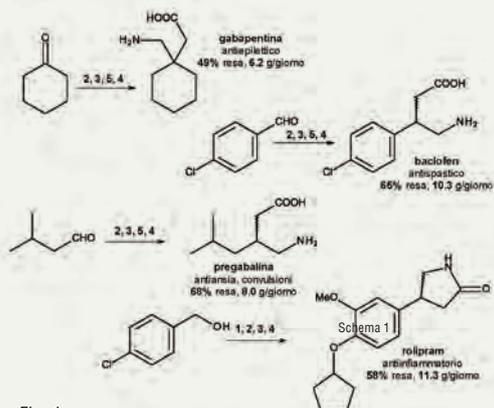


Fig. 1

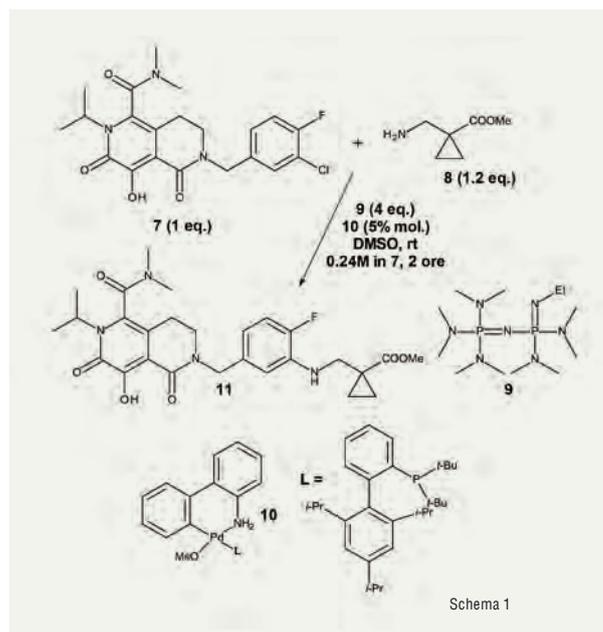
In questo numero ci occupiamo, per tenere fede al vecchio titolo di questa rubrica, di nuove tecnologie chimiche. Vi illustrerò tre recenti lavori, che spaziano dalla ricerca di base in ambito accademico, ad una ricerca accademica "orientata" dalla partecipazione di una multinazionale farmaceutica, fino alla conversione dei concetti di *high throughput chemistry* (HTC) in una piattaforma versatile, automatizzata e miniaturizzata da parte di un'altra multinazionale.

Il gruppo di Seeberger riporta (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 678) la sintesi di β - e γ -amminoacidi e di γ -lattami, utilizzando un sistema composto da cinque moduli per reazioni organiche a flusso continuo (1-ossidazione; 2-olefinazione; 3-addizione di Michael; 4-idrogenazione; 5-idrolisi). I moduli sono intercambiabili, così che un diverso ordine porta a diversi prodotti a partire da alcoli (a partire dal modulo 1-ossidazione) o da carbonili (a partire da 2-olefinazione); la sequenza (1)-2-4-5 produce β -amminoacidi, quella (1)-2-3-5-4 γ -amminoacidi, e quella (1)-2-3-4 γ -lattami. L'uso di diversi reagenti determina il *pathway* sintetico: usando un cianoacetato nel modulo 2-olefinazione si ottiene un cianoacrilato (precursore di β -amminoacidi), mentre con un fosfonato si ottiene un estere α,β -insaturo (che, dopo addizione di Michael con nitrometano, è il precursore di γ -amminoacidi e γ -lattami). Infine, il reagente alcoolico o carbonilico di partenza determina il prodotto specifico ottenuto, che - vista la flessibilità in termini di condizioni di reazione e purificazione, e l'alta resa media osservata - può essere prodotto in breve tempo ed anche in *batch* di vari grammi al giorno. In Fig. 1 trovate la struttura di

farmaci preparati attraverso questo sistema intercambiabile, insieme alle rese ottenute. Il gruppo di Ley (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 144) riporta l'ulteriore "raffinamento" della sintesi in cinque passaggi dell'acido 2-amminoadamantan-2-carbossilico, ora riportata con un solo *offline break* rispetto ad un processo ininterrotto in flusso continuo. Le operazioni effettuate sono descritte con estrema precisione, così come le notevoli difficoltà risolte (spesso legate a precipitazione/intasamento dei tubi di reazione); si sottolinea anche come l'apparente semplicità della chimica a flusso continuo sia spesso "corrotta" da difficoltà nel trasferire prodotti/cambiare solventi/eliminare sottoprodotti/ecc.: Steve Ley è non solo un'autorità scientifico-tecnologica nel campo, ma anche un rigoroso sperimentatore (non a caso, adorato dalle Pfizer di turno per risolvere i loro problemi applicativi...).

Il lavoro per me più significativo sia in termini di contenuto scientifico, che di applicabilità a processi industriali (purché ben finanziati...) riguarda una piattaforma sintetica ed analitica adatta alla *nanomole-scale HTC* (A. Buitrago Santanilla *et al.*, *Science*, 2015, **347**, 49), presentato da ricercatori della Merck and Co./US. Il lavoro mirava a permettere l'esplorazione di strade sintetiche alternative per la sintesi di composti complessi, su scala e con tempistiche accettabili in *discovery chemistry*; perfino la scala micromolare (≈ 20 mg di prodotto finale) è inaccettabile, se si devono esplorare combinatorialmente centinaia di combinazioni solvente/catalizzatore/concentrazioni per ogni trasformazione. La scala nanomolare di cui nel titolo (e la costosa, ma "essenziale" piattaforma tecnologica richiesta, comprendente un nanodispensatore di soluzioni; delle micro- e nanoplastre a 96, 384 e 1536 pozzetti; e vari apparecchi LC-MS automatizzati) ha permesso di eseguire 1.536 reazioni su scala

di 20 μg (avete letto bene: microgrammi, non mg!) e di analizzarle per LC-MS in mezza giornata. Le reazioni sono dei *cross-coupling* Pd-catalizzati implicanti reagenti polari o poco reattivi (ad esempio in Schema 1 il coupling fra **1** e **2**, tramite superbasi organiche quali **3**, e sistemi catalizzatore-ligando ingombrati quali **4**). Le condizioni identificate per questa ed altre reazioni permettono la loro realizzazione a temperatura ambiente in solventi utili (DMSO, NMP) perché versatili/ utilizzabili con vari reagenti "problematici". Per decine di simili reazioni il protocollo su nanoscala è stato poi validato su scala di 25 mg di prodotto; la reazione mostrata nello Schema 1 è stata realizzata su scala di 1 g. Se avessi le apparecchiature e i fondi necessari, mi sbizzarrirei anch'io un po'...



PIERFAUSTO SENECI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DI MILANO

PIERFAUSTO.SENECI@UNIMI.IT

CHIMICA E FANTASCIENZA

Nel libro "Innovations 2009 World Innovations in Engineering Education and Research"¹ due colleghi dell'Università Simon Bolivar raccontano come hanno usato la fantascienza per insegnare a livello universitario alcuni argomenti di ingegneria chimica. Vi sembra strano? Vi sembra offensivo o ridicolo?

Probabilmente la cosa avrebbe fatto piacere ad alcuni grandi nomi della letteratura che sono stati chimici e anche ad alcuni grandi chimici che hanno tentato la strada della letteratura.

La fantascienza, in inglese *science fiction* abbreviata SF, è un tipo di letteratura che è spesso travisata; si pensa a romanzi per ragazzi come quelli di Verne, o peggio, ma in realtà la SF è diventata un vero e proprio genere letterario e ha acquisito una dignità letteraria non inferiore ad alcun altro tipo di letteratura, trasformandosi in un mordace critico della nostra vita quotidiana.

Nel luglio 2009 il blog di *Nature Chemistry*, The Skeptical Chymist, ha affrontato la questione dei rapporti fra la SF e la chimica in tre pezzi², scritti da Andrew Mitchinson, uno degli editor di *Nature*.

Ma nemmeno la più potente Società Chimica del pianeta, la ACS si è sottratta all'argomento,

pubblicando un libro intero di commenti in occasione del congresso di Boston del 1998³; e d'altronde sempre l'ACS ha dedicato alcuni post del suo blog undergraduate, Reactions, al medesimo argomento⁴, dal quale ho tratto l'immagine riportata, a sua volta parte di uno dei più famosi racconti di SF di ispirazione chimica, scritto da Isaac Asimov, "The Endochronic Properties of Resublimated Thiotimoline".

Nonostante nella grande letteratura italiana ci siano opere che potrebbero legarsi a questo tipo di impostazione (penso alle *Storie Naturali* di Primo Levi, ma anche a certi pezzi di Italo Calvino⁵) il giudizio della cultura scientifica ufficiale italiana è stato spesso severissimo.

Al convegno internazionale di Palermo del 1978, il fisico Carlo Bernardini disse che la SF era un genere "completamente aperto alla tentazione di fare leva sull'ingenuità, ignoranza, credulità di chi legge - senza voler offendere nessuno, dirò che confina in una certa misura con l'astrologia, si presta, cioè, alla persuasione o gratificazione occulta"^{6, 7}.

Secondo me Bernardini si sbagliava di grosso: la SF ha spesso usato la chimica per prefigurare il mondo futuro e, nel medesimo tempo, le ha dato una robusta lezione di ironia; la scienza "ufficiale" crede spesso di essere inevitabilmente diretta verso sempre più gloriosi traguardi, di raggiungere continuamente un "superiore" livello di concezioni; ma è così? Ogni passo avanti della scienza è un progresso? E se anche fosse così, per quanto tempo tale progresso potrà continuare? E qual è il ruolo dell'errore? In altre parole c'è spazio per il dubbio, oppure le potenti applicazioni della tecnologia hanno snaturato la scienza e la sua capacità di porre problemi, di porre domande, di riconsiderare le idee del passato e riviverle e spesso rovesciarle?

La Chimica, a causa del suo ruolo dominante nella produzione attuale si presta perfettamente alla critica della SF, all'ironia, alla proposta provocatoria ed impossibile, ma che fa pensare, alla messa in dubbio del cardine, ossia dell'idea che la scienza sia sempre progresso o che il progresso sia sempre per tutti.

Badate è chiaro che la scienza (e la chimica non dimentichiamo è *The Central Science*) è l'attività umana più potente e ricca di futuro, lo strumento produttivo principale, ma a patto di porre sempre al centro l'uomo e la società umana nel suo complesso; avere un compagno di strada, come la letteratura, in una versione in grado di colloquiare direttamente con lei, cioè appunto la SF, aiuta la scienza (e la chimica) a guardarsi allo specchio, come auspicato da R. Hoffmann, a non subire quel delirio di onnipotenza, che l'applicazione a volte devastante e comunque contraddittoria, duale della tecnologia (l'esempio tipico è il nitrato di ammonio, esplosivo e concime), a metà strada fra liberazione e oppressione, fra arricchimento culturale e mero profitto, rischia spesso di imporre come modalità unica di fare scienza e di fare chimica.

BIBLIOGRAFIA

¹Chapter 16, Publisher INEER, W.A.

Kwang-Sun Kim et al. (Eds.), pp. 187-201, scaricabile da: www.researchgate.net/publication/232806871_Chapter_16_Using_Science_Fiction_in_Chemical_Engineering_Education

²http://blogs.nature.com/the-skeptical-chymist/2009/07/putting-the-chemistry-into-sci_1.html e puntate successive.

³Chemistry and Science Fiction, J.H. Stocker (Ed.), ACS, 1998.

⁴<https://acsundergrad.wordpress.com/2013/06/12/the-chemistry-of-science-fiction-isaac-asimovs-chemical-tales/>

⁵www.italianisticaultraiectina.org/publish/articles/000060/article.pdf

⁶www.fantascienza.com/catalogo/volumi/NILF111046/la-fantascienza-e-la-critica-testi-del-convegno-internazionale/

⁷www.futureshock-online.info/publicati/html/didattica.htm

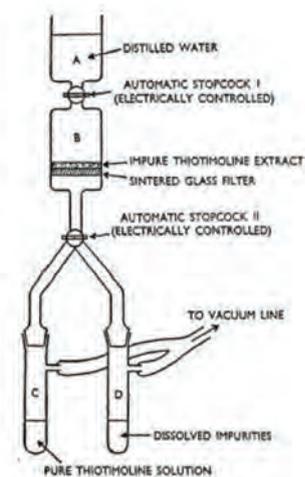


Figure 6. Simplified form of Endochronic filter.

CLAUDIO DELLA VOLPE

UNITN, SCI, ASPO-ITALIA

CLAUDIO.DELLAVOLPE@UNITN.IT

sps ipc drives

ITALIA

Tecnologie per l'Automazione Elettrica
Sistemi e Componenti
Fiera e Congresso
Parma, 12-14 maggio 2015

Efficienza e produttività, tecnologia e innovazione

In mostra prodotti e soluzioni
di automazione:

- Sistemi e componenti di azionamento
- Infrastrutture meccaniche
- Sensori
- Tecnologia di controllo
- IPC
- Software industriale
- Tecnologia di interfacciamento
- Dispositivi di commutazione in bassa tensione
- Dispositivi di interfaccia uomo-macchina (HMI)
- Comunicazione industriale
- Formazione e consulenza
- System Integrator

Registrati tramite la nuova APP o su www.spsitalia.it
per l'accesso gratuito in fiera



Scarica la APP con il calendario 2015 di
tutti gli appuntamenti di automazione
in Italia

Tel +39 02 880 778.1
visitatori@spsitalia.it
www.spsitalia.it



TECAPEEK[®], esecuzione impeccabile.

Il materiale termoplastico più versatile, con caratteristiche eccezionali ed uniche: prodotto utilizzando esclusivamente materia prima Victrex[®] PEEK, è sottoposto ad analisi e controlli ripetuti lungo tutta la filiera per garantire la massima costanza qualitativa.

TECAPEEK[®] è un'armonica sinfonia di proprietà meccaniche, resistenza al creep, stabilità dimensionale, scorrevolezza, resistenza all'usura, inerzia chimica, atossicità, temperature di esercizio elevate e ottima lavorabilità.

Che operate nel settore chimico industriale, petrolchimico, meccanico, aerospaziale, alimentare o farmaceutico, esiste un accordo comune:
TECAPEEK[®], musica per le vostre idee.

- Tondi
- Lastre
- Tubi
- Particolari a disegno.

