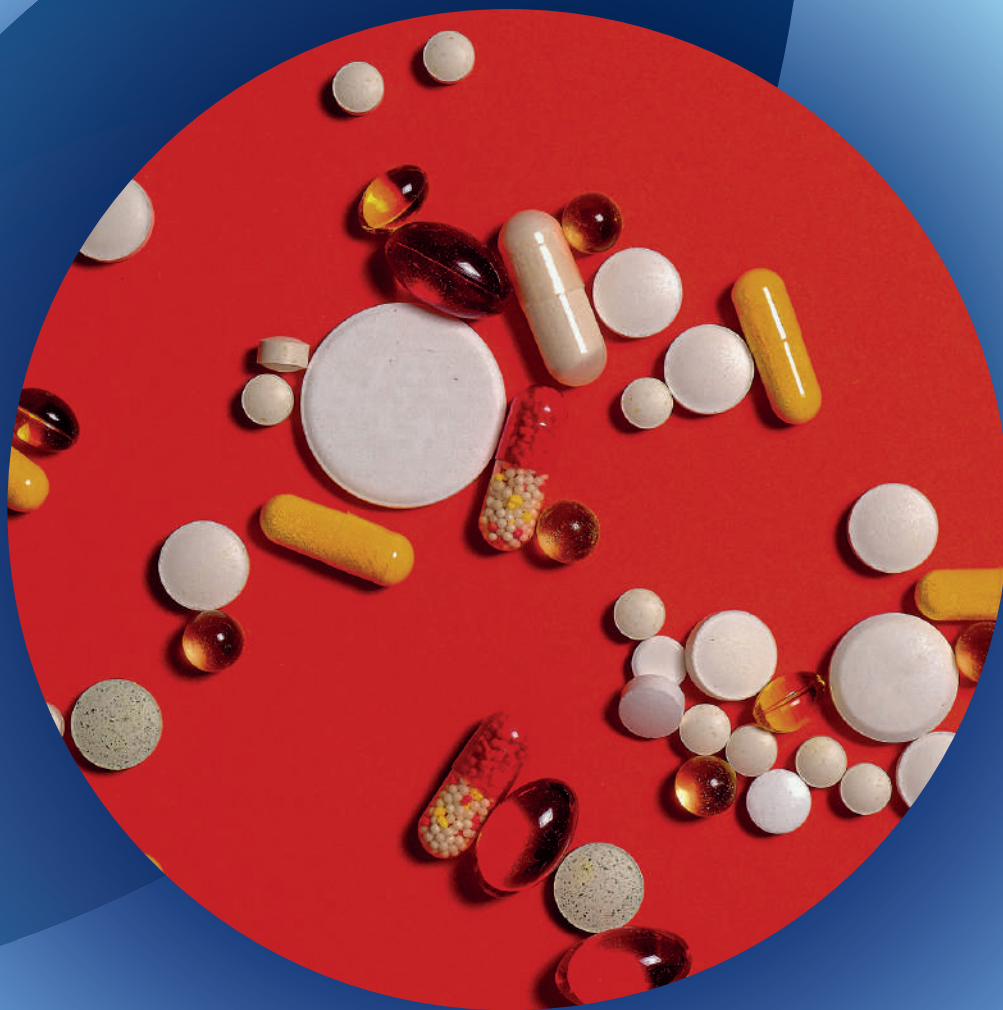




2022

2



La sostenibilità in chimica farmaceutica

Premi a giovani ricercatori SCI



Evento virtuale Total Agilent Italia

In tale occasione sarà dato spazio a tre sessioni parallele dedicate ai mercati Food, Enviro, Pharma&BioPharma.

Non perda l'occasione di unirsi a noi per:

- Ascoltare le ultime ricerche dei leader di settore ed ottenere nuove informazioni utili per il suo lavoro.
- Partecipare alle sessioni dal vivo.
- Esplorare gli stand virtuali.
- Scoprire il nuovo Laboratorio Demo di Agilent Italia.

... e molto altro ancora

Con l'iscrizione avrà anche accesso alla versione on-demand del congresso che sarà disponibile fino al 10 Giugno 2022.

martedì

10

**maggio
2022**

Registrazione



SOSTENIBILITÀ NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA



Il *Green Deal* europeo [1] ha delineato priorità ed interventi per trasformare l'economia europea in modo che possa rispondere alle sfide non più rimandabili in tema di cambiamenti climatici, protezione dell'ambiente e sostenibilità a lungo termine. In questo ambizioso processo, l'industria giocherà un ruolo fondamentale, rappresentando oltre il 20% dell'economia dell'Unione Europea [2]. Cambiamenti saranno necessari in ciascun settore industriale, inclusa ovviamente l'industria farmaceutica, che è chiamata a modificare i suoi processi produttivi per garantirne la sostenibilità, tutelando al contempo l'ambiente e mantenendo un'elevata competitività a livello globale. Miglioramenti andranno introdotti in diversi settori del processo che porta a nuovi farmaci. Uno dei settori maggiormente coinvolti sarà la produzione dei principi attivi farmaceutici (API): occorrerà puntare sull'innovazione [3] per arrivare a processi che siano ambientalmente sostenibili e senza impatto sul clima (*climate-neutral*). Questo numero della rivista mette a fuoco il tema della sostenibilità nell'industria farmaceutica proponendo alcuni articoli su tecnologie disponibili, o ancora nelle fasi iniziali di sviluppo industriale, per migliorare i processi produttivi o estrattivi di API. Sul versante della sintesi di API, negli ultimi decenni ha preso sempre più piede la *green chemistry*, un approccio alla sintesi che prende in considerazione i fattori che impattano sull'ambiente e sulla salute, non trascurando le ricadute sulla sostenibilità dei processi. L'evoluzione e l'impatto della *gre-*

en chemistry nell'industria farmaceutica è trattato in uno dei contributi di questo numero.

Il percorso verso processi industriali più *green* ha portato ad esaminare l'impatto dei solventi, che costituiscono la maggior parte della massa totale di un processo. In questo ambito, l'aumentato utilizzo di procedure sintetiche basate sulla *flow chemistry* costituisce un importante passo avanti verso una maggiore sostenibilità a livello ambientale e energetico nella preparazione di API, come discusso in un altro contributo.

Un ulteriore miglioramento nella sostenibilità dei processi produttivi potrebbe venire dalla meccanochimica, ovvero da procedure sintetiche condotte senza l'utilizzo o con un quantitativo minimo di solvente. In uno degli articoli si evidenzia come la meccanochimica si stia sviluppando negli ultimi anni, descrivendone i principi e le applicazioni.

Esempi di economia circolare realizzata nell'isolamento di principi attivi farmaceutici o nutraceutici da biomasse sono riportati in un altro contributo. Tali esempi mostrano un superamento della logica produttiva lineare, basata su "*take-make-waste*", verso una logica circolare in cui biomasse di scarto da altri processi possono essere riutilizzate per l'isolamento di composti chimici con diverse applicazioni.

Infine, sono descritti brevemente i progetti di sostenibilità di due aziende italiane attive nella produzione di API.

BIBLIOGRAFIA

- [1] https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
- [2] Una nuova strategia industriale per l'Europa. Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato Delle Regioni. COM/2020/102 final, Bruxelles 10.3.2020.
- [3] Pharmaceutical Strategy for Europe, 2020, https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf



MESSE
MÜNCHEN



NEW THINKING FOR THE LAB OF THE FUTURE.

Whatever the future may hold, you will first learn about it at analytica: the 28th world's leading trade fair for laboratory technology, analysis, biotechnology and analytica conference points the way to the networked lab. Exhibitors, an expert audience and experts from all over the world present and discuss specific solutions, relevant product innovations and digital visions. Secure your ticket now: analytica.de/ticket

Contact: Monacofiere, Tel. +39 02 4070 8301, visitatori@monacofiere.com



analytica

we create lab

June 21–24, 2022 | **analytica**
June 21–23, 2022 | **analytica conference**



Progettato da chimici per i chimici

Designed for you*

* disegnato per te

Reattori incamiciati disegnati per una massima efficienza
dal laboratorio alla scala pilota fino a 50L

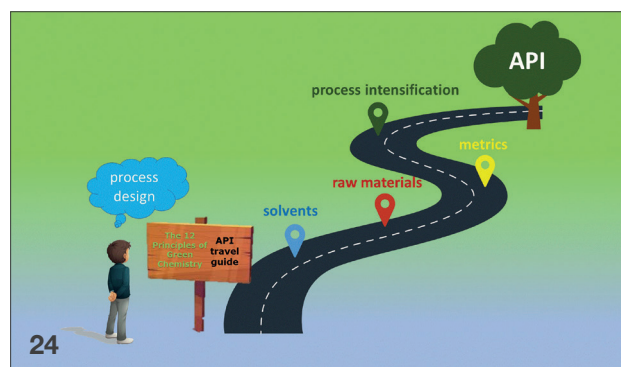
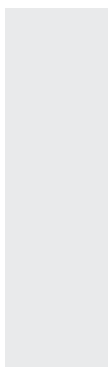
contattaci su info@alfatest.it



www.alfatest.it
www.syrris.com
Tel. 06 8746 5556

Syrris è distribuito in esclusiva in Italia da

 **ALFATEST**
strumentazione scientifica



EDITORIALE

3 SOSTENIBILITÀ NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Tiziano Bandiera

FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA

9 IL PREMIO A QUATTRO AZIENDE PER L'IMPEGNO NELLA RESPONSABILITÀ SOCIALE NEL SETTORE CHIMICO-FARMACEUTICO

Ferruccio Trifirò

ATTUALITÀ

12 LE 10 TECNOLOGIE EMERGENTI IN CHIMICA 2021 10 IUPAC Young Observer italiani

CHIMICA & FARMACEUTICA

20 PRINCIPI ATTIVI BOTANICI ED ECONOMIA CIRCOLARE

Giovanni Appendino, Vincenzo Foti, Pietro Allegrini

26 GREEN CHEMISTRY IMPACT AND EVOLUTION IN THE PHARMA INDUSTRY

Walter Cabri, Lucia Ferrazzano, Alessandra Tolomelli, Paolo Cantelmi, Tommaso Fantoni

31 MECCANOCHIMICA: APPLICAZIONI NELLA PRODUZIONE DI FARMACI

Alessandro Andreani

36 PRODUZIONE SOSTENIBILE DI API IN FLUSSO CONTINUO

Antimo Gioiello

43 PROGETTI DI SOSTENIBILITÀ DI DUE AZIENDE CHIMICO-FARMACEUTICHE ITALIANE MEDIO-GRANDI

Ferruccio Trifirò

CHIMICA & COSMETICA

46 INSEGNARE LA CHIMICA COSMETOLOGICA

Luigi Cristiano

CHIMICA & INDUSTRIA

52 NUOVI SCHEMI DI BIORAFFINERIA

Nicola Di Fidio

56 LA CATALISI ETEROGENEA VERSO IL 2030

Gabriella Garbarino

59 DESIGN AD HOC DI CATALIZZATORI

Giulia Tuci

62 NANO-BIO MATERIALI IBRIDI PER IL RISANAMENTO ACQUE

Andrea Brigliadori, Magda Blosi, Ilaria Zanoni, Simona Ortelli, Stefania Albonetti, Anna Luisa Costa

66 CATALIZZATORI NON NOBILI PER REAZIONI "NOBILI"

Veronica Papa

70 SINTESI DIRETTA DELL'ACQUA OSSIGENATA

Francesco Sandri, Lorenzo Franco, Marco Zecca, Paolo Centomo

CHIMICA & ORGANICA

74 L'ALBA DEI MATERIALI PROTOCELLULARI

Agostino Galanti, Pierangelo Gobbo

76 NANOMATERIALI IBRIDI ORGANICO-INORGANICI

Mirko Maturi

78 SINERGIA TRA FOTOCHIMICA ED ELETTROCHIMICA CON LA TECNOLOGIA A FLUSSO CONTINUO PER LO SVILUPPO DI NUOVI METODI SINTETICI

Gabriele Laudadio

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

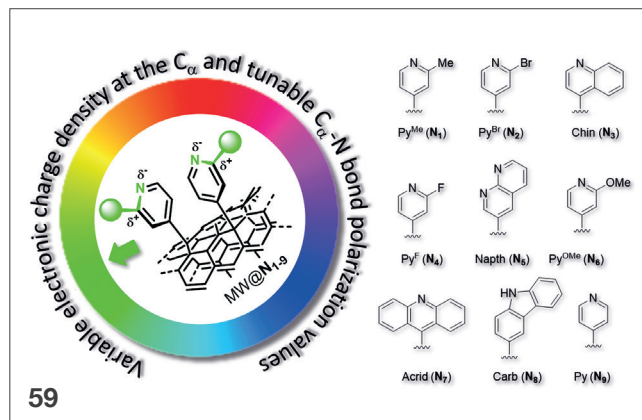
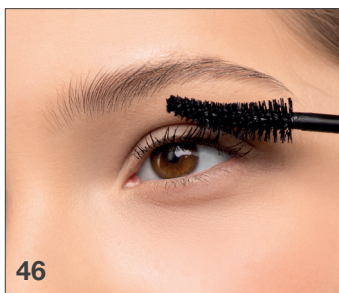
82 FARMACI E SOSTENIBILITÀ: UN CONFLITTO DI INTERESSI?

Claudio Della Volpe



84 IDROGENO: PRODUZIONE E COMPRESSIONE. UNA SCOMMESSE ENERGETICA PER IL FUTURO

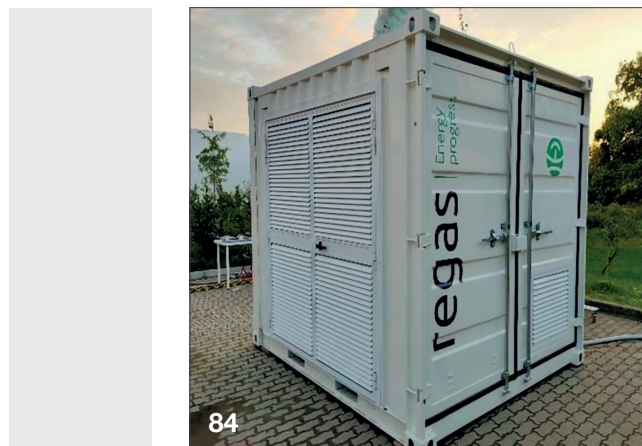
Elisa Zanella, Carlo Pirola, Mariangela Longhi, Giovanni Camarda, Piersilvio Marcolin



The Periodic Table of the Elements of Sustainable Chemistry

Humanitarian	Green Chemistry and Green Engineering	Enabling Systems Conditions	Noble Goals
A Alkali metals B Transition metals C Carbon D D-block E Earth elements F Fluorine G Group 17 H Hydrogen I Iodine J J-block K Potassium L Lanthanides M Main group N Nitrogen O Oxygen P Periodic table Q Quaternary R Rare earths S S-block T Tellurium U Uranium V Vanadium W W-block X Xenon Y Y-block Z Z-block AA Alkali earths BB Boron CC Calcium DD Deuterium EE Earth elements FF Fluorine GG Group 17 HH Hydrogen II Iodine JJ J-block KK Potassium LL Lanthanides MM Main group NN Nitrogen OO Oxygen PP Periodic table QQ Quaternary RR Rare earths SS S-block TT Tellurium UU Uranium VV Vanadium WW W-block XX Xenon YY Y-block ZZ Z-block	Green Chemistry and Green Engineering Process waste Water economy Low molecular weight Industrial design Industrial waste Energy Renewable feedstocks Energy Impregnation Measurement and Automation	Enabling Systems Conditions Conceptual Frameworks Technologies and Market Forces Policy and Regulations Public and Private Tools	Noble Goals Humanitarian Green Chemistry and Green Engineering Enabling Systems Conditions Noble Goals

66



DIRETTORE RESPONSABILE

Ferruccio Trifirò

VICE-DIRETTORI

Matteo Guidotti, Mario Marchionna

REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

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

COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Abboto, Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera,
Silvia Bordiga, Marta Da Pian, Martino Di Serio, Matteo Guidotti,
Mario Marchionna, Oreste Piccolo, Anna Simonini,
Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

COMITATO SCIENTIFICO

Eleonora Aquilini, Michael Assfalg, Maria Laura Bolognesi,
Paolo Caliceti, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Silvia Colombo,
Valeria D'Auria, Vito Di Noto, Salvatore Failla, Gaetano Guerra,
Alceo Macchioni, Fulvio Magni, Moreno Meneghetti,
Maria Cristina Menziani, Luigi Mondello,
Antonio Proto, Raffaele Riccio

HANNO COLLABORATO

Claudio Della Volpe

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

Agicom Srl

Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)

Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256

agicom@agicom.it

Skype: agicom.advertising

EDITORE

PAS-SCI Srl

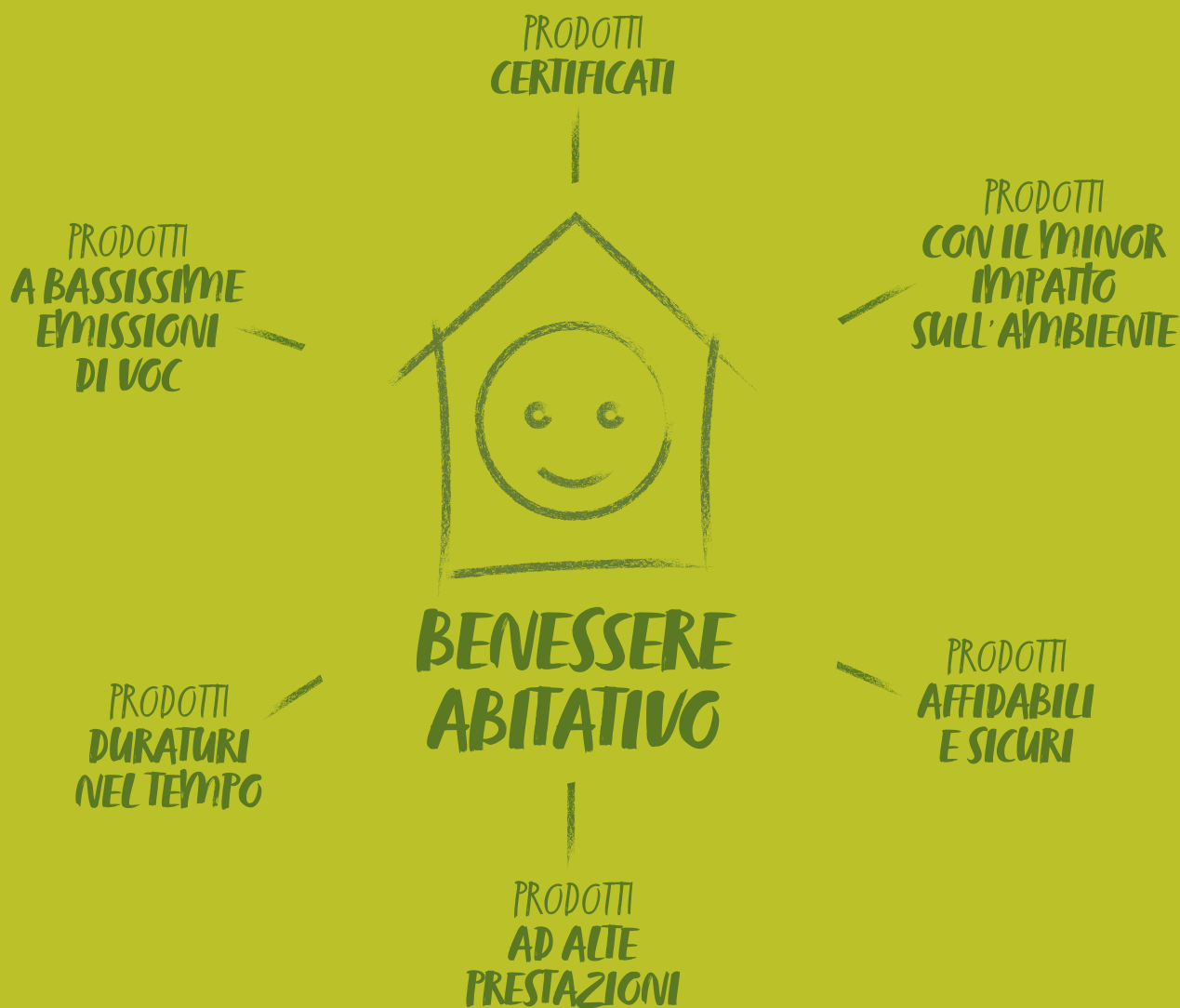
Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017

ISSN 2283-544X

http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo

Costruiamo insieme un futuro **SOSTENIBILE**



I nostri **prodotti** sono **formulati con materie prime innovative, riciclate e ultraleggere**, a **bassissime emissioni** di composti organici volatili e sviluppati per ridurre il consumo energetico. Offrendo le soluzioni migliori e più innovative per progettare e costruire in modo sostenibile, contribuiamo a un'**edilizia durevole e di qualità**.

**È TUTTO OK,
CON MAPEI**

Scopri di più su mapei.it

IL PREMIO A QUATTRO AZIENDE PER L'IMPEGNO NELLA RESPONSABILITÀ SOCIALE NEL SETTORE CHIMICO-FARMACEUTICO

In questa nota sono riportate le notizie sui premi “Migliori esperienze aziendali” assegnati da Farminindustria, Federchimica e da diverse associazioni sindacali (CCNL chimico-farmaceutico) il 2 febbraio 2022, nella Giornata nazionale sulla tutela della “Sicurezza, Salute e Ambiente” (SSA) a industrie attive nel settore chimico-farmaceutico [1]. I premi sono stati assegnati a Biogen Italia, al Gruppo Chiesi (entrambe aziende farmaceutiche), a SIAD ed a Unifarco (entrambe industrie con attività legate anche all'industria farmaceutica) per le loro attività nel campo della “Responsabilità sociale”, ossia per i loro impegni sul fronte della sicurezza e della salute nei luoghi del lavoro, sul rispetto dell'ambiente e in materia di welfare contrattuale. Tutte queste aziende sono ufficialmente molto attive nel campo dello sviluppo sostenibile, un'attività che fa parte di quella che viene chiamata ‘responsabilità sociale’, e in questo articolo si evidenzieranno, essenzialmente, le attività delle quattro aziende in questo settore, tematica di questo numero della rivista.

Il premio a Biogen Italia, attiva principalmente nella produzione di farmaci antitumorali, è stato attribuito “per il suo impegno alla diffusione di un modello culturale di responsabilità sociale basato sulla massima attenzione al benessere dei lavoratori, all'equilibrio fra vita lavorativa e privata e alla tutela ambientale” [1-3]. L'azienda ha già ridotto a zero l'impatto delle proprie emissioni di CO₂ nel 2014 (prima del comparto biotecnologico), ha fissato l'abbandono dell'utilizzo dei combustibili fossili entro il 2040 e, infine, insieme ad altri istituti di ricerca

presenti nel mondo, studierà l'impatto dell'inquinamento atmosferico che incide direttamente sul clima provocato dall'utilizzo dei combustibili fossili e che causa 9 milioni di morti ogni anno, in massima parte tra le comunità più vulnerabili. Inoltre, l'azienda ha dichiarato che abatterà fortemente entro il 2040 l'uso di plastiche derivate dai combustibili fossili, attraverso l'eliminazione, la riduzione al minimo o il riciclo chiuso di tutte le plastiche in uso nelle diverse funzioni aziendali, nonché l'eliminazione delle plastiche negli imballaggi secondari e terziari. Per realizzare questi obiettivi Biogen aumenterà gli investimenti nei siti di produzione, nell'impegno ambientale, sociale e di *governance* e si dedicherà anche agli studi sui cambiamenti climatici che saranno affrontati analizzando contemporaneamente gli effetti sulla salute, comprendendo l'area delle patologie che colpiscono il cervello. Infine, è utile ricordare che l'azienda collabora con il Consiglio Mondiale delle Imprese per lo Sviluppo Sostenibile (WBCSD) per tutte queste attività.

Il premio al Gruppo Chiesi Farmaceutici, fra le prime 50 industrie farmaceutiche nel mondo, è stato dato “per diverse scelte realizzate per il miglioramento della salute e benessere dei lavoratori e per la valorizzazione delle diversità” [1, 4, 5]. Per spiegare le motivazioni del premio è utile ricordare che l'azienda ha creato il programma di sostenibilità “We Act - We Actively Care for Tomorrow”, con il quale l'azienda si prenderà maggiore cura della società e dell'ambiente. Gli impegni aziendali per realizzare questo programma sono i seguenti: proteggere il pianeta e minimizzare gli impatti prodotti

dalla sua attività; adottare un sistema di *governance* basato su trasparenza e responsabilità; favorire lo sviluppo professionale e personale dei suoi addetti; rispondere in maniera efficace ai bisogni medici non soddisfatti dei pazienti; servire la comunità e le persone che sono in uno stato di bisogno. Inoltre, l'azienda, osservando che gli equilibri del pianeta, sfruttato oltre i suoi limiti, sono in continua trasformazione, ha evidenziato che sono le persone fragili e gli indifesi a pagarne il prezzo più alto. Chiesi Farmaceutici, prendendo come riferimento i "Sustainable Development Goals" (SDGs) da realizzare entro il 2030, proposti dalle Nazioni Unite, ha messo in atto un modello di consumo e di produzione responsabile al fine di ridurre gli impatti delle produzioni chimico-farmaceutiche sull'ambiente, di preservare le risorse del pianeta per le future generazioni e di potere raggiungere entro il 2035 l'obiettivo di *carbon neutrality*.

Il premio a SIAD, gruppo chimico italiano attivo nella produzione e fornitura di gas industriali, è stato conferito "per l'impegno profuso nello sviluppo di un'impresa responsabile che pone attenzione a sicurezza e salute nei luoghi di lavoro, anche attraverso il ricorso alla tecnologia digitale, nell'ottica di un miglioramento continuo" [1, 6, 7]. L'azienda produce gas compressi e criogenici per il settore farmaceutico e biotecnologico, impiegati come supporto alla produzione di principi attivi e alle forme farmaceutiche. È utile ricordare che l'azienda ha anche ricevuto il premio "Responsible care" da Federchimica nel 2019 per la realizzazione del progetto "Anidride carbonica eco-friendly" presso lo stabilimento di Rosignano (LI) della Solvay. A Rosignano, la SIAD aveva realizzato un impianto di estrazione di CO₂ proveniente dai camini dei processi produttivi del sito, che prima la disperdevano nell'atmosfera, utilizzando solventi selettivi e riciclando *in situ* la CO₂ gassosa purificata per produrre carbonati e liquefacendone una parte per trasportarla all'esterno.

Il premio a Unifarco, azienda costituita da farmacisti e attiva nella produzione di prodotti cosmetici, dermatologici, nutraceutici e preparati galenici, è stato assegnato "per le scelte in tema di welfare

contrattuale e flessibilità organizzativa attuate attraverso l'impegno congiunto delle Parti aziendali per lo sviluppo della cultura di responsabilità sociale dell'impresa" [1, 8, 9]. Alcune parole, molto significative, dei dirigenti dell'azienda, per spiegare le loro attività nel campo della sostenibilità, sono le seguenti: "Amiamo la natura e il territorio che ci circonda per questo ci impegniamo quotidianamente per monitorare, gestire e ridurre il nostro consumo energetico e il nostro impatto ambientale". Per conseguire tali impegni l'azienda ha promesso che entro il 2025 realizzerà questi obiettivi nel campo delle sostenibilità: packaging dei loro prodotti con il 35% di plastica riciclata; utilizzo di energia prodotta esclusivamente da fonti rinnovabili; riscaldamento dei loro edifici con pompe di calore elettriche e sostituzione di tutte le lampade tradizionali con sistemi LED (per ridurre le emissioni di gas serra). Nelle farmacie verrà promosso il recupero degli imballaggi primari usati dai consumatori per il loro riutilizzo e verrà ridotta sotto il 5% la quantità di rifiuti inviati in discarica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] **Responsabilità sociale nel settore chimico-farmaceutico: premiate quattro aziende (aboutpharma.com)**
- [2] **16-09-2020 - Biogen investirà 250 milioni di dollari per un programma ventennale di sostenibilità ambientale e supporto alla salute pubblica (biogenitalia.it)**
- [3] **Farmaceutiche e sostenibilità ambientale, Biogen avvia un piano ventennale da 250 milioni di dollari (aboutpharma.com)**
- [4] **<https://www.chiesi.com/sostenibilita/we-act-manifesto-della-sostenibilita/>**
- [5] **<https://www.chiesi.com/sostenibilita/il-nostro-approccio/>**
- [6] **Ecomondo 2017: Gruppo SIAD in prima linea per Biogas e sostenibilità**
- [7] **15° Premio Responsible Care: tre imprese vincono in sostenibilità (federchimica.it)**
- [8] **Unifarco | sostenibilità ambientale**
- [9] **<https://www.unifarco.it/sostenibilita/lettera-agli-stakeholder>**



Polisystem Informatica S.r.l.

Soluzioni Software per i Laboratori prove

UN PASSO PIU' AVANTI!

Polisystem Informatica è una SW House il cui unico core business sono le soluzioni software per Laboratori.



LIMS "Analisi"



ActiveLIMS



"ValProt"



"ValMeth"

I Software di Polisystem Informatica sono progettati in collaborazione con Tecnici e Consulenti esperti negli specifici settori e sono via via perfezionati e **costantemente aggiornati nel tempo per mantenere la conformità** con le Norme **UNI EN ISO/IEC 17025 (+RT08 Accredia), GxP, FDA CFR21 Part 11, GMP EU Annex 11.**



Gianluigi Albano^a, Elisa Carignani^b, Alessandro D'Urso^c, Alessandro Gori^d, Elena Lenci^e, Gabriele Manca^f, Alessandro Minguzzi^g, Claudia Pigliacelli^h, Fabiana Piscitelliⁱ, Nicola Sangiorgi^j

^aDipartimento di Chimica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

^bIstituto di Chimica dei Composti Organometallici, CNR Pisa

^cDipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Catania

^dIstituto di Scienze e Tecnologie Chimiche "Giulio Natta", CNR Milano

^eDipartimento di Chimica "Ugo Schiff", Università degli Studi di Firenze

^fIstituto di Chimica dei Composti Organometallici, CNR Firenze

^gDipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano

^hDipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta", Politecnico di Milano

ⁱIstituto di Chimica Biomolecolare, CNR Pozzuoli (NA)

^jIstituto di Scienza e Tecnologia dei Materiali Ceramici, CNR Faenza (RA)

LE 10 TECNOLOGIE EMERGENTI IN CHIMICA 2021

Allo scopo di evidenziare il grande impatto della chimica nel progresso tecnologico, IUPAC seleziona ogni anno le Top Ten Emerging Technologies in Chemistry, 10 tecnologie che hanno portato e porteranno risposte innovative alle più grandi sfide globali. In questo contributo le 10 Tecnologie Emergenti in Chimica 2021 sono presentate e discusse dai 10 IUPAC Young Observer italiani (<https://www.iupac.cnr.it/young-observers>).



Introduzione

Sono 57 le Nazioni affiliate alla International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), ciascuna tramite la propria National Adhering Organization - NAO - che, per l'Italia, è il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR). Dal 1919, anno della fondazione, IUPAC è nota per il suo ruolo di ente internazionale

per la standardizzazione in chimica, inclusa la nomenclatura in chimica inorganica e organica e per i nomi dei nuovi elementi. IUPAC promuove la standardizzazione dei simboli, dei termini e delle definizioni, fino a quella delle masse atomiche degli elementi. IUPAC non si è mai limitata al solo lavoro di standardizzazione ma offre attività e sostegno nella cooperazione internazionale, con particolare riguardo alle Nazioni emergenti, e nella promozione dell'immagine della chimica.

Con l'obiettivo di potenziare la partecipazione italiana in IUPAC, il NAO-CNR-IUPAC italiano (<https://www.iupac.cnr.it/>) ha lanciato, per la prima volta nel 2021, un bando per la selezione di 10 Young Observer italiani, chimici nella parte iniziale o intermedia delle rispettive carriere accademiche fortemente motivati a contribuire alle attività IUPAC. I vincitori sono gli Autori di questo articolo.

La possibilità di partecipare alla IUPAC General Assembly 2021 come Young Observers ci ha permesso di vedere il grande impegno delle Divisioni e delle Commissioni IUPAC e l'entusiasmo di tutti i membri nel perseguire gli obiettivi in tutti i campi citati e, in particolar modo, risulta evidente come la promozione della chimica sia al momento uno degli





Fig. 1 - Le 10 tecnologie emergenti del 2021 secondo IUPAC (<https://iupac.org/what-we-do/top-ten/>)

scenari in cui IUPAC è in prima linea e fa maggiormente sentire la propria voce. Il progetto *Top Ten Emerging Technologies in Chemistry* ha proprio lo scopo di dimostrare ed evidenziare come la nostra disciplina abbia un impatto positivo e tangibile sulla vita delle persone, anche grazie alla ricerca e allo sviluppo di nuove soluzioni per il benessere delle generazioni a venire. Lo scorso anno, gli esperti IUPAC hanno selezionato le 10 Tecnologie Emergenti in Chimica 2021, dieci idee che coprono applicazioni molto diverse ma tutte tese a creare innovazione per fronteggiare le sfide dell'umanità (Fig. 1). (Per saperne di più F. Gomollón-Bel, "IUPAC Top Ten Emerging Technologies in Chemistry 2021: Breakthroughs for a circular, climate-neutral future", *Chemistry International*, 2021, **43**(4), 13, <https://doi.org/10.1515/ci-2021-0404>, F. Gomollón-Bel, J. García-Martínez, "Emerging chemistry technologies for a better world", *Nat. Chem.*, 2022, **14**, 113, <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00887-9>).

1. Materia umica artificiale

Il 60-80% della riserva di carbonio nei suoli è costituito da materia umica (MU), il prodotto di lenti processi biochimici che trasformano gli scarti degli organismi viventi in composti organici macromolecolari stabili, ricchi di strutture aromatiche poli-condensate e di gruppi funzionali. Tali proprietà chimiche rendono la MU determinante negli equilibri di numerosi ecosistemi. Ispirandosi all'umificazione naturale, la ricerca chimica ha sviluppato

tecnologie per la produzione di materia umica artificiale (MUA) a partire da scarti agroalimentari. Il processo attualmente più efficiente, chiamato *Hydro Thermal Humification* (HTH) [1], consiste in un trattamento idro-termico di biomassa umida sotto pressione di vapore auto-generato e in assenza di ossigeno. L'HTH produce una miscela di prodotti paragonabile alla MU naturale, ma risulta fino a 10^9 volte più veloce dei processi geochimici e con un bilancio carbonico migliore [2]. Nello sviluppo di questa tecnologia hanno avuto un ruolo

determinante alcune tecniche avanzate di caratterizzazione come NMR allo stato solido [3], XPS e GC-MS [4]. L'utilizzo della MUA può migliorare qualità e salute del suolo incrementando le proprietà di assorbimento di acqua, minerali e nutrienti e stimolando l'attività dei microorganismi. Inoltre, date le quantità di carbonio totali nella MU (~1600 Gt) ed in atmosfera (~700 Gt), incrementi relativamente piccoli di MU nel suolo possono contrastare efficacemente l'effetto serra, migliorando allo stesso tempo la produttività agricola e consentendo la valorizzazione di biomasse di scarto (~10 Gt/anno solo dall'agricoltura industriale) [5]. Risulta quindi evidente come questa tecnologia contribuirà allo sviluppo dell'economia circolare verso l'obiettivo di una società a zero emissioni di carbonio (Fig. 2).

2. Blockchain technology

Nata e sviluppata per essere utilizzata nel campo delle criptovalute, la *blockchain technology* ha in pochi anni travalicato i confini della *bitcoin economy* [6] ed oggi è integrata in molti settori della vita quotidiana, quali la pubblica amministrazione ed il settore sanitario [7], con un notevole tasso di crescita annuo. La *blockchain technology* permette uno scambio sicuro e tracciabile di dati basandosi su di una struttura a blocchi condivisa e decentralizzata. Nel campo della chimica essa rappresenta un volano per lo sviluppo dell'industria e, negli ultimi anni, diversi colossi dell'industria chimica, quali BASF [8], hanno integrato tale tecno-

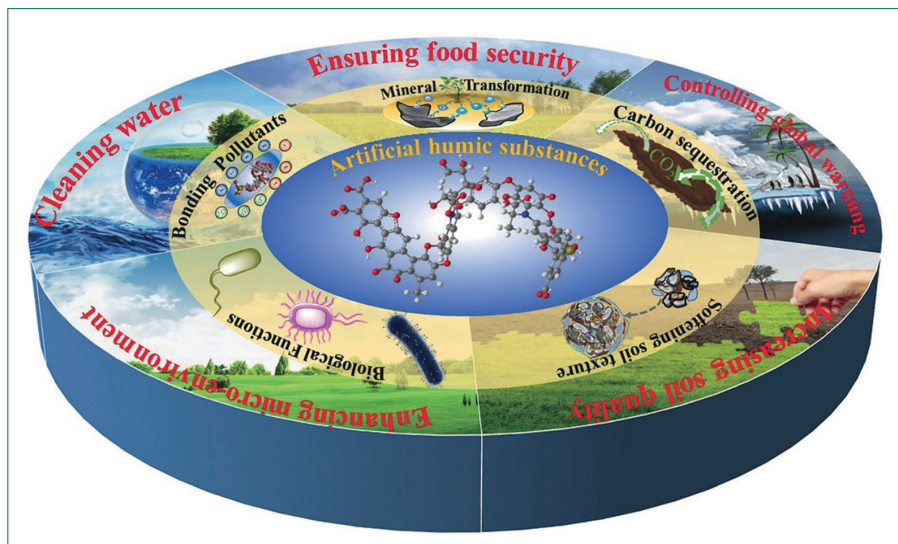


Fig. 2 - Applicazioni e potenziali utilizzi della sostanza umica artificiale. Figura adattata da [5]

logia all'interno dei loro processi produttivi. In tal modo, si garantisce la tracciabilità di ogni passaggio intermedio, con la possibilità di ottimizzare l'efficienza ed anche la sostenibilità del processo globale. In campo farmaceutico, l'implementazione di tale tecnologia garantisce l'autenticità del farmaco, evitando fenomeni di contraffazione [9]. Inoltre, la chimica computazionale potrà beneficiare significativamente di questa tecnologia garantendo risultati ed informazioni sicure e condivise con potenziali applicazioni in moltissimi campi della ricerca [10].

3. Chemiluminescenza per uso biologico

Con il termine chemiluminescenza si indica l'emissione di luce da parte di una sostanza in risposta ad un fenomeno di eccitazione generato da una reazione chimica, tipicamente di ossidazione. Si tratta di una delle proprietà chimico-fisiche più affascinanti esistenti in Natura: basti pensare al tipico bagliore giallo-verde delle lucciole nelle serate primaverili, generato dalla ossidazione di un pigmento (la luciferina) ad opera dell'enzima luciferasi. Negli ultimi anni sono stati sviluppati composti chemiluminescenti altamente efficienti, con applicazioni in biologia, biotecnologia e medicina [11]. Di particolare interesse è la classe degli 1,2-diossetani: dotati di elevata solubilità in acqua e buona eco-compatibilità, sono stati usati in terapie antitu-

morali, nel rilevamento di batteri patogeni ed in *bioimaging*. Lo sviluppo di materiali chemiluminescenti per uso biologico è comunque ancora in una fase iniziale, con ampi margini di miglioramento.

4. Sintesi chimica di DNA e RNA

Nonostante la tecnologia di base dietro la sintesi chimica degli oligonucleotidi sia stata sviluppata più di 40 anni fa [12], la grande rivoluzione nella completa automatizzazione della sintesi chimica dei frammenti di DNA e RNA, consiste nel passaggio dalle

reazioni di laboratorio tradizionali *"in bench"* all'ingegnerizzazione di piccoli macchinari da banco, a prezzi molto contenuti, che permettono di unire le diverse basi azotate a formare il filamento desiderato in modo rapido e preciso, quasi come una stampante a inchiostro. Questa tecnologia è ormai così consolidata che le grandi multinazionali dell'informazione stanno pensando di usare la sintesi degli acidi nucleici e il loro codice universale fondato sulle 4 basi AT(U)CG anche per il *"data storage"*, e le industrie farmaceutiche la stanno sempre più utilizzando per lo sviluppo di altri farmaci e altri vaccini a RNA, grazie alla loro versatilità. Basta infatti sintetizzare il frammento di RNA messaggero responsabile per la codifica di una proteina chiave nell'induzione della risposta immunitaria (come nel caso di Spike per il virus SARS-CoV-2), tanto che ormai la strada per l'ingresso sul mercato di vaccini per immunizzare la popolazione da altre patologie causate da virus a RNA, come l'HIV o l'HCV, sembra veramente molto breve. Con l'avvento dei vaccini a RNA anti SARS-CoV-2 questa tecnologia si è consolidata sul mercato. Lo sviluppo di vaccini RNA è già stata giustamente inserita nelle *Ten Top Emerging Technologies* dalla IUPAC 2020.

5. Vita semi-sintetica

Nella complessità dei meccanismi cellulari si nascondono le risposte alle domande più fonda-



tali nelle scienze, dall'emergere della vita dalla materia inanimata, alla cura delle malattie. Utilizzando i fondamenti della chimica, vari gruppi di ricercatori puntano a costruire *ex novo* strutture con organizzazione gerarchica complessa che ricreino le caratteristiche essenziali delle cellule, per spingersi oltre le loro naturali capacità [13]. L'ultimo decennio ha testimoniato grandi innovazioni, come le tecnologie genetiche e sintetiche che hanno fornito le basi per i vaccini SARS-CoV-2 [14]. Allo stesso modo, l'espansione sintetica del codice genetico ha aperto la strada all'ingegnerizzazione e al design di proteine con funzioni artificiali mai prima esplorate. Comprendere i principi dell'organizzazione della vita è necessario a plasmare tecnologie di impatto globale, come superare la resistenza agli antibiotici [15], concepire nuove vie di produzione per materiali sintetici [16] e valorizzare alternative ai prodotti petrolchimici [17]. Numerose sfide rimangono aperte, incluso come orchestrare processi altamente complessi partendo dal basso [18] e come rispondere alla domanda più fondamentale di tutte: 'che cos'è la vita?'

6. Metabolomica single-cell

Comprendere il comportamento di una singola cellula è di fondamentale importanza poiché il fenotipo di un'intera popolazione cellulare può non rappresentare quello individuale [19]. Pertanto, i recenti sviluppi tecnologici e metodologici in chimica analitica e nelle scienze omiche hanno reso possibile l'analisi *single cell*, che fornisce informazioni sull'eterogeneità cellulare e sulla dinamica delle singole cellule nel loro contesto fisiologico. In particolare, la *single cell metabolomics*, attraverso l'ausilio della spettrometria di massa, è in grado di fornire informazioni dettagliate sulle dinamiche metaboliche con elevata sensibilità, accuratezza e precisione [20].

Tuttavia, la vera sfida non è solo tecnologica ma anche e soprattutto metodologica. Recentemente, è stato sviluppato un metodo chiamato *high-energy gas cluster ion beam-secondary ion mass spectrometry* (GCIB-SIMS) in cui la preparazione del campione, sezioni tissutali, avviene per *frozen-hydration* [21] che permette di congelare il sistema biologico preso in esame nello spazio e nel tempo fornendo uno "snapshot" dello stato nativo del sistema (Fig. 3).

7. Film sonochimici

La preparazione di tessuti "smart" sta assumendo particolare importanza, ad esempio per incrementarne le proprietà antibatteriche e antivirali [23], con evidenti ricadute nella lotta alla pandemia da Covid-19, tuttora in corso. La sintesi e la deposizione su tessuto di nanomateriali, cristallini o amorfi, aventi tali proprietà è stata approcciata con diverse tecniche, ma quelle basate sugli ultrasuoni sono particolarmente efficaci [24]. Questo non stupisce, considerando la storia pluridecennale dell'uso di ultrasuoni nella sintesi chimica ed il suo crescente interesse, dimostrato dall'adozione di reattori su scala industriale [25]. La ragione di questo successo è legata all'efficacia degli ultrasuoni, da ricondursi al fenomeno della cavitazione acustica, che, a sua

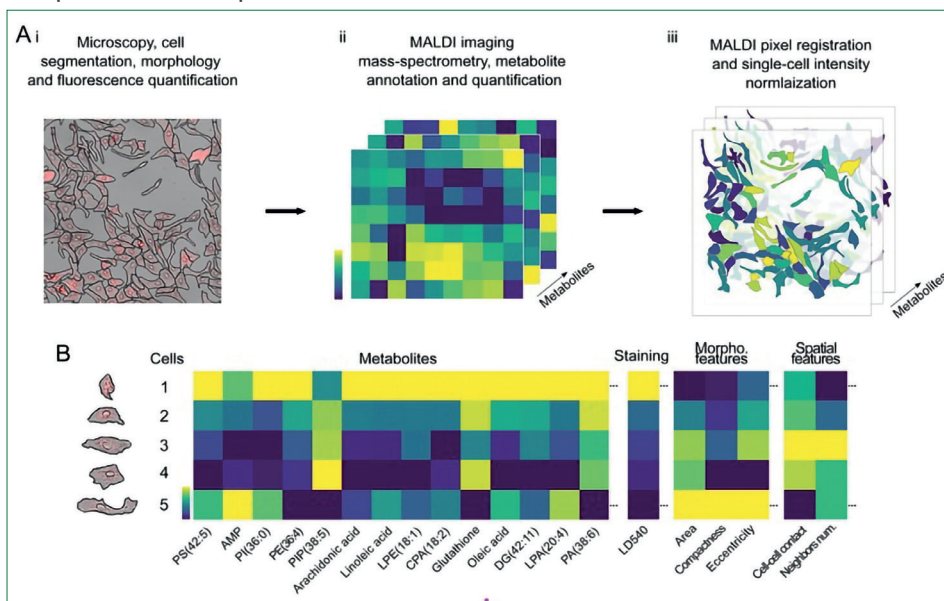


Fig. 3 -Metodo SpaceM in grado di identificare più di 100 metaboliti da >1000 cellule singole per ora, integrando la microscopia ottica e la MALDI-imaging MS per fornire un profilo metabolico *in situ* per ogni cellula. Figura adattata da [22]

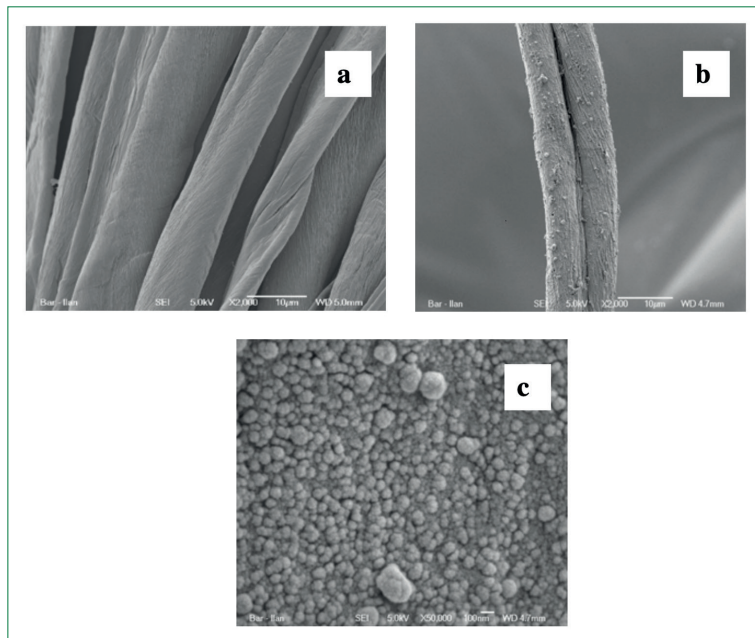


Fig. 4 - Immagini al microscopio elettronico di fibre di un tessuto (a) prima, e (b,c) dopo il ricoprimento con nanoparticelle di Ag. (immagine riprodotta da I. Perelshtein, G. Applerot *et al.*, *Nanotechnology*, 2008, 19(24), 245705)

volta, influenza il trasporto di materia e di calore (con temperature e pressioni che localmente possono raggiungere, rispettivamente, migliaia di K e migliaia di bar) può portare alla sonolisi dei reagenti e quindi alla formazione di radicali, con un'evidente influenza sui meccanismi e sulle cinetiche delle reazioni chimiche coinvolte [26]. Si tratta, quindi, di una tecnica d'intensificazione di processo, che può rendere la modifica/ricoprimento di tessuti particolarmente efficiente anche dal punto di vista ambientale ed energetico (Fig. 4).

8. Superbagnabilità

La bagnabilità può essere definita come la capacità di un liquido di mantenere il contatto con una superficie solida ed è determinata dalle interazioni intermolecolari tra le due fasi. È un fenomeno comune in natura che è stato argomento di ricerca per oltre 200 anni, ispirando numerosi materiali con proprietà innovative. Tra queste emerge la superbagnabilità, un caso speciale del fenomeno di bagnabilità tra liquidi, gas e solidi, che è rapidamente diventato un'area vivace di ricerca attiva, coprendo argomenti di superidrofobicità/superidrofilia, superoleofobicità/superoleofilia (in gas o sotto liquido) e superaerofo-

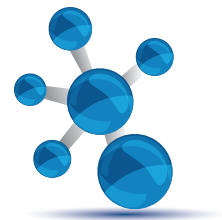
bicità/superaerofilia (sotto liquido e combinazioni di questi stati) [27]. La morfologia e la composizione chimica di superfici superbagnabili rappresentano gli elementi che regolano l'impatto del liquido e le dinamiche di trasporto. La chimica gioca quindi un ruolo fondamentale nella manipolazione delle proprietà di materiali superbagnabili, che a loro volta rappresentano degli strumenti innovativi per migliorare l'efficienza di reazioni chimiche, grazie alla loro peculiare fluidodinamica. Oltre alla chimica, le applicazioni dei materiali superbagnabili si estendono a diversi campi, quali stampa, robotica morbida, biomedicina, conversione di energia, separazione olio/acqua e molti altri [28].

9. Produzione sostenibile di ammoniaca

L'ammoniaca è una molecola che gioca un ruolo fondamentale nella nostra società in quanto ampiamente utilizzata per la produzione di fertilizzanti in agricoltura, nei refrigeranti, nella produzione di plastiche e come vettore energetico di notevole interesse negli ultimi anni [29]. Attualmente per la sua produzione il processo più utilizzato è quello di Haber-Bosch, che richiede, però, alta temperatura e pressione e produce elevate emissioni di anidride carbonica (2,16 kg CO₂-eq/kg NH₃) rendendolo non più sostenibile. Per questo, nuovi approcci ispirati a processi biologici, fotocatalitici ed elettrochimici sono le principali soluzioni in via di sviluppo. I primi utilizzano microrganismi che sfruttano la nitrogenasi mentre gli altri due prevedono lo sfruttamento di energie rinnovabili per la produzione di ammoniaca [30]. In questo caso si sfrutta l'elettricità prodotta da fonti rinnovabili per separare azoto dall'aria e produrre idrogeno per elettrolisi dell'acqua conducendo, quindi, la reazione completa per via elettrochimica (o assistita dalla luce). In quest'ambito giocano un ruolo fondamentale lo sviluppo di nuovi catalizzatori selettivi ed efficienti a base di elementi non critici e a basso impatto ambientale [31].

10. Degradazione proteica mirata

Come ciascuno di noi nella propria abitazione si libera di un elettrodomestico non più correttamente



funzionante, così anche nelle cellule, quando una proteina non può svolgere la sua funzione biologica, viene chiamato in causa il sistema ubiquitina-proteasoma per la sua degradazione [32]. Il processo di degradazione avviene in tre fasi, l'ultima delle quali coinvolge l'enzima ubiquitina-proteina ligasi. In particolare, questo enzima lega molecole di ubiquitina alla proteina target come segnale per iniziare la degradazione a cura del proteasoma. Con l'obiettivo di sfruttare questo processo per scopi terapeutici, chimici e biochimici hanno analizzato la possibilità di progettare piccole molecole in grado di cooptare l'enzima ligasi e guidarlo verso una specifica proteina target per indurre la degradazione [33]. Questa classe di piccole molecole viene chiamata PROTACs (*proteolysis-targeting chimera*) ed è alla base della TPD (*targeted protein degradation*), una nuova modalità terapeutica che permetterà di contrastare malattie causate da proteine che in passato sono state molto difficili da prendere di mira con farmaci convenzionali. Quindi le potenzialità terapeutiche della TPD sono vastissime e spaziano dal cancro alle malattie neurodegenerative [34].

Conclusioni

Le tecnologie presentate sono state selezionate da una commissione internazionale nominata da IUPAC sulla base del loro potenziale nel migliorare la qualità della vita, contribuire all'economia e far progredire la società verso un futuro sostenibile. Le tecnologie scelte nell'edizione 2021 e in quelle precedenti si differenziano tra diversi stati di maturità: alcune risultano da scoperte recenti come la *produzione sostenibile di ammoniaca* mentre altre, come la *sintesi chimica di DNA e RNA*, possono aprire orizzonti ben più ampi rispetto all'attuale uso a livello industriale. Le tecnologie si differenziano anche per i campi di applicazione, spaziando da quelle per far fronte alle sfide climatiche ed energetiche, a quelle che sottolineano l'importanza di progressi digitali per la ricerca chimica e si spingono verso le frontiere dove i confini tra chimica e biologia sfumano. Il valore del progetto IUPAC *Top Ten Emerging Technologies in Chemistry* consiste non solo nel delineare il ruolo centrale della chimica nelle sfide globali, ma anche, e soprattutto, nell'ispirare i chimici di tutto il mondo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Yang, S. Zhang *et al.*, *Sci. Total Environ.*, 2019, **686**, 1140.
- [2] M. Volpe, A. Picone, *Fuel*, 2022, **315**, 123189.
- [3] L. Calucci, D.P. Rasse, C. Forte, *Energy Fuels*, 2013, **27**, 303.
- [4] A. Nebbioso, A. Piccolo, *Anal. Chim. Acta*, 2012, **720**, 77.
- [5] F. Yang, C. Thang, M. Antonietti, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 6221.
- [6] S. Nakamoto, Bitcoin: A Peer-to Peer Electronic Cash System, 2008, https://www.usssc.gov/sites/default/files/pdf/training/annual-national-training-seminar/2018/Emerging_Tech_Bitcoin_Crypto.pdf
- [7] D.R. Wong, S. Battacharya, A.J. Butte, *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 917.
- [8] <https://www.basf.com/global/en/media/news-releases/2018/04/p-18-174.html>
- [9] A. McCauley, Harvard Business Review, may 2020, <https://hbr.org/2020/05/why-big-pharma-is-betting-on-blockchain>
- [10] M.W.D. Hanson-Heine, A.P. Ashmore, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 4644.
- [11] M. Yang, J. Huang *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 6800.
- [12] S. Roy, M. Caruthers, *Molecules*, 2013, **18**, 14268.
- [13] N. Krinsky, M. Kaduri *et al.*, *Adv. Healthcare Mat.*, 2018, **7**, e1701163; G. Rampioni, F. D'Angelo *et al.*, *Chem. Comm.*, 2018, **54**, 2090; O. Stauffer, M. Schröter *et al.*, *Small*, 2020, **16**, e1906424.
- [14] K. Karikó, H. Muramatsu *et al.*, *Mol. Therapy*, 2008, **16**, 1833.
- [15] F. Wu, J.H. Bethke *et al.*, *Curr. Opin. in Biomed. Eng.*, 2017, **4**, 116.
- [16] R.A. Le Feuvre, N. Scrutton, *Synth. and Syst. Biotech.*, 2018, **3**, 105.
- [17] P.M. Shih, *Plant Sc.*, 2018, **273**, 84.
- [18] X. Li, L. Rizik *et al.*, *Nat. Comm.*, 2021, **12**, 3139.
- [19] A. Oikawa, K. Saito, *Plant J.* 2012, **70**, 30; S.J. Altschuler, L.F. Wu, *Cell.*, 2010, **141**, 559.
- [20] G.A. Gowda, D. Djukovic, *Methods Mol Biol.*, 2014, **1198**, 3; L. Rappez, M. Stadler *et al.*, *Nat. Methods*, 2021, **18**, 799.

- [21] H. Tian, L.J. Sparvero *et al.*, *Anal. Chem.*, 2021, **93**, 8143.
- [22] L. Rappez, M. Stadler *et al.*, *Nat. Methods*, 2021, **18**, 799.
- [23] M.C. Sportelli, M. Izzi *et al.*, *Nanomaterials*, 2020, **10**, 802.
- [24] A. Gedanken, *Ultrason. Sonochem.*, 2004, **22**, 47.
- [25] D. Meroni, R. Djellabi *et al.*, *Chem. Rev.*, 2021, in press, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00438>
- [26] G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 295.
- [27] B. Su, Y. Tian, L. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 1727.
- [28] S. Zhou, L. Jiang, Z. Dong, *Adv. Mater. Interfaces*, 2021, **8**, 2000824.
- [29] S. Ghavam, M. Vahdati *et al.*, *Front. Energy Res.*, 2021, **9**, 580808; F. Bella, *ChemSusChem*, 2020, **13**, 3035; L. Wang, M. Xia *et al.*, *Joule*, 2018, **2**, 1055.
- [30] T.D. Rapson, C.M. Gregg *et al.*, *ChemSusChem*, 2020, **13**, 4856; Y. Watanabe, W. Aoki, M. Ueda, *Sustainability*, 2021, **13**, 9496.
- [31] Z. Yan, M. Ji *et al.*, *Adv. Energy Mater.*, 2020, **10**, 1902020.
- [32] N. Gallastegui, M. Groll, *Trends Biochem. Sci.*, 2010, **35**, 634.
- [33] M. Békés, D.R. Langley, C.M. Crews, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2022, **21**, 181
- [34] a) B. Halford, *Chem. Eng. News*, 2021, **99**, 5; b) R.B. Kargbo, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, **10**, 699.

The 2021 Top Ten Emerging Technologies in Chemistry

In order to highlight the large impact of chemistry in technological progress, IUPAC annually selects the *Top Ten Emerging Technologies in Chemistry*, 10 technologies that have brought and will bring innovative answers to the greatest global challenges. In this contribution, the 10 Emerging Technologies in Chemistry 2021 are presented and commented by the 10 Italian IUPAC Young Observers.

AERAQUE

OZONE TECHNOLOGIES

In Chemical
Industry Since 1984

Reliability
Innovation
Personalisation
After sales all over the world



More than 1400
ozonation plants
in 57 countries
around the World

OZACQUA



OZOMIX



OZWINE



www.aeraque.com



INDENA PHARMACEUTICALS

ENGINEERING NATURE

Since 1921 Indena Pharmaceuticals has been taking inspiration from Nature with further scientific and technological advancements. Renowned botanists, bright chemists, quality experts and creative scientists come together at Indena to support human health – and to push the envelope in leading our Company and Partners toward a new and healthier future.

100 YEARS OF BOTANICAL EXCELLENCE

indena.
com



SCIENCE IS OUR NATURE. SINCE 1921





PRINCIPI ATTIVI BOTANICI ED ECONOMIA CIRCOLARE

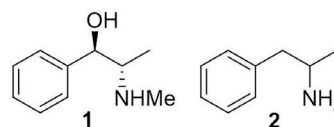
L'utilizzo di biomasse vegetali di scarto associate alla produzione di principi attivi farmaceutici, essenzieri e nutraceutici presenta problemi specifici rispetto a quelle di derivazione agricola o forestale. Questi problemi sono di volumi per quelle pre-estrattive e di contaminazione con solventi per quelle post-estrattive. La co-produzione di attivi, di cui sono discussi esempi specifici, rappresenta il modo migliore di utilizzo di queste biomasse.



Introduzione

Le piante e i microorganismi sono fonti accessibili e amplificabili (coltivazione, fermentazione) per l'ottenimento di composti a basso peso molecolare classificati come commodities o fine chemicals a seconda dei loro volumi di produzione [1]. Tuttavia, per i composti di origine vegetale, la sintesi chimica del principio attivo o di suoi analoghi semplificati è stata a lungo percepita come più affidabile e potenzialmente economica rispetto all'isolamento. Le risorse petrolifere erano, infatti, considerate relativamente globalizzate dal punto di vista geografico e praticamente illimitate in termini di disponibilità, mentre la filiera di approvvigionamento

di una biomassa per raccolta spontanea o coltivazione, oltre ad essere in genere localizzata, era, ed è ancora oggi, soggetta ad eventi atmosferici (siccità, alluvioni), geologici (terremoti, eruzioni vulcaniche) e politici (disordini e guerre) non prevedibili. Un esempio classico di questa tendenza, detta di *Ersatz* (rimpiazzo), è rappresentato dalla sostituzione dell'efedrina (**1**), un alcaloide naturale, con l'anfetamina (**2**), un'ammina sintetica, quando l'instabilità politica cinese a cavallo degli anni Trenta del Novecento rese precario l'approvvigionamento dell'efedra (*Ephedra sinica* L.), la fonte industriale di questo alcaloide, allora ampiamente usato come antiasmatico [2]. La volatilità della filiera agricola è del resto ben nota a tutti, come dimostrano le fluttuazioni del prezzo di frutta e verdura associate alle intemperie del clima.



Oggi il senso dell'*Ersatz* si è invertito, e la tendenza è quella di svincolarsi dalla filiera petrolchimica in termini non solo energetici (energie rinnovabili), ma anche di *building blocks*, disaccoppiando crescita industriale e utilizzo di fonti non rinnovabili. Il passaggio da una logica produttiva lineare (*take-make-waste*) ad una circolare richiede la valoriz-



zazione degli scarti. In questo contesto, l'utilizzo di biomasse vegetali derivanti dalla filiera alimentare o lignocellulosica ha rilevanza critica, e continua ad essere un campo di attività molto vivace [3]. È stata invece data finora scarsa attenzione alle biomasse di scarto derivanti dall'isolamento di fine chemicals (molecole pure o estratti), nonostante siano talvolta presenti solo in tracce negli organismi produttori. Alcuni principi attivi di rilevanza farmaceutica o essenziera hanno, infatti, rese di isolamento dell'ordine delle ppm e la loro complessità strutturale o di composizione ne rende irrealistica la produzione sintetica. L'ottenimento di 1 g di vincristina richiede, ad esempio, 300 kg di foglie secche di pervinca del Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don.), corrispondenti a più di 2 t di foglie fresche [4], e 50 mila petali di rosa, corrispondenti ad una biomassa di 300-500 kg, sono necessari per ottenere una quantità simile di olio essenziale di rosa [5].

Rispetto alle biomasse di derivazione agricola o lignocellulosica, le biomasse di scarto associate alla produzione di fine chemicals presentano problemi specifici. La produzione di fine chemicals botanici comporta, in aggiunta, fasi di ripartizione liquido-liquido o di frazionamento cromatografico, che generano miscele di biomolecole anch'esse di potenziale interesse applicativo.

La prospettiva storica

La produzione industriale di fine chemicals nasce in un contesto socio-economico in cui si riteneva che il fattore limitante il progresso della civiltà e il benessere dell'uomo fosse la produzione alimentare e non quella energetica o manifatturiera. In questa logica, il passaggio da una filiera botanica, come quella agricola, ad una industriale come quella del carbone o quella del petrolio, era visto come un mezzo per liberare terreno agricolo ed aumentare la produzione alimentare, un ragionamento che anticipa, per certi versi, quello alla base della produzione biotecnologica della carne, il cui ottenimento in bioreattori per ingegneria tissutale ha il potenziale di ridurre l'impatto dell'allevamento di animali da reddito sui terreni coltivabili.

Storicamente, la produzione industriale di fine chemicals nasce da una costola della filiera del car-

bone. Il riscaldamento a secco del carbone fossile serviva a co-produrre coke (una forma spugnosa di carbone di ampio utilizzo industriale) e gas di città (miscela di idrogeno, metano, monossido di carbonio ed etilene), usato per l'illuminazione pubblica dei centri urbani. Questo processo aveva come sottoprodotto il catrame (*coal tar*), di cui non si sapeva fondamentalmente cosa fare. In uno dei primi esempi di economia circolare, si riuscirono ad ottenere dal *coal tar* benzene, toluene, fenolo, naftalene e antracene, i cinque composti aromatici che posero le basi dello sviluppo della chimica fine nella sua declinazione tecnica (coloranti), farmaceutica ed essenziera [6]. I primi fine chemicals prodotti su larga scala negli anni Sessanta dell'Ottocento furono la malveina di Perkin (da anilina, a sua volta derivante dal benzene per nitrurazione e riduzione) e l'alizarina, un colorante naturale, sintetizzato dall'antracene. Una trentina di anni dopo comparvero i primi farmaci di sintesi, l'antipirina (da anilina via fenilidrazina) e l'acido acetilsalicilico (da fenolo per carbossilazione) come pure la cumarina sintetica (da aldeide salicilica per reazione di Perkin) [7]. La sintesi industriale dei primi fine chemicals ebbe un impatto molto grande sull'agricoltura, portando al collasso di filiere vecchie di secoli, come quella dell'indigofera (*Indigofera tinctoria* L.) in India, del guado (*Isatis tinctoria* L.) in Francia, e della robbia (*Rubia tinctorum* L.) in Provenza e Italia. Queste coltivazioni furono sostituite con successo da coltivazioni alimentari, una svolta particolarmente utile dal punto di vista agronomico in quanto alcune piante tintorie come la robbia avevano effetti devastanti sulla fertilità del suolo [6].

Curiosamente, molti composti ottenuti dal catrame e alla base della produzione di fine chemicals furono in realtà originariamente ottenuti da fonti rinnovabili, come ricorda il loro nome comune [l'anilina dalla degradazione dell'indaco, il toluene dalla distillazione a secco del balsamo del tolù (*Myroxylon balsamum* (L.) Harms)] e pirolisi degli esteri benzilici contenuti in questo materiale. Il benzene stesso fu ottenuto per la prima volta da Faraday nel 1825 da un sottoprodotto della produzione di gas illuminante dalla pirolisi del grasso di balena (e non del carbone!). In seguito fu anche ottenuto

per distillazione con calce dell'acido benzoico prodotto dal benzoino (Mitscherlich, 1834), una resina aromatica ottenuta dallo *Styrax benzoin* Dryland, che ispirò il nome del composto [8]. In tutti questi casi, la filiera rinnovabile non era competitiva con la produzione dal catrame di carbone, una fonte che, a cavallo del Novecento, iniziò poi ad essere gradualmente sostituita dal petrolio.

In una prospettiva storica, è evidente come la produzione di fine chemicals sia nata come progetto di economia circolare associato allo sfruttamento di uno scarto industriale, il catrame di carbone, ma si sia poi sviluppata in modo autonomo e in termini economici lineari, diventando una voce importante nell'utilizzo delle risorse primarie idrocarburiche. La tendenza è oggi, paradossalmente, quella di ritorno alle origini, ottenendo il maggior numero di composti primari da fonti naturali. Quindi, toluene non più dal balsamo di tolù, ma dalla fermentazione di biomasse cellulosiche, come descritto per la prima volta nel 2018 da Keasling [9].

Biomasse di scarto e scarti di lavorazione associati alla produzione di fine chemicals botanici

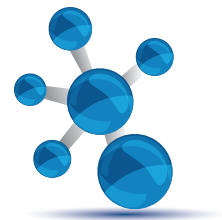
La produzione di fine chemicals a partire da biomasse per produrre estratti o molecole pure comporta un processo estrattivo fisico (distillazione) o di trasferimento di fase solido-liquido (estrazione con solvente), seguito poi da purificazione per ripartizione, cromatografia e/o cristallizzazione. Rispetto alle biomasse originanti dalla filiera alimentare o boschiva, i volumi sono ridotti, ma tuttavia ancora potenzialmente interessanti per sviluppare processi di co-produzione di fine chemicals da una singola biomassa.

Le biomasse di scarto dell'industria farmaceutica e nutraceutica possono essere classificate in due grandi categorie, quelle agricole (pre-estrattive) e quelle di processo (post-estrattive). Le biomasse di scarto a monte del processo estrattivo sono essenzialmente biomasse agricole, costituite cioè semplicemente dalle parti del vegetale non utilizzate per la produzione di fine chemicals. La consistenza di queste biomasse varia molto a seconda della natura del composto prodotto e dell'organo

vegetale da cui viene isolato. Ad esempio, la produzione degli estratti di mirtillo (*Vaccinium myrtillus* L.) non è associata alla generazione di biomasse di scarto pre-estrattive, dato che la raccolta riguarda solo le bacche della pianta, ed un caso analogo è quello della serenoa [*Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small], di cui vengono raccolte esclusivamente le bacche. Mirtillo e serenoa sono piante perenni e la raccolta dei loro frutti non danneggia in modo diretto la pianta, pur avendo effetti sulla sua diffusione a ragione della sottrazione dei semi alla disseminazione. Anche resine e gommo-resine come l'incenso (*Boswellia serrata* Roxb.) sono ottenute per incisione e raccolte selettivamente rispetto al resto della pianta. In altri casi, la quantità di biomasse di scarto pre-estrattive è, invece, consistente, come nel caso della produzione estrattiva di cannabinoidi. In questo caso si utilizzano solo le infiorescenze della canapa (*Cannabis sativa* L.), ma il resto della pianta è ancora potenzialmente utilizzabile per la produzione della fibra. Più complicata è invece la gestione delle biomasse di scarto pre-estrattive derivanti dall'isolamento del paclitaxel dalle radici del *Taxus media hicksii*, in quanto tutte le parti della pianta sono velenose.

Le biomasse post-estrattive rappresentano, invece, quanto rimane di una biomassa dopo il processo estrattivo. Queste biomasse sono molto diverse da quelle pre-estrattive, in quanto contaminate dal solvente utilizzato per l'estrazione, o dall'acqua utilizzata per l'estrazione in corrente di vapore, e il loro sfruttamento pone problemi tecnici e regolatori particolari.

Per scarti di lavorazione si intendono, infine, le frazioni derivanti da processi di ripartizione dell'estratto primario, da processi cromatografici, o da cristallizzazione. Queste miscele di composti naturali hanno una composizione dipendente non soltanto dalla natura della biomassa di partenza, ma anche dal processo di purificazione utilizzato. Un esempio interessante di utilizzo di scarti di lavorazione farmaceutici fu la produzione commerciale di vitamina B12 dai brodi di fermentazione per la produzione dell'antibiotico streptomycin, un processo realizzato dalla Merck in USA alla fine degli anni Quaranta [10].



Aspetti di efficienza energetica, sicurezza e regolatori associati al recupero di biomasse farmaceutiche/nutraceutiche

Il recupero di frazioni di lavorazione post-estrattive non comporta problemi particolari, in quanto il solvente è già generalmente recuperato, portando all'ottenimento di un residuo secco in genere dotato di buona conservazione. La situazione è, d'altro canto, molto diversa per le biomasse vegetali di scarto. La prima sfida nel loro coinvolgimento in un processo di economia circolare è rappresentata dalla loro gestione economica e sicura a livello pre- e post-estrattivo.

Analogamente alle biomasse di scarto della filiera agro-alimentare, anche quelle pre-estrattive associate alla produzione di fine chemicals sono umide e necessitano, quindi, di stabilizzazione nei riguardi di fenomeni fermentativi, anche in relazione alla produzione di micotossine. Nel caso la filiera non preveda la possibilità di procedere ad una prima trasformazione in campo, è necessario ridurre il contenuto di acqua della biomassa, che al momento della raccolta può essere del 50-90%, sotto il 10% in peso mediante processi di essiccamento. Per quanto si tratti di processi tecnologicamente non molto complessi, è necessario che gli impianti da utilizzare per questa prima fase del processo siano disponibili in prossimità delle coltivazioni, per evitare di trasportare ingenti quantità di materiale vegetale.

Per le biomasse post-estrattive la situazione è ulteriormente complicata dalla contaminazione con il solvente di estrazione. Nel caso di biomasse estratte con acqua o con anidride carbonica in condizioni supercritiche, è sufficiente evitare fenomeni di degradazione fermentativa. Se invece si è impiegato un solvente organico, la manipolazione di biomasse contenenti quantità rilevanti di solvente organico pone problemi associati a tossicità e infiammabilità del solvente. L'etanolo è, ad esempio, uno dei solventi più utilizzati per la sua limitata tossicità e può essere impiegato per la produzione di prodotti ad uso alimentare. Tuttavia, oltre ai problemi di infiammabilità (punto di infiammabilità 12 °C), l'etanolo è anche soggetto ad una normativa fiscale particolare, secondo il quale biomasse contenenti concentrazioni di etanolo superiori al 5% (volume/peso) sono

sottoposte alle accise di alcol e bevande alcoliche [11]. Tale limitazione regolatoria è un ostacolo alla mobilitazione di queste biomasse, il cui recupero deve essere quindi fatto a livello intramurale.

Esempi di circolarizzazione di filiera farmaceutica/nutraceutica

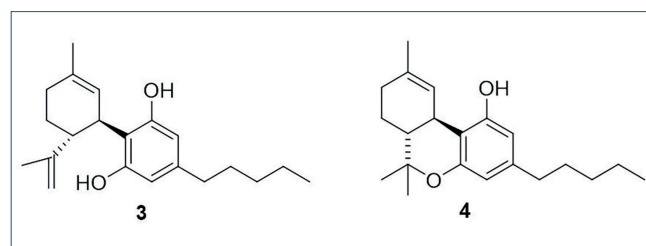
Verranno descritti tre esempi, esemplificativi dell'utilizzo di biomasse pre-estrattive, post-estrattive e di scarti di lavorazione.

a) Canapa e cannabidiolo (CBD)

Il CBD (**3**) è il principio attivo del farmaco Epidiolex, utilizzato per il trattamento di alcune forme di epilessia giovanile di origine genetica (sindromi di Lennox-Gastaut e di Dravet). Solo il prodotto di isolamento è approvato come principio attivo farmaceutico (API) ed è ottenuto dalle infiorescenze della canapa da fibra (*Cannabis sativa* L.). In questa chemovar di canapa, il contenuto di Δ^9 -tetraidrocannabinolo (**4**), composto narcotico ed epilettogeno, è inferiore allo 0,2%. La biomassa primaria residua è costituita dallo stelo della pianta e dalle foglie, che hanno titoli molto bassi di cannabinoidi. È tuttavia possibile "ibridare" la filiera farmaceutica con quella alimentare, utilizzando per la produzione di CBD la biomassa proveniente dalla rimozione dei semi dall'infiorescenza, un materiale il cui titolo in cannabinoidi si avvicina a quello delle infiorescenze non ancora fecondate [12]. La purificazione del CBD dagli estratti comporta, inoltre, la generazione di frazioni ricche di cannabinoidi che potrebbero essere variamente utilizzate, ad esempio come pesticidi biodegradabili [13].

b) Mirtillo

Le bacche di mirtillo sono usate per la produzione di miscele di antocianosidi utilizzate nel mercato

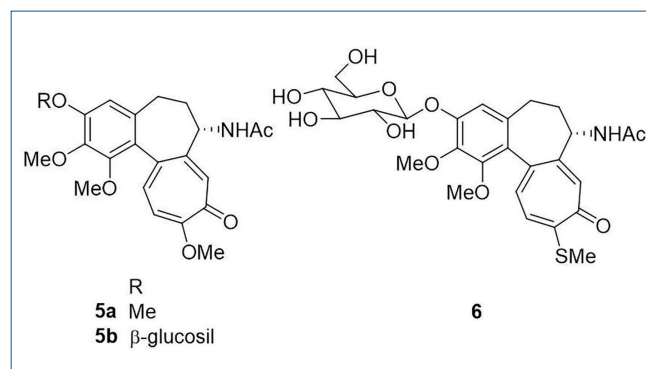


farmaceutico e nutraceutico con indicazioni nel campo oculistico e vascolare [14]. La biomassa è costosa e proviene quasi completamente dai Paesi Nordici, dove esiste una filiera consolidata di raccolta spontanea nei mesi estivi e di congelamento. Questa operazione è essenziale per il trasporto, in quanto la buccia delle bacche è molto delicata e la sua rottura porterebbe alla liberazione di attività enzimatica idrolitica, con deglicosidazione degli antocianosidi ed effetti negativi sulla loro stabilità. Per la produzione degli estratti, le bacche ancora congelate vengono omogeneizzate in presenza di etanolo che denatura le glicosidasi. L'estratto etanologico è poi purificato per passaggio su resina per separare la componente zuccherina e amminoacidica da quella antocianosidica. Le frazioni di testa del processo su resina sono ricche di zuccheri e utilizzabili in alimentazione. Dalla biomassa residua, per filtrazione, si ottengono i semi, la cui estrazione carbonica porta ad un olio ricco (50%) di acidi poliinsaturi essenziali, con un rapporto omega-3:omega-6 di circa 1. Questo olio, con il nome commerciale di Omegablue, è utilizzato in cosmetica e in alcuni Paesi in alimentazione come alternativa vegetale alle miscele di acidi omega-3 di derivazione ittica.

c) *Gloriosa* (*Gloriosa superba* L.)

La pianta, di probabile origine africana (è la pianta nazionale dello Zimbabwe) è coltivata soprattutto in India a scopo ornamentale e per la produzione dei semi, estremamente velenosi perché ricchi di colchicinoidi. Dall'estratto primario, in frazioni a polarità diversa si ottengono sia la colchicina (**5a**) che il glucoside del suo 3-demetil derivato (colchicoside, **5b**). La colchicina ha un uso diretto in terapia, per il trattamento acuto della crisi di gotta e quello cronico della febbre famigliare mediterranea, una malattia genetica. Il colchicoside viene invece convertito nel tiocolchicoside (**6**) che è utilizzato come miorilassante. Le due produzioni non sono ortogonali, in quanto la colchicina può essere convertita in tiocolchicoside, e il colchicoside in colchicina. Questi due processi di interconversione sono stati brevettati [15, 16] e permettono di sfruttare in modo ottimale una biomassa la cui filiera è soggetta a periodi di scarsità. La richiesta di colchicina potrebbe

inoltre aumentare in modo significativo a ragione del suo possibile utilizzo in nuove patologie, incluse le infezioni gravi da Covid-19 [17].



Conclusioni

La produzione dei principi attivi botanici (molecole singole o estratti di utilizzo farmaceutico, nutraceutico o essenziero) opera largamente in un classico contesto lineare di *take-use-waste*. La sua trasformazione in senso circolare pone problematiche diverse da quello della filiera alimentare o forestale. Le biomasse di scarto primarie hanno, infatti, volumi relativamente modesti e contengono sovente concentrazioni significative di metaboliti secondari che potrebbero interferire con un loro utilizzo fermentativo. Le biomasse di scarto secondarie sono, invece, contaminate dai solventi utilizzati nel processo estrattivo. Nel caso di utilizzo di solventi infiammabili i problemi sono anche regolatori, in quanto le biomasse sono classificate come materiale infiammabile, mentre le biomasse umide, come quelle provenienti dalla distillazione in corrente di vapore, sono soggette a rapida degradazione fermentativa. L'essiccamento di queste biomasse comporta consumi energetici non indifferenti e risulterebbe conveniente solo nel caso di ottenimento di prodotti a valore commerciale molto elevato. L'ottimizzazione della filiera deve quindi necessariamente orientarsi verso la co-produzione di attivi, come esemplificato in contesto pre-estrattivo per la canapa, post-estrattivo per il mirtillo e di scarti di lavorazione per la gloriosa.

BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Schaefer, *Natural Products in the Chemical Industry*, Springer, Heidelberg, 2014.



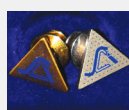
- [2] M.R. Lee, *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, 2011, **41**, 78.
- [3] C. Espro, E. Paone *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 11191.
- [4] J. Brunetton, *Pharmacognosy*, Intercept, Parigi, 1999, 1016.
- [5] R. Kaiser, *Meaningful Scents around the World*, Wiley-VCH, Zurich, 2006, 8.
- [6] P. Ball, *Colore: una biografia*, RCS Libri 2001, 207-239.
- [7] W. Sneader, *Drug Prototypes and their Exploitation*, Wiley, Chichester, 1996, 81-179.
- [8] L.C. Newell, *J. Chem. Ed.*, 1926, **3**, 1248.
- [9] H.R. Beller, A.V. Rodrigues *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, 2018, **14**, 451.
- [10] E.L. Rickes, N.G. Brink *et al.*, *Science*, 1948, **108**, 634.
- [11] Decreto Legislativo 26 ottobre 1995, n. 504, Testo unico delle disposizioni legislative concernenti imposte sulla produzione e sui consumi e relative sanzioni penali e amministrative. Capo III Alcole e Bevande Alcoliche, Sezione 1, Art. 27.
- [12] P. Allegrini, G. Appendino, *La Chimica e l'Industria online*, 2018, **2**(6), 12, DOI: <http://dx.medra.org/10.17374/CI.2018.100.6.12>.
- [13] M. Ahmed, Q. Peiwen *et al.*, *Sci. Rep.* 2020, **10**, 522, DOI: [10.1038/s41598-019-57092-5](https://doi.org/10.1038/s41598-019-57092-5).
- [14] P. Morazzoni, E. Bombardelli, *Fitoterapia*, 1996, **57**, 3.
- [15] E. Bombardelli *et al.*, Indena SpA, European Patent EP0931161.
- [16] F. Donzelli *et al.*, Indena SpA, International Patent Application WO2021/255618.
- [17] M.I. Lopes, L.P. Bonjorno, *RMD Open*, 2021, **7**, 001455.

Botanical Active Principles and Circular Economy

Compared to the use of waste biomasses of food and forestry origin, the one of plant wastes associated to the production of pharmaceutical, perfumery and nutraceutical active ingredients must cope with issues of volume and/or solvent contamination. The co-production of actives seems the best way to exploit these biomasses, as highlighted by the discussion of specific case-histories.

VETRINA SCI

Polo SCI - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colletto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



Distintivo SCI - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo. La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00. La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



Francobollo IYC 2011 - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf. Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



Foulard e Cravatta - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio, simone.fanfoni@soc.chim.it



GREEN CHEMISTRY IMPACT AND EVOLUTION IN THE PHARMA INDUSTRY

The impact of green chemistry in the pharmaceutical industry is continuously growing thanks to the efforts of academic and industrial research groups. The design of industrial processes inspired by the Twelve Principles of Green Chemistry can be guided by green metrics and nowadays it is relatively simple to stand on the green side when designing the synthesis of a drug.

Introduction

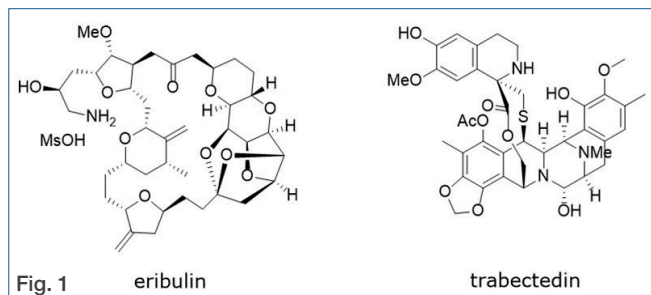
During the last decades of the XX century, chemists were able to prove the almost unlimited power of total synthesis [1]. Creativity combined with the development of new methodologies opened a new era, broadening the chemical perimeter in targeting complex chemical architectures. In this context, the segment that gained incredible advantages was the pharmaceutical one, achieving the development of new drugs for unmet clinical need. The technological evolution allowed to explore the molecular space, designing new medicines and contributing to the social wellness.

The synthesis and commercialization of eribulin [2] and trabectedin [3], two molecules inspired by the isolation of natural products from marine organisms, showed the incredible power of total synthesis applied to commercial drug production (Fig. 1). In both cases the available amount from the natural sources was extremely low and a long journey of total syn-

thesis was necessary to bring the drug to patients. Eribulin, with formula $C_{40}H_{59}NO_{11}$, is a simplified structure of halichondrin B possessing 19 stereocenters, while trabectedin ($C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$) contains 7 stereocenters. Eribulin was synthesized, by Yoshito Kishi's team at Harvard University in more than 90 steps [4], while trabectedin was synthesized in 46 steps by the 1990 Nobel Prize winner Elias J. Corey, at Massachusetts Institute of Technology [5]. These masterpieces in natural products total synthesis have been the basis for the industrial production of these compounds.

Eribulin can be considered the "Mount Everest" of industrial pharmaceutical process chemistry since normally small molecule drugs have shorter synthesis. The availability of complex architectures isolated from natural sources like extraction from plants or fermentation, can consistently shorten the synthesis of the target molecule. In this context, the original 46-steps-synthesis of trabectedin became a 18-steps-one, starting from an intermediate obtained by fermentation, namely cyanosafracin B [5b]. The semi-synthesis remarkably simplified the production of trabectedin and allowed to expand the medicinal chemistry investigation, leading to new analogues as lurbinectedin, that was later developed and brought to the market.

The evolution of drug process design has been influenced by the increasing awareness of the public



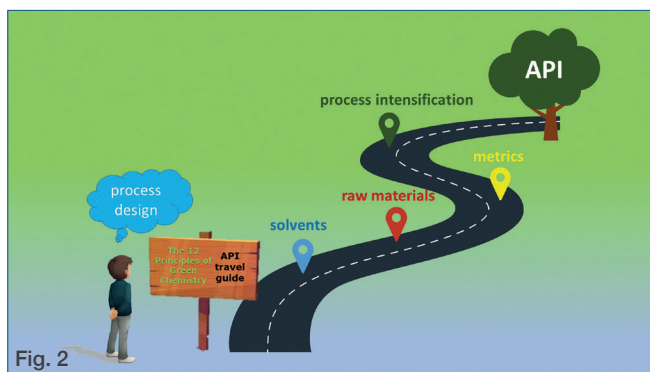


Fig. 2

opinion towards a sustainable society and controlled medicine pricing. Meanwhile, regulatory agencies (Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency etc.) issued more stringent guidelines, mainly related to drug safety, and government approved more rigorous laws and control systems for Environmental Health and Safety (EH&S) monitoring. In this context, the introduction of the Twelve Principle of Green Chemistry in 1998 by Warner and Anastas defined the line between benign and malicious chemical synthesis by using “chemical common sense” [6]. The target was inspiring the scientific community to develop a more sustainable approach to chemical transformations. In the last 25 years, the increased awareness and availability of safety data for solvents and auxiliaries, as well as the development of green metrics, powerful catalytic technologies and computing methodologies, allowed to design greener reagents/reactions and multistep syntheses.

Nowadays, it is a matter of choice to stand on the dark or the green side when designing the synthesis of a drug (Fig. 2). We are going to highlight herein which are the main requirements to paint a synthesis with a shade of green.

Solvents

The greening of industrial processes to preserve the environment and to ensure health and safety for workers has evolved from an ethical approach to an inescapable necessity [7].

The choice of the correct solvents is the most important decision, being them the main source of waste in chemical industrial processes, constituting on average 80-90% of the total process mass [8]. Their selection is critical to guarantee the reaction performances but at the same time to minimize EH&S risks. The American Chemical Society - Green Chemical Institute (ACS-GCI) and several pharmaceutical companies (GlaxoSmithKline, Sanofi, Pfizer, AstraZeneca, etc.) published several similar solvent-selection guides to facilitate the comparison between the most-used solvents and new potentially green candidates (Fig. 3). In particular, these selection guides cover different aspects of greenness such as (i) waste (e.g., recycling, incineration, and volatility), (ii) environmental impact, (iii) health (acute or chronic effects on humans), (iv) flammability and explosivity, (v) stability in handling and storage, and (vi) life cycle assessment (LCA) [9]. Interestingly, most of these guides do not include biogenic solvents like cyrene, γ -valerolactone, hydroxyethyl pyrrolidone or D-limonene

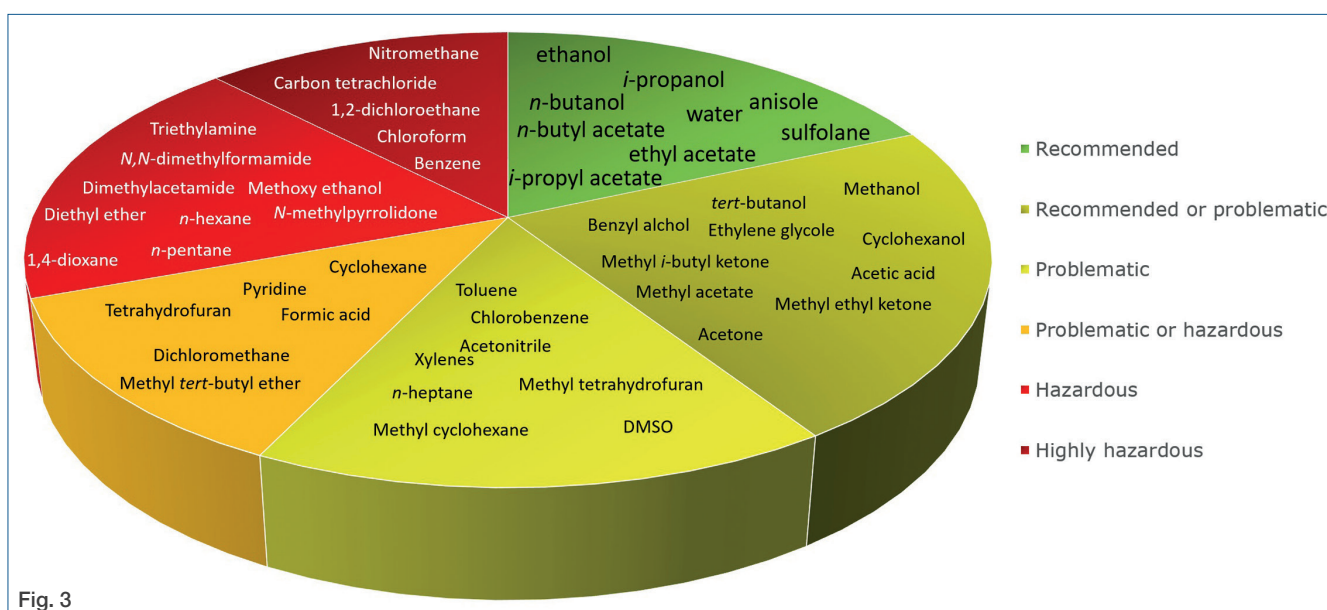


Fig. 3

[10]. These solvents have one main drawback in their high boiling point, that affects their recycling, but their availability and industrial implementation is at the basis of a circular economy approach. Water requires a slightly different discussion. In fact, it is a safe solvent but with some limitations in terms of reactant/reagents solubility and reactivity. In addition, in some countries, it is becoming precious, expensive and the waste treatment that is necessary to eliminate contaminants is a capital-intensive activity. In other words, water plant consumption must be limited as much as possible, since after treatment water is discharged in the environment and not recycled. Sometimes the use of a simple organic solvent that can be easily recycled is more efficient and sustainable.

Process Design Batch vs Flow Chemistry

The ultimate goal of process development efforts is to achieve the best process intensity using an easily scalable technology that affords the drug with high quality. Flow chemistry represents an interesting opportunity in this direction. In the early process scouting it is necessary to choose between the development of a batch or a flow approach for the reaction/process design [11]. In this context, the decision diagram to flow chemistry described in The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry is a useful tool that can help the decision-making process [11a]. The use of flow chemistry is the best choice for a large volume product with a relatively short synthesis. However, most of the time the ideal process for the synthesis of an active pharmaceutical ingredient (API) is a combination of batch and continuous/flow reactions. Moving to flow, the target is to reach complete reaction conversions in less than 10-15 min. It is possible to achieve this goal in many ways, such as using highly reactive reagents or increasing temperature, pressure, and concentration to achieve fast transformations.

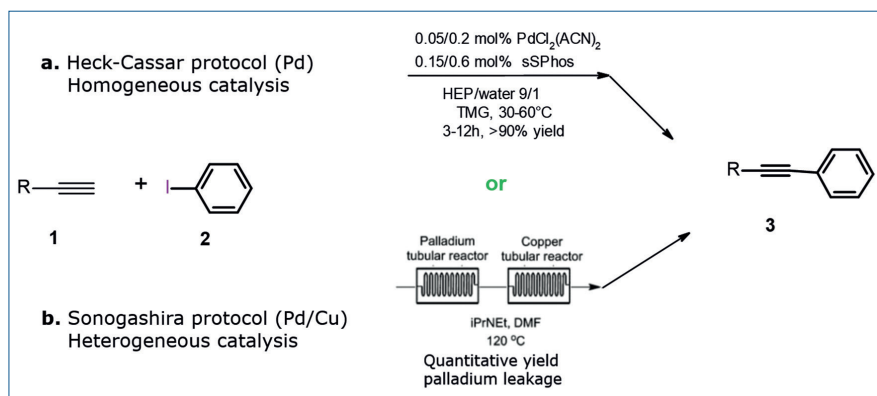
The green score of a synthesis has to take into consideration a more sophisticated evaluation that, in addition to conversion/yield, efficiency, productivity and raw material consumption, must include energy, maintenance costs, change over procedures and the use of process analytical technologies (PAT). For instance, looking

at palladium catalyzed cross coupling reactions, as the Heck-Cassar-Sonogashira, there are two different approaches. In batch reactions, with palladium homogeneous catalysts, it is possible to decrease the amount (0.05-0.2 mol%) of the metal, by adding ligands to expedite the cross coupling in a normal reactor using a green solvent/base mixture. The reaction temperature (30-60 °C) is quite low with long reaction time (3-15 h). Complete recovery of the solvents and the metal can be easily achieved (Scheme 1, pathway a) [12] and the crude product can be isolated with no metal contamination reducing consistently the purification steps. On the other hand, in the flow approach, it is possible to achieve high productivity by using two reactors with two heterogeneous palladium and copper catalysts at 120 °C with non-sustainable solvents and auxiliaries (iPrNEt and DMF). The amount of palladium and copper used in the process and the contamination of the final product are directly related to the catalyst leaching (Scheme 1, pathway b) [13]. Not many pharmaceutical intermediates, due to their complex structures, can sustain these extreme conditions.

Industrial attrition of green projects

The industrial attrition of green projects is the combination of all the elements that hamper the implementation of changes and innovation inside a company [14].

The introduction of new and green processes when the company has already filed the API drug master file or when the entire supply chain is centered on a specific technology has to overcome several barriers. In fact, the classification of a change by the regulatory authorities can determine a long procedure not only for the API drug master file but also for the new drug application (NDA) and abbreviated new drug application (ANDA), implementation and



Scheme 1 - Heck-Cassar-Sonogashira. Batch vs Flow



approval [15]. In addition, there is a company's internal resistance to the introduction of innovation, mainly coming from production, logistic and the financial structures.

A typical example is the solid phase peptide synthesis (SPPS) technology that has been optimized for more than 40 years using dimethyl formamide (DMF) as solvent. DMF is the ideal medium for SPPS but, unfortunately, is highly reprotoxic and classified as a substance of very high concern (SVHC) [16]. During the last five years several research groups devoted their efforts to the identification of sustainable alternatives [17]. The industrial implementation of green solvent and their mixtures is sometime difficult, because Technical Operations prefer the DMF reliable technologies and Supply chain/Finance do not want to create turbulences to a well-established raw material management. In addition, the regulatory framework is not well defined and the filing of a process change in a peptide synthesis can trigger additional requests by the regulatory authorities. In fact, this segment of the pharmaceutical industry lacks critical guidelines related to quality, leaving space to reviewers' interpretations [15]. These factors are a serious threat to the introduction of green and innovative processes for peptides production, that is still today one of the main targets of the American Chemical Society - Green Chemistry Institute Round Table [18].

Green Metrics

Since the introduction in 1992 by Roger Sheldon of the E-factor metric [19], green metrics have consistently evolved. Solvents/reagents/methodologies should be chosen among the more sustainable options in the design stage, then, green metrics like "innovation Green Aspiration Level" [20] can be used by process chemists to guide development. On the other hand, inside a company, green metrics are a useful tool to overcome the industrial attrition by showing process efficiency to non-chemists. The Process Mass Intensity (PMI), which is directly related to the amount of raw materials that must be pur-

chased to produce one kilogram of product, allows the easy head to head comparison of single steps and overall syntheses (Tab. 1).

The PMI after recovery (PMIr) of solvents and chemicals is an even more precise raw material cost evaluation. A third key metric is the ideality factor (IF) introduced by Baran, that represents a simple way to rapidly measure the efficiency of a synthesis. The closer this value is to 100% the better is the synthesis [21].

Conclusions

Taking into consideration the large number of green technologies and methodologies, solvents and auxiliaries developed to support greener routes toward API, the identification of a sustainable process with competitive green metrics is only a matter of efforts and investments. Research groups from both Academia and Industry, as well as public investors focused their attention on flow chemistry in order to accelerate the reaction rates and reduce time-consuming productive processes. However, the choice between batch and flow should be dictated by the process green scores and the energy consumption. Energy cost and availability are global issue strongly affected by geopolitical events. In this context, the development of low energy demanding processes is the main challenge that chemists and engineers have to face in the next years.

References

- [1] a) K.C. Nicolaou, D. Vourloumis *et al.*, *Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 44; b) K.C. Nicolaou, C.R.H. Hale, *National Science Review*, 2014, **1**, 233; c) P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 4751.
- [2] M.Y. Yu, W. Zheng *et al.*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2011, **46**, 227.
- [3] R. Sakai, K.L. Rinehart *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992, **89**, 11456.
- [4] M.Y. Yu, W. Zheng, B.M. Seletsky, *Nat. Prod. Rep.*, 2013, **30**, 1158.
- [5] a) E.J. Corey, D.Y. Yin, R.S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 9202; b) C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.*, 2009, **26**, 322.
- [6] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [7] V.R. Veleva, B.W. Cue, A. Todorova, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2018, **6**, 2.
- [8] C.J. Clarke, W. Tu *et al.*, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 747.

PMI =	$\frac{\Sigma m(\text{Input materials})}{m(\text{Product})}$
PMIr =	$\frac{\Sigma m(\text{Input materials}) - \Sigma m(\text{recovered materials})}{m(\text{Product})}$
% ideality =	$\frac{\text{No. of construction} + \text{of strategic redox reactions}}{\text{total no. of reactions}}$

Tab. 1 - Key green metrics for API's process design

- [9] a) L. Cseri, M. Razali *et al.*, Organic Solvents in Sustainable Synthesis and Engineering. Green Chemistry - An inclusive approach, Elsevier, 2018, 513; b) R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267.
- [10] a) N.K. Oklu, L.C. Matsinha, B.C.E. Makhubela, in Solvents, Ionic Liquids and Solvent Effect, D. Glossman-Mithik, M. Maciejewska, Intechopen, 2020, p. 1; b) M.O. Haus, Y. Louven, R. Palkovits, *Green Chem.*, 2019, **21**, 6268.
- [11] a) M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796; b) M. Guidi, P.H. Seebergera, K. Gilmore, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 8910.
- [12] a) L. Ferrazzano, G. Martelli *et al.*, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 3969; b) T. Fantoni, S. Bernardoni *et al.*, *ChemSusChem*, 2021, **14**, 2591.
- [13] L.-M. Tan, Z.-Y. Sem *et al.*, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 65.
- [14] F. Roschangar, R.A. Sheldon, C.H. Senanayake, *Green Chem.*, 2015, **17**, 752.
- [15] D. Zane, P.L. Feldman *et al.*, *Int. J. Tox.*, 2021, **40**, 108.
- [16] A. Jordan, C.G.J. Hall *et al.*, *Chem. Rev.*, 2022, DOI: [10.1021/acs.chemrev.1c00672](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00672).
- [17] L. Ferrazzano, M. Catani *et al.*, *Green Chemistry*, 2022, **24**, 975.
- [18] M.C. Bryan, P.J. Dunn *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 5082.
- [19] R.A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 1992, **7**, 903.
- [20] F. Roschangar, Y. Zhou *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 2206.
- [21] T. Gaich, P.S. Baran, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 4657.

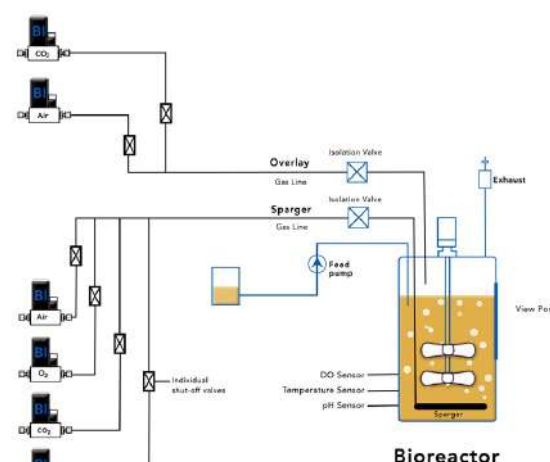
Impatto ed evoluzione della chimica verde nell'industria farmaceutica

L'impatto della chimica verde nell'industria farmaceutica è in continua crescita grazie agli sforzi di gruppi di ricerca accademica e industriale. La progettazione di processi industriali ispirati ai Dodici Principi della Chimica Verde può essere guidata da metriche verdi e, oggi, è relativamente facile pensare in 'verde' quando si progetta la sintesi di un farmaco.

UN AIUTO PER MIGLIORARE LA RESTAZIONE DEI FERMENTATORI FARMACEUTICI

Per soddisfare la crescente esigenza di flessibilità nelle apparecchiature di bio processo, è necessario un approccio nuovo nell'utilizzo dei controllori di portata in massa (MFC).

Di particolare interesse è l'**MFC Biotech** della serie SLA di Brooks Instrument, rappresentato in Italia da Lira srl.



L'ufficio tecnico di Lira srl è a vostra disposizione per illustrarvi le caratteristiche uniche degli **MFC Biotech**



• Lira s.r.l.



MECCANOCHIMICA: APPLICAZIONI NELLA PRODUZIONE DI FARMACI

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

Introduzione

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

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

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

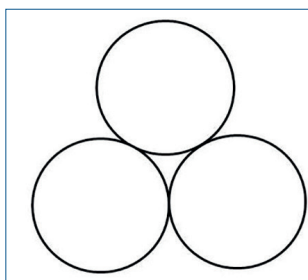


Fig. 1 - Simbolo proposto per reazioni ad attivazione meccanochimica (Hanusa, 2016)

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

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



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



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

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

Le principali applicazioni

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

Meccanosintesi organica

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

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

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

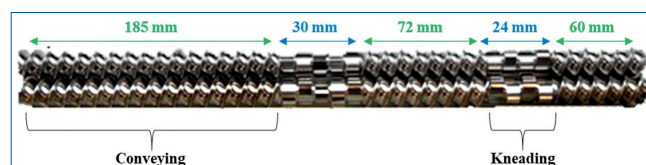


Fig. 4 - TSE: dettaglio degli elementi rotanti con zone di convogliamento e di mescolamento vero e proprio [7]



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

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

Applicabilità in ambito chimico-farmaceutico

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

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

Vantaggi e complicità operative in meccanosintesi

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

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

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

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

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

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

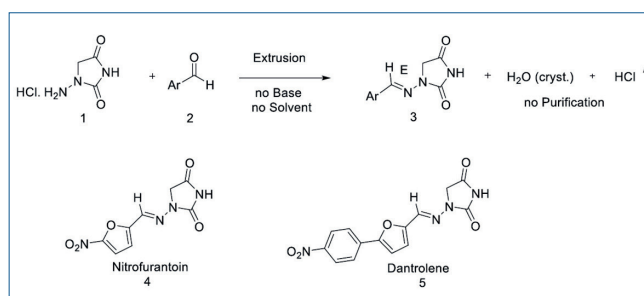


Fig. 5 - Schema di sintesi di alcune idantoine [7]

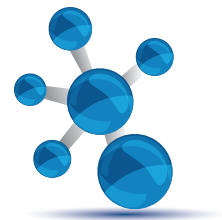
mento non vi sono esempi conclusivi di successo. Un esempio particolarmente rilevante, inerente alla sintesi di APIs su scala media, e destinato a raggiungere la scala industriale, è quello di alcuni tipi di idantoine, come la Nitrofurantoina e Dantrolene, riportato da Colacino mediante TSE [7]. Il passaggio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

Considerazioni ambientali e conclusioni

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

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

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



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

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

BIBLIOGRAFIA

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

Mechanochemistry:

Application to Preparation of Drugs

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



Antimo Gioiello

Presidente della Società Chimica Italiana - Sezione Umbria
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Perugia
antimo.gioiello@unipg.it

PRODUZIONE SOSTENIBILE DI API IN FLUSSO CONTINUO

La produzione di principi attivi farmaceutici (API) attraverso la tecnologia in flusso continuo rappresenta una grande opportunità per l'industria farmaceutica verso lo sviluppo di processi sintetici moderni e sostenibili offrendo, al tempo stesso, maggiore efficienza, sicurezza e produttività. L'adozione della chimica in flusso si basa sul perfetto connubio tra aspetti chimici ed ingegneristici e si nutre di una forte interazione tra il mondo accademico ed industriale.

Attualmente esistono in commercio circa 2.800 principi attivi farmaceutici (API), il 70% dei quali sono molecole chimiche sintetiche. Fino agli anni Novanta, più dell'80% degli API utilizzati all'interno dell'UE veniva prodotto in Europa. Oggi, la maggior parte della produzione si è spostata in Asia, soprattutto in Cina e India, rendendo la filiera del farmaco in Occidente fragile; una criticità che si è manifestata anche recentemente durante la pandemia del Covid-19. Tra le ragioni che hanno spinto verso la delocalizzazione delle attività produttive, vi sono la forte concorrenza, severe normative ambientali e di sicurezza, e bassi margini di profitto. Oltre il 35% di API richiede almeno un passaggio sintetico con l'impiego di reagenti altamente reattivi, corrosivi o tossici, o caratterizzato da una reazione esotermica o da intermedi instabili, risultando quindi difficili e costosi da realizzare ed implementare. A differenza dell'industria chimica che produce materie prime, il settore della chimica fine e farmaceutico si basa principalmente su infrastrutture esistenti ed impianti di produzione in reattori batch o semi-batch. L'avvento di nuove tecnologie chimiche (*enabling chemical technologies*) sta offrendo la possibilità di innovare i processi e i sistemi produttivi migliorandone la performance e la sicurezza, a fronte di un risparmio economico ed energetico.

Processi chimici in batch vs in continuo

La sostenibilità nella ricerca, sviluppo e produzione di API è intimamente legata agli interessi delle compagnie farmaceutiche. Efficienza, sicurezza, riduzione degli scarti e del consumo energetico non sono più solo mere aspettative, ma obiettivi strategici necessari per un sistema produttivo industriale moderno. Ad oggi, la maggior parte della produzione di API viene condotta in batch. Il reattore batch è un recipiente con un volume ben definito, dove substrati e reagenti vengono sottoposti ad agitazione e fatti reagire ad una certa tempera-

Compagnia farmaceutica	Principio attivo	Benefici dovuti alla chimica in flusso
Rempex	Vaborbactam	Diastereoselettività, purezza, riproducibilità, produttività
UCB	Brivaracetam	Volumi ridotti, riduzione scarti
SARcode	Lifitegrast	Resa, purezza, riproducibilità
Asymchem	Crizotinib	Resa, intensificazione di processo
Alphora	Ingenol mebutato	Regioselettività
Richter Gedeon NYRT	Flibanserin	Sintesi telescopica, sicurezza - agenti genotossici
Lilly	Baricitinib	Sicurezza, efficienza
Bayer	Finerenone	Qualità di prodotto, scalabilità passaggio elettrochimico, economia atomica
Jiansu Cale	Metronidazolo	Sicurezza - reazione di nitrurazione

Tab. 1 - Esempi recenti di applicazioni e relativi benefici della produzione in continuo di farmaci e prodotti agroalimentari [2]

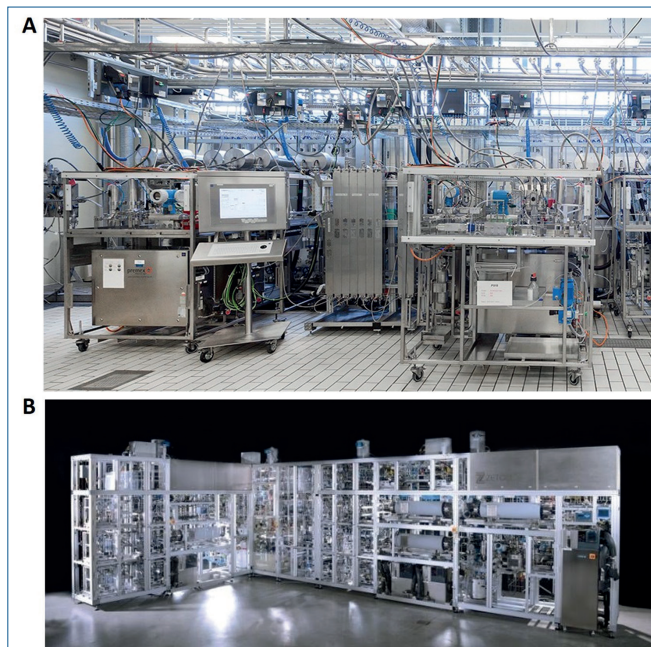


Fig. 1 - Sistemi di produzione in flusso sviluppati dalla Novartis (A) (Immagine di Tanja Devald) e dalla GSK (B) (Immagine dalla homepage di Zeton). Le sostanze chimiche “fluiscono” attraverso diversi reattori verticali che eseguono le reazioni e le relative operazioni di *work-up* e purificazione, in maniera sequenziale e continua. Strumenti analitici e computazionali vengono integrati come unità di monitoraggio in tempo reale dell'intero processo e valutano la qualità del prodotto

tura e pressione, generalmente in un sistema solvente. Nelle diverse fasi di sviluppo del farmaco, si passa da palloni in vetro da 1-100 mL, ad impianti pilota e alla produzione in reattori da 1-10 m³. Ad ogni stadio, accompagnato da un aumento di scala, è necessario ottimizzare ed intensificare la singola reazione o l'intero processo, così da ottenere una maggiore produzione con un minor impiego di spazio, energia e reagenti. Inoltre, per la conduzione di sintesi su larga scala bisogna ricorrere a grandi volumi o ripetere le procedure di preparazione più volte. Durante queste operazioni, i reattori devono essere puliti, sottoposti a riscaldamento, e successivamente raffreddati prima di ripetere le procedure di pulizia ed iniziare una nuova reazione. Nonostante l'incertezza sull'impatto di nuovi approcci di produzione e il notorio conservativismo precauzionale dei chimici, vi è una crescente consapevolezza delle potenzialità della sintesi in continuo come una valida e concreta alternativa alla chimica in batch, sia nell'ottimizzazione di singoli passaggi sintetici, che nella cosiddetta produzio-

ne *end-to-end* (Tab. 1). Nella chimica in flusso, i processi chimici avvengono in reattori a bobina o tubulari, che possono essere realizzati e customizzati con diverse caratteristiche tecniche per condurre specifiche reazioni chimiche [1]. Le soluzioni contenenti substrato e reagenti vengono fatte incontrare per mezzo di sistemi di pompe che, convogliando (flussando) ad una certa velocità la miscela di reazione nel reattore, portano alla formazione del prodotto desiderato in maniera continua ed indipendente dal volume del reattore impiegato (Fig. 1).

La tecnologia in flusso è stata introdotta in ambito farmaceutico all'inizio degli anni Duemila, quando sono comparsi i primi approcci di sintesi in flusso nella letteratura scientifica. Inizialmente, molti di questi lavori si sono concentrati sul comprendere i reali vantaggi nell'integrare o rimpiazzare la chimica di batch con quella in continuo, analizzandone i punti di forza in termini di efficienza, sicurezza ed eco-sostenibilità. Si sono quindi evidenziati una serie di benefici che includono una maggiore sicurezza nella conduzione di reazioni pericolose ed in presenza di sostanze chimiche altamente reattive o tossiche, vantaggi per l'ambiente, selettività e rese migliori, e la capacità di eseguire reazioni difficili da scalare, come le trasformazioni foto- ed elettro-chimiche o con l'uso di reagenti gassosi. Negli ultimi anni, gli ambiti di applicazione si sono estesi accrescendo ulteriormente l'interesse nell'uso di questa tecnologia [3], come si può evincere da-

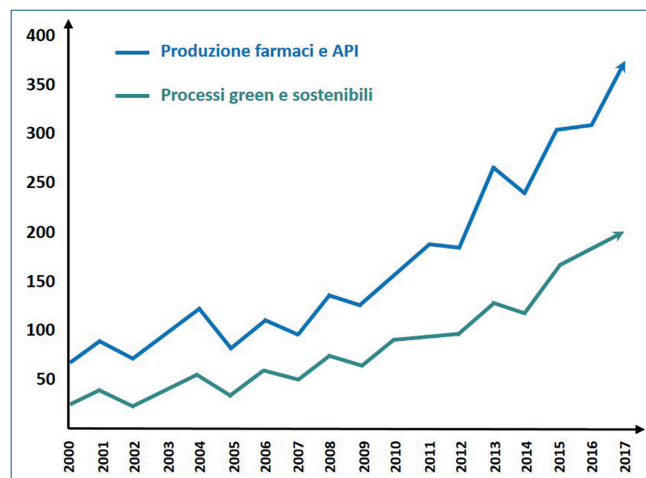


Fig. 2 - Pubblicazioni relative alla produzione di API e processi sostenibili basati sulla chimica in flusso continuo (adattata da [3])

Caratteristiche e vantaggi della chimica in flusso continuo	Principi chimica verde	Ricadute ecosostenibili	Impatto economico
Ampliamento dello spazio chimico grazie ad una maggiore sicurezza ed intensificazione di processo	Economia atomica	Riduzione di sottoprodotti e dell'impatto ambientale	Realizzazione di processi innovativi (IP) e minor spreco di risorse
Riduzione dei volumi di solvente grazie a sintesi telescopiche e all'eliminazione di reattori con grandi volumi	Prevenzione Solventi e ausiliari più sicuri	Meno solvente richiesto, meno rifiuti generati	Ridotta spesa energetica
Maggiore comprensione del processo e, di conseguenza, aumento delle prestazioni	Catalisi Analisi in tempo reale per la prevenzione dell'inquinamento	Ottimizzazione nell'uso dei reagenti: catalisi e riciclo, quindi ridotto impatto ambientale	Maggiore efficienza e selettività, quindi aumento della produzione
Reazioni telescopiche evitando l'isolamento di intermedi e/o di prodotto	Economia atomica Catalisi	Semplificazione dei processi per ridurre l'impatto ambientale	Maggiore efficienza, consumi ridotti e minori operazioni
Minore fabbisogno energetico	Progettazione per l'efficienza energetica	Riduzione dell'impatto ambientale relativo alla produzione, al trasporto e all'uso di energia	Maggiore efficienza, processi più rapidi, condizioni sperimentali più blande
Impiego delle PAT per garantire la qualità del prodotto	Analisi in tempo reale per la prevenzione dell'inquinamento Sicurezza	I dati analitici in tempo reale consentono l'ottimizzazione di processo in chiave green	I dati analitici in tempo reale permettono il monitoraggio dei processi, anche da remoto, mitigando e risolvendo eventuali problemi produttivi
Impiego di piccoli volumi di reagenti associato ad un maggiore controllo dei parametri di processo	Sicurezza	I materiali e i processi non pericolosi riducono il rischio di esposizione, rilascio, esplosioni e incendi	Maggiore sicurezza a costi ridotti, riduzione dei tempi morti e di misure speciali di controllo

Tab. 2 - Considerazioni ambientali ed economiche associate ai concetti di produzione in continuo e ai principi della chimica verde (adattata da [3])

gli articoli scientifici generati attorno alla tematica negli ultimi anni (Fig. 2). Un trend in crescita anche nella letteratura brevettuale con un incremento di circa il 70% di brevetti associati all'uso della tecniche in flusso nelle pratiche della chimica verde e sostenibile [4].

Peculiarità e sostenibilità dei processi in flusso continuo

La transizione verde richiede da parte delle industrie di chimica fine e farmaceutiche investimenti in pratiche più sostenibili e, parallelamente, una forte spinta verso l'innovazione tecnologica. In questo contesto, il connubio tra produzione in continuo e chimica verde rappresenta una chiave di volta per superare importanti criticità e favorire un futuro più sostenibile e competitivo (Tab. 2). Se implementata correttamente, la chimica in flusso continuo può ridurre significativamente il *time-to-market* accelerando e migliorando l'intensificazione di processo e il relativo *scale-up*. Inoltre, la riduzione dei passaggi sintetici, del consumo di reagenti e solventi,

e del dispendio energetico contribuiscono a mitigare il potenziale impatto ambientale.

Di seguito vengono discusse alcune delle principali peculiarità associate alla tecnologia in flusso che ne giustificano il sempre più convinto impiego nelle pratiche industriali sostenibili.

Scale-up

Come anticipato, una delle principali differenze tra i reattori batch ed in flusso è che la scala dei processi produttivi può essere aumentata facilmente senza incorrere in costi aggiuntivi dovuti, ad esempio, alle ripetute operazioni di pulizia, raffreddamento e riscaldamento, necessari con i reattori in batch. Inoltre, l'ottimizzazione dei protocolli sperimentali passando da milligrammi a chilogrammi di prodotto richiede generalmente investimenti minimi e piccole modifiche procedurali e tecnologiche. In flusso è possibile, infatti, incrementare la capacità produttiva in diversi modi semplicemente aumentando a) la dimensione del reattore (*scaling-up*), b) il numero di reattori che operano in parallelo (*num-*



bering-up) e c) i tempi di flussaggio della miscela di reazione (*scaling-out*), senza determinare variazioni significative della distribuzione del prodotto.

Integrazione con tecnologie analitiche di processo (PAT)

La possibilità di integrare le PAT con i sintetizzatori in flusso permette il monitoraggio del processo sintetico in tempo reale e da remoto. L'automazione nel campionamento e nella determinazione analitica si ottiene mediante misurazioni *in-line* oppure *on-line* utilizzando tecniche cromatografiche e spettroscopiche, come la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), la spettrometria di massa (MS) e ad infrarossi (FTIR) e la risonanza magnetica nucleare (NMR). Sulla base dei dati analitici, le condizioni di processo possono essere regolate o mantenute ed eventuali variazioni o problemi possono essere identificati e risolti immediatamente senza influire sui processi a valle ed in maniera automatizzata. Inoltre, i progressi nella tecnologia dei sensori hanno notevolmente migliorato la capacità di monitoraggio e controllo in linea, riducendo i rischi per l'operatore ed aumentando gli standard di sicurezza. La maggior parte delle piattaforme di produzione in continuo consente infatti l'adozione di strumenti di controllo più performanti e a diversi livelli, come *set-point* e allarmi. Inoltre, le PAT, quando associate a sistemi di controllo con feedback e algoritmi di disegno statistico sperimentale e con l'automazione, consentono una rapida ottimizzazione di processo e una chiara comprensione degli effetti di determinati parametri sperimentali, aiutando così a definire protocolli che meglio rispondono ai principi della chimica verde.

Riduzione di solventi e rifiuti

Quando si valuta un processo in termini di sostenibilità, i solventi sono solitamente il fattore che più impatta sull'ambiente, sul costo e la sicurezza [5]. I solventi possono, infatti, rappresentare fino

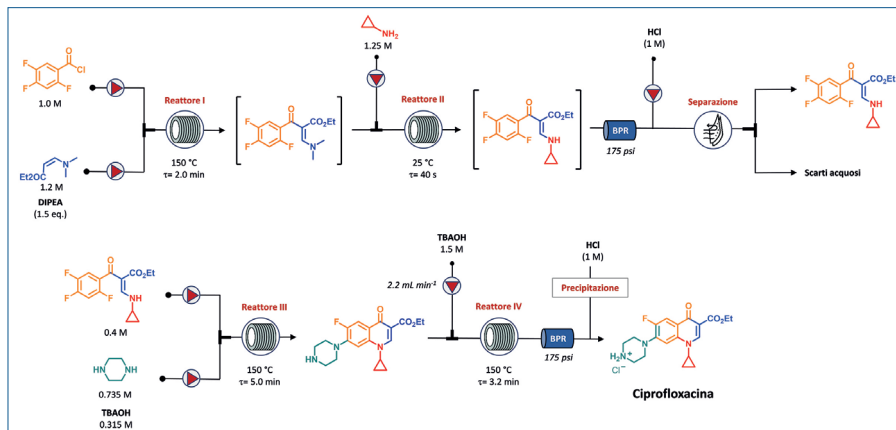


Fig. 3 - Sintesi telescopica ed in flusso continuo dell'antibiotico ciprofloxacina. L'acetonitrile è il solvente di reazione per i primi 3 passaggi sintetici. L'aggiunta dei penultimi reagenti in DMSO fornisce una solubilità sufficiente del prodotto di reazione che evita l'isolamento in linea e il cambiamento del solvente. Il composto è stato preparato con un tempo di residenza di 9 minuti (la sintesi classica in fase solida richiede almeno 24 ore) con una resa complessiva del 60%, senza necessitare di alcuna purificazione cromatografica. La ciprofloxacina pura è stata ottenuta come cloridrato per semplice filtrazione e lavaggio del prodotto cristallizzato.

all'80-90% della massa non acquosa di materiali impiegati nella produzione di API. Si è, inoltre, stimato che meno del 50% del solvente utilizzato viene riciclato e riutilizzato a causa della contaminazione derivante dall'uso di diversi solventi nei vari passaggi sintetici, rendendo il loro recupero poco conveniente dal punto di vista economico ed energetico [6]. In questo contesto, la chimica in flusso non solo permette l'impiego di solventi alternativi *green*, ma ne riduce anche l'utilizzo facilitando l'esecuzione di sintesi prive di solventi o che non prevedano il cambiamento di solvente nella sequenza di passaggi di sintesi telescopiche (Fig. 3) [7].

Sicurezza

Un processo su larga scala richiede un'analisi dettagliata dei rischi e dell'operatività (HAZard and OPerability, HAZOP). Lo studio necessita di tempo e denaro, e condizioni di processo 'azzardate', seppur a fronte di un guadagno economico sul prodotto, potrebbero non essere giustificate dai costi iniziali di sicurezza, dai ritardi nello sviluppo e dalla relativa incertezza. In questo contesto, è stato ampiamente dimostrato che i processi in continuo sono intrinsecamente più sicuri [8]. I reattori a flusso garantiscono, infatti, un'eccellente trasferimento di calore e massa, una rapida ed efficiente miscelazione, possono resistere a pressioni molto

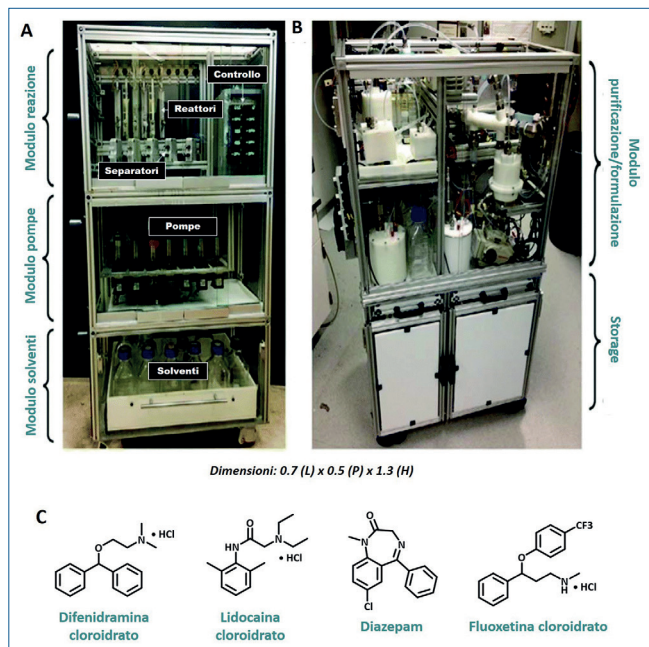


Fig. 4 - Piattaforma in flusso continuo realizzata per l'iniziativa Pharmacy on Demand

elevate (20-200 bar) e consentono di eseguire le reazioni in sicurezza in condizioni anche molto difficili. Si possono, infatti, eseguire reazioni esotermiche ultraveloci e reazioni che procedono tramite reagenti ed intermedi altamente instabili, pericolosi o addirittura esplosivi.

Produzione 'end-to-end' di farmaci

Un ambizioso obiettivo è quello di integrare e di rendere continuo l'intero processo produttivo, dalla trasformazione delle materie prime alle forme di dosaggio finali. Nel 2013, un team di ricercatori del Massachusetts Institute of Technology (MIT), in collaborazione con la Novartis, ha sintetizzato il principio attivo aliskiren emifumarato e realizzato le relative compresse finali attraverso una piattaforma a flusso continuo che garantiva una produzione di 100 g di principio attivo l'ora, corrispondenti a 2,7 milioni di dosi l'anno [9]. Il prototipo è stato poi ulteriormente migliorato dagli stessi ricercatori dando vita al progetto 'farmacia su richiesta' (Pharmacy on Demand, PoD). L'iniziativa è stata ideata per produrre in continuo diversi API in una sola unità mobile riconfigurabile, costituita da due unità dedicate rispettivamente alla sintesi chimica e alla formulazione/purificazione (Fig. 4A-B). Tale siste-

ma si è dimostrato efficace nel garantire una produzione giornaliera di centinaia di migliaia di dosi di farmaci di uso comune (Fig. 4C) [10]. Piattaforme come la PoD implicano la riduzione dei volumi di solvente e dei rifiuti generati, un minor consumo di energia ed altri vantaggi associati all'intensificazione di processo.

Successi, sfide e prospettive della produzione in continuo di API

L'adozione da parte dell'industria farmaceutica di tecnologie chimiche emergenti è stata un'iniziativa strategica voluta dagli enti regolatori per promuovere l'innovazione. Le tecnologie emergenti comprendono qualsiasi tecnologia che abbia il potenziale di migliorare la qualità del prodotto, di incoraggiare processi di elaborazione più robusti e con un minor numero di fallimenti, e di contribuire a garantire l'efficacia clinica del farmaco. L'adozione delle tecnologie in flusso continuo in ambito chimico-farmaceutico è ora fortemente sostenuta da autorità di regolamentazione come la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Nel 2019, la stessa FDA ha dichiarato la produzione in continuo (CM) come uno degli strumenti tecnologici più importanti nella modernizzazione dell'industria farmaceutica.

Il primo processo in continuo che ha ricevuto l'approvazione per una nuova applicazione di farmaco (*new drug application*, NDA) risale al 2015 ed è stata ottenuta dalla Vertex Pharmaceuticals per la produzione dell'Orkambi™, un farmaco per il trattamento della fibrosi cistica costituito da una miscela di lumacaftor e ivacaftor (Fig. 5). A questo scopo è stato costruito a Boston un impianto di produzione in continuo di circa 400 m². Subito dopo, la Janssen ha ricevuto l'approvazione per la traslazione della

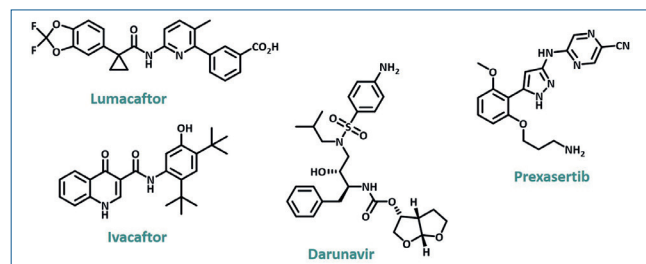
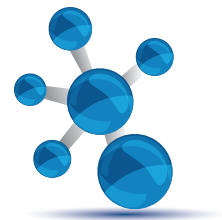


Fig. 5 - Esempi di farmaci prodotti in flusso continuo e che hanno ottenuto approvazione da parte della FDA



produzione dal batch al flusso del farmaco anti-HIV Prezista®/darunavir (Fig. 5). Sulla scia di questo importante successo, la Janssen ha deciso di investire ulteriormente nella tecnologia con l'obiettivo di produrre il 70% dei suoi prodotti di maggior volume attraverso la produzione in continuo entro i prossimi anni. Più recentemente, Eli Lilly ha condotto uno studio di ottimizzazione di processo per produrre in continuo il candidato farmaco chemioterapico prexasertib monolattato monoidrato, utilizzando condizioni cGMP su scala multichilo [11].

Ispirata dai processi petrolchimici, la chimica in flusso fa ora parte del panorama CDMO e acquisirà sempre più importanza in futuro nella chimica fine e farmaceutica. L'implementazione di questa importante tecnologia potrà coinvolgere le varie fasi di sviluppo dei farmaci, dai laboratori di ricerca alla produzione, per raggiungere in maniera più efficace gli obiettivi di protezione e miglioramento della salute umana e dell'ambiente. Le implicazioni per l'industria farmaceutica sono molteplici e possono contribuire a mitigare, e persino risolvere, problemi sociali come la carenza di farmaci, gli scarsi investimenti in farmaci orfani, la disponibilità di farmaci in aree remote e la riduzione dei costi di produzione per i Paesi in via di sviluppo.

In questo scenario, l'accademia dovrà fare la sua parte garantendo adeguata formazione ed educazione e promuovendo iniziative che possano ridurre il divario tra ricerca di base e traslazionale. Azioni, che porterebbero ad un miglioramento della qualità delle collaborazioni tra mondo accademico ed industria con enormi benefici per la comunità. Come nella vita di tutti i giorni, la tecnologia giocherà un ruolo sempre più importante nel settore della ricerca e sviluppo, e dovrà pertanto diventare parte integrante ed indispensabile del percorso formativo e professionale delle nuove generazioni di chimici. Mentre bisognerà continuare a studiare i meccanismi di reazione, a lasciarsi ispirare dalle tattiche di sintesi totale e a sviluppare nuove metodologie sintetiche, si dovrà dare la giusta considerazione alle straordinarie opportunità che possono offrire le soluzioni tecnologiche come la chimica in flusso. Tutto ciò potrà avvenire attraverso un'azione sistemica che vede le università, gli enti di ricerca, le aziende farmaceutiche, nonché le istituzioni fi-

nanziarie e le agenzie governative, agire in maniera coesa per affrontare le sfide future nel campo delle scienze chimiche e nella ricerca di nuovi farmaci, per la salute e il benessere dell'intero ecosistema.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796.
- [2] D.L. Hughes, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 1850.
- [3] A. Gioiello, A. Piccinno *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2020, **63**, 6624.
- [4] R. Gerardy, N. Emmanuel *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2301.
- [5] C.S. Slater, M.J. Savelski *et al.*, in *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, P.J. Dunn, A.S. Wells, M.T. Williams (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2010, 49.
- [6] D.J.C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R.K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, 2007, **11**, 133.
- [7] L. Rogers, K.F. Jensen, *Green Chem.*, 2019, **21**, 3481.
- [8] B. Gutmann, D. Cantillo, O. Kappe, *Angew. Chem.*, 2015, **54**, 6688.
- [9] S. Mascia, P.L. Heider *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12359; *Angew. Chem.* 2013, **125**, 12585.
- [10] A. Adamo, R.L. Beingessner *et al.*, *Science*, 2016, **352**, 61.
- [11] K.P. Cole, J.M. Groh *et al.*, *Science*, 2017, **356**, 1144.

Continuous flow sustainable production of APIs

The production of active pharmaceutical ingredients (APIs) by continuous flow technology represents a great opportunity for pharmaceutical companies towards the development of modern and sustainable synthetic processes offering, at the same time, a greater efficiency, safety and productivity. The adoption of flow chemistry relies on the perfect integration between chemical and engineering aspects and is nourished by a strong interaction between academia and industry.



Jumpstart
your
laboratories

PROGETTIAMO, REALIZZIAMO E GESTIAMO IL TUO LABORATORIO DI RICERCA INNOVATIVO

Vuoi costruire, ristrutturare, traslocare, modificare o semplicemente rinnovare i tuoi laboratori scientifici? Labs2Life è il tuo partner di riferimento per seguirti dalla progettazione iniziale fino all'intera gestione operativa del tuo laboratorio.



PROGETTAZIONE

Servizi di progettazione specifica di laboratori scientifici personalizzati sulle esigenze tecniche, comprensivi di attività di valutazione iniziale, studi di fattibilità, design dei layout funzionali, analisi dei requisiti ed espletamento delle pratiche autorizzative.



REALIZZAZIONE

Servizi di esecuzione progettuale e realizzazione completa chiavi in mano di laboratori scientifici (di ricerca, analisi e controllo qualità, farmaceutici, a contenimento biologico, camere sterili, etc.), in GMP e in allineamento con le più recenti normative internazionali.



GESTIONE

Servizi integrati per la gestione completa del laboratorio, comprensivi di pulizie specialistiche, manutenzioni strumenti e impianti e logistica oltre a servizi di Qualità, Sicurezza e Ambiente e consulenza specialistica per lo sviluppo ed elaborazione piani formativi.

Scopri di più su come realizzare con noi il tuo laboratorio, sui nostri servizi e sull'innovativo progetto dei Laboratori di Ricerca Condivisi, spazi comuni dove condividere tecnologie e idee.





PROGETTI DI SOSTENIBILITÀ DI DUE AZIENDE CHIMICO-FARMACEUTICHE ITALIANE MEDIO-GRANDI

In questo articolo sono riportati i progetti di sostenibilità di due industrie italiane che operano nella produzione di principi attivi farmaceutici e presenti nella lista delle 50 medio-grandi industrie chimiche italiane. Sono attive nel campo della sostenibilità utilizzando energie rinnovabili, riducendo le emissioni nell'ambiente e realizzando, per quanto possibile, un'economia circolare.

Introduzione

In questa nota sono riportate brevemente le attività in ambito sostenibilità di due aziende chimico-farmaceutiche presenti nella lista delle 50 aziende chimiche italiane medio-grandi [1]: si tratta di Bracco SpA, che occupa la terza posizione, e Dipharma Francis Srl, che occupa la quarantaduesima posizione. Queste aziende sono attive nella produzione di ingredienti e principi attivi per farmaci e perseguono obiettivi di uno sviluppo sostenibile: l'utilizzo di energie rinnovabili, la realizzazione, per quanto possibile, di un'economia circolare e l'abbattimento delle emissioni inquinanti. È importante sottolineare che tali aziende si sono impegnate a realizzare anche altri obiettivi di sostenibilità presenti nella "2030 Sustainable Development Agenda" delle Nazioni Unite (Sustainable Development Goals) [2], quali la sicurezza dei loro prodotti per i pazienti, la tutela della sicurezza dei lavoratori e dei cittadini delle comunità in cui sorgono gli impianti di produzione e l'impegno sulla parità di genere.

Bracco SpA

Bracco è un'azienda attiva [3] nel settore delle scienze della vita, è leader mondiale nella diagno-

stica per immagini ed è un gruppo integrato farmaceutico e biomedicale. Sviluppa e commercializza prodotti e soluzioni per tutte le modalità diagnostiche: principi farmaceutici per produrre mezzi di contrasto per raggi X e RMN (Risonanza Magnetica Nucleare), dispositivi medicali e sistemi avanzati di somministrazione di mezzi di contrasto. Per l'azienda il concetto di sostenibilità è declinato in ambito economico, sociale e ambientale, e si coniuga con l'innovazione sostenibile attraverso *green chemistry* e *smart solutions* [4].

È interessante notare come Bracco renda pubblico il suo Bilancio di sostenibilità: in quello relativo all'anno 2020 [5] è stato sottolineato l'impegno per realizzare i "Sustainable Development Goals" dell'ONU [2]. Particolare attenzione è dedicata all'impegno per la riduzione dell'impatto ambientale e per limitare le emissioni, obiettivi che vengono perseguiti mediante il recupero di oltre il 70% dei solventi utilizzati, la diminuzione di circa il 50% delle emissioni di ossidi di azoto e del volume di fanghi biologici, la produzione e l'acquisto di energia prodotta da fonti rinnovabili, fotovoltaico ed eolico, e l'ottimizzazione dell'utilizzo dell'energia elettrica per il funzionamento di diversi macchinari.



Accanto a tali obiettivi, una particolare cura è posta anche per la salute e la sicurezza dei pazienti, la qualità dei prodotti e dei servizi e la promozione di uguaglianza, diversità, welfare e benessere per dipendenti e collaboratori.

Gli impegni sopra elencati sono stati recentemente ribaditi dall'azienda, mettendo a fuoco l'obiettivo di utilizzare le tecnologie per ridurre l'impronta carbonica fino a raggiungere la neutralità in questo ambito. Concreti passi in questa direzione sono l'investimento per la realizzazione di un parco fotovoltaico di circa 4 mila metri quadrati nello stabilimento di Torviscosa (UD), l'installazione di pannelli fotovoltaici nei siti di Ginevra (Svizzera) e di Haarlem (Olanda), la coproduzione di energia termica ed elettrica e l'acquisto di energia prodotta da fonti rinnovabili.

Dipharma Francis Srl

Dipharma Francis Srl fa parte dell'Associazione CPA (Chemical Pharmaceutical Association), alla quale appartengono le aziende che producono principi attivi per farmaci generici. L'azienda ha 3 impianti produttivi in Italia ed un centro di ricerca negli Stati Uniti [6]. L'impegno per la sostenibilità consiste nell'attenzione contemporanea all'ambiente e alla salute umana, contribuendo a creare un ambiente di lavoro più sicuro e senza rischi per la salute delle persone. Sul versante della produzione di principi attivi, l'azienda è impegnata al

raggiungimento di questi obiettivi mediante la scelta delle materie prime e ponendo particolare attenzione alla tipologia di reazioni utilizzate per la produzione dei composti.

Una delle caratteristiche di Dipharma Francis nella produzione di principi attivi farmaceutici, infatti, è la capacità di utilizzare reagenti potenzialmente pericolosi, ad esempio azidi e composti metallo-organici, in maniera sicura, o che richiedono condizioni di

elevata pressione e/o temperatura, quali idrogenazioni ad alta pressione, nitrazioni per la sintesi di composti nitroaromatici e nitroeterociclici, reazioni di *cross-coupling* ed altre [7]. Questa capacità deriva dalla pregressa esperienza dell'azienda nella produzione di esplosivi per usi civili.

L'azienda ha stabilito ed adottato una serie di principi nel campo della sostenibilità raggruppati sotto il titolo "Sustainability & Commitment" (Sostenibilità & Impegno) [8], che hanno l'obiettivo di preservare l'ambiente, garantire la salute e la sicurezza dei lavoratori e dei cittadini delle comunità nelle quali sono presenti i loro impianti.

Sul versante della riduzione dell'impatto ambientale, l'azienda interviene sulle emissioni gassose, in tutti i siti produttivi, convogliandole in *scrubber* per l'abbattimento degli inquinanti e, se necessario, inviandoli ad ulteriori trattamenti, ad esempio con carbone attivo, condensazione a bassa temperatura, ossidazione termica rigenerativa, o incenerimento, quando opportuno. I rifiuti acquosi e quelli liquidi sono abbattuti con processi chimico-fisici e biologici. In alcuni casi, i solventi non riciclabili sono bruciati nel sito di produzione al fine di produrre calore e quindi ridurre il consumo di energia. Nel campo energetico, l'azienda è attiva nell'utilizzo di energia da fonti rinnovabili e nell'aumento dell'efficienza energetica mediante la realizzazione di impianti di cogenerazione ad alto rendimento di energia elettrica, calore ed acqua calda, oltre



SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

all'impiego nei loro edifici di pannelli solari per il riscaldamento dell'acqua.

BIBLIOGRAFIA

- [1] **Federchimica. L'industria chimica in cifre 2021**
- [2] **THE 17 GOALS | Sustainable Development (un.org)**
- [3] <https://www.bracco.com/it/il-gruppo>
- [4] <https://www.bracco.com/it/news/diana-bracco-la-responsabilit-sociale-un-fattore-imprescindibile-le-aziende>
- [5] <https://www.braccoforasustainablefuture.com/it>
- [6] <https://www.dipharma.com/>
- [7] Technologies: <https://www.dipharma.com/technologies/>
- [8] Sustainability & Commitment: <https://www.dipharma.com/sustainability-commitment/>

Sustainability Projects of two Italian Medium-Sized Companies Active in APIs Production and Healthcare Sector

This contribution describes the sustainability projects of two Italian medium-sized companies, which produce Active Pharmaceutical Ingredients and are active in the healthcare sector. They are committed to using energy produced from renewable sources, reducing emissions, and possibly moving towards a circular economy.

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

La *Chimica e l'Industria* è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici.

Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore.

Nella sezione "Science and Technology" pubblica in inglese monografie scientifiche di chimica, ingegneria chimica e tecnologie farmaceutiche, concordate o richieste dal comitato scientifico o dalla redazione.

Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.

Tutti gli articoli saranno sottoposti al giudizio di almeno un referee.

TESTI

I testi possono essere trasmessi via e-mail, completi di tabelle e figure, con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo. Va allegato inoltre un breve riassunto del testo sia in italiano sia in inglese (max 300 battute).

I testi dovranno essere contenuti in non più di 30.000 battute per quanto riguarda la sezione "Science and Technology", e non più di 20.000 battute per quanto riguarda la sezione "Chimica e...". Il numero complessivo di tabelle e figure non dovrebbe essere superiore a 10 per la sezione "Science..." e a 5 per la sezione "Chimica e...". Tutti gli articoli dovranno essere corredati di un'immagine esplicativa dell'argomento da poter utilizzare come foto di apertura.

Il titolo non dovrà essere lungo più di 30 battute.

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

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

[1] D.W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, J. Wiley, New York, 1974, 320.

[2] R.D. Shannon, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.

[3] U.S. Pat. 4.410.501, 1983.

[4] Chemical Marketing Reporter, Schnell Publ. Co. Inc. (Ed.), June 15, 1992.

[5] G. Perego *et al.*, *Proceedings of 7th Int. Conf. on Zeolites*, Tokyo, 1986, Tonk Kodansha, Elsevier, Amsterdam, 129.

La redazione invita inoltre gli Autori ad inviare in allegato (fuori testo) con gli articoli anche fotografie o illustrazioni relative al contenuto, sia di tipo simbolico sia descrittivo, per migliorare l'aspetto redazionale e comunicativo (la direzione se ne riserva comunque la pubblicazione).

Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a: dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it



INSEGNARE LA CHIMICA COSMETOLOGICA

L'insegnamento della cosmetologia, della chimica cosmetologica e della tossicologia dei prodotti cosmetici è caratterizzante nelle scuole per estetista, come la chimica generale e inorganica, la chimica organica e la biochimica. Con i giusti supporti didattici e metodo è possibile insegnare con qualità senza rinunciare a ricchezza di contenuti.



L'estetista è una professione in forte sviluppo e, fra le numerose materie teoriche e pratiche presenti nei programmi didattici delle varie scuole e istituti professionali che erogano i corsi per estetista, uno degli insegnamenti caratterizzanti è la cosmetologia [1].

Insegnare la chimica cosmetologica e la tossicologia dei cosmetici, nonché la cosmetologia, richiede da parte del docente un ampio bagaglio di conoscenze scientifiche e un ventaglio di competenze multidisciplinari, oltre che un'attitudine generale all'insegnamento. Gli studenti, per lo più di sesso femminile, vengono dalle più svariate formazioni scolastiche e sono di età eterogenea (spesso di età compresa fra i 16 e i 45 anni) e, recentemente, anche di origine multi-etnica e multiculturale. Pertanto la didattica deve tener conto di tutti questi

fattori in quanto i beneficiari delle lezioni sono individui di età, cultura, formazione e lingua molto eterogenee, che possono avere percorsi scolastici pregressi molto differenti, così come non aver mai avuto l'opportunità di apprendere le basi della chimica. Queste considerazioni sono utili al docente per riuscire a trasferire i contenuti della disciplina a un pubblico così vario e conseguire il duplice obiettivo della formazione di qualità ma anche della quantità di informazioni atte a portare tutti gli allievi alla fine del corso a un comune livello di formazione e apprendimento.

In generale, il programma didattico è differente fra il corso di qualifica per estetista (biennio di formazione) e il corso di specializzazione per estetista (terzo anno). I contenuti della materia riguardano vari argomenti compresi le normative, la cosmetologia, la chimica, la tossicologia e richiami di dermatologia. Questi sono trattati con maggiore dettaglio nei paragrafi successivi e sono riportati in Tab. 1.

I metodi didattici prevedono generalmente lezioni frontali in aula ed esercitazioni pratiche mediante la lettura delle etichette dei prodotti cosmetici e della lista degli ingredienti, o formula INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*, tradotta in "nomenclatura internazionale degli ingredienti cosmetici"), per permettere allo studente di applicare sul campo le conoscenze teoriche illustrate durante le lezioni frontali.

Per garantire una miglior comprensione della materia e degli argomenti, il docente può scegliere il tipo di sussidio didattico che ritiene migliore, a partire



Materia	Principali Argomenti	S.S.D. ¹
Normativa sui prodotti cosmetici	BIENNIO: Definizione di prodotto cosmetico – normative – informazioni al consumatore – etichetta – simboli sull'imballaggio – INCI TERZO ANNO: riepilogo biennio – approfondimento normative – corpo del testo del Reg. CE n. 1223/09 – allegati al Reg. CE n. 1223/09	CHIM/09
Cosmetologia	Storia della cosmetica – classificazione dei prodotti cosmetici – funzioni cosmetiche – forme cosmetiche – cosmetici di trattamento – cosmetici normalizzanti – cosmetici <i>make-up</i> – fitocosmesi – cosmeceutica – altre cosmesi	BIO/15 CHIM/04 CHIM/09
Cosmetologia speciale	Paidocosmesi – androcosmesi – tanatocosmesi – cosmesi oncologica	CHIM/09
Richiami di dermatologia	BIENNIO: Struttura e funzioni della pelle – annessi cutanei – bersagli dei prodotti cosmetici TERZO ANNO: assorbimento cutaneo dei cosmetici	BIO/09 BIO/16
Chimica generale e inorganica	Atomi – molecole – la materia – stati della materia – polarità – classi dei composti chimici inorganici – esempi in cosmesi – siliconi – pH	CHIM/03
Chimica organica	Classi dei composti chimici organici – esempi in cosmesi – oli essenziali	CHIM/06
Biochimica	Classificazione delle macromolecole – principali macromolecole utilizzate nei prodotti cosmetici	BIO/10
Chimica cosmetologica	BIENNIO: Composizione dei prodotti cosmetici – ingredienti di base – sostanze funzionali – additivi – pigmenti – profumanti TERZO ANNO: ripasso e approfondimento degli argomenti del biennio – agenti veicolanti	CHIM/09
Tossicologia dei cosmetici	TERZO ANNO: Storia della tossicologia dei cosmetici – tossicità acuta – tossicità cronica – effetti indesiderabili e reazioni avverse – dermatiti irritative e dermatiti allergiche – allergeni – fotoallergeni – esempi di ingredienti cosmetici sospetti o coinvolti in reazioni indesiderate – oli essenziali e tossicologia – inquinamento microbico e microbiologia dei cosmetici – cosmetovigilanza – controlli sul prodotto cosmetico finito – linee guida e precauzioni per operatore e cliente – scadenza dei cosmetici e conservazione – riconoscere un cosmetico scaduto o alterato per cattiva conservazione	BIO/14 CHIM/08 CHIM/09 MED/07 MED/35
Laddove non esplicitamente indicato i principali argomenti riguardano il solo biennio di formazione ¹ Inquadramento disciplinare generale e indicativo secondo: D.M. 4 ottobre 2000 n. 249 (Allegato D); D.M. 30 ottobre 2015, n. 855		

Tab. 1 - Competenze disciplinari: elenco delle materie e dei principali argomenti attualmente previsti dai programmi didattici di cosmetologia e chimica dei cosmetici per le scuole di estetica in Italia e possibile associazione con i relativi settori scientifico-disciplinari (s.s.d.)

da quello tradizionale alla lavagna, le spiegazioni a voce, il dettato, la lettura e la spiegazione diretta da libro di testo o dispensa, oppure può utilizzare metodi tecnologici moderni e presentare le lezioni su diapositive, video o altri tipi di elaborazioni informatiche. A seguito della recente emergenza sanitaria legata alla diffusione del Sars-Cov-2 (Covid-19) anche l'erogazione delle lezioni nella formula di formazione a distanza (FAD), o didattica a

distanza (DAD), ha rappresentato una soluzione idonea all'insegnamento senza compromettere la qualità degli interventi e i contenuti dei programmi di studio. Inoltre, molto utile ai fini didattici, è l'impiego di database gratuiti reperibili in rete, come INCI Beauty (<https://incibeauty.com/it>), biodizionario cosmetico (<https://bio-makeup.it/biodizionario>) e INCI Decoder (<https://incidecoder.com>), o le loro rispettive o analoghe applicazioni per dispositivi mobili, che permettono allo studente di decodificare autonomamente e in modo più rapido gli ingredienti riportati nell'etichetta di un prodotto cosmetico rispetto alla consultazione dei dizionari cosmetici in forma cartacea o dei numerosi regolamenti e successive modifiche e integrazioni pubblicati dagli organi ufficiali.

Le modalità di verifica dell'apprendimento possono essere le più varie, in forma scritta oppure orale, a partire dai quiz a risposta multipla fino alle domande a risposta aperta.

I testi di riferimento per l'insegnamento della materia sono oggi abbastanza numerosi e tutti egualmente validi. Sicuramente per l'apprendimento della disciplina sono da preferire i testi pubblicati dopo l'anno 2009, in quanto hanno recepito la nuova normativa sui prodotti cosmetici, ovvero il Regolamento CE n. 1223/2009. Tuttavia anche i testi antecedenti al 2009 rappresentano un valido strumento

educativo per quel che riguarda la chimica e le nozioni di cosmetologia, a eccezione dei riferimenti normativi che sono ovviamente superati.

La normativa sui prodotti cosmetici

La normativa attuale di riferimento sui prodotti cosmetici si basa principalmente sul Reg. CE n. 1223/09 e successive modifiche e integrazioni. Tale regolamento è entrato in vigore a partire dall'11

luglio 2013 e sostituisce tutte le normative precedenti inclusa la direttiva 76/768/CEE del 27 luglio 1976, la legge n. 713/1986 e il DL n. 126/1997. Il Reg. CE n. 1223/09 è strutturato in un corpo principale, di dieci capi e quaranta articoli, e in dieci allegati in forma per lo più tabellare. Altri riferimenti normativi sono il Reg. UE n. 344/2013 sui prodotti cosmetici (modifica gli allegati II, III, V e VI), il Reg. UE n. 655/2013 che stabilisce criteri comuni per la giustificazione delle dichiarazioni utilizzate in relazione ai prodotti cosmetici, la rettifica al Reg. UE n. 866/2014 sui prodotti cosmetici (modifica gli allegati III, V e VI) e la decisione UE n. 701/2019 che stabilisce un glossario delle denominazioni comuni degli ingredienti da utilizzare nell'etichettatura dei prodotti cosmetici e che riporta attualmente 26.491 ingredienti.

Per la formazione al biennio di estetista è importante illustrare le principali normative sui prodotti cosmetici, definire che cosa si intende per prodotto cosmetico, cosa lo differenzia da un farmaco, quali sono i cosmetici *border-line* e cosa *non* è un prodotto cosmetico; inoltre è necessario informare gli studenti sulle indicazioni obbligatorie che si ritrovano sull'etichetta e sul loro significato, la struttura dell'etichetta e spiegare i simboli obbligatori riportati sull'imballaggio (Allegato VII Reg. CE 1223/09), il significato della scadenza e come leggere e interpretare la lista degli ingredienti, chiamata anche formula INCI. Molto utile è visionare e analizzare le etichette dei vari tipi di prodotti cosmetici e la lista degli ingredienti, soprattutto durante le lezioni di chimica (inorganica, organica, biochimica, cosmetologica), ma anche al termine di ogni anno di corso, per contestualizzare le lezioni teoriche e permettere agli studenti di sviluppare le loro conoscenze, il loro apprendimento e il loro spirito critico.

Nel terzo anno di formazione, oltre a riepilogare quanto già visto al biennio, si approfondiscono generalmente le normative, in particolare il Reg. CE n. 1223/09, sia gli articoli del corpo del testo che, soprattutto, gli allegati (allegato II-III-IV-V-VI), con lo scopo di far comprendere perché esistono ingredienti vietati e ingredienti ammessi entro determinati limiti, anche in relazione alla tossicologia dei prodotti cosmetici.

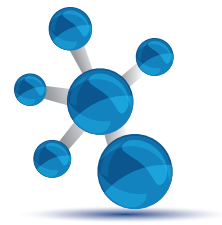


La cosmetologia

Le scienze cosmetologiche raggruppano varie conoscenze afferenti alle seguenti discipline: cosmetologia, chimica cosmetologica, cosmesi (o cosmetica) e tecnica cosmetologica.

La cosmetologia è la branca delle scienze cosmetologiche che studia il prodotto cosmetico in ogni suo aspetto, compresa la formulazione, le valutazioni legate alla sicurezza (compresa quella microbiologica) e all'efficacia, la commercializzazione, il corretto uso e la tossicologia. Studia inoltre l'azione e gli effetti sull'uomo dei prodotti cosmetici. La chimica cosmetologica (cosmetochimica) studia i composti chimici che compongono i prodotti cosmetici e le loro proprietà chimico-fisiche. La cosmesi (o cosmetica), è la parte maggiormente pratica e riguarda l'arte di applicare i cosmetici per l'igiene personale, per il mantenimento della bellezza o la sua esaltazione, nonché istruisce su come usare i prodotti cosmetici presenti in commercio. Infine, la tecnica cosmetica (cosmetotecnica) si occupa delle operazioni necessarie per dare alle materie prime (ingredienti di base, sostanze funzionali e additivi) la forma finita dei prodotti cosmetici [2].

L'insegnamento delle scienze cosmetologiche, nel triennio di formazione per estetista, per la parte teorica della disciplina, trova espressione mediante lezioni di cosmetologia e di chimica cosmetologica, affidando generalmente la cosmesi ad altri docenti con un ruolo di tipo maggiormente pratico. Le lezioni di cosmetologia hanno come obiettivi didattici la storia dei cosmetici e, in generale, della cosmesi, offrire una classificazione moderna dei prodotti cosmetici, facendo distinzione fra cosmetici di trat-



tamento, cosmetici normalizzanti e cosmetici per il *make-up* [3], approfondire le varie funzioni cosmetiche e forme cosmetiche al fine di permettere allo studente di inquadrare i vari prodotti in commercio in modo più sistematico [4]. Generalmente si illustrano anche la fitocosmesi e i fitocosmetici, i biocosmetici e i prodotti contenenti derivati animali (zoocosmesi e zoocosmetici), come la bava di lumaca e i derivati delle api, la cosmeceutica e, brevemente, le altre tipologie di cosmesi [5].

Argomenti speciali in cosmetologia a cui fare un utile accenno e dare informazione sono la cosmesi infantile, del neonato e del bambino (paidocosmesi), la cosmesi maschile (androcosemesi), la cosmesi per le persone in terapia (cosmesi oncologica o oncocosemesi) e la cosmesi post-mortem per il decoro e l'igiene della salma (tanatocosmesi).

Richiami di dermatologia

La struttura e le funzioni della pelle, compresi gli annessi cutanei, sono generalmente oggetto di studio in altre discipline afferenti all'area sanitaria, come l'anatomia umana e la fisiologia.

Nell'insegnamento della cosmetologia e della chimica cosmetologica, nel biennio, generalmente viene fatto un veloce richiamo alla dermatologia con particolare approfondimento dei bersagli dei prodotti cosmetici: tutte le superfici esterne del corpo umano, compresa l'epidermide, il derma e gli annessi cutanei (ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare, peli e capelli, unghie), i denti e il cavo orale (mucose della bocca) e gli organi genitali esterni (epidermide e mucosa perivaginale o prepuziale). Viene di solito fatto un cenno ai tipi di pelle, secondo la classificazione tipicamente cosmetica, cioè pelle normale, mista, secca, grassa e acneica, sensibile e couperosica, matura e senescente [6]. Tale argomento viene generalmente trattato nel dettaglio nella parte pratica di cosmesi. Al terzo anno vengono invece approfondite le dinamiche legate all'assorbimento cutaneo dei cosmetici, andando a descrivere la permeabilità cutanea, le barriere cutanee, le vie di penetrazione cutanea e gli *shunt* epidermici. Questo è utile per preparare gli studenti a comprendere meglio le dinamiche tossicologiche (reazioni irritative, allergie) legate ai prodotti cosmetici.

La chimica generale e inorganica

Per comprendere la chimica dei prodotti cosmetici è necessario fornire le basi della chimica partendo dalla teoria atomica per descrivere poi cos'è un atomo, una molecola o un composto chimico, illustrare i più importanti legami chimici, la polarità, la struttura della materia e i suoi principali stati di aggregazione (solido, liquido, aeriforme). È utile anche accennare agli stati di aggregazione particolari di interesse cosmetico, come il cristallo liquido e i sistemi colloidali. Fondamentale è presentare la classificazione dei composti chimici inorganici, suddivisi fra composti binari (ossidi basici e anidridi, perossidi, idracidi, idruri, sali binari) e composti ternari (idrossidi, ossiacidi, sali ternari). Molto utile è contestualizzare le classi dei composti con esempi e tabelle riferiti agli ingredienti inorganici che è possibile ritrovare nella formula INCI di vari tipi di prodotti cosmetici. Viene inoltre spiegata brevemente la chimica del silicio e dei siliconi e viene definito il pH e i valori generali di pH delle principali classi di prodotti cosmetici.

La chimica organica

L'approccio didattico per l'insegnamento della chimica organica al biennio richiede un'estrema semplificazione e adattamento alle esigenze formative del percorso per estetista. I contenuti didattici includono la classificazione dei composti chimici organici e, come per la chimica inorganica, la contestualizzazione delle classi di composti usati in cosmetologia con esempi e tabelle di ingredienti organici che è possibile ritrovare nella formula INCI dei prodotti cosmetici. A questo si aggiunge un approfondimento sugli oli essenziali e sulle più comuni procedure di estrazione.

La biochimica

Anche la biochimica viene strettamente ridotta e adattata alle esigenze formative richieste per la professione di estetista con la spiegazione e la descrizione delle principali macromolecole utilizzate come ingredienti dei prodotti cosmetici e raggruppate in carboidrati, lipidi, proteine e vitamine (biochimica cosmetologica). Un approfondimento lo meritano sicuramente l'acido ialuronico e gli idrolizzati proteici (collagene, elastina, cheratina, vegetali) [7].

La chimica cosmetologica

La chimica cosmetologica, assieme alla cosmetologia, è ovviamente il cuore dell'insegnamento, soprattutto nel biennio di formazione. Gli argomenti riguardano la composizione dei prodotti cosmetici e l'analisi dettagliata degli ingredienti di base, delle sostanze funzionali e degli additivi.

Gli ingredienti di base sono l'insieme delle sostanze che costituiscono la gran massa del prodotto cosmetico e comprendono, in base al tipo di forma cosmetica, acqua, oli e grassi, tensioattivi/emulsionanti e siliconi [8]. Le sostanze funzionali sono tutti gli ingredienti, naturali o di sintesi, che danno la specificità d'azione al prodotto cosmetico. Possono essere suddivise in base alle categorie chimiche, come, ad esempio, sostanze funzionali idratanti, deodoranti, fotoprotettori, esfolianti, oppure in base alle azioni cosmetiche, come, ad esempio, azione lenitiva, emolliente, abbronzante [9]. Ogni categoria andrebbe brevemente illustrata con esempi al fine di rendere l'insegnamento e lo studio più agevoli e meno teorici.

Gli additivi sono tutti quegli ingredienti, aggiunti generalmente in piccole quantità, che hanno lo scopo di migliorare l'aspetto, l'odore, la gradevolezza, la sicurezza o la tecnica di un prodotto cosmetico. A fini didattici dovrebbe essere illustrata la loro classificazione in sottogruppi, molto variabile fra testi didattici e docenti, distinguendo fra conservanti, sequestranti-chelanti, antiossidanti, coloranti e pigmenti, umettanti, additivi reologici (addensanti e gelificanti), regolatori di pH (acidificanti, alcalinizzanti), profumanti, aromi e ausiliari [10]. Come per la chimica inorganica e organica, andrebbero presentate tabelle ed esempi per facilitare l'ap-

prendimento e la comprensione del loro utilizzo, oltre che per poterli riconoscere quando presenti in una formula INCI, soprattutto quelli più coinvolti in fenomeni di tipo irritativo o allergico.

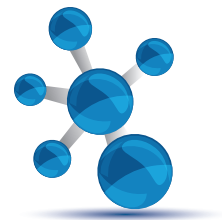
Al terzo anno è utile fare un ripasso dell'intera chimica cosmetologica del biennio, magari come intermezzo fra gli argomenti di tossicologia dei cosmetici, approfondendo i principali tipi di agenti veicolanti utilizzati in cosmesi (nanosfere, collasfere, microsfe-
re, liposomi, nanoemulsioni, fitosomi, ciclodestrine, patches e attivatori d'assorbimento) [11].

La tossicologia dei cosmetici

È l'argomento principale del terzo anno di studi. Acquisite le nozioni di base della cosmetologia e della chimica cosmetologica nel biennio di formazione, nel terzo anno si approfondiscono le normative, in particolare il Reg. CE n. 1223/09, e si rivede l'intero corpo delle conoscenze del biennio dal punto di vista tossicologico. Partendo dalla storia della tossicologia dei prodotti cosmetici, con esempi, si passa a vedere la situazione attuale in

riferimento alle normative, in particolare si esaminano più nel dettaglio gli allegati del Reg. CE n. 1223/09, con esempi, che elencano le sostanze vietate (All. II), le sostanze ammesse ma soggette a restrizioni (All. III), i coloranti e i pigmenti ammessi (All. IV), i conservanti ammessi (All. V) e i filtri UV ammessi (All. VI). Le componenti di un prodotto cosmetico vengono riviste brevemente e si approfondisce la tossicologia degli ingredienti di base, delle sostanze funzionali (per categoria, ad esempio: i prodotti solari, i fitocosmetici, i prodotti per il peeling), comprese quelle di origine vegetale e gli oli essenziali, e degli additivi (tutte le sottoca-





tegorie), con esempi. Viene dato maggior spazio all'analisi e alla discussione sui nanomateriali utilizzati in cosmetologia (nanotecnologie cosmetiche). Si approfondiscono, inoltre, i temi principali legati alla tossicologia, ovvero cosa si intende per tossicità, tossicità acuta, tossicità cronica, in particolare in riferimento alla tossicità cutanea, cosa si intende per effetto avverso e quali sono gli effetti indesiderabili dei prodotti cosmetici, comprese le reazioni irritative (dermatite irritativa da contatto o DIC), le allergie (dermatite allergica da contatto o DAC) [8], gli allergeni e le sostanze fotosensibilizzanti e fototossiche [12]. Si esamina brevemente la microbiologia della cute e i danni da inquinamento microbico dei prodotti cosmetici, rivedendo il concetto cosmetologico di scadenza e, per quanto riguarda la chimica cosmetologica, i conservanti. Infine si tratta la cosmetovigilanza, i controlli effettuati durante la produzione del prodotto cosmetico e sul cosmetico finito e le precauzioni più utili che andrebbero adottate dal cliente e dall'operatore, sia in cabina che in ambito domiciliare, sia per mantenere correttamente nel tempo il prodotto cosmetico che per evitare reazioni indesiderabili e riconoscerle e gestire correttamente le scadenze e i prodotti cosmetici scaduti.

Conclusioni

L'insegnamento e l'apprendimento della cosmetologia, della chimica cosmetologica e della tossicologia dei cosmetici nelle scuole di formazione per estetiste e nei corsi di estetica professionale è di fondamentale importanza in quanto forma e prepara i futuri professionisti dell'estetica alla comprensione più intima e sistematica dei prodotti cosmetici. Richiede conoscenze multidisciplinari da parte del docente, sia di tipo chimico che di tipo biologico e medico-sanitario e la capacità di trasferire le conoscenze in modo semplice ma allo stesso tempo senza rinunciare alla qualità e alla ricchezza di contenuti.

Con i giusti supporti didattici, con metodo e con pazienza è possibile rendere piacevole, entusiasmante e appagante quella che senz'altro, rispetto a materie più pratiche, rappresenta una sfida tanto per chi si presta all'insegnamento che per chi lo riceve, senza dimenticare che questo vale per qua-

lunque materia scientifica insegnata nella scuola pubblica o privata di qualunque grado.

BIBLIOGRAFIA

- [1] AA.VV., Dossier n. 14. Report cure estetiche in Italia, Confestetica, Rimini, 2019.
- [2] A. Capozzi, S. Sala, C. Delucca, M. Conti, Manuale professionale di cosmetica, Zuccari, Trento, 2010.
- [3] M. Prevedello, Cosmetologia. Guida visuale, Milano, Tecniche Nuove, 2008.
- [4] F. Dall'Oglio, A. Tedeschi, G. Puglisi, C. Carbone, Principi di cosmetologia, in Le basi della dermatologia, Springer-Verlag, Berlino, 2011, pp. 243-262.
- [5] G. Proserpio, E. Passerini, Le altre cosmesi, Milano, Tecniche Nuove, 2002.
- [6] L. Cristiano, Tecnologie in estetica. Apparecchiature per trattamenti viso e corpo in cabina, Youcanprint, Tricase, 2018.
- [7] A. Picenni, Chimica e cosmetologia. Con elementi di fisica. Per acconciatori ed estetiste, Editrice San Marco, Bergamo, 2011.
- [8] R. Citterio, L. Marulli, Manuale di cosmetologia e chimica, Ugo Mursia Editore, Milano, 2018.
- [9] G. Penazzi, Come sono fatti i cosmetici, Edra, Milano, 2020.
- [10] U. Borellini, Manuale di cosmetologia, Edra, Milano, 2018.
- [11] A. Bovero, Dermocosmetologia: dall'estetismo al trattamento cosmetico, Tecniche Nuove, Milano, 2011.
- [12] A. Goossens, Reazioni irritative e allergiche ai cosmetici, *EMC - Cosmetologia medica e medicina degli inestetismi cutanei*, marzo 2021, **18**(1), 1.

Teaching of Cosmetology

The teaching of cosmetology, cosmetological chemistry and toxicology of cosmetic products in beauticians schools is characterizing, as well as general and inorganic chemistry, organic chemistry and biochemistry. With the right teaching aids and methods, it is possible to teach with quality without sacrificing the wealth of content.



NUOVI SCHEMI DI BIORAFFINERIA

Il progetto di ricerca dal titolo “Innovative process for the conversion of residual biomass into high added-value products combining chemical and biological catalysis” ha avuto come obiettivo l’ideazione, lo sviluppo e l’ottimizzazione di innovativi processi di bioraffineria per la conversione completa di due biomasse lignocellulosiche di scarto in biodiesel di nuova generazione. I processi a cascata sono stati realizzati grazie alla combinazione sinergica tra catalisi chimica (omogenea ed eterogenea) e biologica (enzimatica e su cellula intera).

La transizione da un’economia e da un modello di società basati sullo sfruttamento di risorse fossili a una bioeconomia circolare è un obiettivo globale quantomai attuale e urgente [1]. Tale transizione è volta a contrastare alcune importanti problematiche ambientali e sociali, come i cambiamenti climatici e le varie forme di inquinamento ambientale, e a ridurre la dipendenza delle attività antropiche dalle fonti non rinnovabili, in accordo con il concetto di sostenibilità. Pertanto, la sostituzione di combustibili, prodotti e materiali di origine petrolchimica con biocarburanti, bioprodotto e biomateriali biodegradabili rappresenta una strategia chiave per il raggiungimento di tale obiettivo.

La piattaforma tecnologica, intesa come l’insieme di conoscenze, tecnologie, impianti e processi, in grado di trasformare una risorsa naturale rinnovabile, quale la biomassa, in energia, sostanze e/o materiali prende il nome di “bioraffineria”.

La raffinazione di biomasse di seconda e terza generazione (lignocellulosiche e rifiuti agro-industriali), non in competizione con la filiera alimentare e contenenti in misura variabile le frazioni di cellulosa, emicellulosa e lignina, genera monosaccaridi esosi e pentosi (glucosio, fruttosio, xilosio, arabinosio, mannosio) e composti aromatici (vanillina, gualacolo, siringolo ecc.), che possono trovare diretta applicazione in processi industriali o che possono essere convertiti in una serie di biocarburanti, bioprodotto e/o biomateriali finali a valore aggiunto [2].

Tra i biocarburanti, il biodiesel rappresenta una delle fonti di energia rinnovabile più promettenti poiché non richiede nuove tecnologie e motori per il suo utilizzo e, inoltre, rappresenta una soluzione ideale per le diverse tipologie di trasporto pesante che non sono, ad oggi, facilmente elettrificabili [3]. Il biodiesel tradizionale viene prodotto su scala industriale partendo da oli vegetali ottenuti dalla spremitura dei semi di colture oleaginose (colza, girasole, soia). Tuttavia, la maggior parte delle specie vegetali oleaginose sono colture alimentari, in quanto i rispettivi oli vegetali sono edibili. Per cui, la competizione tra l’industria chimico-energetica e la filiera agro-alimentare inerente all’utilizzo di queste risorse rinnovabili ha determinato un dibattito e un conflitto di natura etico-sociale, soprattutto in Paesi in via di sviluppo o in Paesi caratterizzati da una limitata disponibilità di terreni coltivabili con colture dedicate per scopi energetici [4].

In questo contesto, una soluzione promettente e innovativa è rappresentata dal biodiesel di nuova generazione, sintetizzato a partire dagli oli di origine microbiologica, definiti “single cell oils” (SCO) o “oli di singola cellula”. Infatti, alcune specie di lievito, definite appunto “oleaginose”, possono accumulare trigliceridi intracellulari, all’interno di organelli cellulari definiti “corpi lipidici”, al di sopra del 20% del proprio peso cellulare secco [5]. Inoltre, il profilo lipidico tipico degli SCO è molto simile a quello dei principali oli vegetali usati

A Nicola Di Fidio è stato assegnato il Premio “Adolfo Parmaliana” 2021 dal Gruppo Interdivisionale di Catalisi della SCI.

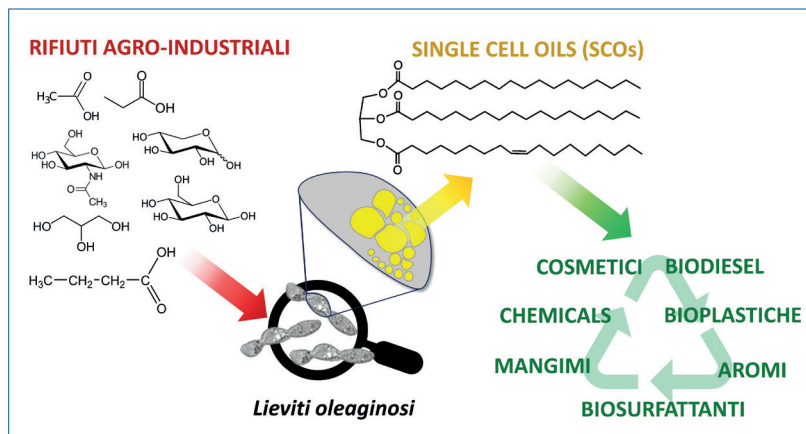


Fig. 1 - Schema di processo per la sintesi di bio-oli di nuova generazione (single cell oils) a partire da rifiuti agroindustriali e loro applicazioni nella sintesi di vari bioprodotto a valore aggiunto



Fig. 2 - Fotografia di una coltivazione di canna gigante (*Arundo donax* L.)

per la produzione del biodiesel tradizionale [6]. Le caratteristiche di questo bio-olio da lieviti oleaginosi lo rendono anche un'ottima piattaforma chimica per la sintesi di innumerevoli altri prodotti a base biologica, tra cui biosurfattanti, biolubrificanti, biopolimeri, additivi per cosmetici e additivi alimentari per la mangimistica animale.

Tuttavia, gli attuali prezzi elevati della maggior parte delle fonti di carbonio convenzionali, come gli zuccheri, pongono dei seri limiti alla competitività economica degli SCOs rispetto alla controparte di origine fossile. Pertanto, la principale strategia per ridurre i costi di produzione di questi bio-oli e favorire la transizione verso una bioeconomia circolare è rappresentata dall'utilizzo di biomasse di scarto derivanti da altri processi agro-industriali (Fig. 1). Quest'ultime, infatti, sono caratterizzate da una produzione elevata, una disponibilità costante e un costo estremamente basso o addirittura negativo. Il progetto di ricerca oggetto della tesi di dottorato dal titolo "Innovative process for the conversion of residual biomass into high added-value products combining chemical and biological catalysis" ha avuto come obiettivo l'ideazione, lo sviluppo e l'ottimizzazione di innovativi processi di bioraffineria per la conversione completa di due biomasse lignocellulosiche in varie molecole a valore aggiunto, adottando i principi della chimica verde e dell'economia circolare. In particolare, i processi a cascata sono stati realizzati grazie alla combinazione sinergica tra la catalisi chimica, omogenea ed eterogenea, e la biocatalisi, enzimatica e su cellula intera.

Le biomasse strategiche selezionate come materia prima sono state la canna gigante o *Arundo donax* L. e gli scarti di cartiera ottenuti dal processo di produzione della carta tissue. Tra le biomasse lignocellulosiche, l'*A. donax* L. (Fig. 2), una pianta erbacea perenne, è una delle colture più promettenti per le bioraffinerie di seconda generazione, in quanto presenta un elevato contenuto di carboidrati strutturali (fino al 60% in peso secco), un'elevata produttività (35-45 tonnellate/ettaro/anno), e la capacità di crescere in un'ampia gamma di habitat climatici e su terreni impoveriti, sottoutilizzati o inquinati, ossia suoli non idonei per la coltivazione di specie vegetali appartenenti alla filiera agro-alimentare.

La polvere di cellulosa (Fig. 3) è una biomassa di scarto derivante dalla produzione industriale di carta tissue, destinata ad essere trasformata in prodotti di carta per l'igiene e per applicazioni mediche. Questi scarti cellulósici si formano nella fase di *converting* del processo di produzione e si

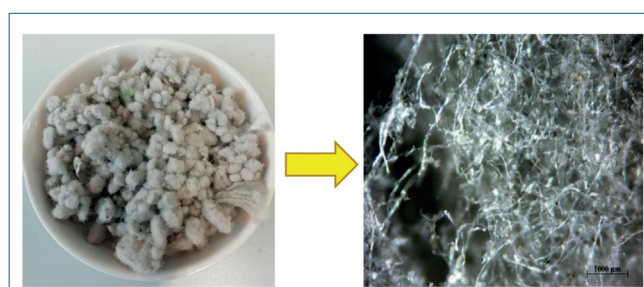


Fig. 3 - Fotografia della polvere di cellulosa (a sinistra) e sua osservazione al microscopio ottico (a destra)

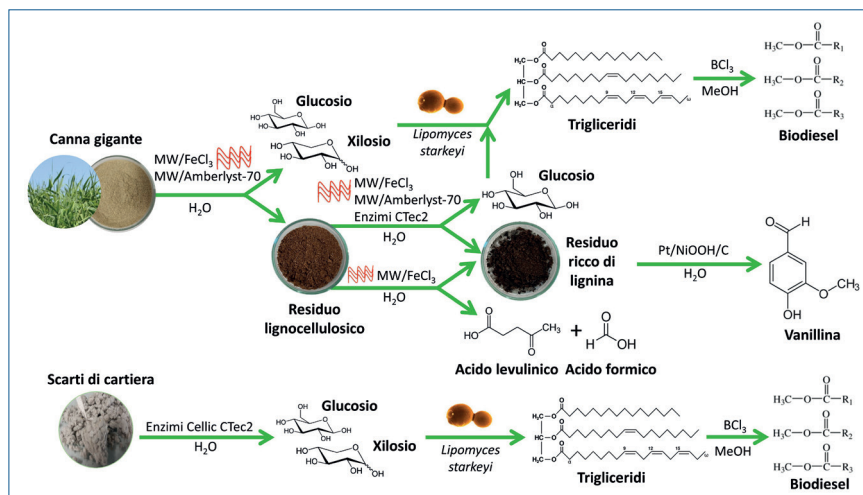


Fig. 4 - Schemi integrati di bioraffineria implementati

depositano lungo l'intera filiera produttiva. A causa della sua struttura porosa e della sua bassa densità questo materiale non può essere riciclato per la produzione della carta. Per cui, ad oggi, esso viene smaltito in discarica o incenerito. Tuttavia, la polvere di cellulosa è una materia prima seconda molto pregiata, grazie al suo elevato contenuto di cellulosa (circa il 75% in peso) e lo scarso contenuto di lignina (meno del 5%), ed estremamente idonea per la produzione di biocarburanti e bioprodotto.

Gli schemi di bioraffineria sono stati sviluppati ed ottimizzati sulla base di alcune strategie mirate ad incrementare la sostenibilità economica e ambientale dei processi proposti e la loro potenziale applicabilità su scala industriale. Innanzitutto, è stato realizzato un approccio multi-stadio a cascata volto a massimizzare lo sfruttamento di ogni frazione della materia prima di partenza, grazie all'adozione di condizioni di reazione e di approcci catalitici specifici per la depolimerizzazione di emicellulosa, cellulosa e lignina (Fig. 4).

In secondo luogo, a partire dalle due biomasse selezionate è stato ottenuto un ampio numero di molecole target di interesse commerciale, quali glucosio, xilosio, acido levulinico, acido formico, tri-

eterogenea, basata sulla resina acida commerciale Amberlyst-70. In entrambi gli approcci sono state ottenute rese di xilosio superiori al 95 mol% [7, 8]. Il residuo solido ottenuto, ricco di cellulosa e lignina, viene utilizzato come substrato della seconda reazione di idrolisi della cellulosa finalizzata, da un lato, alla produzione di glucosio, e, come alternativa, alla produzione di acido levulinico e acido formico. Nel primo scenario, è stata studiata sia la catalisi chimica assistita da microonde, basata nuovamente su FeCl_3 e Amberlyst-70 riciclato, sia la biocatalisi, basata sull'impiego della miscela enzimatica commerciale Cellic CTec2, costituita da cellulasi, emicellulasi e glucosidasi. In tutti i casi è stata ottenuta una resa compresa nel range 40-55 mol% [8, 9]. Per la produzione degli acidi organici è stato utilizzato con successo e per la prima vol-

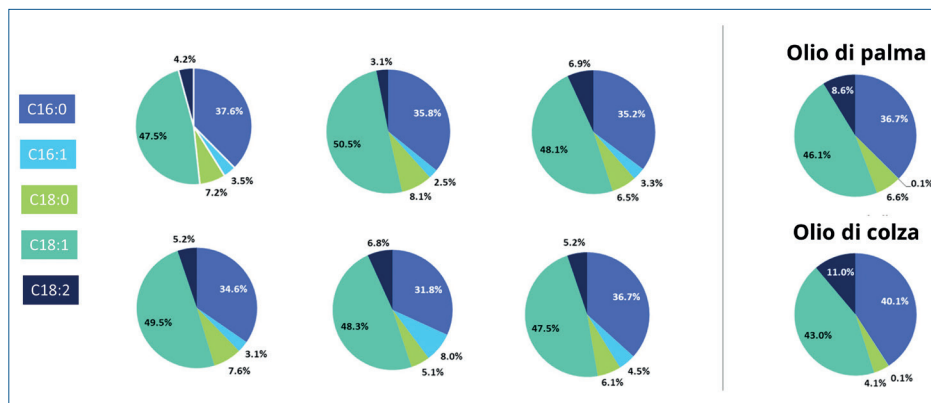
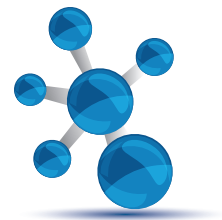


Fig. 5 - Profilo lipidico del biodiesel ottenuto nei vari schemi di bioraffineria realizzati e confronto con quello del biodiesel tradizionale



ta FeCl_3 come catalizzatore acido, ottenendo una resa di acido levulinico del 60 mol% circa [7]. Il terzo passaggio del processo prevede la depolimerizzazione elettro-ossidativa della lignina residua catalizzata da un elettrodo di Ni ricoperto da un sottile strato di NiOOH , in acqua, a temperatura e pressione ambiente [10]. Quattordici differenti molecole aromatiche ad elevato valore aggiunto sono state ottenute con una resa complessiva dell'1,2 p/p%. Infine, gli idrolizzati ricchi di xilosio e glucosio ottenuti, rispettivamente, nel primo e secondo step sono utilizzati come substrato per la produzione di SCO da parte del lievito oleaginoso *Lipomyces starkeyi* [11]. Tale biocatalizzatore è stato selezionato sulla base della sua capacità di convertire anche lo xilosio in lipidi, di accumulare fino al 40% in peso di olio e di resistere agli inibitori della crescita (5-idrossimetilfurfurale, furfurale, acidi organici) ottenuti come sottoprodotti nelle reazioni di idrolisi con catalisi chimica. A seconda del tipo di idrolizzato fermentato (ricco in xilosio o glucosio) e della rispettiva composizione in termini di inibitori, sono state ottenute rese di produzione di SCO comprese tra il 15 e il 24 p/p%, ossia valori molto vicini al massimo teorico ottenibile per questo lievito oleaginoso pari al 27,6 p/p%.

Per la valorizzazione della polvere di cellulosa è stata ottimizzata un'idrolisi enzimatica catalizzata dalla miscela Cellic CTec2, ottenendo delle rese del 95 mol% sia di xilosio sia di glucosio in sole 48 ore [12]. L'idrolizzato ricco di xilosio e glucosio è poi utilizzato per la sintesi di SCO grazie alla biocatalisi su cellula intera mediante il lievito *L. starkeyi*, ottenendo una resa di trigliceridi pari al 20,2 p/p%. I bio-oli ottenuti dalle due biomasse sono stati utilizzati per la sintesi di un biodiesel di nuova generazione caratterizzato da un profilo lipidico estremamente simile al biodiesel tradizionale ottenuto dagli oli edibili di palma e colza (Fig. 5) [11, 12].

In conclusione, lo sviluppo di moderni schemi di bioraffineria di seconda e terza generazione basati sulla combinazione sinergica della catalisi chimica e biologica e sul completo sfruttamento della materia prima offre delle importanti opportunità per la sintesi sostenibile di intermedi chimici a base biologica, come zuccheri, acidi organici e trigliceridi,

in grado di favorire la transizione da un'economia lineare fossile ad una bioeconomia circolare, in accordo con i principi della chimica verde.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. Zilberman, B. Gordon *et al.*, *Applied Economic Perspectives and Policy*, 2018, **40**, 22.
- [2] I. De Bari, D. Cuna, N. Di Fidio, *Biorefineries: Biofuels, Biochemicals, and Bioproducts in Biofuels Production and Processing Technology*, M.R. Riazi, D. Chiaramonti (Eds.), CRC Press, Boca Raton, 2017, 533.
- [3] R. Mohsin, Z.A. Majid *et al.*, *Energy Conversion and Management*, 2014, **88**, 821.
- [4] J. Tomei, R. Helliwell, *Land use policy*, 2016, **56**, 320.
- [5] A. Caporusso, A. Capece *et al.*, *Fermentation*, 2021, **7**, 50.
- [6] N. Di Fidio, F. Minonne *et al.*, *Catalysts*, 2021, **11**, 1291.
- [7] N. Di Fidio, C. Antonetti *et al.*, *Bioresource Technology*, 2019, **293**, 122050.
- [8] N. Di Fidio, A.M. Raspolli Galletti *et al.*, *Catalysts*, 2020, **10**, 79.
- [9] N. Di Fidio, S. Fulignati *et al.*, *Bioresource Technology*, 2020, **313**, 123650.
- [10] N. Di Fidio, J.W. Timmermans *et al.*, *New Journal of Chemistry*, 2021, **45**, 9647.
- [11] N. Di Fidio, G. Ragolini *et al.*, *Bioresource Technology*, 2021, **325**, 124635.
- [12] N. Di Fidio, F. Dragoni *et al.*, *Bioresource Technology*, 2020, **315**, 123790.

New Biorefinery Schemes

The research project entitled "Innovative process for the conversion of residual biomass into high added-value products combining chemical and biological catalysis" aimed at the design, development and optimisation of innovative biorefinery processes for the complete conversion of two waste lignocellulosic biomasses to new generation biodiesel. The cascade processes were implemented by means of the synergistic combination of chemical (homogeneous and heterogeneous) and biological (enzymatic and whole-cell) catalysis.



LA CATALISI ETEROGENEA VERSO IL 2030

La catalisi eterogenea in fase gas gioca un ruolo cruciale nella conversione di sostanze rinnovabili e/o di scarto a combustibili o intermedi chimici di largo interesse industriale. Considerando lo scenario presente, uno dei temi di maggiore rilevanza è certamente quello del possibile utilizzo di CO₂, vista l'ampia gamma di composti producibili e il potenziale impatto di queste nuove tecnologie.

Il dinamismo della ricerca scientifica nell'ambito della catalisi è uno degli aspetti più intriganti. Negli anni, la comprensione approfondita dei fenomeni, dei meccanismi di reazione e il design di catalizzatori nanostrutturati o *single atom catalysts* [1], hanno portato allo sviluppo di nuovi sistemi catalitici e alla formulazione di materiali caratterizzati da una sempre più elevata complessità. Tra le recenti applicazioni della catalisi eterogenea, si può annoverare lo sviluppo di catalizzatori che simulano efficacemente il “meccanismo di azione” enzimatico [2]. Alla luce di queste considerazioni, se guardiamo al XX secolo, la ricerca si era principalmente interessata alla conversione di intermedi chimici derivanti da risorse fossili: si pensi alla produzione di idrogeno, metanolo, ammoniaca e processi della petrolchimica, guidando lo sviluppo di una serie di tecnologie industriali per la produzione di *commodities*, *pseudo-commodities* e prodotti della chimica fine. Attualmente, considerando che circa il 90% dei processi industriali coinvolge l'impiego di un catalizzatore, il segmento industriale della produzione di catalizzatori ha un valore complessivo di mercato che si attesta all'intorno dei 35,5 miliardi USD (dato 2020) con una previsione di crescita di circa il 5%, valutato come CAGR, entro il 2030, arrivando ad un valore di mercato previsto di 57,5 miliardi USD [3]. Oggi, nell'ambito dello sviluppo della cosiddetta chimica industriale verde, la catalisi gioca un ruolo fondamentale nella conversione di sostanze di scarto derivanti dall'industria o nel possibile utilizzo di risorse rinnovabili da inserirsi nella filiera produttiva industriale.

Queste tematiche sono state portate all'attenzione del pubblico e della comunità scientifica mediante l'agenda 2030 [4] per lo sviluppo sostenibile e includono sfide anche per il settore della catalisi: in particolare gli obiettivi 6, 7, 9, 13 saranno un riferimento per i prossimi anni.

Il binomio risorse rinnovabili e catalisi è sempre stato oggetto della mia attività di ricerca rivolta allo sviluppo di nuovi catalizzatori eterogenei, a base di metalli di transizione non nobili, per processi gas/solido, al fine di affrontare, talvolta anticipando, le sfide sopra menzionate.

Più specificamente, negli anni, sono stati progettati e sviluppati catalizzatori e processi catalitici mirati:

- alla produzione di idrogeno tramite processo di steam reforming di (bio)etanolo;
- all'abbattimento di “catrami”, noti come tars, grazie ad un'unità catalitica di purificazione operante ad alta temperatura per incrementare la qualità del syngas prodotto;
- all'impiego di bioetanolo come materia prima per la produzione di etilene, acetaldeide, acetone e idrocarburi;
- cattura e utilizzo della CO₂ per la produzione di metano e altri composti chimici (ossigenati e non) di interesse industriale, come combustibili, solventi, intermedi e “octane boosters”.

Tutte le tematiche descritte possono essere inquadrare negli obiettivi di sostenibilità prima citati. Inoltre, ho sempre cercato di sviluppare materiali catalitici a base di elementi il cui approvvigionamento

A Gabriella Garbarino è stato assegnato il Premio “Robert K. Grasselli” 2021 dal Gruppo Interdivisionale di Catalisi della SCI.

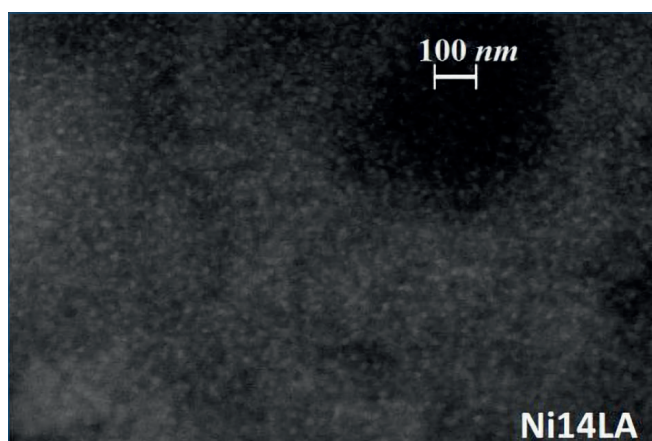


Fig. 3 - Micrografia del catalizzatore Ni-La/Al₂O₃ prima del test catalitico nell'idrogenazione della CO₂ [10]

- lo studio dei meccanismi reazione e disattivazione;
- lo sviluppo di materiali “dual function” che consentano l'adsorbimento e la successiva idrogenazione nei sistemi DAC.

In questo campo, lo sviluppo di catalizzatori Ni/Al₂O₃ con formulazioni modificate mediante l'aggiunta di promotori, quali lantanio [10, 11], manganese [12], vanadio [13], calcio [13] e silicio [11], ha consentito di incrementare le prestazioni catalitiche a bassa temperatura e ridurre la selettività a CO.

Considerando l'addizione di lantanio a sistemi “classici” Ni/Al₂O₃ è possibile ottenere un incremento delle prestazioni a bassa temperatura in funzione del carico di promotore e di ridurre la selettività a CO nell'intervallo di temperature 250-350 °C, di interesse industriale. Inoltre, l'addizione di lantanio non impedisce l'interazione del nichel con il supporto ma, a carichi intermedi, produce una sua distribuzione omogenea e l'ottenimento di nanoparticelle di Ni con dimensioni di 6-7 nm [9]; questo produce da un lato un *doping* con cationi basici che consentono di agire come riserve di reagenti durante la reazione e dall'altro un catalizzatore con un accurato design delle dimensioni delle particelle. Questo secondo aspetto è di fondamentale importanza poiché particelle con dimensioni maggiori favoriscono la produzione di maggiori quantità di CO e la deposizione di carbonio incapsulante [14]. Per il sistema promosso con lantanio, le migliori prestazioni catalitiche hanno consentito di raggiungere rese a metano ragguardevoli (i.e., 90% a 350 °C) e ulteriori migliorie sono attuabili mediante la formulazione di catalizzatori includenti il silicio nel supporto di partenza, che consente di inibire eventuali reazioni tra il lantanio ed il supporto con produzione di fasi perovskitiche [10]. Nel “viaggio” verso il 2030, la catalisi eterogenea

continuerà ad affrontare sfide tecnologiche importanti mediante lo sviluppo di catalizzatori e processi che contribuiranno al raggiungimento degli obiettivi indicati dall'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile, in particolare per la conversione di sostanze rinnovabili e/o di scarto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Li, M. Flytzani Stephanopoulos, Y. Xia, *Chem. Rev.*, 2020, **120**(21), 11699.
- [2] B.-H. Lee, S. Park *et al.*, *Nature Materials*, 2019, **18**, 620.
- [3] <https://www.alliedmarketresearch.com/catalysts-market> (accessed 14th December 2021).
- [4] <https://sdgs.un.org/goals> (accessed 14th december 2021).
- [5] <https://i2.wp.com/www.euchems.eu/wp-content/uploads/2021/11/Endangered-ElementsCarbon-Updated.png?ssl=1> (accessed 15th December 2021).
- [6] International Energy Agency, Putting CO₂ to Use. Energy Rep. 2019.
- [7] T. Tabanelli, D. Bonincontro *et al.*, *Studies in Surface Science and Catalysis*, Ch. 7, 2019, **178**, 125.
- [8] <https://www.carbonrecycling.is/> (accessed 15th December 2021).
- [9] K. Yaccato, R. Carhart *et al.*, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2005, **296**, 30.
- [10] G. Garbarino, C. Wang *et al.*, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2019, **248**, 286.
- [11] P. Riani, I. Valsamakis *et al.*, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2021, **284**, 119697.
- [12] W.L. Vrijburg, G. Garbarino *et al.*, *J. Catalysis*, 2020, **382**, 358.
- [13] G. Garbarino, P. Kowalik *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Research*, 2021, **60**(18), 65.
- [14] G. Garbarino, P. Riani *et al.*, *Int. J. Hydrogen Energy*, 2014, **39**, 11557.

Heterogeneous Catalysis: Road to 2030

Gas-phase heterogeneous catalysis plays a crucial role in the development of processes in the hard topic of the conversion of renewables and wastes to fuels and chemical intermediates. In this scenario, CO₂ utilization can be certainly considered as one of the “hottest” topics for the variety of producible compounds and in the challenges to develop and formulate new catalysts.



DESIGN AD HOC DI CATALIZZATORI

L'attività legata al "Premio Junior alla Ricerca 2021" del Gruppo Interdivisionale di Catalisi ha riguardato lo sviluppo di protocolli innovativi per la sintesi di nanomateriali carboniosi decorati ad hoc con gruppi azotati selezionati da impiegare come catalizzatori metal-free in processi per la produzione sostenibile di energia, la valorizzazione di CO₂ e la sintesi industriale di materie prime.

L'attività di ricerca per la quale ho ricevuto il "Premio Junior alla Ricerca 2021" riguarda il lavoro svolto nell'ultimo decennio presso l'Istituto di Chimica dei Composti Organometallici del Consiglio Nazionale delle Ricerche nel "Nanomaterials and Catalysis Group" guidato dal Dr. Giuliano Giambastiani. Il lavoro ha riguardato lo sviluppo di materiali innovativi e sostenibili da impiegare come catalizzatori eterogenei in processi catalitici di rilevanza industriale. Sono stati progettati e sintetizzati materiali carboniosi nanostrutturati privi di metalli come catalizzatori per la produzione sostenibile di energia, per la valorizzazione di prodotti di scarto dell'attività antropica (ad es. CO₂) e per la produzione di materie prime. La catalisi rappresenta il motore della maggior parte delle trasformazioni chimiche e, in particolare, la catalisi eterogenea costituisce il fulcro di ogni processo sostenibile, permettendo di promuovere reazioni con cammini energetici favorevoli, limitando i prodotti di scarto e consentendo il recupero ed il riciclo del materiale catalitico a fine processo. I catalizzatori per eccellenza sono costituiti da metalli, molto spesso nobili, che sollevano però non pochi dubbi sia da un punto di vista ambientale che economico riguardo ad un loro potenziale sviluppo su larga scala. In particolare, i metalli del gruppo del platino (PGM) sono da tempo indicati dalla Comunità Europea come "critici" a causa della loro scarsa abbondanza e dei problemi legati al loro approvvigionamento, che smuove spesso delicati equilibri geopolitici. Per questi motivi una delle principali sfide della catalisi è riuscire a pro-

muovere processi di fondamentale importanza per lo sviluppo della Società moderna, sostituendo i PGM con materiali non critici, abbondanti e a basso costo, garantendo tuttavia lo stesso livello di efficienza e selettività.

In questo contesto si inserisce la nostra attività di ricerca verso materiali *metal-free* capaci di promuovere processi per i quali i catalizzatori metallici (soprattutto PGM) trovano ampio uso. Sono stati progettati e sintetizzati nanomateriali carboniosi 1D e 2D dopati con eteroelementi leggeri (principalmente azoto) capaci di promuovere la riduzione elettrochimica di ossigeno (processo chiave della tecnologia delle celle a combustibile), la valorizzazione di CO₂ attraverso la sua riduzione chimica e/o elettrochimica in prodotti ad alto valore aggiunto (CO o metanolo) e la produzione sostenibile di stirene attraverso deidrogenazione di etilbenzene in condizioni altamente sostenibili.

Nell'ultimo decennio, i nanomateriali carboniosi eterodopati hanno visto un enorme sviluppo come catalizzatori eterogenei in processi chimici ed elettrochimici. Tuttavia, nonostante gli importanti risultati raggiunti in termini di attività e selettività, una delle questioni più controverse rimane la natura dei siti attivi coinvolti nel processo catalitico e, di conseguenza, la comprensione del meccanismo di reazione. Tali aspetti rappresentano un tassello fondamentale per lo sviluppo futuro di materiali sempre più efficienti per il processo investigato. Tuttavia, la complessità dei sistemi riportati in letteratura e preparati con approcci sintetici bulk

A Giulia Tuci è stato assegnato il Premio Junior alla Ricerca 2021 dal Gruppo Interdivisionale di Catalisi della SCI.

(es. *Chemical Vapour Deposition*) non permette la comprensione delle relazioni struttura-reattività. In particolare, la coesistenza nello stesso materiale di gruppi funzionali azotati con diversa configurazione dell'eteroelemento rende pressoché impossibile determinare la funzione svolta da ognuno di essi nel processo catalitico in analisi.

Per cercare di fare luce su questo aspetto la nostra attività di ricerca si è concentrata sullo sviluppo di un protocollo sintetico innovativo basato sulla funzionalizzazione chimica esoebrica di nanomateriali carboniosi. Ciò ha permesso di ancorare alla superficie del materiale un unico gruppo funzionale selezionato *ad hoc* per il processo catalitico di interesse. In questo modo i siti attivi sono tutti esposti alla superficie e disponibili per la catalisi (*atom economy*) ed è permesso tracciare una corrispondenza univoca tra attività catalitica osservata e natura chimica del frammento azotato ancorato al materiale. Siamo, quindi, stati in grado di individuare senza ambiguità le funzionalità con maggiore attività nel processo e, soprattutto, di identificare dei descrittori che mettessero direttamente in relazione la struttura del catalizzatore con l'attività osservata. Di seguito sono riportati alcuni esempi significativi dei risultati che abbiamo ottenuto nell'ambito della elettroreduzione di O_2 e CO_2 e nella deidrogenazione di etilbenzene a stirene.

Per quanto riguarda la riduzione elettrochimica di O_2 , sono stati sintetizzati una serie di materiali costituiti da nanotubi di carbonio decorati con funzio-

nalità azotate di tipo piridinico o pirrolico (Fig. 1). Alcuni materiali di questa serie hanno mostrato attività catalitiche comparabili a quelle registrate con i catalizzatori di riferimento a base di platino, oltre che una maggiore resistenza alla disattivazione. Grazie alla precisa identificazione dei gruppi ancorati è stato possibile stabilire senza ambiguità la maggiore attività nel processo dei derivati piridinici rispetto ai frammenti pirrolici ed abbiamo individuato il ruolo primario svolto dall'intorno chimico del gruppo funzionale. In particolare, abbiamo dimostrato la funzione del carbonio in posizione alfa al gruppo azotato (C_α , caratterizzato da una parziale carica positiva) che viene coinvolto nell'attivazione del substrato (O_2) e/o degli intermedi di reazione. Come mostrato in Fig. 1, la carica del C_α è direttamente correlata alle prestazioni catalitiche osservate e, più in particolare, al potenziale necessario per far avvenire il processo (potenziale di onset, E_{on}). Degno di nota, è stato possibile individuare un andamento a vulcano, analogo a quanto normalmente riportato per i sistemi metallici, che identifica un intervallo stretto di valori di carica sul C_α dell'eterociclo che assicurano un'interazione ideale con O_2 e, di conseguenza, le migliori *performance* catalitiche. Se da un lato valori di carica troppo bassi sul C_α non permettono una coordinazione sufficiente con O_2 , dall'altro valori di carica troppo alti causano un'interazione troppo forte del substrato e/o di qualche intermedio di reazione con il catalizzatore causandone una sorta di "avvelenamento".

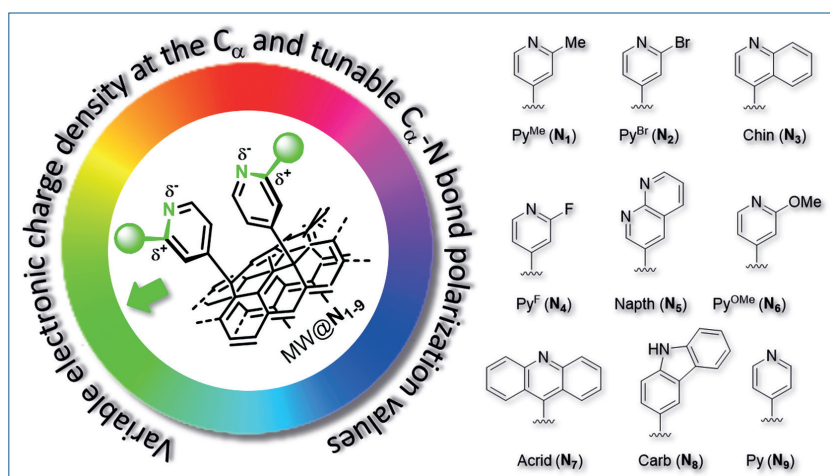


Fig. 1 - Da G. Tuci *et al.*, *ACS Catalysis*, 2013, 3, 2108;
G. Tuci *et al.*, *Chem. Mater.*, 2014, 26, 3460

Analoga correlazione tra struttura e reattività è stata dimostrata anche nel campo del *Carbon Capture and Utilization* (CCU), che permette di sfruttare un noto gas serra (CO_2) come materia prima abbondante e a basso costo da trasformare in prodotti a più alto valore aggiunto. Tra i processi catalitici sviluppati in questo ambito, la elettroreduzione rappresenta uno degli approcci più promettenti in quanto avviene a temperatura e pressione ambiente e può essere promossa da energia elettrica proveniente da fonti rinnovabili. Anche per questo processo, è stata sintetizzata una serie

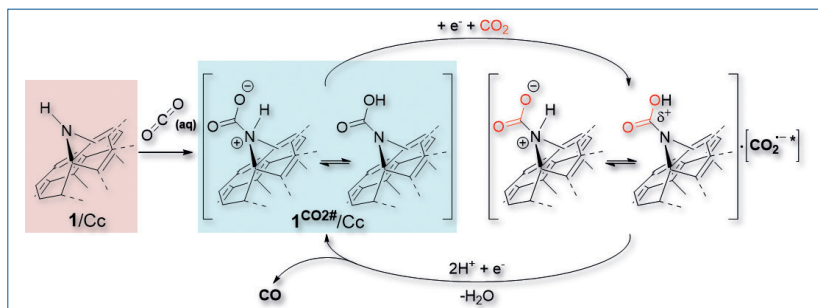


Fig. 2 - Da G. Tuci et al., *J. Mater. Chem. A*, 2018, 6, 16382;
G. Tuci et al., *Energies*, 2020, 13, 2703

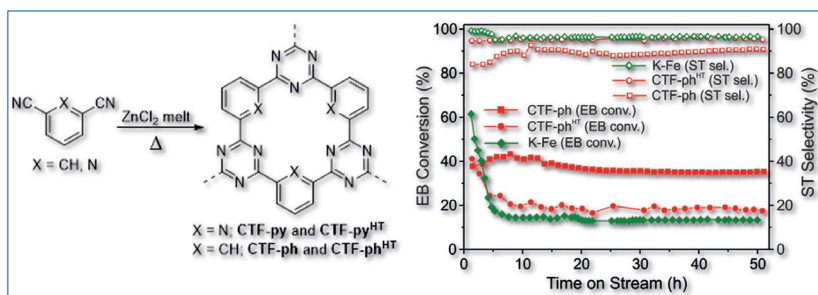


Fig. 3 - Da G. Tuci et al., *Adv. Funct. Mater.*, 2017, 27, 1605672

di materiali catalitici a base di nanotubi di carbonio funzionalizzati con gruppi azotati selezionati. In particolare, nanomateriali decorati con gruppi altamente basici di tipo aziridinico hanno mostrato ottime prestazioni nella elettroriduzione chemoselettiva di CO_2 a CO con valori di produttività tra i più alti della letteratura per questa classe di materiali. La precisa identità del sito attivo presente alla superficie dei materiali ha, inoltre, permesso di speculare sul meccanismo di reazione a lavoro con questi sistemi *metal-free*. La capacità del gruppo azotato di chemisorbire CO_2 costituisce la *driving force* del processo (Fig. 2) mentre la carica positiva sul carbonio della risultante funzionalità carbammica stabilizza l'intermedio chiave della reazione (CO_2^-) promuovendo il processo in modo efficiente. Infine, l'attività di ricerca si è concentrata sullo sviluppo di polimeri organici 2D altamente porosi e ricchi di azoto appartenenti alla classe dei *Covalent Triazine Frameworks* (CTFs). Controllando le condizioni di sintesi, è stato possibile modulare finemente le proprietà chimico-fisiche e morfologiche dei materiali che sono stati testati nella deidrogenazione diretta di etilbenzene a stirene, processo industriale di primaria importanza (domanda globale stirene: 25 milioni t/anno). Il processo endotermico

avviene in condizioni severe (550-600 °C). Il catalizzatore industriale attualmente impiegato è a base di ferro e il maggiore inconveniente è la sua disattivazione a causa della formazione di coke che rende necessari periodici e costosi cicli di rigenerazione. I catalizzatori *metal-free* offrono prestazioni migliori del catalizzatore *benchmark* metallico, pur soffrendo dello stesso problema della disattivazione. Date le proprietà chimico-fisiche e morfologiche dei CTF e la loro elevata stabilità termica, abbiamo testato per la prima volta questa classe di materiali nel processo di deidrogenazione con ottimi risultati in termini di produttività. Degno di nota, la basicità di superficie di questa classe di materiali ha prodotto sistemi estremamente stabili, robusti e durevoli per il processo. Materiali

CTF selezionati hanno mostrato una stabilità senza precedenti, non subendo alcuna disattivazione dopo decine di ore di reazione (Fig. 3).

In conclusione, l'attività di ricerca descritta apre allo sviluppo di nuovi sistemi da impiegare come catalizzatori sostenibili in svariati processi per la produzione di energia e di *commodities*.

Ringraziamenti

La natura multidisciplinare della mia attività si colloca nell'ambito delle tematiche promosse dal Gruppo Interdivisionale di Catalisi che ringrazio sentitamente per il riconoscimento assegnatomi.

Ad-hoc Designed Catalysts

The research activity related to the "Premio Junior alla Ricerca 2021" of the Interdivisional Group of Catalysis of Società Chimica Italiana mainly refers to the development of innovative protocols for the synthesis of tailored *N*-decorated carbon nanomaterials to be exploited as metal-free catalysts in processes for the sustainable production of energy, CO_2 valorization and industrial production of raw materials.



NANO-BIO MATERIALI IBRIDI PER IL RISANAMENTO ACQUE

Lo studio presenta una nuova classe di bio-nano catalizzatori ibridi impiegabili nei trattamenti terziari di acque reflue. Sono state combinate le capacità di biosorbimento della microalga *Chlorella vulgaris* e le proprietà fotocatalitiche di nanoparticelle di TiO_2 al fine di investigare nuovi effetti sinergici che possano spingere le tecnologie di risanamento acque verso un bilancio costi-benefici più conveniente.

Introduzione

Fra i punti chiave dell'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile vi è l'approvvigionamento di risorse idriche [1]. Attualmente, gran parte dell'acqua di consumo viene scaricata come refluo e il settore manifatturiero è responsabile del rilascio di una grande quantità e varietà di inquinanti, fra i quali metalli pesanti, coloranti e sottoprodotti chimici [2]. Di recente, stanno emergendo nuove tecnologie di bio-risanamento. Le microalghe, oltre al bioaccumulo espletato attraverso il metabolismo, possono adsorbire cationi sulla parete cellulare grazie alla presenza di gruppi funzionali carichi negativamente [3]. Queste interazioni elettrostatiche, possono essere sfruttate anche attraverso biomassa non-vivente, che è più facile da trattare ed è disponibile come scarto. *Chlorella vulgaris* (*C. vulgaris*) rappresenta un ottimo candidato poiché possiede elevata affinità per metalli pesanti e coloranti, inoltre può crescere nella maggior parte delle acque reflue [4]. Parallelamente, negli ultimi decenni, le proprietà fotocatalitiche di nanofasi di TiO_2 sono state impiegate in diversi settori, fra i quali, processi di ossidazione avanzata di inquinanti organici persistenti [5]. Di seguito si riporta il design di un bio-nano catalizzatore ottenuto dall'accoppiamento di *C. vulgaris* e TiO_2 NPs in grado di sequestrare metalli pesanti e fotodegradare inquinanti organici. La possibilità di combinare le proprietà biosorbenti delle microalghe con nanoparticelle inorganiche fotocatalitiche rappresenta una nuova sfida nell'ottica di sviluppare un materiale

multifunzionale applicabile nel trattamento acque [6]. Sui materiali ibridi ottenuti è stato osservato un effetto sinergico in grado di enfatizzare la capacità di biosorbimento di *C. vulgaris* quando accoppiata con TiO_2 , effetto che apre nuove prospettive al bio-risanamento con alghe e, in generale, ai trattamenti acque.

Materiali e metodi

La matrice inorganica è composta da nanofasi di TiO_2 (Aeroxide®P25, Evonik) e di SiO_2 (Ludox HS-40, Grace Davison). La controparte organica è la microalga *C. vulgaris* (Micoperi Blue Growth) in sospensione 0,18 g L⁻¹.

Sono stati studiati diversi rapporti in peso TiO_2 /*C. vulgaris* al fine di valutare l'effetto reciproco di TiO_2 sul biosorbimento e di *C. vulgaris* sull'attività fotocatalitica. Inoltre, è stata variata la composizione della fase inorganica introducendo SiO_2 NPs in rapporto TiO_2 / SiO_2 1:3 in peso. La composizione

Campione	TiO_2 (%wt)	<i>C. vulgaris</i> (%wt)	SiO_2 (%wt)
CV	-	100	-
TiO_2	100	-	-
TiSi	25	-	75
TC-0,01	99,99	0,01	-
TC-0,06	99,94	0,06	-
TC-0,6	99,4	0,6	-
STC-0,01	25	0,01	74,99
STC-0,06	24,98	0,06	74,96

Tab. 1 - Composizione dei campioni



Campione	<i>C. vulgaris</i> (%wt)	pH	Potenziale Z (mV)	IEP	ϕ idrodinamico (nm)
TiO ₂ CV	- 100	5,6 6,1	+29 ± 1 -30 ± 1	6,7 1,5	480 ± 40 3690 ± 60
TC-0,01 TC-0,06	0.01 0.06	6,0 6,0	-27 ± 1 -25 ± 1	3,6 1,8	6000 ± 100 4500 ± 200
STC-0,01 STC-0,06	0.01 0.06	5,8 5,6	-37 ± 1 -35 ± 1	1,8 1,8	270 ± 1 281 ± 6

Tab. 2 - Caratterizzazione colloidale delle sospensioni

dei campioni è riportata in Tab. 1. La miscelazione è stata ottimizzata a livello colloidale tramite etero-coagulazione in sospensione acquosa. In seguito, il processo di *Spray Freeze Drying* (SFD), mediante nebulizzazione in azoto liquido e successiva liofilizzazione, ha permesso di ottenere polveri multi-componente, micrometriche e molto porose, senza danneggiare la biomassa termolabile e preservando l'elevata reattività dei granuli [7].

I test di biosorbimento di Cu²⁺ sono stati svolti disperdendo 2,5 g L⁻¹ di campione granulato in una soluzione acquosa di CuCl₂ 10 mg mL⁻¹ a 25 °C e pH 4,5. Dopo 30 min di contatto il solido è stato separato per ultrafiltrazione e il Cu²⁺ in soluzione è stato quantificato mediante analisi ICP-OES. Facendo prove a diversa concentrazione di Cu²⁺, è stato possibile modellare l'adsorbimento attraverso le isoterme di Langmuir e Freundlich. Mentre, facendo prove a diversi tempi di contatto, si è osservato che la cinetica di biosorbimento di Cu²⁺ su *C. vulgaris* segue una legge di pseudo-secondo-ordine.

I test di fotodegradazione del colorante organico Rodamina B (RhB) sono stati svolti disperdendo 0,1 g L⁻¹ di catalizzatore in una soluzione acquosa di RhB 7 mg L⁻¹. La sospensione mantenuta a 25 °C è stata irradiata per 1 h (50 W m⁻², λ_{media} = 350 nm). La concentrazione di RhB è stata monitorata nel tempo per via spettrofotometrica e le curve di fotodegradazione sono state interpolate secondo legge cinetica di pseudo-primo-ordine.

Risultati e discussione

Al fine di investigare le interazioni di superficie durante l'etero-coagulazione tra *C. vulgaris* e TiO₂, è stato studiato il comportamento colloidale delle due fasi.

Come evidenziato in Tab. 2, a pH naturale TiO₂ e *C. vulgaris* hanno potenziale Z di carica opposta (rispettivamente +29 e -30 mV), caratteristica ottimale per l'etero-coagulazione. Nei campioni ibridi, anche un contenuto estremamente limitato di biomassa (0,06 %wt) sembra influenzare

significativamente le caratteristiche del sistema, che mostra potenziale Z -25 mV e punto isoelettrico (IEP) a pH 1,8. Inoltre, la curva potenziale Z/pH risulta sovrapponibile a quella dell'alga (Fig. 1), in linea con un fenomeno di *self-assembly* guidato dalle interazioni elettrostatiche tra TiO₂ e biomassa. L'aggiunta di SiO₂ colloidale, finalizzata ad incrementare le prestazioni fotocatalitiche di TiO₂, determina curve di titolazione molto simili a quelle dei sistemi bicomponente (TiO₂/*C. vulgaris*).

La granulazione tramite SFD permette di ottenere polveri più maneggevoli e applicabili in un impianto di trattamento acque. Tramite microscopia elettronica è stato possibile osservare la porosità della nanostruttura dei microgranuli e come la presenza di SiO₂ ne migliori la compattezza (Fig. 2). Le dimensioni ottenute variano tra 1-100 μm con una popolazione più numerosa tra 20-30 μm . La struttura dei granuli è costituita dalla matrice inorganica, immerse nella quale si osservano le cellule di *C. vulgaris*, presenza confermata dalle mappe EDX. La superficie specifica (SSA) dei granuli mostra valori intorno

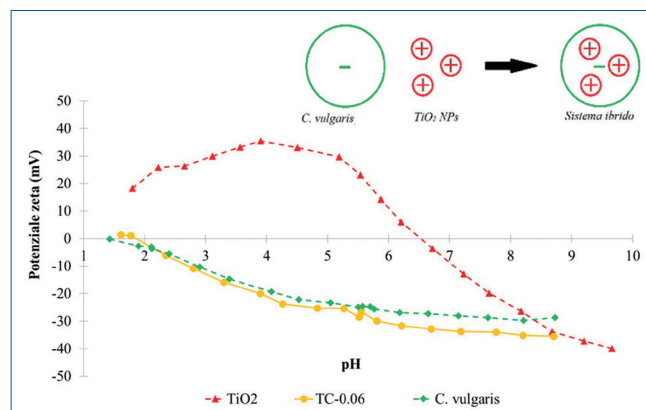


Fig. 1 - Curve di titolazione potenziale Z/pH: TC-0,06 (●) confrontata con TiO₂ (▲) e *C. vulgaris* (♦)

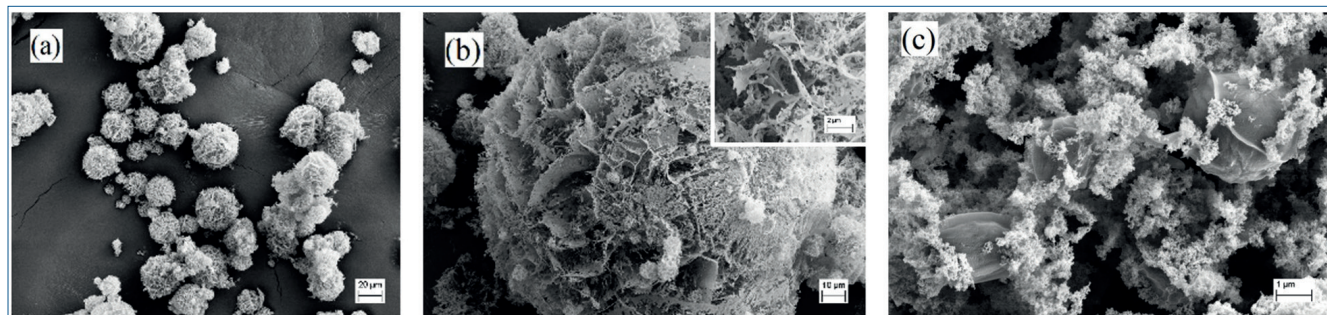


Fig. 2 - Immagini FE-SEM dei granuli: a) STC-0,01; b) STC_0,06, con ingrandimento sulla nanostruttura; c) TC-0,06, cellule di alga immerse nella matrice di TiO_2

a $60 \text{ m}^2/\text{g}$ per TiO_2 e, come atteso, molto più elevati per SiO_2 ($\approx 200 \text{ m}^2/\text{g}$), la combinazione dei due ossidi porta ad un incremento di SSA ($\approx 220 \text{ m}^2/\text{g}$). L'aggiunta di *C. vulgaris* riduce SSA in modo progressivo al crescere del contenuto di alga, probabilmente perché interagendo con la fase inorganica maschera la nanoporosità.

Capacità di biosorbimento

Il biosorbimento è influenzato da molti fattori, fra i quali temperatura, pH, tempo di contatto e quantità di adsorbente [8]. I risultati evidenziano che, nelle condizioni adottate, solo l'alga è attiva nella rimozione del Cu^{2+} (103 mg g^{-1}), mentre le fasi inorganiche hanno capacità adsorbenti trascurabili ($\approx 0,3 \text{ mg g}^{-1}$). I dati (Tab. 3) mostrano un forte effetto sinergico, probabilmente indotto dalla dispersione delle cellule sulla matrice inorganica, dimostrata dai profili di potenziale Z e dalle immagini FE-SEM. Infatti, i risultati di adsorbimento forniti dai campioni ibridi sono significativamente superiori rispetto ai valori previsti dalla media ponderale degli adsorbimenti dei singoli componenti. Ad esempio, il campione TC-0,06 adsorbe $3,00 \text{ mg g}^{-1}$ di Cu^{2+} rispetto ad un valore teorico previsto dalla composizione di $0,39 \text{ mg g}^{-1}$. Infatti, calcolando la capacità specifica della sola alga una volta inglobata nel granulato ibrido, ottenuta normalizzando l'adsorbimento per la quantità di

biomassa presente, si è osservato l'incremento di un ordine di grandezza rispetto all'alga in sospensione (4460 mg g^{-1} contro 103 mg g^{-1}). Si ipotizza che tale effetto di dispersione sia strettamente legato alle interazioni superficiali stabilite tra alga e fase inorganica. È indicativo notare come la capacità di biosorbimento non è proporzionale al contenuto di alga presente ma anzi quantità minori di alga (campione TC-0,01), evidentemente meglio dispersa all'interno della matrice inorganica, risultano più efficaci, come se venissero esposti più siti attivi per l'interazione con i metalli adsorbiti. La presenza di SiO_2 nei campioni non sembra alterare l'effetto sinergico osservato e conferma l'incrementata efficienza di biosorbimento dell'alga una volta inglobata nel granulato.

Attività fotocatalitica

TiO_2 garantisce il 99% di conversione di RhB con una costante cinetica calcolata a 30 minuti $k=8,70 \text{ min}^{-1}$. La biomassa non presenta attività fotocatalitica e la sua presenza nei campioni ibridi $\text{TiO}_2/\text{C. vulgaris}$, in accordo con i dati di SSA, rallenta la velocità di degradazione, come confermato dalle costanti cinetiche, ridotte in maniera proporzionale

Campione	Composizione	Biosorbimento <i>C. vulgaris</i> ^a ($\text{mg}_{\text{Cu}^{2+}}/\text{g}_{\text{C. vulgaris}}$)	Adsorbimento granuli ($\text{mg}_{\text{Cu}^{2+}}/\text{g}_{\text{campione}}$)	Adsorbimento teorico ^b ($\text{mg}_{\text{Cu}^{2+}}/\text{g}_{\text{campione}}$)
TC-0,01	TiO_2/CV	8650	1,36	0,34
TC-0,06	TiO_2/CV	4460	3,00	0,39
TC-0,6	TiO_2/CV	553	3,72	1,04
STC-0,01	$\text{SiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CV}$	7960	1,39	0,44
STC-0,06	$\text{SiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CV}$	4050	2,86	0,49

^a Adsorbimento normalizzato sul contenuto di *C. vulgaris*, sottraendo il contributo della fase inorganica

^b Adsorbimento teorico calcolato come media ponderale dalla composizione

Tab. 3 - Misure di adsorbimento di Cu^{2+}



Campione	Composizione	$k \times 10^{-2} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	Conversione 60 min (%)
TiO_2	TiO_2	8,70	99
TiSi	$\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$	9,45	100
TC-0,01	TiO_2/CV	5,02	98
TC-0,06	TiO_2/CV	2,44	92
TC-0,6	TiO_2/CV	2,50	88
STC-0,01	$\text{SiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CV}$	11,22	100
STC-0,06	$\text{SiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CV}$	10,67	100

^a Adsorbimento normalizzato sul contenuto di *C. vulgaris*, sottraendo il contributo della fase inorganica
^b Adsorbimento teorico calcolato come media ponderale dalla composizione

Tab. 4 - Risultati fotocatalitici (k calcolata a 30 min)

alla quantità di biomassa presente (Tab. 4). L'alga non interviene spegnendo i radicali o modificando il *band gap* (per tutte le polveri è risultato $\approx 3,2$ eV), piuttosto è probabile che la sua presenza mascheri parte della superficie esposta alla radiazione UV, rallentando, ma non impedendo le reazioni di fotodegradazione. A conferma degli studi precedenti [9], l'accoppiamento $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ migliora le prestazioni fotocatalitiche, portando il valore di k a $9,45 \text{ min}^{-1}$, superiore alla sola TiO_2 . I campioni ibridi a tre componenti $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2/\text{CV}$, beneficiano dell'introduzione di SiO_2 e, nonostante la presenza di biomassa, raggiungono costanti cinetiche e conversioni comparabili al campione TiSi. Concludendo, STC-0,06 risulta essere il campione più promettente in grado di assicurare un'ottima attività fotocatalitica accoppiata alla capacità biosorbente di *C. vulgaris*.

Conclusioni

Lo studio è stato finalizzato allo sviluppo di un materiale ibrido (organico/inorganico) impiegabile nel trattamento terziario di reflui acquosi industriali, facilmente maneggiabile, in grado di abbattere il contenuto di metalli pesanti e inquinanti organici. A tale scopo, è stato progettato un sistema che combina le proprietà fotocatalitiche TiO_2 NPs con la capacità di biosorbimento della microalga *C. vulgaris*. Le caratterizzazioni eseguite, insieme ai test funzionali, hanno evidenziato una buona interazione tra alga e matrice inorganica. L'efficace dispersione dell'alga sulla superficie di TiO_2 induce un effetto sinergico positivo. Infatti, si incrementa la superficie cellulare esposta migliorando notevolmente l'efficienza di *C. vulgaris* nel biosorbimento di metalli pesanti. Di

contro, l'effetto schermante dell'alga ha determinato una diminuzione delle prestazioni fotocatalitiche, che però è stata compensata dall'aggiunta di silice nanometrica. Infatti, i campioni a tre componenti ($\text{TiO}_2/\text{SiO}_2/\text{C. vulgaris}$) sono risultati ottimali, ossia in grado di mantenere il tenore delle *performance* fotocatalitiche di TiO_2 accoppiate alla capacità biosorbente di *C. vulgaris*, a sua volta massimizzata dalla sua dispersione nella fase inorganica. Questa soluzione, che sfrutta biomassa non vivente in un sistema bifunzionale e sinergico, apre la strada a nuove tecnologie più sostenibili per il trattamento acque.

BIBLIOGRAFIA

- [1] T. Shaw, L. Mahrenbach *et al.*, The Palgrave Handbook of Contemporary International Political Economy, Palgrave Macmillani, 2019, 377.
- [2] I.M. Banat, P. Nigam *et al.*, *Biosource Technology*, 1996, **58**(3), 217.
- [3] B. Volesky, *Water Research*, 2007, **41**(18), 4017.
- [4] H. Znad, A.M.D. Al Ketife *et al.*, *Ecological Engineering*, 2018, **110**, 1.
- [5] A. Lolli, M. Blosi *et al.*, *Catalysis Today*, 2019, **334**, 193.
- [6] M. Blosi, A. Brigliadori *et al.*, *Journal of Environmental Management*, 2022, **304**, 114187.
- [7] S.P. Ishwarya, C. Anandharamakrishnan, A.G.F. Stapley, *Trends in Food Science & Technology*, 2015, **41**(2), 161.
- [8] K.S. Kumar, H. Dahms *et al.*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2015, **113**, 329.
- [9] S. Ortelli, M. Blosi *et al.*, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2014, **292**, 26.

Nano-Bio Hybrid Materials for Wastewater Remediation

A novel class of bio-nano hybrid catalyst suitable for downstream wastewater treatment was developed. The biosorption capacities of *Chlorella vulgaris* microalgae and the photocatalytic properties of TiO_2 nanoparticles have been combined in order to investigate new synergistic effects that may push water purification technologies towards a more promising cost-effective balance.



CATALIZZATORI NON NOBILI PER REAZIONI “NOBILI”

La tesi di dottorato intitolata “Catalizzatori a base di manganese e cobalto per idrogenazioni in fase omogenea”, descrive la sintesi e l'applicazione di una nuova classe di complessi “pincer” NNP-manganese(I). I complessi sono stati testati in reazioni di idrogenazione e le loro prestazioni catalitiche sono notevoli per substrati che, generalmente, sono difficili da ridurre, come ammidi e N-eterocicli. Inoltre, l'idrogenazione delle ammidi è stata studiata nel dettaglio utilizzando anche un sistema catalitico formato in situ, basato su un precursore di cobalto ed una fosfina tridentata del tipo Triphos.

La catalisi è uno dei più importanti campi della chimica e interessa la ricerca scientifica sia a livello accademico che industriale [1]; la comunità scientifica è continuamente impegnata nella progettazione e nello studio di nuovi sistemi catalitici. La *driving force* per la crescita e lo sviluppo di questo ambito della chimica si può riassumere al meglio nel 9° principio della *green chemistry* [2]: “I catalizzatori, il più possibile selettivi, sono da preferire ai reagenti stechiometrici”.

Probabilmente questa è una delle parti della chimica che meglio rappresenta il concetto di sostenibilità; la catalisi consente l'accelerazione di una trasformazione e, a volte, l'accesso a nuove reazioni. Inoltre, essa può portare a una riduzione delle materie prime utilizzate e dei rifiuti prodotti, migliorando allo stesso tempo l'efficienza complessiva e i costi del processo [3]. Le aziende chimiche, pertanto, non possono avere una produzione economicamente sostenibile, senza il suo utilizzo.

Se è vero che il concetto di catalisi è strettamente legato a quello di sostenibilità, allora diventa fondamentale utilizzare metodi di “catalisi sostenibile”.

Recentemente Zimmerman *et al.* hanno nuovamente affrontato la necessità di “progettare il futuro della chi-

mica verde” [4] mostrando in modo semplice ed esauriente l'importanza di considerare le proprietà delle molecole sin dalla loro progettazione, così da valutare meglio l'impatto ambientale legato alla loro produzione. Inoltre, molto interessanti, sono le riflessioni riguardanti la definizione classica di “performance” che dovrebbe ampliarsi, includendo non solo il concetto di rendimento, ma anche quello di sostenibilità.

Queste riflessioni suggeriscono la necessità di nuovi approcci anche nella catalisi; oggi, uno dei *trend* più in voga nella comunità scientifica è quello di sostituire l'utilizzo di catalizzatori a base di metalli preziosi (es. palladio, rutenio, iridio o rodio), con quelli a base di metalli non nobili. Questi

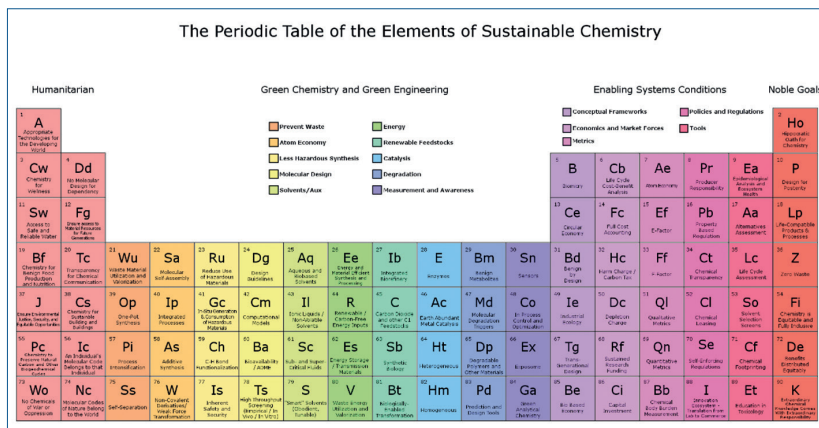


Fig. 1 - Tavola periodica degli elementi della Chimica verde [5]

A Veronica Papa è stato conferito il Premio Miglior Tesi di Dottorato nel campo della Chimica Industriale 2021 dalla Divisione di Chimica Industriale della SCI.

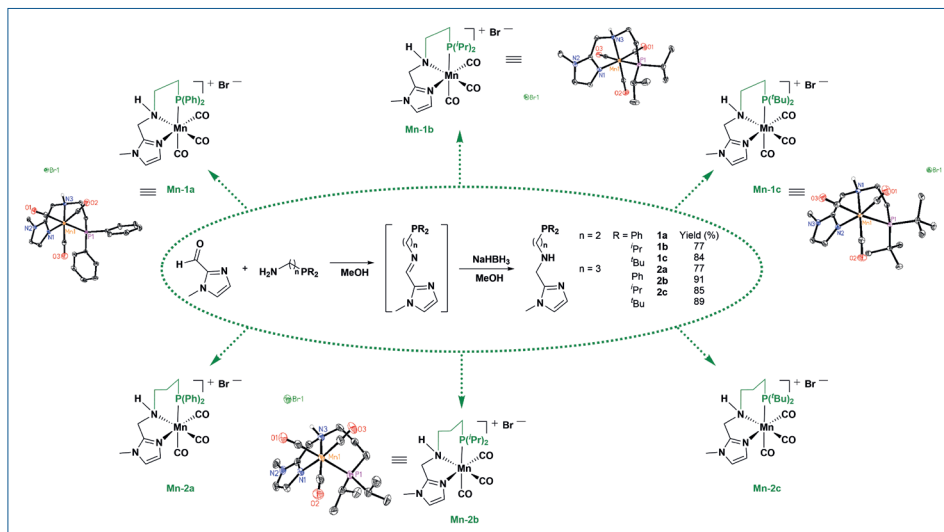


Fig. 2 - Famiglia di complessi pincer $N^{Im}N^H P-Mn(I)$

2.5 mol% Mn complex + 10 mol% KO ^t Bu, no base in the runs with only Mn(CO) ₅ Br	Mn-1a	Mn-1b	Mn-1c	Mn-2a	Mn-2b	Mn-2c	Mn(CO) ₅ Br
30 bar H ₂ , 100°C, 18 h, THF	-	-	X	-	X	X	X
30 bar H ₂ , 100°C, 18 h, PrOH	-	+	+	X	+	X	X
30 bar H ₂ , 100°C, 18 h, PrOH	X	X	X	-	+	-	-
30 bar H ₂ , 100°C, 16 h, cyclohexane	-	+	X	X	-	X	X
20 bar H ₂ , RT, 10 h, amylOH	X	X	-	X	+	-	-

Conversion: + >80% - 35-80% X <35%

Fig. 3 - Applicazioni catalitiche dei complessi $N^{Im}N^H P-Mn(I)$ in reazioni d'idrogenazione

ultimi sono più abbondanti in natura, spesso meno tossici e meno costosi, sono “biocompatibili” e, infatti, spesso prendono parte in processi biochimici; quindi il loro utilizzo è considerato uno dei prossimi passi indispensabili per ottenere un'industria più sostenibile.

A questo proposito, la tematica di questa tesi è stata lo studio di nuovi sistemi catalitici omogenei a base di metalli non nobili, applicati alle trasformazioni redox di rilevanza industriale. Più specificamente, le reazioni prese in esame sono quelle di riduzione con idrogeno molecolare, un agente ri-

ducendo preferibile in termini di *atom economy*, impatto ambientale e prevenzione nella produzione di rifiuti. In Fig. 1 è mostrata una tavola periodica “riversitata”, pubblicata in occasione del 150° anniversario della tavola periodica [5] che riassume al meglio le motivazioni che hanno condotto alla nascita e allo sviluppo del mio progetto di ricerca, nonché alla stesura finale di questa tesi.

Un metodo consolidato per la progettazione di nuovi catalizzatori omogenei è l'utilizzo della chimica organometallica; in questo modo è possibile creare nuovi complessi organometallici in cui le caratteristiche chimiche specifiche di un legante, possono modulare la reattività del centro metallico. Tradizionalmente, l'uso di complessi a base di metalli nobili, ha dominato nella catalisi omogenea per più di cinquant'anni. Attualmente, c'è un crescente interesse verso lo sviluppo di complessi organometallici basati su *earth-abundant transition metals*.

In effetti, questo progetto di ricerca descrive la sintesi e l'applicazione di una nuova classe di leganti pincer del tipo fosfinoamminoimidazolo che sono stati successivamente coordinati a un centro metallico di manganese(I) per ottenere una famiglia di complessi $N^{Im}N^H P-Mn(I)$ (Fig. 2).

Questi complessi molecularmente ben definiti sono stati testati in reazioni di idrogenazione e le loro prestazioni catalitiche sono notevoli anche per i composti organici insaturi più difficili da ridurre come ammidi ed *N*-eterocicli (Fig. 3).

Ad esempio, il catalizzatore Mn-1b è performante

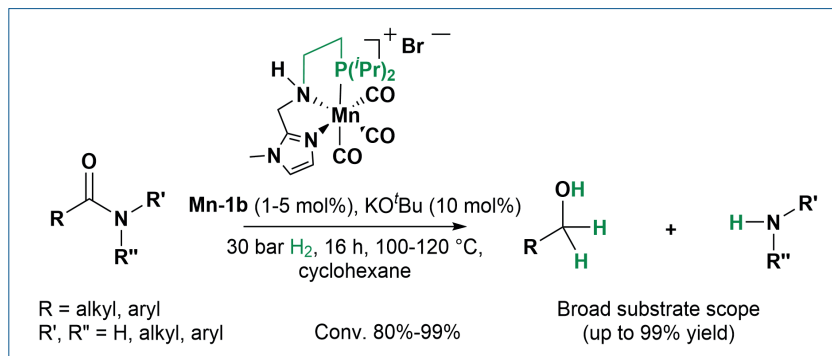


Fig. 4 - Idrogenolisi di ammidi ad ammine ed alcoli catalizzata dal complesso Mn-1b

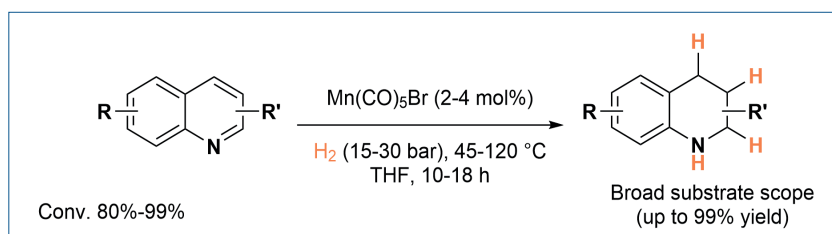


Fig. 5 - Idrogenazione di N-eterocicli catalizzata da $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$

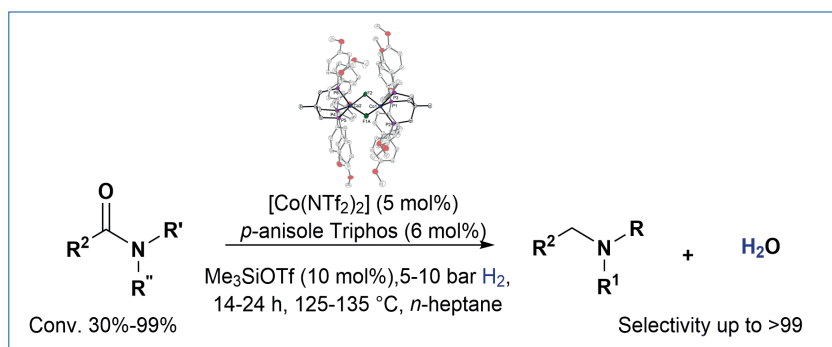


Fig. 5 - Idrogenazione di N-eterocicli catalizzata da $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$

per l'idrogenolisi delle ammidi ai corrispondenti alcoli e ammine tramite la rottura del legame C-N (Fig. 4) [6]. Il complesso mostra un'elevata attività e selettività nell'idrogenazione di un'ampia gamma di ammidi secondarie e terziarie in condizioni relativamente moderate. Per la prima volta, utilizzando un catalizzatore organometallico omogeneo a base di manganese, sono stati idrogenati anche substrati più impegnativi come le ammidi aromatiche primarie e gli erbicidi. Per quanto riguarda l'idrogenazione degli N-eterocicli, è stata studiata non solo l'attività catalitica dei complessi pincer NNP-Mn, ma anche quella del semplice complesso carbonilico bromopentacarbonilmanganese(I), commercialmente disponibile (Fig. 5) [7].

In passato, l'utilizzo di leganti sofisticati e costosi (ad esempio quelli fosfinici), in combinazione con metalli del blocco 3d, permetteva di eguagliare le prestazioni di catalizzatori composti da metalli preziosi; questo preclude chiaramente la loro implementazione in uno scenario reale. L'uso di un semplice complesso carbonilico di manganese apre la strada a idrogenazioni catalitiche omogenee efficienti, prive di leganti e di additivi. Questo protocollo catalitico è stato testato nella riduzione di chinoline e relativi N-eterocicli, tra cui isochinoline, acridina e benzochinolina; questi *scaffold* sono presenti in molti composti bioattivi, compresi i prodotti farmaceutici commercializzati e questo protocollo di riduzione catalitica mostra una chemioselettività molto elevata. Sorprendentemente, la specie cataliticamente attiva (pentacarbonilmanganese idruo), consente un'efficace idrogenazione anche a temperatura ambiente ed alla pressione di 1 bar di H_2 .

Condizioni così blande per l'idrogenazione degli N-eterocicli, catalizzata da complessi organometallici a base di metalli non-nobili, non risulta essere stata riportata in precedenza. Studi meccanicistici hanno rivelato la formazione del complesso idruo come specie cataliticamente attiva e la formazione *in situ* anche di specie di Mn(II) e HBr aventi un importante ruolo come promotori del ciclo catalitico.

Inoltre, è stata studiata in modo approfondito l'idrogenazione delle ammidi catalizzata dal cobalto (Fig. 6) [8]. Utilizzando un sistema catalitico formato *in situ*, è possibile modulare la selettività dell'idrogenazioni delle ammidi, ottenendo la scissione del legame C-O, piuttosto che la rottura del legame C-N, precedentemente studiato utilizzando il complesso pincer Mn-1b.

Il sistema catalitico ottimale è formato dalla combinazione di $\text{Co}(\text{NTf}_2)_2$ e un legante di tipo Triphos,



in presenza di Me_3SiOTf come co-catalizzatore acido. Tale sistema permette la riduzione diretta di un'ampia gamma di ammidi alle corrispondenti ammine in condizioni blande.

I risultati descritti in questa tesi sono un contributo al campo della catalisi dei metalli non nobili, argomento in costante ascesa. I nuovi protocolli catalitici descritti e la loro applicazione ispirerà altri chimici nel campo della catalisi, così come nella chimica organometallica e organica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) J. Hagen, *Industrial catalysis. A practical approach*, Wiley-VCH, Weinheim, 2015; b) G.P. Chiusoli, P.M. Maitlis, *Metal-catalysis in industrial organic processes*, RSC Publishing, Cambridge, 2008; c) L. Lloyd, *Handbook of industrial catalysts*, Springer, Boston, 2011.
- [2] P.T. Anastas, J. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, 2000.
- [3] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson, *Appl. Catal. A*, 2001, **221**, 3.
- [4] J.B. Zimmerman, P.T. Anastas *et al.*, *Science*, 2020, **367**, 397.
- [5] P.T. Anastas, J.B. Zimmerman, *Green Chem.*, 2019, **21**, 6545.
- [6] V. Papa, J.R. Cabrero-Antonino *et al.*, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 3576.
- [7] V. Papa, Y. Cao *et al.*, *Nat. Catal.*, 2020, **3**, 135.
- [8] V. Papa, J.R. Cabrero-Antonino *et al.*, *Sci. Technol.*, 2020, **10**, 6116.

Non-noble catalysts for “noble” reactions

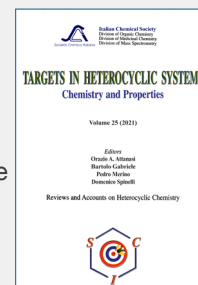
The PhD thesis entitled “Manganese- and cobalt-based catalysts for homogeneous hydrogenations” reports the synthesis and application of a new class of NNP-manganese(I) pincer complexes. These complexes have been tested in hydrogenation reactions and their catalytic performance is remarkable for challenging substrates such as amides and *N*-heterocycles. Additionally, the hydrogenation of amides was studied in depth using an *in situ* formed cobalt catalyst in the presence of the tridentate phosphine Triphos.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 25

È disponibile il 25° volume della serie “Targets in Heterocyclic Systems”, a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele, Pedro Merino e Domenico Spinelli

http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/ths/vol_25_2021



Sono disponibili anche i volumi 1-24 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano “La Storia della SCI”, Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano “Chimica un racconto dai manifesti”, Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS “La Storia della Chimica” numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. “Innovazione chimica per l'applicazione del REACH” Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre “La Chimica e l'Industria”, organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e “CnS - La Chimica nella Scuola”, organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a segreteria@soc.chim.it



SINTESI DIRETTA DELL'ACQUA OSSIGENATA

La sintesi diretta di H_2O_2 , promossa da nanoparticelle di Pd supportate, è stata studiata in condizioni estreme, per valutare l'evoluzione dei sistemi catalitici durante la reazione. Si dimostra che la formazione di H_2O_2 viene promossa anche dal supporto catalitico e si descrive il complesso meccanismo di azione di HBr come promotore della selettività.

Introduzione

La sintesi diretta (DS) del perossido di idrogeno a partire da H_2 e O_2 promossa da catalizzatori di palladio nanostrutturato supportato è una reazione molto importante nell'ambito della catalisi eterogenea. L'interesse deriva dalla possibile applicazione di questa reazione su scala industriale, insieme all'attuale processo Riedl-Pfleiderer, che produce H_2O_2 mediante auto-ossidazione dell'antrachinone o di suoi derivati. Nonostante tale processo sia molto ottimizzato, gli alti costi di impianto lo rendono inadatto per produzioni su piccola o media scala. Inoltre, le misure di sicurezza necessarie per il trasporto e lo stoccaggio di soluzioni concentrate di H_2O_2 , concorrono a limitarne l'utilizzo. La sostituzione di ossidanti tossici e inquinanti con il perossido di idrogeno rappresenta un avanzamento enorme per una chimica industriale sostenibile e l'approccio più promettente per l'implementazione tecnologica di H_2O_2 nella chimica fine è rappresentato attualmente dalla DS [1]. Nonostante l'intensa attività di ricerca, non è stato possibile ottenere un catalizzatore adatto a un impiego tecnologico, in quanto i sistemi attualmente disponibili non presentano allo stesso tempo produttività e selettività elevate. Infatti, i catalizzatori per la DS sono anche in grado di idrogenare l' H_2O_2 prodotta e di produrre H_2O da H_2 e O_2 . Negli anni sono state proposte diverse strategie per incrementare la selettività, come l'impiego di promotori (quali alogenuri e acidi inorganici) e di catalizzatori bimetallici. Tuttavia, questi approcci non rappresentano una soluzione concreta al problema, soprattutto l'impiego

di alogenuri inorganici, che genera severi problemi di corrosione agli impianti [2].

Una comprensione dettagliata di questo sistema catalitico, apparentemente semplice, ma in realtà molto complesso, risulta fondamentale per la sua applicazione tecnologica.

Risultati e discussione

Studio dei catalizzatori in test catalitici di lunga durata

In questo studio sono stati considerati due diversi catalizzatori monometallici di palladio, all'1% in peso: un catalizzatore commerciale supportato su carbone attivo (Pd/C), utilizzato come riferimento e un catalizzatore supportato su un polimero solfonato mesoporoso ottenuto per omopolimerizzazione ad alta diluizione del divinilbenzene (Pd/pDVB- SO_3H) [3]. La presenza di gruppi acidi aumenta la selettività del processo verso il prodotto di interesse. Inoltre, la morfologia mesoporosa favorisce l'allontanamento di H_2O_2 dai siti catalitici, inibendo così la sua idrogenazione e aumentando ulteriormente la selettività nelle prime ore di reazione [4].

In questo lavoro, i catalizzatori sono stati studiati per la prima volta per tempi di reazione molto lunghi (>48 h), in un reattore semi-batch, al fine di valutare al meglio la loro evoluzione durante la reazione e allo stesso tempo raccogliere risultati preliminari utili in vista di una possibile applicazione tecnologica. A questo scopo sono stati valutati il consumo di idrogeno (Fig. 1a), come indice dell'attività catalitica, e la quantità di acqua ossigenata prodotta (Fig. 1b). I catalizzatori

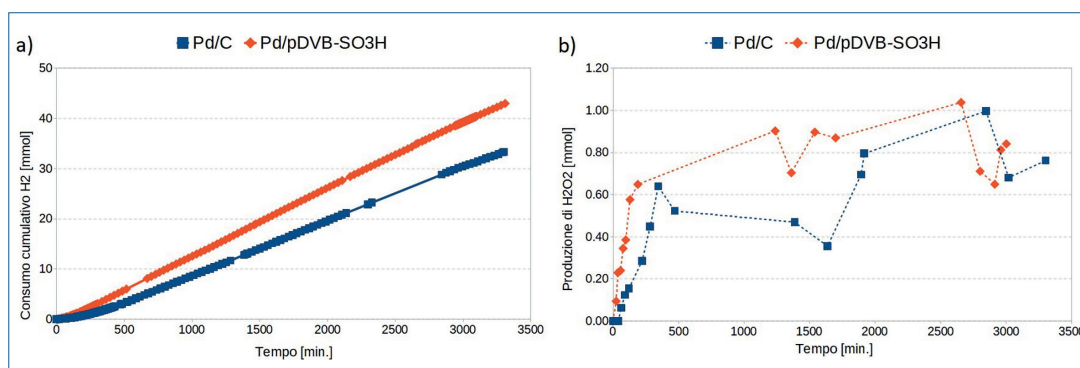


Fig. 1 - a) Consumo cumulativo di H_2 di Pd/C e Pd/pDVB-SO₃H in test catalitici di lunga durata; b) H_2O_2 prodotta nel tempo da Pd/C e Pd/pDVB-SO₃H, in test catalitici di lunga durata

sono stati studiati in test catalitici usando metanolo come solvente, alla temperatura $T=25^\circ C$, pressione $p=1\text{ atm}$ e con flussi di $H_2=1\text{ mL/min}$ e $O_2=25\text{ mL/min}$. Il consumo di idrogeno è stato monitorato mediante gascromatografia in linea, mentre la formazione di acqua ossigenata è stata seguita mediante titolazione iodometrica, ottimizzando il metodo in funzione dell'intervallo di concentrazioni di H_2O_2 studiate [5]. Per entrambi i catalizzatori la velocità di consumo di H_2 rimane costante nel tempo e non sono presenti fenomeni di disattivazione. Inoltre, la quantità totale di H_2O_2 prodotta dai due catalizzatori è equivalente. Tuttavia, la selettività nelle prime ore di reazione appare molto diversa; essa risulta infatti molto più elevata per Pd/pDVB-SO₃H grazie all'elevata produzione di H_2O_2 nelle prime ore di reazione (con una produttività di circa $700\text{ molH}_2O_2/\text{kg}_{Pd}\cdot\text{h}$). Questi risultati preliminari indicano che in queste condizioni sperimentali la DS con i catalizzatori Pd/C e Pd/pDVB-SO₃H in un reattore semi-batch non è utilizzabile per scopi tecnologici, in quanto la concentrazione di H_2O_2 raggiunge un valore di plateau relativamente basso, dovuto all'accumulo del prodotto in soluzione ed alla sua ulteriore idrogenazione. Tuttavia, l'elevata produttività elevata del catalizzatore Pd/pDVB-SO₃H nelle fasi iniziali della reazione è molto promettente e potrebbe essere sfruttata utilizzando un reattore continuo (*trickle bed*), in cui l' H_2O_2 viene costantemente rimossa, permettendo al catalizzatore di lavorare sempre nelle condizioni di massima selettività. Questo aspetto sarà oggetto di studi futuri.

Ruolo del supporto catalitico nella formazione dell' H_2O_2

Data l'elevata produttività di Pd/pDVB-SO₃H, è stata considerata la partecipazione attiva da parte del supporto catalitico nella formazione dell' H_2O_2 , tramite meccanismi di auto-ossidazione di tipo radicalico sulle

diversi giorni, in seguito all'ossidazione mediante l'ossigeno atmosferico. Questo fenomeno può avvenire anche nel catalizzatore durante la DS, in cui O_2 viene alimentato in eccesso, e la formazione di H_2O_2 può essere promossa dalla reazione con H_2 di tali specie ossidate presenti sul supporto, in presenza di Pd. Per descrivere il fenomeno nel dettaglio, i catalizzatori sono stati analizzati mediante spettroscopia EPR (Fig. 2), che ha rivelato l'evoluzione di radicali all'ossigeno sul supporto catalitico, in seguito all'esposizione a H_2O_2 e O_2 . In particolare, nel catalizzatore prima del test è presente una quantità limitata di radicali (curva blu), che evolve in una specie diversa durante il test catalitico. Aumentando la durata del test, aumenta anche la quantità di specie radicaliche che si formano sul supporto (linea marrone). Si ritiene che si tratti di specie radicaliche perossidiche supportate, che possono, in seguito, evolvere a idroperossidi e a H_2O_2 . Di conseguenza, risulta evidente che il supporto catalitico partecipa alla produzione dell' H_2O_2 tramite questi intermedi individuati dalla spettroscopia

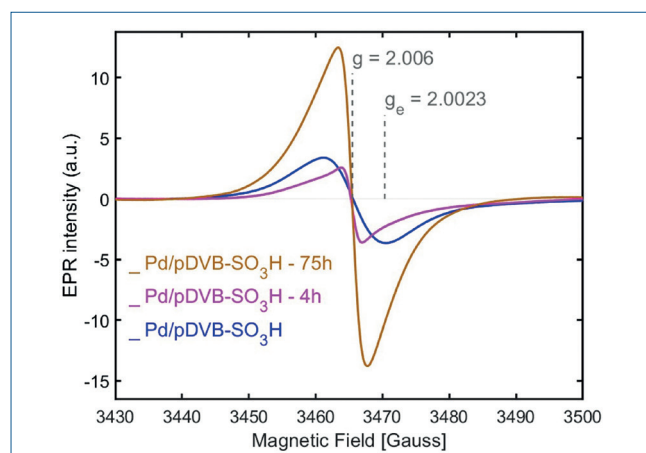


Fig. 2 - Caratterizzazione EPR del catalizzatore Pd/pDVB-SO₃H, prima del test catalitico, dopo test da 4 ore e dopo test da 75 ore

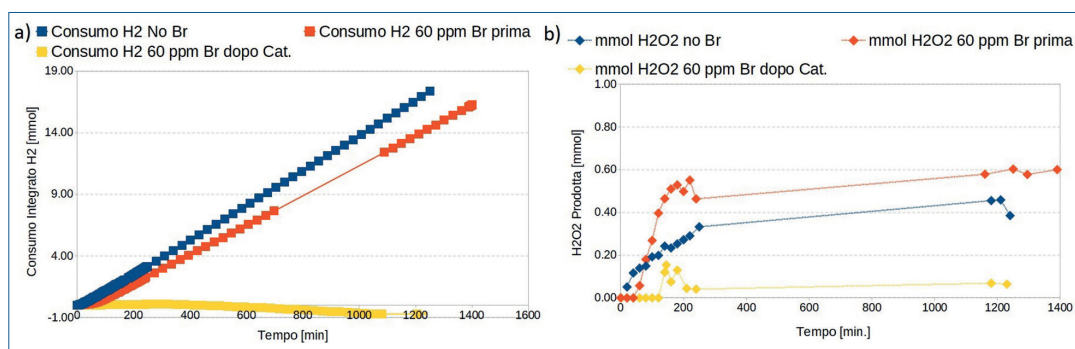


Fig. 3 - a) Consumo cumulativo di H₂ di Pd/C non promosso (blu), con HBr aggiunto durante il condizionamento (rosso) e con HBr aggiunto dopo il catalizzatore (giallo); b) H₂O₂ prodotta da Pd/C non promosso (blu), con HBr aggiunto durante il condizionamento (rosso) e con HBr aggiunto dopo il catalizzatore (giallo)

pia EPR. Ulteriori studi sono in corso, in presenza di H₂ e Pd, per identificare la natura stechiometrica o catalitica di questa via sintetica alternativa.

Ruolo di HBr come promotore della selettività

Sebbene l'acido bromidrico sia il promotore della selettività più comune per la DS, il suo meccanismo di azione non è ancora noto con certezza. Sorprendentemente, nel valutarne l'effetto non è mai stato considerato il possibile cambio dello stato di ossidazione di Br durante la DS. Per questo motivo sono stati svolti dei test catalitici con il catalizzatore di riferimento (Pd/C) in presenza di una quantità molto elevata di HBr (60 ppm), per evidenziare maggiormente il suo effetto sul catalizzatore. Inoltre, per confronto, in alcune prove catalitiche, HBr è stato aggiunto dopo il catalizzatore e, in altre, durante il condizionamento del reattore (2 h prima dell'aggiunta di Pd/C). Durante il condizionamento del reattore l'elevata quantità di ossigeno permette l'ossidazione di parte di HBr presente e le specie di bromo ossidato sono già presenti in soluzione al momento dell'aggiunta del catalizzatore. Questo fenomeno può avvenire in modo del tutto analogo anche durante la DS e questo pretrattamento ha lo scopo di aumentarne ulteriormente l'entità.

Risulta evidente che il catalizzatore Pd/C sia completamente avvelenato dalla quantità elevata di promotore. Tuttavia, se HBr viene aggiunto durante il condizionamento e una frazione del promotore viene verosimilmente ossidata, l'attività catalitica di Pd/C risulta sorprendentemente elevata, specialmente alla luce della quantità elevata di promotore utilizzata (Fig. 3a). Considerando la produzione di H₂O₂ (Fig. 3b), si nota che il catalizzatore completamente avvelenato risulta comunque in grado di produrre una piccola quantità di H₂O₂, nonostante il consumo di H₂ praticamente nullo. Al contrario, il maggiore effetto sulla promozione della selettività e della produttività si os-

elevato), che promuovono la selettività in modo molto più efficiente di Br.

Conclusioni

In questo lavoro sono stati studiati diversi aspetti fondamentali alla DS dell'H₂O₂. Da un lato sono state raccolte informazioni preliminari per una possibile applicazione tecnologia di un nuovo catalizzatore supportato su un polimero solfonico mesoporoso. Inoltre, sono stati studiati aspetti più generali, come il meccanismo di azione del principale promotore della selettività per la DS e la possibilità di produrre H₂O₂ tramite meccanismi di auto-ossidazione di polimeri. Questi studi offrono spunti originali per dirigere la ricerca sulla DS verso aspetti innovativi e promettenti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J.M. Campos-Martin *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 6962.
- [2] R.J. Lewis, G.J. Hutchings, *ChemCatChem*, 2019, **11**, 298.
- [3] Y. Zhang *et al.*, *Nano Today*, 2009, **4**, 135.
- [4] F. Frison *et al.*, *Catalysts*, 2018, **9**, 124.
- [5] F. Sandri *et al.*, *ChemCatChem*, 2021, **13**, 2653.
- [6] M. Weber, M. Weber, M. Kleine-Boymann, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, 2004.

Direct Synthesis of Hydrogen Peroxide

The direct synthesis of H₂O₂, promoted by supported palladium nanoparticles, has been studied under heavy-duty conditions, to evaluate the evolution of the catalytic systems during the reaction. The investigation demonstrates that the formation of H₂O₂ is also mediated by the catalytic support and the complex mechanism of interaction of HBr as the selectivity enhancer is also described.

Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



Our mission is

to evaluate, publish, disseminate and amplify the scientific excellence of chemistry researchers from around the globe in high-quality publications.

We represent 16 European chemical societies and support their members at every stage of their careers as they strive to solve the challenges that impact humankind. We value integrity, openness, diversity, cooperation and freedom of thought.

Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Who co-own 16 scholarly journals
- And represent over 75,000 chemists
- With 109 Fellows recognized for excellence in chemistry
- 13 million downloads in 2019
- 9,800 articles published in 2019

www.chemistry-europe.org

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry-Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



L'ALBA DEI MATERIALI PROTOCELLULARI

Le protocellule sono uno strumento vitale per la biologia poiché permettono lo studio di fenomeni biologici complessi in un ambiente semplice e controllato. In questo nuovo campo di ricerca interdisciplinare abbiamo iniziato ad utilizzare la chimica bio-ortogonale di interfaccia per generare adesioni inter-protocellulari ed assemblare protocellule in nuovi materiali che mimano i tessuti viventi.

Come sono nate le prime forme di vita sulla Terra? Diverse discipline della scienza, prime tra tutte chimica, biologia e biologia sintetica cercano una soluzione a questo interrogativo. Un elemento emerso fin da subito è che la compartimentalizzazione è una caratteristica fondamentale degli organismi viventi. Questa permette la concentrazione di specie chimiche, la protezione delle componenti biologiche e il confinamento del materiale genetico all'interno delle cellule, consentendone il funzionamento fuori dall'equilibrio chimico e la separazione dall'ambiente esterno. Negli anni il campo della biologia sintetica *bottom-up* [1] ha sviluppato diversi tipi di compartimenti sintetici in grado di mimare alcuni comportamenti cellulari di base, come trascrizione e traduzione di informazione genetica, invio di segnali di tipo chimico, metabolismo enzimatico, ecc. Questi compartimenti sintetici sono chiamati *protocellule* e consentono di studiare i fondamenti della vita a partire da principi chimico-fisici fondamentali [2]. Di recente, alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato ad esplorare la possibilità di assemblare protocellule in sistemi estesi che mimano i tessuti biologici [3]. Riuscire a costruire da zero tessuti sintetici funzionanti rivoluzionerebbe settori come la medicina rigenerativa e la *soft* robotica. Tuttavia i tessuti sintetici sviluppati inizialmente presentano svantaggi che ne compromettono lo sviluppo tecnologico, tra cui l'instabilità in soluzione acquosa e la fragilità. Il nostro gruppo recentemente ha portato questa ricerca ad una svolta importante utilizzando la chimica

bio-ortogonale di interfaccia (*interfacial strain-promoted alkyne-azide cycloaddition* - I-SPAAC) per generare adesioni inter-protocellulari di tipo covalente, e quindi molto forti. Questa nuova strategia ha permesso la creazione di materiali biomimetici stabili in acqua e molto resistenti.

Il primo esempio di questa nuova strategia basata sulla chimica organica di interfaccia è stato riportato su *Nature Materials* [4]. L'articolo descrive la forma-

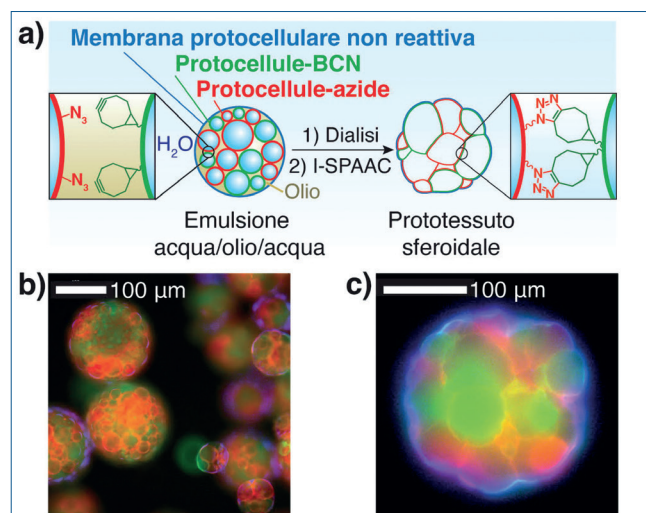


Fig. 1 - Prototessuti sferoidali: a) schema di un'emulsione multipla acqua/olio/acqua prima e dopo la rimozione della fase oleosa e la reazione I-SPAAC tra protocellule con azide e biciclo[6.1.0]nonino (BCN) contenuti all'interno di una membrana protocellulare non reattiva; b,c) micrografie a fluorescenza di un'emulsione multipla (b) e di un prototessuto sferoidale trasferito in acqua (c) strutturati come descritto in (a). Rosso = protocellule-azide; verde = protocellule-BCN; blu = membrana esterna non reattiva. Immagini tratte da [4]

A Pierangelo Gobbo è stato conferito il premio "Giacomo Ciamician" 2021 dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

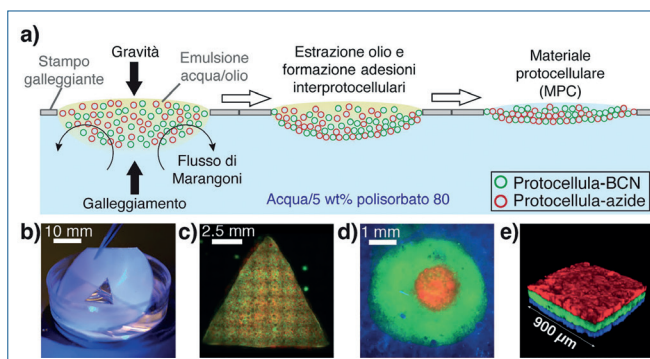


Fig. 2 - Materiali protocellulari (MPC): a) tecnica per la fabbricazione di MPC: i MPC sono costituiti da una popolazione binaria di protocellule-BCN e -azide in olio. L'estrazione dell'olio dall'emulsione nello stampo porta le protocellule a contatto innescando la reazione I-SPAAC; b) fotografia di uno stampo in PTFE contenente un MPC a forma di triangolo. Il menisco d'acqua che attraversa lo stampo evidenzia la presenza del MPC trasparente; c) micrografia a fluorescenza del MPC in (b). Rosso = protocellule-azide; verde = protocellule-BCN. d) Micrografia a fluorescenza di un MPC con pattern 2D formato da tre popolazioni miste di protocellule-azide e -BCN. Le tre diverse popolazioni binarie di protocellule sono marcate con tag fluorescenti diversi (rosso, verde e blu); e) ricostruzione 3D di un MPC stratificato a 3 livelli generato dall'aggiunta successiva di emulsioni di protocellule nello stesso stampo in PTFE. Tutti gli strati sono composti da una popolazione binaria di protocellule-azide e -BCN e sono marcati come in (d). Immagini tratte da [6]

zione di piccoli prototessuti sferoidali composti da una popolazione binaria di protocellule funzionalizzate con azidi o cicloalchini (Fig. 1). La formazione di legami covalenti tramite I-SPAAC non solo evita la disgregazione delle unità protocellulari, ma è anche alla base delle proprietà avanzate del tessuto sintetico. Infatti, l'assemblaggio covalente di più popolazioni di protocellule specializzate permette la programmazione chimica del materiale, che può quindi eseguire ampie contrazioni, comunicare chimicamente ed eseguire trasduzione mecano-chimica. In un lavoro successivo è stata poi dimostrata la possibilità di assemblare prototessuti sferoidali con tecniche di microfluidica, consentendo così una precisa programmazione delle funzionalità sia fisiche che metaboliche del tessuto sintetico [5]. Infine, su *Advanced Materials* abbiamo dimostrato per la prima volta la possibilità di assemblare milioni di protocellule bio-ortogonali in veri e propri *materiali protocellulari* (MPC) di qualche centimetro di dimensione e caratterizzati da architetture 3D complesse (Fig. 2) [6]. I MPC sono stabili in acqua per mesi e sono in grado di comunicare sia internamente (comunicazione tra protocellula e protocellula) che con l'ambiente esterno. Siamo poi riusciti a generare i primi *array* bidimensionali di MPC che hanno permesso la rilevazione spaziotemporale di

molecole in condizioni fuori dall'equilibrio chimico. Lo sviluppo di tessuti sintetici in grado di emulare i comportamenti dei tessuti viventi (ad es. comunicazione chimica, contrattilità, fototropismo, simbiosi, omeostasi ecc.) a partire da molecole e (nano)materiali funzionali è allo stesso tempo sia una sfida che una grande opportunità per la comunità chimica. La fabbricazione di tessuti sintetici con proprietà biomimetiche sempre più avanzate non solo ci aiuterà a comprendere le basi chimico-fisiche dei comportamenti emergenti dei tessuti viventi, ma troverà anche importanti applicazioni in ingegneria dei tessuti, farmacocinetica, meccanobiologia, terapia personalizzata, sviluppo di micro-bioreattori e *soft robotica*. In un futuro prossimo, potrebbe essere possibile innestare tessuti sintetici su organi per fornire terapie mirate, oppure utilizzarli come organoidi per replicare ambienti cellulari ed effettuare lo screening di farmaci riducendo così la sperimentazione animale. Ma non solo. Questi tessuti potrebbero anche essere programmati chimicamente per utilizzare la luce solare per produrre idrogeno, oppure essere impiegati per assemblare la prossima generazione di *soft bots* o micro-attuatori alimentati da sostanze chimiche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) C. Xu *et al.*, *Mater. Today*, 2016, **19**(9), 516; b) H. Jia *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2019, **60**, 179; c) B.C. Buddingh *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**(4), 769; d) M. Li *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2014, **22**, 1.
- [2] a) J.W. Szostak *et al.*, *Nature*, 2001, **409**, 387; b) O.D. Toparlak *et al.*, *Exp. Biol. Med.*, 2019, **244**, 304.
- [3] P. Gobbo, *Biochem. Soc. Trans.*, 2020, BST20200310.
- [4] P. Gobbo *et al.*, *Nat. Mater.*, 2018, **17**, 1145.
- [5] K. Ramsay *et al.*, *Lab Chip*, 2021, **21**, 4574.
- [6] A. Galanti *et al.*, *Adv. Mater.*, 2021, **33**(24).

The Dawn of Protocellular Materials

Protocells are a vital tool to biology because they allow for the investigation of complex biological phenomena in a simple and controlled environment. Within this new and interdisciplinary research field, we used interfacial bio-orthogonal chemistry to assemble protocell units into novel materials that mimic living tissues.



Mirko Maturi

Dipartimento di Chimica industriale "Toso Montanari"
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
mirko.maturi2@unibo.it

NANOMATERIALI IBRIDI ORGANICO-INORGANICI

I (nano)materiali ibridi organico-inorganici offrono la possibilità di combinare le proprietà dei materiali inorganici con la versatilità della chimica organica e dei biopolimeri. Questo approccio porta allo sviluppo di nuovi materiali capaci di rivoluzionare la ricerca scientifica in nanomedicina e teranostica, elettronica organica e stampa 3D, campi di grande rilevanza medica e industriale.

In questo articolo parlerò del lavoro di ricerca eseguito nel contesto dei miei studi di Dottorato in Chimica, che mi ha condotto al conferimento del Premio Tesi di Dottorato in Chimica Organica per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze da parte della Società Chimica Italiana lo scorso settembre. Tale lavoro ha principalmente riguardato la sintesi e la formulazione di nuovi nanomateriali ibridi organico-inorganici per applicazioni avanzate in diversi campi della tecnologia dei materiali, tra cui:

- 1) la teranostica;
- 2) l'elettronica organica;
- 3) la manifattura additiva (stampa 3D).

In una prima parte dei miei studi di dottorato, mi sono occupato della sintesi e della modifica superficiale di nanocilindri d'oro (*gold nanorods*, GNRs) per applicazioni come agenti teranostici. Il termine teranostica, coniato per fusione dei termini terapia e diagnostica, fa riferimento all'applicazione di un singolo componente farmaceutico in grado di agire sia per curare attivamente una malattia (come agente terapeutico) sia per aiutare il personale medico nell'individuazione della malattia stessa, agendo come mezzo di contrasto per tecniche di imaging. In un primo studio, i GNRs hanno dimostrato di essere in grado di combinare le proprietà diagnostiche dell'imaging fotoacustico applicato a nanostrutture plasmoniche assorbenti nel vicino infrarosso con gli effetti terapeutici della chemioterapia e della terapia fototermica, con l'obiettivo di individuare ed eradicare il carcinoma epatocellulare

in modello animale [1, 2]. Inoltre, la chemometria basata sull'analisi multivariata di dati di imaging fotoacustico ottenuti con GNRs funzionalizzati come agenti di contrasto ha permesso di fornire alla comunità scientifica uno strumento aggiuntivo per la risoluzione di miscele spettrali complesse e reali ottenute tramite imaging fotoacustico in sistemi *ex-vivo* [3]. Sempre in questo frangente, mi sono occupato della sintesi di GNRs che potessero servire come piattaforme per la diagnosi e la cura del tumore alla vesciga, nell'ambito di un progetto internazionale finanziato dall'Unione Europea. Tali nanomateriali sono stati opportunamente funzionalizzati con chitosano e con piccoli peptidi capaci di legare selettivamente i tessuti caratteristici delle fasi iniziali del tumore alla vesciga, quando questo tumore

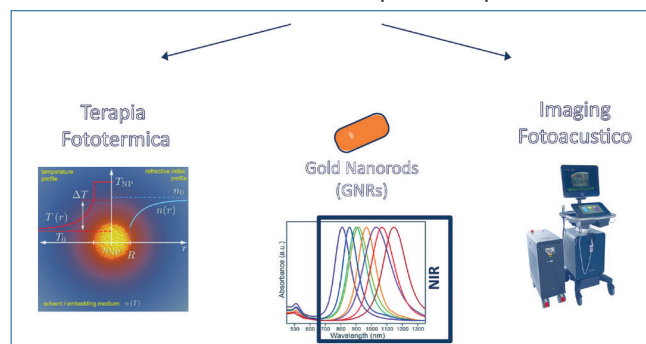


Fig. 1 - I nanocilindri di oro (Gold Nanorods, GNRs) sono piattaforme teranostiche estremamente interessanti: lo stesso fenomeno di interazione con la radiazione luminosa nel vicino infrarosso (NIR) può essere sfruttato da tecniche diverse per effettuare parallelamente la diagnosi e la terapia di molte malattie, in particolare in ambito oncologico

A Mirko Maturi è stato conferito il Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze 2021 dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

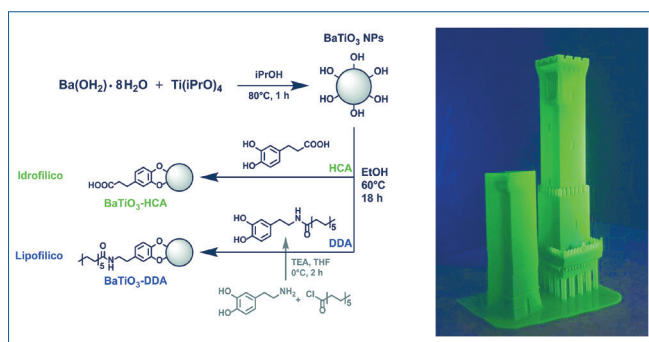


Fig. 2 - Sinistra: sintesi di nanoparticelle piezoelettriche e i diversi approcci studiati per la loro stabilizzazione superficiale. Destra: fotografia di un modello de “Le Due Torri” della città di Bologna, ottenuta per stereolitografia combinando le proprietà fotoindurenti di derivati di origine rinnovabile e le proprietà luminescenti dei complessi di iridio

è difficilmente diagnosticabile con le tecniche note. I GNRs non agiscono solo come mezzo di contrasto per imaging fotoacustico (una tecnica di diagnostica per immagine all'avanguardia e già applicata allo stato clinico in strutture ospedaliere di eccellenza) permettendo, quindi, di diagnosticare il carcinoma vescicale negli stadi più iniziali dello sviluppo della malattia, ma sono in grado di aumentare drasticamente la temperatura nelle loro vicinanze, quando esposti a radiazione laser infrarossa, causando la morte del tessuto cellulare canceroso a cui si sono legati.

Una seconda parte del mio lavoro di tesi ha riguardato lo sviluppo di materiali ibridi per la produzione di sensori di pressione e movimento nell'ambito dell'elettronica organica, un settore dell'elettronica in cui si sfrutta la trasparenza e la flessibilità dei materiali polimerici organici, combinate con le impressionanti proprietà elettriche di alcuni materiali nanostrutturati, per superare le limitazioni intrinseche dell'elettronica tradizionale, basata su sistemi rigidi e opachi. In particolare, mi sono concentrato sulla sintesi e sulla funzionalizzazione superficiale di nanoparticelle di titanato di bario, un materiale ceramico piezoelettrico in grado di generare una risposta elettrica quando sottoposto ad una pressione esterna (Fig. 2, sinistra). Con questo tipo di materiale è stato possibile costruire dispositivi sottili e flessibili in grado di registrare le sollecitazioni meccaniche a cui venivano sottoposti e con grande sensibilità, suggerendo una possibile applicazione nel campo delle tecnologie indossabili [4, 5]. Parallelamente, ho lavorato ad uno studio preliminare riguardante la stabilizzazione di nanofili di oro con un legante organico di sintesi e della loro applicazione come

sensori piezoresistivi quando dispersi in matrici polimeriche flessibili come i polidimetilsilossani [6]. Infine, nell'ultima parte del mio lavoro di Dottorato, mi sono dedicato all'ideazione di una nuova resina fotoindurente per stampa 3D stereolitografica basata quasi completamente (per il 96%) su composti chimici provenienti da fonti rinnovabili, per applicazioni nel campo dell'industria tessile di avanguardia. La stereolitografia è una tecnica di manifattura additiva per permette la produzione di oggetti tridimensionali per indurimento selettivo di una resina liquida ad opera di luce ultravioletta; la maggioranza delle resine commerciali disponibili in commercio per questo tipo di manifattura è basata su composti di origine fossile, quindi il mio lavoro di tesi si è in parte concentrato sulla possibilità di formulare una nuova resina proveniente da fonti rinnovabili che portasse all'ottenimento di manufatti flessibili. Tale resina è stata prodotta utilizzando per il 96% della sua composizione da prodotti di fermentazione di biomasse (come glicerolo, acido vanillico, acido itaconico e acido citrico), e additivata con piccolissime quantità di composti di iridio con proprietà fotoemissive, permettendo la stampa ad alta risoluzione di oggetti flessibili e con proprietà fosforescenti (Fig. 2, destra).

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Maturi, E. Locatelli, I. Monaco, M. Comes Franchini, *Biomater. Sci.*, 2019, **7**, 1746.
- [2] E. Locatelli *et al.*, *Int. J. Nanomedicine*, 2019, **14**, 1877.
- [3] M. Maturi, P. Armanetti, L. Menichetti, M. Comes Franchini, *Nanomaterials*, 2021, **11**, 142.
- [4] S.M. Villa *et al.*, *ACS Macro Lett.*, 2019, **8**, 414.
- [5] S.M. Villa, M. Maturi *et al.*, *Sensors Actuators A. Phys.*, 2021, **332**, 113196.
- [6] M. Maturi *et al.*, *ACS Appl. Nano Mater.*, 2021, **4**, 8668.
- [7] M. Maturi *et al.*, *Green Chem.*, 2020, **22**, 6212.

Organic-Inorganic Hybrid Nanomaterials

Organic-inorganic hybrid (nano)materials offer the possibility to combine the properties of inorganic materials with the versatility of organic and bio-polymer chemistry. This leads to the development of new materials able to revolutionize research in nanomedicine and theranostics, organic electronics and 3D printing, fields that are assuming great importance for industrial and medical applications.



SINERGIA TRA FOTOCHIMICA ED ELETTROCHIMICA CON LA TECNOLOGIA A FLUSSO CONTINUO PER LO SVILUPPO DI NUOVI METODI SINTETICI

In questo articolo viene descritto come la tecnologia del flusso continuo, in combinazione alla fotochimica e all'elettrochimica, crei nuove opportunità per lo sviluppo di nuove metodologie di sintesi. Infatti, le peculiari caratteristiche fisiche dei reattori capillari permettono migliori efficienza e selettività delle trasformazioni chimiche, ottenendo reazioni talvolta impossibili da condurre negli ordinari reattori batch.

In un mondo nel quale risulta sempre più impellente la ricerca di processi più sostenibili al fine di garantire un futuro più luminoso e sicuro alle generazioni future, la comunità scientifica si è sempre più impegnata nello sviluppo di valide alternative alle tradizionali metodologie chimiche, nelle quali vengano impiegati ossidanti non tossici (e.g. ossigeno molecolare), catalizzatori basati su metalli di transizione non rari o l'utilizzo di reagenti che non generino scarti nella miscela di reazione, quali, ad esempio, fotoni o elettroni. Nello specifico, la fotochimica [1] e l'elettrochimica [2] hanno sperimentato un rinato interesse negli ultimi anni. Ciò è dovuto a innata sostenibilità, efficienza e selettività di queste tecniche. Inoltre, l'impiego della chimica dei radicali promossa da processi fotochimici o elettrochimici permette la formazione di intermedi reattivi a temperatura ambiente, con conseguente apertura di nuovi orizzonti sulla reattività chimica di molecole organiche.

Tuttavia, queste tecniche sono efficaci solamente in piccoli reattori e la loro scalabilità risulta difficoltosa. Ciò è dovuto ad una serie di problemi che

devono essere affrontati quando si vuole condurre una reazione elettrochimica o fotochimica su larga scala. Più in dettaglio, nel caso dei processi fotochimici l'efficiente e omogenea penetrazione della luce nella miscela di reazione risulta cruciale: data l'equazione di Lambert-Beer, i fotoni riescono a penetrarne solamente una piccola porzione quando condotta in grandi scale, creando un sistema non idoneo alla buona riuscita del processo [3]. Nel caso di processi elettrochimici, invece, le reazioni sono generalmente limitate dal trasporto di massa, ossia dal movimento delle molecole verso gli elettrodi; inoltre, l'utilizzo di elettroliti di supporto al fine di abbattere la resistenza nella cella elettrolitica, unito alla possibile passivazione degli elettrodi, dovuta alla deposizione di materiali organici isolanti, rendono tali processi molto difficoltosi su larga scala e possono addirittura compromettere la riproducibilità delle reazioni stesse [4].

Tali problemi possono essere risolti mediante la combinazione delle sopracitate tecniche con reattori a flusso continuo (Fig. 1). Infatti, l'utilizzo di reattori tubulari, nel quale la miscela di reazione

A Gabriele Laudadio è stato conferito il Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica nei suoi Aspetti Metodologici 2021 dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

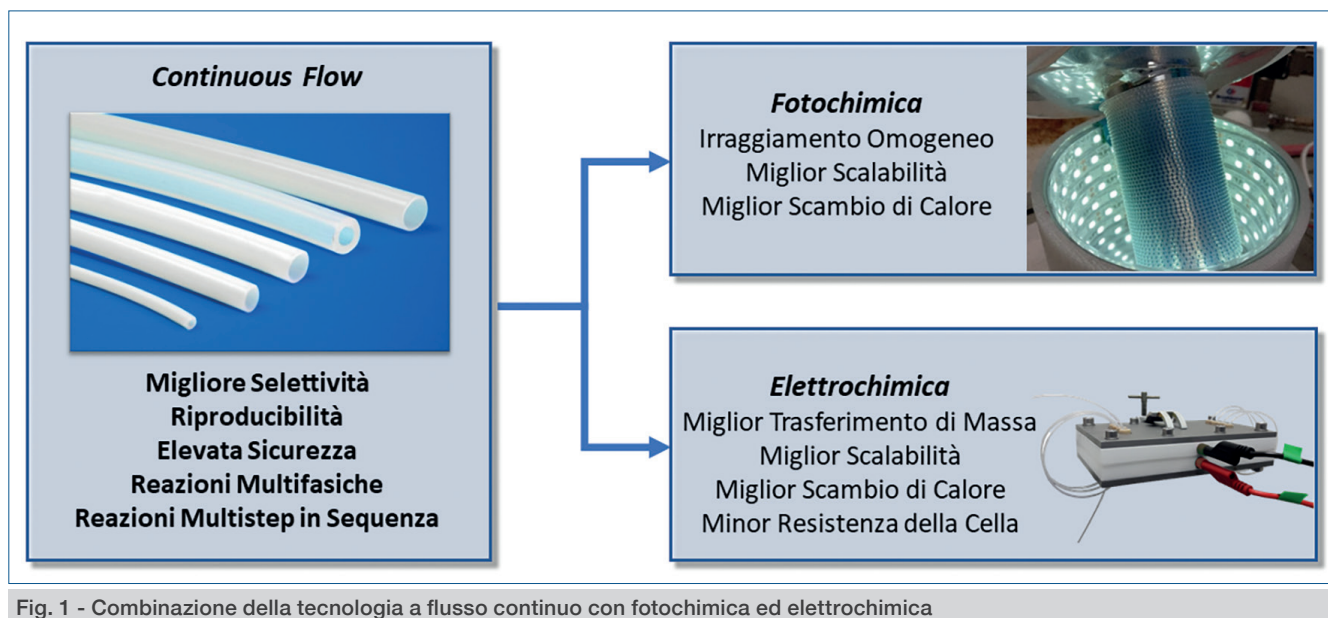


Fig. 1 - Combinazione della tecnologia a flusso continuo con fotochimica ed elettrochimica

fluisce, consiste in un sistema ad alto rapporto superficie-volume e piccole dimensioni, creando un ambiente ideale in termini di praticabilità di determinate trasformazioni [5]. Le ridotte dimensioni del capillare garantiscono un'irradiazione omogenea ed efficiente della miscela di reazione. In maniera analoga, il ridotto divario tra i due elettrodi genera una minore resistenza nei processi elettrochimici, ottenendo reazioni elettrochimiche più veloci con un minore utilizzo di elettroliti di supporto [4]. Infine, l'utilizzo di microreattori risulta utile nel caso di:

- 1) reazioni multifasiche (e.g. gas-liquido o liquido-liquido) data l'elevata miscelazione delle diverse componenti;
- 2) reazioni pericolose o in cui sono coinvolti composti tossici, grazie alle ridotte dimensioni del reattore che minimizzano le componenti di rischio;
- 3) reazioni che generano intermedi instabili o sensibili, che possono essere maneggiati in maniera cosiddetta *telescopica* semplicemente aggiungendo il reagente successivo in un secondo microreattore connesso al precedente [6].

Esistono numerosi esempi in letteratura che dimostrano l'efficacia di questa combinazione. Ad esempio, l'ossidazione di forti legami C-H (cicloesano, **1**), fotocalizzata dal poliossometallato tetrabutylammonio decatungstato (TBADT) impiegando

ossigeno molecolare (**2**), risulta essere sensibilmente accelerata utilizzando reattori a flusso continuo, ottenendo rese più alte in minor tempo (Fig. 2A) [7].

Un ulteriore esempio della superiorità della piattaforma è l'aziridinazione elettrochimica di alcheni elettronricchi (**4**). Quando si conduce questa reazione in reattori *batch*, infatti, l'eccesso di ammina **5** compromette l'isolamento del prodotto desiderato, in quanto l'ammina può reagire ulteriormente con il composto **6**. D'altro canto, l'utilizzo di celle in *flow* garantisce una migliore riuscita della reazione grazie alla riduzione dei tempi necessari alla produzione dell'aziridina [8].

In conclusione, l'utilizzo di microreattori ha aperto nuovi orizzonti nello sviluppo di metodologie di sintesi organica, grazie alle loro peculiari caratteristiche fisiche. In particolare, la *flow chemistry* risulta una piattaforma ideale in combinazione con tecniche quali fotochimica ed elettrochimica, migliorandone le prestazioni e rendendole riproducibili e facilmente scalabili.

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) J. Twilton, C. Le *et al.*, *Nat. Rev. Chem.*, 2017, **1**, 52; b) C.K. Prier, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5322.
- [2] a) S. Tang, Y. Liu, A. Lei, *Chem*, 2018, **4**, 27; b) A. Wiebe, T. Gieshoff *et al.*,

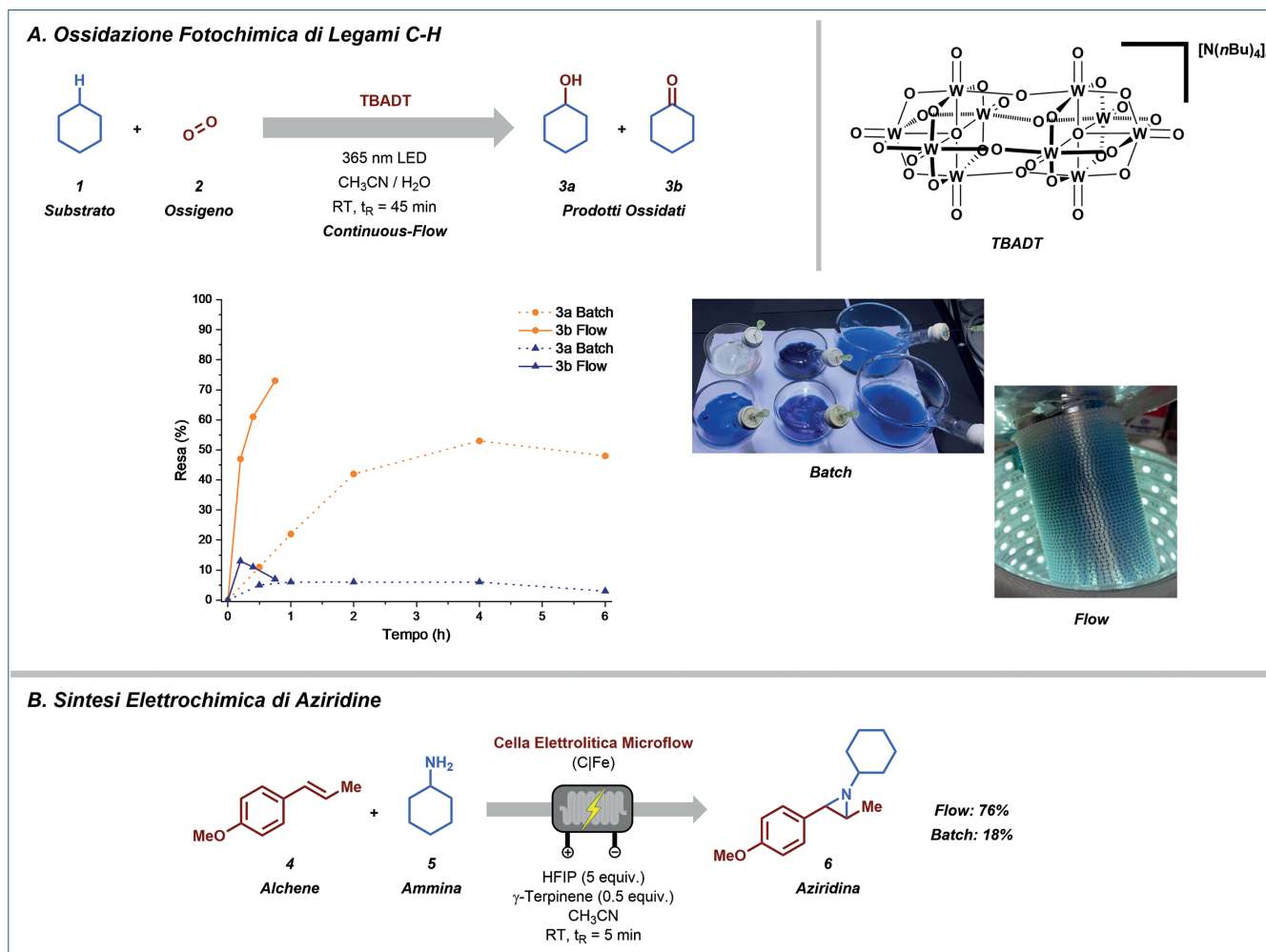


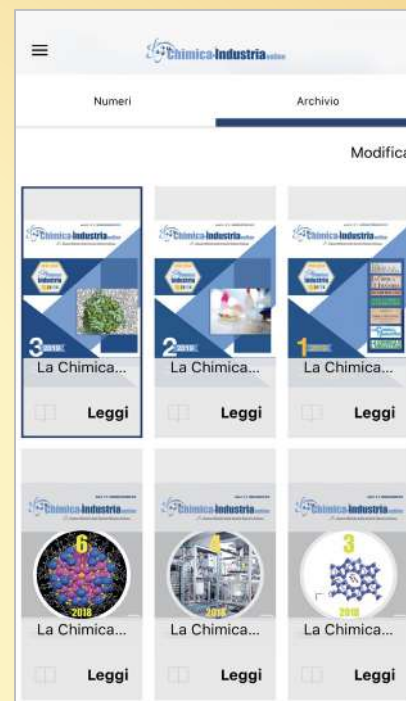
Fig. 2 - a) Ossidazione C-H fotocatalizzata da TBADT. Confronto della cinetica di reazione in batch e in flow; b) sintesi elettrochimica di aziridine

- Angew. Chem., Int. Ed.* 2018, **57**, 5594;
 c) M. Yan, Y. Kawamata, P.S. Baran, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 13230; d) R. Francke, R.D. Little, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 2492;
 e) J.-I. Yoshida, K. Kataoka *et al.*, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2265.
- [3] a) L. Buglioni, F. Raymenants *et al.*, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 2752; b) D. Cambiè, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10276.
- [4] T. Noël, Y. Cao, G. Laudadio, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 2858.
- [5] a) N. Kockmann, P. Thenee *et al.*, *React. Chem. Eng.*, 2017, **2**, 258; b) T. Noël, Y. Su, V. Hessel, Beyond organometallic flow chemistry: The principles behind the use of continuous-flow reactors for synthesis, in *Organometallic Flow Chemistry*, Springer, 2015, pp. 1-41.
- [6] M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796.
- [7] G. Laudadio, S. Govaerts *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **130**, 4142.
- [8] M. Oseka, G. Laudadio *et al.*, *Chem*, 2021, **7**, 255.

New Synthetic Methods Enabled by Photochemistry and Electrochemistry in Flow
 Combining continuous flow technology with photochemistry and electrochemistry creates a new opportunity for the development of novel synthetic methods. Thanks to the peculiar properties of microreactors, continuous flow guarantees more selective and efficient transformations, which are often difficult to carry out in standard batch reactors.



Società Chimica Italiana



Leggi

La Chimica e l'Industria

Scarica la app

sul telefonino e sui tuoi dispositivi elettronici

È gratuita!

Disponibile per sistemi Android e iOS





FARMACI E SOSTENIBILITÀ: UN CONFLITTO DI INTERESSI?

Come esseri umani siamo interessati sia ad avere un ampio ed efficace set di farmaci, che ci aiutino a contrastare le nostre malattie, che un ambiente sano e pulito in cui i nostri rifiuti non si accumulino; questo secondo scopo riguarda tutti i nostri prodotti, anche i farmaci, per i quali però ci sono delle condizioni molto specifiche da considerare.

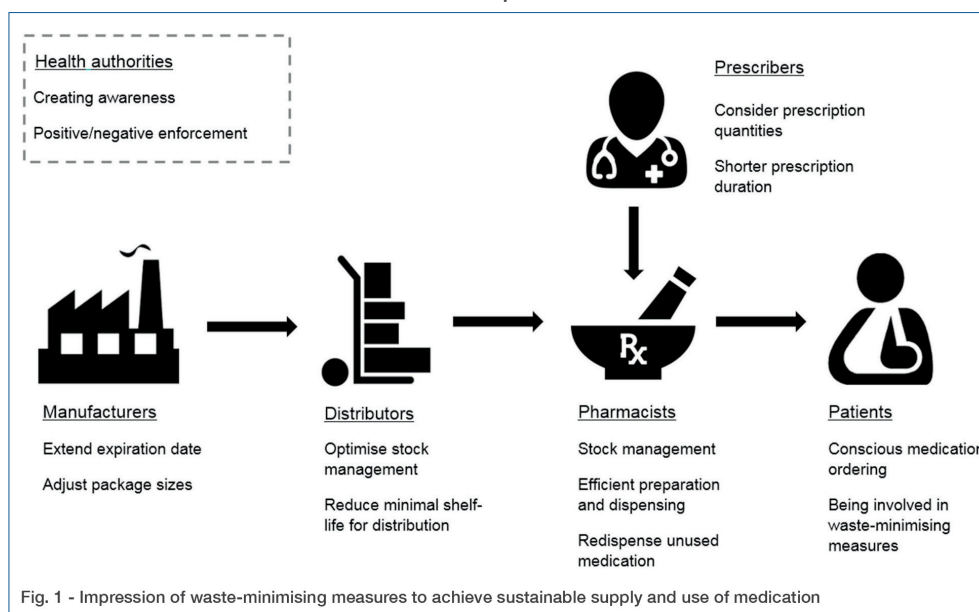
L'approccio lineare (e non circolare) alla produzione e al consumo dei farmaci è un problema complesso e che ha una lunga storia; qualche anno fa **presentai l'esempio limite del tramadolo**, un analgesico oppioide sintetico in commercio fin dagli anni Settanta inventato dalla Grünenthal GmbH ed usato in tutto il mondo per il trattamento del dolore da moderato a severo. Nel 2013 fu al centro di un peculiare problema: fu trovato nel suolo del nord del Camerun e, in un primo momento, si pensò che fosse prodotto in modo naturale da alcune piante; poi si scoprì che era, invece, usato comunemente da chi lavorava la terra in quel lontano

Paese tropicale ed arrivava nel suolo attraverso l'urina dei suoi consumatori.

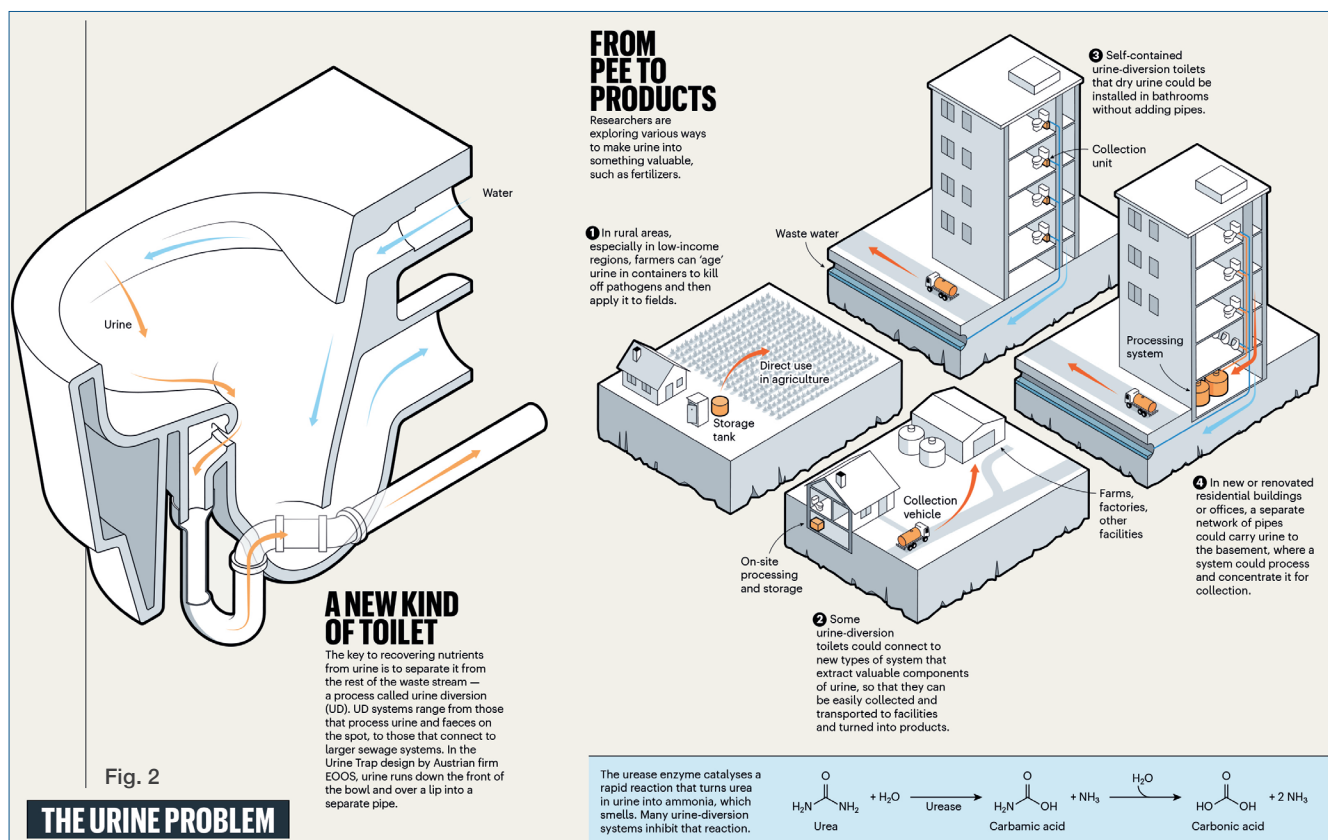
Questo esempio di inquinamento è interessante per vari motivi; fra gli altri, consente di ricordare che il 70% dei farmaci viene escreto con le urine e che buona parte dell'umanità non usa ancora i più semplici dispositivi igienici, e che anche zone lontanissime, quasi esotiche, sono comunque inquinate. Torneremo su questi temi.

La **letteratura recente** rivela la complessità del problema della sostenibilità dei farmaci. La Fig. 1 ne riassume i vari aspetti.

Questo quadro è ampio e sembra completo, ma in realtà mancano vari aspetti: per esempio, una buona percentuale dei farmaci che conosciamo (spesso anche per gli umani) viene usato dall'allevamento del bestiame, per coprire quasi sempre modi di allevamento impropri e crudeli ma meno costosi. Un caso degli effetti inaspettati di questo approccio è il caso famoso del diclofenac, riassunto **in un articolo del 2019**.



Il farmaco è usato come antinfiammatorio in alcuni animali da allevamento, ma, attraverso le loro carcasse, mette a rischio le specie di uccelli che se ne cibano, sui quali ha effetti renali mortali, con conseguenze indirette sul resto dell'ecosistema, alterando l'equilibrio fra i mangiatori di carcasse animali, comuni molti Paesi: se i cani selvatici si sostituiscono agli avvoltoi, uno degli effetti è l'espansione di alcuni tipi comuni di infezioni umane.



D'altronde anche in quei Paesi che appartengono a quella metà abbondante dell'umanità che usa dispositivi igienici tradizionali la depurazione delle acque viene condotta in modo tale da rinunciare ancora ai migliori contenuti dell'acqua di scarico, a partire dal fosforo, di cui non abbiamo più abbondanti risorse a basso prezzo e che sono insostituibili.

Inoltre, liberarsi delle piccole molecole di farmaci (e di detersivi e altre finenze che ci facilitano la vita e che finiscono nel water o negli scarichi) diventa sempre più costoso e difficile; si vedano a questo proposito gli articoli del blog **sui nuovi inquinanti emergenti**.

In conclusione appare che affrancarsi della maledizione costituita da un uso non circolare e non accorto dei farmaci (e di altre utili molecole) non è banale affatto e ci costringe a ripensare al modo in cui facciamo cose fondamentali. In questo senso l'approccio ipertecnologico costituito dalle misure consigliate in Fig. 2 potrebbe non bastare e i nostri interessi fra farmaci e salute ambientale appaiono conflittuali. A meno che?

A meno che, come ci consiglia **un recente articolo di Nature** non ripensiamo a come facciamo

cose altrettanto basilari e che non è comodo cambiare, che non necessitano di nuove tecnologie ma di piccole modifiche al nostro rapporto con noi stessi, il nostro corpo ed il modo in cui ci liberiamo dei nostri stessi escrementi.

L'idea di base è che separare le urine e trattarle direttamente è molto più efficace che trattare tutte le acque di scarico per eliminare i farmaci ma anche, e qui sta un aspetto molto interessante dell'idea, per recuperare i preziosi elementi chimici (N, K e P), ivi contenuti, per una quota molto significativa: dunque due piccioni con una fava, a patto però di cambiare il nostro modo di gestire la pipì. L'idea sembra strana ma ha alle spalle studi serissimi e valutazioni tecniche ed economiche precise; ovviamente ci impone di cambiare alcune nostre abitudini, almeno per quella parte dell'umanità che se lo può permettere.

Probabilmente non esiste una strategia semplice per risolvere questi problemi ma dobbiamo occuparcene, ed una volta tanto la chimica potrebbe apparire più semplice e meno astrusa del solito. Voi che ne dite? Sareste disposti a fare pipì in modo diverso?

IDROGENO: PRODUZIONE E COMPRESSIONE. UNA SCOMMESSA ENERGETICA PER IL FUTURO

Al giorno d'oggi l'energia gioca un ruolo fondamentale nella nostra società. Infatti, a causa del rapido sviluppo socio-economico, un approvvigionamento energetico costante è indispensabile per mantenere il nostro tenore di vita, attualmente soddisfatto da fonti non rinnovabili. L'International Energy Outlook 2019 della US EIA (Energy Information Administration), ha però previsto un aumento del consumo energetico globale di quasi il 50% entro il 2050: queste fonti non saranno quindi più in grado di soddisfare il fabbisogno energetico mondiale. Inoltre, queste risorse energetiche hanno causato un forte aumento della concentrazione dei gas serra, prima tra tutti l'anidride carbonica. Nel gennaio 2022 è stato registrato un valore di 419 ppm, evidenziando come la concentrazione di CO₂ nell'atmosfera è salita di più del 50% al di sopra del livello preindustriale. Ecco perché con l'accordo di Parigi del 2015 l'Unione Europea si è impegnata ad intraprendere una strada che la porterà a diventare la prima economia a impatto climatico zero entro il 2050.

In questo scenario dominato dall'esaurimento dei combustibili fossili, dal riscaldamento globale e dalla crescita della domanda energetica, l'idrogeno sembra essere molto promettente grazie alla sua capacità di immagazzinare grandi fonti di energia all'interno del suo legame chimico, ed è proprio la Commissione Europea a considerarlo una "priorità fondamentale" per la transizione energetica in Europa.

Un valore molto interessante che può farci comprendere il grande vantaggio dell'idrogeno come combustibile è la sua elevata densità di energia gravimetrica (143 MJ kg⁻¹), l'energia derivata da 1 kg di idrogeno è, infatti, equivalente all'energia prodotta da quasi 4 kg di benzina. Altre proprietà benefiche dell'idrogeno sono il basso punto di infiammabilità (-231 °C) e l'elevato numero di ottano (>130). L'idrogeno presenta però una densità di energia volumetrica molto bassa (0,0107 MJ L⁻¹) ed un'alta infiammabilità, che lo rendono estremamente difficile da immagazzinare e trasportare,

ostacolando l'applicazione industriale di questa tecnologia. Un altro grande problema è legato alla sua produzione.

A differenza dei combustibili fossili, l'idrogeno è classificato come vettore energetico secondario, cioè, per la sua produzione, sono necessarie altre forme di energia. Ad oggi, circa il 95% dell'idrogeno proviene da metodi basati sui combustibili fossili, primo tra tutti lo *steam reforming* del metano, il cui prodotto è noto come "*idrogeno grigio*". È però importante sottolineare che solo l'"*idrogeno verde*", interamente prodotto da fonti rinnovabili grazie all'utilizzo di elettrolizzatori, è considerato utile per ottenere una vera e propria transizione energetica. Una possibile alternativa proposta da molte aziende energetiche è l'utilizzo di "*idrogeno blu*", basato sulla cattura dell'anidride carbonica emessa durante la produzione di "*idrogeno grigio*"; secondo molti questo è però destinato a ripercorrere la strada degli infruttuosi progetti di carbone pulito proposti da circa 20 anni [1].

Oltre all'emissione di anidride carbonica, quando si parla di processi legati alla produzione di questo vettore energetico bisogna tener conto di sottoprodotti ed impurezze. Questo, infatti, è un grosso problema se si considera che le celle a combustibile per il loro funzionamento necessitano di idrogeno ultra-puro [2]. Inoltre, essendo il contenuto energetico volumetrico dell'idrogeno basso a pressione ambiente, questo gas deve essere compresso per competere con i combustibili usuali.

Esistono differenti metodi di compressione e possono essere divisi in due categorie: meccanici e non meccanici. Attualmente, i primi sono i più usati per applicazioni industriali grazie alla loro tecnologia matura, alla facile accessibilità e al basso costo di acquisto. Tuttavia, questi sistemi consumano una notevole quantità di energia e, a causa delle parti meccaniche in continuo movimento, sono soggetti a vibrazioni e rumore e necessitano dell'uso di lubrificanti e di una costante manutenzione. Nel quadro dei costi dell'idrogeno, non con-

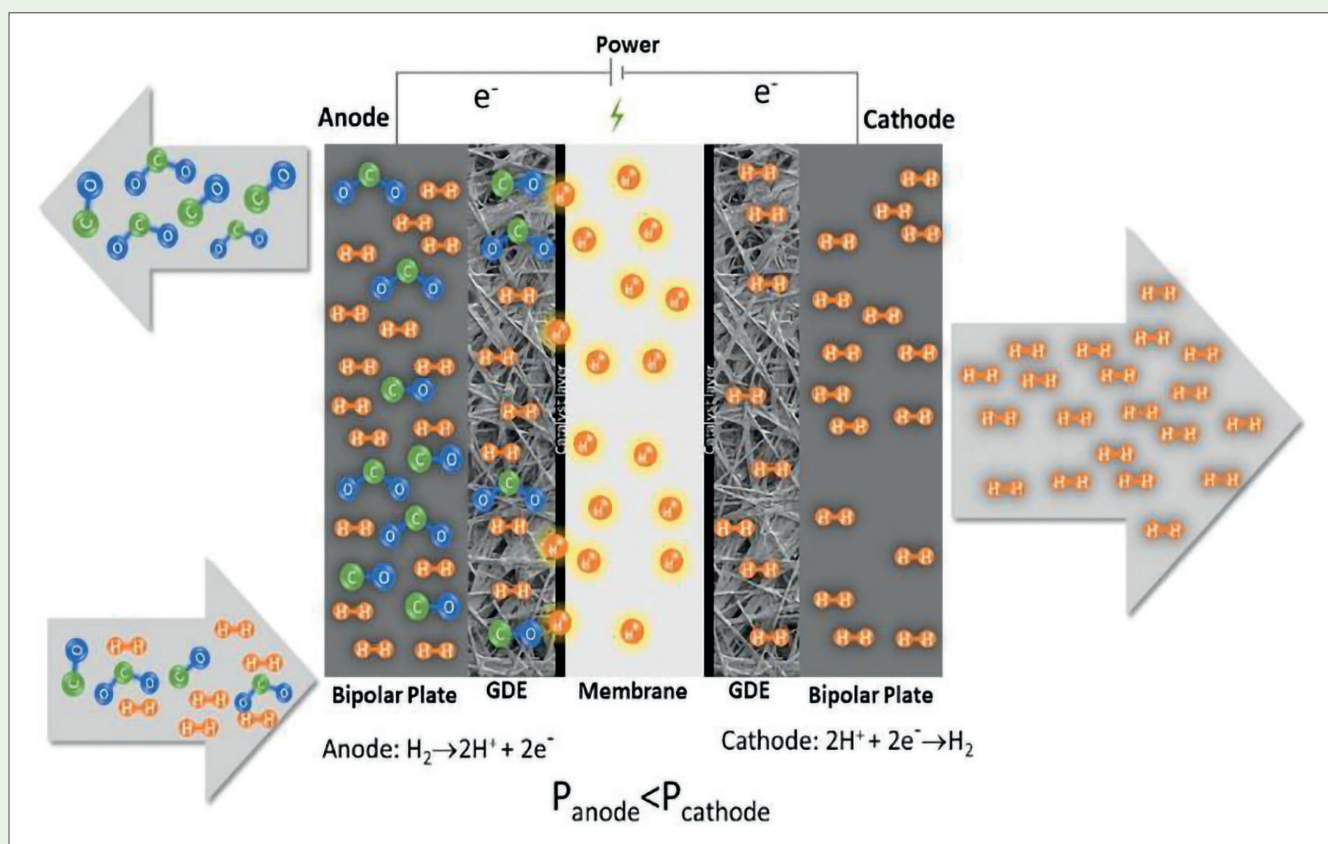


Fig. 1 - Compressore elettrochimico di idrogeno (Electrochemical Hydrogen Compressor, EHC) [6]

siderando la produzione, la sua compressione meccanica rappresenta il costo principale in una struttura decentralizzata, essendo responsabile del 54% del CAPEX, del 28% del consumo totale di energia e del 18% del OPEX di una stazione di rifornimento di idrogeno [3]. Per questi motivi l'ottimizzazione dei compressori non-meccanici è al centro della ricerca di questi ultimi anni. Sistemi come compressione criogenica [4], a idruro metallico [5, 6], ad adsorbimento-desorbimento su materiali porosi [3] e compressione elettrochimica di idrogeno [5-7] sono delle ottime alternative. La prima combina la liquefazione e la compressione dell'idrogeno, ha però lo svantaggio del costo elevato e della difficile gestione termica. I compressori ad idruro metallico e ad adsorbimento-desorbimento sono comunemente noti come compressori "azionati termicamente" poiché sfruttano dei cicli termici per adsorbire e successivamente desorbire l'idrogeno ad alta pressione; i primi sfruttano le proprietà di composti intermetallici che formano idruri, i secondi dei materiali altamente porosi con un'elevata area superficiale e quindi un elevato potenziale di adsorbimento, come per esempio i carboni attivi. In ultimo, il compressore elettrochimico è una tecnologia molto promettente in quanto abbina alla compressione la purificazione dell'idrogeno grazie al principio elettrochimico su cui si

basa, ossia l'ossidazione dell'idrogeno impuro all'anodo e l'evoluzione di idrogeno puro e ad alta pressione al catodo. Il nucleo di questo dispositivo è solitamente chiamato *membrane electrode assembly* (MEA) ed è basato su un insieme comprendente due elettrodi a diffusione di gas (GDE) e una membrana a scambio protonico (Fig. 1).

L'idrogeno è quindi un potenziale combustibile green con innumerevoli vantaggi, tuttavia, per un uso diffuso e pratico sarà sicuramente necessaria un'ottimizzazione dei metodi di produzione e stoccaggio, ma, soprattutto, di una distribuzione sostenibile dal produttore agli utenti finali, grazie all'utilizzo di una rete di strutture di supporto e stazioni di rifornimento. L'obiettivo della ricerca scientifica ora in corso è quindi quello di sviluppare tecnologie per produrre, immagazzinare, trasportare e utilizzare l'idrogeno a costi abbastanza economici, in modo da competere con le fonti energetiche tradizionali come i combustibili fossili. Analizzando la letteratura scientifica e brevettuale, gli studi sulla produzione e lo stoccaggio dell'idrogeno hanno ricevuto crescente attenzione negli ultimi trent'anni, passando da una ventina di articoli nel 1990 a più di 1000 articoli nel 2021 (Fig. 2, sinistra), a denotare una crescente attenzione verso questo promettente vettore energetico. È interessante mettere in evidenza come l'Italia si

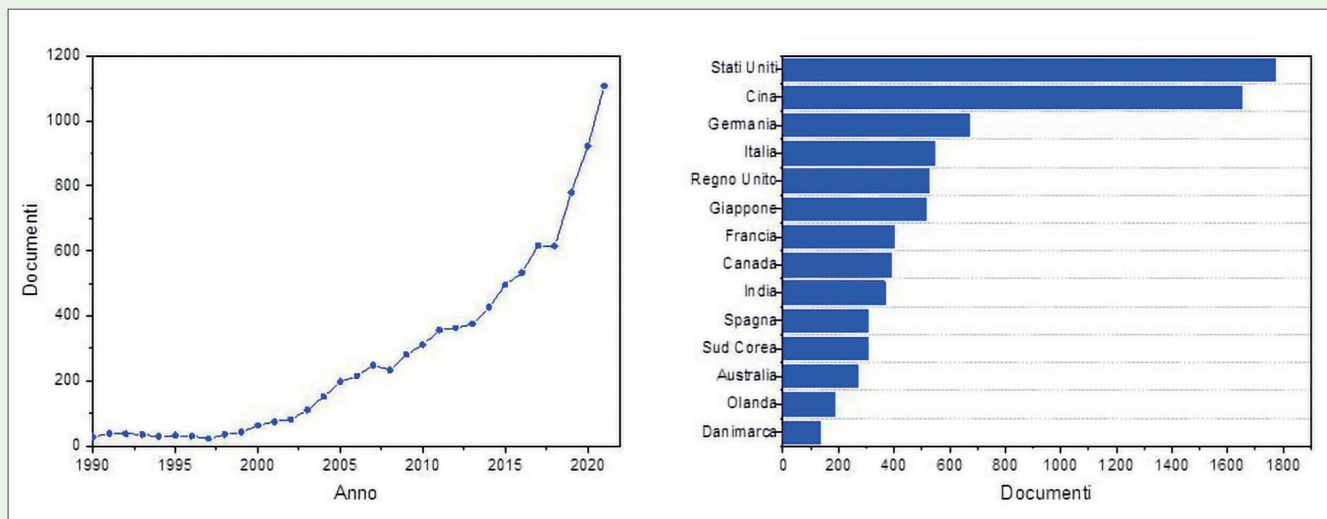


Fig. 2 - Ricerca effettuata utilizzando il database Scopus: "Parole chiave usate: hydrogen production and storage"

classifichi al quarto posto tra gli stati più attivi in questo ambito con circa il 6% degli articoli pubblicati (Fig. 2, destra). In questo contesto, presso il Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano, è stato avviato un progetto di dottorato su tematiche dell'innovazione e green stanziato dal PON Ricerca e Innovazione del Ministero dell'Università e della Ricerca. Il progetto ha il titolo "Innovazione ed ottimizzazione della filiera di trasporto e distribuzione dell'idrogeno come vettore energetico green e rinnovabile" e prevede la stretta collaborazione tra il gruppo di ricerca del Dipartimento di Chimica con la società Regas Srl di Treviglio (BG). L'obiettivo di questo progetto è lo studio e l'ottimizzazione della filiera di distribuzione dell'idrogeno, an-

dando a vagliare più aspetti di questa tematica, in particolare lo sfruttamento della griglia di distribuzione del gas naturale già presente sul territorio e il successivo step di separazione e compressione dell'idrogeno necessario per l'utilizzo efficiente di questo vettore energetico. In ambito idrogeno, Regas ha già sviluppato il prodotto HyCON (Fig. 3), un sistema pensato per l'integrazione delle energie rinnovabili con la rete del gas naturale. HyCON produce idrogeno verde da elettrolisi e successivamente lo inietta in maniera controllata e sicura all'interno della rete gas, andando a decarbonizzare le relative utenze e coordinando in maniera automatizzata il processo di *sector coupling*. Ad oggi, differenti Stati nel mondo hanno già intrapreso questa strada: l'obiettivo è far sì che anche l'Italia sia pronta per un futuro prossimo in cui l'idrogeno diventerà un concorrente concreto all'interno del mondo dell'energia globale.



Fig. 3 - Sistema HyCON progettato da Regas Srl

BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Armaroli, *Mem. e Rend. di Chim. Fis. Mat. e Sci. Nat.*, 2020, **138**, 251.
- [2] M. Trégaro, M. Rhani *et al.*, *Chinese J. Catal.*, 2020, **41**, 770.
- [3] G. Sdanghi, G. Maranzana *et al.*, *Energies*, 2020, **13**(12), 3145, DOI: [10.3390/en13123145](https://doi.org/10.3390/en13123145).
- [4] G. Sdanghi, G. Maranzana *et al.*, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2019, **102**, 150.
- [5] M. Rhani, M. Trégaro *et al.*, *Chinese J. Catal.*, 2020, **41**, 756.
- [6] G.N.B. Durmus, C.O. Colpan, Y. Devrim, *J. Power Sources*, 2021, **494**, 229743.
- [7] J. Zou, N. Han *et al.*, *Electrochem. Energy Rev.*, 2020, **3**, 690.



Società Chimica Italiana

La *Società Chimica Italiana*, fondata nel 1909 ed eretta in Ente Morale con R.D. n. 480/1926, è un'associazione scientifica che annovera quasi quattromila iscritti. I Soci svolgono la loro attività nelle università e negli enti di ricerca, nelle scuole, nelle industrie, nei laboratori pubblici e privati di ricerca e controllo, nella libera professione. Essi sono uniti, oltre che dall'interesse per la scienza chimica, dalla volontà di contribuire alla crescita culturale ed economica della comunità nazionale, al miglioramento della qualità della vita dell'uomo e alla tutela dell'ambiente.

La *Società Chimica Italiana* ha lo scopo di promuovere lo studio ed il progresso della Chimica e delle sue applicazioni. Per raggiungere questi scopi, e con esclusione del fine di lucro, la *Società Chimica Italiana* promuove, anche mediante i suoi Organi Periferici (Sezioni, Divisioni, Gruppi Interdivisionali), pubblicazioni, studi, indagini, manifestazioni. Le Sezioni perseguono a livello regionale gli scopi della Società. Le Divisioni riuniscono Soci che seguono un comune indirizzo scientifico e di ricerca. I Gruppi Interdivisionali raggruppano i Soci interessati a specifiche tematiche interdisciplinari.

La Società organizza numerosi convegni, corsi, scuole e seminari sia a livello nazionale che internazionale. Per divulgare i principi della scienza chimica nella scuola secondaria superiore organizza annualmente i *Giochi della Chimica*, una competizione che consente ai giovani di mettere alla prova le proprie conoscenze in questo campo e che seleziona la squadra nazionale per le *Olimpiadi Internazionali della Chimica*.

Rilevante è l'attività editoriale con la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale. Organo ufficiale della Società è la rivista *La Chimica e l'Industria*.

Nuova iscrizione

Per la prima iscrizione il Candidato Socio deve essere presentato, come da Regolamento, da due Soci che a loro volta devono essere in regola con l'iscrizione. I Soci Junior (nati nel 1987 o successivi) laureati con 110/110 e lode (Laurea magistrale e Magistrale a ciclo unico) hanno diritto all'iscrizione gratuita e possono aderire - senza quota addizionale - a due Gruppi Interdivisionali.

Contatti

Sede Centrale

Viale Liegi 48c - 00198 Roma (Italia)
Tel +39 06 8549691/8553968
Fax +39 06 8548734

Ufficio Soci Sig.ra Paola Fontanarosa
E-mail: ufficiosoci@soc.chim.it

Segreteria Generale Dott.ssa Barbara Spadoni
E-mail: segreteria@soc.chim.it

Amministrazione Rag. Simone Fanfoni
E-mail: simone.fanfoni@soc.chim.it

Supporto Utenti

Tutte le segnalazioni relative a malfunzionamenti del sito vanno indirizzate a webmaster@soc.chim.it.
Se entro 24 ore la segnalazione non riceve risposta dal webmaster si prega di reindirizzare la segnalazione al coordinatore
WEB giorgio.cevasco@unige.it

Redazione "La Chimica e l'Industria"
Organo ufficiale della Società Chimica Italiana
Anna Simonini
P.le R. Morandi, 2 - 20121 Milano
Tel. +39 345 0478088
E-mail: anna.simonini@soc.chim.it