

anno VII - N° 4 - LUGLIO/AGOSTO 2023



La Chimica e l'Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

2023

4



**Tecnologie sostenibili per
lo sviluppo di fine chemicals**

ISSN 2283-544X



Solvente ecocompatibile multi-uso

Polynt, costantemente impegnata nella formulazione e produzione di **prodotti chimici sostenibili**, evidenzia nella propria gamma ampiamente diversificata, una tipologia di solvente di nuova generazione, ecologico e sicuro, con applicazioni in numerosi campi, sia industriali che per la cura della persona.

Di-Lynt NAT/ES è un solvente estremamente versatile con contenuto di materia prima rinnovabile pari al **100%, bio-degradabile**, a basso livello di emissioni, privo di componenti tossici ed è in grado di sostituire efficacemente solventi organici pericolosi per uomo e ambiente.

Studi comparativi con i solventi più comunemente usati, ne mettono in risalto l'ottimo potere pulente nel tempo con apprezzabile **risparmio** sulle quantità da usare a parità di risultato finale e minori residui.

Di-Lynt NAT/ES è un prodotto etichettato come **NON PERICOLOSO - Reg (CE) N° 1272/2008**, facilmente biodegradabile secondo gli standard OCSE 301B e considerato NO VOC - Direttiva 2010/75/UE.

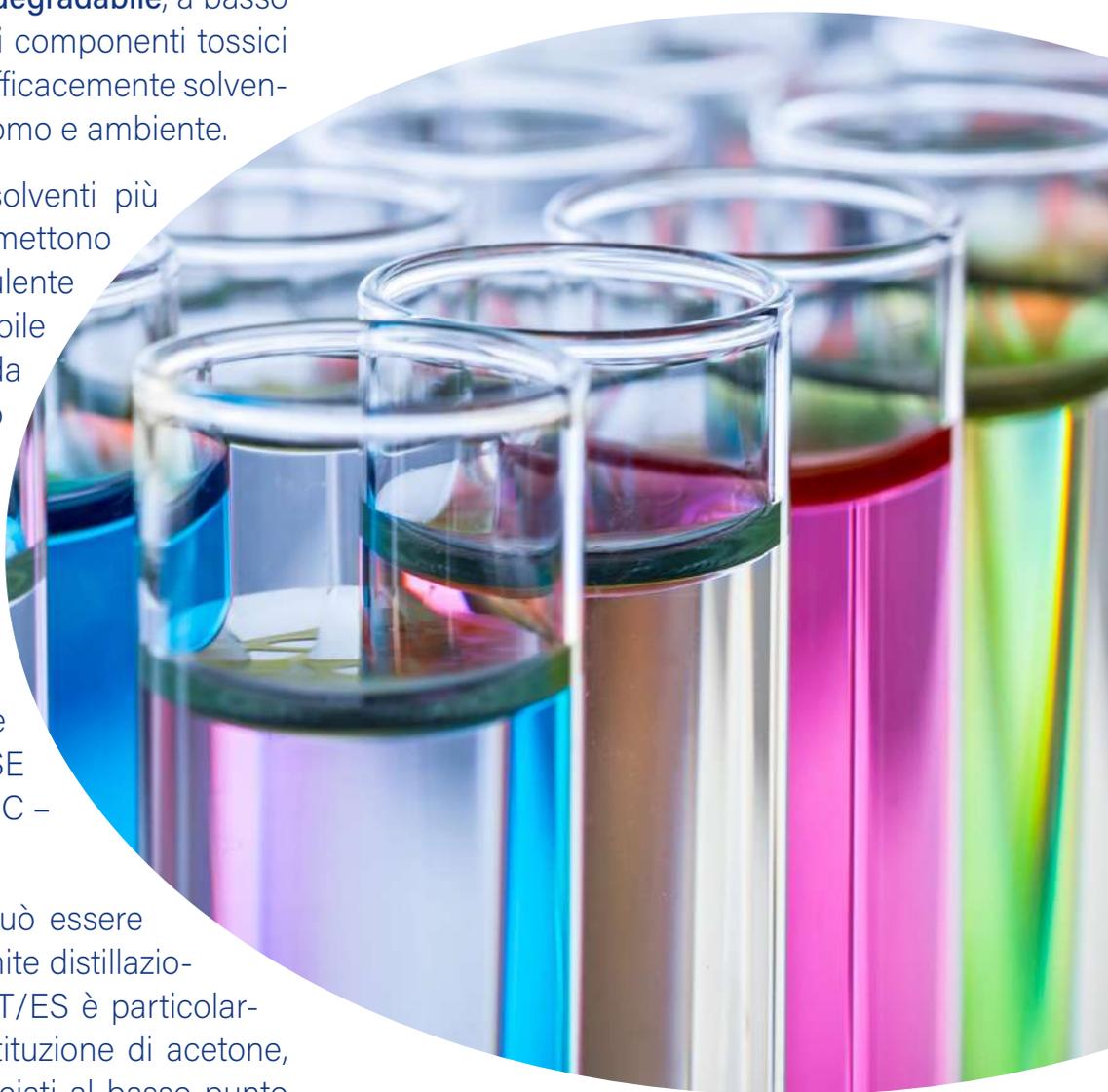
Inoltre, Di-Lynt NAT/ES può essere facilmente recuperato tramite distillazione sottovuoto. Di-Lynt NAT/ES è particolarmente indicato per la sostituzione di acetone, eliminandone i rischi associati al basso punto di infiammabilità.

La **versatilità** di Di-Lynt NAT/ES è confermata dal fatto che i seguenti polimeri possono essere dissolti in Di-Lynt: Nitrato di cellulosa, Resine Poliuretaniche, Poliesteri Insature, Vinilestere, Viniliche, Epossidiche, Acriliche, Alchidiche,

Ammino-plastiche e Siliconi.

Di conseguenza Di-Lynt NAT/ES è suscettibile di utilizzo per la **pulizia** su scala industriale di sistemi Poliuretanic ed Acrilici, Compositi termoindurenti e degli attrezzi ed oggetti adoperati con le vernici (pennelli, pistole a spruzzo, recipienti di vario tipo e dimensioni).

Ottimo diluente per vernici è anche un buon solvente in fase di formulazione delle stesse.



Di-Lynt NAT/ES può essere inoltre usato per la rimozione di vernici e rivestimenti protettivi da superficie di legno, metallo ed altri tipi di superficie e, come tale risulta idoneo alla rimozione di graffiti.



L'INNOVAZIONE È POSSIBILE, SPESSO NECESSARIA... MA È ANCHE REMUNERATIVA?



L'industria dei prodotti di "chimica fine", se includiamo i prodotti farmaceutici, è molto variegata. Si tratta di prodotti di sintesi o di estrazione e relative formulazioni. I quantitativi vanno da produzioni a livello di grammi a centinaia di tonnellate ed oltre, con un intervallo di prezzi che va da 10€ o meno fino a valori superiori al milione di euro.

Diversi anni fa, il prof. Sheldon, introducendo la sua metrica, basata sul fattore E (*Environmental factor*), sottolineò che l'industria dei prodotti di "chimica fine" arriva a produrre un quantitativo di scarti, con una forte incidenza da parte dei solventi usati, che va dai 4 kg fino a valori superiori ai 100 kg per 1 kg di prodotto! Perché? Qualche attenuante? A parziale giustificazione è da sottolineare che in questo settore industriale solitamente ci sono: a) produzioni spesso di scala piccola-media; b) utilizzo di reattori *batch* multifunzionali e spesso non adeguatamente dimensionati; c) sintesi che richiedono più passaggi (il numero di passaggi per un API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) è solitamente compreso tra 6 e 8; d) la vita commerciale del prodotto è relativamente breve-media; e) il tempo per lo svi-

luppo di un processo produttivo (in particolare per i nuovi farmaci) è molto breve; f) le specifiche e le regole di produzione sono molto severe per ottenere prodotti ad elevata purezza; g) spesso vincoli di proprietà intellettuale impediscono di migliorare un processo produttivo da parte di terzi. Inoltre, esiste una resistenza ad utilizzare reazioni e metodiche nuove non solo per i ricercatori ma soprattutto per la dirigenza industriale che ha paura di investire in risorse, aggiornamenti professionali, competenze esterne e multidisciplinari e, soprattutto, in apparecchiature e deve fare i conti con i costi ed i tempi necessari perché si crei il know-how necessario e la sua applicabilità a più prodotti.

Una frase che ho sentito spesso durante il mio lavoro di consulente quando proponevo tecnologie alternative, in particolare su scala industriale, era: *"ma non possiamo usare quello che abbiamo già anche se è meno efficiente?"*. La metathesiofobia, cioè la paura del cambiamento, si oppone alla visione creativa, all'innovazione reale, che non è però seguire la moda del momento. In particolare questo ultimo aspetto vale per un ricercatore accademico che spesso usa una nuova tecnologia o un nuovo protocollo senza preoccuparsi di uno sviluppo realizzativo sostenibile del suo processo, per fare cioè quello che ha sempre fatto, ma potendo così ottenere una nuova pubblicazione...

Ma, senza dubbio, è possibile implementare la situazione attuale e molti processi nuovi o migliorati producono meno scarti rispetto al passato. Diversi strumenti/strategie possono essere ora disponibili per i chimici che collaborano o che lavorano nelle industrie della "chimica fine" per raggiungere l'obiettivo della minimizzazione dei rifiuti.

In questo numero sono state considerate diverse tecnologie di sintesi/estrazione con relativi vantaggi e problematiche da affrontare: elettrochimica sintetica, fotochimica, meccanochimica, spesso

accoppiate con processi in continuo, utilizzo di microonde per riscaldamenti alternativi che, oltre a processi estrattivi qui descritti, possono trovare ampio spazio anche nella sintesi, utilizzo di reazioni in flusso che possono rendere possibili processi non realizzabili in reattori convenzionali. Alcune di queste tecnologie hanno un passato glorioso ma spesso erano e sono ancora viste come tecnologie “esotiche” e/o con problemi realizzativi ingenti. Questo è in parte vero ma qui nasce l’innovazione per realizzare apparecchiature industriali che riducano o eliminino gli attuali inconvenienti, grazie alla collaborazione tra chimici, ingegneri di processo e altri attori aventi competenze opportune. Di conseguenza, queste tecnologie potrebbero, anzi dovrebbero, entrare nel bagaglio culturale di molti chimici di sintesi ed essere

applicate anche in processi su larga scala, come già avviene in altri Paesi, dove medie e grandi industrie e gruppi accademici interessati alle loro applicazioni hanno già intravisto enormi potenzialità realizzative per avere sintesi più sostenibili e maggiormente rispettose dell’ambiente. Anche l’accademia può fare la sua parte proponendole come potenziali alternative a procedimenti più tradizionali. La creazione/implementazione, infine, di parchi tecnologici dotati di opportuni prototipi e personale adeguato dovrebbe permettere a ricercatori accademici ed industriali, a costi contenuti, di sperimentare protocolli di sviluppo di ricerche innovative.

Ovviamente esistono anche altre tecnologie interessanti qui non considerate che spero potranno essere oggetto di futura pubblicazione in questa rivista.

Abbiamo ritenuto opportuno inserire in questo numero anche un contributo sull’uso dell’intelligenza artificiale che, oltre a permettere di progettare nuovi farmaci, dovrebbe offrire la possibilità di ottimizzare reazioni chimiche ed individuare nuovi protocolli e/o reagenti/catalizzatori per ottenere

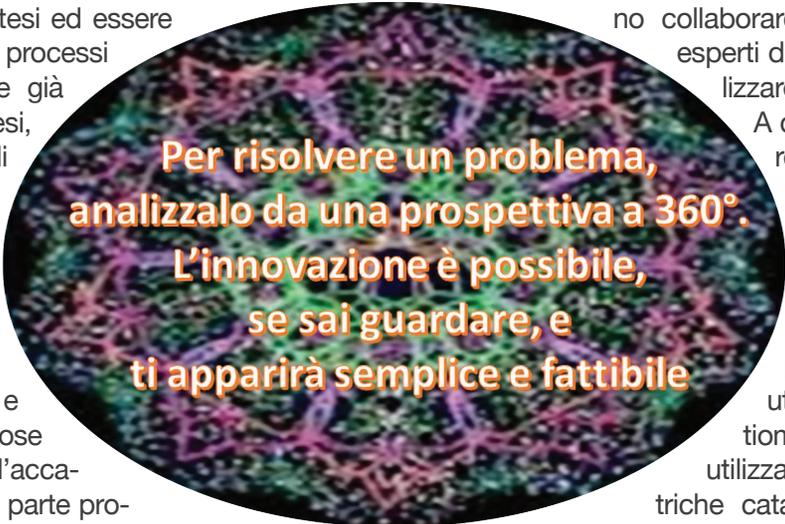
questo. L’uso dell’intelligenza artificiale può essere o diventare uno strumento potente anche per i chimici di processo a condizione che: a) siano disponibili set di dati completi e imparziali (molti set di dati storici sono distorti e ci si può aspettare, quindi, che funzionino male); b) la pratica della chimica cambi in futuro in modo significativo per fornire *database* adatti per l’addestramento di modelli di apprendimento automatico (*machine learning*, ML) e per verificare e valutare le risposte ottenute; c) una rappresentazione strutturale efficace porti a una migliore comprensione del meccanismo di una reazione. Anche se tutti noi possiamo migliorare la nostra alfabetizzazione ML imparando alcuni concetti e linguaggio di base, ci sarà comunque

bisogno di chimici qualificati e che sappiano collaborare efficacemente con esperti di *data science* e/o utilizzare gli strumenti stessi.

A questo proposito, vorrei ricordare uno studio di *modelling* di molti anni fa [A. Zaliani, E. Gancia, O. Piccolo, effettuato in Chemi & Italfarmaco SpA] per progettazione/utilizzo di legandi enantiomericamente puri da utilizzare in sintesi asimmetriche catalizzate da complessi metallici e che si basava su calcoli

in silico di angoli di legame (*bite angles*) per alcuni complessi difosfinici di rodio e sul confronto di proprietà elettroniche calcolate con i dati di potenziale ossidativo sperimentale (E^0) dell’atomo P ottenuti all’università dal prof. Sannicolò e coll. mediante voltammetria ciclica. Questo studio, oltre ad essere a quel tempo innovativo e di estrema utilità applicativa a livello industriale, permise, inoltre, di capire perché due legandi chirali molto noti e di ampio utilizzo dessero una risposta totalmente diversa quando complessati con il rutenio in una reazione di interesse industriale.

Riprendendo per concludere il titolo, l’innovazione, a mio parere, è possibile, spesso è necessaria e può essere remunerativa in un tempo breve-medio, se ci si crede e si opera di conseguenza.



**Per risolvere un problema,
analizzalo da una prospettiva a 360°.
L’innovazione è possibile,
se sai guardare, e
ti apparirà semplice e fattibile**



**KAHLBERG
CONSULTING**

UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

REACH Europeo

POLIMERI - Consorzi, Grouping, RegISTRAZIONI

PRODUCT SAFETY (GHS;SEA;CLP;GB-CLP)

KKDIK - REACH Turco

UK REACH

K-REACH - Corea

COSMETICA

BIOCIDI

MOCA - Materiali/oggetti a contatto con alimenti

DB REACH Polymers

IL MIGLIOR SOFTWARE

per la gestione del vostro

PORTFOLIO POLIMERI

secondo regolamento REACH

Formulazione

Gruppi funzionali

Proprietà chimico-fisiche

Notifica

Altre importanti funzioni

in collaborazione con



Know the rules, play your market.

EUROPA - TURCHIA - UK - COREA - RESTO DEL MONDO
www.kahlbergconsulting.com



Immagine di copertina per gentile concessione di Procos SpA, Cameri (NO)



- EDITORIALE**
- 3 L'INNOVAZIONE È POSSIBILE, SPESSO NECESSARIA... MA È ANCHE REMUNERATIVA?**
Oreste Piccolo
- FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA**
- 8 L'ATTIVITÀ DELLE INDUSTRIE DI CHIMICA FINE E DELLE SPECIALITÀ CHIMICHE IN ITALIA**
Ferruccio Trifirò
- CHIMICA & INDUSTRIA**
- 11 FLOWCHEMISTRY: BELLA, MA POSSIBILE?**
Jacopo Roletto, Matteo Baudino, Alessio Tacchi
- 18 LUPPOLATURA PIÙ EFFICIENTE CON LE MICROONDE**
Lorenzo Rossi, Franco Visinoni, Diego Carnaroglio
- 24 LA MECCANOCHIMICA E L'INDUSTRIA**
Evelina Colacino, Francesco Delogu

30 ELETTROSINTESI ORGANICA ED ELETTROCARBOSSILAZIONE
Christian Durante, Abdirisak Ahmed Isse, Marco Fantin

36 SINTESI PER VIA FOTOCHIMICA DI COMPOSTI ETEROICICLICI
Maurizio D'Auria, Rocco Racioppi

41 BANCHE DATI ED AI IN DRUG DISCOVERY
Andrea Zaliani

CHIMICA & MATERIALI

46 SILVER PERSPECTIVES
Alberto Cremona, Gerhard Mestl

RECENSIONI LIBRI

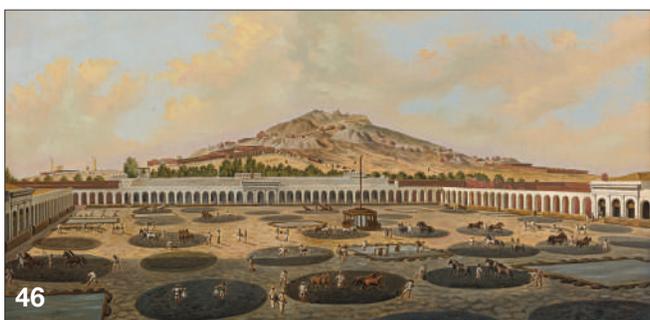
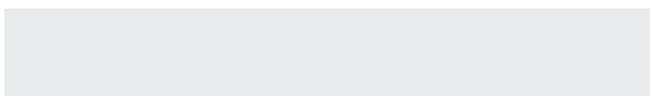
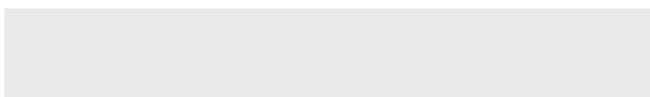
53 LE GIOIE DELLA SCIENZA
Otto brevi lezioni per esercitare il metodo scientifico ogni giorno
Marco Taddia

DALLA LETTERATURA

54 a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

57 CHIMICA FINE E FINE DELLA CHIMICA
Claudio Della Volpe



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

Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera, Silvia Bordiga, Martino Di Serio,
 Matteo Guidotti, Mario Marchionna, Carmela Maria Montone,
 Oreste Piccolo, Anna Simonini, Adalgisa Sinicropi, Marco Taddia,
 Ferruccio Trifirò

COMITATO SCIENTIFICO

Alessandro Abbotto, Eleonora Aquilini,
 Michael Assfalg, Maria Laura Bolognesi, Paolo Caliceti,
 Luigi Campanella, Sergio Carrà, Silvia Colombo,
 Claudio Greco, Gaetano Guerra, Alceo Macchioni,
 Piero Mastrorillo, Moreno Meneghetti,
 Luigi Mondello, Antonio Proto, Raffaele Riccio

HANNO COLLABORATO

Claudio Della Volpe,
 Silvia Cauteruccio, Monica Civera

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
 domiciacipriani@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



L'ATTIVITÀ DELLE INDUSTRIE DI CHIMICA FINE E DELLE SPECIALITÀ CHIMICHE IN ITALIA

 L'Associazione Nazionale Imprese Chimica Fine e Settori Specialistici (AISPEC), è una delle 16 Associazioni di Federchimica e raggruppa 280 imprese di chimica fine e dei settori specialistici. All'interno di AISPEC ci sono 13 gruppi merceologici che coprono le seguenti quattro aree: chimica fine e specialità chimiche; prodotti cosiddetti "specialistici"; prodotti chimici derivanti da biomassa; servizi per l'industria chimica. L'area della "Chimica fine e delle specialità chimiche", oggetto di questa nota, produce principi attivi, formulati, additivi e ausiliari, enzimi e ingredienti funzionali, aromi e fragranze, prodotti dell'agroindustria, destinati a molteplici settori dell'industria manifatturiera. I gruppi merceologici di quest'area sono: Ausiliari per la detergenza e tensioattivi; Additivi e coadiuvanti per alimenti; Amidi e derivati; Aromi e fragranze; Chimica degli intermedi e delle specialità; Materie prime per integratori alimentari e alimenti funzionali; Materie prime per l'industria cosmetica e additivi per l'industria cosmetica e farmaceutica. Le aziende legate a questi gruppi producono e commercializzano i prodotti che sono indicati in questa nota.

Ausiliari per la detergenza e tensioattivi

Il gruppo fornisce additivi e ausiliari per la detergenza, ma anche per la polimerizzazione e tensioattivi. Questi ultimi sono i prodotti principali di tale settore e vengono impiegati come detergenti, disperdenti, emulsionanti, inibenti, schiumogeni o antischiuma e solubilizzanti. Sono presenti in questo gruppo anche i prodotti dell'oleochimica che provengono dalla catena agro-alimentare e vengono trasformati in prodotti utilizzati nelle seguenti industrie: detergenza, cosmetica, farmaceutica, materie plastiche, gomma, carta, vernici e nell'edilizia.

Additivi e coadiuvanti per alimenti e materie prime per integratori alimentari

I prodotti di questo gruppo sono: additivi alimentari, enzimi, coadiuvanti tecnologici, ausiliari per enologia e altri ingredienti funzionali per l'industria alimentare. Il ruolo degli additivi alimentari e degli enzimi è quello di preservare le caratteristiche dei cibi, prodotti dall'industria alimentare, per ottenere alimenti sicuri, appetibili e di elevato valore nutrizionale. Gli additivi, oltre che preservare la qualità nutrizionale degli alimenti, migliorano la loro qualità di conservazione, creano determinate caratteristiche nutritive, conservano o migliorano la consistenza, la struttura e altre proprietà sensoriali. Inoltre, sono anche prodotte vitamine e sostanze con attività simil-vitaminica, acidi grassi essenziali e polinsaturi, sali minerali, amminoacidi e peptidi, estratti vegetali naturali, fermenti lattici probiotici, sostanze prebiotiche, fibre vegetali e altre materie prime destinate alla preparazione di integratori alimentari e alimenti funzionali.

Amidi e suoi derivati

Gli amidi sono utilizzati essenzialmente nell'industria alimentare, farmaceutica, cosmetica e dei mangimi, ma anche nell'industria tessile, cartaria, degli adesivi, delle materie plastiche, dei detergenti e dei prodotti destinati all'edilizia. Gli amidi e derivati sono: destrosio, isoglucosio, sciroppo di glucosio, polioli e prodotti di fermentazione (come acidi organici ed amminoacidi). Inoltre, ci sono anche gli amidi nativi, ossia quelli non sottoposti a trattamenti chimici dopo la loro estrazione, e che sono impiegati come composti di partenza per la produzione di amidi modificati e di edulcoranti, che servono all'industria alimentare, cosmetica, dei mangimi e farmaceutica.



Aromi e fragranze

Gli aromi e le fragranze sono prodotti sia a partire da materie prime di origine naturale con procedimenti fisici, enzimatici e microbiologici, sia con sostanze ottenute per sintesi chimica. La funzione dell'aroma è impartire sapore a prodotti alimentari, bevande, mangimi per animali, prodotti medicinali, cosmetici e anche tabacchi. La funzione delle fragranze è invece donare una specifica nota olfattiva a moltissimi prodotti, da quelli della cosmetica e della profumeria a quelli per la pulizia della casa, dai detersivi ai deodoranti per ambiente a prodotti o repellenti da usare nel settore agrochimico, delle vernici, dei collanti e dei solventi.

Chimica degli intermedi e delle specialità

In questo gruppo sono presenti i seguenti 8 settori merceologici:

- 1) intermedi, additivi e ausiliari per l'industria tessile, utilizzati per facilitare il processo (aumentarne la velocità, operare in condizioni meno drastiche) e conferire determinate caratteristiche (colore, bianchezza, morbidezza etc.);
- 2) intermedi, additivi e ausiliari per l'industria cartaria, che sono sostanze chimiche di natura inorganica e organica che vengono aggiunte come additivi al materiale fibroso per migliorarne le proprietà o usati come ausiliari per facilitare le condizioni operative di produzione;
- 3) intermedi, additivi e ausiliari per l'industria conciaria, che consistono negli ausiliari utilizzati nelle operazioni di concia ed i prodotti chimici di rifini-

zione ossia impiegati nella fase finale di nobilitazione della pelle conciata (alcuni di questi ausiliari sono molecole naturali e semi-naturali originate da zucchero, per esempio amidi complessi, alchilpoliglucosidi esteri di acidi organici naturali esterificati con alcoli semplici);

4) intermedi, additivi ed ausiliari per il trattamento delle acque, che sono prodotti per la depurazione (coagulanti inorganici, flocculanti organici a scambio ionico, resine a scambio ionico, carboni attivi, agenti disinfettanti, tecnologia UV come biocida) e prodotti usati nel trattamento per impiego

industriale (inibitori di corrosione: antincrostanti, biocidi non ossidanti);

5) intermedi, additivi e ausiliari per l'industria delle materie plastiche e degli elastomeri, ossia agenti antinfiamma o ritardanti di fiamma, agenti nucleanti, espandenti, biocidi, antistatici e antinebbia, stabilizzanti, coadiuvanti di processo, modificatori delle proprietà meccaniche, coloranti e pigmenti, masterbatch (è una miscela a base di resina con elevata concentrazione di pigmenti ed eventuali additivi);

6) intermedi, additivi e ausiliari per l'industria del coating, che sono additivi per il trattamento superficiale, agenti antipelle, agenti bagnanti e disperdenti, agenti di reticolazione, agenti disaeranti, antischiuma, agenti di reticolazione, agenti lubrificanti, resine e leganti polimerici, colorati e pigmenti modificatori reologici, inibitori di corrosione;

7) intermedi, additivi e ausiliari per altre specialità industriali;

8) principi attivi, catalizzatori e prodotti di chimica fine.

Materie prime per l'industria cosmetica e additivi per l'industria cosmetica e farmaceutica

Sono sia di origine naturale, sia di natura chimica. Gli oltre ottomila ingredienti di questo gruppo, si possono suddividere nelle seguenti categorie: coloranti, emollienti e componenti oleosi, estratti naturali, filtri UV, principi funzionali, tensioattivi, emulsionanti ed altri ingredienti (alcune di queste materie prime sono esclusivamente di carattere cosmetico, mentre altre sono comunemente utilizzate anche in campo alimentare e farmaceutico e non solo).

PROMUOVIAMO INNOVAZIONE NEL MONDO DEGLI API

PROCOS S.P.A., appartenente al gruppo giapponese CBC Co., Ltd., è un'azienda specializzata nello sviluppo, produzione e vendita di Principi Attivi Farmaceutici (API), intermedi avanzati e servizi correlati all'industria farmaceutica.

Lo stabilimento produttivo sito in Cameri (NO) sorge su un'area di oltre 135.000 m² con un impianto multifunzionale all'avanguardia, in ottemperanza alle vigenti NBF (Norme di Buona Fabbricazione) ed ispezionato e approvato dai principali enti regolatori.

PROCOS è una società radicata sul territorio ma integrata in un network internazionale con sedi commerciali posizionate nelle zone geografiche più strategiche.



Non perdere l'occasione di venire a trovarci al nostro Stand di Barcellona. Creiamo insieme opportunità di networking e business .

CPHI WW, Fira Barcelona Gran Via, Spain

OTTOBRE 24 - 26, 2023

STAND NR. 7H30



PROCOS S.P.A.
VIA MATTEOTTI 249
28062 CAMERI (NO)
www.procos.it





FLOW CHEMISTRY: BELLA, MA POSSIBILE?

La chimica in flusso è un potente strumento in grado di garantire lo sviluppo di processi più efficienti e sostenibili, e la sua applicazione nell'ambito farmaceutico è destinata a crescere in futuro. Attraverso la descrizione di due reazioni condotte in Procos SpA, gli autori evidenzieranno le potenzialità di questa tecnica, ma anche le sfide ancora da affrontare per un suo maggiore uso a livello industriale.



Veduta aerea della Procos

Introduzione

L'interesse del mondo scientifico verso la chimica in flusso è cresciuto esponenzialmente nell'ultimo quarto di secolo, come si può notare dall'aumento di articoli pubblicati al riguardo negli ultimi 25 anni (Fig. 1) [1].

In realtà l'applicazione di processi in continuo è un concetto vecchio di oltre due secoli (il primo processo in continuo di cui si hanno fonti certe risale al 1769 e riguardava un brevetto per la costruzione di un mulino operante in continuo [2]), mentre l'industrializzazione di reazioni chimiche in flusso è un procedimento largamente applicato fin dagli inizi del secolo scorso, basti pensare al processo Haber-Bosch per la produzione di ammoniaca [3].

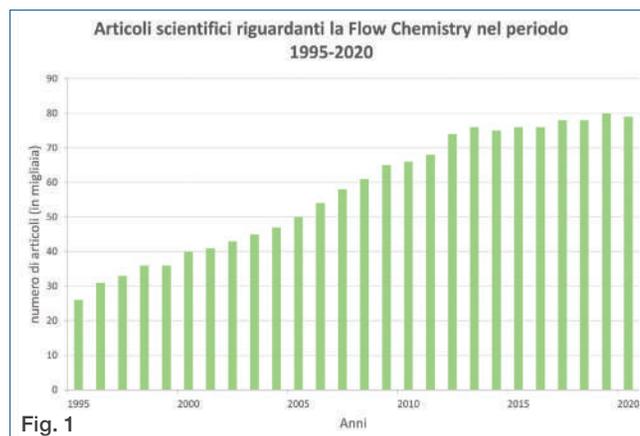
Inizialmente ristretta all'ambito petrolifero e alla sintesi di reattivi di ampio consumo, la *flow chemistry* ha visto un crescente interesse nei suoi confronti da parte delle aziende farmaceutiche fin dai primi anni 2000, e nelle ultime due decadi il suo impiego nell'ambito del Pharma è cresciuto, sia per sostituire

processi batch ormai datati, sia per sviluppare nuovi metodi di sintesi.

La possibilità di condurre reazioni in condizioni sperimentali non raggiungibili in batch, così come di utilizzare reattivi potenzialmente pericolosi o di isolare prodotti passando attraverso intermedi instabili, sono tutti fattori che rendono la chimica in flusso una pietra angolare per lo sviluppo futuro dell'industria farmaceutica.

Inoltre, la crescente attenzione verso lo sviluppo di processi sostenibili sta indirizzando la ricerca verso metodiche di sintesi più "green", quali fotochimica ed elettrochimica, e l'unico modo per industrializzare questo tipo di reazioni è attraverso processi in continuo [4, 5].

In Procos, la *flow chemistry* è utilizzata principalmente per reazioni condotte in condizioni criogeniche, come litiazioni o ossidazioni/riduzioni, o in step di sintesi che coinvolgono intermedi instabili e per i

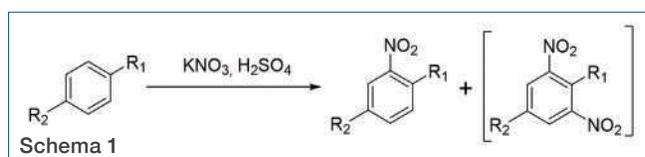


quali è quindi necessario avere un efficiente controllo dei parametri operativi oppure un tempo di residenza molto breve.

Di seguito sono presentati due esempi di reazioni in continuo che sono state studiate, ottimizzate e industrializzate in Procos.

Case Study 1

Il primo esempio che viene presentato è la nitratura di un anello benzenico disostituito (Schema 1).



La conduzione di tale reazione in un reattore batch comportava la formazione di elevate quantità di un'impurezza bis-nitrata la cui presenza, oltre ad abbassare la resa e la qualità del prodotto, comportava anche un rischio di sicurezza dato il carattere esplosivo dei composti aromatici polinitrati.

Per ovviare al problema, il processo è stato condotto in continuo tramite l'uso di un CSTR (*Continuous Stirred Tank Reactor*) (Fig. 2).

Nelle fasi iniziali del progetto, lo studio della reazione in laboratorio ha permesso di individuare quattro variabili sperimentali che maggiormente influenzavano la formazione del composto polinitrato:

- temperatura di reazione;
- equivalenti di KNO_3 ;
- tempo di residenza;
- efficienza di miscelazione.

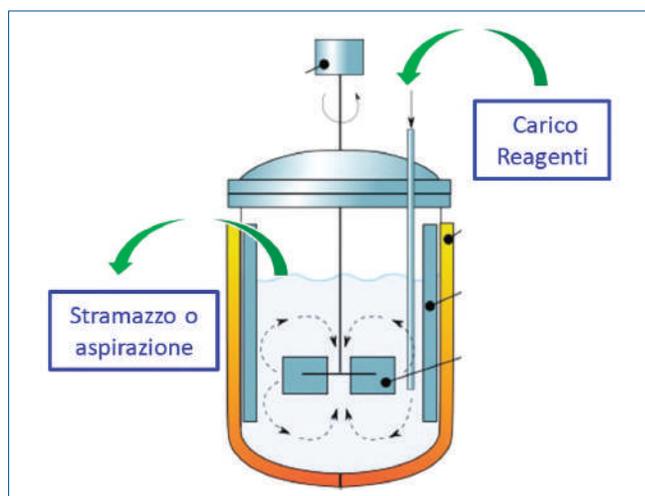


Fig. 2 - Schema di un reattore CSTR

Di questi parametri, gli equivalenti di KNO_3 e il tempo di residenza sono facilmente controllabili e scalabili tramite la gestione dei flussi in ingresso al CSTR, mentre lo studio calorimetrico della reazione permette di quantificare la sua esotermia, in modo da determinare lo scambio termico necessario per mantenere una temperatura costante all'interno del reattore.

Un discorso a parte va invece fatto per l'efficienza di miscelazione, in quanto è un parametro sperimentale raramente tenuto in considerazione nelle reazioni in reattori batch: solitamente si caricano i reattivi e i solventi e si mantiene un'agitazione ritenuta "adeguata" a garantire un mescolamento appropriato della miscela di reazione.

Nella chimica in flusso, invece, l'efficienza e la velocità di miscelazione dei reattivi assumono un'importanza fondamentale, basti pensare alle reazioni di *flash chemistry* condotte in secondi, o addirittura frazioni di secondo.

Nel nostro caso specifico, la natura bifasica della miscela di reazione e il tempo di residenza sufficientemente lungo hanno indirizzato la scelta del reattore verso una tipologia CSTR, in grado di garantire un'ottima miscelazione, ma dai primi dati ottenuti in laboratorio è emersa una dipendenza dalla velocità di agitazione del sistema bifasico (Fig. 3, 4).

Dal momento che la reazione desiderata avviene nel film interfascico del sistema, sulla base dei dati di laboratorio ottenuti utilizzando un CSTR da 20 mL, è stato costruito un modello matematico avente come riferimento il numero di Hatta [6], un parametro adimensionale che confronta la velocità di reazione in un film liquido con la velocità di diffusione attraverso il film stesso.

Definiti i vari parametri industriali costruttivi, come geometria del reattore, frangiflutti e/o tubi pescanti,

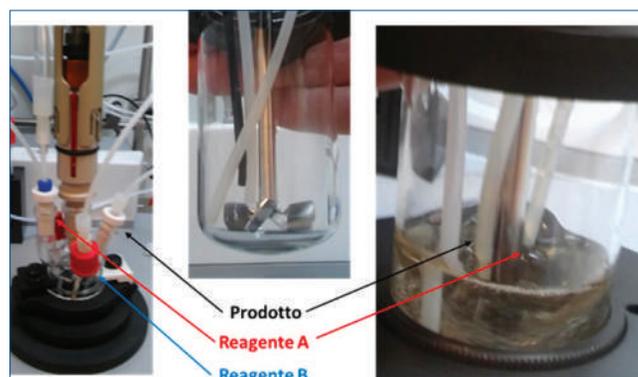
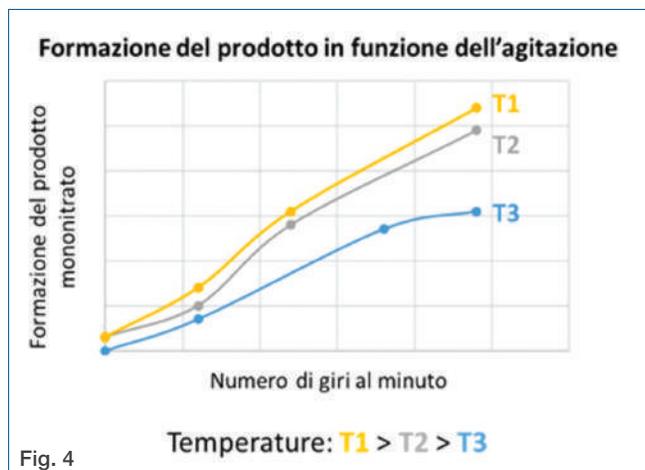


Fig. 3



tipo e forma dell'agitatore, il modello matematico è stato utilizzato per calcolare il numero di giri che il reattore industriale doveva avere per mantenere costante il numero di Hatta tra il reattore CSTR in laboratorio e il reattore CSTR in impianto.

Per quanto riguarda il dimensionamento del reattore industriale, questo è partito dalla definizione dei quantitativi di prodotto necessario e dal tempo di residenza desiderato per la reazione. Il volume del reattore è risultato essere di 4 L, necessario per ottenere la produzione richiesta in un tempo ragionevole.

Da qui le prime difficoltà relative al materiale di costruzione del reattore: trattandosi di un sistema corrosivo per l'acciaio, è stato necessario utilizzare l'Hastelloy C22, materiale difficile da lavorare e con limitazioni pratiche dal punto di vista meccanico. Il volume richiesto, nonché l'equipaggiamento necessario (sonde di temperatura, pescanti, stramazzo e agitatore) hanno richiesto una costruzione particolare che ha definito la geometria del sistema.

Un'altra problematica è emersa dagli aspetti di sicurezza, affrontati in modo sistematico tramite apposita analisi HazOp (Hazardous and Operability study, uno studio multidisciplinare con lo scopo di garantire la sicurezza dei processi chimici in contesti come Procos, definiti "ad alto rischio di incidente rilevante") [7]. In particolare, i limiti costruttivi del reattore ne hanno ridotto la pressione massima raggiungibile; è stato necessario collegare il reattore CSTR (Fig. 5) ai reattori di caricamento dei reagenti ed ai reattori ricevanti la miscela di reazione (smalti da 1600 L), includendo cicli chiusi e sfiati opportunamente tarati. Inoltre, dovendo necessariamente considerare anche eventuali problemi o anomalie, per garantire la

sicurezza è stato necessario dimensionare opportunamente il condotto di sfogo e, soprattutto, collegare un reattore aggiuntivo per emergenza (utilizzato anche per la miscela di reazione prima dello stato stazionario).

Andando a dimensionare invece lo scalaggio dal punto di vista termico, la prima cosa che emerge è che l'esotermia di questa reazione è molto marcata, come tipicamente si verifica per reazioni di nitrizzazione.

Fortunatamente però, in questo caso le temperature di esercizio non erano proibitive ed il dimensionamento termico non ha avuto particolari criticità.

Come risultato, lo scalaggio e la produzione sono avvenuti con successo, portando alla produzione delle quantità di prodotto desiderate nei tempi desiderati e, soprattutto, con la qualità desiderata: l'impurezza di bis-nitrizzazione è stata mantenuta <0,1% per tutta la durata del processo, monitorata con oltre 25 campioni ad intervalli fissi.

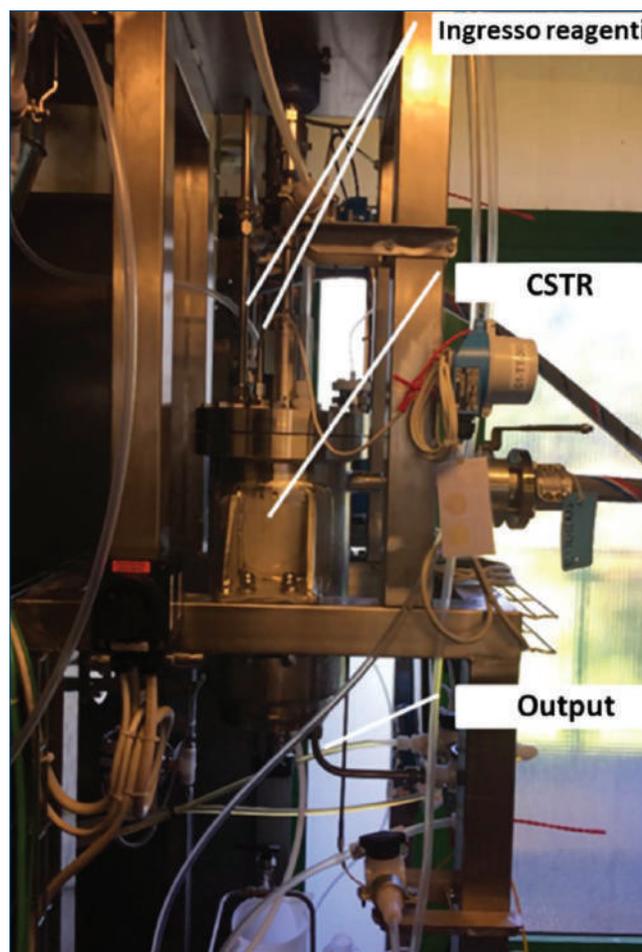


Fig. 5 - Foto del CSTR industriale da 4 L

Case Study 2

Un ulteriore aspetto importante della chimica in flusso che non è stato ancora approfondito, è la rapidità con cui è possibile raccogliere dati, addirittura in tempo reale, tramite l'uso di sonde in linea e la possibilità di effettuare molteplici prove in un lasso di tempo breve, fattore che permette ai ricercatori di esplorare più agevolmente le variabili sperimentali.

Questa rapidità di esecuzione ed analisi permette di rendere più veloce, e quindi più largamente applicabile, lo studio dello spazio sperimentale attraverso metodi multivariati, come il *Design of Experiments* (DoE) [8, 9], rendendo quindi più semplice sia l'identificazione delle condizioni di reazione ottimali, sia l'intervallo accettabile dei parametri di processo.

L'individuazione di uno spazio sperimentale all'interno del quale potersi muovere senza inficiare la qualità del prodotto è stata fondamentale per l'industrializzazione di un'altra reazione: la riduzione selettiva di un estere ad aldeide con DIBAL-H, evitando la sua ulteriore riduzione ad alcol (Schema 2). Fin dai primi test è apparso evidente come la riduzione selettiva dell'estere ad aldeide non fosse legata solamente agli equivalenti di DIBAL-H, ma che ci fossero altre molteplici variabili in gioco e che, soprattutto, tali variabili fossero tra loro dipendenti. Il primo passo è stato quindi l'individuazione delle variabili sperimentali maggiormente responsabili della buona riuscita della reazione, che sono risultate essere tre:

- equivalenti di DIBAL-H;
- temperatura della reazione;
- tempo di residenza.

Il passo successivo è stato, invece, determinare in che modo queste variabili interagissero tra loro, attraverso appunto un *Design of Experiments*.

Come evidenziato in Fig. 6, dallo studio multivariato è emerso come il parametro più importante fossero gli equivalenti di DIBAL-H, ma come ci fosse anche una correlazione tra DIBAL-H e tempo di residenza: come si può notare dal grafico, a pari equivalenti di DIBAL-H si nota un progressivo aumento dell'im-

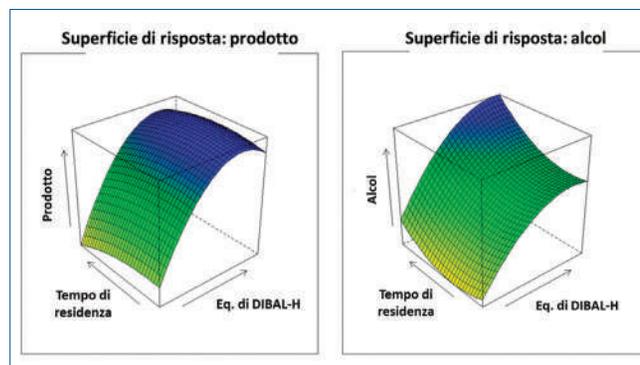
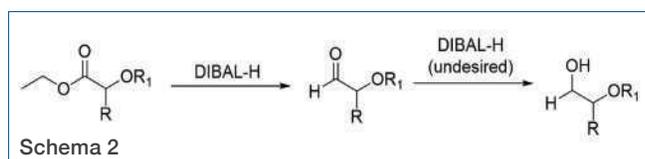


Fig. 6 - Superfici di risposta del prodotto e dell'alcol all'interno del dominio sperimentale studiato

purezza alcol al crescere del tempo di residenza. Un fatto abbastanza sorprendente è stato invece l'effetto della temperatura: la reazione è risultata essere sostanzialmente non dipendente dalla temperatura quando essa è mantenuta a ca. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Le condizioni ottimali di reazione prevedevano quindi un controllo accurato degli equivalenti di DIBAL-H e un tempo di residenza molto breve, il tutto mantenendo una temperatura non superiore ai $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nonostante la combinazione di questi tre fattori sia facilmente raggiungibile in un reattore CSTR in scala laboratorio, lo stesso non vale per un reattore CSTR industriale, dove, a causa del peggiore rapporto superficie/volume, si ha uno scambio termico sensibilmente inferiore.

Inoltre, uno studio calorimetrico della reazione ha evidenziato un'elevata esotermia (il calore emesso è circa un quarto di quello liberato dall'esplosione del tritolo), per cui per garantire il mantenimento di una temperatura sufficientemente bassa nell'ambiente di reazione era necessario diminuire l'emissione di calore nell'unità di tempo. Ridurre la concentrazione dei reattivi sarebbe stato economicamente svantaggioso, per cui l'unica alternativa percorribile era aumentare il tempo di residenza.

Basandosi quindi sui risultati del DOE effettuato e sulle interazioni tra le variabili che ne erano emerse, è stata esplorata una nuova porzione dello spazio sperimentale attraverso un secondo DOE (Fig. 7), che ha permesso di individuare delle condizioni operative applicabili in scala industriale.

La tempistica del progetto, molto stretta, ha portato ad una scelta obbligata, ovvero l'utilizzo di quanto già disponibile in termini di reattore, ma soprattutto sistemi di controllo, strumentazione e agitatore.

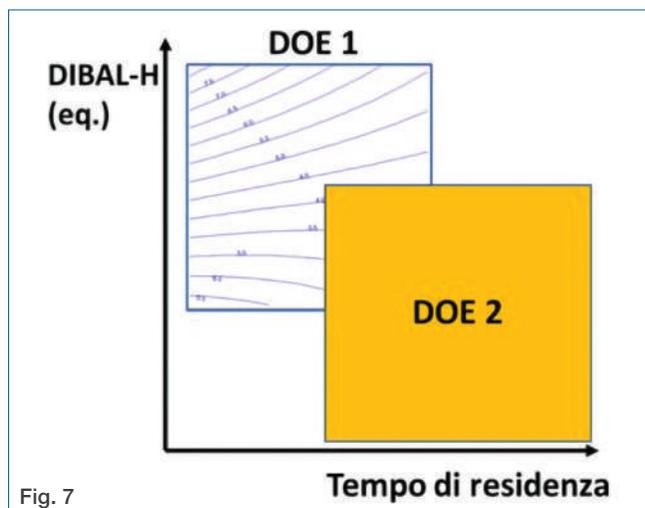


Fig. 7

Il dimensionamento a 4 L, con i tempi di residenza definiti dal DoE, portava ad un risultato soddisfacente in termini di kg/h di prodotto, per cui si è deciso di utilizzare il sistema presentato nel Case Study 1. Il passo successivo è stato verificarne il dimensionamento termico, molto più sfidante rispetto al passato per via delle temperature di esercizio a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Occorre ora notare che un grosso limite dei reattori CSTR è proprio la ridotta superficie di scambio termico, soprattutto se comparata a un reattore PFR (Plug Flow Reactor, schematizzato in Fig. 8) o a microreattori. Nel caso specifico, le dimensioni, la geometria ed il materiale di costruzione del reattore hanno limitato ulteriormente tale superficie; è stato subito evidente che la buona riuscita del processo era fortemente vincolata al coefficiente globale di scambio termico del sistema, che in questo caso non poteva essere stimato, ma andava verificato sperimentalmente, nelle condizioni di esercizio. Il risultato della determinazione è stato purtroppo negativo e quindi l'unica cosa da farsi nelle tempistiche disponibili è stata costruire un nuovo reattore (Fig. 9), ma utilizzando l'acciaio, avente conducibilità termica migliore dell'Hastelloy C22.

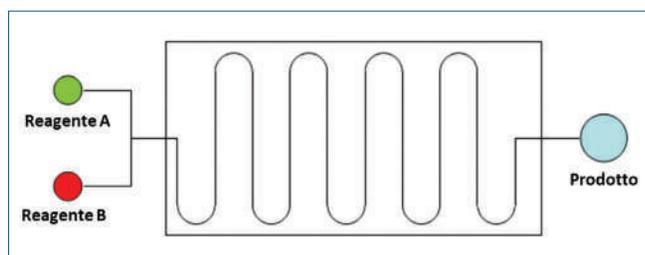


Fig. 8 - Schema di un reattore PFR

Anche con tale materiale, il dimensionamento termico ha previsto una temperatura di camicia di $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ per garantire la temperatura interna di processo di $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Definiti gli aspetti termici, il sistema è stato settato, come in precedenza, garantendo gli aspetti di sicurezza, resi più critici dall'utilizzo del DIBAL-H, materiale estremamente infiammabile e che potenzialmente libera idrogeno.

Dopo la reazione a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, il processo ha previsto delle fasi di spegnimento, work-up estrattivo e distillazione finale; oltre quindi a due reattori da 6.000 L per il carico delle due soluzioni di partenza (reagente di partenza e DIBAL-H), sono stati necessari altri 4 reattori, sempre da 6.000 L: uno per lo spegnimento, uno per il work-up estrattivo, uno per la distillazione finale e, anche in questo caso, uno per il "failure mode" e scarto delle miscele prima del raggiungimento dello stato stazionario.

Come per il Case Study 1, il risultato è stato molto positivo, con uno scalaggio ottimale in termini di resa e tempistiche e con una sorprendente selettività della reazione di riduzione, caratterizzata da livelli di estere di partenza e alcol molto bassi, entrambi inferiori all'1,5% per tutto il processo.



Fig. 9 - Foto del CSTR criogenico industriale

Flow chemistry nel Pharma: bella, ma possibile? Insomma, che dire, i risultati in termini di selettività e controllo ottenibili con tecnologie in continuo sono lampanti e ormai celebrati in più contesti, includendo anche esperienze industriali come descritto in precedenza.

Allora la domanda che sorge spontanea è la seguente: come mai la diffusione delle tecnologie in continuo è ancora così bassa in ambito chimico-farmaceutico, pur essendo una tecnologia consolidata in altri settori?

Proviamo a fare il punto con quanto descritto sopra: i casi presentati sono caratterizzati da necessità specifiche, in termini di sicurezza e selettività. L'implementazione in scala industriale di tali sistemi ha richiesto, oltre ad una conoscenza approfondita dei parametri di reazione, la realizzazione di sistemi "ad hoc" per l'uno o l'altro processo. I sistemi implementati costano relativamente poco, ma se compariamo il ROI (Return On Investment), cioè il tasso di rendimento (return) sul totale degli investimenti (investment) per tali attrezzature, con quello di un "normale" gruppo di reattori multiscopo (*multipurpose*) di tipo batch, ciò che viene spontaneo chiedersi è: non lo possiamo fare "in batch"?

E questa è proprio la domanda più ricorrente alla quale rispondere quando si propone un processo in flusso, specialmente se si parla di impianti, appunto, *multipurpose*.

Altri due gli spunti di riflessione che ci sentiamo di porre: partiamo da ciò che sta intorno al reattore in continuo; nei casi presentati, il numero di reattori batch, da 1.600 L o addirittura da 6.000 L, collegati all'unità in flusso è significativo. Considerando anche il reattore CSTR, è un numero di apparecchi decisamente elevato, anche per i processi batch più impegnativi. Qual è quindi la reale produttività del processo? Che vantaggio porta un elevato output di miscela di reazione, se poi il collo di bottiglia è rappresentato da ciò che c'è dopo la reazione, nelle fasi di *work-up* e/o isolamento? Probabilmente la reale sfida sta nel pensare, dimensionare ed implementare un processo completamente in flow, con le potenzialità e le limitazioni discusse fin qui.

Un ultimo spunto viene anche dagli aspetti regolatori e GMP: il settore farmaceutico è significativamente regolamentato ed il cambio da un reattore batch ad un reattore in flusso è tutt'altro che banale. Il fatto

che sia stata pubblicata la linea guida ICH Q13 per la *continuous manufacturing* è un chiaro segnale che la situazione si sta evolvendo [10].

Concludendo, pensando alla flow chemistry, il sogno è un processo interamente in continuo, intensificato e costante, magari regolato a feedback retroattivo tramite una tecnologia analitica di processo (PAT).

La realtà è che il contesto in cui operiamo è estremamente complesso, ma oggi abbiamo una nuova possibilità da esplorare, conoscere ed utilizzare per industrializzare processi innovativi, green e sostenibili.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://scifinder-n.cas.org/search/reference/646247fade0a2e71d0e08e34/1>
- [2] R.L. Hills, *Notes and Records of the Royal Society of London*, 1970, **24**, 254.
- [3] M. Appl, *The Haber-Bosch Process and the Development of Chemical Engineering. A Century of Chemical Engineering*, Plenum Press, 1982, 29-54.
- [4] D. Cambié, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**(17), 10276.
- [5] T. Noël, Y. Cao, G. Laudadio, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**(10), 2858.
- [6] P.A. Quadros, N.M.C. Olivera, C.M.S.G. Baptista, *Chem. Eng. J.*, 2005, **108**, 1.
- [7] B. Tyler, F. Crawley, M. Preston, *HazOp - Guide to Best Practice*, IchemE.
- [8] R.A. Fisher, *Br. Med. J.*, 1936, Mar. 14, **1**(3923), 554.
- [9] J.K. Telford, Johns Hopkins, *APL Technical Digest*, 2007, 27.
- [10] <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>

Flow Chemistry: Beautiful, but Attainable?

Flow chemistry is a powerful tool to develop more sustainable processes, and its application in pharmaceutical industries will surely increase in the near future. By describing two reactions already scaled-up in Procos SpA facility, the authors will highlight the potential of flow chemistry, but also the challenges and the issues that still require an improvement for a wider application of this technique.

PROPOSTA DI RESTRIZIONE EUROPEA SULLE SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE (PFAS)



Cosa sono i PFAS?

I PFAS (sostanze perfluoroalchiliche) sono una grande famiglia di migliaia di sostanze chimiche sintetiche costituite da catene di atomi di carbonio a lunghezza variabile legate ad atomi di fluoro e ad altri gruppi funzionali.

La presenza del legame carbonio-fluoro (uno dei legami chimici più forti nella chimica organica) fa sì che tali sostanze siano altamente persistenti e che possano continuare ad accumularsi nell'ambiente, senza degradarsi, per decenni o secoli.

I PFAS, inoltre, hanno la capacità di essere estremamente "mobili", ossia possono essere facilmente trasportati nell'ambiente e raggiungere aree remote e incontaminate. Molti PFAS possono poi avere effetti (eco)tossicologici e risultare quindi dannosi per la salute umana.

Viste le caratteristiche di tali sostanze, l'Europa (nello specifico, ECHA, l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche) sta attualmente valutando una restrizione ai sensi del Regolamento REACH.

Cosa prevede la restrizione in discussione?

Rientrano nello scopo della proposta di restrizione(1):

Any substance that contains at least one fully fluorinated methyl (CF₃-) or methylene (-CF₂-) carbon atom (without any H/Cl/Br/I atom attached to it).

Sono esclusi dalla definizione di PFAS esclusivamente alcuni specifici sottogruppi di PFAS in quanto completamente biodegradabili in condizioni ambientali normali.

Per le sostanze che rientrano nella definizione di PFAS, la restrizione prevede un divieto di produzione, utilizzo e immissione sul mercato; invece, per i PFAS presenti in una miscela, in un articolo o come costituenti di un'altra sostanza (quando presenti al di sopra di determinate concentrazioni) la restrizione prevede un divieto di immissione sul mercato.

La proposta di restrizione prende in considerazione due opzioni di restrizione. La prima è un divieto totale senza esenzioni e con un periodo di transizione di 18 mesi, mentre la seconda è un divieto totale con deroghe per usi specifici limitate nel tempo (18 mesi di periodo di transizione ai quali si sommano 5 o 12 anni di periodo di deroga). Al momento la seconda opzione risulta essere quella maggiormente sostenuta in quanto più bilanciata.

Quali settori e prodotti sono coinvolti?

I PFAS vengono utilizzati per rendere resistenti ai grassi e all'acqua materiali quali tessuti e tappeti; servono per fissare il rivestimento delle pentole antiaderenti, per le schiume antincendio, come rivestimento antipolvere per la microelettronica e sono usati nella produzione di cosmetici e di alcuni farmaci e per moltissime altre applicazioni.

La restrizione su cui sta lavorando ECHA riguarda più di 10.000 sostanze e prende in considerazione ben 14 settori di utilizzo diversi (e 78 sotto-usi!).

Tra i principali settori industriali coinvolti dalla proposta di restrizione sui PFAS vi sono: aerospaziale e difesa, automobilistico, aviazione, materiali a contatto con gli alimenti, tessile, cuoio e abbigliamento, prodotti per l'edilizia e per la casa, elettronica, antincendio, farmaceutico, trasformazione alimentare e articoli medici.

Il divieto proposto nella restrizione si applica anche per quegli usi che non sono esplicitamente menzionati nella restrizione.

Quali sono i prossimi step?

Il 22 marzo u.s. ECHA ha avviato una consultazione pubblica(2) che terminerà il 25 settembre p.v.. L'obiettivo della consultazione è di dare l'opportunità a chiunque abbia informazioni su PFAS di fornire il proprio parere. I comitati scientifici di ECHA per la valutazione dei rischi (RAC) e per l'analisi socioeconomica (SEAC) utilizzeranno poi il contributo della consultazione per valutare la restrizione proposta e formulare un parere in merito.

I due pareri dei comitati di ECHA verranno utilizzati dalla Commissione europea per prendere una decisione in merito; la Commissione valuterà in modo equilibrato sia i rischi identificati sia i costi e i benefici della restrizione.



LUPPOLATURA PIÙ EFFICIENTE CON LE MICROONDE

L'idrodistillazione assistita a microonde (MAHD) è una tecnica innovativa green per l'estrazione di componenti volatili da materiale vegetale che consente di ottenere rese estrattive superiori in qualità e quantità, con riduzione dei tempi e del consumo di energia ed acqua. In questo articolo, viene descritta l'applicazione di MAHD nel processo di luppolatura per produzione di birre artigianali, permettendo un incremento fino al 10% della resa di birrificazione ed una riduzione di consumo di luppolo fino al 40%.



Strobilo di luppolo Cascade

Introduzione

Il cambiamento delle richieste di mercato e l'urgenza di contrasto ai crescenti rischi climatici stanno accelerando lo sviluppo di processi produttivi a più alta efficienza ed ecosostenibilità. L'estrazione di prodotti naturali è tra i protagonisti di questa evoluzione, con particolare attenzione alla limitazione dei solventi organici in favore di alternative *green* come l'acqua, all'aumento della resa e alla qualità dell'estrazione e una riduzione dei tempi e costi energetici [1]. In questo senso, le microonde sono state estensivamente studiate, dato che permettono di generare un riscaldamento selettivo e rapido da poter sfruttare in processi simili [2]. Le microonde sono radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti,

che si pongono nell'intervallo di frequenza compreso tra i 300 MHz e i 300 GHz. Le frequenze 2,45 GHz e 915 MHz sono tra le più utilizzate in ambito scientifico ed industriale.

Le microonde sono già applicate in molti settori a livello industriale, quali metallurgia [3], ceramica [4] e trattamento del legno [5]. L'ambito di maggiore interesse resta però, ad oggi, quello alimentare per cibo e bevande, dove le microonde sono largamente utilizzate in passaggi come la pastorizzazione, la sterilizzazione, la cottura, l'essiccazione e lo scongelamento [6].

La loro applicazione ai processi di estrazione sta vivendo una transizione da una scala limitata al laboratorio ad una di livello industriale, con la finalità di rendere i processi produttivi più sostenibili (Fig. 1). In particolare, l'estrazione di prodotti naturali è di estremo interesse, considerando le quantità di materiale normalmente processato e, di conseguenza, i relativi costi in termini energetici e di solventi e l'impatto ambientale che ne deriva.

L'interesse negli olii essenziali è cresciuto negli ultimi anni grazie al loro sempre maggiore utilizzo in diversi settori, che includono l'alimentare, la farmaceutica e la cosmetica [7].

Con il termine olii essenziali si fa riferimento ad una classe di composti molto ampia di metaboliti secondari delle piante, che comprende terpeni, terpenoidi, fenilpropanoidi e vari composti volatili a basso peso molecolare, il cui scopo principale in natura è permettere l'interazione della pianta con



Fig. 1 - Milestone Ethos X 2.0 e Ethos XL, due esempi di strumenti a microonde per la distillazione di olii essenziali da prodotti naturali per finalità produttive

l'ambiente intorno e il controllo dello stesso [8]. Le loro funzioni spaziano dall'attrazione di insetti per l'impollinazione, all'inibizione della germinazione dei semi e alla comunicazione con altre piante, oltre ad attività di difesa, grazie alle loro proprietà insetticide e antifungine [9]. Dipendentemente dalla specie, possono trovarsi in diverse parti della pianta, compresi i fiori (luppolo, canapa, lavanda, rosa), le foglie (menta, alloro, salvia), semi (coriandolo), frutti (agrumi, anice), rizomi (zenzero).

In seguito a questo trend di mercato, congiunto con un interesse nell'ambito farmaceutico e nutraceutico, anche a livello accademico, è emersa la necessità di sviluppare metodi di estrazione all'avanguardia, che sostituissero i metodi convenzionali e ne superassero i limiti. Una tecnica usata per questa applicazione è l'idrodistillazione con riscaldamento convenzionale, molto diffusa, ma basata puramente su processi di convezione e conduzione di calore e, dunque, vincolata alla perdita di molta energia, ceduta all'ambiente, e ad una distribuzione del calore non omogenea. Inoltre, questa tecnica tende a degradare l'olio, modificando le sue caratteristiche aromatiche che non rispecchiano più quelle naturali della pianta. In passato sono state impiegate diver-

se tecniche di estrazione alternative, quali estrazione con solventi, estrazione con anidride carbonica supercritica, estrazione con acqua subcritica, estrazione con liquidi pressurizzati ed estrazione assistita da ultrasuoni [10]. Questi processi presentano, tuttavia, svantaggi in termini di costi operativi più elevati, resa più bassa e alto consumo energetico. In particolare, l'utilizzo di solventi comporta la necessità di effettuare successivi processi di purificazione, dal momento che possono determinare, anche in tracce, effetti negativi sulla salute dei consumatori dei prodotti così estratti [11].

L'applicazione delle microonde in un processo di estrazione di terpeni per idrodistillazione consente un riscaldamento omogeneo e selettivo della materia con cui interagiscono. Questo si traduce in una riduzione dei tempi di distillazione ed un controllo preciso della temperatura e, dunque, in una qualità dell'estratto superiore, il tutto senza l'utilizzo di solventi organici o sostanze chimiche. Trattandosi di un processo di idrodistillazione, la temperatura di lavoro è il punto di ebollizione dell'acqua. Nel caso specifico della distillazione di terpeni da matrici vegetali, l'acqua presente nella matrice viene riscalda-

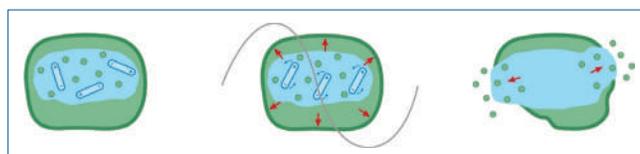


Fig. 2 - Meccanismo di estrazione con microonde di olii essenziali da matrice botanica

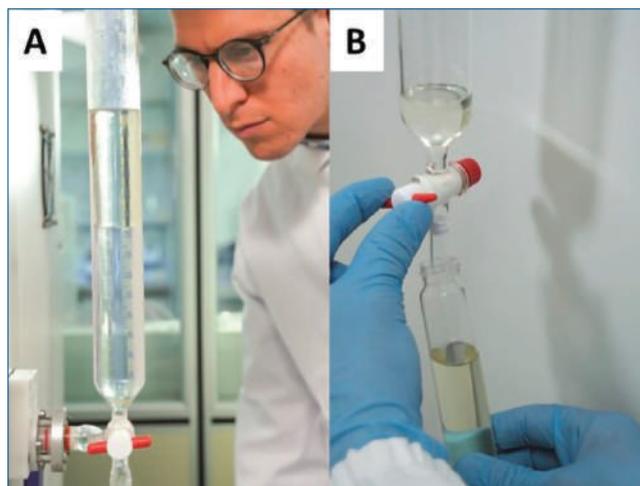


Fig. 3 - A) Condensazione e separazione degli olii essenziali e dell'acqua durante il processo di estrazione; B) recupero dell'estratto

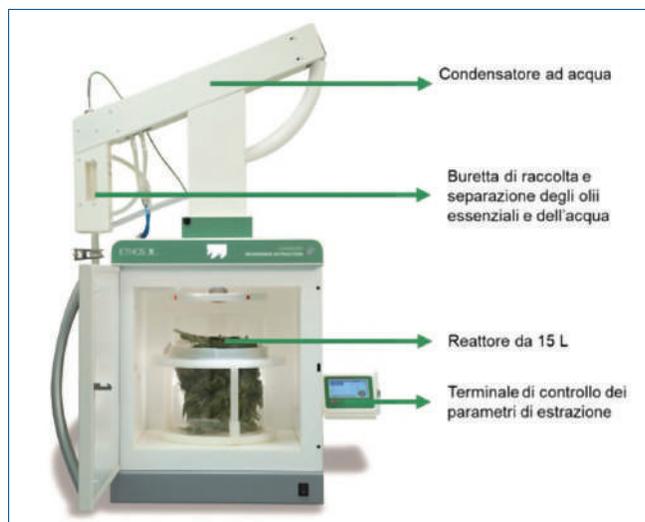


Fig. 4 - Schema delle componenti di Milestone ETHOS X 2.0, strumento dedicato alla distillazione di composti volatili da matrici vegetali

ta direttamente dalle microonde provocando un veloce rilascio degli analiti portati, distillati grazie alla generazione di vapore acqueo (Fig. 2) [12].

Queste molecole volatili, congiuntamente al vapore generato, vengono poi ricondensate. Essendo immiscibili con acqua, si osserva una separazione di fase, che consente un semplice recupero delle componenti terpeniche con un elevato grado di purezza, che non necessitano di ulteriori processi di purificazione e possono essere utilizzate nell'immediato oppure conservate (Fig. 3, 4).

Estrazione assistita a microonde di terpeni dal luppolo

Una delle fonti botaniche che recentemente sta guadagnando interesse proprio per il suo contenuto di terpeni è il luppolo. I luppoli sono infiorescenze dell'*Humulus lupulus*, anche noto semplicemente come luppolo comune [13]. Appartenente alla famiglia delle Cannabaceae, è una pianta originaria dell'Europa, dell'Asia sud-occidentale e del Nord America. Il luppolo comune cresce rapidamente, fino a raggiungere i 15-20 metri di lunghezza su steli ruvidi rivestiti di foglie lobate. A livello commerciale, viene coltivato per la raccolta dei fiori femminili, che crescono in strutture simili a coni, chiamate strobili, che maturano tra la fine dell'estate e l'inizio dell'autunno, e vengono utilizzati come ingrediente fondamentale nel processo di birrificazione. Il maggiore produttore a livello mondiale sono gli Stati Uniti e, in

particolare, la regione Yakima Valley è l'area di coltivazione più ampia, godendo di un clima mite ideale per la coltivazione di questa pianta.

Il 90% della produzione mondiale di questa pianta è destinata alla produzione di birra, divenendo input per lo sviluppo di nuove varietà di luppolo con caratteristiche organolettiche sempre più ricercate. All'interno del processo di birrificazione, il luppolo viene utilizzato per le sue proprietà amaricanti e aromatizzanti, oltre che per aumentare la stabilità e conservazione del prodotto finale, nella fase di bollitura e a ridosso o durante la fermentazione.

Il suo utilizzo si riflette nella ricerca di caratteristiche specifiche, ovvero il contenuto di α -acidi, una classe di composti organici che include l'umulone, e che, una volta isomerizzati, in bollitura permettono l'amaricatura della birra e di oli essenziali, responsabili, invece, del contributo aromatico.

La tendenza a ricercare un aroma luppolato più intenso ha portato questo mercato ad un impiego sempre più elevato di luppolo ed anche alla ricerca



Fig. 5 - ETHOS XL ed ETHOS X 2.0 durante l'estrazione di olio essenziale da luppolo in pellet (T90)



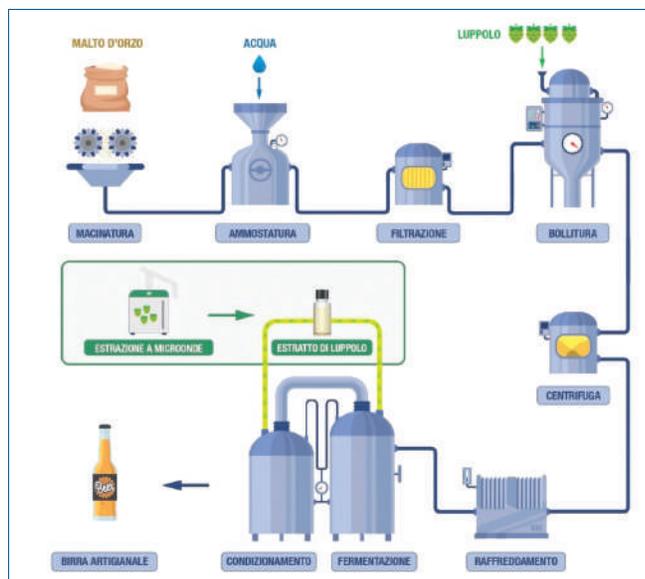


Fig. 6 - Schema del processo di birrificazione con aggiunta di olii essenziali di luppolo

di nuove tecniche di estrazione. La tecnica più comunemente utilizzata è un'estrazione a freddo delle componenti aromatiche più volatili chiamata *dry hopping*, che però ha dei limiti intrinseci. Essendo una estrazione a freddo è poco efficiente; allo stesso tempo, l'aggiunta di una matrice vegetale secca, che dunque assorbe birra, determina una riduzione importante della resa di produzione, specialmente per birre che richiedono quantità massicce di luppolo. È quindi seguito lo sviluppo di metodi alternativi che potessero ottimizzare questo processo di estrazione, che permettessero di aggiungere il luppolo con modalità e tempistiche diverse in un'ampia finestra del processo produttivo, che va dalla fase finale della bollitura alla fine della fermentazione.

Più recentemente si è diffuso l'utilizzo di estratti di luppolo, principalmente ottenuti con CO₂ supercritica, per sostituire il luppolo aggiunto in *dry hopping*, limitando così la perdita di birra. Questa soluzione ha, tuttavia, una resa aromatica differente rispetto ad un *dry hopping* tradizionale, cosa che scoraggia alcuni birrifici ad utilizzarla; inoltre, questi olii sono disponibili solo per alcune specie di luppolo, aspetto che limita la *blending* delle birre. Viene,

infatti, sfruttata la polarità e la viscosità della CO₂ supercritica, che determina, però, l'estrazione di α -acidi e della sola frazione volatile più lipofila [7]. In questo contesto, l'estrazione di olii essenziali attraverso l'idrodistillazione assistita a microonde (Fig. 5) rappresenta un'alternativa estremamente interessante per isolare in modo rapido, selettivo ed efficiente le componenti volatili del luppolo.

La distillazione (Fig. 6) può essere effettuata sul luppolo in pellet, comunemente usati nei birrifici, oppure sui coni, freschi o seccati. Il processo di distillazione assistita a microonde può essere svolto direttamente sul materiale fresco o previa reidratazione in caso di materiale secco. Questo processo richiede normalmente pochi minuti, ed è seguito dalla distillazione vera e propria con un sistema a microonde dotato di un condensatore integrato. Milestone Srl ha brevettato questa tecnologia [14] e propone, al momento, due diversi strumenti, ETHOS X 2.0 ed ETHOS XL, in base alla quantità di luppolo da processare. ETHOS XL è stato progettato per permettere ai birrifici artigianali di avere un'elevata capacità produttiva, permettendo di processare circa 15 kg di luppolo in pellet per turno lavorativo [15]. Entrambi i sistemi effettuano un riscaldamento a microonde selettivo sul materiale, consentendo una rapida evaporazione dei composti d'interesse e delle molecole di acqua contenute nel luppolo stesso, che vengono condensati e quindi separati. L'estratto così ottenuto è radicalmente diverso in termini di composizione rispetto agli estratti commercialmente disponibili ricavati per CO₂ supercritica, poiché offre un profilo terpenico sovrapponibile a quello originale del luppolo (Tab. 1).

Il processo di estrazione ha una durata che può variare tra i 30 e i 120 minuti con una resa superiore

Varietà di luppolo	Mircene (%)		Cariofillene (%)		Farnesene (%)		Umulene (%)	
	SFME	Certificato	SFME	Certificato	SFME	Certificato	SFME	Certificato
Citra	60,2	61,4	5,6	6,5	0,1	0,1	10,1	11,1
Cascade	29,7	30,8	10,9	10,2	9,1	9,3	17,3	24,6
Mosaic	59,1	60,2	3,7	4,3	0,1	0,1	9,1	10,8
Centennial	66,0	67,1	7,4	8,4	0,1	0,1	8,5	8,8

Tab. 1 - Contenuto % di mircene, cariofillene, farnesene e umulene nell'olio essenziale estratto con Ethos X per luppoli Citra, Cascade, Mosaic e Centennial, confrontato con le analisi fornite dal produttore (analisi GC-MS)



Fig. 7 - Aggiunta di estratto di luppolo nel fermentatore

al 95%, in base alla quantità di luppolo processato. In ogni caso, rispetto ad una idrodistillazione convenzionale il tempo si riduce sostanzialmente, minimizzando la degradazione termica e l'ossidazione dei composti. Questi aspetti si riflettono in un estratto di qualità superiore.

Utilizzo delle microonde nel processo di luppolatura

L'applicazione di questa tecnologia (denominata *True Hopping*) permette la distillazione e quindi l'utilizzo di olii essenziali di luppolo per la sostituzione parziale o totale del luppolo da aroma [16]. L'elevata efficienza estrattiva e la mancata aggiunta di matrice vegetale al processo determinano una riduzione dell'uso totale di luppolo e un aumento significativo della resa di produzione. In media, si può raggiungere una riduzione dell'utilizzo di luppolo intorno al 40%, mentre la resa di birra può aumentare del 10%, ottenendo un aroma comparabile al prodotto ottenuto per via convenzionale.

Questo tipo di distillato di luppolo viene aggiunto al mosto di birra a freddo, in una finestra di tempo compresa tra la fine della fermentazione e il momento antecedente l'imbottigliamento. Il bouquet aromatico che si ottiene è molto variegato e riflette le peculiarità delle varietà di luppolo utilizzate (Fig. 7).

Un altro aspetto interessante di questa tecnica riguarda l'amaricatura: è possibile utilizzare il luppolo esausto ottenuto dall'estrazione con microonde a tal scopo. Essendo già trattato durante il processo ad una temperatura intorno ai 100 °C, si osserva l'isomerizzazione degli α -acidi, consentendo la loro aggiunta direttamente in bollitura. Si apre così la pos-

sibilità di un ulteriore risparmio di luppolo, oltre che di utilizzo di varietà normalmente considerate prettamente da aroma, più costose, anche per questa fase. Il prodotto finito ottenuto con questa tecnica presenta caratteristiche organolettiche eccellenti, unite ad una stabilità nel tempo molto superiore rispetto al corrispettivo prodotto ottenuto con metodo tradizionale. L'aggiunta di un estratto consente, infatti, di limitare molto l'utilizzo di pellet e, di conseguenza, minimizzare processi ossidativi che inevitabilmente tendono a compromettere la qualità delle birre luppolate, già a distanza di pochi mesi dalla loro produzione.

Conclusioni

Lo sviluppo di metodi di estrazione più sostenibili ed efficienti, come l'idrodistillazione assistita a microonde, rappresenta il futuro prossimo e lontano dell'estrazione su scala industriale. L'ottimo riscontro dell'applicazione sul luppolo, e quindi nella birrificazione, dimostra come questa tecnica possa essere utilizzata in scala industriale. Tra i numerosi vantaggi, si osserva un'efficienza di estrazione estremamente elevata, vicina al 95%, oltre ad una qualità superiore dell'estratto stesso. A livello produttivo, il risparmio di materia prima si accompagna ad una resa finale di produzione di birra significativamente maggiore, oltre che ad un prodotto finale qualitativamente eccellente e con proprietà uniche, garantendo al birrifico la flessibilità nel *blending*. L'utilizzo di una tecnologia *green*, priva di utilizzo di solventi e con limitato consumo di energia ed acqua, incontra le nuove richieste di mercato, dettate dalla necessità di affrontare nuove sfide di sostenibilità e dalla consapevolezza delle stesse. Anche l'utilizzo dello stesso luppolo in due fasi distinte della produzione, cosa ad oggi impossibile con i metodi tradizionali ed altre tecniche estrattive, contribuisce in questo senso. In definitiva, siamo di fronte ad un esempio virtuoso di applicazione delle microonde su scala industriale, che incoraggia lo sviluppo di nuove applicazioni.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R.C. Richter, C. Pirola, Microwave green extraction. Modernizing trace organic analysis, Ikonos, 2017.
- [2] G. Cravotto, D. Carnaroglio, Microwave Chemistry, De Gruyter, 2017.



- [3] S. Bhatt *et al.*, *Materials Today: Proceedings*, 2020, **26**, 3000.
- [4] A. Kumar, P.M. Pandey, *Journal of Alloys and Compounds*, 2021, **854**, 156211.
- [5] B.M. Balboni *et al.*, *European Journal of Wood and Wood Products*, 2018, **76**, 861.
- [6] P. Guzik *et al.*, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, **62**, 7989.
- [7] L. Lamberti *et al.*, *Foods*, 2021, **10**, 2726.
- [8] N. Nikmaram *et al.*, *Meat Science*, 2018, **145**, 245.
- [9] M.A. Hanif *et al.*, in *Essential Oil Research*, Springer International Publishing, 2019, 3.
- [10] L. Gomez, B. Tiwari, M. Garcia-Vaquero, in *Sustainable Seaweed Technologies*, Elsevier, 2020, 207.
- [11] T. Alvi, Z. Asif, M.K. Iqbal Khan, *Food Bioscience*, 2022, **46**, 101580.
- [12] F. Chemat, G. Cravotto, *Microwave-assisted Extraction for Bioactive Compounds*, Springer US, 2013.
- [13] <https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=f191>, *Humulus lupulus - Plant Finder*.
- [14] F. Chemat, J. Smadja, M. Lucchesi, Solvent-free microwave extraction of volatile natural compounds, EP1439218B1, Milestone Srl
- [15] <https://www.milestonesrl.com/products/microwave-extraction-for-processors/ethos-x-line-for-hops-extraction>
- [16] <https://youtu.be/qXiltANFwds>, <https://vimeo.com/819062348>, Video interview at Molino Spadoni Brewery - True Hopping Extraction Technology.

More Efficient Hopping with Microwaves

Microwave-assisted hydrodistillation (MAHD) has been reported as an innovative technique applied to the extraction of volatile components from botanicals, leading to superior extraction yields in terms of quality and quantity, combined with time, energy and water saving. Herein, we discuss the application of MAHD for hopping in brewing ensuring an increase of up to 10% in brewing yield and a reduction of hops pellet consumption by up to 40%.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 26

È disponibile il 26° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele, Pedro Merino e Domenico Spinelli

https://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_26_2022

Sono disponibili anche i volumi 1-25 della serie.

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

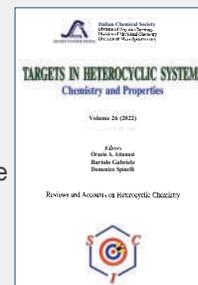
- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del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





Evelina Colacino,^a Francesco Delogu^b

<http://dx.medra.org/10.17374/CI.2023.105.4.24>

^aICGM, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM (France)

evelina.colacino@umontpellier.fr

^bDipartimento di Ingegneria meccanica, chimica e dei materiali, Università di Cagliari

francesco.delogu@unica.it

LA MECCANOCHIMICA E L'INDUSTRIA

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

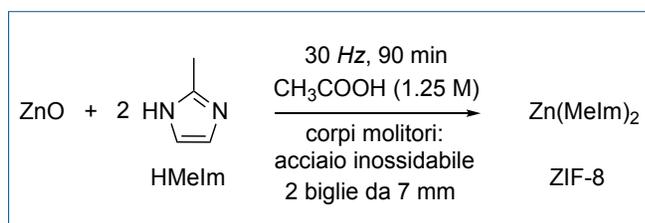
La risonanza avuta dai più significativi risultati degli studi portati avanti dai meccanochimici ha fatto il resto. Questi hanno evidenziato alcuni aspetti di assoluta rilevanza per l'industria chimica, alla luce delle ricadute più o meno immediate che possono avere [7-9]. Il *leitmotiv* è la possibilità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

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

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

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

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

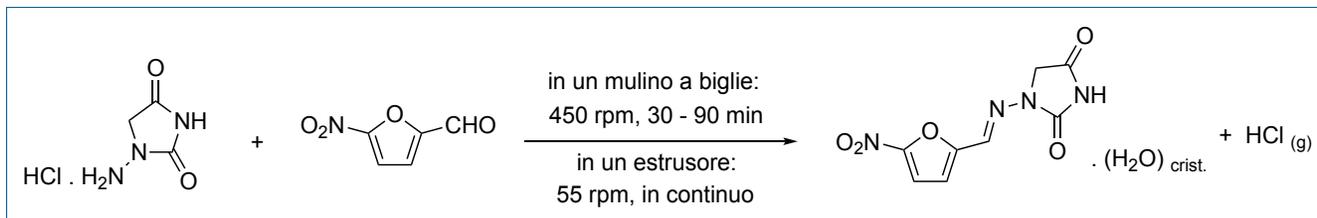


Schema 1 - Preparazione meccanochimica di MOF: ZIF-8

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

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

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



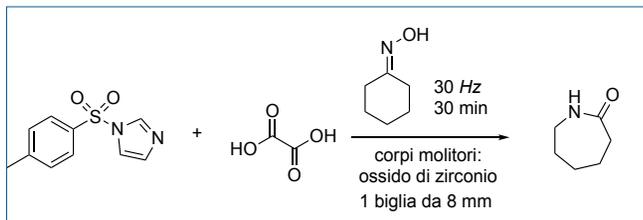
Schema 2 - Preparazione meccanochimica di ingredienti farmaceutici attivi: nitrofurantoina [18, 19] (legenda: rpm: rounds per minute - giri al minuto).

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

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

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

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



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

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

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

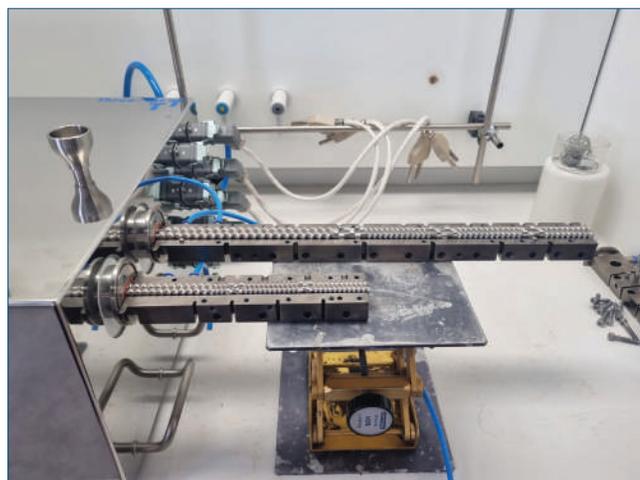


Fig. 2 - Esempio di estrusore a doppia vite da banco, costituito da due unità estrusive indipendenti con capacità di caricamento dei reattivi a diversa scala

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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



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

Mechanochemistry and Industry

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

 **La Chimica e l'Industria online**

 **Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana**



SCARICA L'APP!!

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





ELETTROSINTESI ORGANICA ED ELETTROCARBOSSILAZIONE

L'elettrosintesi organica offre molti vantaggi rispetto ai metodi tradizionali, tra cui minor produzione di rifiuti, maggior selettività e blande condizioni operative. Questo articolo descrive i maggiori processi di elettrosintesi industriale, con un focus particolare sulla reazione di elettrocarbossilazione per la sintesi di acidi di interesse industriale.



Introduzione

I primi esempi di elettrosintesi organica risalgono a oltre 170 anni fa con la reazione di Kolbe, reazione di ossidazione anodica di acidi carbossilici atta a produrre dimeri da coupling radicalico (Fig. 1a). Tuttavia, l'elettrosintesi organica è stata per lungo tempo di scarso interesse, salvo trovare nuova linfa negli ultimi anni in concomitanza con l'acceso dibattito ed i forti investimenti per vie di sintesi più sostenibili ed ecologiche [1, 2]. Nella prospettiva di utilizzare in modo più mirato le fonti di energia rinnovabile, abbandonando le fonti fossili e limitando la produzione di gas serra e rifiuti, l'elettrochimica e, in particolar modo, l'elettrosintesi organica, si trova di fronte ad un secondo rinascimento.

Rispetto ai processi chimici tradizionali, l'elettrochimica offre molti vantaggi, tra cui il controllo accurato della velocità di reazione, al contempo limitando reazioni indesiderate. Inoltre, l'elettrochimica è intrinsecamente sicura e riduce l'uso di elementi e metalli, cosiddetti, critici. Non va dimenticato che l'adozione dell'elettrosintesi in ambito industriale dipende anche da quattro fattori chiave: elevati livelli di sicurezza, alta qualità e affidabilità, elevata selettività e resa, basso consumo di energia ed elevata resa atomica. Se uno di questi principi chiave non viene soddisfatto, la probabilità di adozione del processo è praticamente zero.

I reattori elettrochimici si dividono in due tipologie: celle elettrochimiche indivise (Fig. 2a), in cui il catodo e l'anodo sono immersi nella stessa soluzione elettrolitica, oppure celle elettrochimiche divise (Fig.

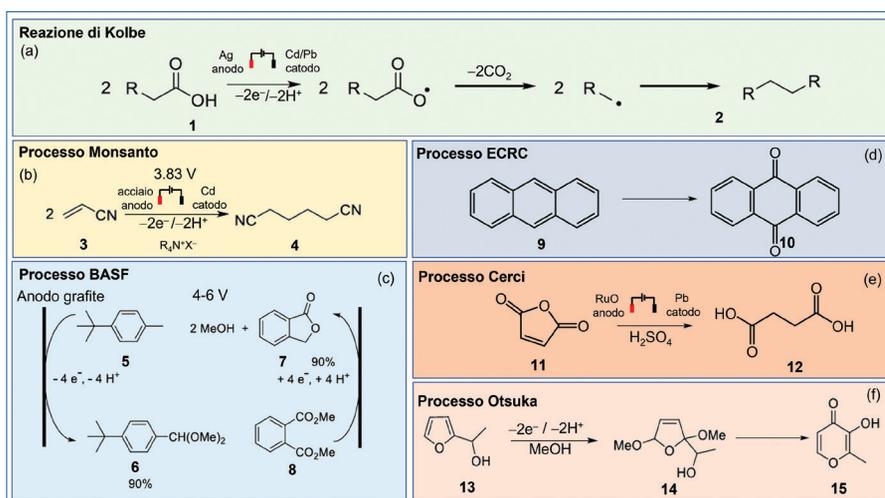


Fig. 1 - Riassunto delle reazioni di elettrosintesi organiche industriali consolidate



2b), in cui un diaframma poroso separa fisicamente l'anolita dal catolita evitando il rimescolamento delle soluzioni, garantendo una maggiore purezza dei prodotti. Queste due configurazioni si prestano per elettrosintesi condotte in modalità galvanostatica, ovvero con il controllo di una corrente applicata. In alternativa si può operare con il controllo del potenziale applicato, ma questa soluzione, oltre che essere più costosa, comporta l'utilizzo di un terzo elettrodo, detto di riferimento (Fig. 2c). A prescindere dalla configurazione della cella, un aspetto di fondamentale importanza è che dopo il processo, il prodotto deve essere separato dai reagenti residui e dall'elettrolita, che deve essere ripristinato e riciclato. L'elettrolita di supporto è un fattore importante, poiché garantisce la necessaria conducibilità ionica. Un'ulteriore variante alla cella divisa è la cella zero-gap in cui i due elettrodi sono separati da una membrana polimerica tipicamente a scambio cationico che garantisce un più elevato grado di purezza dei prodotti e più elevate intensità di corrente a fronte di un maggiore costo di investimento e manutenzione. In questa configurazione il reagente viene alimentato dal retro dell'elettrodo, che necessariamente deve avere una struttura porosa tridimensionale (Fig. 2d). Un reattore elettrochimico viene solitamente progettato o scelto tra quelli disponibili in base a un'applicazione specifica. Tuttavia, esistono alcune linee guida generali [3]:

- l'area attiva dell'elettrodo per unità di volume deve essere elevata;
- il potenziale dell'elettrodo e la distribuzione delle linee di forza sulla superficie dell'elettrodo devono essere uniformi;
- l'efficienza di corrente deve essere alta per fornire una buona efficienza energetica;
- la densità di corrente deve essere la più alta possibile;
- un'elevata velocità di trasporto di massa, favorendo la convezione forzata dei reagenti sulla superficie dell'elettrodo, lavorando in condizioni di turbolenza con elettrodi rotanti, strumenti di agitazione o celle di flusso.
- bassa tensione, riduzione al minimo delle distanze interelettrodiche e impiego di elettrodi ed elettroliti altamente conduttivi.
- altri aspetti pratici sono i bassi costi di manutenzione, la stabilità a lungo termine dei componenti

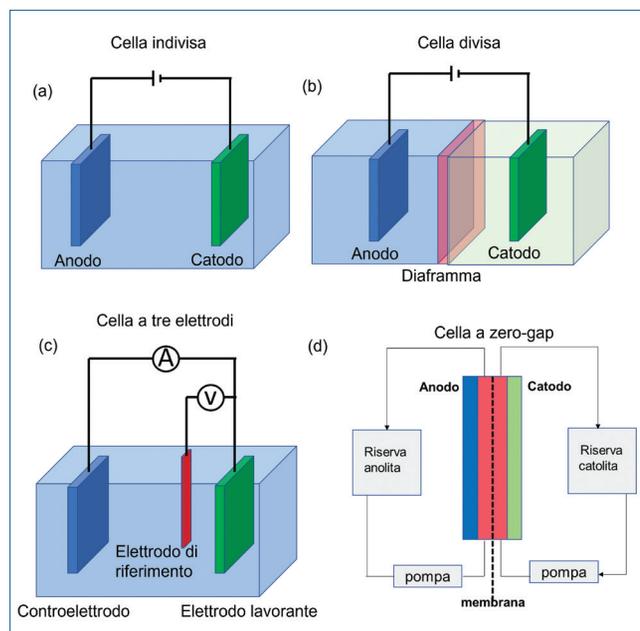


Fig. 2 - Disegno schematico delle tipiche configurazioni di celle utilizzate per l'elettrosintesi: a) cella indivisa, b) cella con separatore poroso; c) cella a tre elettrodi, d) cella a membrana a scambio cationico/anionico

del reattore e le modalità (e la frequenza) di rimozione e purificazione del prodotto.

Elettrosintesi di interesse industriale

Ad oggi il processo elettrochimico di maggiore importanza è il processo cloro-soda per cui si conta una produzione annua di 65 milioni di tonnellate di NaOH. Il processo di elettrosintesi organica più importante è invece la sintesi dell'adiponitrile, processo Baizer di Monsanto, che attualmente produce oltre 300.000 t/anno. La reazione Baizer avviene per riduzione catodica dell'acrilonitrile in acqua per *hydrocoupling* con rilascio di ossigeno come sottoprodotto (Fig. 1b). La svolta per questo processo è avvenuta utilizzando una cella divisa, impiegando sali di ammonio quaternario come elettroliti di supporto, che hanno portato a rese del 90%. Vengono usati elettrodi di cadmio o di piombo per il comparto catodico onde minimizzare la concomitante reazione di evoluzione di idrogeno ed un anodo in lega di argento. I catodi di cadmio sono stati parzialmente sostituiti da leghe di rame-piombo o acciaio inossidabile a causa dei notevoli problemi ambientali. Le densità di corrente sono dell'ordine dei 4,5 kA/m². Un'altra reazione di interesse, ma che conta una produzione annua limitata a 10.000 t/anno è la metossila-

zione anodica su un anodo di grafite di tolueni sostituiti per produrre benzaldeidi. In modo più profittevole, questa sintesi viene anche fatta in elettrolisi accoppiata, in cui alla metossilazione anodica di *p*-tolueni viene abbinata l'idrogenazione catodica del dimetilftalato (Fig. 1c). Questo processo consente a BASF di sintetizzare 4.000 t/anno di ciascun prodotto. Inoltre, altri derivati del toluene sostituiti sono stati sottoposti a metossilazione anodica da Otsuka, BASF e Hydro Quebec, con una produzione annua di oltre 1000 tonnellate [4]. Un processo simile è stato impiegato da ECRC e HydroQuebec per favorire la trasformazione di antracene (Fig. 1d) in antrachinone, con ECRC che riporta una produzione di oltre 1.000 t/anno. Tra gli altri processi, la produzione elettrochimica di acido succinico (CERCI, India) per elettroriduzione in acido solforico di acido maleico o di anidride maleica è di particolare interesse per il suo largo impiego nell'industria alimentare, cosmetica e farmaceutica, oltre al suo uso come materia prima per altre sintesi. La reazione viene realizzata in cella divisa da membrana a scambio cationico dove l'acido solforico funge da reagente e da elettrolita di supporto. Come materiali elettrodi nel comparto catodico si utilizzano preferibilmente piombo e leghe di piombo onde minimizzare la reazione competitiva di evoluzione di idrogeno, mentre nel comparto anodico, viste le condizioni estremamente ossidanti, si usano anodi in grafite oppure anodi dimensionalmente stabili, RuO₂, TiO₂/Ti. L'elettroriduzione di anidride maleica è realizzata da almeno ottant'anni e comporta la sintesi di oltre 30 t/anno (Fig. 1e). È un metodo preferito rispetto ai processi di fermentazione comunemente impiegati, poiché l'elettroriduzione è un'opzione più ecocompatibile, con una produzione di reflui decisamente inferiore [5].

Un'altra elettrosintesi di particolare interesse è la metossilazione anodica usata da Otsuka nella produzione dell'esaltatore di sapore maltolo, con una produzione di 150 t/anno. L'ossidazione del 2-idrossi-etilfurano viene effettuata su elettrodi di grafite e produce un intermedio che subisce un riarrangiamento per ottenere il maltolo desiderato (Fig. 1f) [6]. Ulteriori processi di elettrosintesi commerciali o in fase pilota sono riportati in [7].

Elettrocarbossilazione

L'elettrocarbossilazione è un processo elettrochimico nel quale uno o più gruppi carbossilici vengono

introdotti in opportuni substrati organici utilizzando CO₂ come reagente e rappresenta una metodologia di sintesi organica ecologica e sostenibile. I processi di elettrocarbossilazione possono essere divisi in due grandi categorie: i) processi di sostituzione a substrati contenenti un buon gruppo uscente come alogenuri o capaci di produrre carbanioni per deprotonazione di idrogeni acidi e ii) processi di addizione a substrati insaturi come alcheni, alchini, chetoni, immine, aldeidi, ecc. I due tipi di processi saranno brevemente trattati nei successivi paragrafi.

Elettrocarbossilazione degli alogenuri organici

In generale il processo avviene mediante la riduzione bieletronica di RX con formazione del carbanione R⁻ che reagisce con CO₂ per dare il prodotto carbossilato, RCO₂⁻, che, in certe condizioni, potrebbe essere coinvolto in una reazione di esterificazione (RCO₂R) mediante attacco nucleofilo di RCO₂⁻ ad una molecola di RX [8]. Per evitare la reazione di esterificazione, che consuma metà del substrato RX, si è rivelato particolarmente utile l'uso di celle indivise con l'impiego di anodi sacrificali di Al o di Mg. La dissoluzione ossidativa dell'anodo produce cationi (Mg²⁺ o Al³⁺) che stabilizzano l'anione carbossilato per formazione di coppie ioniche o complessi, che impediscono l'esterificazione [9].

La riduzione elettrochimica di alogenuri organici richiede potenziali sensibilmente negativi, con un conseguente aumento del costo energetico del processo ed un crescente rischio di abbassamento della resa faradica per la possibilità di avere la concomitante riduzione di CO₂, per cui la reazione deve essere catalizzata [10]. Diversi metalli e leghe possono essere usati come elettrodi per la riduzione elettrochimica degli alogenuri organici, ma l'interesse si è focalizzato su Ag, Cu e Pd che hanno dimostrato di avere notevole attività catalitica. In particolare, l'Ag si è dimostrato un ottimo materiale in grado di catalizzare la riduzione di una vasta gamma di alogenoderivati sia alifatici che aromatici, grazie all'esistenza di una interazione specifica tra il metallo e l'alogenuro sia del tipo Ag...X che Ag...R [11].

Il ruolo elettrocatalitico dell'Ag nella riduzione del legame carbonio-alogeno ha promosso l'uso di catodi di Ag in processi di elettrocarbossilazione di alogenuri organici [12-14]. In quest'ambito, un processo di particolare interesse riguarda gli alogenuri ariltilici, o benzilici in generale, che portano alla formazione di

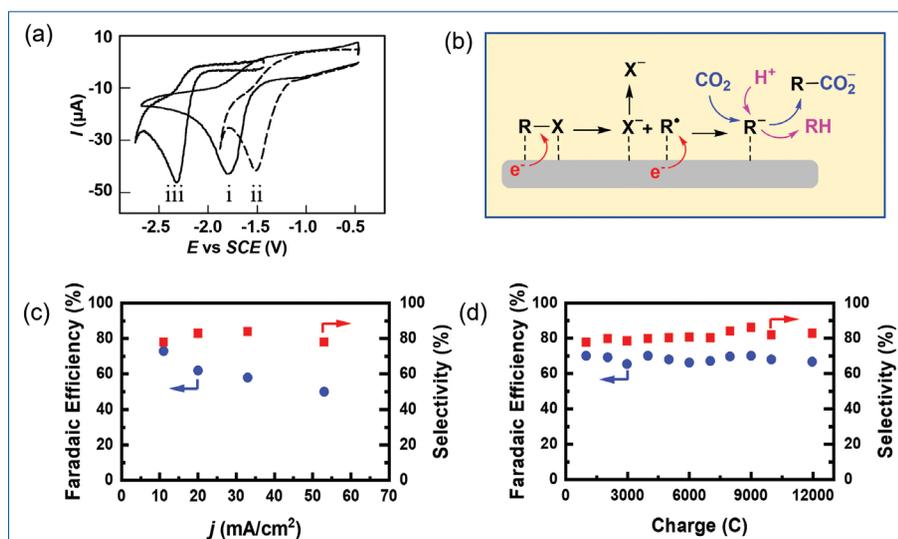


Fig. 3 - a) Voltammetria ciclica di (i) benzil cloruro 3 mM, (ii) benzil cloruro + CO₂ 0,28 M e (iii) CO₂ 4 mM registrata a 0,2 V/s in CH₃CN + Et₄NClO₄ 0,1 M su elettrodo di Ag [15]; b) meccanismo elettrocatalitico di riduzione di RX in presenza di CO₂; c,d) macroelettrolisi galvanostatica di C₆H₅CH(CH₃)Cl su catodo di Ag in *N*-metil-2-pirrolidone + Bu₄NBr 0,1 M [14]

acidi fenilacetici o fenilpropionici che sono composti di largo impiego. Infatti, gli acidi 2-arilpropionici costituiscono una famiglia di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) di notevole interesse farmaceutico industriale, come l'acido 2-(4-isobutilfenil)propionico (Ibuprofen) e l'acido 2-(6-metossi-2-naftil)propionico (Naproxen).

Per realizzare un processo di elettrocarbossilazione con elevate resa ed efficienza faradica in acido è necessario che RX sia ridotto bieletronicamente a R[•] a potenziali dove altre specie presenti in soluzione, come la CO₂, l'elettrolita di supporto e il solvente, non siano riducibili. L'utilizzo di Ag come materiale elettrodico soddisfa appieno questi criteri. La riduzione elettrochimica dei cloruri benzilici avviene a potenziali sensibilmente più positivi del potenziale di riduzione di CO₂ (Fig. 3a) con la produzione altamente selettiva di RCO₂⁻ [12, 15]. L'elettrocarbossilazione su Ag è stata estesa alla sintesi di altri acidi come l'acido cianacetico [13], acidi benzoici sostituiti [16] e acido 6-amminicotinico [17]. Il processo di elettrocarbossilazione è stato studiato anche per uno scale-up in impianti pre-pilota utilizzando sia reattori batch che cel-

le a circolazione [13, 14]. Buoni risultati sono stati ottenuti in elettrolisi sia potenziostatiche che galvanostatiche (Figura 3c,d).

Una possibilità alternativa di condurre processi di elettrocarbossilazione per via catalitica coinvolge l'elettrocatalisi omogenea nella quale il catalizzatore (solitamente un complesso metallico) si riduce reversibilmente all'elettrodo, a potenziali meno negativi dell'alogenuro da carbossilare e la specie elettrogenata riduce RX in soluzione. Vari complessi di metalli di transizione sono stati utilizzati per la sintesi di diversi tipi di acidi carbossilici con buoni risultati. Complessi di nichel e palladio

con fosfine sono stati impiegati per l'elettrocarbossilazione di alogenuri aromatici (Fig. 4a) [18], mentre per l'elettrosintesi di acidi arilacetici sono stati usati complessi di cobalto e nichel con basi di Schiff come *N,N'*-etilenebis(salicilideneimminato) (salen) (Fig. 4) [19].

Elettrocarbossilazione di doppi e tripli legami

L'elettrocarbossilazione dell'1,3-butadiene è stata studiata in modo approfondito a causa dell'importanza dell'acido adipico nell'industria dei polimeri. La dicarbossilazione del 1,3-butadiene produce una miscela di isomeri dell'acido 3-esene-1,6-dioico,

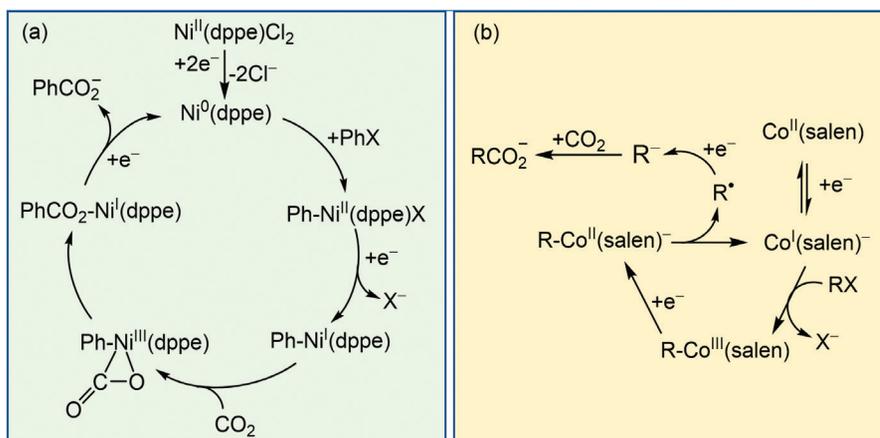


Fig. 4 - Meccanismo di elettrocarbossilazione di a) alogenuri aromatici catalizzata da un complesso di nichel e b) di alogenuri benzilici catalizzata da un complesso di cobalto

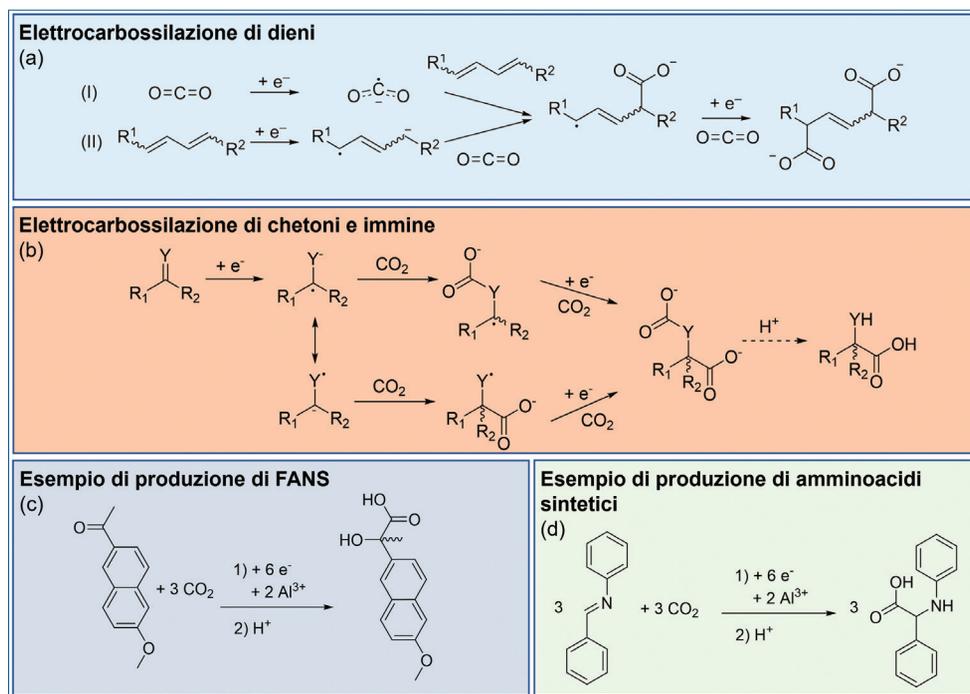


Fig. 5 - Meccanismo generale dell'elettrocarbossilazione di: a) dieni coniugati e b) composti carbonilici (Y=O) e immine (Y=NH); elettrocarbossilazione di: c) AMN per produrre AMNL e d) benzanilina

che può essere successivamente idrogenato per ottenere l'acido adipico, un monomero utilizzato nella produzione del nylon [20].

Il meccanismo generale di fissazione della CO_2 nei dieni coniugati usa un solo elettrone per fissare la CO_2 , rendendo questo approccio molto efficiente. Ci sono due possibili percorsi per la formazione dell'intermedio anione radicale monocarbossilato: uno in cui la CO_2 viene ridotta a un anione radicale $CO_2^{\cdot -}$ e un altro in cui l'anione radicale si forma dall'alchene (Fig. 5a). Entrambi i percorsi possono essere operativi contemporaneamente, a seconda del tipo di diene, della pressione di CO_2 e del materiale catodico [21, 22]. L'elettrocarbossilazione di olefine ed alchini segue un meccanismo simile a quello del butadiene. Nella maggior parte dei casi, è stato impiegato un anodo sacrificale di magnesio o alluminio. Queste reazioni possono conseguire un'elevata selettività per la dicarbossilazione [4].

Elettrocarbossilazione di chetoni e immine

La carbossilazione dei composti carbonilici e delle immine inizia con la riduzione del substrato, generando una carica negativa sul carbonio o sull'eteroatomo, a seconda delle proprietà dei sostituenti

R_1 e R_2 (Fig. 5b). La CO_2 viene quindi fissata selettivamente sul carbonio o sull'eteroatomo.

L'elettrocarbossilazione dei chetoni offre un metodo elettrochimico per produrre acidi α -arilpropionici di importanza commerciale, utilizzati come FANS [23]. Ad esempio, il 2-acetil-6-metossinaftalene (AMN) può essere convertito in acido 2-(6-metossi-2-naftil)lattico (AMNL), un precursore del Naproxen (Fig. 5c) [24].

Le immine, oltre ai composti carbonilici, sono state studiate come substrati per l'elettrocarbossilazione, specialmente nella sintesi di aminoacidi non

naturali. È stato sviluppato un sistema semi-industriale per l'elettrocarbossilazione della benzanilina (Fig. 5d), usando una cella a filtropressa con distribuzione del flusso, disponibile commercialmente (Fig. 2d). Sono stati ottenuti elevati rendimenti di prodotto (85%) e un'efficienza di corrente dell'80% in una soluzione di 2 litri con 200 grammi di reagente [25].

Conclusioni

Il futuro dell'elettrosintesi è quello di puntare a processi chimici che, allo stato attuale, sono ancora in fase dimostrativa in laboratorio e che possono essere implementati su ampia scala in modo da ridurre significativamente le emissioni di carbonio. Ad esempio, l'impiego diffuso dell'acido formico nelle celle a combustibile o come vettore di idrogeno, più in generale, farebbe esplodere il mercato globale della produzione di acido formico dalla riduzione elettrochimica della CO_2 , che al momento è in fase embrionale. L'integrazione di diversi processi chimici ed elettrochimici e l'implementazione di impianti di elettrosintesi nel punto di utilizzo consentirebbero di ridurre i costi di gestione e distribuzione dei prodotti. Tuttavia, alcune sfide chiave includono la sostenibilità della produzione anche a monte e a valle del pro-



cesso, l'approvvigionamento puntuale delle fonti (ad esempio disponibilità di avere CO₂ in maniera continua), la flessibilità del processo (produzione su richiesta) e lo scale-up efficace dal punto di vista dei costi. La trasformazione della produzione chimica industriale in processi privi di emissioni si baserà anche sull'adozione di processi di elettrosintesi e di elettrocatalisi in particolare. L'elettrocatalisi può essere implementata lungo tutta la filiera chimica e potrebbe includere l'elettrosintesi di prodotti chiave o prodotti di base (come lo è l'adiponitrile), prodotti di chimica fine e a più alto valore aggiunto (come nel caso dell'elettrocarbossilazione e la produzione dei FANS) da integrare nei tradizionali percorsi di termocatalisi e perché no, di fotocatalisi. La fattibilità dei processi elettrocatalitici dipende e dipenderà definitivamente dalla disponibilità e dal prezzo dell'elettricità da fonti rinnovabili, da materiali elettrodici e componenti stabili e poco costosi, dalla disponibilità e dal costo delle materie prime e dalla capacità di tradurre la tecnologia di altri processi maturi, come quella del cloro-soda o delle celle a combustibile, a favore dei processi di elettrosintesi. Non da ultimo saranno fondamentali gli incentivi sociali, politici ed economici alla transizione verso processi a basse emissioni di carbonio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.S.P. Cardoso, B. Šljukić *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 1213.
- [2] A. Murtaza, M.A. Qamar *et al.*, *Chem. Rec.*, 2022, **22**, e202100296.
- [3] A.H. Sulaymon, A.H. Abbar, in *Electrolysis*, InTech, 2012, pp. 189-202.
- [4] R. Matthesen, J. Fransær *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2484.
- [5] G. Yunfang, Method for Production of Succinic Acid and Sulfuric Acid by Paired Electrosynthesis, 2013, US20130134047A1 (Zhejiang University of Technology).
- [6] D. Pletcher, F.C. Walsh, in *Industrial Electrochemistry*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1993, pp. 294-330.
- [7] E. Steckhan, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 12, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011, pp. 316-349.
- [8] M.M. Baizer, J.L. Chruma, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1951.
- [9] G. Silvestri, S. Gambino *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1984, **23**, 979.
- [10] A. Gennaro, A.A. Isse, P.R. Mussini, in *Organic Electrochemistry*, Fifth Edition: Revised and Expanded, 2016, pp. 917-940.
- [11] A.A. Isse, S. Gottardello *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 2409.
- [12] A.A. Isse, M.G. Ferlin, A. Gennaro, *J. Electroanal. Chem.*, 2005, **581**, 38.
- [13] O. Scialdone, A. Galia *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2008, **54**, 634.
- [14] O. Scialdone, A. Galia *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2008, **53**, 2514.
- [15] A.A. Isse, A. Gennaro, *Chem. Comm.*, 2002, **2**, 2798.
- [16] C. Durante, A.A. Isse *et al.*, *J. Electrochem. Soc.*, 2013, **160**, G3073.
- [17] A. Gennaro, C.M. Sánchez-Sánchez *et al.*, *Electrochem. Comm.*, 2004, **6**, 627.
- [18] C. Amatore, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 2819.
- [19] A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1996, 1613.
- [20] D. Pletcher, J.T. Girault, *J. Appl. Electrochem.*, 1986, **16**, 791.
- [21] K. Zhang, Y. Xiao *et al.*, *Electrochem. Comm.*, 2010, **12**, 1698.
- [22] C.H. Li, G. Q. Yuan, *et al.*, *Electrochim. Acta*, 2011, **56**, 1529.
- [23] H. Senboku, *Chem. Rec.*, 2021, **21**, 2354.
- [24] A.S.C. Chan, T.T. Huang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 742.
- [25] G. Silvestri, S. Gambino *et al.*, *Appl. Electrochem.*, 1989, **19**, 946.

Organic Electrosynthesis and Electrocarboxylation

Compared to traditional methods, organic electrosynthesis offers many advantages, such as fewer reaction steps, less waste production, higher process control, better selectivity, and mild conditions. This article describes many examples of industrial organic electrosynthesis, together with the electrocarboxylation reaction for the synthesis of industrially relevant acids.



SINTESI PER VIA FOTOCHIMICA DI COMPOSTI ETEROCICLICI

In questo articolo viene descritto, utilizzando la bibliografia più recente disponibile, l'uso di processi fotochimici, la maggior parte dei quali caratterizzati dall'impiego di tecniche di tipo fotocatalitico e di flusso, per la sintesi di alcune tipologie di composti eterociclici, ampiamente usati in campo farmaceutico e fitosanitario, quali azetidina, aziridine, furani, imidazoli, ossazoli, ossoetani, piperidine, pirazoli, piridine e chinazoline.

Questo articolo vuole essere una breve rassegna dei progressi ottenuti utilizzando tecniche fotochimiche nel campo della sintesi di composti eterociclici. I composti eterociclici sono da molto tempo al centro dell'attenzione dei chimici perché rappresentano la gran parte dei composti impiegati a scopo farmaceutico, oltre ad essere componenti essenziali di molti fitofarmaci. Il possibile uso della luce per la sintesi di questi composti è sicuramente un obiettivo importante ai fini della messa a punto di tecnologie sostenibili. Ma se la fotochimica dell'Ottocento, con i lavori pionieristici di Ciamician e Paternò, aveva aperto la strada alla preparazione di nuovi legami C-C, C-O, C-N, l'oggetto della ricerca attuale deve essere centrato su obiettivi diversi e cioè: l'utilizzo di luce visibile al posto della radiazione ultravioletta, cosa realizzabile in molti casi con l'impiego di catalizzatori, l'impiego di tecniche a flusso [1, 2] che permettono di evitare l'uso di apparecchiature in vetro in ambito industriale e l'incremento di regio- e stereo-selettività delle reazioni al fine di aumentarne la compatibilità ambientale.

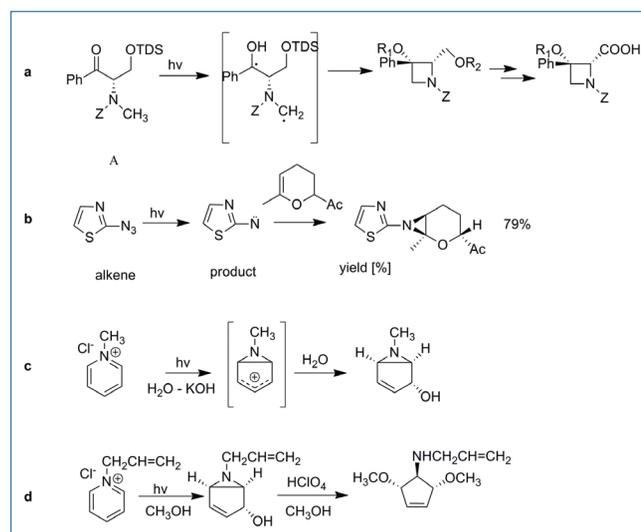
Sintesi di azetidina

Lo scheletro delle azetidina è presente in molte molecole bioattive ed anche in sostanze naturali. Le più note sostanze con attività farmacologica sono l'azelnidipina, con attività antiipertensiva, il cobimetinib, un composto ad attività antitumorale, e lo ximelagatran, un anticoagulante orale. La azetidina possono essere preparate in forma otticamente pura partendo da aminochetoni [3]. Dopo una serie di step sinte-

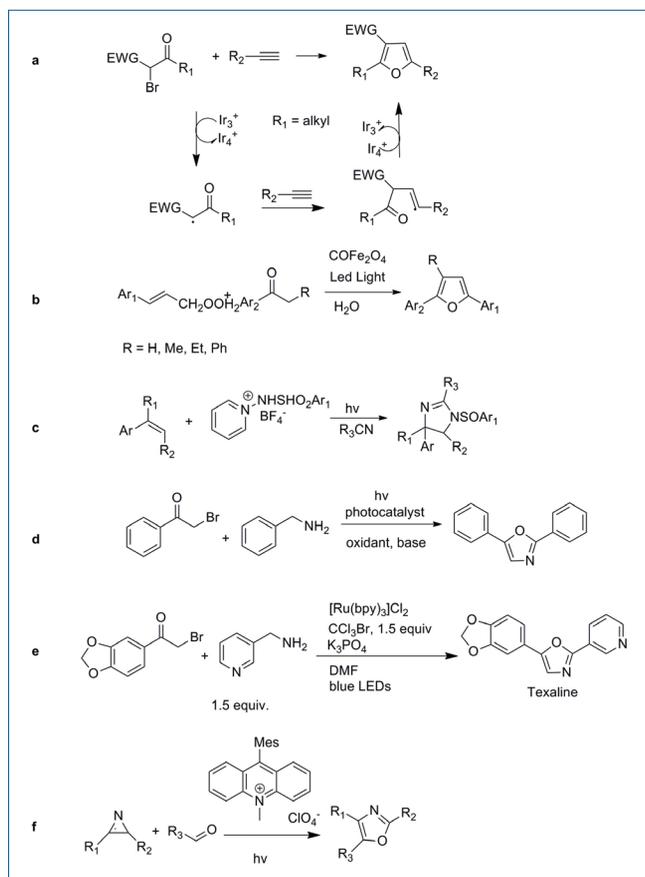
tici, il composto A è stato preparato e sottoposto ad irradiazione per dare un'azetidina con configurazione 2R (Schema 1a). In questo caso, viene impiegata come sorgente di irradiazione una lampada ad alta pressione a vapori di mercurio.

Sintesi di aziridine

Le aziridine sono ben note per la loro attività biologica. Sono stati riportati composti utilizzati che risultano inibitori della cistein proteasi, altri con proprietà antibatteriche, antifungine, antitumorali, ed antimalariche. La sintesi di aziridine può essere realizzata usando diverse procedure. Fra le altre, quando il 2-azido-1,3-tiazolo reagisce con un doppio legame, si forma un nitrene tripletto, che può dare inserzione



Schema 1 - Sintesi di azetidina ed aziridine



Schema 2 - Sintesi di furani ed ossazoloni

ad un doppio legame per formare un'aziridina [4]. La reazione, che viene effettuata in un reattore ad immersione con una lampada a vapori di mercurio ad alta pressione, procede particolarmente bene con enol eteri (Schema 1b).

Un'altra strada per sintetizzare aziridine è rappresentata dalla reattività dei sali di piridinio. Infatti, le aziridine possono essere ottenute per trasposizione (ottenuta per irradiazione con una lampada a vapori di mercurio a media pressione) dei sali di piridinio in maniera anche stereoselettiva [5, 6]. Un esempio di questa reattività è riportato nello Schema 1c. Se poi l'aziridina viene trattata con un nucleofilo, è possibile osservare una reazione di apertura dell'aziridina per dare un ciclopentene (Schema 1d) [6, 7].

Sintesi di furani

I furani sono spesso stati inglobati in farmaci sfruttando la capacità di questo anello di essere biosostero dell'anello benzenico. Furani possono essere ottenuti attraverso una reazione di composti

α -bromo- β -dicarbonilici ed alchini. La reazione avviene con luce visibile, utilizzando LED a luce bianca, in presenza di un complesso di iridio come catalizzatore (Schema 2a) [8]. Le rese variano fra il buono (40-50%) e l'eccellente (80-90%).

Fra le procedure recenti in grado di portare alla formazione di furani per via fotochimica è interessante un metodo basato sulla reazione fra acido cinnamico e un chetone in presenza di nanoparticelle di CoFe_2O_4 irradiati con un LED a luce bianca (Schema 2b) [9]. Inoltre, la reazione ha luogo in acqua, un'alternativa sicuramente più verde rispetto all'uso dei solventi organici. Le rese sono molto alte (80-90%). In alcuni esperimenti la reazione avviene anche in assenza del catalizzatore ma le rese sono più basse. Il catalizzatore può essere recuperato e riusato per oltre sette volte senza perdita di efficacia.

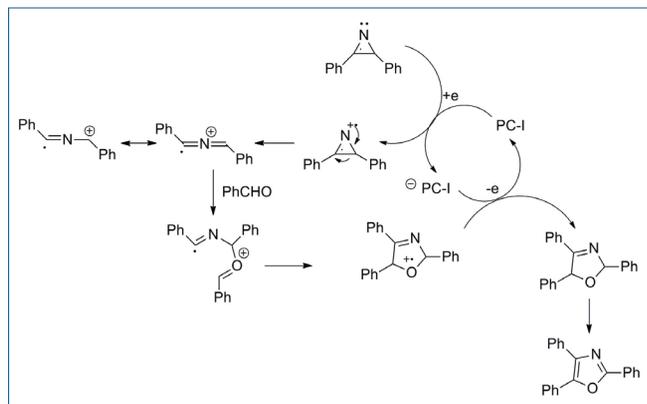
Sintesi di imidazoli

Molti composti naturali, soprattutto alcaloidi, contengono l'anello imidazolico. Questo anello è presente in molte molecole biologicamente importanti come l'istidina e l'istamina. Molti farmaci contengono l'anello imidazolico e vengono usati come antifungini, antibiotici o sedativi (midazolam). Derivati imidazolici (imidazoline) possono essere sintetizzati da un alchene e un sale di piridinio [10]. Le migliori condizioni per effettuare la reazione sono acetonitrile come solvente, 1% mol di $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ come catalizzatore e LED blu con emissione fra 380 e 500 nm (Schema 2c). Le rese sono più che soddisfacenti (80-95%).

Sintesi di ossazoloni

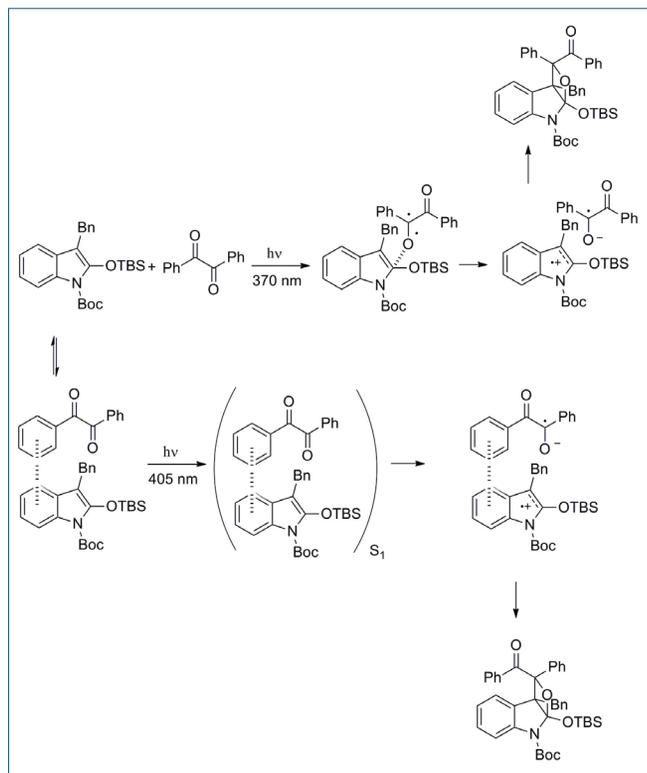
Gli ossazoloni sono contenuti in molti composti con attività biologica significativa. È stato riportato il loro uso come antibatterici, antifungini, antivirali, antitubercolari, antitumorali, antiinfiammatori e analgesici. Un metodo semplice ed elegante per ottenere ossazoloni consiste nel mescolare insieme un α -bromoacetone e una benzilammina, con l'aggiunta di un catalizzatore metallico, un additivo e un solvente appropriato. Le condizioni di reazione sono state ottimizzate dagli autori nella reazione fra bromoacetone e benzilammina ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, CCl_3Br , K_3PO_4 , DMF, LED blu) (Schema 2d) [11].

Al fine di verificare l'applicabilità del metodo alla sintesi di sostanze naturali biologicamente attive, è stata realizzata con buone rese (71%) la sintesi della



Schema 3 - Possibile meccanismo per la reazione riportata nello Schema 2f

textalina, un agente antimicobatterico (Schema 2e). Un altro metodo utilizzabile per ottenere ossazoli trisostituiti è la reazione fotocatalizzata fra azirine e un'aldeide (Schema 2f) [12]. Il miglior fotocatalizzatore per questa reazione è stato il composto indicato come PC-I la cui struttura è mostrata nello Schema 2f, mentre le condizioni migliori per effettuare la reazione sono state trovate quando questa viene condotta in presenza di setacci molecolari (4 Å) e Li_2CO_3 , irradiando la miscela con un LED blu.

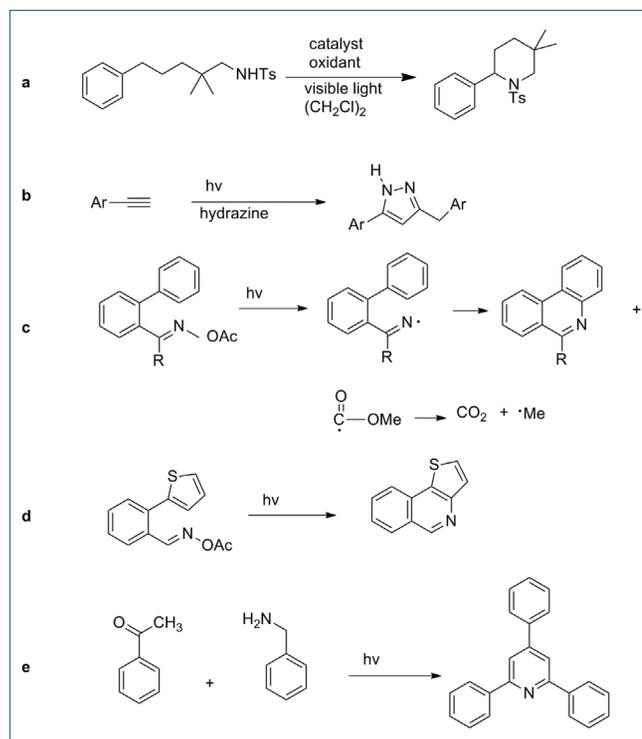


Schema 4 - Sintesi di ossoetani da derivati indolici

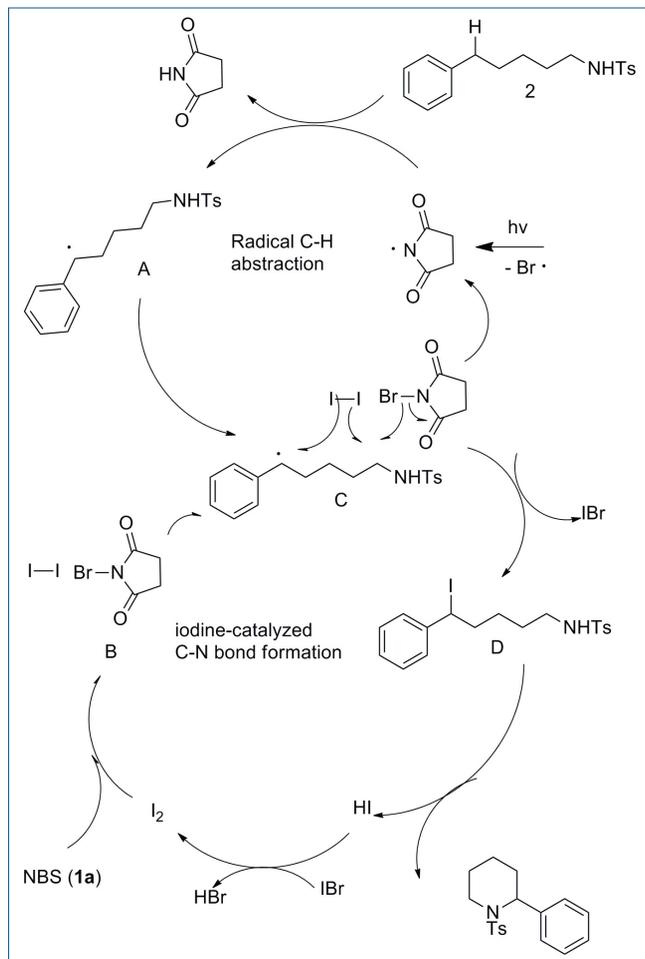
Un possibile meccanismo di reazione viene riportato nello Schema 3.

Sintesi di ossoetani

La struttura degli ossoetani è presente in alcune molecole naturali con attività biologica rilevante. Il più significativo è sicuramente il paclitaxel. La procedura di elezione per la sintesi di ossoetani è la reazione di Paternò-Büchi fra un composto carbonilico ed un alchene. Una review piuttosto recente disegna un quadro quasi completo delle potenzialità sintetiche della metodologia [13]. È da notare un contributo recente su derivati indolici che mostra come diversi meccanismi di reazione possono portare ad una regio- e stereoselettività diverse (Schema 4) [14]. È interessante rilevare che questa reazione può essere condotta utilizzando un reattore a flusso. La miscela di reazione, opportunamente degassata, viene immessa nel reattore mediante una pompa ad una velocità tale che il tempo di residenza nel reattore sia di 12 minuti. Il reattore è costituito da un capillare trasparente in PTFE dal diametro interno di 800 μm, un volume complessivo interno di 320 mL e una lunghezza di 63,7 cm. La temperatura viene mantenuta a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.



Schema 5 - Sintesi di piperidine, pirazoli e piridine



Schema 6 - Possibile meccanismo di reazione per la sintesi di pirrolidina descritte nello Schema 5

Sintesi di piperidine

Derivati piperidinici sono stati utilizzati in modi differenti come agenti antitumorali, antimalarici, antivirali, antibatterici, antiipertensivi, analgesici, anti-Alzheimer, antipsicotici e anticoagulanti. Un'interessante procedura di sintesi è stata sviluppata facendo reagire un'ammina in presenza di due equivalenti di NBS e di iodio (5% mol) sotto irradiazione con luce visibile (LED a luce bianca) (Schema 5a) [15]. In queste condizioni il prodotto desiderato viene ottenuto con una resa dell'80%.

Un possibile meccanismo di reazione viene riportato nello Schema 6.

Sintesi di pirazoli

I farmaci già noti contenenti l'anello pirazolico [pyrazofurin (antitumorale), crizotinib (citoprotettivo), celecoxib e lonazolac (antinfiammatori), difenamizo-

le (analgesico), rimonabant (antiobesità), sildenafil (vasodilatatore), e fezolamide (antidepressivo)] fanno comprendere l'attività di studio su questo composto alla ricerca di nuove possibili applicazioni terapeutiche. La sintesi di pirazoli è stata realizzata usando un processo fotocatalitico che impiega una reazione di accoppiamento di Glaser ed una successiva reazione con derivati idrazinici (Schema 5b) [16]. La reazione è stata ottimizzata utilizzando come substrato il fenilacetilene e come reagente l'idrato di idrazina. La reazione ha luogo per irradiazione con LED blu, in presenza di 4 equivalenti di idrazina, $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (2% mol) come catalizzatore, CuI (20% mol) in DMSO. È da notare che la reazione fornisce risultati accettabili anche in presenza di idrazine sostituite (Fig. 1). Le rese sono però notevolmente più basse.

Sintesi di piridine

L'anello piridinico è presente in molti composti naturali, come vitamine del tipo delle niacine e della vitamina B6, nel coenzima NAD, o in molti alcaloidi, come la trigonellina. Molti farmaci e anche pesticidi contengono questo elemento strutturale. Sono stati riportati composti con attività antimicrobica, antivirale, antiossidante, antidiabetica, antimalarica e antinfiammatoria. Una procedura di sintesi di piridine prevede la formazione di un radicale imminico, generato per irradiazione di acilossime. Questa procedura è stata utilizzata per la sintesi di fenantridine e isochinoline (Schema 5c) [17]. L'irradiazione è stata effettuata usando una lampada a mercurio a media pressione. La formazione del radicale metile è stata determinata via spettroscopia EPR. La reazione può essere estesa in presenza di altri

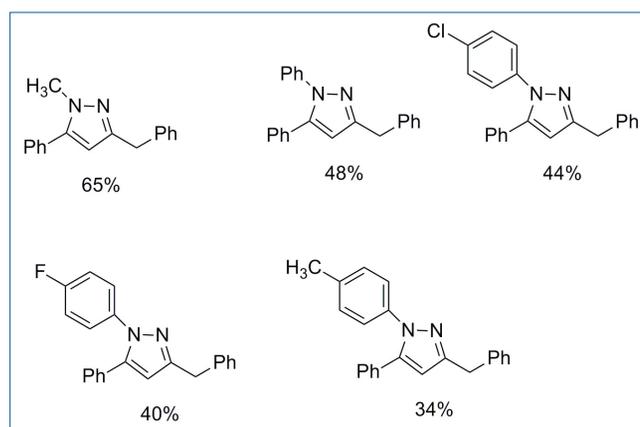
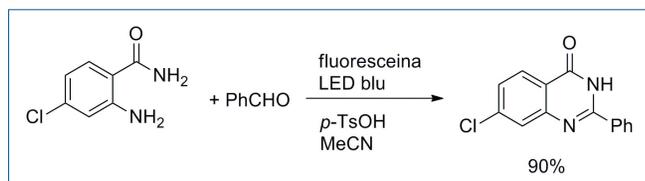


Fig. 1 - Sintesi di pirazoli a partire da idrazine sostituite



Schema 7 - Sintesi di chinazolidinoni

anelli eterociclici nel substrato (Schema 5d). È stata proposta anche un'altra sintesi interessante di 2,4,6-triarilpiridine (Schema 5e) [18]. La reazione viene condotta in metanolo in presenza di 3 equivalenti di benzilammina, viene utilizzato come catalizzatore l'eosina Y e come additivo BF_3 eterato, irradiando la miscela a 530 nm mediante l'uso di LED.

Chinazolinoni

Anche questi composti eterociclici mostrano un ampio spettro di attività biologica e farmaceutica come antibatterici, antivirali, antifungini, antinfiammatori e antitumorali. 2-Amminobenzammidi reagiscono con aldeidi in ambiente acido in presenza di fluoresceina e di irradiazione con LED blu (Schema 7) [19]. La reazione potrebbe aver luogo attraverso la formazione di un derivato 2,3-diidrochinazolin-4-one che viene poi ossidato dall'anione radicale dell'ossigeno generato dalla reazione con l'ossigeno della fluoresceina.

Conclusioni

Gli esempi riportati di applicazione della fotochimica alla sintesi di composti eterociclici mostrano chiaramente le linee di tendenza sulle quali questa disciplina si sta sviluppando. Laddove l'argomento ha un'importanza sostanziale, si cercano metodologie che permettano di aumentare regio- e stereoselettività dei processi. I lavori più datati usano tradizionali lampade ad immersione a vapori di mercurio, sostituiti negli ultimi anni da lampade a LED a luce bianca o blu. Questa trasformazione viene resa possibile dall'incremento delle reazioni che usano sistemi fotocatalitici, che assorbono la luce nel visibile e che rendono possibili processi non realizzabili fino a qualche anno fa.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Buglioni, F. Raymenants *et al.*, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 2752.
 [2] D. Cambié, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10276.

- [3] P. Wessig, J. Schwarz, *Helv. Chim. Acta*, 1998, **81**, 1803.
 [4] M. D'Auria, R. Racioppi *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 932.
 [5] R. Ling, M. Yoshida, P.S. Mariano, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 4439.
 [6] T. Damiano, D. Morton, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 2735.
 [7] M. D'Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2021, **20**, 923.
 [8] H. Jiang, Y. Cheng *et al.*, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4884.
 [9] F. Verma, P.K. Singh *et al.*, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 4937.
 [10] J.Q. Chen, W.L. Yu *et al.*, *Org. Chem.*, 2017, **82**, 243.
 [11] T. Chatterjee, J.Y. Cho, E.J. Cho, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6995.
 [12] T.T. Zeng, J. Xuan *et al.*, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4070.
 [13] M. D'Auria *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2019, **18**, 2297.
 [14] J. Mateos, F. Rigodanza *et al.*, *Nature Synth.*, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1038/s44160-022-00191-5>
 [15] H. Zhang, K. Muniz, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 4122.
 [16] Y. Meng, T. Zhang *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 171.
 [17] R. Alonso, A. Caballero *et al.*, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8828.
 [18] R.S. Rohokale, B. Koenig, D.D. Dhavale, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7121.
 [19] R. Wang, S. Liu *et al.*, *Mol. Catal.*, 2021, **509**, 111668.

Photochemical Synthesis of Heterocyclic Compounds

This article describes, using the most recent bibliography available, the use of photochemical processes, many characterized by the use of photocatalytic and flow techniques, for the synthesis of some types of heterocyclic compounds, widely used in pharmaceutical and plant protection products, such as azetidines, aziridines, furans, imidazoles, oxazoles, oxoethanes, piperidines, pyrazoles pyridines, and quinazolines.



BANCHE DATI ED AI IN DRUG DISCOVERY

L'uso di database pubblici e di algoritmi di AI/ML nella scoperta di farmaci e nella progettazione di reazioni è promettente per lo sviluppo di nuovi farmaci. I modelli di AI/ML possono automatizzare l'ottimizzazione delle condizioni di reazione, prevedere le proprietà di nuovi composti e la fattibilità delle reazioni, accelerando, in ultima analisi, la scoperta di farmaci, riducendo tempi e costi e portando a farmaci più efficaci e accessibili.

Introduzione

I database pubblici rivoluzionano la scoperta di farmaci e la progettazione di vie sintetiche, fornendo ai ricercatori accesso a informazioni molecolari, target e reazioni chimiche. L'integrazione di intelligenza artificiale (AI) e apprendimento automatico (ML) permette l'analisi di grandi quantità di dati provenienti da diverse fonti. Esploreremo l'impatto dei database pubblici e dell'AI/ML nella scoperta di nuovi farmaci, discutendo benefici, limiti e direzioni future.

Un vantaggio dell'uso di database pubblici è l'identificazione di nuovi target e strutture chimiche. Analizzando proteine, geni e biomolecole, i ricercatori possono individuare bersagli farmacologici e progettare composti interagenti con essi. Ad esempio, gli algoritmi di AI sono stati utilizzati per prevedere l'attività di composti contro diverse proteine, la così detta multi-farmacologia [1], consentendo la scoperta di farmaci multi-target con maggiore efficacia e con ridotti effetti collaterali [2].

Gli algoritmi di intelligenza artificiale sono stati utilizzati anche per ottimizzare le reazioni chimiche per la sintesi di ingredienti farmaceutici attivi, riducendo i tempi e i costi necessari per lo sviluppo dei farmaci [3]. Riguardo la reattività chimica, le uniche banche dati gratuitamente accessibili sono banche dati di brevetti come l'USPTO o come Espacenet, dato che la stragrande maggioranza delle banche dati di reazioni è commerciale. Nonostante ciò, analizzando grandi insiemi di dati di reazioni chimiche [4], gli algoritmi di AI possono prevedere i

rendimenti delle reazioni e identificare le condizioni ottimali di reazione [5], consentendo ai ricercatori di progettare nuove vie di sintesi con maggiore efficienza e flessibilità.

Esistono anche limitazioni e sfide associate all'uso di database pubblici e AI/ML nella scoperta di farmaci e nella progettazione di nuove reazioni. Ad esempio, la qualità e la completezza dei dati presenti nei database pubblici possono variare notevolmente [6] e l'integrazione di più set di dati può essere difficile a causa delle differenze nei formati e negli standard utilizzati [7]. Inoltre, l'uso di algoritmi di AI/ML può essere computazionalmente intensivo e richiedere risorse significative, rendendo difficile per i gruppi di ricerca più piccoli utilizzare appieno questi strumenti.

Da non dimenticare anche considerazioni etiche e problemi di privacy associati all'uso di database pubblici e AI/ML nella scoperta di farmaci e nella progettazione di nuove reazioni [8]. L'uso di dati sensibili dei pazienti per identificare bersagli farmacologici o per ottimizzare le proprietà dei farmaci solleva preoccupazioni sulla privacy dei pazienti e sulla sicurezza dei dati [9]. Inoltre, l'uso di algoritmi di AI/ML per prendere decisioni sullo sviluppo di farmaci e sulla cura dei pazienti solleva questioni relative alla parzialità e alla trasparenza degli algoritmi [10, 11].

Nella presente rassegna cercheremo di coprire i principali aspetti legati all'uso dell'AI/ML nella scoperta di farmaci e alla generazione di nuovi spazi chimici per la scoperta di farmaci.

Banche dati

Tra i principali database accessibili pubblicamente possiamo citare *Protein Data Bank* (PDB) [12] con informazioni strutturali tridimensionali su proteine, acidi nucleici e ligandi ad essi complessati; *Chemical Entities of Biological Interest* (ChEBI) [13], focalizzato sulle terminologie per una ontologia chimica necessaria per la costruzione di qualunque banca dati contenente molecole; *PubChem* [14], un database di sostanze chimiche e delle loro attività biologiche; *ChEMBL* [15] contenente molecole bioattive e i loro bersagli proteici, con particolare attenzione a dati preclinici; *RCSB Ligand Explorer* [16], un sottoinsieme del database PDB focalizzato su ligandi di piccole dimensioni e le loro interazioni con proteine e acidi nucleici; *OrphaNet* [17], che raccoglie sia composti attivi sia target genetici associati a malattie rare; *Drugbank* [18], un database semicommerciale che raccoglie una grande quantità di annotazioni su farmaci autorizzati; *UniProt* [19], che contiene sequenze, strutture e informazioni funzionali sulle proteine; *Gene Expression Omnibus* (GEO), dove sono riportati dati di espressione genica provenienti da una varietà di organismi e tipi cellulari; *The Human Protein Atlas* [21], un database che raccoglie una serie di dati di espressione delle proteine nei tessuti e nelle cellule umane; *MetaboLights* [22], che raccoglie dati di metabolomica, compresi i profili dei metaboliti e le vie metaboliche note; *KEGG* [23], basato su vie metaboliche note e relativi geni, proteine e piccole molecole; *ChemSpider* [24], un database di strutture chimiche e delle loro proprietà, compresi i dati spettrali e reazioni chimiche associate.

La qualità dei dati contenuti in questi database è un aspetto importante: cosa succede se i dati che possono esserne scaricati non sono documentati, controllati, facilmente formattabili, non aggiornati o semplicemente incompleti? L'intera utilizzazione per le applicazioni elettroniche di questi dati può essere messa a rischio dalla loro mancanza di qualità. Negli ultimi anni ci sono stati molti successi nei tentativi di rendere questi dati *FAIR* (cioè *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*) [25, 26].

E adesso?

Ora che tutti questi dati sono stati resi a portata di mano dell'utente, quali strumenti di AI/ML possia-

mo utilizzare per la scoperta dei farmaci? Portare un composto sul mercato come farmaco è un processo complesso che integra molte informazioni e risorse. Stime recenti collocano i costi totali associati tra gli oltre 300 milioni e i 2,8 miliardi di dollari [27]. Una delle prime e fondamentali domande in ricerca farmaceutica è se una proteina/gene possa essere identificata come fortemente correlata a una malattia e se sia "accessibile ad un farmaco", cioè modulabile nella sua concentrazione o nelle sue funzioni nelle cellule da una molecola. Uno dei primi tentativi di identificazione automatica di un target proteico in questa direzione risale al 2011 [28]. In seguito sono stati condotti innumerevoli altri tentativi e questo campo dell'identificazione di target guidata dal computer all'interno di un approccio di biologia sistematica è sempre più attivo e promettente [29-31].

La tecnologia dell'informazione utilizza da tempo grafi per studiare reti di qualsiasi tipo e natura. In linea di principio, ogni database citato più sopra può essere trasformato e utilizzato come una rete (*knowledge graph*). La progressiva interoperabilità dei dati prodotti nella ricerca farmaceutica ha recentemente aperto nuove opportunità di integrazione delle informazioni attraverso questo approccio grafico [32]. Ogni nodo di un *knowledge graph* può essere costituito da molecole, test biologici, proteine, geni, documenti brevettuali, risultati di letteratura scientifica ecc. Essi possono essere correlati l'uno all'altro quando un'affermazione o un dato sperimentale li lega. Naturalmente, la qualità delle affermazioni è rilevante, poiché spesso si possono osservare affermazioni contraddittorie, dato che è fondamentale il contesto biologico che genera le affermazioni. Così, per esempio, gli stessi composti possono produrre attività biologiche diverse a seconda dei tipi di cellule utilizzate per il saggio o a seconda del tempo scelto per la lettura dei dati cellulari. Recentemente sono stati pubblicati diversi *knowledge graphs*, in particolare per condensare le conoscenze sulle malattie o su agenti patogeni come virus o batteri [33-36]. L'enorme accessibilità dei dati dovuta alla digitalizzazione ha fatto emergere anche la necessità di nuovi algoritmi statistici veloci e stabili. I modelli predittivi basati sui dati sperimentali del mondo reale accelerano la generazione di ipotesi, la valutazione dei

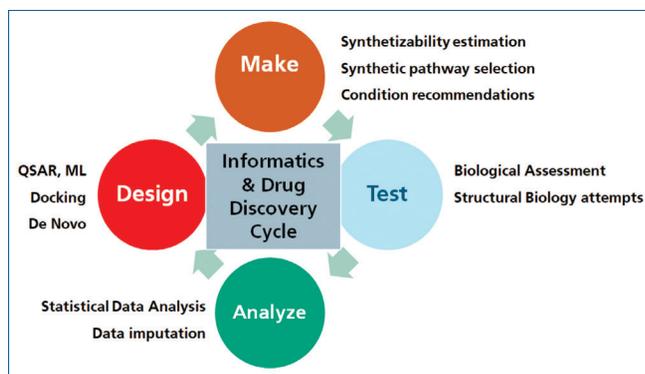


Fig. 1 - Alcune opportunità di intervento informatico nel ciclo classico di attività di drug discovery MTAD (make-test-analyze-design)

rischi e delle tossicità ed i processi decisionali necessari in ricerca. L'uso di diverse strutture di reti neurali (NN) ed il cosiddetto *deep-learning* (DL) [37] sono in grado non solo di modellare in modo statisticamente robusto la quantità di dati noti prodotti nel passato (modelli retrospettivi) [38] ma anche di prevedere in modo affidabile caratteristiche o risultati per molecole esistenti o virtuali. Questo sviluppo di metodiche sta cambiando definitivamente il modo in cui la ricerca farmaceutica preclinica viene gestita [39]. Anche gli enti regolatori che guidano il processo di autorizzazione dei farmaci, come la FDA in US ed EMA in Europa, stanno progressivamente accettando dati solo previsti dai calcoli e non sperimentali (Fig. 1). Le caratteristiche chimico-fisiche dei composti e le previsioni *ADME-Tox* (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity*) sono state sempre più accettate dalla FDA, soprattutto nei casi in cui i dati farmacologici o farmacocinetici sono difficili da prodursi sperimentalmente [40-42].

E quindi quale sarà il farmaco del futuro?

I chimici di sintesi e farmaceutici sono sempre più professionisti essenziali nel processo di scoperta dei farmaci. Ci sarà in futuro per la progettazione e la sintesi automatica di farmaci? Sono già stati riportati diversi successi dalla progettazione di farmaci basati su studi strutturali (*SBDD*) e sullo sviluppo sintetico di frammenti (*FBDD*), dove la forte integrazione della biologia strutturale e degli approcci AI/ML hanno permesso una progettazione più rapida (*de-novo*) [43] e più diversificata (*scaffold-hopping*) [44] di nuovi composti.

De-Novo?

La progettazione *de-novo* di molecole è iniziata molto prima della comparsa dei metodi di AI generativa. Si basavano principalmente sull'approccio retrosintetico dei farmaci attivi, seguita dalla generazione e dalla ricombinazione dei diversi frammenti, a volte vincolati da limitazioni nei descrittori chimico-fisici o dalle previsioni di modelli statistici esterni. Questi progetti *de-novo* ottimizzati [45, 46] hanno raggiunto una certa popolarità, ma è attraverso approcci guidati dalla ML o da deep-learning e diretti alla valutazione della sintetizzabilità che questo campo di studio ha raggiunto un nuovo livello di maturità [47, 48]. La nascita di start-up focalizzate sulla ricerca di farmaci basata sull'AI, come BenevolentAI [49], Exscientia [50] e HealX [51], combina nei loro metodi generativi di nuovi composti, previsioni sulla sintetizzabilità dei composti, in modo da poter raggiungere facilmente un gran numero di molecole da un limitato numero di reazioni [52-54].

Le start-up basate sull'intelligenza artificiale, ma non solo loro, sostengono di ridurre enormemente i tempi di scoperta di nuovi candidati farmaci (Fig. 2).

Da dove vengono i nuovi composti?

La reattività chimica rimane alla base della creazione della diversità chimica. La necessità di reazioni di sintesi nuove, efficienti e pulite è molto elevata. Partendo da uno spazio chimico previsto di 10^{60} molecole, le librerie commerciali chimiche virtuali stanno raggiungendo dimensioni senza precedenti di ca 10^{10-15} molecole sintetizzabili. Il vero problema computazionale in questo campo si è spostato

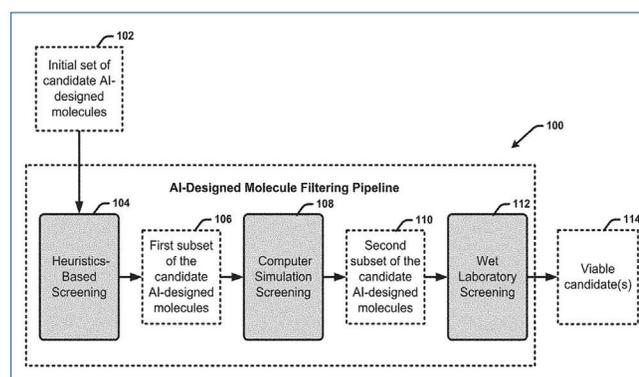


Fig. 2 - Workflow IBM per la generazione di composti ad alta probabilità di successo. Brevetto US20210366580A1 (<https://patents.google.com/patent/US20210366580A1/en>)

dalla generazione alla capacità di ricerca rapida e precisa su queste enormi collezioni [55-58].

È tutto vero o ci sono dei limiti?

Una delle principali limitazioni di questo approccio è la difficoltà di distinguere tra correlazione e causalità nei dati [59]. Sebbene i modelli AI/ML siano in grado di identificare le correlazioni tra diverse variabili, non possono sempre determinare quali variabili siano realmente causative di un particolare risultato. Questa indeterminazione può implicare previsioni e conclusioni imprecise non sempre evidenti. Un'altra sfida è la generalizzazione delle conclusioni [60]. I modelli di AI/ML sono addestrati su set di dati specifici e le loro prestazioni possono variare in modo significativo quando vengono applicati a nuovi dati che possono differire dal set di dati di training. Questo può portare a previsioni veramente imprecise o fallaci.

Inoltre, i modelli AI/ML sono spesso percepiti come una scatola nera, il che significa che i loro processi decisionali non sono facilmente interpretabili dall'uomo. Questa mancanza di trasparenza può rendere difficile capire come il modello sia arrivato alle sue conclusioni, rendendo difficile la convalida delle sue previsioni e la garanzia della sua sicurezza [61].

Per far fronte a queste limitazioni e sfide, c'è una crescente necessità di "AI spiegabile" (XAI, *eXplainable AI*) nella ricerca farmaceutica [62, 63]. XAI si riferisce all'uso di specifici modelli AI/ML in grado di fornire risultati trasparenti e interpretabili, consentendo ai ricercatori di capire come il modello sia arrivato alle sue previsioni [64, 65]. I modelli XAI possono contribuire a migliorare l'accuratezza delle previsioni, garantendo al contempo la sicurezza e l'affidabilità del processo.

Considerazioni etiche

I modelli di AI di per sé sono eticamente agnostici, poiché sono progettati e addestrati in base ai dati che ricevono. Tuttavia, le implicazioni etiche dei modelli di AI risiedono nelle loro applicazioni e nel modo in cui vengono utilizzati specialmente quando applicati in fase clinica. I modelli di AI possono perpetuare pregiudizi, discriminazioni e ingiustizie se non vengono progettati e addestrati tenendo conto di considerazioni etiche [66]. Pertanto, è

responsabilità di sviluppatori, ricercatori e responsabili politici garantire che i modelli di AI siano progettati e utilizzati in modo etico. Ciò include la promozione della trasparenza, della responsabilità e dell'equità nello sviluppo e nell'impiego dell'AI per prevenire danni agli individui e alla società nel suo complesso [67].

Direzioni future

Nonostante queste sfide, l'uso di database pubblici e algoritmi di AI/ML nella scoperta di farmaci e nella progettazione di nuove reazioni è molto promettente. Modelli AI/ML hanno il potenziale per rivoluzionare il campo della sintesi dei farmaci, accelerando la scoperta e l'ottimizzazione di nuovi composti chimici. Alcune possibili direzioni future per i modelli AI/ML applicati alla sintesi dei farmaci includono l'ottimizzazione automatizzata delle condizioni di reazione prevedendo il solvente, la temperatura e altri parametri ottimali per una determinata reazione. Modelli AI/ML possono aiutare a prevedere la fattibilità delle reazioni chimiche analizzando la struttura chimica dei reagenti e dei prodotti. Ciò può aiutare a identificare potenziali ostacoli e a guidare la sintesi di nuovi composti chimici anche dal punto di vista brevettuale [68].

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jcim.8b00677>
- [2] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.12.16.520738v2.abstract>
- [3] <https://doi.org/10.1016/j.coche.2021.100749>
- [4] <https://doi.org/10.1016/j.coche.2021.100749>
- [5] <https://doi.org/10.3390/pr11020330>
- [6] <https://doi.org/10.1517/17460441.2011.579100>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778943/>
- [8] <https://www.nature.com/articles/s42256-022-00465-9>
- [9] <https://doi.org/10.3390/app12041927>
- [10] <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.03.008>
- [11] <https://link.springer.com/article/10.1007/s43681-021-00131-7>



- [12] <https://www.rcsb.org/>
[13] <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>
[14] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
[15] <https://www.ebi.ac.uk/chembl>
[16] <http://ligand-expo.rcsb.org/>
[17] <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
[18] <https://go.drugbank.com>
[19] <https://www.uniprot.org/>
[20] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>
[21] <https://www.proteinatlas.org>
[22] <https://www.ebi.ac.uk/metabolights>
[23] <https://www.genome.jp/kegg>
[24] <http://www.chemspider.com>
[25] <https://faircookbook.elixir-europe.org/content/home.html>
[26] <https://www.go-fair.org/resources/more-on-fair/>
[27] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125404/>
[28] <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2001950>
[29] <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.04.007>
[30] <https://www.doi.org/10.1186/S13321-015-0055-9>
[31] <https://www.doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B01989>
[32] <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1910673>
[33] <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.05.017>
[34] <https://doi.org/10.1093/bib/bbac543>
[35] <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101817>
[36] <https://doi.org/10.1093/biadv/vbad045>
[37] <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.120126>
[38] <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1201262>
[39] <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.039>
[40] <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft189>
[41] <https://doi.org/10.3390/md21010024>
[42] <https://doi.org/10.1002/jcph.1478>
[43] <https://doi.org/10.1073/pnas.2206240119>
[44] <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1777280>
[45] <https://doi.org/10.1002/wcms.49>
[46] <https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-022-00582-y>
[47] <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105403>
[48] <https://www.nature.com/articles/s42256-022-00463-x>
[49] <https://www.benevolent.com/>
[50] <https://www.exscientia.ai/>
[51] <https://healx.ai/>
[52] <https://www.nature.com/articles/nature25978>
[53] <https://doi.org/10.1021%2FCi300116p>
[54] <https://doi.org/10.1007%2Fs10822-006-9099-2>
[55] <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00390>
[56] <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00811>
[57] <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00640>
[58] <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00975>
[59] <https://link.springer.com/article/10.1007/s10462-022-10381-4>
[60] <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.009>
[61] <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-454>
[62] <https://link.springer.com/article/10.1007/s10462-022-10306-1>
[63] https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4390887
[64] <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9916585>
[65] <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2021.07.016>
[66] <https://link.springer.com/article/10.1007/s43681-023-00258-9>
[67] https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-09846-8_12
[68] <https://doi.org/10.1016/j.ailsci.2023.100069>

Databases and AI in Drug Discovery

The use of public databases and AI/ML algorithms in drug discovery and reaction design offers promising possibilities for the development of more effective drugs. AI/ML models can optimize reaction conditions, predict properties of new compounds and identify potential roadblocks in chemical reactions. These future directions have the potential to accelerate drug discovery, reduce time and cost of development, and ultimately result in the creation of more effective and affordable medicines.



SILVER PERSPECTIVES

Silver, a precious metal with unique physico-chemical properties, is a key element playing an important role in heterogeneous catalysis and in the global decarbonization process, with particular regard to photovoltaic power and electric vehicles. The present article aims at a concise update concerning main current and future uses, production, reserves, and recycling prospects.

Silver is one of the seven metals known since antiquity and plays a major role in human evolution [1]. Its contemporary importance is growing, and catalysis constitutes a major industrial use: global silver catalyst market was estimated to be US\$ 3.1 billion in 2021 and is expected to reach US\$ 6 billion by 2028 at an annual growth rate over 6% [2].

Among the rarest elements in the continental crust with a concentration around 75 parts per billion (ppb), it can occur naturally in a native form although is more frequently associated with gold, lead, copper and zinc ores [3]. It is a soft and lustrous metal with the highest electrical and thermal conductivity; values of melting point (962 °C) and density (10.5 g/cm³) are the lowest among the precious metals. It has high photosensitivity to visible, X-ray and γ -ray wavelengths and is stable in air and water, except when it reacts with sulfur compounds to form silver sulfide Ag₂S, producing a black tarnish on the surface. Pure silver can be alloyed with other metals (e.g., copper) to make it stronger while preserving ductility and increasing resistance to tarnish.

Silver belongs to group IB transition metals with a Kr4d¹⁰5s¹ electronic structure. The 5s¹ shell is the principal valence orbital, which accounts for the preference for oxidation state +1 and the 4d shell can also act as a valence orbital, resulting in oxidation states 2 and 3. Due to the contribution from the inner valence orbital and the small differences between the energies of the valence electrons, silver exhibits the typical catalytic activity of a transition metal [4].

It shares, together with platinum group elements and gold, the application of a specific weight unit, the troy ounce, and the gold/silver ratio, i.e. the ra-

tio of gold and silver prices, is reported in historical charts reflecting the market strength of the respective metals [5].

Its most important markets today are the New York Commodities Exchange (COMEX), the Tokyo Commodity Exchange (TOCOM), the Chicago Board of Trade, the London Bullion Market, the Multi Commodity Exchange of India, and the Shanghai Futures Exchange (SHFE). Silver prices traditionally react to macroeconomic trends with more volatility than gold and a high market fragmentation does not prevent its prices from being target of intensive financial speculations [6].

Different governmental, industrial, and financial organizations represent an invaluable source of specialized information: most notably, the Silver Institute (Washington, DC) a nonprofit international association of mining houses, refiners, bullion suppliers, manufacturers, and investment traders [7]. The present note aims at a concise update concerning uses, market, and resources.

Uses

Today, silver plays a relevant role in different advanced sectors and 508 million ounces (Moz) were destined for industrial uses in 2021, equivalent to 48% of total physical demand (a 9.3% rise on a yearly basis). Photography, jewelry, and silverware accounted for 24% of demand, with the rest related to investment (Fig. 1) [8].

Current changes in the energy and automotive industries strongly contribute to industrial demand as a result of the ongoing decarbonization process. In particular, photovoltaic (PV) power is under expansion among the renewable energy so-

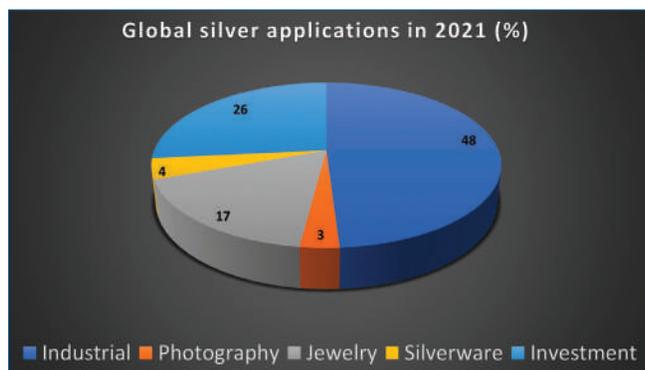


Fig. 1 - Global silver applications, in % (from World Silver Survey 2022, The Silver Institute, April 2022)

lutions and in 2021 record high PV installations required 113.7 Moz (3,536 t) of silver, close to 11% of total demand and to be compared to only 50.5 Moz in 2013. Silver is used in solar cells to conduct the electric charge out of the cell and into the system. Each module requires only a few milligrams of precious metal but at the current growth rate solar manufacturers would require over 20% of the current annual silver supply by 2027.

The green revolution is also affecting its demand in the automotive industry since the metal is extensively used for contacts and circuitry and an increasing number of advanced electronic control units has been introduced in the last few years. Additional demand is linked to the diffusion of electric vehicles (EV) and their sophisticated energy management systems. As a result, silver demand in the automotive segment was estimated over 60 Moz in 2021 and will raise to 88 Moz by 2025 [9, 10].

In 2022 demand for silver is expected to have reached a new high of 1.21 billion ounces, up 16% from the previous year and driven by increase in industrial use to 539 Moz, linked to vehicle electrification, green infrastructures, and diffusion of 5G broadband cellular networks.

Among the industrial uses, silver catalysts are especially important for the production of two primary building-block chemicals, ethylene oxide and formaldehyde.

Ethylene oxide (EO) is a precursor compound for ethylene glycol, which in turn is used for the production of antifreeze coolants and polyethylene terephthalate (PET), a resin of the polyester family used in fibres for clothing, plastic bottles, and food containers. Global EO capacity exceeded 41 mil-

lion metric tons in 2021 with respect to 26 million metric tons in 2012 [11].

Formaldehyde (FA) is used for glues and resins, dyes, textiles, disinfectants, building materials and automotive parts and constitutes with acetylene the starting material to produce 1,4-butanediol (BDO), an intermediate for synthetic biodegradable plastics. Global FA production was around 17.5 million metric tons (FA 100%) in 2020 and is set to increase steadily in the next years [12].

Considering the global megatrends for population, energy consumption, and transportation, it is expected that demand for the mentioned products will significantly rise, and therefore the quoted processes will be briefly described [13].

The catalytic properties of silver towards ethylene epoxidation are known since 1931 and today industrial production takes place on a 15 wt% silver catalyst supported on low surface area α -alumina [14-16].

Reaction is performed in fixed-bed tubular reactors at 230-270 °C and 10-25 bar and selectivity is the most important catalytic parameter because the desired selective epoxidation (mildly exothermic) is accompanied by the thermodynamically favored total combustion of ethylene and ethylene oxide. There are currently two types of industrial catalysts: supported Re/Cs/Ag/Al₂O₃ and alkaline-metal (Na, Cs)-promoted supported Ag/Al₂O₃ catalysts, operating respectively in excess C₂H₄/O₂ and in excess O₂/C₂H₄ with an EO selectivity over 90%.

From a mechanistic point of view, ethylene interacts with oxygen atoms pre-adsorbed on silver: the metal catalyzes the selective addition of an oxygen atom from O₂ across the carbon-carbon double bond in ethylene and the high selectivity derives from the electrophilic nature of a particular surface oxygen species. As commonly observed in heterogeneous catalysis, the performance in terms of activity and selectivity of nanoparticles is strongly affected by their size. However, the structure sensitivity is usually evidenced for many catalytic reactions with particles smaller than 10 nm, whereas optimum silver particles for EO formation are in the range of 100-1000 nm, where a bulk silver type behavior is to be expected [17].

Catalyst life is typically three years with several regenerations, and it can be estimated that 148 Moz

of silver (4,600 tons) resided across over 400 EO plants around the world in 2021, an amount close to the world's entire demand for jewelry in the previous year. Around 60 Moz (1,840 t) are treated each year globally from EO spent catalysts in a closed-loop recycling process.

The reaction of oxidehydrogenation of methanol to formaldehyde over Ag is one of the oldest industrial catalytic technologies (use of a silver catalyst was patented in 1910) and the first non-Pt based catalytic industrial process. Since the 1950s the Ag process is being gradually replaced in modern plants by the selective oxidation with Fe-Mo catalysts, which nowadays accounts with significant geographical differentiations for more than 50% of world's production [18-21].

Polycrystalline silver (crystals of high purity electrolytic Ag) with very low surface area and different size distribution is the preferred catalyst of choice. The catalytic beds are shallow - only few centimeters deep - in order to minimize the contact time between process gas and catalyst and to avoid FA decomposition reactions. Process conditions involve methanol inlet concentration higher than 40% in an excess relative to air, temperatures between 600 °C to 720 °C and ambient pressure. Yields range from 82 to 92% and other carbon by-products mainly include CO₂ and CO.

Three different oxygen species O_α, O_β and O_γ are assumed to form during the reaction and show different stability regions according to temperature. Oxygen may dissolve in the silver lattice forming a reservoir of oxygen atoms and a strongly bound oxygen species O_γ is generated from O_β, when the latter segregates from the bulk to the surface: it exists predominantly in the uppermost layer and tends to be highly selective towards the dehydrogenation of methanol.

Particles restructuring takes place in the catalytic system and their morphology changes strongly during the reaction. Generally, sintering occurs due to high temperatures, which results in high pressure drop decreasing the performance of catalyst.

Use losses of the catalyst are small (2-3%) and depending on the operating conditions and poisons presence (e.g., iron in methanol must be lower than 0.005 ppm) the lifetime varies between a few mon-



Fig. 2 - Native silver mineral from Kongsberg (Norway) (Photograph by R.M. Lavinsky, distributed under a [CC-BY 2.0 license](#))

ths to a year: it can be assumed that around 1,250 tons of silver are yearly employed in the specific sector.

Both epoxidation and dehydrogenation processes display that the presence of oxygen in the reactive atmosphere donates the silver metal unique catalytic properties, making it suitable also for nitrogen monoxide (NO) reduction in oxygen rich environment [22]. However, the poor thermal stability of supported Ag-based catalysts restricts their use in the environmental sector, due to sintering phenomena caused by a low Tamman temperature (481 °C).

Concerning future applications, classical use of silver in the manufacture of jewelry and silverware will remain relevant but mid-to-long term supply might become critical due to unprecedented major importance of industrial use [23].

Production & market

The metal occurs free in nature as a native element (Fig. 2) also in the form of nuggets sometimes alloyed in various percentage with gold as



electrum (AgAu, cubic). Due to its strong geochemical affinity for sulfur (*i.e.*, a chalcophilic element) it is often found in a combined form in sulfide ores and the most common silver-containing minerals are acanthite and argentite (Ag_2S), pyrargyrite (Ag_3SbS_3), proustite (Ag_3AsS_3), tetrahedrite-tennantite $[(\text{Cu},\text{Fe},\text{Ag})_{12}(\text{Sb},\text{As})_4\text{S}_{13}]$, chlorargyrite (AgCl), and argentojarosite $[\text{AgFe}_3(\text{SO}_4)_2(\text{OH})_6]$. The minerals are associated with lead, copper, gold, and zinc and the ores of these elements, where silver only occurs as a trace impurity, are its main primary commercial sources. Ores in which silver is the only valuable metal are located in Mexico and to a small extent in the United States (Utah) and depending on price it can be profitable to process materials containing 0.01% (100 ppmw) precious metal [24, 25].

In 2021 over 70% of all silver extraction was as by-product of other metallurgies, with exclusive mining accounting for 28% of global production: the proportion explains the relative slowness of mining activity response to price variations and the higher impact of prices on the revenues of companies focused on primary silver production.

The extraction level is mainly related to actual demand: in 2021, global mine production increased

by 5.3% y/y to 822.6 Moz (25,587 t). This was the biggest annual rise in silver output since 2013 and was largely the result of a recovery following the pandemic. Output from primary silver mines increased by 10.2% y/y to 229.9 Moz (7,152 t) and by-product silver output from lead-zinc and gold mines were respectively 252.8 Moz (7,862 t, 31% of the total) and 127.6 Moz (3,967 t, 16% of the total) (Fig. 3) [8].

The silver-containing base metal ores are initially crushed and concentrated by flotation methods to achieve mineral concentrations 30-40 times higher than natural occurrences. In this process, the hydrophobic sulphide particles adhere preferentially to a froth of oily bubbles that floats to the surface and is skimmed off. The specific methods for precious metal recovery are different for ores of copper, lead, zinc, and gold. As a by-product of copper, silver is separated with copper by smelting and then recovered as silver (so called doré due to a typical content of gold around 0.5-5%) in the anode slimes after electrolysis. As a by-product of lead or lead-zinc ores, silver is recovered with the lead bullion and removed by a liquid-liquid extraction with zinc added to a molten lead/silver mixture. Cyanide leaching can be used to recover both gold and silver from the respective ores. Silver metallurgy is complicated because of the relatively low concentrations in ores, the large number of minerals existing also within the same deposit

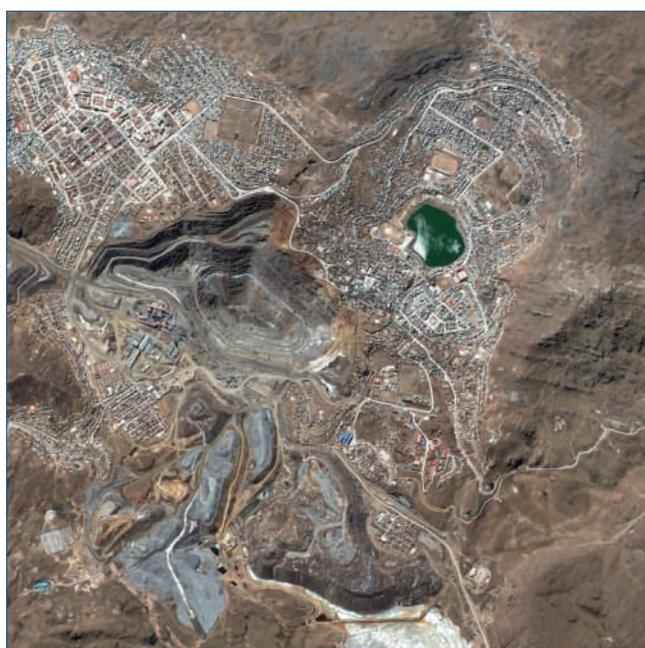


Fig. 3 - Aerial view of Cerro de Pasco city (Peru) with the open-pit mine (<http://cerropasco.blogspot.com/>)



Fig. 4 - The Fresnillo complex (Mexico) in a painting dated 1846 by P. Gualdi. Silver ore amalgamation with mercury in the grey circles



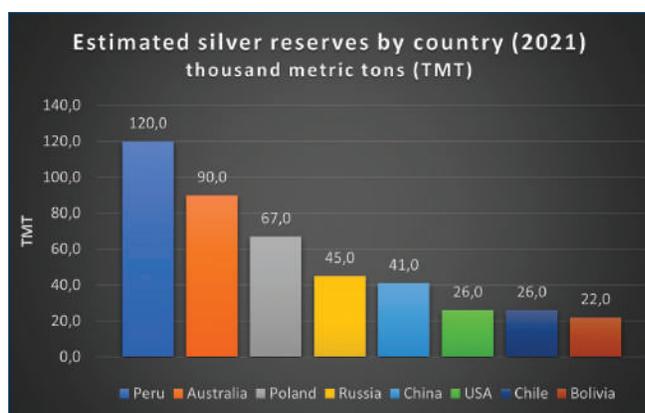


Fig. 5 - Silver reserves in thousand metric tons (from Silver, Mineral Commodity Summaries, U.S. Geological Survey, January 2022)

and the substitution of silver for copper and other elements in many minerals. Because of such complexity, comprehensive general plans are not easily described (Fig. 4) [26].

Electrorefining is the most complete method for obtaining a high purity metal from the crude product. It involves electrolysis of a silver anode in silver nitrate to form pure silver crystals on the cathode and precious metals such as gold can be collected from the slime when the silver and base metals dissolve in the electrolyte bath [27].

Approximately 57% of the world's silver production takes place in the Americas, with Mexico, Peru, and Chile supplying 40%. In the rest of the world, China, Australia, and Russia combine to make up nearly 33% of the world's production. Mexico, China and Peru were in 2021 the top three producing countries with shares of 23%, 14% and 13% respectively. Global reserves amount to 530,000 tons with Peru (23%) and Australia (17%) the front runners in a widespread geographical distribution (Fig. 5) [28]. Geo-political issues concerning supply seem limited but a short burn-off time around 15 years (defined as the ratio between known reserves and average annual mining rate at the current consumption rates) can be calculated. Surprisingly, silver is not enclosed in the several lists of critical raw materials although it has historically been a limited resource even when its industrial use was null and the ore grades is steadily declining: for example, production from the mines of Fresnillo (Mexico) and Cannington (Australia) redu-

ced from 38.6 Moz each in 2010 to 13.1 and 11.6 Moz in 2020 respectively. Therefore, the outlook of the long-term supply is unfavorable and the estimated average silver price in 2021 was US\$ 25.00 per troy ounce, 22% higher than the average price in 2020. In 2022 mined silver production is estimated to rise by a limited 1% year-on-year to 830 Moz despite a market forecast to record a second consecutive annual deficit four times the level seen in 2021 (194 Moz) [29].

Recovery & sustainability

Silver was already classified as a potentially scarce resource nearly half a century ago [30] and recurrent deficits on the market are made up by recycling and release from above ground stocks. In 2021 around 17% of world's production was obtained by recycling of old scrap as a secondary resource with important sectorial differentiations: this figure yearly rose by almost 7% to an eight-year high of 5,382 t (173 Moz) and the most important driver was the jump in industrial scrap supply, displaying a quicker pace after the pandemic and higher pricing attraction [8].

The different recovery techniques from ores mentioned above can also be utilized for recycling from scrap including solar panels and electronic equipment.

Such as usual in the precious metals sector, the chemical industry is a forerunner in the efficiency of the recovery process. Recycling rates of the catalysts for EO and FA "closed-loop" processes approach 100% and the spent catalyst is reactivated by the same catalyst manufacturers. A small part of the deactivated catalyst needs replacement and is recycled to the general silver loop. Recovery of silver from the spent alumina supported EO catalysts is usually accomplished by hydrometallurgical treatment, in which silver and other minor elements are first leached using moderately concentrated nitric acid and polycrystalline bulk silver catalysts for FA may be electrolytically regenerated on site [31, 32].

Although the potential for recovering silver from photovoltaics modules is significant, the current low collection and recovery rates, coupled with an average 25-year module lifetime, mean that



recycled silver from PV modules can contribute only marginally to supply [33].

Another scenario is offered by the electronic sector, a case of “open-loop” where it is estimated that in 2019 globally the formal documented collection and recycling was 9.3 million metric tons (17.4% compared to e-waste generated), showing that recycling activities are not keeping pace with the global growth of e-waste. A large part of Waste Electric and Electronic Equipment (WEEE) is recycled by the informal sector, with a substantial proportion of end-of-life products traded to developing countries. Under the auspices of the EU WEEE Directive (2012/19/EU) with the aim to promote the recovery of electrical scrap in Europe, the e-waste documented to be collected and properly recycled was about 42.5% in 2019 from 30% in 2016 [34, 35]. The silver content in electronic scrap varies between 0.02% and 0.5% (e.g., a cell phone contains on average around 1,340 ppmw Ag and a computer board 1,000 ppmw), a concentration significantly higher than most ores. Few specialized companies take care for global recycling activities and silver, although constituting on average less than 1% of the metal mix volume - comprising both precious and transition metals -, makes up for over 25% of the value. In the case of WEEE industrial recovery, a difficulty is generated by losses of precious metals in the dust and ferrous fractions due to mechanical treatment (silver and palladium, especially). For instance, cell phones and circuit-boards are complex with respect to metals distribution and sorting of the shredded parts by traditional separation techniques (magnetic, etc.) can lead to substantial losses [36-38]. Silver is becoming one of the most demanded metals of the current decade: even for the ancestral metal with the alchemical symbol of the moon time has come to work towards a sustainable life cycle.

REFERENCES

- [1] T.P. Mohide, *The International Silver Trade*, Woodhead, 1992, 3.
- [2] <https://www.marketinsightsreports.com/reports/06238136530/global-silver-catalyst-market-research-report-2022?mode=238> (accessed 28 February 2023)
- [3] R.W. Boyle, *The geochemistry of Silver and its deposits*, Geological Survey of Canada, 1968, 5.
- [4] S.A. Cotton, *Chemistry of Precious Metals*, Blackie, 1997, 273.
- [5] Silver mining industry overview, Prime Indexes, 2019.
- [6] W.L. Silber, *The story of Silver*, Princeton University Press, 2019, 236.
- [7] <https://www.silverinstitute.org/>
- [8] World Silver Survey 2022, The Silver Institute, April 2022.
- [9] Silver Outlook to Q1 2022: an industrial tailwind and the energy transition boost silver demand, WisdomTree, April 2021.
- [10] Silver - a class of its own, OCIM, November 2021.
- [11] Ethylene Oxide/Ethylene Glycol, Technoeconomics - Energy and Chemicals, NexantECA, September 2022.
- [12] Formaldehyde, CEH, IHS Markit, November 2021.
- [13] U. Lorenz *et al.*, Global megatrends and resource use - a systemic reflection, in H. Lehmann (Ed.), *Factor X*, Springer, 2018, 31.
- [14] C. Li, X. Bi, *Silver Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2019, 724.
- [15] A.J.F. van Hoof *et al.*, *ACS Catalysis*, 2019, **9**, 9829.
- [16] T. Pu *et al.*, *ACS Catalysis*, 2019, **9**, 10727.
- [17] P. Rauwel *et al.*, *Silver Nanoparticles: Synthesis, Properties, and Applications*, *Advances in Materials Science and Engineering*, Hindawi, 2015, 1.
- [18] A. Nagy, G. Mestl, *Applied Catalysis A: General*, 1999, **188**, 337.
- [19] M. Qian *et al.*, *Applied Catalysis A: General*, 2003, **238**, 211.
- [20] G.J. Millar, M. Collins, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2017, **56**, 9247.
- [21] G. Shakeel *et al.*, *Processes*, 2020, **8**, 571.
- [22] Y. Imada, A. Abe, Method for producing catalysts for cleaning Diesel exhaust gas, Japanese patent JP2011143352, 28 July 2011.
- [23] Silver - a sustainable asset, OCIM, April 2020.
- [24] F. Habashi, *Handbook of extractive*

- metallurgy, vol. III, Wiley-VCH, 1997, 1221.
- [25] F. Cardarelli, *Materials Handbook*, Springer, 2018, 548.
- [26] C. Gasparrini, *Gold and Other Precious Metals*, Springer, 1993, 164.
- [27] C.W. Ammen, *Recovery and Refining of Precious Metals*, 2nd Ed., Springer, 1997, 204.
- [28] *Silver, Mineral Commodity Summaries*, U.S. Geological Survey, January 2022.
- [29] *Silver News*, The Silver Institute, December 2022.
- [30] *Rational Use of Potentially Scarce Metals*, NATO Scientific Affairs, Brussels, 1976, 61.
- [31] *Silver scrap: the forgotten fundamental*, Metals Focus, September 2015.
- [32] H.E. Hilliard, *Silver recycling in the United States in 2000*, U.S. Geological Survey circular 1196-N, 2003.
- [33] T. Henckens, *Governance of the World's Mineral Resources*, Elsevier, 2021, 320.
- [34] V. Forti *et al.*, *The Global E-waste Monitor 2020*, United Nations University, 2020.
- [35] E. Worrell, M.A. Reuter, *Handbook of recycling*, Elsevier, 2014, 129.
- [36] S. Syed, *Silver Recovery from Assorted Spent Sources*, World Scientific, 2018, 5.
- [37] C. Hagelüken, *Proceedings of the 2006 IEEE International Symposium on Electronics and the Environment*, 8-11 May 2006, San Francisco, 218.
- [38] C. Hagelüken, D. Goldmann, *Mineral Economics*, 2022, **35**, 539.

Argento: prospettive

L'argento, metallo prezioso con proprietà fisico-chimiche uniche, è un elemento chiave che svolge un ruolo importante in catalisi eterogenea e nel processo globale di decarbonizzazione, con particolare riguardo all'energia fotovoltaica e ai veicoli elettrici. Il presente articolo si propone di fornire un sintetico aggiornamento sui principali utilizzi attuali e futuri, produzione, riserve e prospettive di riciclo.

NUOVA
ENERGIA PER LA
TUA AZIENDA

 AGICOM S.r.l.

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ PER QUESTA RIVISTA
www.agicom.it



LE GIOIE DELLA SCIENZA Otto brevi lezioni per esercitare il metodo scientifico ogni giorno

J. Al-Khalili
Bollati Boringhieri (Torino), 2022
Pag. 172, rilegato, 18 euro



Può darsi che la maggior parte dei colleghi che si troveranno per la prima volta questo libro tra le mani vengano invogliati a leggerlo soprattutto dal sottotitolo, assente nell'originale pubblicato da Princeton University Press, ma davvero persuasivo per chiunque abbia qualche dimestichezza con il metodo scientifico. Chi di noi, infatti, non vorrebbe migliorare la propria vita con l'aiuto del metodo giornalmente applicato nell'attività di laboratorio? Se qualche dubbio, magari dettato dall'esperienza, sorgesse in merito all'efficacia di queste otto lezioni, il nome di Al-Khalili (Bagdad, 1962) dovrebbe costituire una garanzia. I lettori italiani lo conoscono perlomeno da una decina d'anni, quando uscì per Bollati Boringhieri "La fisica del diavolo. Maxwell, Schrödinger, Einstein e i paradossi del mondo" (2012). Al-Khalili è un fisico quantistico, docente di Fisica teorica e di Comunicazione Scientifica all'Università del Surrey, presente spesso sui canali televisivi britannici e curatore di una serie radiofonica per BBC-Radio 4. Il saggio "Le gioie della scienza", uscito a dieci anni di distanza

dalla "Fisica del diavolo" e tradotto da Laura Servi-dei, conferma le doti di Al-Khalili come eccellente divulgatore. È un libro particolarmente necessario da quando siamo entrati nell'era della post-verità, termine che si riferisce ad una "Argomentazione, caratterizzata da un forte appello all'emotività, che basandosi su credenze diffuse e non su fatti verificati tende a essere accettata come veritiera, influenzando l'opinione pubblica" (Treccani). Pare che il primo a parlare di *Post-Truth* sia stato il drammaturgo serbo-americano Steve Tesich, che nel 1992 lo utilizzò nell'articolo "**A Government of Lies**". Il primo capitolo del libro di Al-Khalili, intitolato "O è vero o è falso" è, con ogni probabilità, quello che i nostri lettori, bombardati ogni giorno da un flusso di notizie che ha raggiunto livelli mai visti prima d'ora, leggeranno con più curiosità. Chi ne avesse la possibilità potrebbe confrontarlo con quanto scrisse sull'argomento il nostro Umberto Eco (1932-2016), in un arco di tempo che va dal 1969 al 2013 e che è stato recentemente ripubblicato da La Nave di Teseo (Milano, 2023), sotto il titolo "Quale verità? Mentire, fingere, nascondere". Come Eco, il quale sottolineava la necessità di un'educazione critica alle immagini, Al-Khalili ci consiglia di non accettare acriticamente tutto quello che vediamo o che ci viene detto, tenendo in considerazione tutte le prove affidabili e tutte le possibili opzioni, perché le verità oggettive esistono "indipendentemente dal fatto che ci si creda o meno". Non è possibile qui parlare degli altri sette capitoli, tra i quali spicca anche quello che esorta a riconoscere i propri pregiudizi prima di giudicare le idee degli altri per non divenire prede del cosiddetto "*confirmation bias*". Tuttavia, merita particolare attenzione anche quello che ci esorta a non temere di cambiare idea, evitando quella che gli psicologi chiamano "dissonanza cognitiva", così come quello che ci dimostra, con abbondanza di argomentazioni, perché non bisogna credere ai "complottilisti". Insomma, siamo di fronte a un libro non solo di gradevole lettura ma anche molto utile, arricchito tra l'altro da un glossario, una bibliografia e una ventina di consigli di lettura per approfondire gli argomenti trattati. Approfittiamo quindi di queste lezioni di Al-Khalili per cogliere un'occasione di arricchimento personale che, una volta di più, ci mostra quello che l'Autore chiama "la vera bellezza della scienza".

Marco Taddia



a cura di **Silvia Caeteruccio** e **Monica Civera**

Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.caeteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

Processi di depolimerizzazione mecanochemica

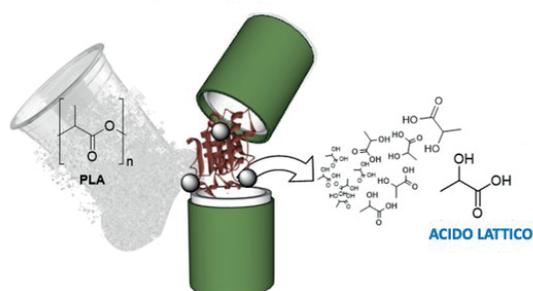
I processi mecanochemici, nei quali molecole allo stato solido subiscono trasformazioni chimico-fisiche o veri e propri processi chimici per effetto di un trattamento meccanico, trovano numerose applicazioni, non solo a livello sintetico per la preparazione di molecole e materiali, ma anche nella degradazione di polimeri sia di origine naturale che sintetica, con importanti ripercussioni nell'ambito della chimica sostenibile.

La scissione enzimatica per via mecanochemica dell'acido polilattico (PLA) ad acido lattico, ad esempio, è stata realizzata mediante l'impiego dell'idrolasi cutinasi a 55 °C (Fig. 1a) [K. Auclair, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2023, DOI: [10.1021/acssuschemeng.2c06847](https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c06847)]. Questa procedura permette di ottenere un'idrolisi quantitativa di campioni non trattati di PLA senza ricorrere all'uso di solventi

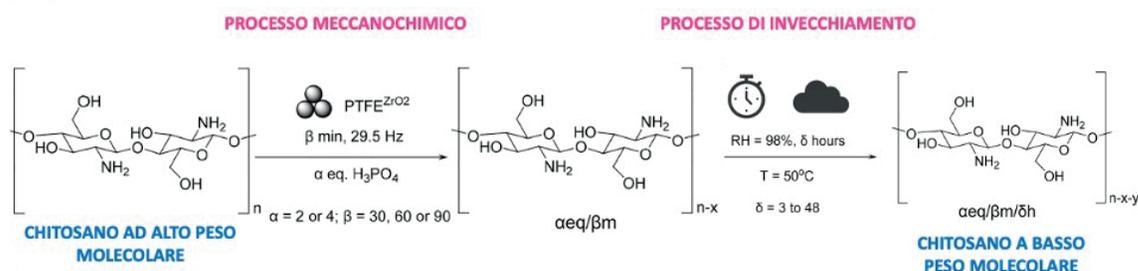
organici spesso utilizzati per emulsionare il polimero di PLA ed aumentare la sua biodegradabilità. Inoltre, l'acido lattico ottenuto si presenta con un buon grado di purezza da poter essere utilizzato senza ulteriori processi di purificazione come materiale di partenza per la sintesi di composti ad alto valore aggiunto.

Un altro valido esempio di depolimerizzazione di biopolimeri è stato riportato A. Moores [A. Moores, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2023, **11**, 7765], il cui gruppo di ricerca ha sviluppato una metodologia basata su un processo mecanochemico in combinazione con un processo di invecchiamento per la riduzione controllata del peso molecolare di campioni commerciali di chitosano ad elevato peso molecolare in presenza di acido fosforico (Fig. 1b). Rispetto ai convenzionali metodi in soluzione, questa procedura permette di raggiungere valori di intensi-

a) Scissione enzimatica dell'acido polilattico (PLA)



b) Depolimerizzazione controllata del chitosano



c) Degradazione del PVC

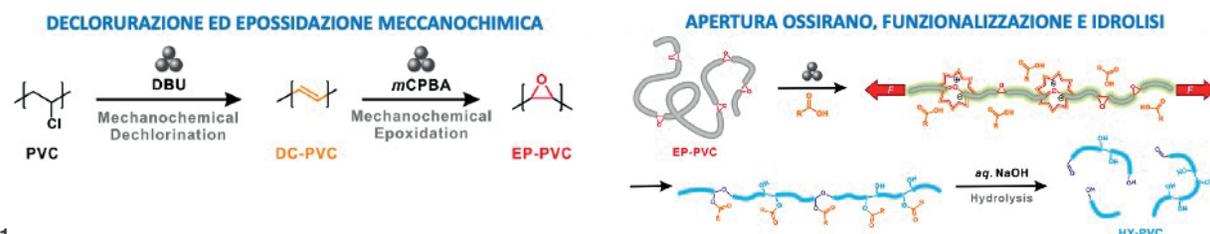


Fig. 1



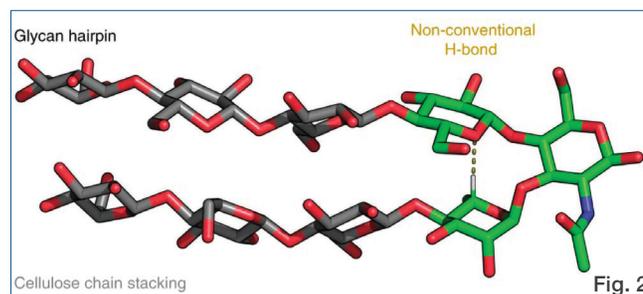
tà di massa (*Product Mass Intensity*, PMI) decisamente superiori, fornendo campioni di chitosano a basso peso molecolare dell'ordine di 200-19,5 kDa e con una polidispersità inferiore a 1,8.

La degradazione di polimeri sintetici attraverso metodologie che limitino la formazione di sottoprodotti nocivi per l'uomo e per l'ambiente rappresenta una sfida altrettanto importante, e, in questo contesto, la mecano-chimica è in grado di fornire un notevole contributo [J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202300768]. Un processo mecano-chimico per la degradazione del polivinilcloruro (PVC) in composti non tossici solubili in acqua è stato recentemente riportato da un gruppo della Yonsei University di Seoul [B-S. Kim, *Adv. Mater.*, 2023, 2304113]. La procedura prevede l'impiego di un mulino a sfere per promuovere una prima reazione di dechlorurazione del PVC, seguita da una reazione di epossidazione per inserire un anello ossiranicco nella struttura polimerica (Fig. 1c). Nel corso dell'eossidazione, la macinazione induce l'apertura dell'anello ossiranicco producendo ilidi che a loro volta formano acetali. L'idrolisi basica dello scheletro polimerico contenente le funzioni acetaliche porta, infine, alla scissione della catena polimerica in piccoli frammenti a basso peso molecolare solubili in acqua.

Alcuni esempi di glicani con struttura secondaria

Tranne che per poche eccezioni come l'amilosio e la cellulosa, i glicani sono considerati molecole flessibili. La difficoltà nella sintesi e la mancanza di *tools* per la progettazione razionale di polisaccaridi con strutture 3D note, infatti, ne ha limitato molto il loro utilizzo. In realtà, rispetto ai più sfruttati peptidi, gli oligosaccaridi hanno a disposizione un numero superiore di *building blocks*, un centinaio di monosaccaridi rispetto ai venti amminoacidi, che possono combinarsi in strutture complesse sfruttando diversi legami glicosidici. Inoltre, la presenza di diversi gruppi idrossilici, li rende adatti alla funzionalizzazione, e quindi molecole interessanti per la progettazione di foldameri, bio-polimeri e per la catalisi. Studi recenti hanno evidenziato come anche piccole catene polisaccaridiche possano adottare strutture secondarie stabili in soluzione grazie alla formazione di legami idrogeno intramolecolari [Q. Zhang, *ACS Cent. Sci.*, 2019, DOI: [\[scentsci.9b00454\]\(https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00454\)\]. Studi NMR e di dinamica molecolare di frammenti dell'oligosaccaride Sp1, un glicano con attività immunologica presente in molti vaccini, hanno rivelato che anche piccole catene di zuccheri possono assumere una conformazione ad elica. Questa struttura 3D preferenziale sembra essere collegata al riconoscimento di anticorpi e all'attivazione sia delle cellule B che delle cellule T. Lo studio conformazionale di frammenti sintetici di Sp1 ha evidenziato che anche oligomeri più corti \(formati da un minimo di nove fino a dodici unità\) e semplici da sintetizzare, se capaci di formare un'elica simile al polisaccaride naturale, si legano agli anticorpi. In questo lavoro \[G. Fittolani, *Nat. Chem.*, 2023, DOI: \[10.1038/s41557-023-01255-5\]\(https://doi.org/10.1038/s41557-023-01255-5\)\], gli autori sviluppano un glicano capace di assumere in soluzione acquosa una struttura ad *hairpin* non presente in natura. \(Fig. 2\).](https://doi.org/10.1021/ac-</p></div><div data-bbox=)

Nei peptidi un *hairpin* è stabilizzato dai legami ad idrogeno ed altre interazioni intramolecolari che si possono formare tra le catene laterali o il *backbone* dei residui dei due *strands*. Nel caso degli zuccheri, non avendo le catene laterali come gli amminoacidi, il tipo di interazioni che possono stabilizzare un *hairpin* sono limitate a quelle di natura idrofobica ed eventuali legami idrogeno tra i gruppi OH. Fittolani *et al.* progettano *glycan hairpins* partendo dalla struttura 3D del trisaccaride Le^x caratterizzata da una conformazione chiusa e da un legame ad idrogeno non convenzionale CH...O tra H-5 di L-Fuc e O-5 di Gal. I *glycan hairpin* sono stati progettati mantenendo uno zucchero centrale e da due *strands* formati da oligomeri di cellulosa. Il legame CH...O è essenziale per orientare le due catene in modo parallelo, mentre i polisaccaridi a base di β -1,4-Glc tendono, di natura, a mantenere una struttura rigida lineare. Pezzi di glicani naturali sono stati quindi utilizzati per creare un glicano innaturale.





HYDROSTATIC PRESSURE MEASUREMENTS

WATER & FUELS



KELLER SERIES 26X

- For liquid level and fill level measurements
- Highly accurate measured values
- Excellent long-term stability
- Extended lightning protection available
- Analogue & digital interfaces can be combined
- Scalable analogue output (turn-down)
- Many years of maintenance-free operation

keller-pressure.com



CHIMICA FINE E FINE DELLA CHIMICA

Mi rendo conto che i giochi di parole mal si adattano alla serietà di una rivista come la nostra, ma d'altronde il titolo, in una comunicazione breve, fa parte del gioco.

Attenzione: non voglio fare un articoletto catastrofista, ma far notare come le domande che ci facciamo come chimici si intrecciano con quelle che il grande pubblico si fa su di noi.

Il titolo di questa rubrica è sempre lo stesso: *La chimica allo specchio*, ossia guardiamoci in faccia, cerchiamo di fare il punto sulla nostra relazione non solo con noi stessi ma col resto del mondo.

Cosa vediamo noi guardando lo specchio e cosa vede il grande pubblico guardando noi?

Noi vediamo nuovi metodi efficaci di sintesi a cui diamo il giusto riconoscimento: abbiamo cominciato con la green chemistry, siamo passati alla click chemistry (cui abbiamo dedicato un Nobel) e, oggi, abbiamo il molecular editing. Tutte queste tecniche sono potentissime e consentono processi estremamente sofisticati; ne segue soddisfazione ed un generale sentimento di autocompiacimento.

Il grande pubblico vede una situazione diversa, che viene dalla diffusione di molecole pensate in molti casi un secolo fa ed oggi diventate dominanti (penso, per esempio, ai perfluorurati, sintetizzati negli anni Trenta, per errore, che oggi sono talmente diffusi da essere entrati stabilmente nel ciclo dell'acqua!). In molti casi le molecole inventate o sintetizzate anche più di un secolo fa hanno chiuso il loro ciclo di vita e sono diventate ingloriosamente inquinanti mondiali storici (penso al DDT o al piombo tetraetile o, ancora, alle molecole clorate usate nell'industria del freddo e responsabili della distruzione dell'ozono stratosferico). Durante il secolo scorso c'erano però classi di molecole che indicavano potere e vittoria, penso agli antibiotici; ogni anno ne usciva uno nuovo in una catena che

sembrava non dovesse avere mai fine. Quelle medesime molecole oggi sono guardate con sospetto o perfino indicate come rischiose perché il loro uso eccessivo le ha rese significativamente meno utili e il loro costo di sviluppo ha portato ad una riduzione enorme delle nuove acquisizioni, mentre si riduce la loro efficacia, tanto che oggi si parla di nuovi inquinanti negli impianti di depurazione e di rischio da batteri ultrasensibili.

Queste esperienze non hanno insegnato granché, purtroppo, al mondo della chimica industriale: l'esempio che mi viene in testa è il glifosato, del quale si sta discutendo la riproposizione a livello europeo; lo scontro IARC-EFSA (un episodio inimmaginabile e basato sulla diversa considerazione dei conflitti di interesse degli autori delle pubblicazioni usate) non ha insegnato molto, né fa riflettere che il numero di resistenze aumenta costantemente (siamo oggi a 58 specie resistenti, solo 2 anni fa erano 53).

In conclusione la scienza procede ed aumenta le sue promesse e possibilità, noi come ricercatori e scienziati siamo certamente più avanti degli utenti industriali, ma questi ultimi continuano in una politica che privilegia il solo aspetto economico e se la scienza li contraddice la nascondono o la occultano (vedi il caso PFAS). D'altronde i rappresentanti politici riflettono bene questa idea nelle loro leggi, in contrasto con l'art. 41 della nostra Costituzione (quella che alcuni esponenti politici esteri hanno definito socialista).

Non è un problema di fare una chimica sostenibile, le tecniche ci sono, il problema è di applicare le sue regole nel concreto della produzione industriale, perfino rendere OBBLIGATORIO usarle, non solo negli slogan ma nella effettiva dimensione produttiva. E mettere fuori legge le molecole e i processi che non sono eco-compatibili, anche a costo di ridurre il PIL.



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 1988 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