



Nicola Vecchini

Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della Chimica

Centro Ricerche Versalis Mantova

nicola.vecchini@versalis.eni.com

DA UNA SINTESI FOSSILE ALL'APPRODO IN FARMACEUTICA: LA STORIA DEL POLIVINILPIRROLIDONE

Tra i disinfettanti utilizzati oggi c'è lo iodopovidone. Questa molecola ha preso da anni il posto della tintura di iodio. La sua sintesi però è strettamente legata ad un polimero, ad alcune vicende della seconda guerra mondiale ma soprattutto alla genialità di un chimico tedesco, Walter Reppe, che, al tempo, decise di esplorare ambiti della chimica considerati pericolosi, come quello della reazione in pressione dell'acetilene. In questo articolo si ripercorre brevemente la storia di queste scoperte.

Disinfettare la cute dopo un'abrasione o una ferita è un gesto che abbiamo fatto tutti. Tra i disinfettanti utilizzati in passato, soprattutto in ambito ospedaliero, vi era la famosa tintura di iodio. La scoperta della necessità della disinfezione nelle pratiche chirurgiche e ospedaliere la si deve al ginecologo ungherese Ignac Semmelweis (1818-1865), che per primo intuì l'importanza dell'igiene come prevenzione delle infezioni. Osteggiato dalla comunità scientifica del tempo, fu internato in manicomio, e lì vi morì a causa di una setticemia subentrata a seguito delle ferite prodotte dalle percosse subite [1]. Ironia della sorte proprio nell'anno in cui Semmelweis morì, venne introdotto, da parte del medico britannico Joseph Lister, l'utilizzo dell'acido fenico (fenolo) come disinfettante. Il fenolo, come sappiamo ai nostri giorni, è tossico e i chirurghi (in un tempo in cui l'uso dei guanti non era previsto) avevano notato fenomeni di irritazione alle mani. Si iniziarono così a sperimentare nuove soluzioni, tra cui la tintura di iodio. Fu però il medico italiano Antonio Grossich, tra il 1907 e 1908, a studiarne la formulazione migliore ed introdurla nella pratica quotidiana [2]. Anche la tintura di iodio però non era priva di fenomeni di irritazione e/o pericolosità. Nel tempo il suo utilizzo è stato affiancato, se non sostituito, da un altro preparato più si-

curo: lo iodopovidone. Forse il termine a molti non dirà nulla ma vi sarà capitato di acquistarlo in farmacia, nel flacone giallo (Fig. 1), con un noto nome commerciale. Ebbene la storia di questo principio attivo è strettamente legata a quella di un polimero (il polivinilpirrolidone) e alla chimica dell'acetilene di cui il chimico tedesco Walter Julius Reppe (Fig. 2) fu, nel secolo scorso, indiscusso protagonista. Walter Reppe nacque a Görlingen, in Germania, il 29 luglio 1892, figlio di Rudolf Reppe, un maestro



Fig. 1 - Iodopovidone (fonte: my-personaltrainer.it)



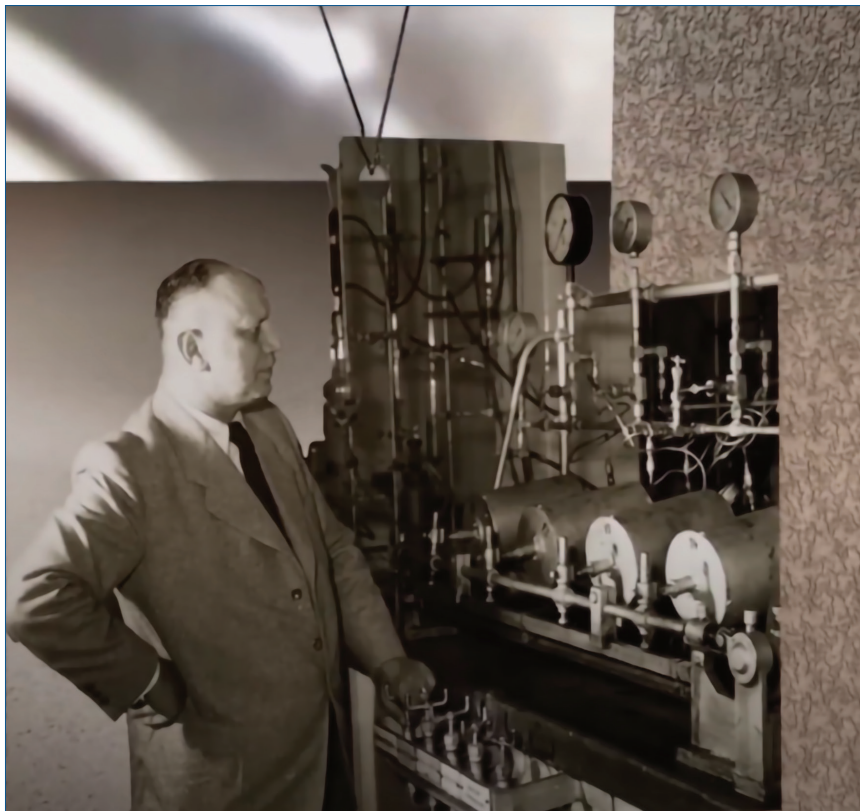


Fig. 2 - Walter Julius Reppe (fonte: tratto dal filmato BASF "Walter Reppe - The Pioneer of Acetylene")

di scuola, e Maria Schröder. Frequentò le scuole ad Apolda e Weimar. Dopo il diploma di scuola superiore, nel 1911 iniziò a studiare matematica, fisica e chimica a Jena, proseguendo gli studi l'anno successivo a Monaco. Nel 1920 si laureò con una tesi intitolata "Sugli stadi di riduzione dell'acido diarilsolfonico". L'anno dopo entrò a far parte del laboratorio principale della BASF a Ludwigshafen. Nei suoi primi anni come chimico presso la BASF, Walter Reppe si dedicò principalmente ai problemi dell'idrogenazione catalitica. Nel 1923 fu trasferito al dipartimento indaco dove, oltre al lavoro di ricerca, assunse per la prima volta anche responsabilità dirigenziali. Nel 1925 venne creato il colosso I.G. Farben, in cui BASF confluì assieme alle altre principali aziende tedesche produttrici di coloranti: Bayer e Hoechst.

Tra il 1928 e il 1929 Reppe iniziò la sua rivoluzionaria ricerca sulle reazioni catalitiche dell'acetilene ad alta pressione nella divisione solventi e materie plastiche del dipartimento indaco. Ciò includeva anche il suo coinvolgimento nello sviluppo per la

produzione su larga scala di butadiene, una materia prima fondamentale nella produzione della gomma sintetica. Nel 1934 fu nominato capo del nuovo laboratorio di intermedi e materie plastiche, e nel 1938 del Laboratorio Centrale di ricerca, fino a diventare nel 1940 direttore della I.G. Farben stessa. Finita la guerra venne internato dagli americani nel campo di Dustbin, nel castello di Kransberg, e sottoposto ad interrogatori senza che fossero mosse accuse o avviate azioni a suo carico [3]. La quantità di documenti prodotti da Reppe, nel corso del suo lavoro sino al 1945, ammontava a più di 20 tonnellate e fu oggetto di consultazione da parte degli americani, aiutati in questo compito anche dal chimico tedesco Karl Fischer.

Le vicissitudini della I.G. Farben, così come le responsabilità nei crimini di guerra che in seguito le furono attribuite e poi accertate,

sono note e nel 1947 a Norimberga si tenne il processo a 24 imputati, tra cui anche parecchi chimici; tra loro però Walter Reppe non figurava e questo probabilmente indica la sua estraneità nel coinvolgimento nei fatti contestati.

Nel 1947 riprese l'attività lavorativa a Ludwigshafen e, dopo la ricostituzione della BASF, nel 1952 fu nominato nel consiglio di amministrazione dove rimase sino al 1957, anno del suo ritiro. Dal 1949 al 1966 Reppe ebbe 64 nomination per il Nobel, molte di queste promosse da premi Nobel quali, ad es., Otto Hahn, Kurt Halder, Otto Diels ed altri ancora [4].

Nonostante le prestigiose candidature e i suoi successi scientifici non vinse mai il premio; a pesare probabilmente sulla scelta furono proprio i suoi trascorsi da dirigente alla I.G. Farben, che indirettamente lo legavano al Terzo Reich.

Il tenente colonnello statunitense M.H. Bigelow, che lo ebbe in custodia alla fine della guerra, di lui scrisse: "Si sperava che Reppe potesse ritenere opportuno accettare un contratto del Dipartimento

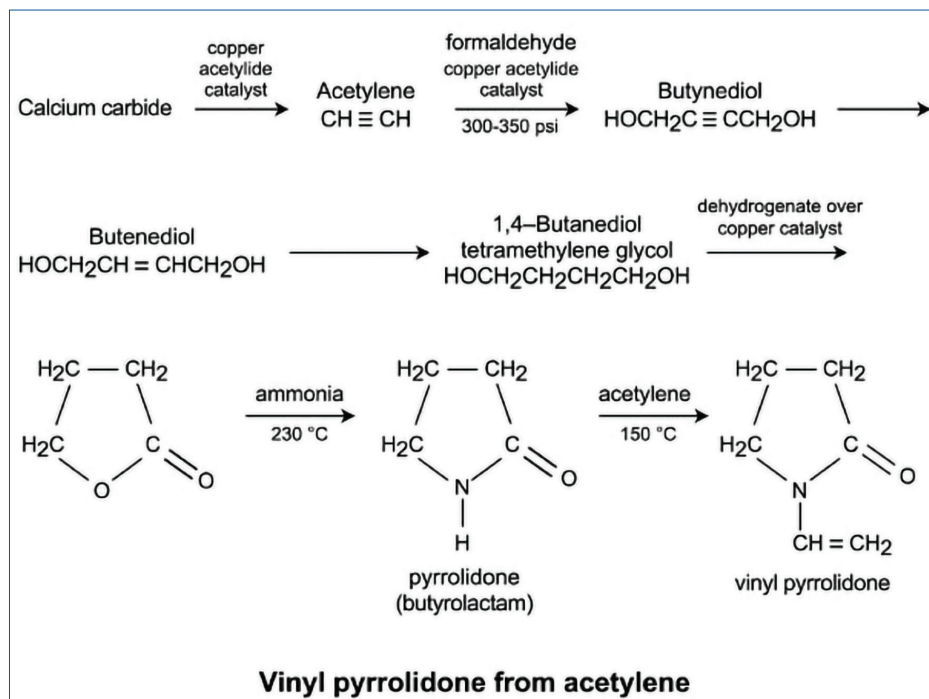


Fig. 3 - Schema di sintesi del vinilpirrolidone (da [7])

La chimica dell'acetilene ebbe inizio negli anni 16-18 del secolo scorso con la sintesi dell'acetaldeide mediante addizione di acqua all'acetilene in presenza di sali di mercurio come catalizzatore. Il grande sviluppo però fu operato da Walter Reppe con i suoi collaboratori che scoprirono e misero a punto quattro tipi di reazione con l'acetilene [6]: vinilazione, etilazione, ciclizzazione, carbonilazione. Su queste reazioni fu basata la sintesi del vinilpirrolidone che portò al deposito del relativo brevetto in Germania il 31 dicembre 1938. Secondo lo schema di Fig. 3 [7], la sintesi del vinilpirrolidone avveniva attraverso vari passaggi di seguito descritti.

della Guerra per recarsi negli Stati Uniti ma rifiutò categoricamente e, cosa ancor più grave, fece capire chiaramente ai suoi collaboratori che anche loro avrebbero dovuto rifiutare tali offerte. Ciò è deplorevole per due motivi: in primo luogo, ci ha negato i servizi di alcuni chimici capaci e, in secondo luogo, dimostra che i nostri sforzi per smantellare la I.G. Combine (termine con il quale si identificava la natura della I.G. Farben nata dalla fusione di sei aziende) non hanno avuto pieno successo. Lo spirito di unità e lealtà che esisteva tra i tecnici di quell'organizzazione, prima e durante la guerra, continua senza segni di indebolimento"; scrisse però anche: "...aveva un'immaginazione creativa sconfinata. La sua mente era terreno fertile per idee fruttuose. Era un perfezionista nell'efficienza dei processi chimici; non avrebbe tollerato processi in batch" [5].

L'acetilene veniva fatto reagire con formaldeide ottenendo butindiolo. L'addizione di acetilene alle aldeidi venne portata a termine nel settembre del 1937 dopo lunghi sforzi e fu resa possibile grazie

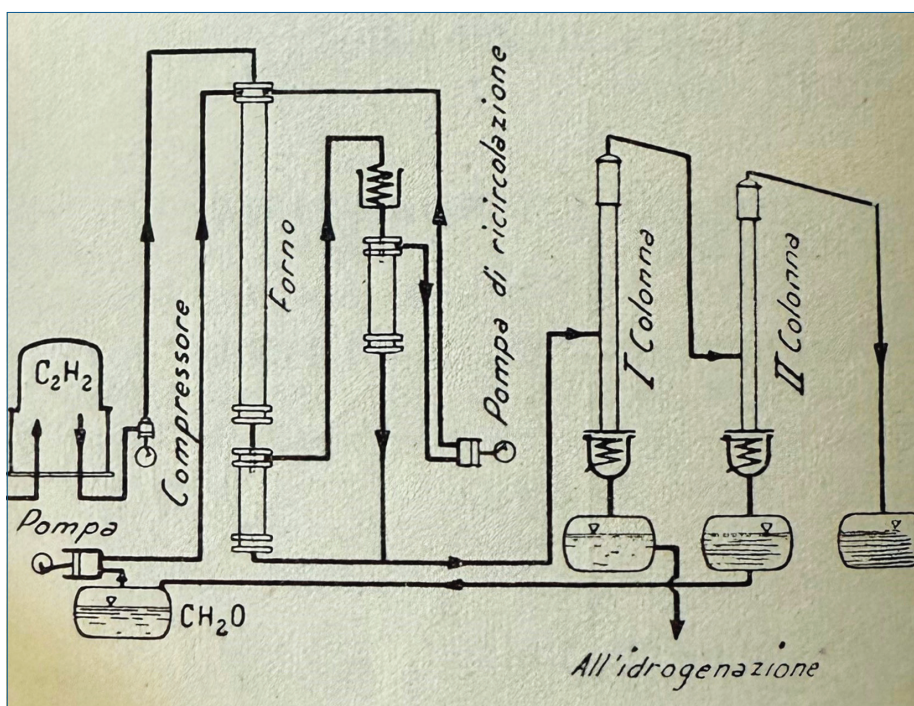


Fig. 4 - Schema impianto butindiolo da acetilene (da [6])

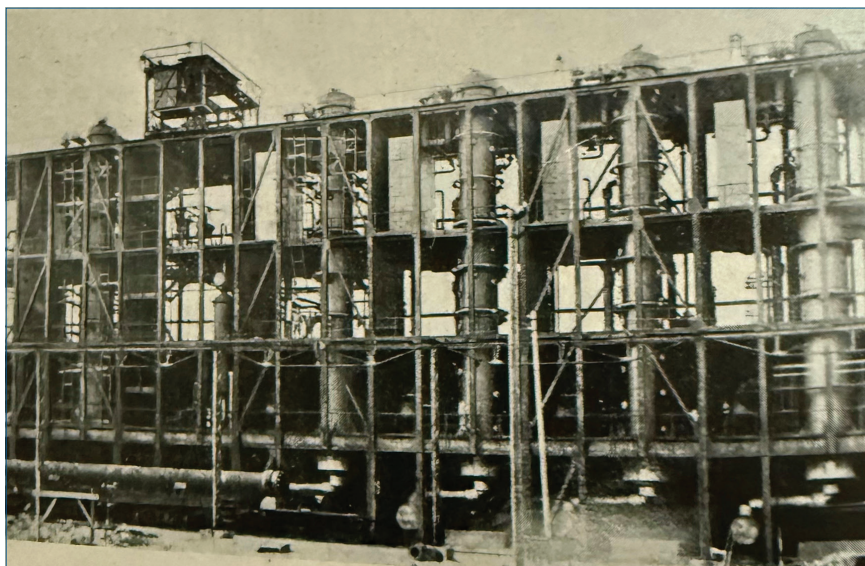


Fig. 5 - L'impianto del butindiole a Ludwigshafen (da [6])

all'impiego dell'acetiluro di rame come catalizzatore. Questa scoperta fu molto importante perché aprì la strada anche alla sintesi dell'1,4-butadiene, indispensabile per la produzione di gomma sintetica in Germania durante la seconda guerra mondiale. Colpisce, inoltre, il fatto che dal settembre del '37 si arrivò già nel dicembre del '38 a depositare, come già detto, il brevetto del vinilpirrolidone. La Fig. 4 mostra lo schema di Reppe dell'impianto per la produzione del butindiole. La reazione avveniva in una torre adatta a lavorare in pressione e caricata con acetiluro di rame supportato. Dall'estremità superiore veniva alimentata una soluzione acquosa al 30% di formaldeide insieme ad acetilene. La soluzione cadeva sotto forma di pioggia sul catalizzatore alla temperatura di 90-100 °C e si combinava con l'acetilene compresso a 5 atm, ottenendo una soluzione al 35% di butindiole grezzo. Il flusso in uscita dal reattore, (separato il butindiole per evaporazione dell'acqua) veniva poi distillato per recuperare la formaldeide non reagita che veniva rialimentata al reattore assieme ad acetilene fresco. In tal modo tutta la formaldeide veniva convertita in butindiole. Per poter marciare in continuo per un mese, senza fermare l'impianto, era necessario lavorare in presenza di sostanze che inibissero la formazione del cuprene (polimero dell'acetilene leggero e poroso) il quale, una volta formatosi, procedeva velocemente per autocatalisi

ostruendo il distributore toroidale e la torre di reazione. La Fig. 5 mostra l'impianto a Ludwigshafen del butindiole.

La soluzione acquosa di butindiole al 35% veniva idrogenata completamente in continuo, con formazione di una soluzione acquosa al 35% di 1,4-butadiene, in un impianto sempre a pioggia (Fig. 6) per mezzo di una corrente di idrogeno a 200 atm e utilizzando nichel come catalizzatore. L'1,4-butadiene purificato veniva quindi sottoposto a deidrogenazione su catalizzatore di rame alla temperatura di circa 200 °C ottenendo γ -butirrolattone in maniera pressoché quantitativa. Questo aspetto

della reazione era all'epoca sorprendente poiché ci si aspettava di ottenere la dialdeide succinica (Reppe

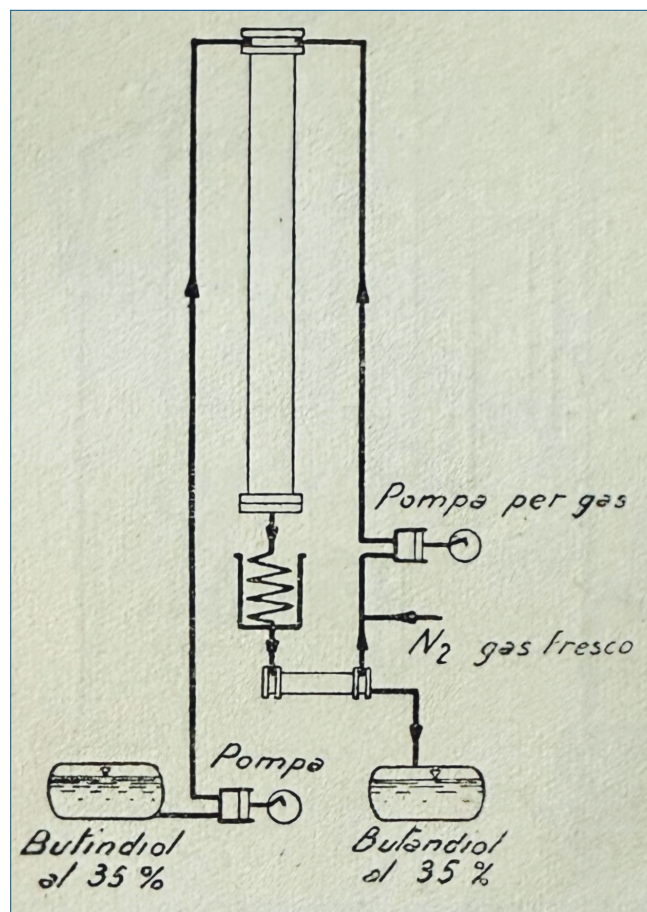


Fig. 6 - Schema impianto butindiole da butindiole (da [6])

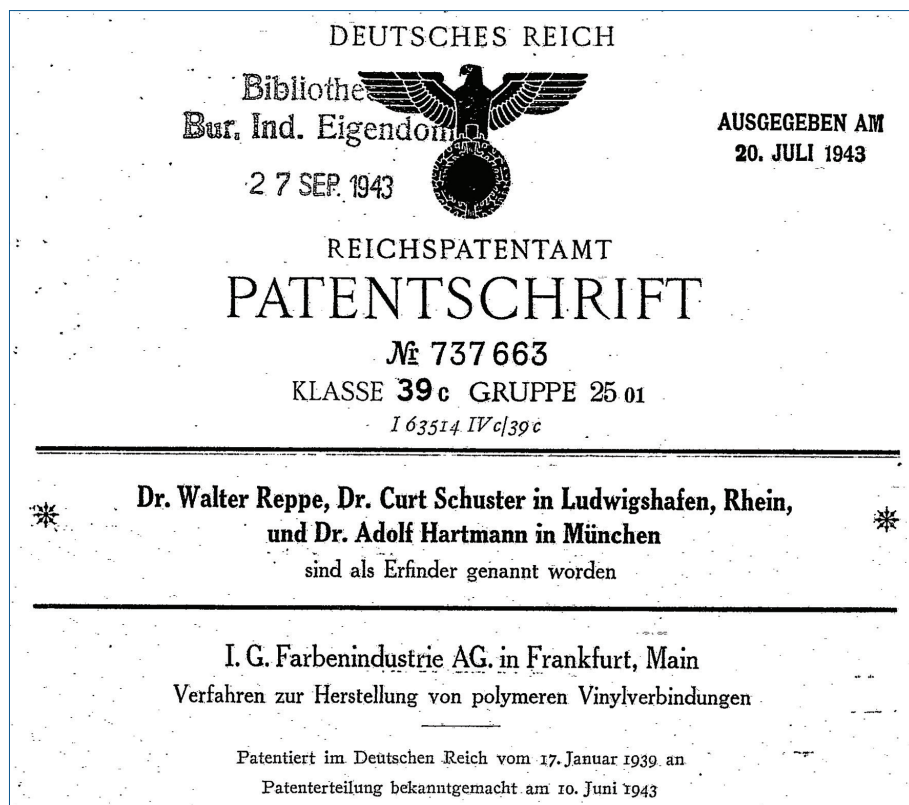


Fig. 7 - Brevetto del polivinilpirrolidone (fonte: European Patent Office)

spiegò questo comportamento facendo riferimento al fatto che potesse avvenire una reazione intramolecolare di Cannizzaro). Il γ -butirrolattone era poi fatto reagire con ammoniaca a 230 °C ottenendo α -pirrolidone. In fine l' α -pirrolidone veniva fatto reagire con l'acetilene in presenza di una parte di sale potassico dell' α -pirrolidone stesso e di acetato di cadmio a 110 °C, ottenendo *N*-vinil pirrolidone con, come scritto da Reppe, "ottima resa".

Il 17 gennaio 1939, a distanza di pochi giorni dal deposito del brevetto dell'*N*-vinilpirrolidone, venne depositato anche il brevetto per la sintesi del polivinilpirrolidone (Fig. 7). Walter Reppe ed i suoi collaboratori avevano infatti scoperto che l'*N*-vinilpirrolidone, ottenuto come sopra, poteva essere polimerizzato facilmente trattandolo con una soluzione acquosa di solfito di sodio [8]. La polimerizzazione poteva essere fatta sia a temperatura ambiente che a caldo, ottenendo una massa incolore simile al vetro; questa era solubile in acqua con rigonfiamento e le soluzioni al 5-10% avevano un'elevata viscosità e buone capacità adesive. Riguardo all'utilizzo, il brevetto riporta usi quali: ausiliario tessile, appretto, ad-

densante, adesivo o legante. Fin qui ci si limitava a potenziali applicazioni in ambito industriale e manifatturiero, ma il 1° settembre del 1939 la Germania nazista invaderà la Polonia, dando il via alla seconda guerra mondiale e, tra le varie conseguenze nefaste che ne deriveranno, la necessità di curare i feriti, sia militari che civili, spingerà l'utilizzo del polivinilpirrolidone verso un nuovo settore: quello sanitario. Trovare plasma in tempo di guerra non era affatto semplice così due farmacologi tedeschi Helmut Weese e Gerhard Hech iniziarono a sperimentare varie sostanze come sostituti del plasma sanguigno, sciogliendo colloidali idrosolubili in soluzioni saline isotoniche [9]. Queste sostanze quali, ad esempio, gomma arabica e alcool polivinilico, presentavano problemi perché o non erano innocue oppure venivano eliminate troppo presto o troppo tardi dall'organismo (come la gomma arabica che restava in ciclo per diverso tempo causando danni al fegato). I due farmacologi scoprirono che era possibile ottenere soluzioni infusionali, utilizzabili come sostituti del plasma sanguigno, aggiungendo polivinilpirrolidone a soluzioni saline isotoniche in una quantità tale che la pressione osmotica colloidale e la viscosità della soluzione corrispondessero a quelle del plasma sanguigno. Questa soluzione poteva essere utilizzata nelle trasfusioni senza preventiva determinazione del gruppo sanguigno e, a detta degli scopritori, senza effetti collaterali. Il nuovo preparato venne chiamato *Periston*, ed il 21 marzo del 1941 venne depositato il brevetto a nome Weese, Hech e Reppe. Un chimico collaboratore di W. Reppe, Curt Schuster, nel maggio del '43 fu arrestato dalla Gestapo [7], probabilmente sospettato di appartenere ad un gruppo che aiutava gli Ebrei e si opponeva al regime nazista. Nel febbraio del '44 fu condannato a tre anni di carcere. I suoi colleghi testimoniarono in suo favore sottolineando il ruolo che lui ebbe nella scoperta del Peri-

densante, adesivo o legante. Fin qui ci si limitava a potenziali applicazioni in ambito industriale e manifatturiero, ma il 1° settembre del 1939 la Germania nazista invaderà la Polonia, dando il via alla seconda guerra mondiale e, tra le varie conseguenze nefaste che ne deriveranno, la necessità di curare i feriti, sia militari che civili, spingerà l'utilizzo del polivinilpirrolidone verso un nuovo settore: quello sanitario. Trovare plasma in tempo di guerra non era affatto semplice così due farmacologi tedeschi Helmut Weese e Gerhard Hech iniziarono a sperimentare varie sostanze come sostituti del plasma sanguigno, sciogliendo colloidali idrosolubili in soluzioni saline isotoniche [9]. Queste sostanze quali, ad esempio, gomma arabica e alcool polivinilico, presentavano problemi perché



ston. Questa testimonianza apparentemente mitigò il peso della condanna, sottolineando l'importanza della scoperta. Dopo la seconda guerra mondiale l'ingresso del polivinilpirrolidone in campo sanitario era ormai avvenuto, ma negli anni Cinquanta vi furono ulteriori sviluppi.

Il 13 marzo del 1952 Herman A. Shelanski, un tossicologo del General Hospital di Filadelfia, depositò il brevetto sulle miscele di polivinilpirrolidone polimerico e alogeni, inventando di fatto lo iodopovidone. Shelanski scoprì che il polivinilpirrolidone, in combinazione con alogeni, e sostanze organiche ed inorganiche che derivano dagli alogeni, riduceva notevolmente la tossicità di questi e gli effetti sensibilizzanti sugli animali, senza influire sull'effetto letale che tali composti alogenati avevano sui microrganismi (batteri, lieviti, muffe, funghi, protozoi e metazoi) [10]. Lo iodopovidone poteva essere preparato semplicemente attraverso vari metodi. Per brevità se ne descrivono due: uno in soluzione e l'altro per via secca.

Il metodo in soluzione consisteva nell'aggiungere una soluzione acquosa di polivinilpirrolidone al reattivo di Lugol (soluzione acquosa di KI e I₂). La soluzione ottenuta conteneva il complesso polivinilpirrolidone-iodio e poteva essere utilizzata così com'era oppure essiccata e la polvere secca risultante usata come tale. Era sconsigliato fare l'inverso e cioè aggiungere il Lugol al polivinilpirrolidone, perché in tal caso si sarebbe ottenuto un precipitato con composizione non costante e difforme. Il metodo a secco consisteva, invece, nel riscaldare una miscela secca di polivinilpirrolidone e iodio mentre la si agitava o si macinava in un mulino a sfere; lo iodio si amalgamava completamente con il polivinilpirrolidone, ottenendo così, in breve tempo, una composizione stabile e omogenea in cui lo iodio era completamente combinato con il polivinilpirrolidone. Dagli anni Cinquanta lo iodopovidone è arrivato sino ai giorni nostri attraversando più di settant'anni di storia e certo con qualche modifica nella formulazione rispetto al brevetto originale. Oggi il polivinilpirrolidone continua ancora ad essere usato in campo farmaceutico, ad esempio come eccipiente, ma anche in altri settori come il cosmetico, negli adesivi e vernici o lubrificanti. È inoltre utilizzato nell'industria alimentare (con il nome E1201), ad esempio come agente chiarifi-

cante e/o edulcorante e negli integratori alimentari. Mi piace però pensare come, dietro al semplice gesto dell'acquisto in farmacia dello iodopovidone, siano legate molteplici vicende che, a ritroso nel tempo, conducono fino al 1862, nel laboratorio del chimico tedesco Friedrich Wöhler, quando questi ottenne per la prima volta il carburo di calcio e da cui tutto ebbe inizio. In fondo il fascino della chimica è anche questo!

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.treccani.it/enciclopedia/ignac-fulop-semmelweis/>
- [2] C. Patriarca, *Rivista di storia della medicina*, 2023, **IV**(LIII), numero 2, 79.
- [3] <https://www.deutsche-biographie.de/gnd118599763.html#ndbcontent>
- [4] https://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=7663
- [5] M.H. Bigelow, *Chem. Eng. News*, 1947, **25**(15), 1038.
- [6] W. Reppe, *Chimica dell'acetilene*, Hoepli Editore, 1952, 2.
- [7] A.S. Travis, *Bull. Hist. Chem.*, 2007, **32**(1), 27.
- [8] W. Reppe *et al.*, *Verfahren zur Herstellung von Vinylpolymerverbindungen*, DE737663, 1943.
- [9] H. Weese, G. Hech, W. Reppe, *Verfahren zur Herstellung von als Blutfluessigkeitsersatz brauchbaren Infusionsloesungen*, DE738994, 1943.
- [10] H. Shelanski, *Mixtures of polymeric N-vinyl pyrrolidone and halogens*, US2739922, 1956.

From a Fossil Synthesis to the Pharmaceutical Industry: the History of Polyvinylpyrrolidone

Among the disinfectants used today there is povidone iodine. This molecule has replaced iodine tincture for years. Its synthesis, however, is closely linked to a polymer, to certain events of the Second World War, and above all to the genius of a German chemist, Walter Reppe, who, at the time, decided to explore areas of chemistry considered dangerous, such as the reaction under pressure of acetylene. This article briefly retraces the history of these discoveries.